

Zkušenosti s užitím *imatinib
mesylátu* (Glivec) u pacientů s
lokálně pokročilým inoperabilním
nebo metastazujícím
gastrointestinálním stromálním
tumorem na KOC Motol

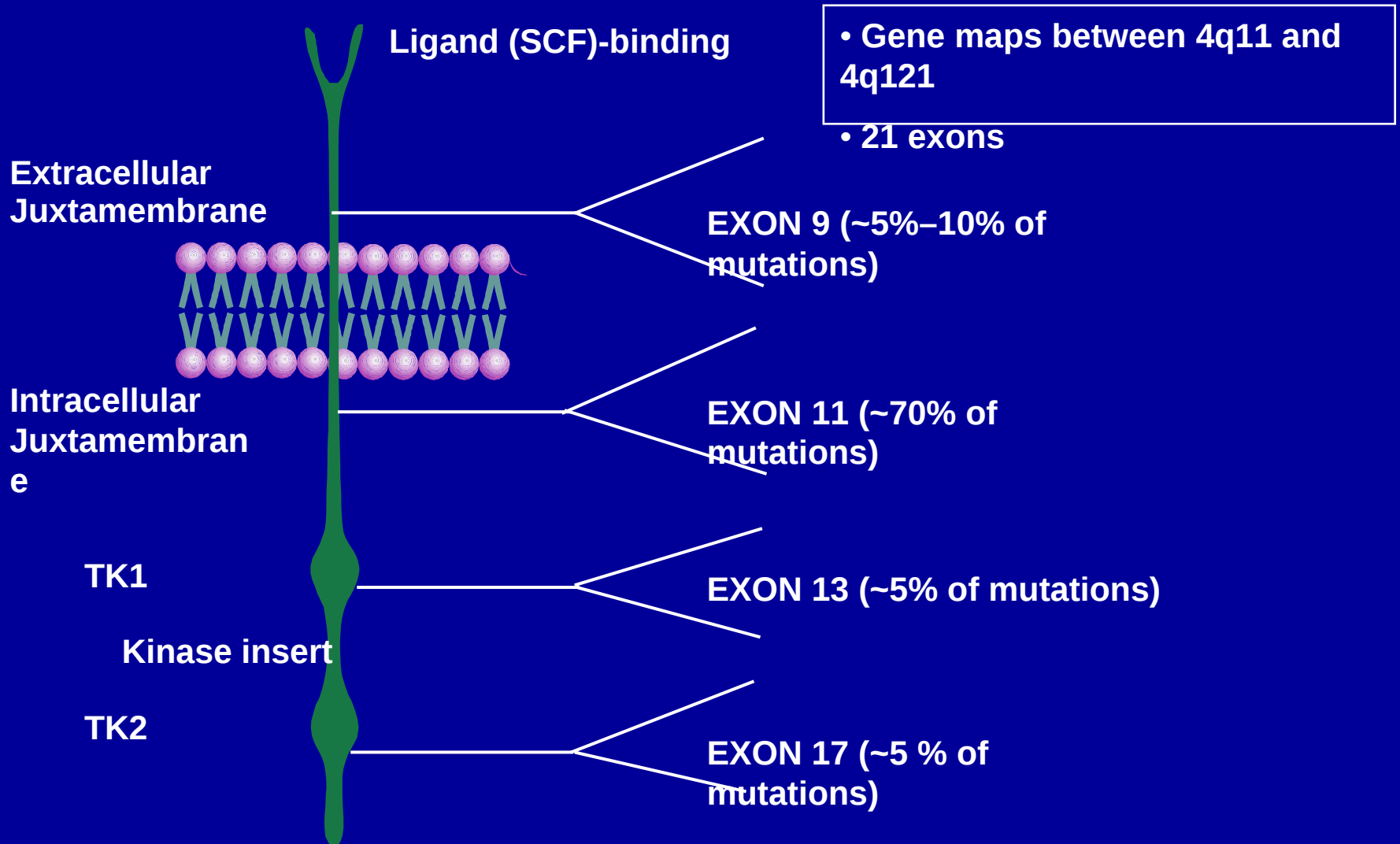
Zdeněk Linke

Komplexní onkologické centrum Fakultní nemocnice Motol

GIST s ohledem na indikaci Glivecu

- GIST odhadem cca
200 – 300 případů / rok / ČR
- Maligní varianta
 - cca 20 – 35 nových nemocných s
GIST ročně vyžadující STI 571

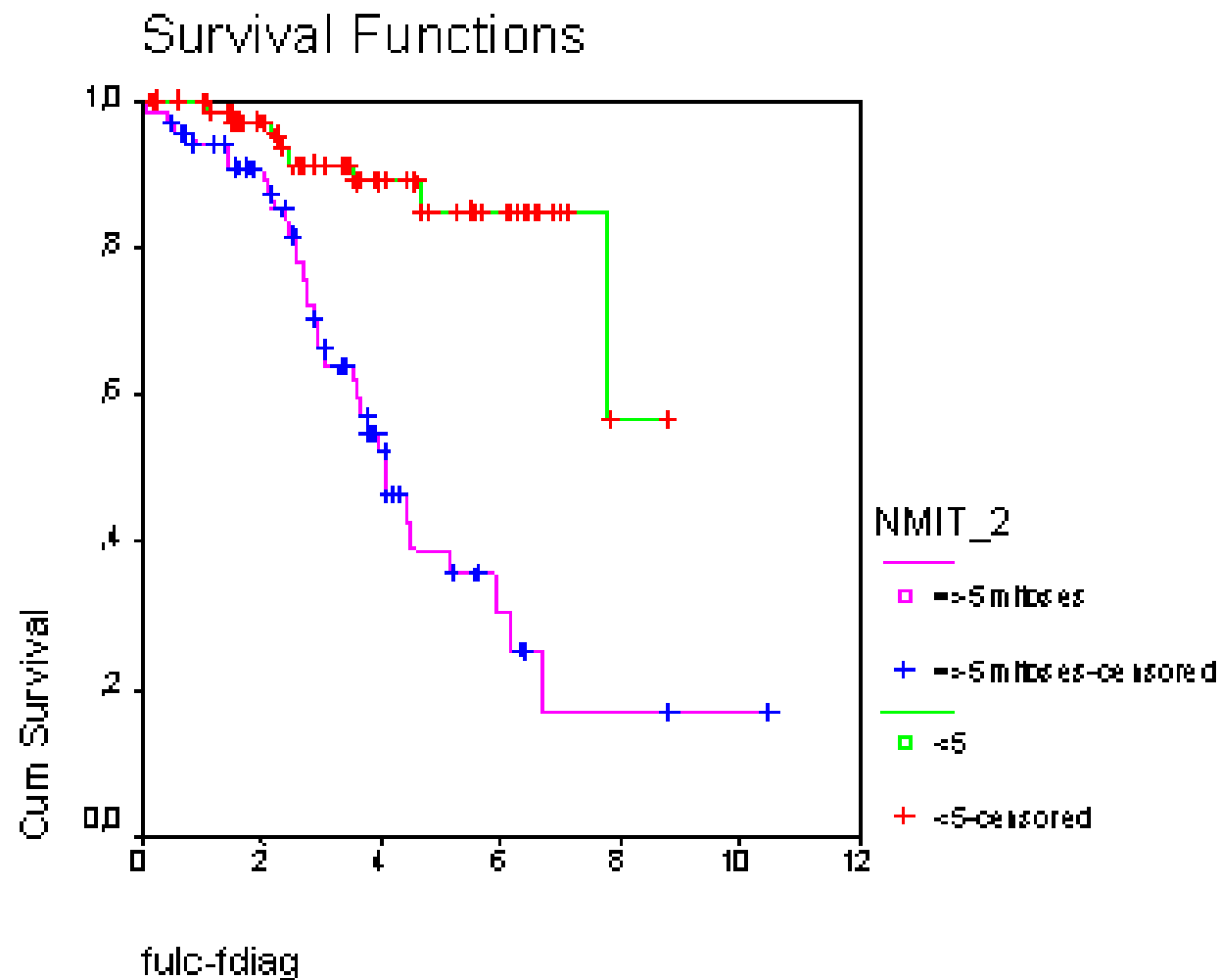
c-kit genové mutace u GIST



Prognostické faktory malignity

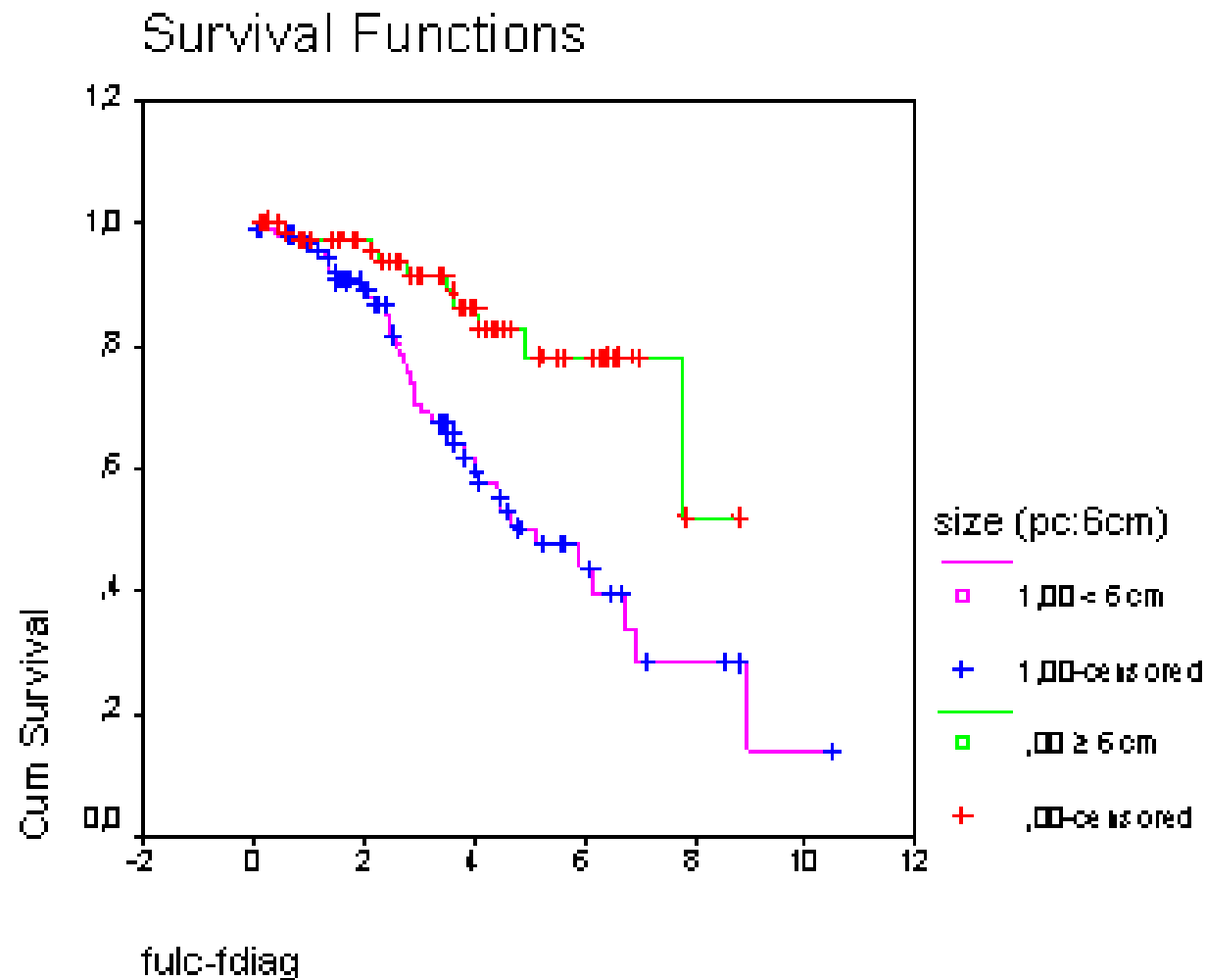
	Riziko malignity	
	nízké	vysoké
Velikost tumoru	< 5 cm	> 5 cm
Celularita	nízká	vysoká
Nekrózy	nepřítomné či minimální	často nápadné
Mitózy	< 5 / 50 HPF	> 5 / 50 HPF
Typ růstu	neinfiltrativní	často invaze do okolí
C-kit mutace	nepřítomna	často přítomna

-Mitotic Count (< 5 or $\geq 5 \times 50$ hpf)



