

Léčba pokročilého gastrointestinálního stromálního nádoru

Zdeněk Linke, Jana Prausová

Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol, Praha

Článek se zabývá možnostmi terapie gastrointestinálního stromálního nádoru – jednoho z prvních solidních nádorů, u kterého byla chemická a radiační léčba zcela vytlačena cílenou biologickou léčbou. Primární „target“ léčbou u pokročilého inoperabilního gastrointestinálního stromálního nádoru představuje imatinib mesylát. Kromě přehledu klinických studií a léčebných výsledků odpovídá i na kontroverzní otázky – iniciální dávka imatinibu, prediktivní faktory, které možná povedou ke standardní primární eskalaci dávky, dále otázka pokračování v léčbě i po dosažení kompletní remise. Článek také poukazuje na další možnosti pokračování v biologické cílené terapii i po selhání imatinibu – užití sunitinibu, nilotinibu, mTOR.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální nádor, imatinib, nilotinib, mTOR inhibitor.

Treatment of gastrointestinal stromal tumours

The article deals with possibilities of gastrointestinal stromal tumour therapy – one of the first solid tumour, whose chemical and radiation treatment was completely displaced by biologic treatment. Imatinib mesylát represents primary target treatment of progressed inoperable gastrointestinal stromal tumour. Except overview of clinical studies and treatment results the article responds to controversial questions – initial imatinib dosage, predictive factors, which can lead to standard primary dosage escalation, question of treatment continuation after complete remission. The article also refers to other possibilities continuation in biological target therapy even after imatinib failure – use of sunitinib, nilotinib, mTOR perspective IPI-504.

Key words: gastrointestinal stromal tumour, imatinib, nilotinib, mTOR inhibitor.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (4): 207–212

Úvod

Incidence gastrointestinálního stromálního tumoru se v poslední době zvyšuje, a to nejen díky lepšímu rozpoznání imunohistochemické patologické diagnostice. Tvoří cca odhadem 0.2–0.5 % nádorů zažívacího traktu, na druhou stranu představuje až 80 % mezenchymálních primárních nádorů GIT. Gastrointestinální stromální nádor patří mezi zvláště refrakterní nádory vůči chemoterapii i radioterapii – historicky býval uváděn počet léčebných odpovědí (RR) na chemoterapii na bázi antracyklinů v monoterapii nebo spolu s ifosfamidem pod 10 %, trvání léčebných odpovědí bylo velice krátké a pohybovalo se jen mezi 2–5 měsíci; data o účinnosti radioterapie nejsou k dispozici aktuálně žádná. Gastrointestinální stromální nádor je charakterizován častou přítomností tyrozinkinázových receptorů – receptoru CD34 poukazující na jeho pravděpodobnou mateřskou buňku – buňku hladké svaloviny, prakticky u všech nádorů dále přítomností receptoru tyrozinkinázy – C-KIT (CD117) a receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGFR). Nádor je nejčastěji primárně diagnostikován v oblasti žaludku (cca 50 %), dále v oblasti tenkého střeva (cca 25 %), méně častou primární lokalizací je rektum a tlusté střevo (10 %), vzácnou primární lokalizací je jícen, omentum, peritoneum (celkem 15 %). Prognóza radikálně chirurgicky odstraně-

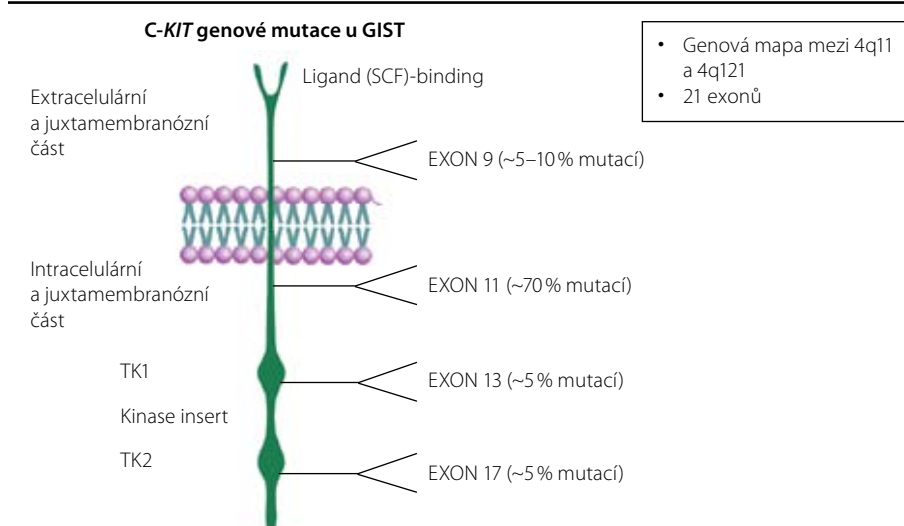
ných tumorů je odvozena dle prognostických faktorů. Paliativní desobstrukční výkony či paliativní resekce chronicky krvácejících tumorů se běžně s paliativním záměrem provádí, ale jasně cytoredukční výkony s cílem od počátku zmenšit, ale neodstranit tumor se u pokročilé nemoci v současné době nedoporučují. Takové výkony v éře biologické terapie neprodlouží celkové přežití, jen zvyšují morbiditu nebo jen oddalují nasazení biologické léčby. V současné době je u lokálně pokročilé nemoci zkoumána možnost léčby neoadjuvantní.

