

Gastrointestinální stromální nádor – novinky v léčbě

Zdeněk Linke

Onkologická klinika FN Motol, Praha

V indikaci metastatického GIST zůstávají standardem preparáty imatinib, sunitinib, regorafenib. Avapritinib (nový TK-inhibitor) je nově schválen v indikaci 1. linie metastatického GIST s mutací PDGFR D842, ale neprokázal superioritu oproti regorafenibu v celé populaci GIST. Mezi další zajímavé tyrosinkinázové inhibitory patří cabozantinib, pazopanib, ripretinib. Data o efektivitě BRAF blokátorů a imunoterapii anti-PD-1 preparáty jsou zatím velmi omezená. Znovunasazení imatinibu po selhání předchozí léčby imatinibem, sunitinibem a regorafenibem se zdá být efektivní jen minimálně. Doporučený standard 3leté adjuvantní léčby imatinibem pacientů po resekci GIST vysokého rizika nezměnily ani výsledky studie PERSIST s aplikovaným imatinibem v adjuvantní indikaci po dobu 5 let.

Klíčová slova: imatinib, sunitinib, regorafenib, cabozantinib, avapritinib, ripretinib, pembrolizumab, klinická studie PERSIST.

Gastrointestinal stromal tumour: advances in treatment

Imatinib, sunitinib, and regorafenib have remained the standard therapy for metastatic GIST. Avapritinib (a novel TK inhibitor) has been newly approved as the first-line treatment of metastatic GIST with a PDGFR D842 mutation, but has not been shown to be superior compared with regorafenib in the entire GIST population. Other interesting tyrosine kinase inhibitors include cabozantinib, pazopanib, and ripretinib. Data on the efficacy of BRAF inhibitors and immunotherapy with anti-PD-1 drugs have been limited so far. Repeated administration of imatinib after failure of previous treatment with imatinib, sunitinib, and regorafenib appears to have a minimum effect only. The recommended standard of 3-year adjuvant therapy with imatinib in patients after high-risk GIST resection has remained unchanged by the results of the PERSIST clinical trial with a 5-year administration of adjuvant imatinib.

Key words: imatinib, sunitinib, regorafenib, cabozantinib, avapritinib, ripretinib, pembrolizumab, PERSIST clinical trial.

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je nejčastější mezenchymální nádor gastrointestinálního traktu. Jeho aktuální incidence je odhadována minimálně na 10–20 případů na milion osob za rok, prevalence GIST je odhadována na 120–150 případů na milion osob za rok. Gastrointestinální stromální tumor se nejčastěji vyskytuje s mediánem věku okolo 60. roku života a jeho incidence je lehce vyšší u osob mužského pohlaví proti ženským pacientům. Konvenční světelná mikroskopie ve většině případů umožňuje s vysokou mírou jistoty diagnózu gastrointestinálního stromálního tumoru i před konfirmačním imunohistochemickým vyšetřením. Stanovení CD 117 (KIT) je zlatý standard v konfirmaci diagnózy GIST, negativita však tuto diagnózu stoprocentně nevylučuje. Naopak bý-

vá pozitivní i v některých lézích spadajících do diferenciální diagnózy GISTu.

Léčba pokročilého gastrointestinálního stromálního tumoru

Mezi základní premisy léčby pokročilého gastrointestinálního stromálního nádoru patří paliativní indikace v rámci 1. linie léčby aplikace imatinibu. Dle klinické studie fáze II Blankeho a Demetriho (1) – klinická studie B2222 – byla doporučená základní dávka imatinibu 400 mg/den, bylo dosaženo parciálních odpovědí u 53,7%, stabilizace nemoci u 27,9% pacientů (léčebný benefit 81 %) a iniciální progresi přitom jen u 13,6% pacientů. Protože byl zřejmý benefit z eskalace imatinibu na 600, resp. rovnou

800 mg/den při předchozí progresi na imatinibu 400 mg/den, vyvstala otázka, zda by bylo výhodně paušálně začít léčit iniciálně eskalační dávkou – tj. 800 mg/den imatinibem. V klinické studii EORTC – ISG – AGITG (3, 9) byl potvrzen benefit z eskalace imatinibu při progresi, nebyla prokázána efektivita primárně nasazené vysoké dávky imatinibu. V další klinické studii fáze III S0033 (5) byli pacienti randomizováni do ramene s iniciálně nízkou imatinibu 400 mg/den a do ramene s vysokou dávkou imatinibu 800 mg/den. Rozdíly nebyly signifikantní a na podkladě této i předchozí studie je jasné doporučeno iniciálně léčit pokročilou chorobu imatinibem s iniciální dávkou 400 mg/den a až při progresi nemoci teprve eskalaci na 800 mg/den. Další otázkou bylo, zda léčit pacienty léčit i nadále po dosažení

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdeněk Linke, zdenek.linke@fnmotol.cz

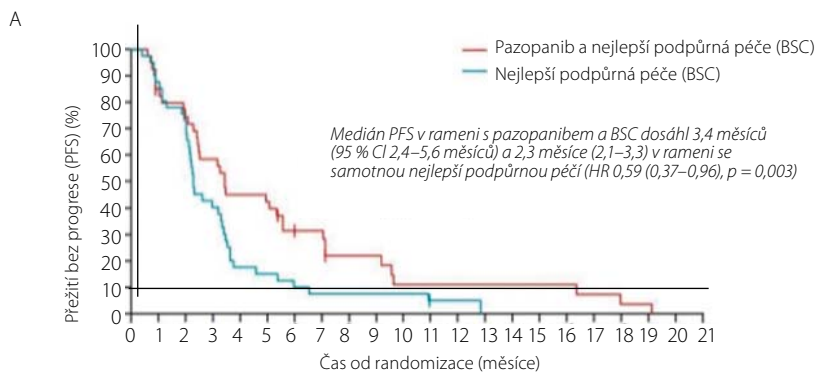
Onkologická klinika FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(5): 226–232

Článek přijat redakcí: 22. 6. 2020

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2020

Obr. 1. Porovnání přežití bez progresce (PFS) u pacientů s vyčerpanou terapií a léčených nejlepší podpůrnou péčí a pazopanibem a pacientů léčených pouhou nejlepší podpůrnou péčí



výrazné léčebné odpovědi, případně kompletní remise nebo raději terapii přerušit a znovu nasadit až při další progresi choroby. Z Blayovy studie fáze III (6, 7, 8) jednoznačně vyplývá, že dojde-li k výrazné léčebné odpovědi (výrazná parciální nebo kompletní léčebná odpověď) u pokročilé metastatické choroby a imatinib je snášen bez větších potíží, pak pacient nemá žádný benefit z přerušení léčby a doporučuje se s léčbou pokračovat do progresce pokročilé choroby nebo do limitujících nežádoucích účinků. Efektivita imatinibu 400 mg/den u ostatních mutací KIT exonů 9, 17 i ostatních raritních mutací včetně KIT receptoru bez mutace („wild“ typ) však nižší, trend benefitu z přežití bez progresce u dávek iniciálně vyšších! Proto je mutace KIT receptoru exonu 9 prediktorem pro nasazení iniciálně eskalované dávky imatinibu – 800 mg/den (10).