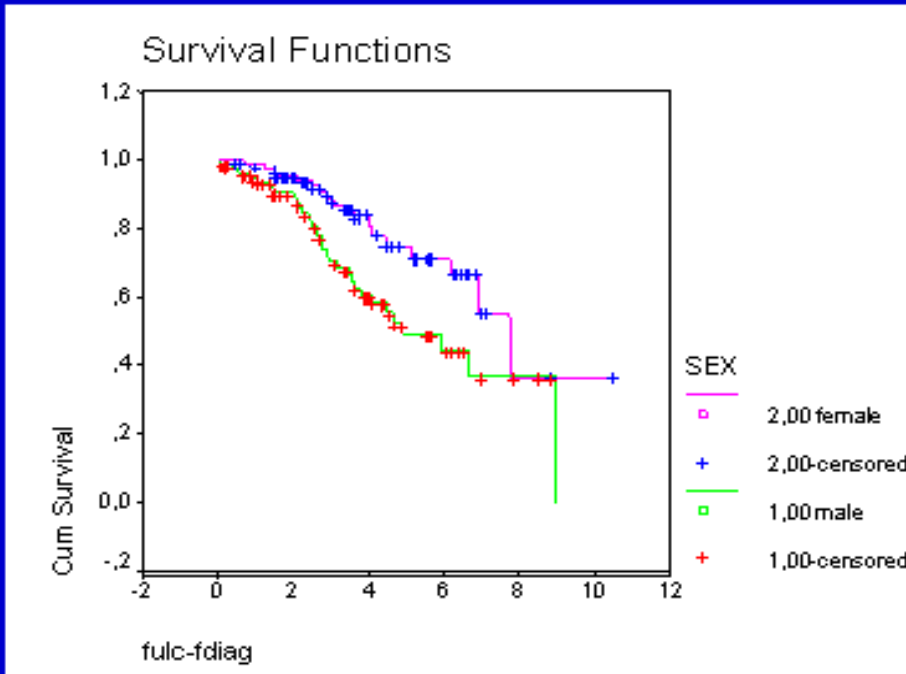
P= 0.00001

-Tumor size (< 6 cm or ≥ 6 cm)



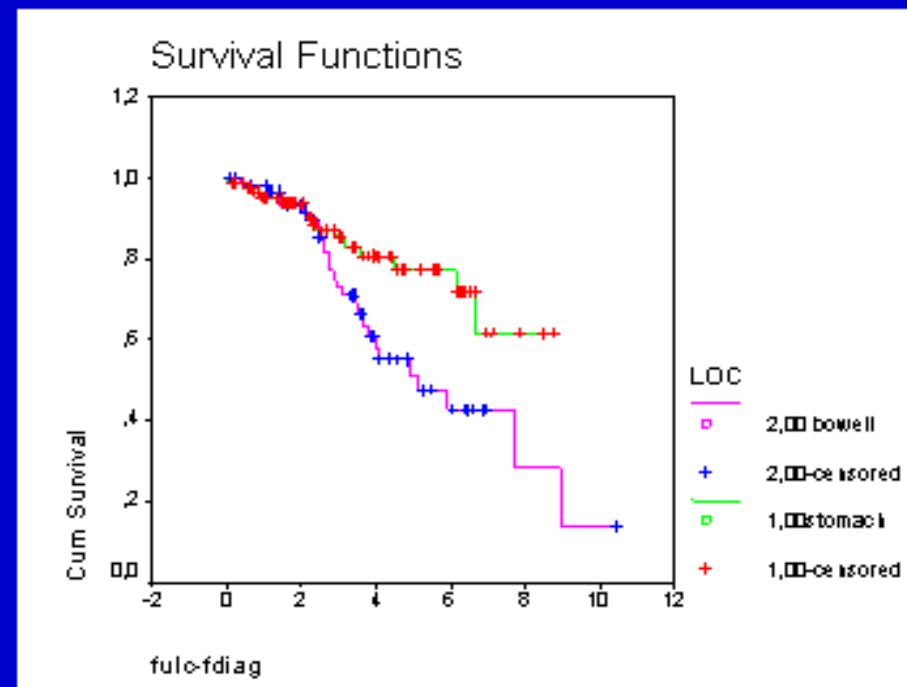
P= 0,0009

Gender



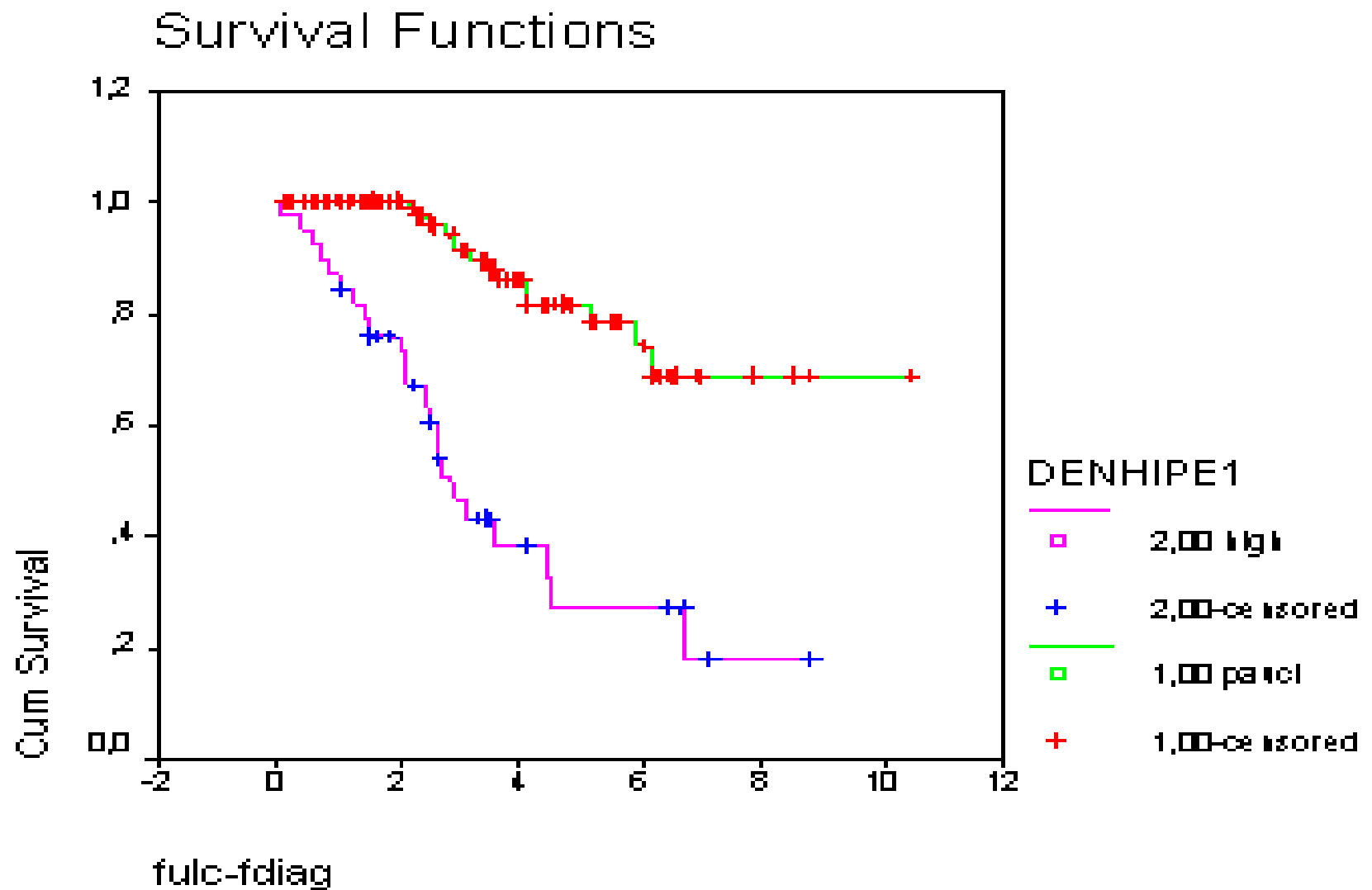
P= 0,0136

Location (stomach vs small bowel)



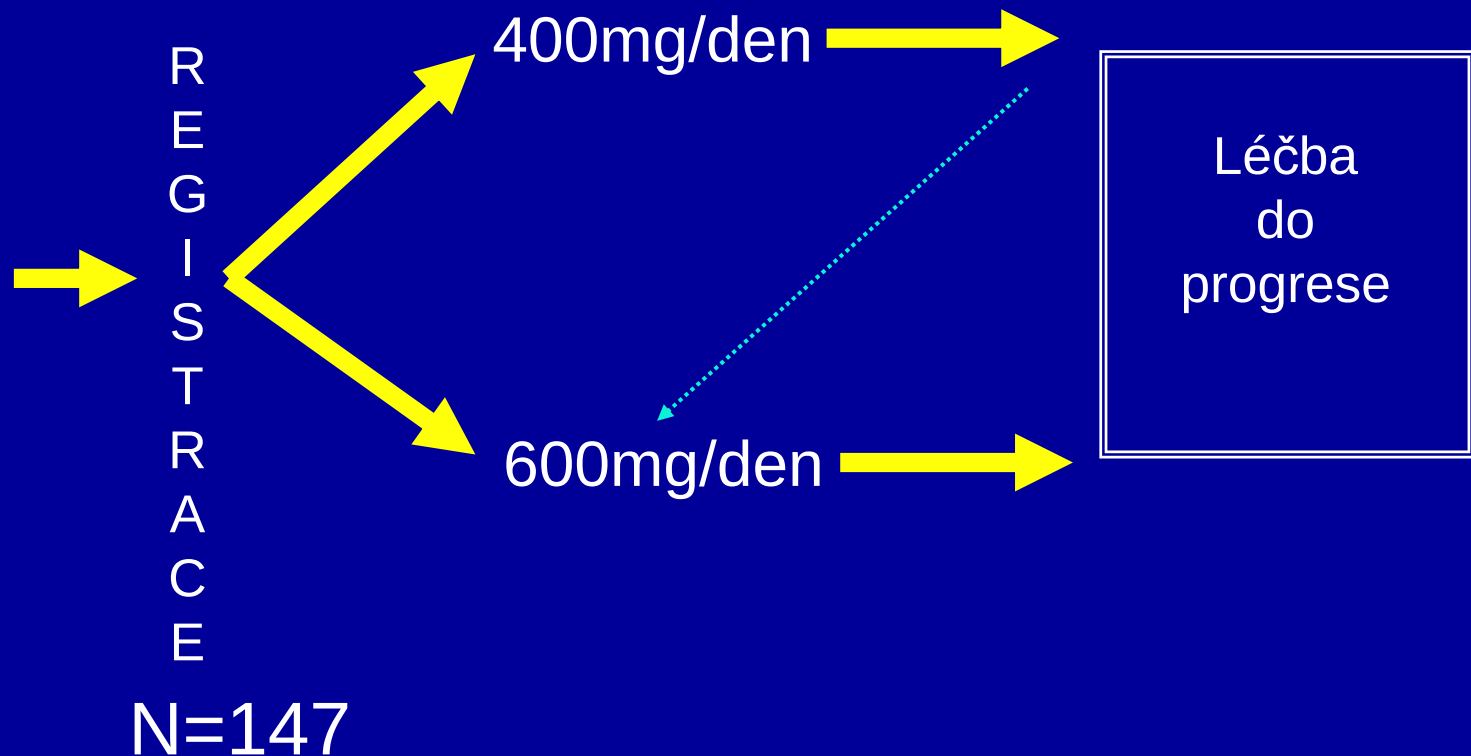
P=0,0192

-Cellularity (high vs moderate/paucicellular)



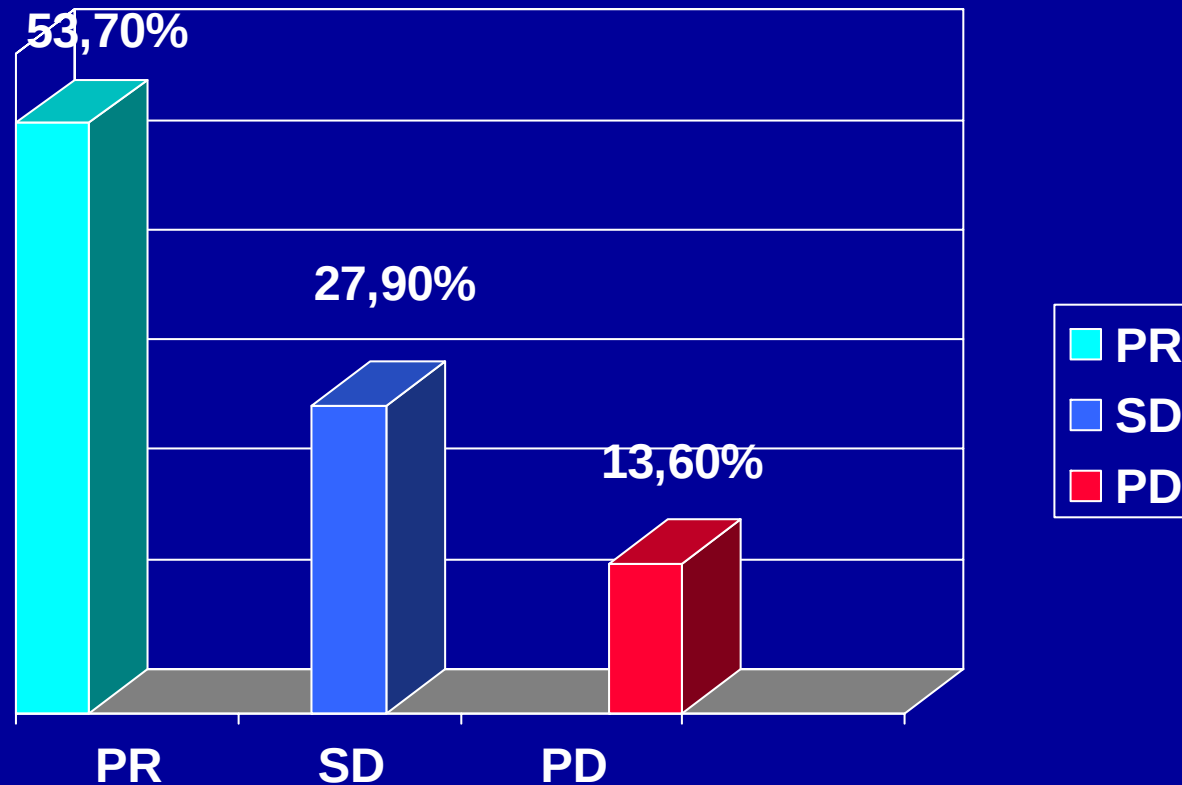
P=0,00001

GIST fáze II studie (Demetri, Blanke)



- Randomizovaná studie fáze II
- Neresekovatelný nebo metastatický GIST
- C-kit +

Glivec fáze II Study (Demetri, Blanke): Léčebná odpověď



–PD ! z toho u 3 z 12 pts. s progresí na 400 mg
mělo SD při vyšší dávce 600 mg

NEJM , 347;472-80,2002

Glivec II.fáze (Demetri, Blanke): Výsledky

- 81% celková odpověď
 - 53,7% PR
 - 27,9% SD
- Doba do odpovědi 13 týdnů
- Jen 12% progresu na léčbě
- Median trvání léčebné odpovědi a přežívání nebyl dosažen
- Dobrá tolerance
- Toxický profil podobný jako u CML
 - Otoky, nausea, zvracení
 - Grade 1 nebo 2 dle WHO
- Menší myelosuprese než u CML
- ***Intratumorózní krvácení*** Grade 3+4 - 4,8%
 - Není prokázána souvislost mezi velikostí tumoru a výskytem krvácení



Účinnost Glivecu

- Blay; BFR; phase III
 - RR 52% = PR 42% + CR 10%
 - SD 36%
 - PD 6% NA 6%
 - Při léčeb. odpovědi: A/ stop B/léčit dále
 - !! V rameni A velmi rychlá progrese!!!!