Léčba gastrointestinálního stromálního nádoru

Léčba adjuvantní – imatinib mesylát

Primární léčbou by měla být radikální chirurgická resekce. Výhodou předchozího předoperačního vyšetření je případný chirurgický přístup k ošetření resektabilní metastatické nemoci. Standardem pro pacienty s radikální chirurgickou resekcí byla observace a dispenzarizace bez ohledu na stupeň rizika recidivy. U metastatické choroby se však dal předpoklá-

Obrázek 1. C-KIT receptor



dat benefit z adjuvantní léčby u skupiny nádorů s vysokým rizikem recidivy. Proto byla započata celá řada adjuvantních studií, které mají odpovědět na otázku, zda adjuvantní aplikace imatinibu snižuje riziko recidivy.

Významnou je studie ACOSOG Z9000, kde bylo mezi 9/2001 až 9/2003 zařazeno celkem 110 pacientů po radikálním chirurgickém odstranění nádoru a studie ACOSOG Z9001 (1), u nichž je jasný benefit stran progression free survival (PFS) u pacientů s imatinibem. Zejména pokračovací studie ACOSOG Z9001, kde bylo celkem 708 pacientů po radikální resekci rizikového GIST nad 3 cm v největším rozměru randomizováno do 2 ramen – v prvním rameni roční aplikace imatinibu 400 mg/den, v druhém rameni denně placebo. Při analýze 644 hodnotitelných pacientů byl vyhodnocen jednorozměrný relapse free survival – tj. porovnání obou ramen s ohledem na trvající remisi bez detekce progresse. Tento jednorozměrný RFS vyzněl jednoznačně pro pacienty v rameni s aktivní adjuvantní léčbou imatinibem – RFS v rameni s imatinibem činil 97 %, v rameni s placebem 83 % (hazard ratio = 0.325). Data o celkovém přežití jsou dosud dostatečně zralá, nicméně i zde lze vypořádat trend zlepšení v rameni s imatinibem; rozdíly zatím nejsou signifikantní a je potřeba dlouhý follow-up (ve studii se počítá s 10letým follow-up). Klinická studie Z9001 se stala základním důvodem pro dnes standardně doporučenou roční adjuvanci imatinibem 400 mg/den u pacientů vysokého a středního rizika.

Podobná data prezentovala i menší klinická studie čínských autorů (22), kteří prokázali 1letý RFS (přežití bez progresse) u 96.1 % subjektů.

Protože vyvstala pochopitelná otázka, zda je jednoletá adjuvance dostatečně časově dlouhá, byla koncipována a v současnosti probíhá otevřená prospektivní klinická studie SSG XVIII (23), která bude porovnávat dnes standardní

a doporučenou roční adjuvanci imatinibem v dávce 400 mg oproti prodloužené 36měsíční adjuvantní léčbě imatinibem 400 mg/den. Starší skandinávská studie byla postavena na podobném předpokladu a adjuvantně byl imatinib v dávce 400 mg/den aplikován po dobu 24 měsíců. Na výsledky těchto klinických studií čekáme; mohou poukázat na případný benefit z prodloužení adjuvance imatinibem na dobu 2–3 let!

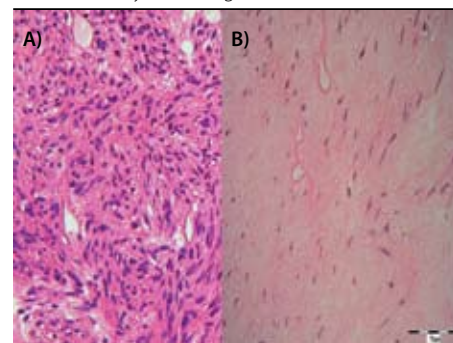
Klinická studie fáze II (Phase II Study of Neoadjuvant and Adjuvant Imatinib Mesylate in Patient With Primary or Recurrent Potentially Resectable Malignant GIST (RTOG-S0132)) je koncipována jako primární neoadjuvantní studie a zařazuje pacienty s lokálně inoperabilním nemetastatickým GISTem. Pacienti podstoupí osmítýdenní léčbu imatinibem 600 mg/den, následuje resekce regredujícího tumoru a pooperačně adjuvantně je imatinib aplikován opět v dávce 600 mg/den po dobu 2 let, primární cíle jsou počty léčebných odpovědí (RR), přežití bez progresse (PFS) a bezpečnost.

