

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 – iniciační 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 responses to controversial questions – initial imatinib dosage, predictive factors, which can lead to standards primary dosage escalation, question of treatment continuation after complete remission. The article also refers to others 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.

Onkologie 2010; 4(1): 18–23

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-

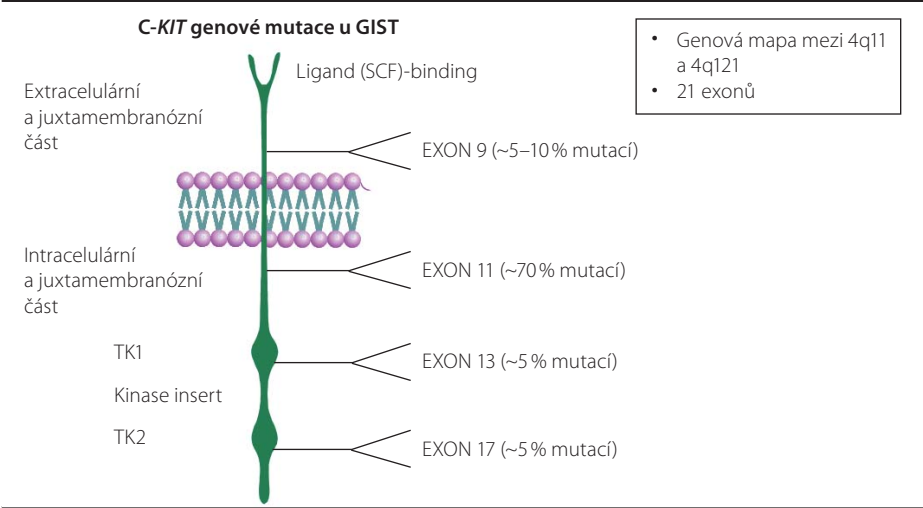
ných tumorů je odvozena dle prognostických faktorů. Paliativní desobstrukční výkony či paliativní resekce chronicky krvácejících tumorů se běžně s paliativním záměrem provádí, ale jasné cytoredukční výkony s cílem od počátku zmenšit, ale neodstranit tumor se u pokročilé nemoci v současné době nedoporučují. Takové výkony v éře biologické terapie neprodlužují 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 resekabilní metastatické nemoci. Standardem pro pacienty s radikální chirurgickou resekci 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 jednoroční relapse free survival – tj. porovnání obou ramen s ohledem na trvalou remisi bez detekce progresse. Tento jednoroční 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 vypožorovat 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 doporučovanou 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!

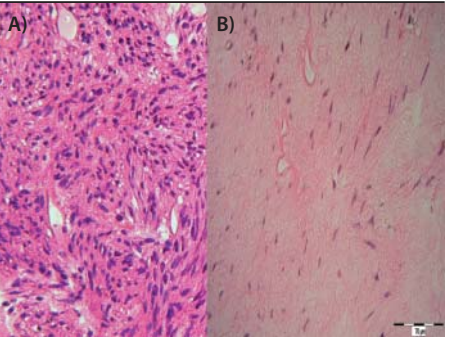
Klinická studie fáze II (Phase II Study of Neoadjuvant and Adjuvant Imatinib Mesylate in Patient With Primary or Recurrent Potentially Resectable Malignant GIST (RTOG-S0132)) je koncipována jako primární neoadjuvantní studie a zařazuje pacienty s lokálně inoperabilním nemetastatickým GISTem. Pacienti 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, primárními cíly jsou počty léčebných odpovědí (RR), přežití bez progresse (PFS) a bezpečnost.

Léčba paliativní – imatinib mesylát

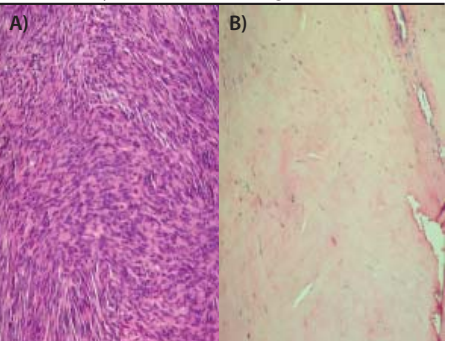
O účinnosti imatinibu (STI 571; Glivec®) u metastatické choroby nebylo pochyb již z dat iniciálních studií fáze I a II z roku 2001 – studie Blankeho (2) a van Oosteroma (3). Poprvé byly prezentovány i obvyklé nežádoucí účinky imatinibu jako periorbitální otoky (40 %), periferní otoky (30 %), výskyt únavy (30 %), kožní rash (15 %), nauzea, vomitus (10–25 %). Ve studii fáze II Blankeho 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 parciálních 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 intratumorózní 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 parciální 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