Blay a Oosterroom – LÉČIT I PŘI
DOSAŽENÉ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI I PŘI
POMALÉ A MÍRNÉ PROGRESI, PŘI
VYNECHÁNÍ IMATINIBU VELMI
RYCHLÁ PROGREGSE!!!

BFR14 – Study design

ASCO 2004 Sarcoma BFR14

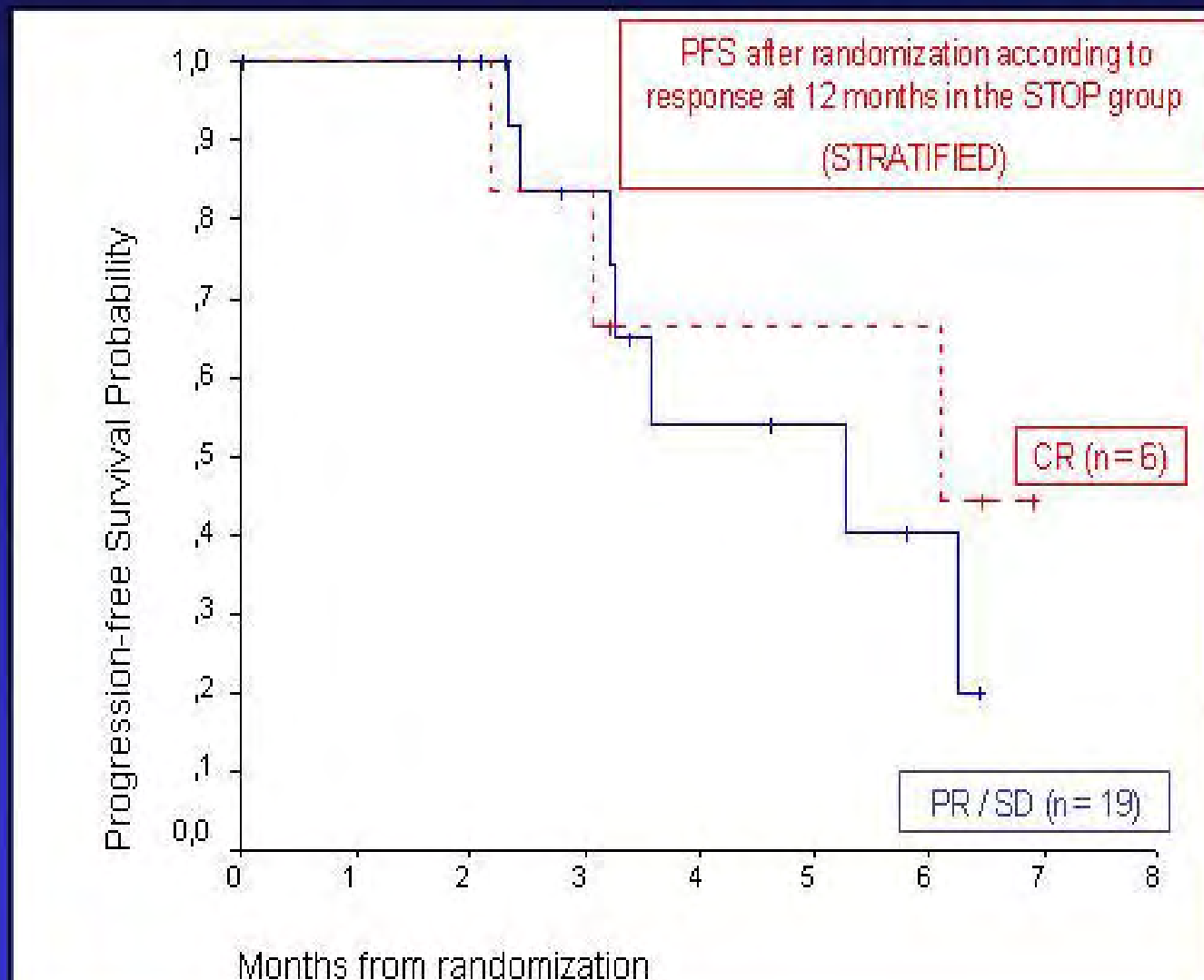
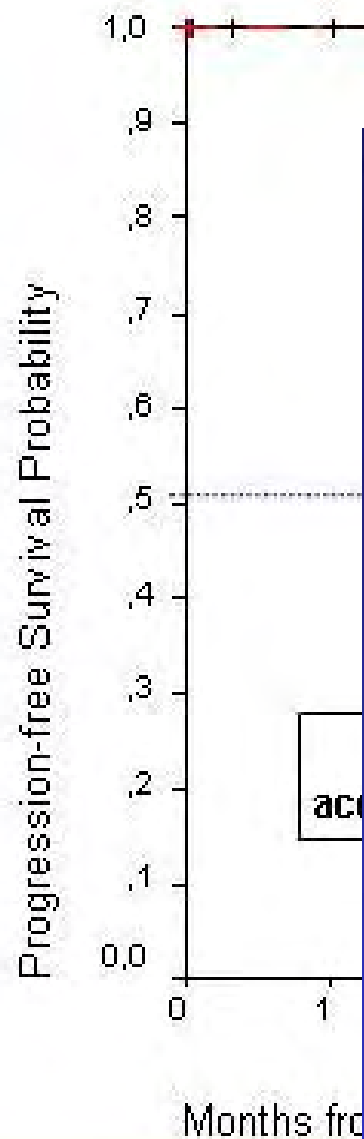
Imatinib 400

GIST stage 4

- Surgery if
- 600-800m

Table – Response at 12 months

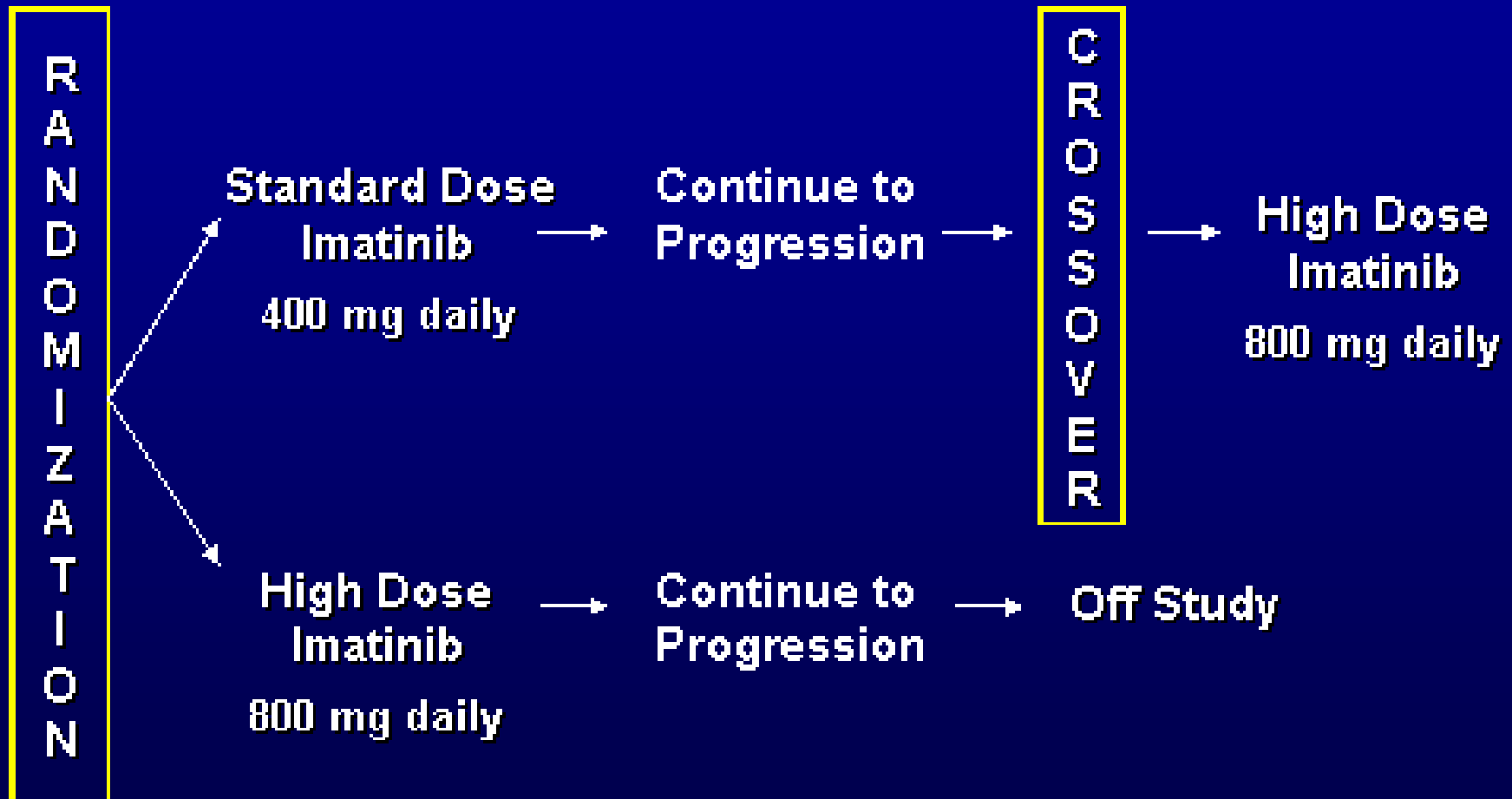
Type of response	No. of Patients	% Patients
CR / undetectable	12	21.1
Partial response	20	35.1
Stabilized disease	19	33.3
Progressive disease	3	5.3
Non evaluable	3	5.3



Účinnost Glivecu

- **Zalcberg, EORTC – ISG – AGITG phase III**
 - 400 mg vs. 800 mg/den N = 946 pts.
 - při PD u 400 mg → 800 mg
 - 220 pts. 400mg PD → 169 pts. ↑ 800 mg–SD+PR 33%
- **S0033; Rankin; phase III Sarcoma Group Study**
 - 400 mg vs. 800 mg N = 746 pts.
 - 2 leté přežití – 400:800 mg 78% : 73%
 - 2 leté PFS – 400:800 mg 50% : 53%
 - 168 pts. s PD na LD 400 mg → 88 pts. 800 mg – 68 hodnotitelných – PR 5/68 (7%); SD 20/68 (29%)
 - DOPORUČENO ZAČÍT 400 MG/DEN, PŘI PROGRESI JE BENEFIT PŘI ZVÝŠENÍ NA 800 MG/DEN

S0033 North American Intergroup Study Schema



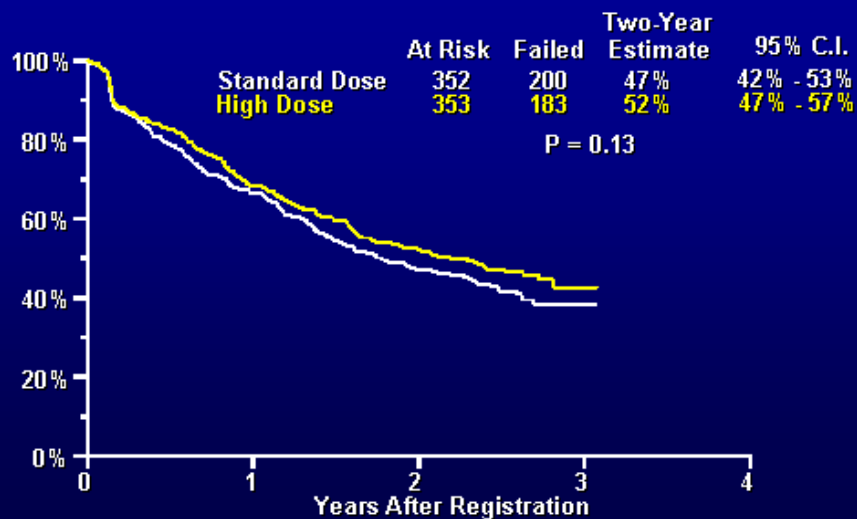
160

Response

	Standard Dose	High Dose
Overall Response	169 / 350	167 / 351
Response Probability (95% C.I.)	48% (43% - 54%)	48% (42% - 53%)