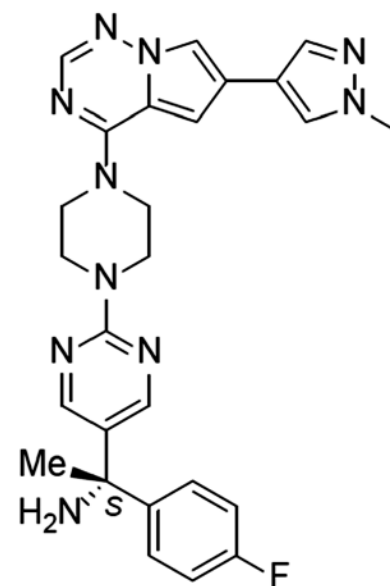
Sunitinib má podepřená data o účinnosti po selhání imatinibu u pokročilého GIST v 2. linii již řady let několika klinickými studiemi. Klinická studie autorů Demetriho a Oosteroma (11) zařadila v poměru 2:1 celkem 312 pacientů; v prvním rameni se sunitinibem byl dosaženo prodloužení času bez progresce na 6,3 měsíců (27,3 týdnů) oproti rameni s placebem, kde byl čas do progresce jen 1,5 měsíce (6,4 týdnů). Výsledky korespondují s daty o přežití v 6. měsíci od započetí studiové léčby – v rameni se sunitinibem po 6 měsících přežívalo 79 % pacientů; v rameni s placebem jen 57 % pacientů. Podobné výsledky prezentoval ve své práci Heindrich a kolektiv (12), kde bylo dosaženo při léčbě sunitinibem u pacientů imatinib rezistentních 8 % léčebných odpovědí a 25 % dalších stabilizací nemoci. Poprvé byla také zde uvedena reportována aktivita sunitinibu u pacientů s pokročilým c-kit wild GIST či GIST s mutací exonu 9 c-kit. Zajímavým zjištěním bylo potvrzení skutečnosti, že sunitinibem in-

dukovaná hypertenze se jeví jako prediktor jeho účinnosti. Jednoleté přežití bez progresce (PFS) dosáhla u pacientů při léčbě sunitinibem a s indukovanou hypertenzí nad 140/90 tlaku krve a nasazenou antihypertenzí terapií celkově 65 % z nich a s mediánem trvání přežití bez progresce (PFS) 74 týdnů, kdežto u pacientů bez primární indukce sunitinibem navozené hypertenze bylo dosaženo 1letého přežití bez progresce (PFS) jen u 22 % z nich, celkově medián trvání PFS pouze 17,2 týdnů.

Pro pacienty s imatinib a sunitinib rezistentním pokročilým GIST je k dispozici další tyrosin-kinázový inhibitor, regorafenib – jeho efektivitu prokazují výsledky klinické studie GRID (13) fáze III. Celkové přežití se významně nelišilo, což bylo ale v souvislosti s cross-over designem studie předpokládáno, celých 85 % pacientů po progresi na placebo bylo převedeno do extenzivní fáze studie s účinným regorafenibem. Další PFS byl opět pozorován i v následné skupině cross-over po progresi na placebo s aplikovaným regorafenibem!

Crenolanib (ARO 002 nebo CP 868–956) je další biologický přípravek (14) – inhibitor PDGFR, ve který je vkládána naděje účinnosti u jinak rezistentních GIST s nepříznivou mutací D842 v PDGFRa genu exonu 18. Jiné než D842 mutace exonu 18 jsou vůči léčbě imatinibem, sunitinibem i regorafenibem relativně senzitivní, mutace D842 je však absolutním prediktorem inefektivity těchto tří preparátů! Medián celkového přežití u těchto prognosticky značně nepříznivých forem nemoci GIST je velmi zkrácen a činí méně než 12 měsíců od diagnózy! Celkem 20 předléčených pacientů s GIST bylo léčeno různými dávkami crenolanibu a bylo u 5 z 16 hodnotitelných pacientů dosaženo léčebného benefitu – 2x dosažena parciální remise a 3x sta-

Obr. 2. Biochemický vzorec avaprinibu

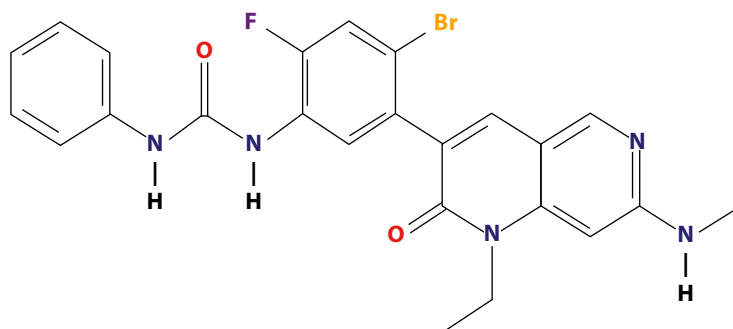


bilizace nemoci (31 %). V současné době probíhá enrolment do klinické studie fáze 2 u pacientů s pokročilým GIST s PDGFR mutací D842 – do srpna 2020 je v plánu zařazení 120 subjektů s randomizací 2:1 do ramene 3x denně crenolanibu 100 mg p.o. a do ramene s placebem.

Dále u vzácných forem GIST KIT negativních s mutací PDGFR D842 při imatinib a sunitinib inefektivitě byla aplikována monoklonální protilátka olaratumab (IMG-3G3) (15). Olaratumab byl dávkován 20 mg/kg v 14denním intervalu. Jediná data prezentovaná autory zmiňovala fakt, že pacienti s PDGFRa mutací (N=7) ve studii participovali s mediánem 32,1 měsíců (5,0–35,9 měsíců), kdežto u pacientů s PDGFRa wild typem (N=14) byl medián participace ve studii 6,1 měsíců (5,7–6,3 měsíců). Rovněž probíhaly v posledních 3 letech iniciální klinické studie většinou iniciálních fází 1 s využitím PI3K inhibitorů (16) a MEK inhibitorů (17), výsledky nebyly reportovány.