Léčba paliativní – imatinib mesylát

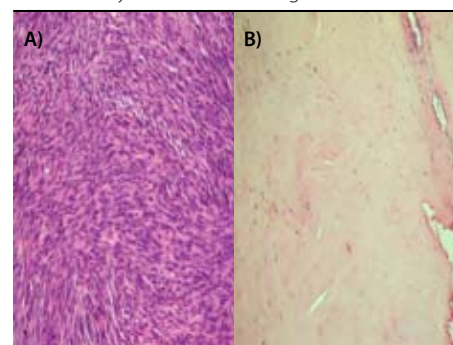
O účinnosti imatinibu (STI 571; Glivec®) u metastatické choroby nebylo pochyb již z dat iniciálních studií fáze I a II z roku 2001 – studie Blaného (2) a van Oosteroma (3). Poprvé byly prezentovány i obvyklé nežádoucí účinky imatinibu jako periorbitální otoky (40 %), periferní otoky (30 %), výskyt únavy (30 %), kožní rash (15 %), nauzea, vomitus (10–25 %). Ve studii fáze II Blaného a Demetriho (4) – klinická studie B2222 – byly poprvé použity záměrně různé dávky imatinibu u metastatického GISTu – celkem 147 pacientů bylo randomizováno do 2 ramen – v prvním rameni byli pacienti léčeni iniciální dávkou 400 mg imatinibu denně a v případě progresse byla následně možná eskalace na 600 mg/den, v druhém rameni byli pacienti léčeni od počátku dávkou 600 mg/den. Bylo

dosaženo partiálních odpovědí u 53.7 %, stabilizace nemoci u 27.9 % pacientů (léčebný benefit 81 %) a iniciální progresse přitom jen u 13.6 % pacientů. Poprvé byla zmíněna efektivita eskalace imatinibu při progresi na iniciální dávce 400 mg, ale poprvé byla reportována také asi nejnebezpečnější komplikace při léčbě imatinibem, a to intratumorální krvácení 3.–4. stupně – s cca 5 % rizikem. Při dalším sledování byl uveden čas do progresse (TTP) – 72 týdnů. Nebyl signifikantně zhoršen toxický profil při eskalaci z iniciálních 400 mg na 600 mg/den; 80 % pacientů dosáhlo tzv. PET kompletní remise. Medián do dosažení léčebných odpovědí (CR; PR) byl 13 týdnů, medián celkového přežití nebyl v době follow-up periody 34 měsíců dosažen! Velice zajímavá data poskytla tato studie po 5letém sledování; medián celkového přežití se prakticky nelišil u pacientů, kteří dosáhli partiální léčebné odpovědi proti pacientům s „pouhou“ stabilizací metastatické choroby – medián přežití 248 týdnů – oproti výrazně horšímu přežití u pacientů s primární progresí – medián 36 týdnů (graf 1). Pravděpodobnost 5letého přežití u pacientů

Obrazek 2. Příklady změny celularity tumoru po „neoadjuvantní“ léčbě imatinibem; A – Biopsie GIST před léčbou. Vysoká mitotická aktivita, vysoká buněčnost; B – Histologie GIST z definitivního resektátu po 12 měsících léčby imatinibem. Minimální buněčnost, hyalinní degenerace



Obrazek 3. Příklady změny celularity tumoru po „neoadjuvantní“ léčbě imatinibem. Biopsie GIST – před resekci: Vysoká buněčnost, vysoká mitotická aktivita, buněčné atypie; B – Histologie z resektátu GIST po 11 měsících léčby imatinibem. Nádor z řídce uložených vřetenitých buněk bez výraznějších atypií v hutném hyalinizovaném kolagenním vazivu



Tabulka 1. Stupně rizika GIST

| Identifikace rizika po radikální resekci tumoru | | |
|--|----------------------------|----------------------------------|
| GIST: Maligní potenciál | | |
| | Velikost (cm) | Počet mitóz (HPF) |
| Velmi nízké riziko – „very low risk“ | <2 | < 5/50 |
| Nízké riziko – „low risk“ | 2–5 | < 5/50 |
| Středně vysoké riziko „intermediate risk“ | <5 | 6–10/50 |
| | 5–10 | < 5/50 |
| Vysoké riziko – „high risk“ | > 5 | > 5/50 |
| | > 10 Jakákoliv velikost | Jakýkoliv počet mitóz > 10/50 |

HPF, high-power fields.