%

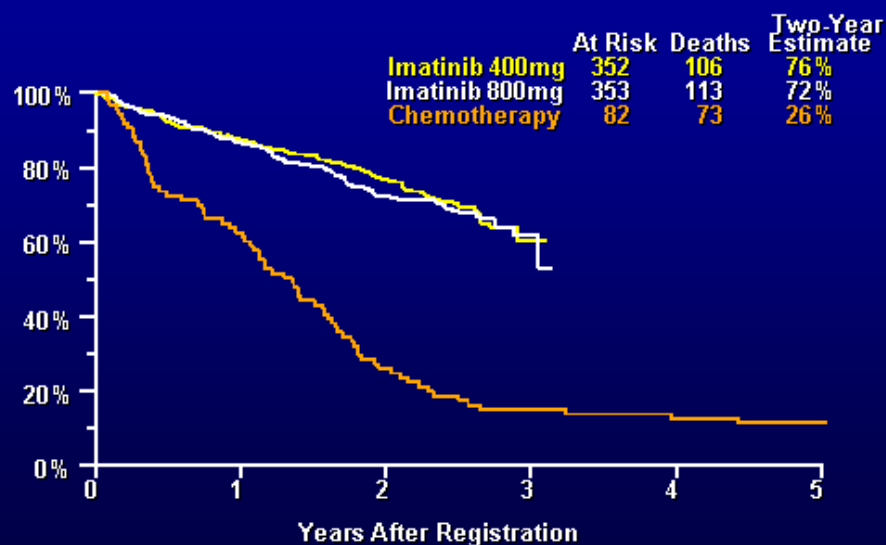
Progression-Free Survival



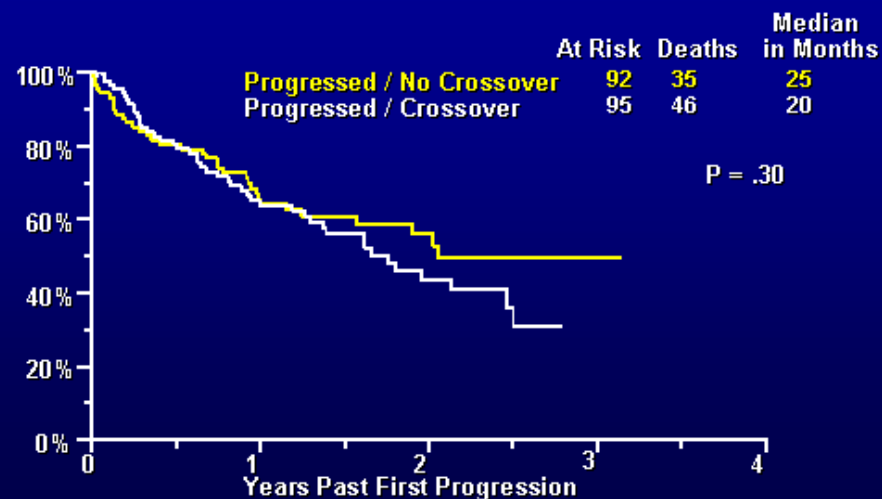
Overall Survival



Overall Survival in GIST Patients



Overall Survival Following First Progression at Standard Dose



GIST

soubor nemocných

- Interval 5/02 – 3/06

Metastatická a lokálně pokročilá choroba
68 nemocných

Dispenzarizace po radikální resekci lokalizované
nemoci – trvá CR po operaci

88 nemocných

GIST

soubor nemocných léčených imatinibem

**Metastatická a lokálně pokročilá choroba –
pacienti léčení imatinib mesylátem**

62 nemocných

- **32 žen**
- **30 mužů**

věkové rozmezí

26 – 83 let v době počátku léčby

věkový průměr

56.1 let

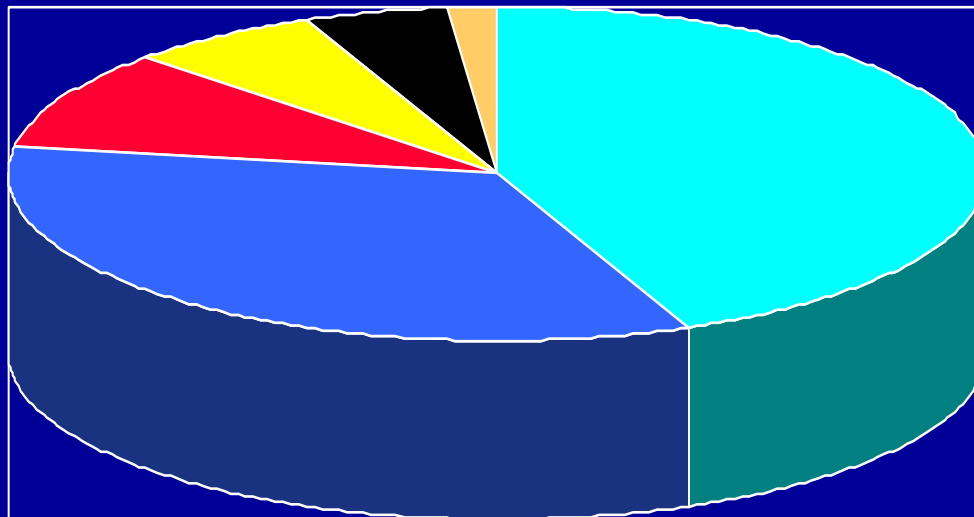
GIST

soubor nemocných léčených imatinibem

Lokalizace primárního nádoru

- Žaludek 27x
- Tenké střevo 21x (duodenum 3x; jejunum 5x; ileum 13x)
- Colon + rektum 6x (colon 2x; rektum 4x)
- Retroperitoneum 4x
- Peritoneum+omentum 3x
- Žlučník 1x

Primární lokalizace



- žaludek
- tenké střevo
- C + R
- retroperitoneum
- perit+oment
- žlučník

GIST

soubor nemocných

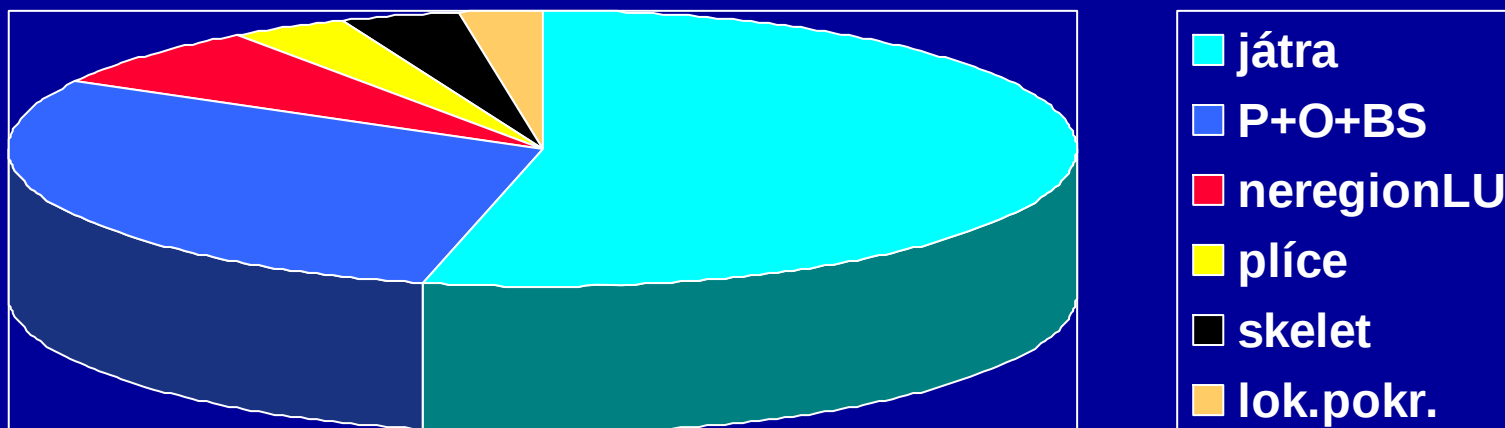
Metastatická nemoc

- Játra 44 pts.
- Peritoneum, omentum, břišní stěna 24 pts.
- Neregion. LU 6 pts.
- Plíce 3 pt.
- Lokálně pokročilý 2 pts.
- **Skelet** 3 pts.

Počet postižených orgánů metastatickou chorobou

- Lokál. pokročilý 4 pts.
- 1 orgán 41pts.
- Více orgánových soustav 17pts.

Lokalizace metastatického postihu GIST



INICIÁLNÍ LÉČEBNÁ ODPOVĚĎ

(dle RECIST kritérií)

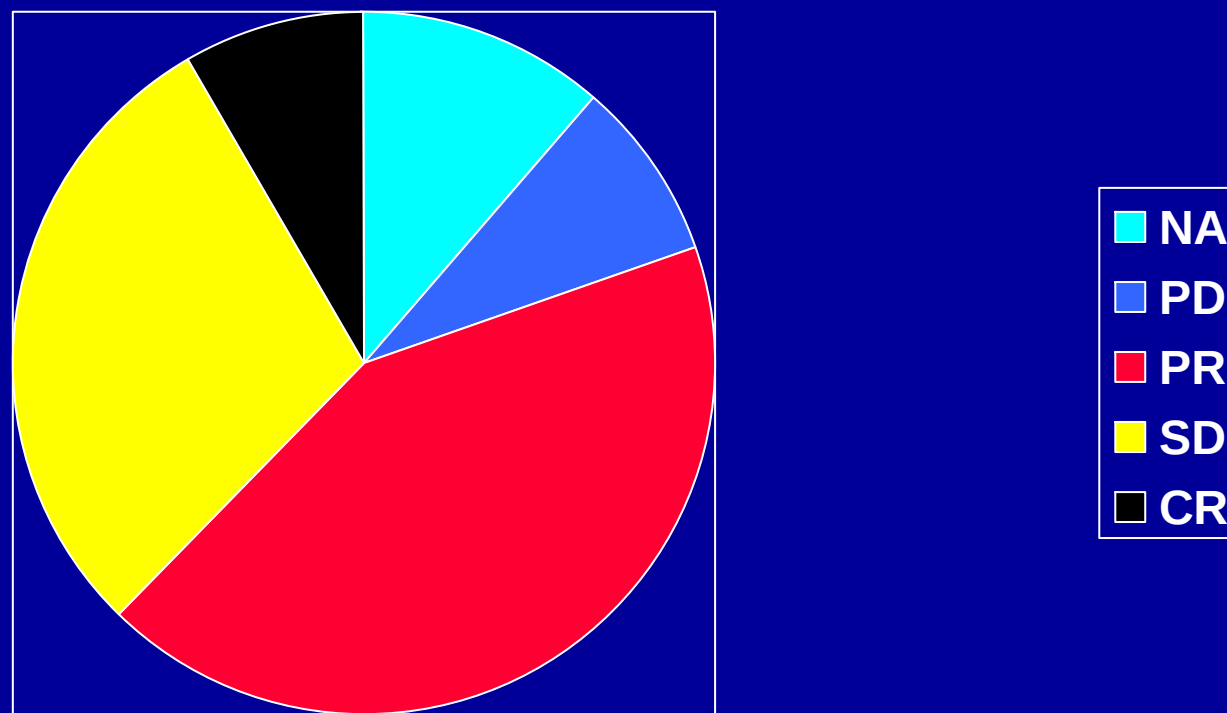
- CR 5 / 62 (8 %)
- PR 27 / 62 (44 %)

z toho 2x následně radikální resekce LA tu – down
staging

- SD 18 / 62 (29 %)
- PD 5 / 62 (8 %)
- ND 7 / 62 (11 %)



Efektivita terapie – léčebný benefit



PŘI PROGRESI

- *Iniciální progrese na iniciální dávce 400 mg*
- *Časná eskalace imatinibu mesylátu*
 - 5 pacientů – po zvýšení dávky na 800 mg 2x léčebný benefit (1x SD, 1x PR)
- 1. zvýšení na 600 mg
NEMĚLO ŽÁDNÝ EFEKT

PŘI PROGRESI

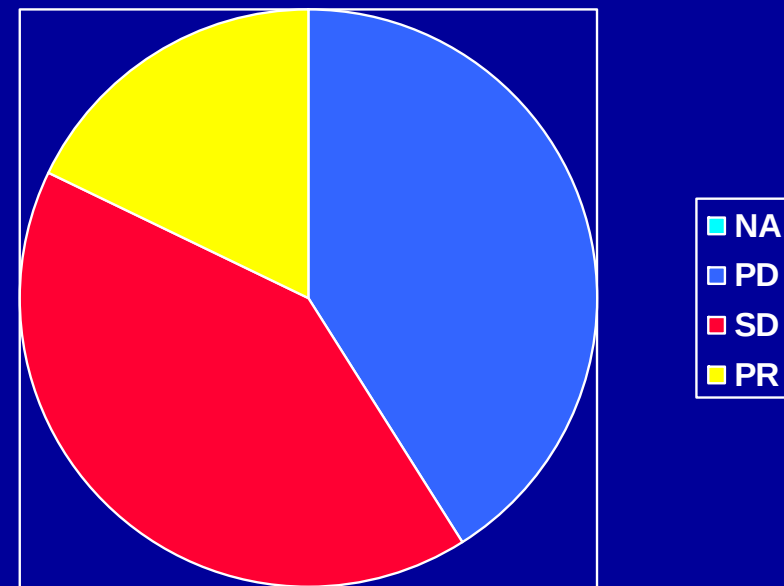
- Pozdní progrese na iniciální dávce 400 mg po předchozí SD + PR + CR
– pozdní eskalace dávky imatinibu

