

# Gastrointestinálne stromálne tumory a niektoré nové možnosti liečby

**MUDr. Iveta Andrežalová Vochyanová**

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Gastrointestinálny tumor je najčastejší mezenchymálny tumor tráviaceho traktu s 20 prípadmi za rok v Slovenskej republike. Po uvedení imatinibu sa liečba GIST-ov zmenila, pretože imatinib dosahuje 45 % až 50 % liečebných odpovedí a medián prežívania približne 60 mesiacov. Štandardný postup liečby lokálnych GIST-ov je chirurgická resekcia. Štandardná liečba metastatického alebo lokálne pokročilých GIST-ov je imatinib v prvej línii, sunitinib v druhej línii a regorafenib ako tretia línia liečby u pacientov, ktorí progredovali alebo netolerovali imatinib alebo sunitinib. Klinické odpovede pozorované pri nových liekoch potvrdzujú účinnosť terapeutických modalít.

**Kľúčové slová:** gastrointestinálny tumor, imatinib, sunitinib, regorafenib, novšie lieky.

## Gastrointestinal stromal tumors and some new treatment options

Gastrointestinal tumors are the most common mesenchymal tumors of the intestinal tract with 20 cases a year in Slovak republic. With the introduction of imatinib the treatment of GIST was transformed because imatinib achieves response rate of 45 % to 50 %, with median survival rates 60 months. Complete surgical resection is the standard treatment for localized GISTs. The standard treatment of metastatic and locally advanced GISTs is imatinib as first-line, sunitinib as second-line therapy and regorafenib as third-line treatment of patients who progressed on or intolerant to prior imatinib and sunitinib. The clinical responses observed with newer agents provide efficacious therapeutic modalities.

**Key words:** gastrointestinal tumors, imatinib, sunitinib, regorafenib, newer agents.

### Lokalizované ochorenie

Štandardnou liečbou lokálneho GIST-u je kompletná excízia tumoru. Optimálnou je R0 resekcia s odstránením celého tumoru aj s okolitým zdravým tkanivom. Aj pre pacientov, u ktorých nie je možné vykonať R0 resekciu, je prínosom R1 resekcia (mikroskopicky prítomnými malígnymi bunkami v resekčnej línii). Pacienti s gastrointestinálnym tumorom s nízkym rizikom s R1 resekciou majú medián prežitia rovnaký ako pacienti s nízkym rizikom s R0 resekciou. Ak bola zistená mikroskopická infiltrácia resekčnej línie – R1 resekcia – je vhodná reoperácia. Je indikovaná len u pacienta, u ktorého je možné identifikovať pôvodnú lokalitu tumoru, a súčasne nebude operačný zákrok pre neho mutilujúci. Lymfadenektómia nie je nevyhnutná u pacienta, ktorý nemá makroskopické postihnutie lymfatických uzlín, avšak je plne indikovaná u pacientov s makroskopickým postihnutím lymfatických uzlín (2). Laparoskopické techniky sú alternatívou, ale majú svoje riziko, pretože ruptúra pred operáciou alebo počas nej je nepriaznivý prognostický faktor prežívania. GIST-y žalúdka, ezofágu a duodena menšie ako 2 cm majú nízke riziko progresie ochorenia, preto môžu byť obserované. Pri ich raste alebo objavení sa symptómov je potrebná ich excízia. GIST-y v iných lokalitách tráviaceho traktu majú byť resekované bez ohľadu na ich veľkosť. Tumory nad 2 cm sa majú resekovať, pretože majú vyššie riziko progresie ochorenia v porovnaní s menšími tumormi (3).