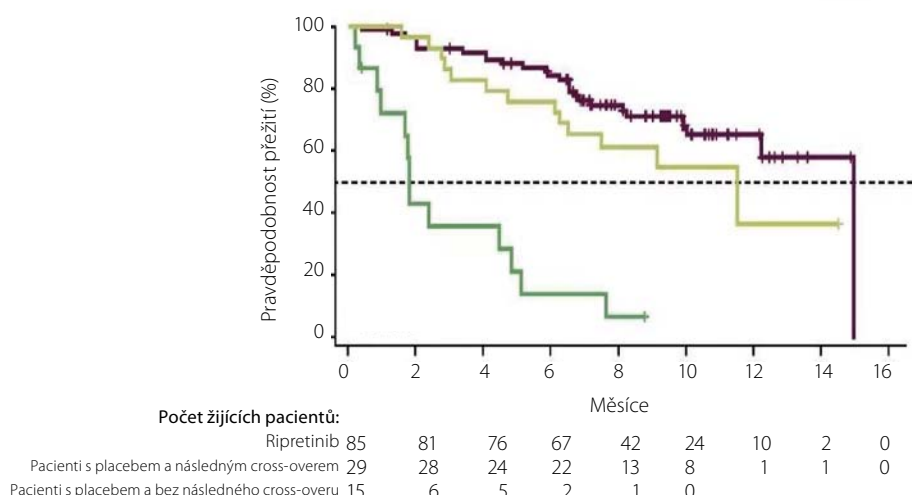
Otevřená studie fáze II PAZOGIST (18) prokázala u případů GIST s kompletně vyčerpanou systémovou terapií zlepšení mediánu přežití bez progresce (PFS) skupiny s léčbou pazopanibem. Pacienti s imatinib a sunitinib refrakterním pokročilým GIST byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene s pazopanibem (N=40) a do ramene s placebem (N=41). V rameni s pazopanibem bylo dosaženo trvání 4měsíčního PFS u 45,2 % pacientů, kdežto v rameni a s placebem jen u 17,6 % pacientů, celkově v rameni s pazopanibem PFS bylo reportováno 3,4 měsíců, v rameni

Obr. 3. Biochemický vzorec ripretinibu



Obr. 4. Medián celkového přežití (OS) u pacientů léčených ripretinibem, pacientů s podáváním původně placebo a po progresi léčených následně ripretinibem a pacientů na placebo aplikaci bez cross-over terapie ripretinibem

	Medián celkového přežití (OS – měsíce)	95 % CI
Ripretinib	15,1	(12,3–15,1)
Pacienti s placebem a následným cross-overem	11,6	(6,3 – NE)
Pacienti s placebem a bez následného cross-overu	1,8	(0,9–4,9)



s placebem 2,3 měsíců (obr. 1), navíc pacienti v rameni s placebem měli možnost switch do otevřeného ramene s pazopanibem a i tito pacienti pak na terapii pazopanibem dosáhli PFS opět 3,5 měsíců.

V rámci akademické klinické studie fáze II CABOGIST byli zařazeni pacienti s imatinibem a sunitinibem rezistentním GIST (19), tito byli léčeni tyrosinkinázovým inhibitorem kabozantinibem, a to v denní dávce 60 mg denně. Mezi 2/2017 až 8/2018 bylo zařazeno 50 takových pacientů, v 12. týdnu léčby nemělo potvrzenou progresi 30 pacientů (tj. PFS 12. týden 60%). Celkem 7 pacientů dosáhlo parciální remise (PR 14%), 33 pacientů dosáhlo stabilizace choroby (66%), tj. celkově klinická kontrola choroby (PR + SD) byla dosažena až v 80%, primární progresi byla potvrzena jen u 9 pacientů (PD 18%). Nejčastějšími

nežádoucími účinky kabozantinibu byly průjem, hand-foot syndrom, únava, hypertenze, ztráta hmotnosti a mukositida. Klinická studie potvrdila svůj primární cíl – procento pacientů v léčbě a bez progresi ve 12. týdnu participace ve studii nad 40 % – bylo prezentováno, že 24 z 41 (58,5%) pacientů bylo prosto progresi ve 12. týdnu léčby. Z hlediska použitelnosti kabozantinibu však autoři doporučují další, rozsáhlejší klinickou studii fáze 3.

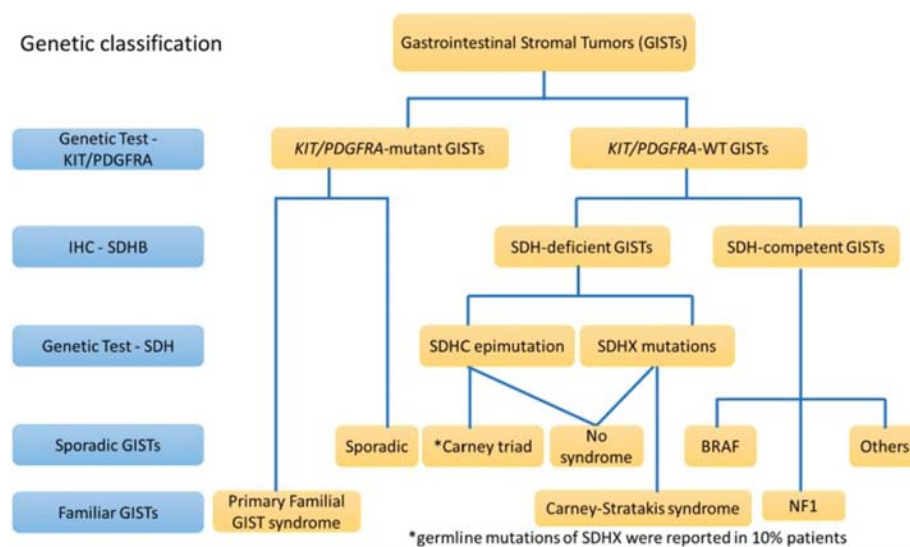
Novým tyrosinkinázovým blokátorem KIT/PDGFR je BLU-285 – avapritinib (obr. 2), který byl užít ve studii fáze 1 a následné extenzi. Celkem 116 pacientů bylo BLU-285 léčeno, maximální tolerovaná dávka byla 400 mg/den, doporučenou dávkou pro další studie vyšších fází je 300 mg/den (20). Pacienti museli být předléčeni minimálně imatinibem, a to s progresí při

léčbě. U 31 pacientů byla potvrzena nepříznivá mutace PDGFRa D-842; u této skupiny pacientů bylo dosaženo u 1 pacienta kompletní remise, u 21 pacientů parciální remise a u 9 pacientů stabilizace choroby, tj. léčebný benefit nastal u všech pacientů, 12měsíční přežití bez progresi (PFS) dosáhlo 78%! V rámci skupiny 30 pacientů s KIT mutací bylo dosaženo horších výsledků – u 5 pacientů byla potvrzena parciální léčebná odpověď, u 18 pacientů stabilizace choroby, medián PFS 11,5 měsíců.