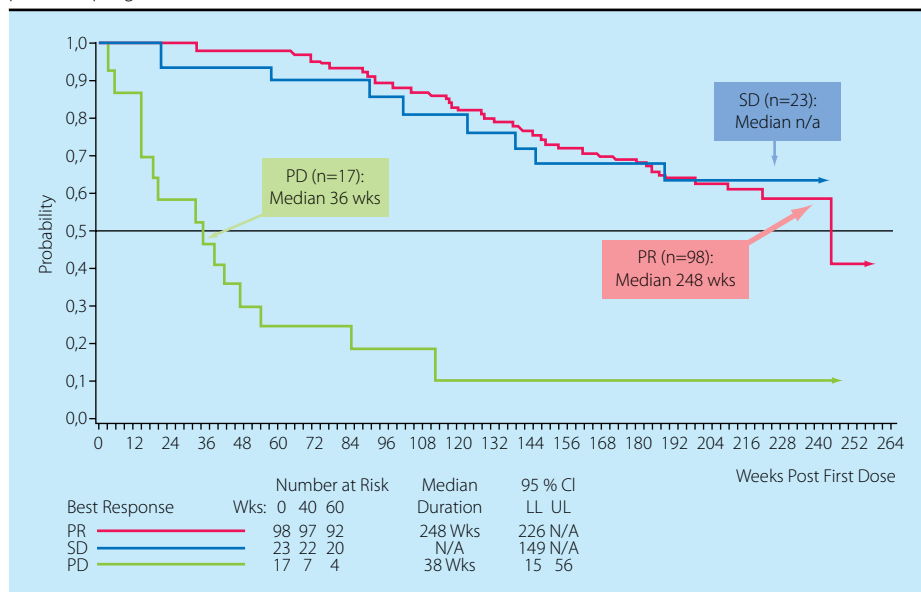
1. Fletcher CD, et al. Hum Pathol. 2002; 33: 459–465.
2. Miettinen M, et al. Hum Pathol. 2002; 33: 478–483.

s léčebnou odpovědí či stabilizací na iniciační dávce imatinibu byla 55 %, kdežto u pacientů s primární progresí na iniciační dávce imatinibu jen 9%!

Protože byl zřejmý benefit z eskalace imatinibu na 600, resp. dnes primárně 800 mg/den při předchozí progresi na imatinibu 400 mg/den, vyvstala otázka, zda by bylo výhodně paušálně začít léčit iniciačně eskalační dávkou – tj. 800 mg/den imatinibem. V klinické studii EORTC – ISG – AGITG (7) bylo celkem 946 pacientů randomizováno do dvou ramen – v prvním rameni s iniciační dávkou 400 mg/den a při progresi choroby s eskalací na 800 mg/den, v 2. rameni od počátku léčby s dávkou imatinibu 800 mg/den. Počet léčebných odpovědí (RR) se signifikantně v obou ramenech nelišil – v rameni s dávkou 400 mg byl RR 50% (kompletních remisí z toho 5%) a v rameni s primární dávkou 800 mg/den byl RR 54% (z toho kompletních remisí 6%). Při 2letém follow-up bylo dosaženo signifikantně lepšího počtu pacientů bez progresu po 2 letech (PFS – progression free survival); a to ve skupině s iniciační dávkou 400 mg/den imatinibu 44%, ve skupině se vstupně vysokou dávkou u 52% ($P = 0.026$). Výhoda celkového přežití po 2 letech má trend ve prospěch pro skupinu s iniciačně vysokou dávkou – 69% versus 74%, ale není klinicky signifikantní. V další klinické studii fáze III S0033 (6) bylo celkem 746 pacientů s metastatickým GIST randomizováno do dvou ramen – v prvním rameni nízká dávka iniciačně 400 mg/den imatinibu a při následné progresi eskalace na 800 mg/den, ve druhém rameni léčba iniciačně vysokou dávkou 800 mg/den imatinibem. Celkově bylo dosaženo 3% kompletních, 45% parciálních léčebných odpovědí a 27% stabilizací nemoci. Rozdíly nebyly signifikantní – po 2 letech sledování bylo PFS (čas přežití bez progresu) s trendem zlepšení ve skupině se zvýšenou dávkou – 50% ve skupině s nízkou dávkou a 54% ve skupině s vysokou dávkou, na druhou stranu paradoxně celkové přežití po 2 letech vyšlo ne-signifikantně, ale mírně zlepšené v rameni s nižší dávkou 400 mg oproti iniciační vysoké dávce – 78% versus 73%! Při progresi pokročilé nemoci bylo u pacientů s iniciačně nízkou dávkou imatinibu po jejich eskalaci na vysokou dávku dosaženo u 7% pacientů parciálních léčebných odpovědí a v dalších 29% stabilizace choroby. Na podkladě této i předchozí studie je jasně doporučeno iniciačně léčit pokročilou chorobu imatinibem s dávkou 400 mg/den a až při progresi nemoci teprve eskalaci na 800 mg/den.