### Adjuvantná liečba gastrointestinálnych tumorov

Po kompletnej resekcii tumoru má 40 % pacientov recidívu ochorenia, najmä počas prvých 5 rokov od stanovenia diagnózy. Vzhľadom na prínos imatinibu v liečbe metastatického ochorenia sa skúmal význam imatinibu v adjuvantnej liečbe. Význam adjuvantnej liečby imatinibom bol predmetom troch štúdií, v ktorých pacienti s GIST-om po kompletnej resekcii tumoru užívali denne 400 mg imatinibu jeden, dva alebo tri roky. Výsledky všetkých troch štúdií potvrdili, že imatinib predĺži čas do progresie ochorenia v porovnaní s placebom. V štúdií ACOSOG Z9001 sa porovnával význam 1-ročného užívania imatinibu v porovnaní s placebom u pacientov s GIST-om veľkosti nad 3 cm po primárnej operácii. Jeden rok bez recidívy ochorenia preživalo 98 % pacientov liečených imatinibom a 83 % placebom. Avšak v súčasnosti pre pacientov s GIST-om s vysokým rizikom recidívy ochorenia (tumor > 5 cm, počet mitóz > 5/50 alebo riziko recidívy > 50 % po operácii) je odporúčaná 3-ročná adjuvantná liečba imatinibom v dávke 400 mg denne (4). Optimálna 3-ročná dĺžka liečby imatinibom je podložená výsledkami štúdie SSG XVIII/AIO, v ktorej sa porovnával 1 rok verus 3 roky imatinibu. Joensuu et al. (4) uviedli zlepšenie 5-ročného prežívania pacientov bez recidívy ochorenia z 48 % po 1-ročnom užívaní imatinibu na 66 % po 3-ročnom užívaní lieku. Dlhšie užívanie predĺžilo

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 180–184

5-ročné celkové prežívanie pacientov z 82 % na 92 % po 3 rokoch užívania imatinibu.

Vďaka poznaniu génového profilu GIST-u a jeho významu pri predpokladanej citlivosti na imatinib je v súčasnosti potrebná mutačná analýza tkaniva tumoru pred začatím adjuvantnej liečby. Jeden dôvod je, že pre pacienta s PDGFRA D842V mutovaným GIST-om sa adjuvantná liečba imatinibom neodporúča pre rezistenciu nádoru na liek. Možno 3-ročné užívanie lieku nie je optimálne pre GIST-y s rôznymi mutáciami. Corless (5) analyzoval výsledky štúdie ACOSOG Z9001, v ktorej pacienti užívali jeden rok imatinib alebo placebo po 74 mesiacoch od začatia štúdie. Prišiel k záveru, že jednoznačný význam na podanie adjuvantnej liečby je veľkosť, lokalita tumoru, počet mitóz v tumore a genetický profil tumoru. Zdá sa, že benefit z jednoročnej adjuvantnej liečby má najmä pacient s cKIT 11 exón deléciou. Zo subanalýzy štúdie vyplýva, že pacient s cKIT nemutovaným typom alebo cKIT exón 9 mutáciami nemá taký benefit z 1-ročnej liečby imatinibom ako pacient s cKIT exón 11. Pacientov s nemutovaným cKIT je veľmi málo, pretože 90 % pacientov má cKIT mutovaný GIST. Prínos adjuvantnej liečby imatinibom pre pacientov s PDGFRA mutáciami inými ako PDGFRA missense mutáciou na D842V alebo s B-RAF mutáciami je zatiaľ diskutovaný. Po ukončení adjuvantnej liečby imatinibom u väčšiny pacientov dochádza k recidíve ochorenia do

**Tabuľka 1.** Nové možnosti liečby metastatického alebo lokálne pokročilého gastrointestinálneho stromálneho tumoru po progresii ochorenia na imatinibe, sunitinibe a regorafenibe

Nové lieky	Kontinuálna liečba použitými inhibítormi tyrozínkináz
Pazopanib	reindukcia imatinibom
Nilotinib	pokračovanie v regorafenibe*
Sorafenib	
Dasatinib	
Ponatinib	
Masatinib	
* pomaly progredujúce ochorenie na liečbe regorafenibom	

6 – 12 mesiacov. Príčina skorej recidívy ochorenia po vysadení imatinibu zatiaľ nie je známa.