Tyrosinkinázový blokátor BLU-285 – avapritinib – je nově k dispozici pod trade name Ayavakit, 10. 1. 2020 byl avapritinib schválen pro léčbu metastatického GIST s mutací PDGFR. U 5–10 % pokročilých GIST je detekována mutace PDGFR, ve studii NAVIGATOR (21) bylo zařazeno 43 pacientů s mutací PDGFR v exonu 18. V těchto jinak dosti nepříznivých případech bylo dosaženo 84 % léčebných odpovědí (response rate) – u 34 pacientů (79 %) bylo dosaženo parciální remise a u 3 pacientů (7 %) kompletních remisí! U dalších 5 pacientů (12 %) bylo dosaženo stabilizace choroby a jen u 1 pacienta z 43 zařazených došlo k primární progresi choroby. Navíc – pro podskupinu velmi nepříznivých případů se specifickou mutací PDGFR D842V bylo dosaženo 8 % kompletních léčebných odpovědí a 82 % parciálních léčebných odpovědí (RR 90 %)!

V otevřené klinické studii fáze 3 VOYAGER bylo celkem 476 pacientů (s progresí pokročilého GIST na minimálně 2 liniích léčby tyrosinkinázovými blokátory bez předchozí léčby regorafenibem) randomizováno do 2 léčebných ramen léčby – 240 pacientů do ramene s avapritinibem a 236 pacientů do ramene s komparátorem regorafenibem (22). Dávkování bylo obvyklé – avapritinib 300 mg/den bez přerušení, dle tolerance možnost eskalace na 400 mg/den, regorafenib 160 mg/den 1.–3. týden a 1 týden s pauzou bez medikace. Medián přežití bez progresi (PFS) byl v obou ramenech podobný a rozdíl obou ramen nebyl signifikantní – 4,2 měsíce v rameni s regorafenibem a 5,6 měsíce v rameni s regorafenibem. Počet dosažených léčebných odpovědí (ORR) byl signifikantně vyšší v rameni s avapritinibem – 17 % – oproti rameni s regorafenibem – 7 %. Profil toxicity avapritinibu byl velmi příznivý, většinou se jednalo o nevýznamné toxicity 1.–2. stupně, jednalo se o nauzeu (63 %), únava (58 %), anémie (49 %), periorbitální otoky (42 %), průjem (40 %), zvracení

Obr. 5. Současná navrhovaná genetická klasifikace – dělíci GIST na nádory KIT mutované (sporadický a primární familiální GIST) a nádory KIT nemutované – wild types – sukcinátdehydrogenáza – deficientní formy a sukcinátdehydrogenáza – kompetentní formy



Obr. 6. Rozdělení na riziková stadia GIST dle Miettinen a Lasoty 2006 – pravděpodobnost relapsu bez adjuvantní léčby – rozdělení v závislosti na velikosti primárního tumoru, mitotického indexu a primární lokalizaci tumoru

Velikost nádoru (cm)	Mitotická aktivita – počet mitóz na 50 HPF	Žaludek	Duodenum	Jejunum a ileum	Konečník
≤ 2	≤ 5/50	0 %	0 %	0 %	0 %
≤ 2	> 5/50	0 %	50 % (vysoké)	-	54 % (vysoké)
3–5	≤ 5/50	1,9 % (velmi nízké)	4,3 (nízké)	8,3 % (nízké)	8,5 % (nízké)
3–5	> 5/50	16 % (střední)	73 % (vysoké)	50 % (vysoké)	52 % (vysoké)
6–10	≤ 5/50	3,6 % (nízké)	24 % (střední)	34 % (vysoké)	57 % (vysoké)
6–10	> 5/50	55 % (vysoké)	85 % (vysoké)	86 % (vysoké)	71 % (vysoké)
> 11	≤ 5/50	12 % (střední)	52 % (vysoké)	34 % (vysoké)	57 % (vysoké)
> 11	> 5/50	86 % (vysoké)	90 % (vysoké)	86 % (vysoké)	71 % (vysoké)

(40 %), nechutenství (38 %), zvýšené slzení (33 %), periferní otoky (33 %) a zhoršení paměti (29 %). Pouze u 2 % pacientů léčených avapritinibem byly pozorovány nežádoucí účinky léčby 3.–4. stupně – nejčastěji pak anémie, hypofosfatemie, hyperbilirubinémie, průjem a neutropenie. Nežádoucí účinky léčby byly jako hlavní důvod pro ukončení terapie v rameni s avapritinibem u 8,3 % pacientů. Z důvodu neprůkazu signifikantní výhody v parametru PFS nebyl v 4. a vyšší linii FDA avapritinib zatím doporučen k užití.

V další zajímavé studii byli zařazeni pacienti dobré výkonnosti WHO 0–2 s progresí choroby při léčbě imatinibem, sunitinibem a regorafenibem. Randomizace byla v poměru 2:1 ve prospěch ramene s ripretinibem oproti placebo, ripretinib (obr. 3) byl aplikován v dávce 150 mg denně v jedné denní dávce, bez přerušení. Ripretinib zde demonstroval u předléčených pacientů 85 % redukcí rizika progresie choroby nebo úmrtí oproti