Další otázkou bylo, zda léčit pacienty i nadále po dosažení výrazné léčebné odpovědi, případně kompletní remisi nebo raději terapii

Graf 1. 5leté celkové přežití pacientů, kteří dosáhli léčebné odpovědi nebo stabilizace (PR, SD) proti primární progresi – B2222



přerušit a znovu nasadit až při další progresi choroby. Blayova studie fáze III (8) se na tuto otázku snažila odpovědět – zařadila 182 pacientů s pokročilým ckit pozitivním GIST. Po dosažení léčebné odpovědi u 98 z nich (42% parciálních a 10% kompletních odpovědí; tj. RR = 52%) bylo do studie nakonec z etických důvodů a se souhlasem zařazeno 58 pacientů a randomizováno buď do ramene s kontinuálním pokračováním aplikace imatinibu, nebo do ramene s přerušením a opětovným nasazením při případné progresi. Po roce vyhodnocení došlo k progresi u 8 pacientů ve skupině s pokračující léčbou (26 pacientů) a u 26 pacientů ve skupině s přerušením (32 pacientů), což je signifikantní rozdíl ($P < 0.0001$). Je ale pravdou, že u většiny z nich – u 22 pacientů z 26 progredujících pacientů po přerušení došlo po znovunasazení imatinibu k opětovné rychlé regresi. Pro tyto 2 skupiny bylo 2leté celkové přežití 92% ve skupině s pokračováním léčby a 87% s přerušením léčby ($P = 0.87$). Z této studie tedy jednoznačně vyplývá, že dojde-li k výrazné léčebné odpovědi (výrazná parciální nebo kompletní léčebná odpověď) u pokročilé metastatické choroby a imatinib je snášen prakticky bez potíží, pak pacient nemá žádný benefit z přerušení léčby a doporučuje se s léčbou pokračovat do progresu pokročilé choroby nebo do limitujících nežádoucích účinků.

V roce 2006 však byla opětovně nastolena otázka optimální iniciační dávky imatinibu; dosud uváděná a doporučovaná iniciační dávka byla 400 mg imatinibu denně, ale při subanalýzách se objevoval fakt, že kromě nejobvyklejší mutace exonu 11 kit receptoru je u ostatních mutací exonu 9, 4 i ostatních raritních mutací včetně

KIT receptoru bez mutace („wild“ typ) trend benefitu z hlediska PFS (progression free survival) u dávek iniciačně vyšších! Proto se v současné době hovoří o možnosti prediktivního faktoru – mutace exonu 9 – s ohledem na vyšší účinnosti imatinibu v primárně eskalovaných dávkách imatinibu. Toto podporuje práce Cioffiho (12), který prezentuje skupinu dlouhodobě přežívajících pacientů s pokročilými metastatickými gastrointestinálními stromálními tumory. Z 200 pacientů trvala významná remise u 31 z nich, a to více než 5 let. Tyto případy byly podrobněji zkoumány a jako potenciálně příznivé prognostické faktory se jeví mužské pohlaví (61%), původ v tenkém střevě (60% – toto je proti původní představě o lepší prognóze GIST žaludku), izolované jaterní metastatické postižení (80%), iniciačně normální hemoglobin – > 10 g/dl (92%) a prakticky u všech případů byla prokázána mutace exonu 11 (většinou v oblasti kodonu 557–558).

Léčba sunitinibem

Pro imatinib rezistentní pacienty je v současnosti k dispozici 2. linie biologické léčby – SU11248 – sunitinib (Sutent®). Ve studiích fáze I/II byl demonstrován benefit sunitinibu proti placebo u imatinib rezistentních případů. Ve studii Heindricha (14) bylo sice dosaženo jen 8% léčebných odpovědí, na druhou stranu většina ostatních pacientů docílila na delší stabilizaci pokročilé nemoci; dále ze závěrů studie vyplývá, že k sunitinibu jsou senzitivnější gastrointestinální stromální tumory s mutacemi exonu 9 či „wild“ typy bez mutací oproti mutaci exonu 11 kit receptoru! Ve dvojité slepé studii 3. fáze Demetriho a van Oosteroma (15) bylo 312 pa-