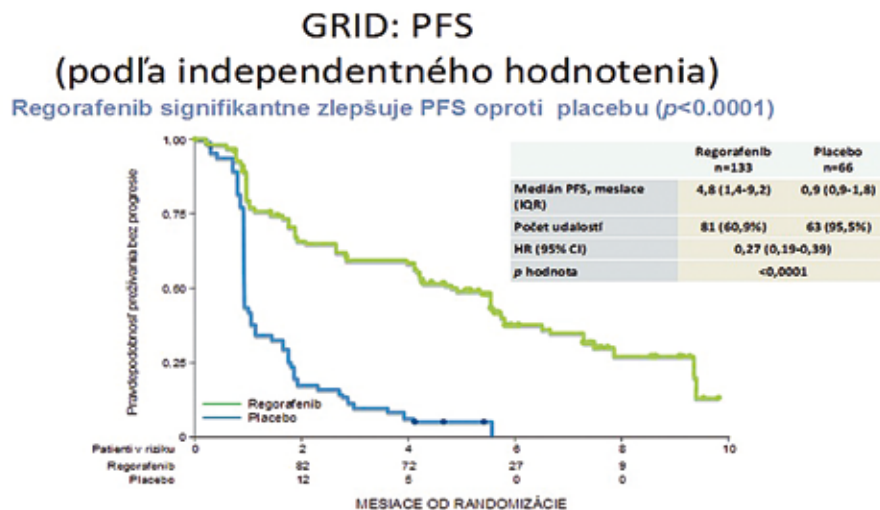
**Molekulová heterogenita GIST-u.** Pacient s GIST-om má imunohistochemicky pozitívny CD 117 na epitope KIT (75 – 80 %). Až 67 % KIT mutácií je na exóne 11, ktorý má zlú prognózu bez liečby. Tento typ je najcitlivejší na imatinib a počas liečby sa jeho prognóza výrazne zlepšuje v porovnaní s KIT mutáciou na exóne 9 alebo GIST-u bez KIT mutácie. Ďalšie KIT mutácie citlivé na imatinib sú KIT mutácie na exóne 13 (1 %) a exóne 17 (1 %). Ďalšou častou mutáciou pri GIST-e (10 %) je mutácia receptora tyrozínkinázy (RTK), receptora alfa pre doštičkový rastový faktor (PDGFRA). Asi 70 % mutácií PDGFRA je D842V mutácia v exóne 18. Pacienti s GIST touto mutáciou sú rezistentní na imatinib. Približne 10 – 15 % GIST-ov nemá mutáciu KIT a PDGFRA, ale iné patogénne mutácie (NF-1, BRAF, SDH, KRAS), ktoré Barret nazýva RTK (receptor tyrozínkináza) – nemutované GIST-y (1, 17).

### Metastatické ochorenie

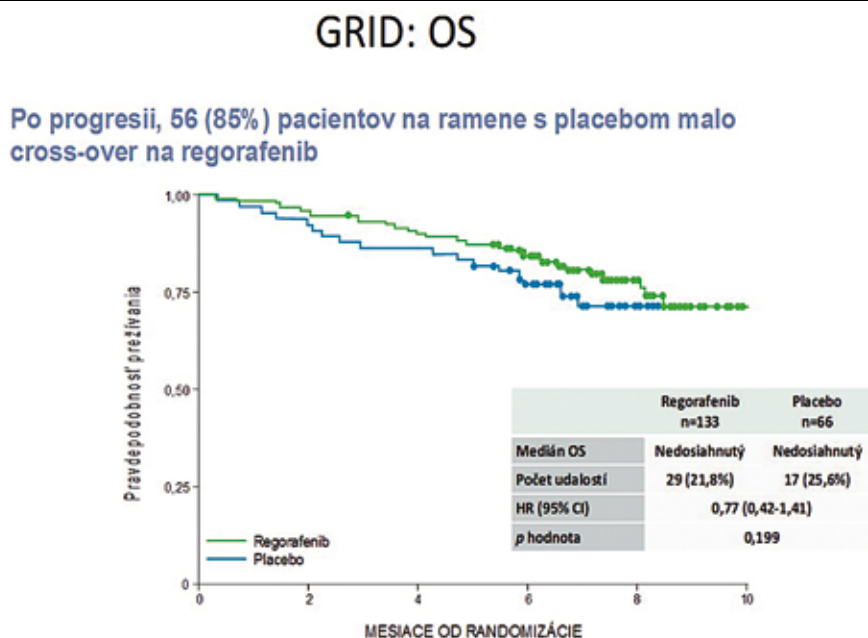
Od roku 2000 sa liečba metastatického alebo lokálne pokročilého gastrointestinálneho tumoru výrazne zmenila použitím imatinibu, multikinázového inhibítora, ktorý inhibuje cKIT a PDGFRA onkogén. Imatinib navodí liečebnú odpoveď priemerne u 45 – 50 % pacientov a predĺži medián prežívania na 60 mesiacov. Najviac profitujú z liečby pacienti s cKIT exón 11 a PDGFRA, okrem PDGFRA missense mutácie na D842V, v porovnaní s cKIT exón 9 mutáciou pacientov bez mutácie cKIT a nemutovaným PDGFRA. Odporúčaná dávka imatinibu je 400 mg denne, avšak pre pacientov s cKIT exón 9 mutáciou sa odporúča 800 mg denne. Táto dávka je potvrdená v analýze štúdie metaGIST u 1 640 pacientov v roku 2010 (18).