placebo (HR, 0,15, $P < 0,0001$). Ripretinib dosáhl 9,4 % léčebných odpovědí oproti 0 % léčebných odpovědí v rameni s placebem ($P = 0,0504$), signifikantně ripretinib prodloužil přežití bez progresie (PFS) na 6,3 měsíců oproti přežití bez progresie v rameni s placebem – 1,0 měsíců; tím dosáhl průkazu ve výhodě v porovnávání prvotním cílem klinické studie. Nejpodstatnější byl však jednoznačný benefit z hlediska přínosu celkového přežití (OS) – v rameni s ripretinibem bylo dosaženo 15,1 měsíců celkového přežití oproti 6,6 měsícům v rameni s placebem (HR 0,36, $P = 0,0004$) – z toho pacienti původně na placebo s následným cross-over nasazením ripretinibu po progresi na placebo 11,6 měsíců, pacienti bez cross-over a bez léčby ripretinibem pouze 1,8 měsíců (nutno však podotknout, že v této skupině se jednalo o fulminantně progredující pacienty) (obr. 4). Ripretinib je dobře tolerován – nežádoucí účinky speciálního zájmu byly pozorovány u 44 %

pacientů v rameni s ripretinibem a u 19 % s placebem. Nežádoucí účinky speciálního zájmu 3.–4. stupně byly pozorovány u 5 % pacientů, jednalo se o anémii, břišní bolest, hypertenzi. Kromě léčby refrakterního GIST probíhají klinická zkoušení ripretinibu v léčbě mastocytózy i dalších malignit.

Pokročilé GIST případy jsou v 15 % s wild formou KIT – tyto jsou často SDH – deficientní (sukcinát dehydrogenáza). V těchto případech se v naprosté většině případů jedná o zárodečnou SDH mutaci, dochází k hromadění sukcinátu, tím dochází k aktivaci produkce HIF – 1 α (hypoxia-inducible factor), tím k indukci hypoxie a tumorogeneze. Tyto formy GIST se častěji objevují u dětských či adolescentních pacientů, jsou charakterizovány nižší efektivitou imatinibu, častějším postižením lymfatických uzlin a peritonea, na druhou stranu se jedná často o relativně indolentní průběhy nemoci, bývají často spojeny s plicními chondrohamartomy, paragangliomy, tumory štítné žlázy a nadledvin v rámci Carney-Stratakis syndromu (24). V případě wild KIT SDH – kompetentních GIST (obr. 5) se často jedná o záchyt mutací v rámci signalizačních drah BRAF či NF-1. Gen NF-1 podmiňuje tvorbu neurofibrominu v případech neurofibromatózy 1. NF1 negativně reguluje i signalizační dráhu RAS-RAF-MEK-ERK. Nádory KIT/PDGFR wild NF1 pozitivní jsou často indolentní, malých rozměrů, nízké mitotické aktivity, nízkým rizikem recidiv a metastazování; s výjimkou duodenálních GIST naopak s vysokým mitotickým indexem a vysokým rizikem metastazování. Jsou zatím izolované case reporty o efektivitě BRAF mutovaných předléčených pacientů s GIST – byly užity sorafenib, dabrafenib i vemurafenib, jednalo se o velmi nízké počty pacientů s PFS mezi 3–9 měsíci (25).

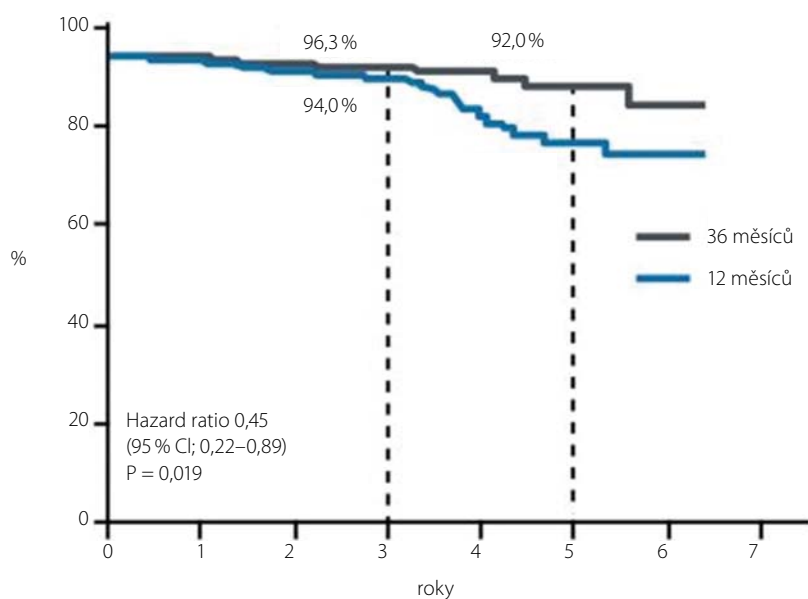
Informací o aplikaci anti-PD-1 a anti-PD-L1 imunologických preparátů je u refrakterních GIST velice málo (26). V současné době probíhá nábor do klinické studie fáze 2 u imatinib, sunitinib, regorafenib rezistentních GIST, kde je aplikována kombinace pembrolizumabu (anti-PD-1 protilátka) a epacadostu – tj. inhibitor indoleamine 2,3-dioxygenázy-1 (IDO-1). Předtím byly ještě k dispozici data kombinace pembrolizumabu (anti-PD-1 protilátka – 200 mg i.v. 1x za 3 týdny) a metronomického cyklofosfamidu (50 mg p.o. 2x denně 1 týden a 1 týden pauza) u 57 pacientů s vyčerpanou terapií sarkomů měkkých tkání a GIST – 6 měsíců bez progresie bylo pozorováno u 0 % leiomyosarkomů, 0 %

Obr. 7. Srovnání benefit 3letá adjuvantní léčba imatinibem versus 1letá adjuvantní léčba imatinibem dle charakteristik primárního nádoru a pacientů

Podskupina		HR (95 % CI)	12 měsíců	36 měsíců	12 měsíců	36 měsíců
Velikost nádoru						
≤ 10 cm		0,51 (0,33–0,80)	120	99	55	29
> 10 cm		0,63 (0,42–0,96)	78	98	42	45
Lokalizace						
žaludek		0,64 (0,39–1,06)	97	105	33	28
ostatní		0,58 (0,40–0,85)	101	92	64	46
Počet mitóz na 50 HPF dle lokálního hodnocení						
≤ 10		0,97 (0,60–1,55)	100	109	32	38
> 10		0,36 (0,23–0,57)	85	69	59	28
Počet mitóz na 50 HPF dle centrálního hodnocení						
≤ 10		0,77 (0,49–1,20)	121	135	39	33
> 10		0,46 (0,30–0,71)	77	60	57	39
Mutace nádoru						
<i>KIT</i> exon 1		0,51 (0,35–0,74)	129	127	65	47
<i>KIT</i> exon 9		0,71 (0,29–1,79)	12	14	9	10
<i>PDGFRA</i> D842		0,82 (0,22–3,06)	22	19	5	4
jiné		0,59 (0,20–1,68)	25	18	11	5
Věk, rok						
≤ 65		0,67 (0,46–0,99)	121	135	52	50
> 65		0,52 (0,31–0,85)	78	63	45	24
Ruptura tumoru před/během operace						
ne		0,51 (0,35–0,75)	164	154	73	45
ano		0,72 (0,42–1,24)	35	44	24	29

favorizuje 36 měsíců favorizuje 12 měsíců

Obr. 8. Srovnání zlepšení celkového přežití (OS) v rameni s 36měsíční adjuvancí proti rameni s 12měsíční adjuvancí ve studii SSG XVIII/AIO



pleomorfních sarkomů, 11,1 % GIST a 14,9 % ostatních tumorů.