- **17 pacientů**

- 7 pacientů SD

- 3 pacienti PR

- 7 pacientů PD



LÉČEBNÉ VÝSLEDKY TROCHU JINAK



- 4 případy lokálně pokročilé choroby
.... **v obou případech po down stagingu
radikální resekce a nadále bez zn. recidivy!!**
- 62 léčených pacientů
..... **14 úmrtí nebo ztráta kontaktu**
 - 7 x PD
 - 3 x ztráta kontaktu
 - 1x fatální krvácení během SD
 - 2x přidružené choroby
 - 1x tragická nehoda

Léčebný benefit

- Léčebný benefit (CR + PR + SD)
50 pts. / 62 pts. **80.6 %**
- Léčebný benefit v rámci hodnotitelných pacientů
50 pts. / 55 pts **90.9 % !!**

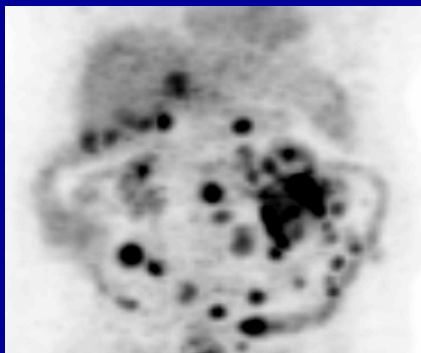
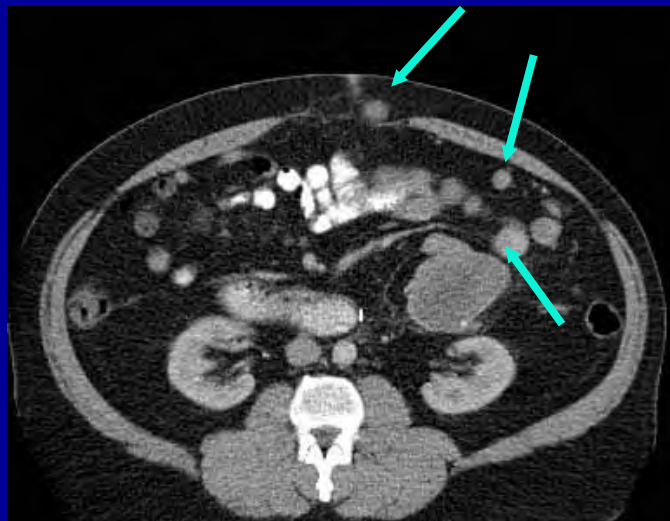
LÉČEBNÉ VÝSLEDKY TROCHU JINAK

- Z 22 pts. opakovaně vyšetřovaných na PET
... 16x PET – CR (při perzistenci tu na CT)
- Tito pacienti jinak hodnoceni dle RECIST
kritérií na CT vyš. jako PR

Srovnání CT a PET scan

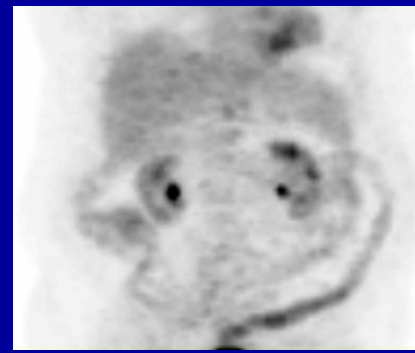
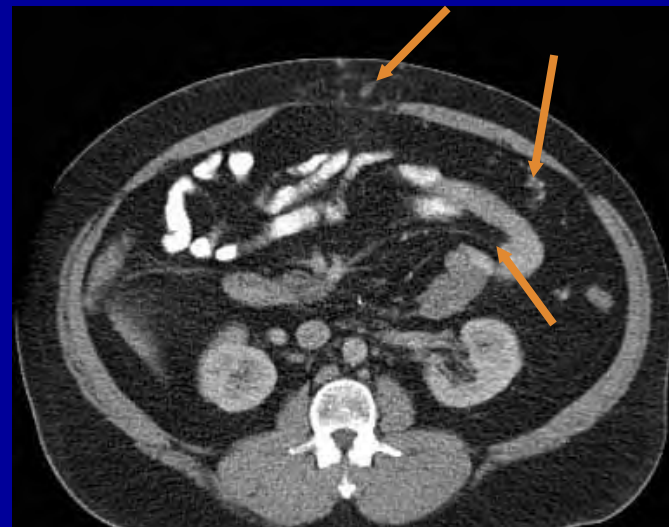
(použito z literatury)

6/ 2000



Před léčbou
imatinibem

10/ 2000



Po nasazení
terapie imatinibem

PROFIL NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ – HEMATOLOGICKÁ TOXICITA

Neutropenie

9 / 38

G 3 – 4 3 / 9

2x spontánní úprava, 1x AML

G 1 – 2 6 / 9

Trombocytopenie

5 / 38

G3 – 4 2 / 5

1x spontánní úprava, 1x AML

G1 – 2 3 / 5

Anémie

13 / 38

G 1 – 2 8 / 13

G 3 – 4 5 / 13

korekce TRF

*anemie daného stupně již většinou i vstupně!! před
léčbou*

Hematologická toxicita G 3 – 4

NÚ	Počet (N)	N bez úpravy dávky	N s redukcí dávky a úpravou	N s trvalým zrušení m léčby
ANC	5	1	4	0
PLT	3	0	3	0
HGB	7	3	3	1

Nehematologické komplikace G 3 - 4

NÚ	Počet (N)	N bez redukce dávky	N s redukcí a úpravou	N s trvalým zrušením léčby
Vomitus	2	0	2	0
Průjem	1	0	0	1
Retence tekutin	3	0	2	1
Bilirubin AST, ALT	6	0	4	2
Nefrotoxici- ta	4	1	3	1

Krvácivá komplikace

Dle literatury 2 – 4%

Krvácivé komplikace

4 / 62

G1 – 2 3 pts.

(na počátku terapie – hrazeno TRF, hemostyptika)

G4 1 pt.

fatální krvácení z GIT

PROFIL NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ – NEHEMATOLOGICKÁ TOXICITA

nižší grading (G 1 – 2), ale časté

- Retence tekutin 40 / 62
- otoky DKK 14 pts.
- otoky periorbitální 36 pts.
- (G 3 – 4 ascites 1 pt. + anasarka 2 pt.)
- Hypokalemie 26 / 62 (*G 1 + G 2*)
- Artralgie G1 12 / 62

VYBRANÉ ZÁVAŽNÉ KOMPLIKACE



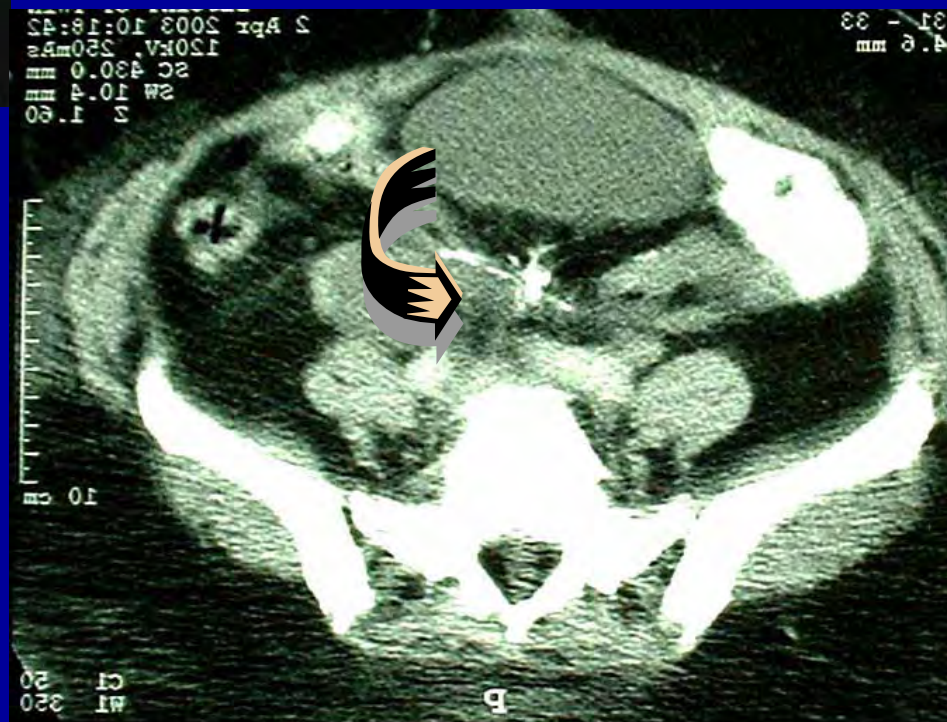
- **2x KOINCIDENCE s duplicitní malignitou**
GIST (radik.resekce po down stagingu) + **AML M1**
GIST (radik.resekce po down stagingu) + **karcinom prsu**
- **1x fatální krvácení z GIT při SD**
- **1x jaterní selhání** (ale při PD!)



Žena – 44 let
retroperitoneální masa
tumoru 1/03

3 měsíce po léčbě
dle CT – hodnoceno jako PR,
dle PET CR

úplný ústup tlakových bolestí
léčba bez nežádoucích účinků





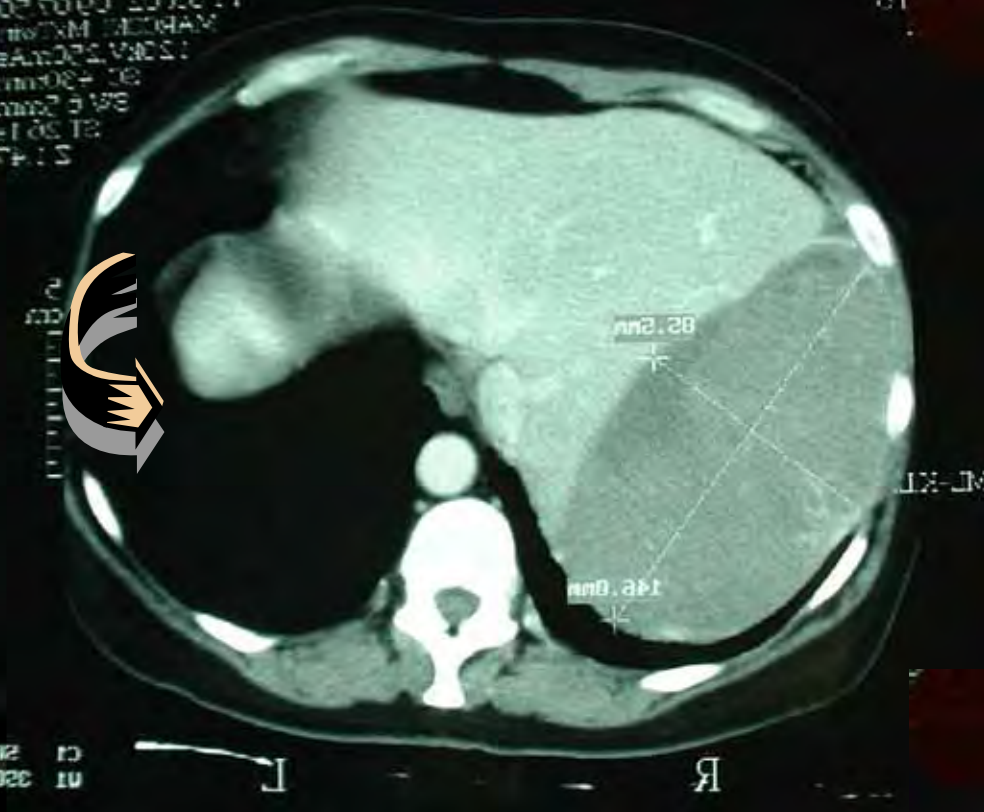
žena – 51 let
Předléčena 2 liniemi
chemoterapie – vždy PD

CT 1/03
metastatický postih jater
bolesti, hubnutí, nechutenství
paraneoplastické febrilie,
noční poty

CT 4/03 – 3 měsíce po léčbě

úplný ústup nechutenství,
hubnutí, úplný ústup bolestí,
úplný ústup nočních potů,
febrilií
meta s centrálním rozpadem