Pacientov s GIST-om progredujúcim na imatinibe do 6 mesiacov je 10 – 15 % a je to spôsobené primárnou rezistenciou na imatinib. Ďalšia

**Graf 1.** Prežívanie pacientov bez progresie ochorenia na regorafenibe v porovnaní so skupinou liečených BSC v štúdii GRID



**Graf 2.** Celkové prežitie pacientov liečených regorafenibom v porovnaní so skupinou liečených BSC v štúdii GRID

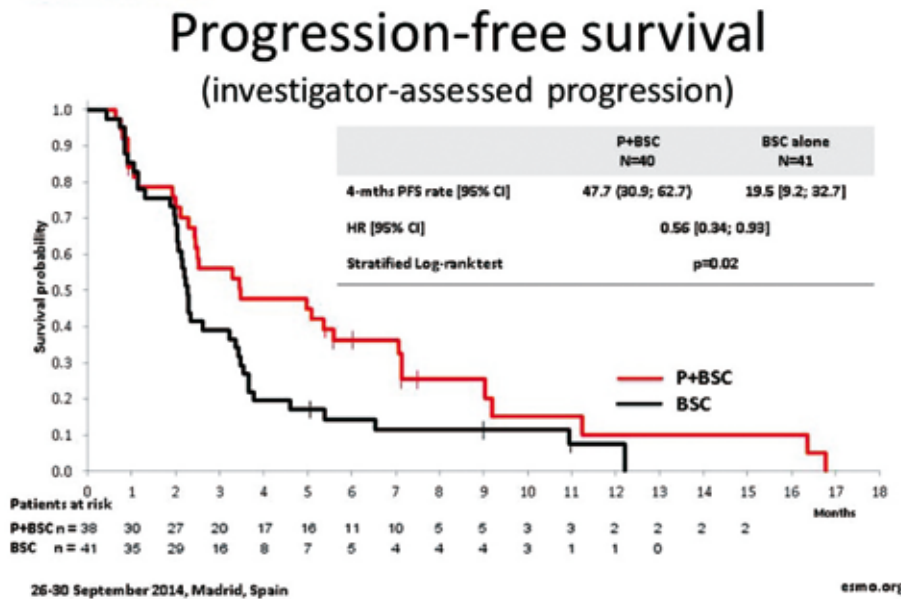


skupina pacientov na liečbe imatinibom progreduje pre vznik sekundárnej rezistencie (tabuľka 1). Po vzniku rezistencie GIST-u na imatinib alebo jeho intolerancii je vhodné liečiť pacienta sunitinibom. Od roku 2012 je sunitinib, multikinázový inhibítor, štandardný liek voľby v dávke 50 mg denne 4 týždne s následnou 2-týždňovou pauzou. Demetri (6) uvádza liečebnú odpoveď u 7 % pacientov, avšak čas do progresie ochorenia je dlhší v porovnaní s užívaním placeba. V štúdii pacienti užívajúcimi sunitinib mali 4-krát dlhší čas do progresie ochorenia v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (27 týždňov verus 6 týždňov). Sunitinib má vyššiu toxicitu v porovnaní s imatinibom. Jednou z možností, ako zabezpečiť účinnosť a znížiť toxicitu, je podávať 37,5 mg sunitinibu kontinuálne. Podiel na

vzniku rezistencie na sunitinib a imatinib majú najmä mutácie cKIT génu. Na rozdiel od imatinibu, z liečby sunitinibom profitujú viac pacienti s GIST-om s primárnou cKIT exón 9 mutáciou alebo cKIT a PDGFRA nemutovaným GIST-om. Zdá sa, že účinok sunitinibu je väčší aj u pacientov so sekundárnou mutáciou, ktorá vznikla počas liečby imatinibom. Čiastočne senzitivné na sunitinib sú GIST-y s cKIT ATP mutáciami, ale GIST-y s aktiváciou loop (kľúčkovej) mutácie sú rezistentné.

Súčasným štandardným postupom v liečbe metastatického alebo lokálne pokročilého ochorenia je použitie imatinibu v prvej línii, v druhej línii sunitinibu.