O možnosti znovunasazení imatinibu po předchozím selhání imatinibu a sunitinibu klinická studie RIGHT (27). Autoři sice reportují signifikantní prodloužení PFS v rameni s imatinibem proti placebo – 1,8 měsíců proti 0,9 měsíců ve prospěch pacientů s imatinibem, nicméně v absolutní době tento rozdíl činí pouhých 25 dnů. Opětně nasazený imatinib neprodloužil celkové přežití, maximálně je proti rameni s placebem

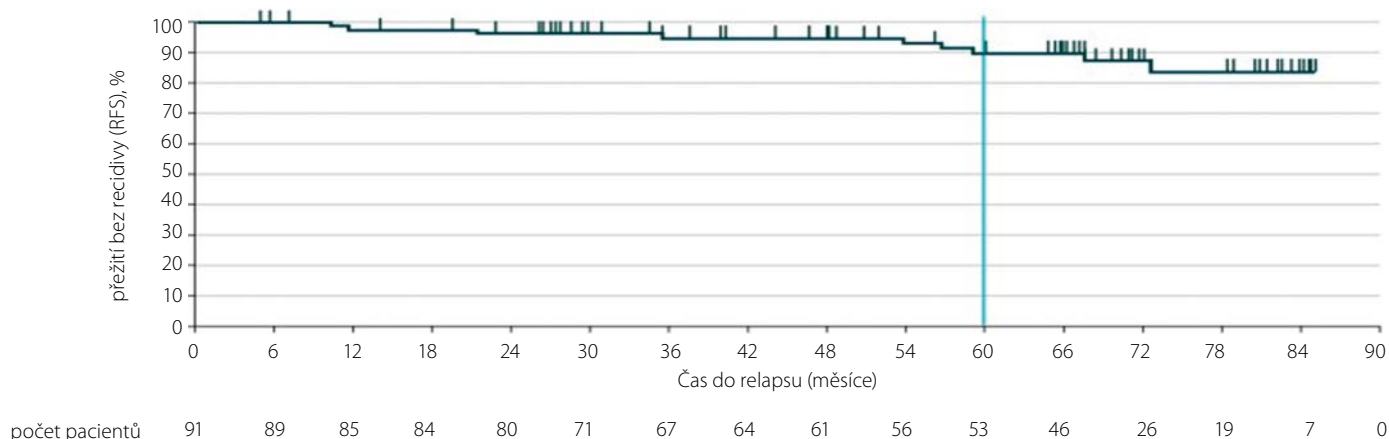
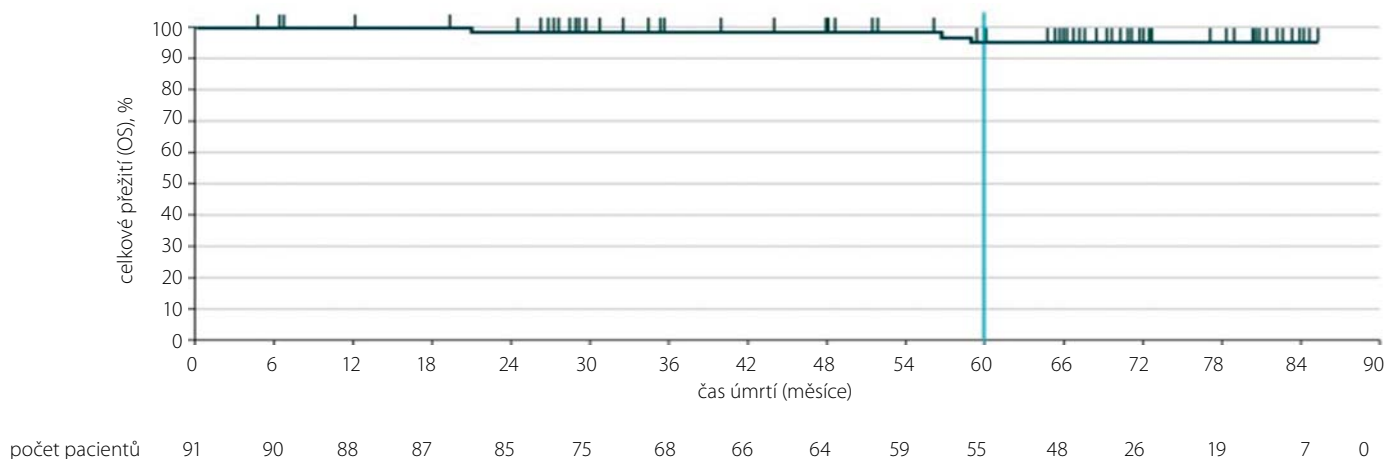
dokumentována lepší kvalita života u pacientů v rameni se znovunasazeným imatinibem.

Pochopitelně lze individuálně zvážit v průběhu jakékoli linie paliativní systémové léčby chirurgickou resekci či nechirurgickou intervenci – radiofrekvenční ablaci (RFA), a to v případě fokální a izolované progresi generalizované choroby, nicméně většinou jde jen o krátké oddálení následné systémové progresie (prodloužení PFS okolo 3–6 měsíců), neovlivní však prodloužení celkového přežití.

Souhrn adjuvantní léčby rizikových stadií GIST

Primární léčbou by měla být radikální chirurgická resekce. Standardem pro pacienty s radikální chirurgickou resekci byla observace a dispenzarizace, s ohledem na dobrý paliativní efekt imatinibu u metastatické choroby se však dal předpokládat benefit z adjuvantní léčby, a to zejména u skupiny pacientů s vysokým rizikem recidivy. Základem pro stanovení míry rizika recidivy nádoru jsou zejména velikost primárního nádoru a počet mitóz při histologickém vyšetření nádoru. Byly definovány 4 stupně rizika recidivy – velmi nízké, nízké, střední a vysoké dle Fletchera. Protože se ale ukázalo, že gastrické GIST jsou obecně méně rizikové a extragastrické GIST naopak rizikovější (zejména duodenální a rektální GIST), byla navržena modernější klasifikace rizika dle Miettineny, která reflektuje nejen velikost a mitotický index tumoru, ale na rozdíl od Fletcherova dělení i primární lokalizaci tumoru (obr. 6). Riziko recidivy výrazně zvyšuje i peroperační ruptura pseudokapsuly tumoru.