Tabulka 2. Pehled základních klinických studií s imatinibem mesylátem a jeho užitím u pokročilého gastrointestinálního stromálního nádoru

| Studie | Fáze, design | Glivex dávkování trvání | N Počet pacientů | Věk – medián (roky) | Léčebná odpověď (RR) | Odhad PFS | Celkové přežití (OS) |
|--|--------------------|--|---------------------|----------------------|--|---|---|
| Novartis study CSTI571-B2222 (USA, Finsko) | Fáze II R, O, M | 400 mg versus 600 mg 1x denně 34 měsíců medián FU | 147 | 54 (18–83) | Po 34 měsících 1% CR 67% PR 16% SD | 84 týdnů čas do selhání léčby | Medián přežití v 34 měsících nedosažen |
| EORTC, ISG & AGITG (Itálie, Holandsko, Austraie, Francie, Německo, Belgie, UK) | Fáze III R, M | 400 mg 1x denně 17 měsíců FU crossover 800 mg při progresi | 946 119 | 59 (18–91) --- | 6% CR 45% PR 33% SD 2.5% PR 30% SD | Medián PFS 19 měsíců medián PFS 4 měsíce | Medián přežití v 17 měsících nedosažen --- |
| 57 intergroup S0033 (USA, Kanada) | Fáze III R, M | 400 mg 2 roky FU crossover 800 mg při progresi | 746 77 | 61 (17–94) --- | 3% CR 45% PR 27% SD 6% PR 32% SD | Ve 2 letech FU PFS 47% Medián PFS 4 měsíce | Medián ve 2 letech nedosažen --- |

R = randomizovaná studie; O = otevřená studie; M = multicentrická studie

cientů s imatinib rezistentním GIST randomizováno do 2 ramen – do ramene s aktivní látkou, sunitinibem a do druhého ramene s placebem, kde až při případné progresi byli subjekti studie převedeni již do otevřeného ramene se sunitinibem. Sunitinib výrazně prodloužil čas do progresy (TTP), a to již při první interim analýze – v rameni se sunitinibem byl TTP 6.3 měsíců (27.3 týdnů), kdežto v rameni s placebem pouhých TTP 1.5 měsíce (6.4 týdne). Sunitinib dále snížil riziko úmrtí v prvním roce follow-up o 51 %, jeho medián nebyl v reportované době follow-up dosažen. Po 6 měsících léčby přežívalo 79 % pacientů léčených sunitinibem a v rameni s placebem 6 měsíců přežívalo jen 57 % zařazených pacientů. V rameni se sunitinibem došlo k parciální léčebné odpovědi u 2 % pacientů, ke stabilizaci nemoci u dalších 17 % pacientů, kdežto v rameni s placebem došlo ke stabilizaci u 7 % pacientů, k léčebné odpovědi pochopitelně nedošlo u žádného subjektu.

Léčba metastatického gastrointestinálního stromálního tumoru ostatními preparáty – nilotinib, mTOR, IPI-504

Pro třetí linii se jeví jako nejnadhějnější nilotinib (AMN107), který byl aplikován ve studii fáze I u imatinib rezistentních nebo intolerantních, a to ve studii spolu s imatinibem v dávce 400 mg/den, nebo samotný v dávce 2x denně 400 mg (tj. 800 mg/den) (18). Z 18 pacientů léčených samotným nilotinibem byla u 1 pacienta dosažena parciální léčebná odpověď, dále u 13 pacientů stabilizace choroby. Celkem tedy u 14 pacientů z 18 bylo dosaženo léčebného benefitu (78 %), medián trvání léčebné odpovědi či stabilizace choroby byl 5.3 měsíců.

V update této klinické studii fáze I (21) byl nilotinib aplikován pacientům s pokročilým GIST a s předchozím selháním imatinibu, sunitinibu, případně AMG 706 – a to nilotinib buď v monoterapii 800 mg/den (2x denně 400 mg), nebo v různých dávkách (1x denně 200 mg, 1x denně 400 mg, 2x denně 200 mg nebo 2x denně 800 mg) spolu opět s imatinibem 400 mg/den. Kombinace nilotinibu a imatinibu nevykázaly lepší léčebnou odpověď oproti plné dávce nilotinibu – 2x denně 400 mg (800 mg/den). Monoterapie nilotinibem vykazala léčebný benefit 78 % (1x parciální léčebná odpověď a 13x stabilizace nemoci z 18 léčených)

Klinická studie CAMN107A2201 (24) byla otevřená multicentrická studie a randomizovala do 2 otevřených ramen pacienty rezistentní na imatinib a sunitinib. Byla provedena randomizace v poměru 2:1 – nilotinib 800 mg/den proti nejlepší podpůrné terapii (+ event. s imatinibem nebo sunitinibem dle uvážení zkoušejícího). Bylo randomizováno celkem 237 pacientů a primárním cílem bylo stanovení přežití bez progresy (PFS), sekundárními cíly počet léčebných odpovědí, trvání léčebné odpovědi, čas do dosažení léčebné odpovědi, čas do progresy (TTP), celkové přežití, bezpečnost a farmakokinetika nilotinibu. Klinická studie CAMN 107G2301 (25) zařazovala primárně metastatické případy GIST do primoléčby nilotinibem 800 mg/den nebo imatinibem 400 mg/den, byla přípustná předchozí adjuvance imatinibem 400 mg/den v odstupu delším než 6 měsíců od jejího skončení. V případě progresy v jednom rameni je umožněn switch do 2. ramene; u GIST s mutací exonu 9 C-kit receptoru byl imatinib aplikován v iniciální dávce 800 mg/den. Na velkém počtu pacientů (N = 736) je snaha zodpovědět hypo-