Novou možnosťou systémovej liečby pri progresii GIST-u na imatinibe a sunitinibe je po-

**Graf 3.** Pazopanib verzus najlepšia podporná liečba. Štúdia FII PAZOGIST

PFS = progression free survival, HR = hazard ratio

**Tabuľka 2.** Porovnanie účinnosti imatinibu, sunitinibu, regorafenibu a reindukcii imatinibu pri lokálnom pokročilom a metastatickom GIST-e

	Imatinib	Sunitinib	Regorafenib	Imatinib po progresii na imatinibe a sunitinibe
Počet pacientov	n = 147	n = 207	n = 133	n = 41
Liečebná odpoveď (%)	83	7	4,5	0
Čas do progresie počas liečby (TTP)/Čas prežívania bez progresie (PFS) (mes.)	24	6,1	4,8	1,8
Stabilizácia ochorenia 12 týždňov (%)		53	48,1	1,8
	Blanke, 2008	Demetri, 2012	Demetri, 2013	Kang, 2013

danie multikinázového inhibítora regorafenibu, ktorý sa v roku 2014 stal štandardným liekom voľby v tretej línii v Európe. Jeho indikácia je podložená výsledkami štúdie GRID (7, 8).

### Regorafenib

Na štúdiu GRID sa zúčastnilo 199 pacientov s metastatickým alebo neoperovateľným GIST-om, ktorí progredovali alebo netolerovali liečbu imatinibom a sunitinibom. Primárnym cieľom štúdie bolo porovnať čas do progresie ochorenia u pacientov liečených regorafenibom v dávke 160 mg denne 3 týždne s následnou 1-týždňovou pauzou (n = 133) voči pacientom liečeným najlepšou podpornou liečbou a placebo (8). Medián času do progresie ochorenia stúpil na 4,8 mesiaca u pacientov, ktorí dostávali regorafenib v porovnaní s 0,9 mesiaca u tých, ktorí dostali najlepšiu podpornú liečbu (BSC) (HR = 0,27; p < 0,0001). Regorafenib redukoval riziko progresie ochorenia o 73 % (graf 1). Avšak čas prežitia pacientov nebol rozdielny, pretože po progresii na BSC 56 pacientov užívalo regorafenib (graf 2).

V štúdiu malo 98 % pacientov nežiaduce účinky. Najčastejšie boli hand-foot syndróm 56 %, hypertenzia 49 %, diarrhoe 40 %, asténia 39 %, mukozitída 38 %, alopecia 24 %, raš 18 % a anorexia 21 % pacientov. Regorafenib bol účinný bez ohľadu na vek, pohlavie pacienta, počet predchádzajúcich línii liečby a bez ohľadu na primárny alebo sekundárny KIT mutačný stav DNA nádorových buniek, teda cKIT exón 11 alebo cKIT exón 9 mutácia.

Autori v štúdiu analyzovali mutačný stav onkogénu KIT v plazme a primárnom nádore. Zistili, že sekundárne mutácie KIT onkogénu sú častejšie v cirkulujúcich nádorových bunkách v plazme (47 %) ako v nádorovom tkanive (12 %). Predpokladá sa, že regorafenib blokuje kompenzačné sekundárne signálne dráhy súvisiace so sekundárnou rezistenciou GIST-u na imatinib a sunitinib. Vznik mutácie súvisí s dĺžkou liečby imatinibom a sunitinibom (8, 9).

Progresia metastatického GIST-u je ťažšie definovaná. Pri rozhodnutí o ďalšej liečbe je potrebné hodnotiť počet progredujúcich ložísk, ich lokalitu, rýchlosť progresie a líniu systémovej

liečby, počas ktorej k nej došlo. Vďaka vývoju nových liečebných možností a poznaniu správania metastatického ochorenia sa postupuje takto:

1. Pacient s metastatickým GIST-om môže mať limitovanú progresiu ochorenia, ktorou je napríklad progresia nodulu v mase tumoru počas liečby imatinibom. Uvedené ložisko je možné operačne odstrániť a pokračovať v liečbe imatinibom. Vďaka resekcii progredujúceho ložiska môže pacient prežívať bez progresie ochorenia rovnaký čas, ako by bol liečený 2. líniou sunitinibom (2).
2. Pacient má progresiu ochorenia a vyžaduje si zmenu systémovej liečby v sekvencii imatinib – sunitinib – regorafenib.
3. V súčasnosti je otázne, či pokračovať v liečbe identickým tyrozínkinázovým inhibítorm u pacientov s pomaly progredujúcim GIST-om, najmä po progresii na imatinibe, sunitinibe a regorafenibe. Zdá sa, že u pacienta liečeného regorafenibom s pomalou progresiou ochorenia môže pokračovanie v liečbe regorafenibom predĺžiť čas do progresie ochorenia v porovnaní s tým, ktorý liečbu ukončí (7).

### Stratégia liečby po progresii ochorenia na multikinázovom inhibítore

Ako postupovať v liečbe pacientov s pomaly progredujúcim GIST-om počas liečby imatinibom a sunitinibom je otázne.