Žena – 55 let
CT před léčbou – 10/02

Bolesti, hubnutí

5 měsíců léčby

WHO 0

Hodnoceno jako PR

+ klinický benefit –
kompletní ústup potíží





Muž – 38 let
Předlěčen – vždy PD

CT před léčbou 1/03

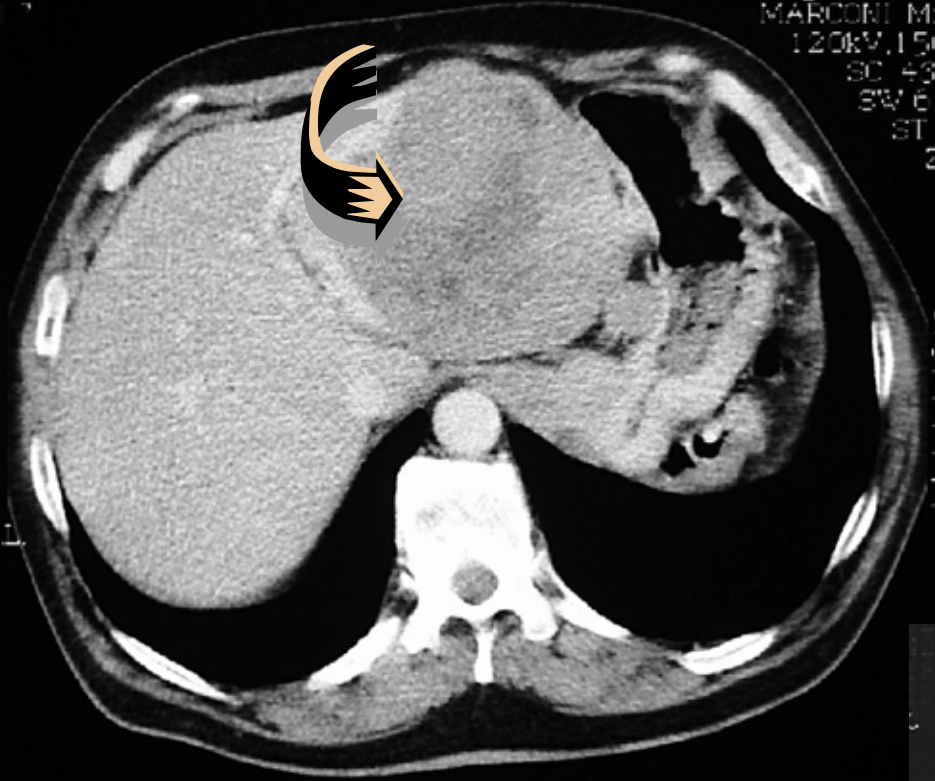
bolesti břicha, chronické
dysurické potíže

CT 4/03 – 3 měsíce léčby

léčebná odpověď: PR

úplný ústup dysurických
potíží, úplný ústup algického
syndromu





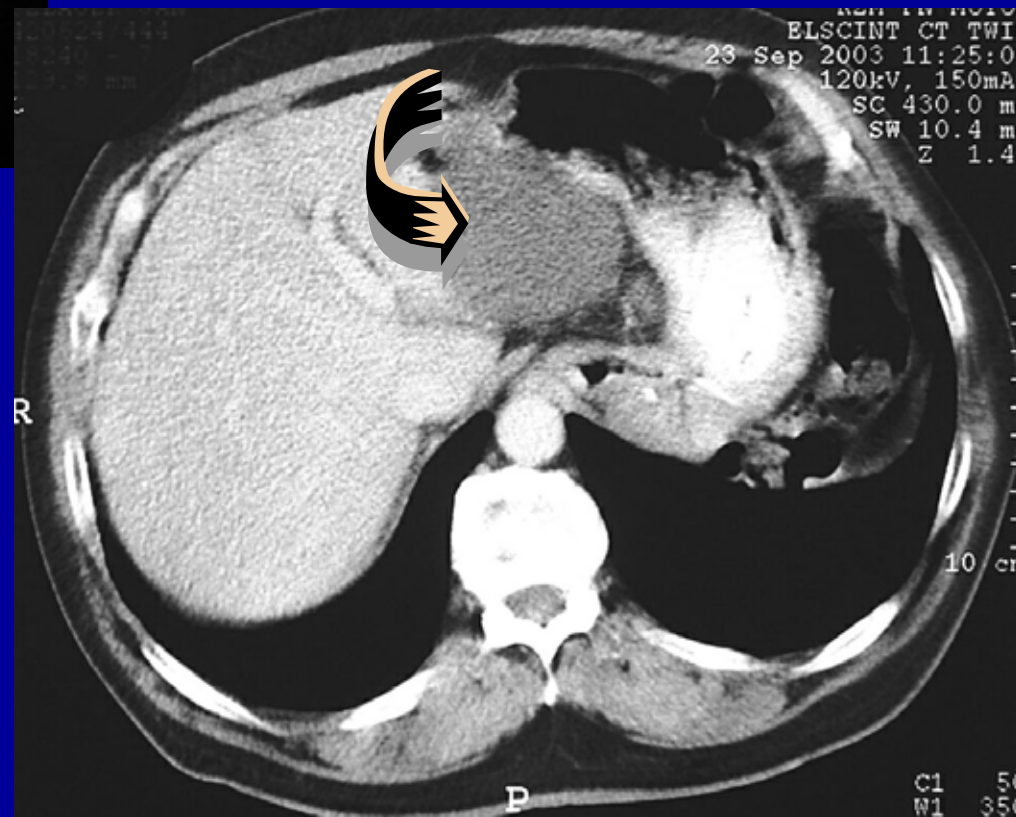
Muž - 60.let

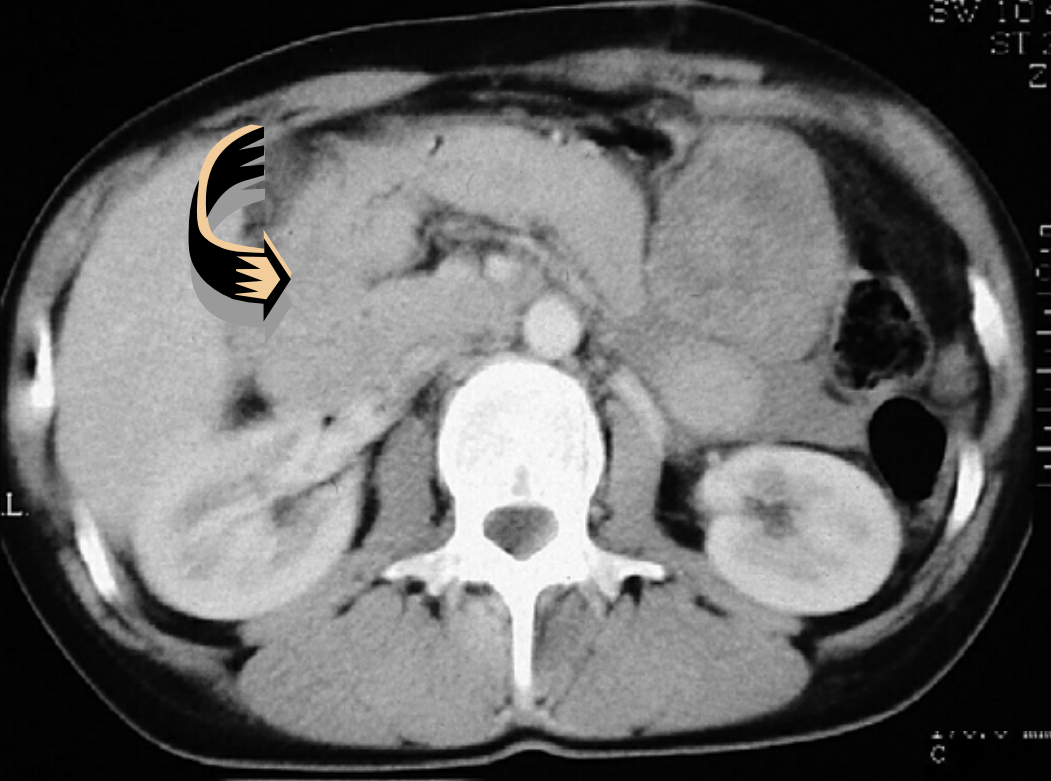
10/ 02 rad. resekce

7/03 relaparotomie –
inoper.recidiva

Glivec 9/03

1 měsíc léčby– PR
ústup bolestí





28- letá pacientka

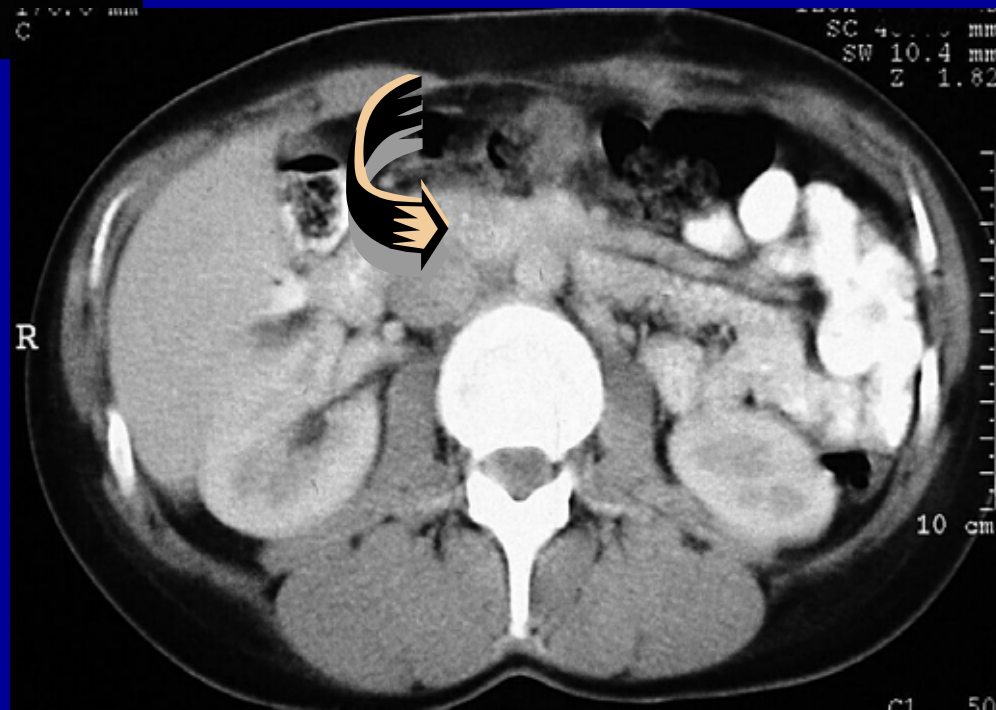
3/ 04 parciální resekce žaludku

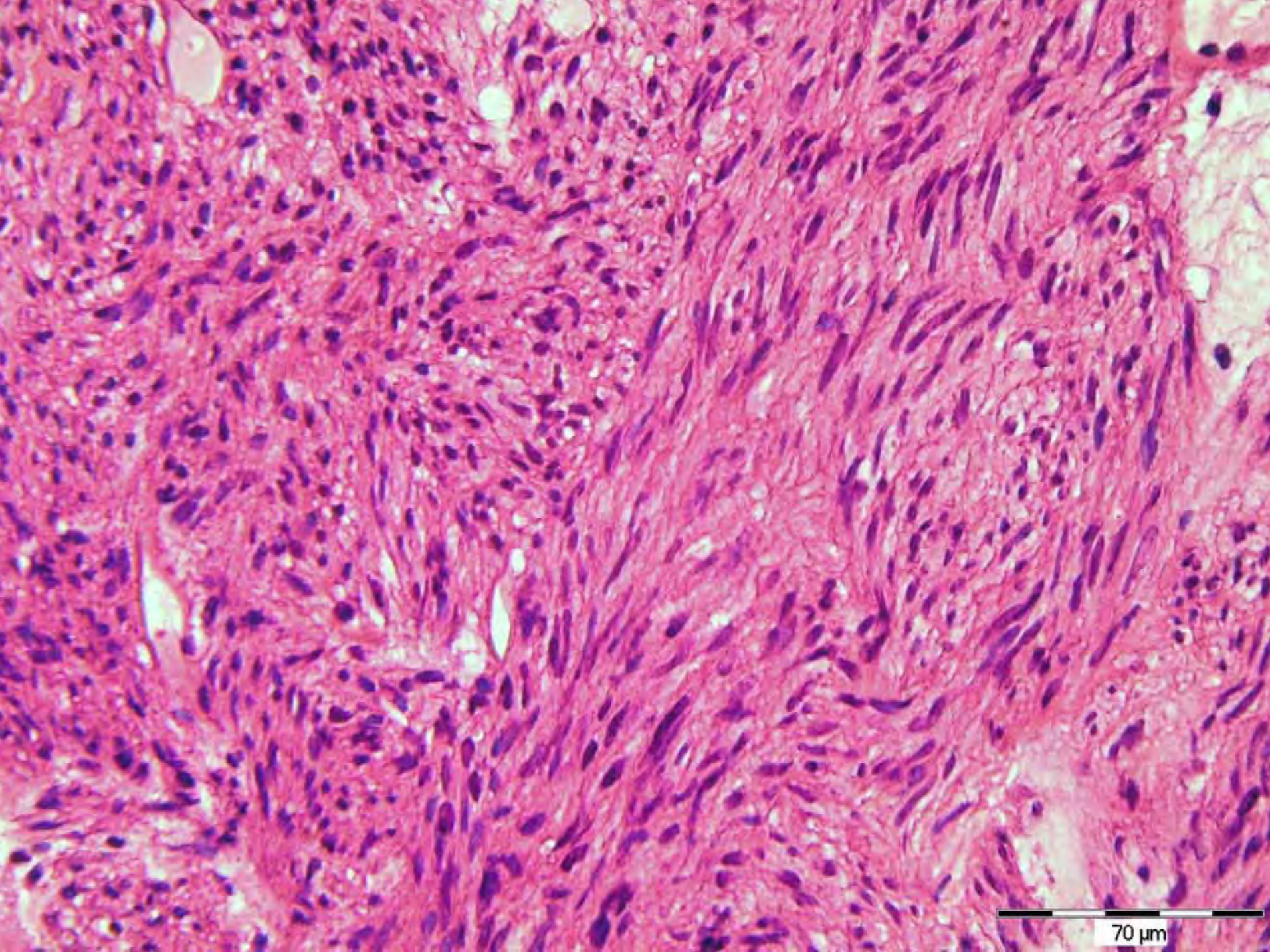
= radik.resekce GIST

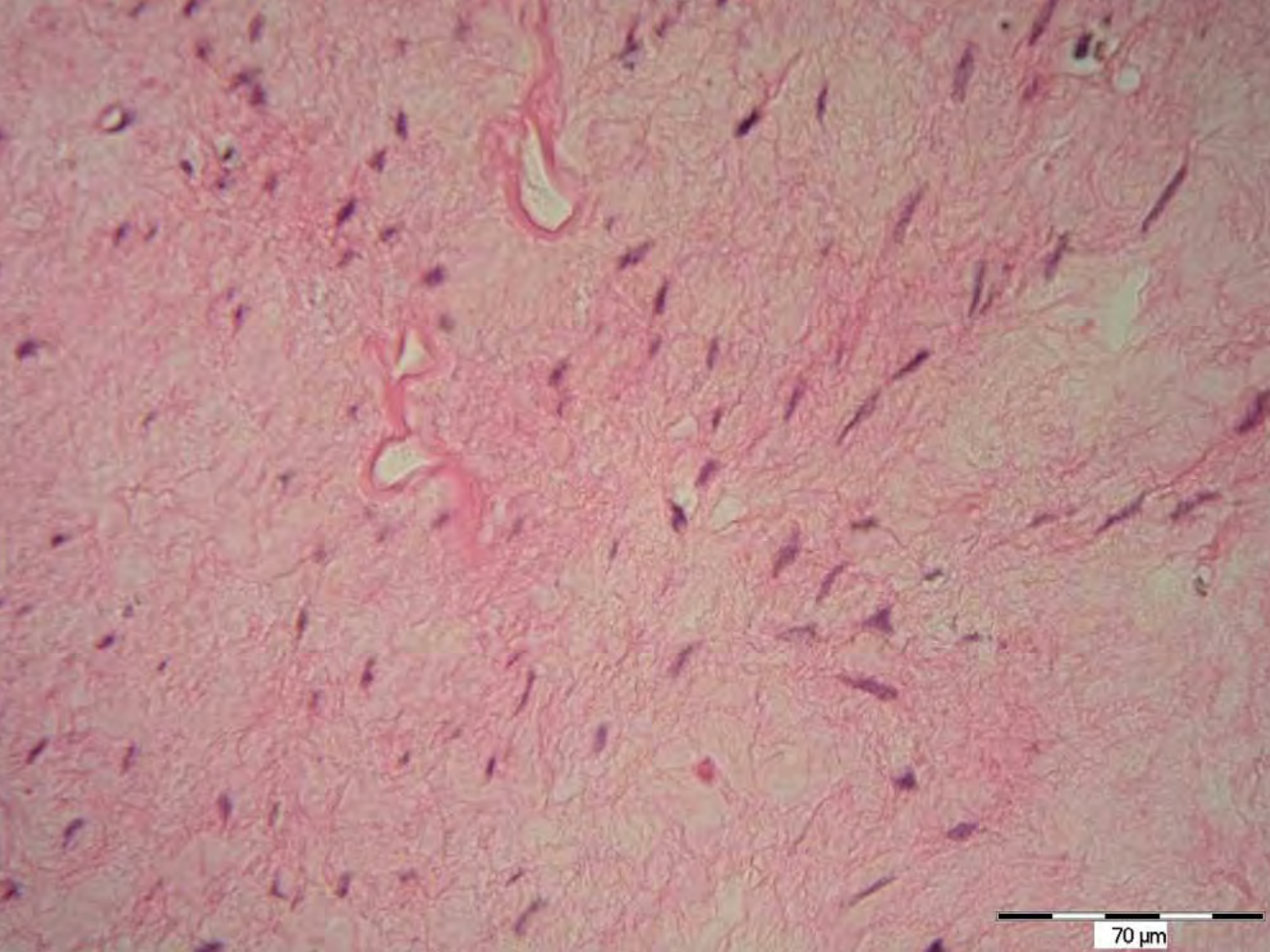
Časná recidiva 10/05

3 měsíce po léčbě

PR !! 1/06







70 µm

66 letá pacientka

**Lokálně pokročilý GIST
žaludku - inoperabilní;
biopsie 10/02**

CT: 125x110x110 mm

**Glivec 400 mg/den od
4.11.02**

Postupné zmenšování

**– kritéria PR splněna od
7/03**

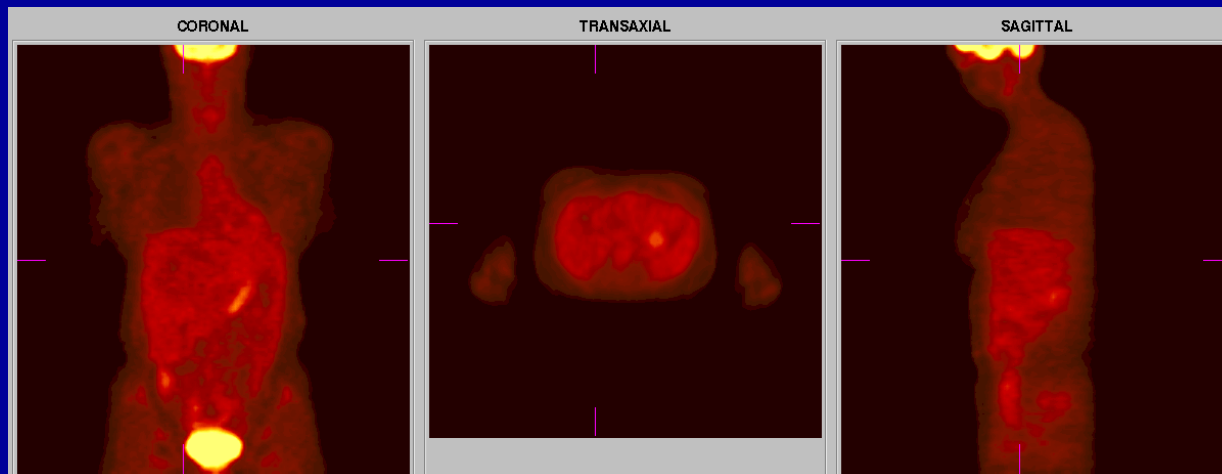
4/04 PR

Velikost tumoru 74x69x54 mm

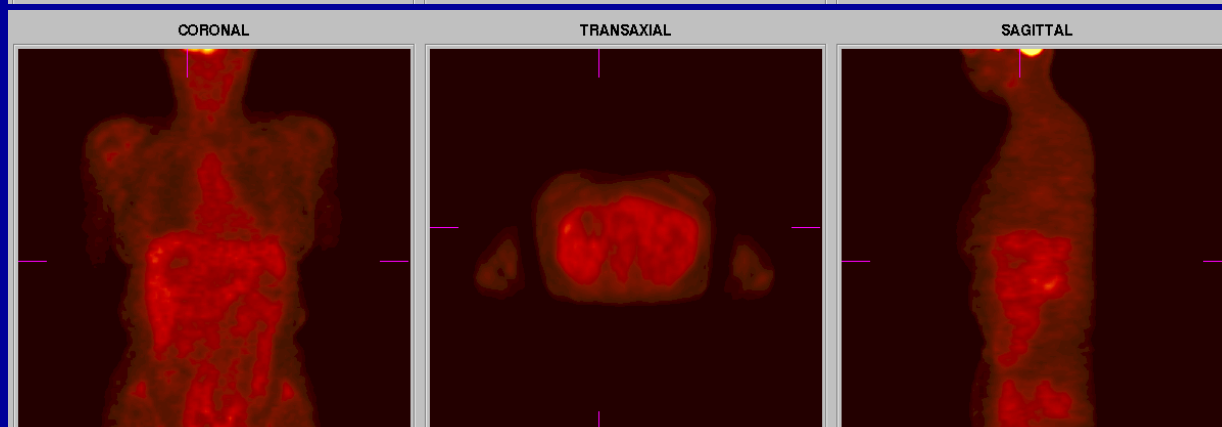
**21.5.2004 radikální resekce
reziduálního tumoru s parciální
resekcí tumoru**

**Histologicky: regresivně
změněný GIST bez mitóz**

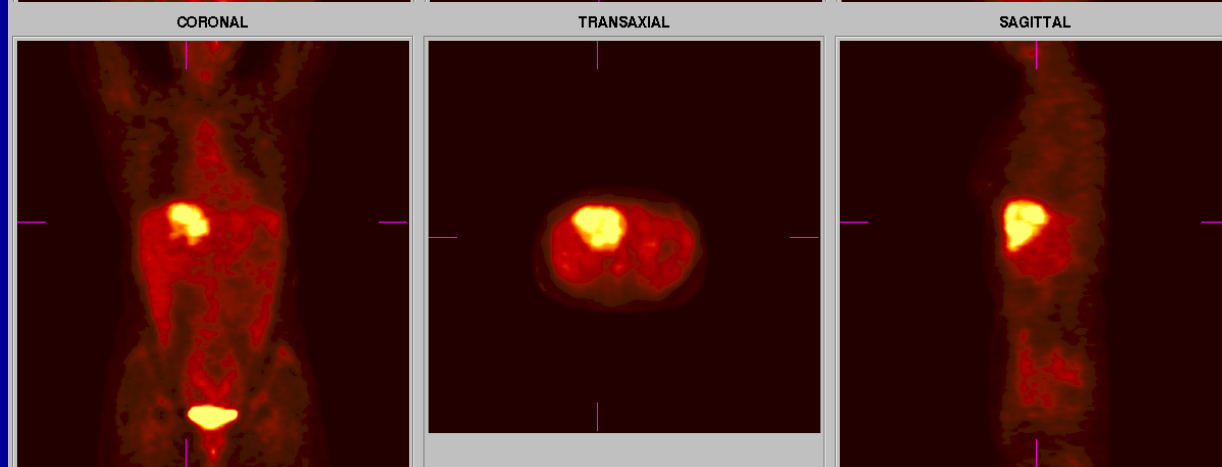
**10/04 bez známek recidivy,
dispenzarizace**