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



Obrázek 3. Příklady změny celularity tumoru po „neoadjuvantní“ léčbě imatinibem. Biopsie GIST – před resekci: Vysoká buněčnost, vysoká mitotická aktivita, buněčné atypie; B – Histologie z resekátu 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	Jakýkoliv počet mitóz
	Jakákoliv velikost	> 10/50

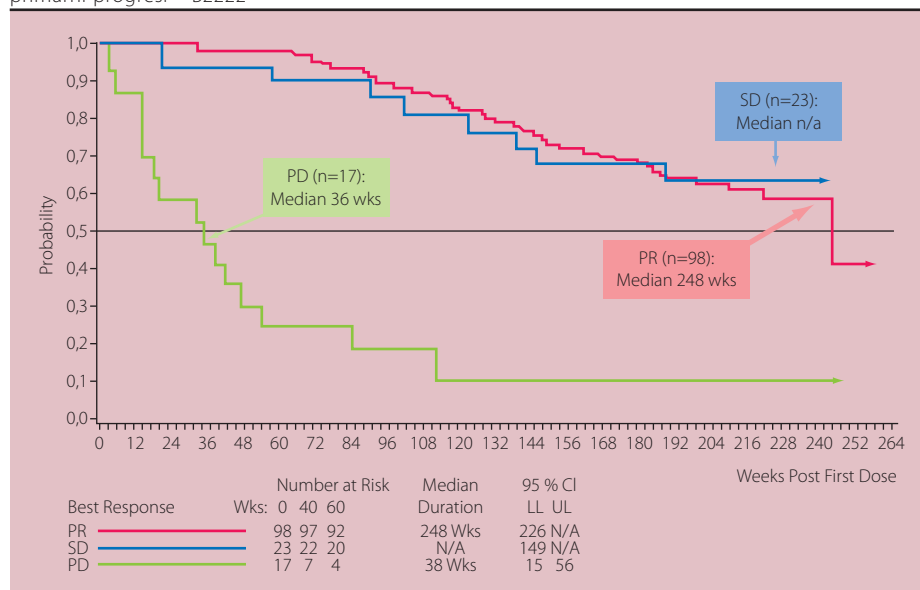
HPF, high-power fields.
1. Fletcher CD, et al. Hum Pathol. 2002; 33: 459–465.
2. Miettinen M, et al. Hum Pathol. 2002; 33: 478–483.

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 nesignifikantně, 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 opět 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 exonů 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 potencionální 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-

Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**SUTENT® v 1. a 2. linii
metastatického renálního
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v I. linii^{1,5}

**HRAZEN
v 1. linii
mRCC⁶**

* pro pacienty s nízkým a středním rizikem

Zkrácená informace o přípravku

SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg,

50 mg tvrdé tobolky

Léčiva látka: Sunitinibi malas odpovídají 12,5 mg,

25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg sunitinibu v jedné

tobolce. **Indikace:** Neresekovatelný a/ nebo

metastatický maligní gastrointestinální stromální tumor po

selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo

intolerance, pokročilý a/ nebo metastatický adenokarcinom

ledviny. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 50 mg

denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, následuje

2týdenní pauza (režim 4/2). Na základě individuální bezpečnosti

a snášenlivosti možnost úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Denní dávka by

neměla překročit 75 mg ani by neměla klesnout pod 25 mg. **Kontraindikace:**

Hypersenzitivita na sunitinib-malas nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní**

upozornění: Současné podávání se silnými induktory CYP3A4 může snížit koncentrace

sunitinibu v plazmě, současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit koncentrace

sunitinibu v plazmě a kombinaci s nimi je třeba se vyhnout. Změna barvy kůže je častým nežádoucím

účinkem přibližně u 30 % pacientů. Pacienti by měli být upozorněni na to, že během léčby přípravkem

SUTENT může dojít k reverzibilní depigmentaci kůže/vlasů. Hypertenze byla zaznamenána u cca u 16 %

pacientů se solidními tumory. U pacientů by měl být prováděn screening hypertenze a v případě potřeby její léčba.

Dále by se mělo provádět vyšetření úplného krevního obrazu na začátku každého léčebného cyklu. Snížení ejekční frakce

levé komory $\geq 20\%$ a pod dolní hranici normálních hodnot se objevilo u cca u 2 % pacientů s GIST a u 4 % pacientů s mRCC.