Prínos rôznych stratégií pri kontinuálnej liečbe TKI potvrdili výsledky analýzy štúdie GRID a RIGHT. Prínos pre pacienta môže mať kontinuálna liečba multikinázovým inhibítorm, na ktorom došlo k progresii ochorenia, opätovné použitie imatinibu alebo liečba pacienta v klinickej štúdiu. Prvou možnosťou je pokračovať v liečbe regorafenibom u pacienta s pomalou progresiou ochorenia, ktorá vznikla počas užívania lieku. Medián času do progresie ochorenia pacientov (n = 56), ktorí užívali ďalej regorafenib, bol 4,5 mesiaca od prvej progresie. Z pacientov (n = 41), ktorí užívali iniciálne placebo a regorafenib po progresii, na placebe prežívali bez progresie ochorenia 5 mesiacov, ako uvádza Demetri v štúdiu GRID (8). Na druhej strane Kang (10) zistil, že pacient po liečbe imatinibom a sunitinibom môže mať opäť benefit z imatinibu v dávke 400 mg denne, najmä ten, ktorý odpovedal iniciálne na imatinib. Tento prínos potvrdila štúdia fázy III RIGHT. Pacienti s progresiou ochorenia po dvoch líniiach liečby vďaka imatinibu prežili bez progresie ochorenia 1,8 mesiaca a neliečení imatinibom 0,9 mesiaca (HR = 0,49; p = 0,005).

Avšak klinický benefit pre pacienta nie je relevantný. Treťou možnosťou je použitie nového lieku. ESMO a NCCN odporúčania odporúčajú ako jednu z možností liečby rezistentného metastatického GIST-u kontinuálnu liečbu inými tyrozínkinázovými inhibítormi alebo ich opätovné použitie, ak ich už pacient užíval a mal z nich benefit (2).

### Progresia ochorenia po liečbe imatinibom, sunitinibom a regorafenibom

Progredujúci stromálny tumor je heterogénne ochorenie. Počas užívania tyrozínkinázových inhibítorov, imatinibu vznikajú mutácie, ktoré spôsobia rezistenciu GIST-u na imatinib a limitujú výber ďalšej liečby. Pacienti prežívajú priemerne 12 mesiacov. Prebieha viacero štúdií, ktoré majú ovplyvniť ďalší priebeh ochorenia. Systémová liečba pacientov s GIST-om a progresiou po 3 líniiach liečby je predmetom klinických štúdií fázy II a III klinického skúšania alebo retrospektívnych analýz. Novými liekmi sú pazopanib, nilotinib, sorafenib, dasatinib, masatinib a ponatinib. Na štúdiu sa zúčastnilo málo pacientov a výsledky sú predbežné.

### Pazopanib

Pozoruhodné výsledky s liečbou pazopanibom, TKI KIT, VEGFR a PDGFR boli uvedené v štúdiu fázy II PAZOGIST, do ktorej sa nábor začal v apríli 2011 a ukončil sa v decembri 2013. Už interim analýza v roku 2012 potvrdila účinnosť a bezpečnosť lieku. Pacienti s GIST-om refraktérnym na imatinib a sunitinib profitovali z liečby pazopanibom. Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť počet pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým GIST-om, ktorí nemali progresiu ochorenia počas 4 mesiacov liečby. Pacienti v štúdiu užívali buď pazopanib (PAZ), alebo dostávali placebo (BSC) (11). V roku 2014 autori štúdie prezentovali výsledky v podobe abstraktu na kongrese ESMO. V štúdiu PAZOGIST počas štyroch mesiacov u 50 % pacientov liečených pazopanibom ochorenie neprogredovalo (graf 3). Na druhej strane bolo bez progresie ochorenia len 19,5 % pacientov liečených najlepšou podpornou liečbou. Stabilizáciu ochorenia dosiahlo 82 % pacientov liečených PAZ a 70 % BSC. Najčastejšími nežiaducimi účinkami bola gastrointestinálna toxicita (17 %), asténia (15 %) a pľúcna embólia u 12 % pacientov. Predpokladá sa, že účinok pazopanibu súvisí s iným spektrom KIT inhibície ako imatinibu, sunitinibu a regorafenibu. Uvedené výsledky sú podnetom na zhodnotenie účinnosti pazopanibu v liečbe tejto skupiny pacientov v štúdiu FIII (graf 3) (12).