tézu, zda multitarget nilotinib není výhodnější než imatinib již v 1. paliativní linii. Otevřená jednoramenná studie CAMN 107DDE06 zařadila do primoléčby nilotinibem zcela nepředléčené pacienty s pokročilým GIST (26). Klinická studie LANGIST (CAMN107DBR01) plánuje zařadit nepředléčené pacienty s pokročilým GIST do primoléčby nilotinibem 800 mg (randomizace – léčba imatinibem v dávce 400 mg/den nebo imatinibem 800 mg/den s tím, že při progresi v jednom rameni možný cross-over do druhého ramene (27). Tato klinická studie již bude porovnávat účinnost léčby s intracelulární koncentrací obou preparátů (na preklinických modelech dosahuje nilotinib intracelulární koncentrace v buňkách GIST 7–10x vyšších než imatinib).

V klinických studiích, které startovaly před započítím léčby 2. linie sunitinibem, byla snaha překonat rezistenci na imatinib přidáním k pokračujícímu imatinibu inhibitor serin-threoninové kinázy *m-TOR* (mammalian target of rapamycin). V aplikaci imatinibu se pokračovalo většinou v nižší dávce (redukce z 800 mg na 600 mg) a byl nejčastěji zkoušen everolimus (RAD001) (16). Léčebný benefit ve většině malých studií 1.–2. fáze nedosahoval 30 % (u 7 pacientů z 18 pacientů léčených byl dosažen léčebný benefit – 1x PR a 6x SD), ale toxicita, zejména hematologická, dále vomitus, kožní a jaterní toxicita – nebyly v následné éře sunitinibu únosné k pokračování těchto studií prospektivně dále.

Zajímavé se zprvu zdálo užití blokátoru heat shock proteinu (Hsp90) – IPI-504. Jeho předchůdce AAG-17 byl znevýhodněn nízkou solubilitou, kdežto tento preparát je dobře rozpustný a byl v klinické studii fáze I aplikován 18 pacientům – vesměs refrakterních na imatinib, sunitinib, nilotinib i gefinitib. Byl podáván bolusově v dávce

90–400 mg/m² (nejčastejši však 90–150 mg/m²). U 12 pacientů z 18 léčených došlo k významné devitalizaci nádoru, dokumentované rychlým poklesem akumulace radioaktivně značené glukózy na PET vyšetření, dle RECIST hodnoceno jako stabilizace choroby (17). Již započatá pokračovací studie pro pacienty s pokročilým GIST refrakterním na imatinib však skončila zklamáním již během prvé interim analýzy – a to pro vyšší morbiditu, ale i mortalitu v rameni s IPI-504 oproti ramenu s placebem; tato studie byla definitivně předčasně ukončena.

Existují minimální data rovněž o užití sorafenibu – a to u 21 pacientů v klinické studii Nimeriho bylo u 14 hodnotitelných dosaženo léčebného benefitu u 11 z nich (2x PR, 9x SD) a byl uveden čas přežití bez progresu (PFS) 13,3 měsíců. Další data o účinnosti sorafenibu již prezentována nebyla. Klinické studie stran účinnosti masatinibu a dasatinibu – tyrozinkinázyových blokátorů – jsou na svém počátku; jsou koncipovány jako non-inferior studie s porovnáním proti imatinibu.

Závěr

Díky pokrokům cílené léčby se prognóza pacientů s pokročilým gastrointestinálním stromálním nádorem výrazně zlepšila. Počet léčebných odpovědí, který se pohybuje v prvé paliativní linii okolo 85%, je v onkologické léčbě metastatických solidních nádorů celkem neobvyklý a přežití bez progresu na 1. linii léčby mnohdy i 5–7 let je zcela unikátní. I po progresi na iniciálním imatinibu lze provést eskalaci imatinibu, při další progresi lze aplikovat sunitinib. Rýsuje se možnost třetí linie nilotinibem. Je jasné, že v léčbě pokročilých GIST nemá již chemoterapie nebo radioterapie větší uplatnění. Adjuvantní roční terapie imatinibem u radikálně resekovaných GIST středního a vysokého rizika je podepřena natolik silnými klinickými daty, že o ní již nelze pochybovat. Je pravděpodobně jen otázkou času, kdy vážně vyvstane polemika o její délce – zda neprodoužit adjuvanci na 2–3 roky. Neoadjuvantní indikaci biologické léčby u lokálně pokročilého nebo metastatického GIST lze očekávat v nejbližší době.

Literatura

1. De Matteo R, Owzar K, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001; ASCO 2007.
2. Blanke C. Evaluation of the Safety and Efficacy of an Orally-Molecularly-Targeted Therapy, STI571, in Patients (Pts) with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Expressing C-KIT (CD117). ASCO Annual Meeting, abstract 1.
3. Van Oosterom, et al. Update of the Imatinib (STI571, Glivec) phase I study in gastro intestinal stromal tumours (GISTs). ASCO 2001, abstract 327.
4. Blanke C, Demetri G, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. NEJM, 2002; 347: 472–480.
5. 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.
6. 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.
7. 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-ig-agitg study. J Clin Oncol 2005; 23: 5795–5804.
8. 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.
9. ios 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.
10. Rutkowski P, et al. The outcomes of imatinib therapy gastrointestinal stromal tumors (GISTs) originating from the small bowel. ASCO Ann Meet 2007, abstract 10052.
11. 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.
12. Cioffi A, Emile JF, Domont J, et al. Long term progression-free-survival correlates with KIT/PDGFR mutational status in advanced GIST patients treated with imatinib (IM). ASCO Ann Meet 2007, abstract 10053.
13. Bulusu VR, Jephcott CR, Fawcett S, Cook N, et al. RECIST and Choi criteria for response assessment (RA) in patients with inoperable and metastatic gastrointestinal stromal tumors on imatinib mesylate. Cambridge GIST study group experience. J Clin Oncol, 2007 ASCO Meet Proceed Part I, Vol 25, No 18S (June 20 Suppl), 2007: 10019.

14. Heindrich 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.
15. Demetri GD, van Oosterom AT, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 6736–6746.
16. Van Oosterom AT, Dumez H, Desai J, et al. Combination signal transduction inhibition: A phase I/II trial of the oral mTOR-inhibitor everolimus (E, RAD001) and imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumors refractory to imatinib mesylate. J Clin Oncol 2004, 22: 3002.
17. Demetri GD. Inhibition of the Heat Shock Protein 90 (Hsp90) chaperone with the novel agent IPI-504 to overcome resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in metastatic GIST: Updated results of a phase I trial. 2007 ASCO Annual Meeting, Sarcoma.
18. Reichardt P, Casali PG, Blay J, Von Mehren M. A phase I study of AMN107 alone and in combination with imatinib in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). 2006 ASCO Annual Meeting.
19. El-Rifai, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, et al. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumor: tumor progression and prognostic significance. Cancer Res 2000; 60: 3899–3903.
20. Data on file, Novartis UK Ltd. Study No STI571B2222. Open, randomized, phase II study of Gleevec in patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit. Report 15th December 2003.
21. Von Mehren M, Reichardt P, Casali PG, Blay J. A phase I study of AMN107 alone and in combination with imatinib in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST) – Study Updated. 2007 ASCO Meeting.
22. Zhan A, et al. Presented at: ASCO 2007, June 1–5, Chicago, Ill; Abstract 10045.
23. Clinical trial SSG XVIII; Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00116935>.
24. CAMN107A2201; www.ClinicalTrials.gov/indentifier:NCT00471326. Accessed October 26, 2009.
25. CAMN107G2301; www.ClinicalTrials.gov/indentifier:NCT00785785. Accessed October 26, 2009.
26. CAMN107DDE06; www.ClinicalTrials.gov/indentifier:NCT00756509. Accessed December 4, 2009.
27. CAMN107DBR01; www.ClinicalTrials.gov/indentifier:NCT00751036. Accessed October 26, 2009.

Článek je prevzatý
z *Onkologie* 2010; 4(1): 18–23.

MUDr. Zdeněk Linke

Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
zdenek.linke@lfmotol.cuni.cz

Tlačová správa

Nádejné liečivo novej generácie v onkológii

Nemecká spoločnosť Boehringer Ingelheim predstavila na tohtoročnom stretnutí Americkej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO) v dňoch 4. – 8. júna sľubné výsledky ďalšej zo štúdií prebiehajúceho klinického skúšania účinnej látky BIBW 2992. Výsledky štúdie s novým orálne podávaným liečivom preukázali jeho účinnosť minimálne na úrovni cetuximabu pri liečbe rakoviny v oblasti hlavy a krku a potvrdili jeho

účinnosť v terapii nemalobunkových pľúcnych karcinómov s mutáciou EGFR. BIBW 2992 je ďalšou generáciou inhibítorov tyrozín-kinázy, ktorá je cieľená na receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR/HER1) a na receptor ľudského epidermálneho faktora 2 (HER2). Mechanizmus účinku spočíva v ireverzibilnom naviazaní sa na receptor a je odlišný od všetkých ostatných dostupných foriem liečby v tejto triede.