Klasifikace GIST dle WHO je nejnovější klasifikace a odpovídá z velké části Miettinenovu dělení; nicméně stran úvahy o adjuvantní aplikaci jsou rozhodující dvě výše zmíněná dělení rizika GIST. Dalšími rizikovými faktory kromě zmíněné velikosti nádoru, jeho mitotické aktivity, primární lokalizace je i ruptura pseudopouzdra během operace.

Obr. 9. Křivky přežití bez recidivy (RFS) a celkového přežití (OS) v rámci 5leté léčby imatinibem u pacientů s resekováným high-risk GIST, klinická studie PERSIST**A | Přežití bez recidivy (RFS)****C | Celkové přežití (OS)**

Prvními významnými studiemi s adjuvantní léčbou imatinibem byly studie ACOSOG Z9000 a ACOSOG Z9001.

Klinická studie fáze 2 U.S. Intergroup ACOSOG Z9000 byla otevřená, jednoramenná klinická studie (28). V rámci této studie bylo léčeno 107 pacientů s vysokým rizikem, pacienti absolvovali roční adjuvantní terapie imatinibem s iniciální dávkou 400 mg/den. V průběhu 3 let bylo dosaženo jednak cancer related celkové přežití (OS) v 1. roce, v 2. roce, resp. v 3. roce od ukončení adjuvantní léčby imatinibem 99 %, 97 %, resp. 97 %. Přežití bez známek recidivy (RFS) dosáhlo ve 1. roce, v 2. roce, resp. v 3. roce 94 %, 73 %, 61 %. V porovnání s historickými kontrolou, kde 2leté celkové přežití (OS) dosahovalo u subjektů s vysokým rizikem jen 50 %, imatinib prokázal předchozí hypotézu o snížení rizika recidivy u radikálně resekováných rizikových případů KIT pozitivních nádorů při následné adjuvantní aplikaci imatinib mesylátu.

Na základě těchto výsledků byla koncipována další klinická studie fáze III ACOSOG Z9001 (29). Bylo zařazeno 708 pacientů s primárním nádorem GIST nad 3 cm s expresí KIT receptoru, kteří byli randomizováni do dvojité slepé studie – do prvního ramene s účinným imatinibem a aplikací 1 rok nebo do druhého ramene s ročním placebem. Analýza zařazených pacientů prokázala zastoupení pacientů bez recidivy v 1. roce (jednoroční RFS) v rameni s účinným imatinibem 97 %, kdežto v rameni s placebem dosahoval pouze 83 %, hazard ratio dosahoval 0,325 (95 % CI 0,198 – 0,534) ($p = 0,00014$). Rozdíl v celkovém přežití (OS) však potvrzen nebyl.

Následovala zcela zásadní studie fáze 3 s adjuvantní aplikací imatinibem – skandinávsko-německá studie SSG XVIII/AIO (30). Jednalo se o otevřenou, multicentrickou, randomizovanou studii, která porovnává přínos krátké adjuvance imatinibem (12 měsíců) oproti dlouhodobé adjuvanci imatinibem (36 měsíců). Do každého

ramene bylo zařazeno 200 pacientů středního a vysokého rizika. Přežití bez rekurence (RFS) bylo v ITT populaci signifikantně lepší v rameni s dlouhou adjuvancí oproti krátké adjuvanci v 3. roce – 86,6 % versus 60,1 % ($P < 0,0001$) – a stejný trend zůstává signifikantně lepší i v 5. roce sledování – 65,6 % versus 47,9 % ($P < 0,0001$) (medián follow-up byl 54 měsíců). Výhoda stran prodloužené 36měsíční adjuvance byla pozorována ve všech hodnocených parametrech – největší výhoda byla u tumorů s vysokými mitózami ($< 10/50\text{HPF}$), u tumorů s C-KIT mutovaným exonem 11, nesignifikanční výhody byly celkem neočekávaně i u prognosticky nepříznivých tumorů s mutací C-KIT exonů 9, 13 a 17 (obr. 7).

Naprostě přesvědčivě však vychází v této studii srovnání celkového přežití obou ramen v ITT populaci – v 3. roce sledování byl rozdíl ještě malý – v rameni s 12měsíční adjuvancí imatinibem přežilo 94,0 % pacientů, kdežto v rameni s 36 měsíční adjuvancí 96,3 % pacien-

tů, ale k výraznějšímu rozdílu v celkovém přežití dochází v 5. roce sledování – v rameni s 12měsíční adjuvancí imatinibem přežilo v 5. roce 81,7% pacientů, kdežto v rameni s 36měsíční adjuvancí 92,0% pacientů ($P = 0,019$) (obr. 8). Tento výsledek se stal dnes doporučovaným standardem, tj. tříletá adjuvantní aplikace imatinibu 400 mg/den u pacientů po radikální resekcí vysoce rizikového GIST.

Klinická studie EORTC 62024 je další adjuvantní otevřená klinická studie (31) porovnávací pacienty středního a vysokého rizika po radikální resekcí GIST, kteří buď byli léčeni 24 měsíců adjuvantní aplikací imatinibu 400 mg/den nebo byli po radikální chirurgii jen dispenzarizováni. Primárním cílem je zhodnocení celkového přežití (OS), sekundárními cíly jsou poté bezpečnost a přežití bez progresu (RFS). Z výsledků byly prezentovány výsledky 3letého a 5letého přežití bez relapsu – 3letý RFS v rameni s imatinibem dosáhl 84%, kdežto v rameni s pouhou pooperační observací 66%, ale tento rozdíl již zdaleka nebyl tak markantní v 5 letech od započetí adjuvancí, tehdy 5letý RFS v rameni s imatinibem dosáhl

69% a v rameni s observací 63%. Celkové přežití (OS) v 5 letech sledování dosáhlo v rameni s 2letou adjuvancí imatinibem 77%, v rameni s observací 73%, rozdíl nesignifikantní!