### Ponatinib

Ponatinib je tyrozínkinázový inhibítor inhibujúci mutované KIT a PDGFRA, potenciálne aj KIT mutácie, ktoré vznikli pri GIST-och počas liečby TKI. Primárnym cieľom štúdie bolo posúdiť klinický benefit ponatinibu počas 4 mesiacov liečby u pacientov s cKIT exon 11 mutáciou (n = 24) alebo bez KIT exon 11 mutácie (n = 11). Klinický benefit malo 42 % pacientov počas 4 mesiacov (KR + PR + SD). Polroka bez progresie ochorenia preživalo 60 % pacientov s cKIT exon 11 mutáciou a 39 % pacientov bez mutácie KIT exon 11. Pacienti v štúdiu dosiahli medián času do progresie ochorenia 7 mesiacov. Najčastejšie nežiaduce účinky boli raš 57 %, asténia 49 %, myalgia 46 % a hypertenzia 34 % (13).

### Nilotinib

Nilotinib je selektívny tyrozínkinázový inhibítor, ktorý inhibuje receptor KIT, PDGFRA a BCR-ABL. Má antiproliferačný účinok pri imatinib senzitivných KIT a niektorých imatinib rezistentných KIT GIST-och. V dávke 400 mg 2-krát denne je účinný u pacientov s imatinib rezistentnými GIST-ami alebo u tých, ktorí imatinib netolerujú. Reichardt v štúdiu ENEST (the evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials G3 study) skúmal klinický benefit a bezpečnosť nilotinibu u predliečených pacientov. Dizajn štúdie bol takýto: pacienti užívali buď nilotinib s BSC, alebo placebo + BSC. Na štúdiu sa zúčastnilo 248 pacientov a po progresii ochorenia až 77 % pacientov na porovnávacom ramene užívalo nilotinib. Na nilotinib odpovedalo 52,7 % (KR + PR + SD), avšak na BSC 44,6 % pacientov ( $p = 0,28$ ). Nežiaduce účinky G 3/4 boli u 15 % pacientov, najčastejšie asténia, vzostup lipáz, abdominálna bolesť, vracanie, myalgia, neutropénia. Úmrtia do 28 dní od liečby boli na nilotinibe 8,5 % a na BSC 16,7 %. Avšak pre pacientov predliečených imatinibom a sunitinibom môže nilotinib predĺžiť prežívanie v 3. línii, pretože v tejto štúdiu pacienti liečení nilotinibom preživali o 4 mesiace dlhšie v porovnaní s pacientmi na BSC (405 verus 280 dní;  $p = 0,02$ ; HR = 0,67) (14).

### Sorafenib

Jedným z ďalších inhibítorov je sorafenib, ktorý inhibuje receptor tyrozínkináz a súčasne RAF serin/treonin kináz. Autori Park et al. (15) uvádzali, že sorafenib v dávke 400 mg 2-krát denne z 31 pacientov s GIST-om po progresii na imatinibe a sunitinibe v štúdiu FII mali parciálnu remisiu štyria (13 %) a 16 (52 %) malo stabilizáciu ochorenia. Medián času do progresie ochorenia bol 4,9 mesiaca a pacienti preživali 9,7 mesiaca.

Sorafenib bol najúčinnnejší u pacientov s mutáciou KIT v 11 exóne a menej pri GIST-och s inými mutáciami. Takmer tretina pacientov preživala 24 týždňov podľa výsledkov štúdie. Pozoruhodné výsledky uviedla retrospektívna analýza účinnosti sorafenibu v tretej a štvrtjej línii liečby GIST-ov predliečených imatinibom, sunitinibom a nilotinibom v Európe a USA. Montemurro (16) v roku 2013 v uvedenej analýze uvádza, že zo 124 pacientov 10 % odpovedalo na sorafenib a 57 % pacientov malo stabilizáciu ochorenia. Až 60 % pacientov však malo nežiaduce účinky najčastejšie raš, hand-foot syndróm a hnačky. Medián času do progresie bol 6,4 mesiaca a medián prežívania 13,5 mesiaca. Overenie uvedených výsledkov si vyžaduje ďalšie štúdie.