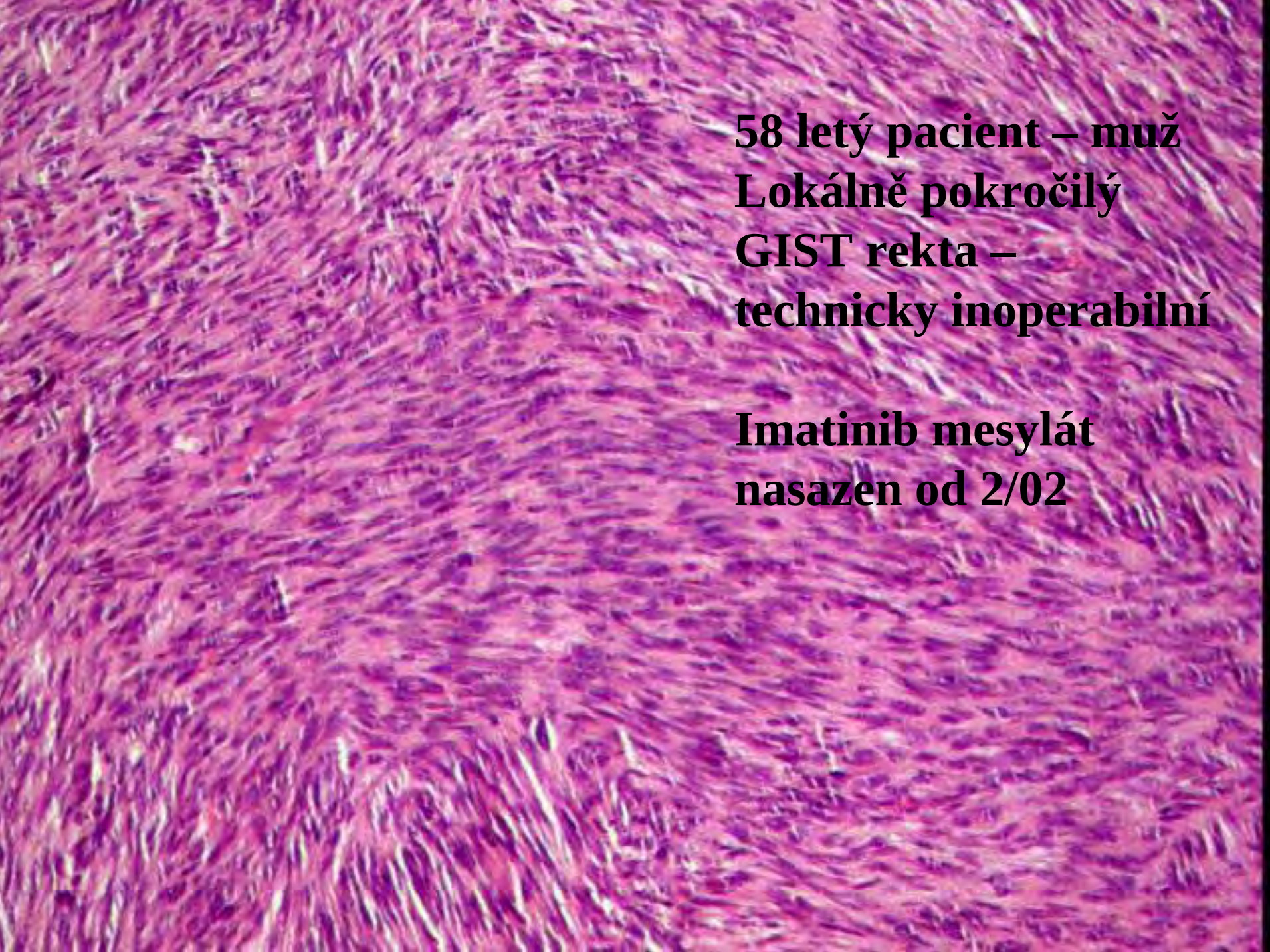
13.05.2002



21.11.2002

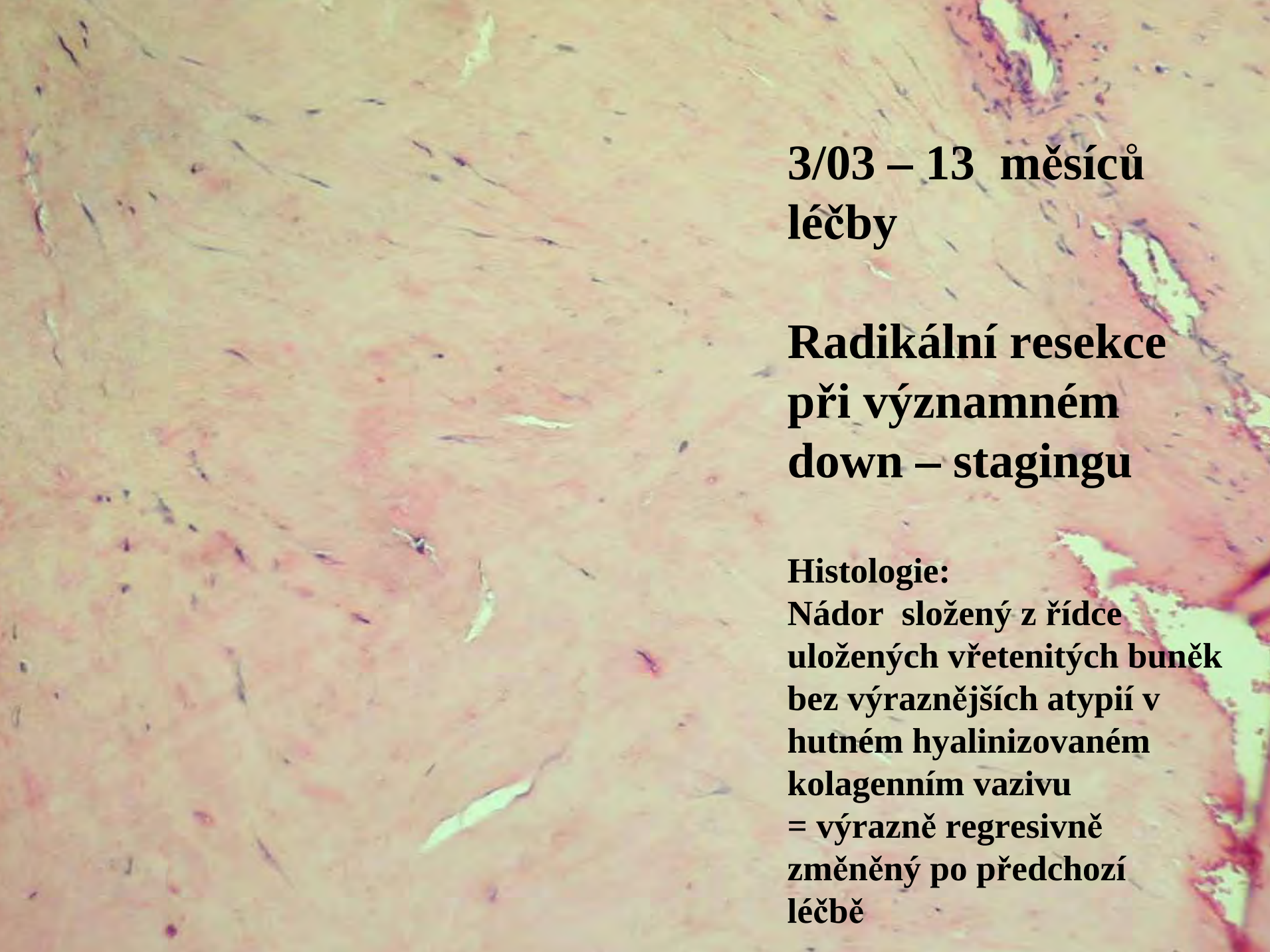


27.03.2003



**58 letý pacient – muž
Lokálně pokročilý
GIST rekta –
technicky inoperabilní**

**Imatinib mesylát
nasazen od 2/02**

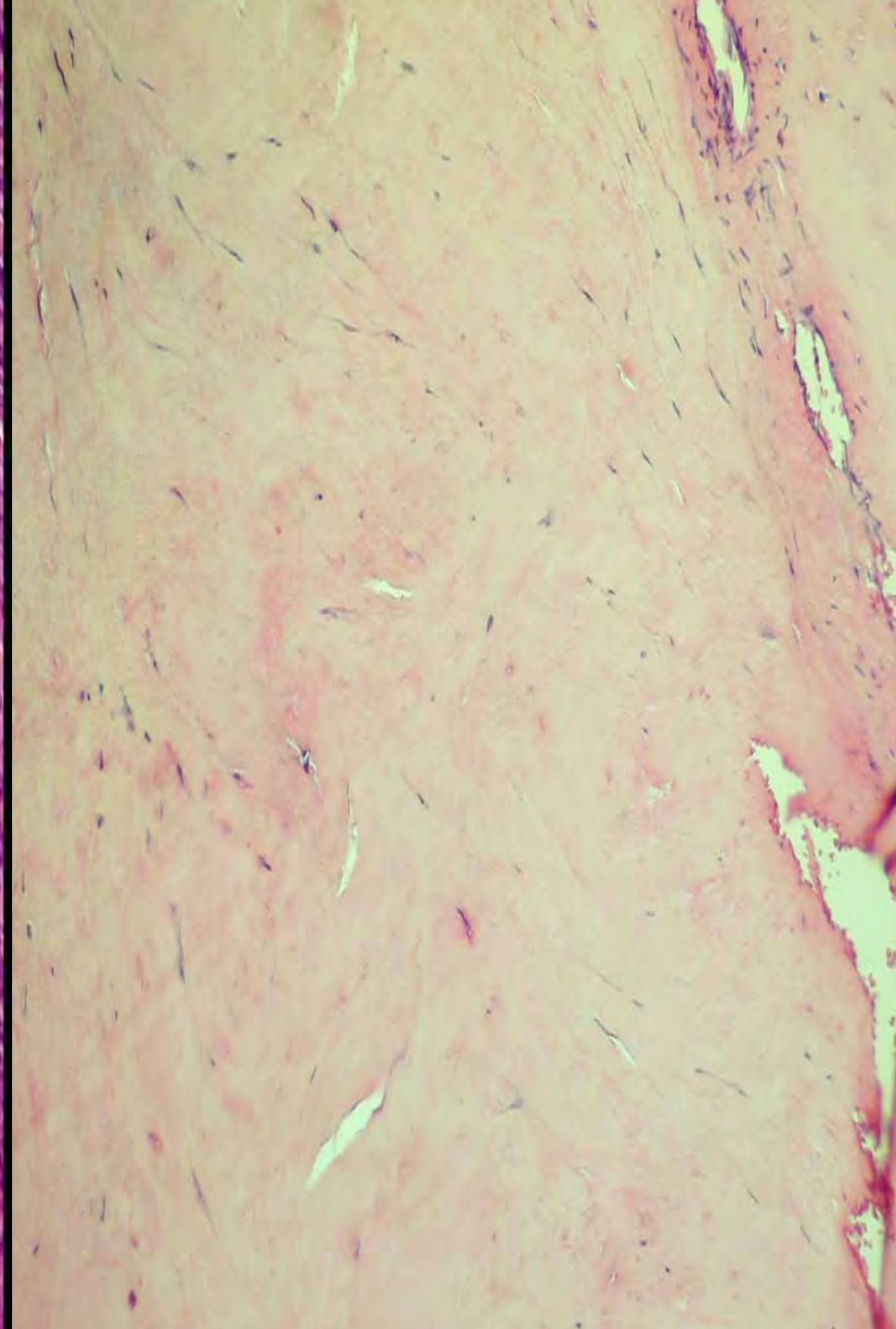
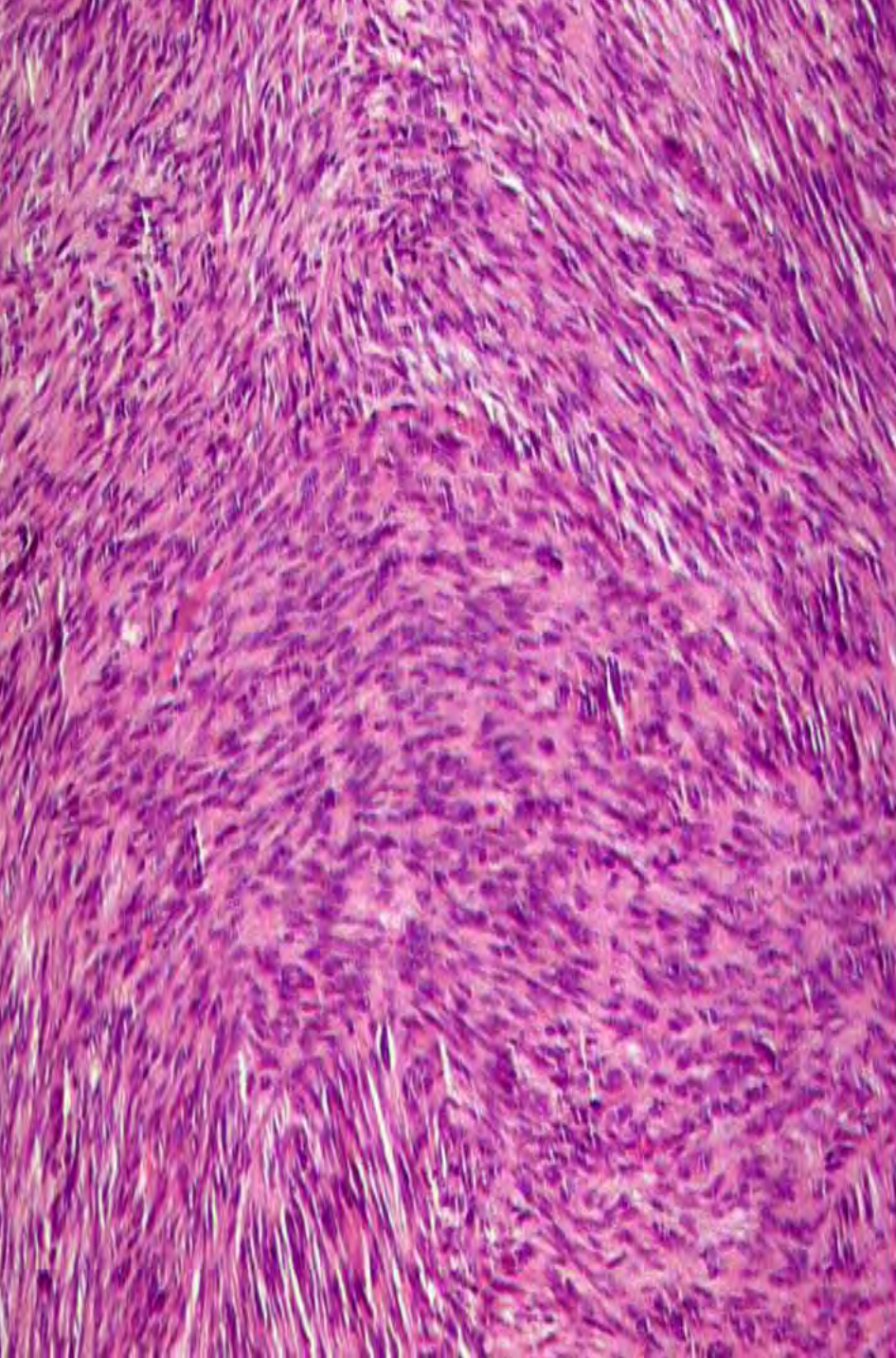


**3/03 – 13 měsíců
léčby**

**Radikální resekce
při významném
down – stagingu**

Histologie:

**Nádor složený z řídce
uložených vřetenitých buněk
bez výraznějších atypií v
hutném hyalinizovaném
kolagenním vazivu
= výrazně regresivně
změněný po předchozí
léčbě**



A co po definitivním selhání Glivecu?

- SU 11248 – sunitinib (Sutent)
 - v rámci studie 5 pacientů
 - 2x nepotvrzená PR, 1x PD, 1x SD, 1x ještě efekt nekontrolován
- ???AMG 706
- Everolimus (RAD001 = orální mTOR inhibitor) + Glivec
 - 1 pacientka v centru Berlín – PD
- Výhled – „supergleevec„ - natulinib



Děkuji za pozvání
a za pozornost