Tyto poklesy LVEF se ukázaly jako neprogresivní a často se při pokračující léčbě zlepšily. Pečlivé sledování klinických známek

a příznaků městnavého srdečního selhání (CHF) je nutné provádět zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory a/ nebo

s onemocněním koronárních arterií v anamnéze. Pokud jsou přítomny příznaky pankreatitidy nebo jaterního selhání, pacient

musí užívat přípravku SUTENT přerušit a musí mu být poskytnuta náležitá podpora léčby. **Interakce:** S látkami ze skupiny

silných inhibitorů CYP3A4 a ze skupiny silných induktorů CYP3A4 – viz Zvláštní upozornění. U pacientů užívajících současně

antikoagulanty by se měl pravidelně sledovat celkový krevní obraz, koagulační faktory a tělesný stav. **Těhotenství a kojení:**

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie. Není známo, zda je sunitinib nebo jeho primární aktivní metabolit vylučován do

lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby se

mohou vyskytnout závratě. **Nežádoucí účinky:** Případy krvácení, některé s fatálním průběhem, zahrnovaly gastrointestinální,

dýchací a močový trakt, krvácení do tumoru a mozkové krvácení. Případy kardiovaskulárních účinků, některé s fatálním

průběhem, zahrnovaly snížení ejekční frakce levé komory a srdečního selhání. Jiné fatální účinky zahrnovaly multisystémové

orgánové selhání, disseminovanou intravaskulární koagulaci, peritoneální krvácení, rabdomyolýzu, cerebrovaskulární přírůby,

dehydrataci, adrenální insuficienci, renální selhání, respirační selhání, pleurální efuze, pneumotorax, šok a náhlé úmrtí.

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky vztahujícími se k léčbě pacientů se solidními nádory byly: plicní embolie,

trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze. Mezi nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů

závažnosti související s léčbou patří: únava; gastrointestinální poruchy, jako jsou průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie,

abdominální bolest, flatulence, zvracení, zácpa, glosodynie, sucho v ústech, bolest v ústech; změna barvy kůže; anémie, neutropenie,

hypotyreóza, bolest hlavy, dysgezie a anorexie; zčernalnutí kůže, palmo-plantární erytrodysestázie; změny barvy vlasů, vyrážka;

bolest končetin; pokles hemoglobinu; zánět sliznice; otok; suchá pokožka, alopecie; epistaxe. **Předávkování:** Nebyl hlášen žádný

případ akutního předávkování. **Uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 tobolek

v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká

Británie. **Registrační číslo:** EMA/1/06/347/001-008. **Datum poslední revize textu:** 05/2009. Výdej léčivého přípravku je

vázán na lékařský předpis. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku. Přípravek je hrazen

z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

LITERATURA: 1) Ljungberg B et al. European Association of Urology Guidelines, 2007 edition. 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al.

Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7; 295(21): 2516-24. 3) Motzer RJ, Michaelson MD,

Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived

growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1; 24(1): 16-24. 4) Motzer RJ, Hutson

TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11; 356(2): 115-24.

5) Figlin RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell cancer

(mRCC). ASCO 2008, Oral 5024. 6) www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:
Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: 283 004 111; fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

SUT-2009.02.07



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

Studie	Fáze, design	Glivec 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 ver- sus 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, Auastralie, 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 progresu (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 nejnadějnější 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 progresu (PFS), sekundárními cíly počet léčebných odpovědí, trvání léčebné odpovědi, čas do dosažení léčebné odpovědi, čas do progresu (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 progresu v jednom rameni je umožněn switch do 2. ramene; u GIST s mutací exonu 9 C-kit receptoru byl imatinib aplikován v iniciační 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 nepředlčené pacienty s pokročilým GIST (26). Klinická studie LANGIST (CAMN107DBR01) plánuje zařadit nepředlčené 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 (nejčastěji 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 první interim analýzy – a to pro vyšší morbiditu, ale i mortalitu v rameni s IPI-504 oproti rameni 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 (2× PR, 9× 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 – tyrozinkinázových 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 první 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 neprodloužit adjuvanci na 2–3 roky. Neoadjuvantní indikaci biologické léčby

u lokálně pokročilého nemetastatického 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 Oral 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-isg-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/PDGFRA 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 m-TOR-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 Glivec 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 Update. 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.

MUDr. Zdeněk Linke

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