### Masatinib a dasatinib

Klinické skúsenosti s masatinibom, TKI s vyššou účinnosťou proti GIST-om s mutáciou KIT v exóne 11 a mutáciou v PDGFRA, v porovnaní s imatinibom boli prezentované. V štúdiu FII na masatinib pacienti s GIST-om, ktorí neboli liečení imatinibom, odpovedali rovnako ako na imatinib. Z 30 pacientov odpovedalo na liečbu 29 a medián času do progresie bol 41,3 mesiaca. V súčasnosti prebieha klinická štúdia FIII porovnávajúca účinnosť imatinibu a masatinibu. Podobne dasatinib, tyrozínkinázový a SRC-ABL inhibítor, bol skúšaný v štúdiu FII u pacientov, ktorí neboli liečení TKI. Výsledky štúdie sú podobné, pretože 67 % pacientov odpovedalo na liečbu a preživalo bez progresie ochorenia 11 mesiacov.

Úplne inou skupinou liekov sú HSP90 inhibítory, ktoré sú testované v troch štúdiách u pacientov rezistentných na TKI. Iný mechanizmus účinku má kombinácia PI3K inhibítora a duálneho KIT inhibítora, ktorá je skúšaná v ďalších štúdiách. Samostatnou skupinou sú GIST-y s PDGFRA mutáciou D248V v 18. exóne, ktorá je rezistentná na imatinib. Možno vhodným liekom pre túto skupinu bude crenolanib.

### Záver

Aktuálne poznanie zmenilo prístup k liečbe gastrointestinálneho tumoru. Trojročná adjuvantná liečba imatinibom GIST-u s vysokým rizikom je štandardný liečebný postup. Tyrozínkinázové inhibítory výrazne zlepšili liečebné možnosti GIST-ov, ale zlyhanie liečby je časté. Prognóza pacienta po progresii ochorenia na imatinibe, sunitinibe je horšia a menej ako 10 % pacientov odpovedá na tretiu a štvrtú línii liečby. Porovnávanie výsledkov z jednotlivých štúdií fázy II a III je ťažké. Výrazne pokročilo poznanie génového profilu GIST-u a vzniku primárnych

a sekundárných mutácií v tumore, ktoré môžu ovplyvniť výber optimálnej liečby lokálne pokročilého a inoperabilného ochorenia. V súčasnosti je štandardnou liečebnou stratégiou pre pacienta s metastatickým alebo lokálne pokročilým GIST-om podanie imatinibu v 1. línii, sunitinibu v 2. línii a regorafenibu v 3. línii. Prebieha niekoľko štúdií, ktoré skúmajú iné liečebné stratégie pre jednotlivé genetické podskupiny GIST-ov.

## Literatúra

1. Montemurro M. Treatment options following suboptimal response to or failure of imatinib in gastrointestinal stromal tumours. *The Journal of Oncopathology*. 2014;2(3):1–7.
2. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group: Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2014. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii21–6.
3. Šufliarsky J. Gastrointestinálne stromálne tumory. *Onkológia (Bratisl.)*. 2011;6(1):22–27.
4. Gheorghe M., et al. Clinical and therapeutic considerations of GIST. *JMedlife*. 2015;7(2):139–199.
5. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: The ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1563–1570.
6. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal tumors after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329–1338.
7. Casali PA RP, Kang Y, et al. *Clinical benefit with regorafenib across subgroups and post-progression in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after progression on imatinib (IM) and sunitinib (SU): phase 3 grid trial update*. European Society for Medical Oncology Congress 2012, Vienna, Austria.
8. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo – controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1175–1182.
9. Demetri GD, Jeffers M, Reichardt P, et al. Mutational analysis of plasma DNA from patients (pts) in the phase III GRID study of regorafenib (REG) versus placebo (PL) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-refractory GIST: Correlating genotype with clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl 15):abstr 10503.
10. Kang Y-K, Ryu M-H, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1175–1182.
11. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2014;25:236–240.
12. *Pazopanib improves progression-free survival in phase II study in patients with advanced GIST*. ESMO Congress 2014, abstr. LBA45-PAZOGIST.
13. Heinrich M, von Mehren M, Demetri G, et al. *A phase 2 study of ponatinib in patients with advanced gastrointestinal tumours (GIST) after failure of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: Initial report*. ASCO 2014, abstr. 10506.
14. Reichardt P, Blay J-Y, Gelderblom H, et al. Phase III study nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdr598.
15. Park SH, Ryu MH, Ryoo By, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosin kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs*. 2012;30(6):2377–83.
16. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(5):1027–31.
17. Barnett CM, Corless CL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors: molecular markers and genetic subtypes. *Hematol Oncol Clin N*. 2013;27(5):871–888.
18. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1 640 patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1247–1253.

---

**MUDr. Iveta Andrežalová Vochyanová**

Klinika klinickej onkológie  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 833 01 Bratislava  
iveta.andrezalova@nou.sk

---