V rámci adjuvantní léčby vysoce rizikových gastrointestinálních stromálních tumorů lze aktuálně uvést pouze klinickou studii PERSIST. Jednoramenná studie PERSIST (32) fáze 2 zařazovala pacienty po resekcí vysoce rizikového GIST, imatinib byl pooperačně nasazen v adjuvantní indikaci na dobu 5 let. Oproti klinické studii SSGXIII bylo 5leté přežití ještě lehce, ale nesignifikantně vyšší – dosáhlo 95%, 5leté přežití bez relapsu (RFS) dosáhlo 90%, 8leté přežití bez relapsu dosáhlo 81% (obr. 9). Přesto 5letá adjuvance imatinibem nebyla autoritami EMA a FDA doporučena a zůstává v platnosti doporučení délky adjuvantní léčby imatinibem pro vysoce riziková stadia GIST po dobu 3 let!

Dosavadní studie o adjuvantní či neoadjuvantní aplikaci imatinibu plně opravňují jeho užití v adjuvantním podání u skupiny vysoce rizikových případů, ukazuje na přínos i u skupiny pacientů středního rizika. Ruptura

pseudopouzdra tumoru výrazně zvyšuje riziko recidivy během 5 let, a to až na 80–100% případů. U mikroskopicky neradikální resekcí R1 může být reexcize individuálně zvážena – 5leté riziko lokálního relapsu je po R1 resekcí reportováno 27,8% případů, kdežto po mikroskopicky radikální resekcí R0 je 5leté riziko lokálního recidivy 9%. Eskalace adjuvance imatinibem na 800 mg/den u nepříznivé mutace KIT receptoru v exonu 9 má sice formální předpoklad na vyšší efektivitu, ale není podpořena klinickými daty. I další nepříznivé mutace KIT receptoru v exonu 13 a 17 či receptoru PDGFR v exonu 12 a 14 mají předpoklad při nižší efektivitě imatinibu v paliativní indikaci i významně nižší efektivitu imatinibu v adjuvantní indikaci. Stejně tak je dokumentována i nižší efektivita adjuvantní aplikace imatinibu je u pacientů s wild typem KIT receptoru, kde je předpoklad sekundárních mutací. Přesto i v těchto případech by měla být zvážena standardní 3letá adjuvantní léčba imatinibem. Adjuvance imatinibem je pravděpodobně zcela zbytečná u pacientů s vzácnou D842 receptoru PDGFR.

LITERATURA

1. Blanke C, Demetri G, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *NEJM* 2002; 347: 472–480.
2. Data on file, Novartis UK Ltd. Study No STI571B2222. Open, randomized, phase II study of Glivec in patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit. Report 15th December 2003.
3. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumor with high a low dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
4. Bouchet S, Poulette S, Titier K, et al. Relationship between imatinib trough concentration and outcomes in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours in a real-life setting. *European Journal of Cancer* 2016; 57: 31–38.
5. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CID, Bramwell V. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST: Phase III Sarcoma Group Study S0033 (abstract 9005). *Proc ASCO* 2004; 23: 815.
6. Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastro-intestinal stromal tumor are predicted by different prognostic factors, an eortc-isg-agitg study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795–804.
7. Blay JY, Le Cesne A, et al. Prospective Multicenter Randomized Phase III Study of Imatinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Comparing Interruption Versus Continuation of Treatment Beyond 1 Year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 25: 1107–1113.
8. Rios M, La Cesne A, et al. Interruption of imatinib in GIST patients with advanced disease after one year of treatment: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long term survival. *ASCO Ann Meet* 2007, abstract 10016.
9. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta –

- metaanalysis based on 1.640 patients. *ASCO Ann Meet* 2007, abstract 10004.
10. Cioffi JP, et al. Higher Imatinib Dose Better in GIST Pts with Mutation Exon 9. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
11. Demetri GD, van Oosterom AT, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 6736–6746.
12. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Sunitinib response in imatinib – resistant GIST correlates with KIT and PDGFR mutation status. *J Clin Oncol* 2006; 24: 9502.
13. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Joensuu H, Maki RG, Rutkowski P, Hohenberger P, Gelderblom H, Leahy MG, von Mehren M, Schöffski P, Blackstein ME, Le Cesne A, Badalamenti G, Xu J-M, Nishida T, Laurent D, Kuss I, Casali PG, on behalf of GRID Investigators: Randomized Phase III Trial of Regorafenib in Patients (pts) with Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Progressing Despite Prior Treatment with at least Imatinib (IM) and Sunitinib (SU): The GRID Trial.
14. Von Mehren M, Tetzlaff ED, Macaraeg M, Davis J, et al. Dose escalating study of crenolanib besylate in advanced GIST patients with PDGFR D842V activating mutation. *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl. 15):
15. A Study of olaratumab (IMC-3G3) in Previously Treated participants with Unresectable an/or metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01316263>.
16. A Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination With GDC-0941 When Administered Daily in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0133184>.
17. A Study Evaluating GDC-0980 Administered Once Daily in Patients With Refractory Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT000997765>.

18. Olivier M, Cropet C, Toulmonde M, Péro D, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase trial 2. *Lancet Oncol* 2016; 17: 632–641.
19. Schöffski P, Mir O, Kasoer B, Papai Z, Blay J-Z, Italiano A: Activity and safety of cabozantinib in patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: EORTC phase II trial 1317 CaboGIST. *J Clin Oncol* 2019, 37(Suppl. 15).
20. Heinrich M, Jones RL, von Mehren M, et al. Clinical activity of BLU-285 a highly potent and selective IT/PDGFRα inhibitor designed to treat gastrointestinal stromal tumor (GIST). Oral presentation at: Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 2017 Annual Meeting. November 8–11, 2017; Maui, Hawaii.
21. <https://www.gistsupport.org/treatments/clinical-trials/navigator-trial-avapritinib-results/>
22. A clinical trial of avapritinib versus regorafenib (Stivarga®) for people with advanced GIST that has progressed following first-line treatment with imatinib (Gleevec®) and one or two additional treatment regimens (third-line or fourth-line GIST). <https://www.blueprintclinicaltrials.com/clinical-trial/voyager/#about-arrowPhase3>.
23. Study of DCC-2618 vs Placebo in Advanced GIST Patients Who Have Been Treated With Prior Anticancer Therapies (IN-VICTUS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353753>.
24. <https://www.gistsupport.org/about-gist/sdh-deficient-amp-wildtype-gist/>.
25. Falchook GS, et al. BRAF Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor: First report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget* v. 2013; 4(2).

Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz