

# **GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMOR**

**Zdeněk Linke**

**Komplexní onkologické centrum Fakultní nemocnice Motol**

## Dose Reduction

Toxicity	Grade	1 <sup>st</sup> time	2 <sup>nd</sup> time	3 <sup>rd</sup> time
Hematologic* (excluding anemia)	1 or 2	-	-	-
	3 or 4	Hold/ resume	Hold/ 300 mg	Stop
Non-hematologic	2*	Hold/ resume	Hold/ 300 mg	Stop
	3 or 4	Hold/ 300 mg	Stop	

\*clinically significant


## Common Adverse Events (N=106)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Edema	41%	14%	0%
Any Skin	37	8	3
Fatigue	35	8	1
Nausea/Vomiting	35	8	1
Diarrhea	32	9	2
Dyspepsia	14	1	0
Anemia	21	4	0
Leuko-/neutropenia	13	6	3
Headache	19	1	1
Myalgia	12	3	0
Any ↑LFT	8	2	3

Pain  
Heme  
GI

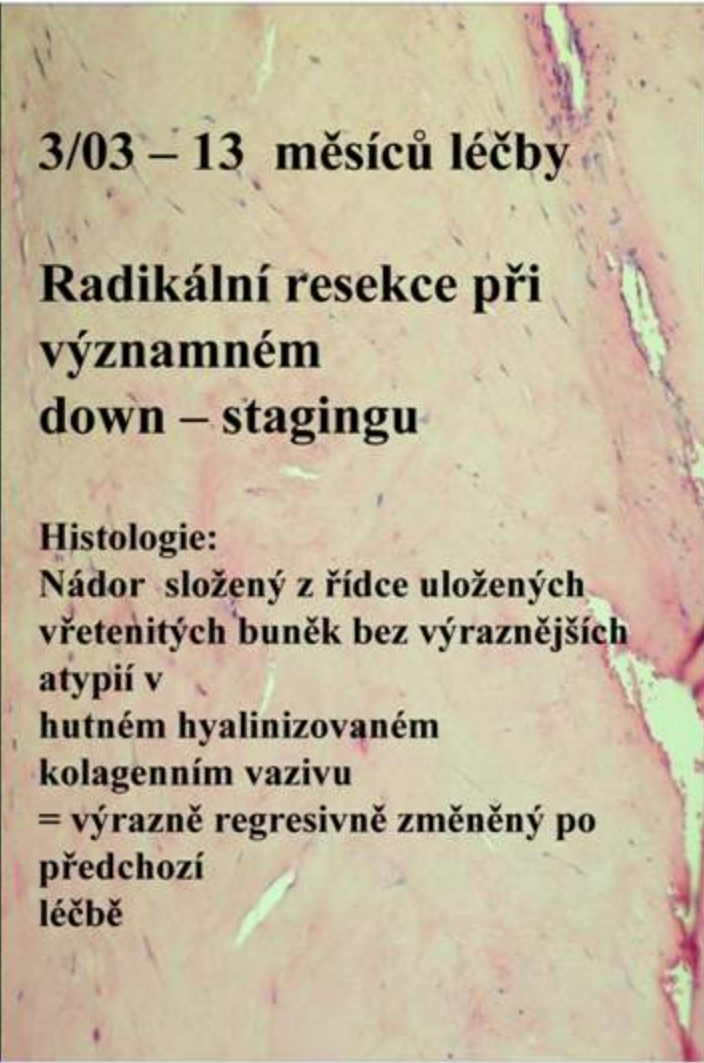
## Dose Reduction During 1 Year of Imatinib

	N	%
<b>Completed year</b>	<b>88</b>	<b>83</b>
Full dose	73	69
Dose reduction		
Temporary	8	8
Permanent	7	7
<b>Did not complete year</b>	<b>18</b>	<b>17</b>
Toxicity	6	6
Withdrew consent	11	10
Tumor recurrence	1	1



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

**Imatinib mesylát**  
**nasazen od 2/02**



**3/03 – 13 měsíců léčby**

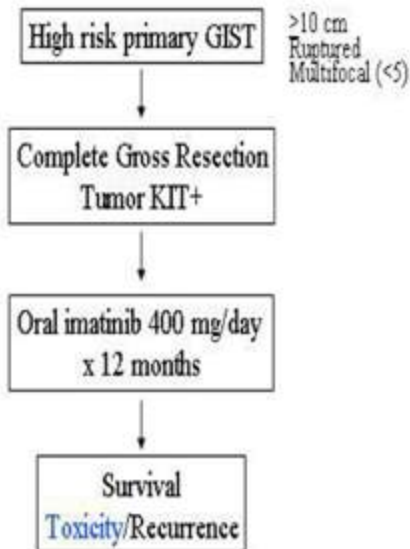
**Radikální resekce při**  
**významném**  
**down – stagingu**

**Histologie:**

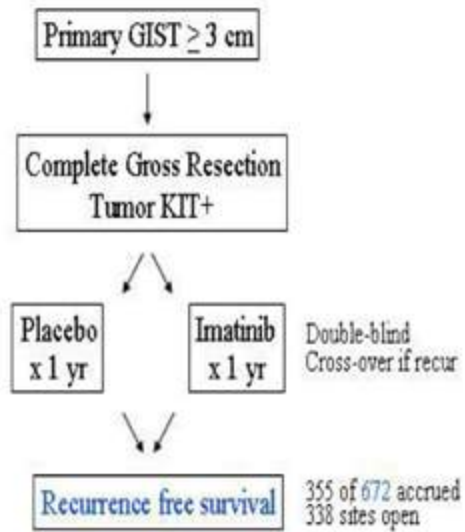
**Nádor složený z řídké uložených**  
**vřetenitých buněk bez výraznějších**  
**atypií v**  
**hutném hyalinizovaném**  
**kolagenním vazivu**  
**= výrazně regresivně změněný po**  
**předchozí**  
**léčbě**

# ADJUVANCE – GLIVEC 2 STUDIE

## Phase II Z9000 Adjuvant Trial



## Phase III Z9001 Adjuvant Intergroup Trial





# **mTOR (everolimus) + Glivec**

- **Imatinib 600 mg + everolimus 1x denně  
(RAD001) 2.5 mg → 5 mg**
- **Tolerovaná dávka 2.5 mg RAD001**
- **Klinická studie I**
  - **18 pacientů – 7 pts. klinický benefit  
(6x SD + 1x PR)**
- **t.č. kontinuálně klinické studie II. fáze**

# Nežádoucí účinky sunitinibu

Adverse Event, N (%)	Sunitinib (N=202)		Placebo (N=102)	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Any		114 (56)		52 (51)
Fatigue	84 (42)	17 (8)	48 (47)	8 (8)
Diarrhea	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)
Abdominal pain	67 (33)	22 (11)	39 (38)	12 (12)
Anorexia	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
Nausea	63 (31)	3 (2)	33 (32)	5 (5)
Skin Discoloration	61 (30)	0 (0)	23 (23)	0 (0)
Mucositis/stomatitis	58 (29)	2 (1)	18 (18)	2 (2)
Vomiting	49 (24)	4 (2)	24 (24)	3 (3)
Asthenia	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)
Altered taste	42 (21)	0 (0)	12 (12)	0 (0)
Constipation	41 (20)	0 (0)	14 (14)	2 (2)
Headache	26 (13)	3 (2)	23 (23)	0 (0)

# SUNITINIB - VÝSLEDKY

## EFEKTIVITA PŘI INTOLERANCI IMATINIBU

	Imatinib-intolerant patients	
	Sunitinib (n=9)	Placebo (n=4)
<b>Best response</b>		
<b>Partial Response</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Stable Disease</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>Progressive Disease</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

**59 pacientů při PD na placebo léčeno poté sunitinibem**

**PR 10%**

**SD 31%**

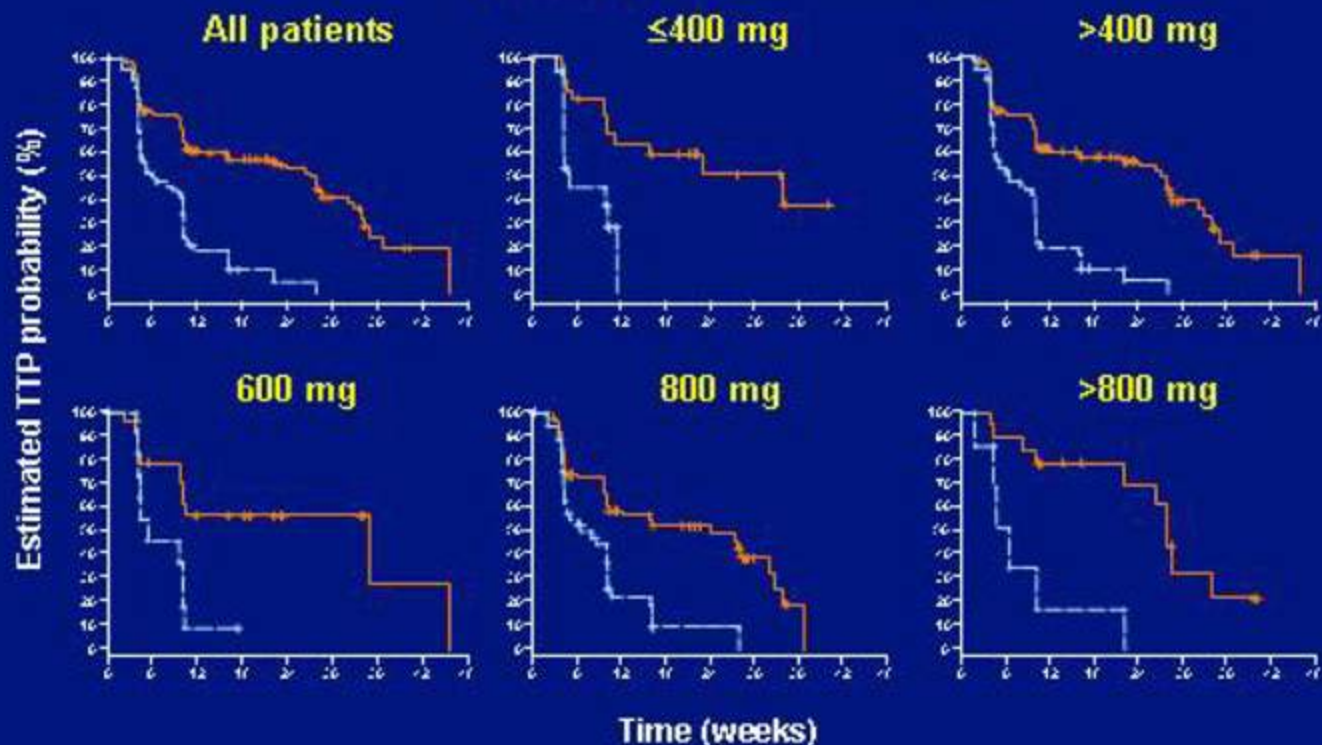
# SUNITINIB – VÝSLEDKY LÉČBY

Best Response	Patients (%)	
	Sunitinib (n=207)	Placebo (n=105)
Partial Response	14 (7)	0
Durable Stable Disease ( $\geq 22$ weeks)	36 (17)	2 (2)
Progressive Disease	39 (19)	39 (37)
Too early for evaluation	34 (16)	16 (15)

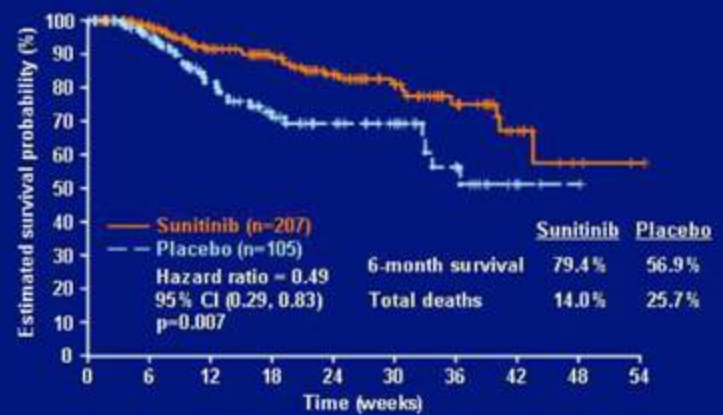


# Sunitinib Benefit is Demonstrated Regardless of Prior Imatinib Dose

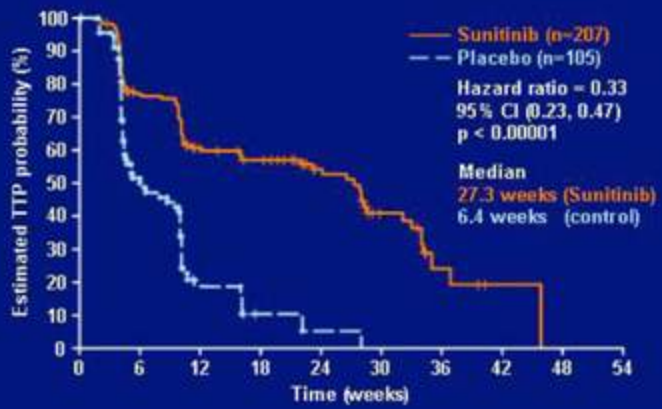
— Sunitinib (N=207) — Placebo (N=105)



## Overall Survival



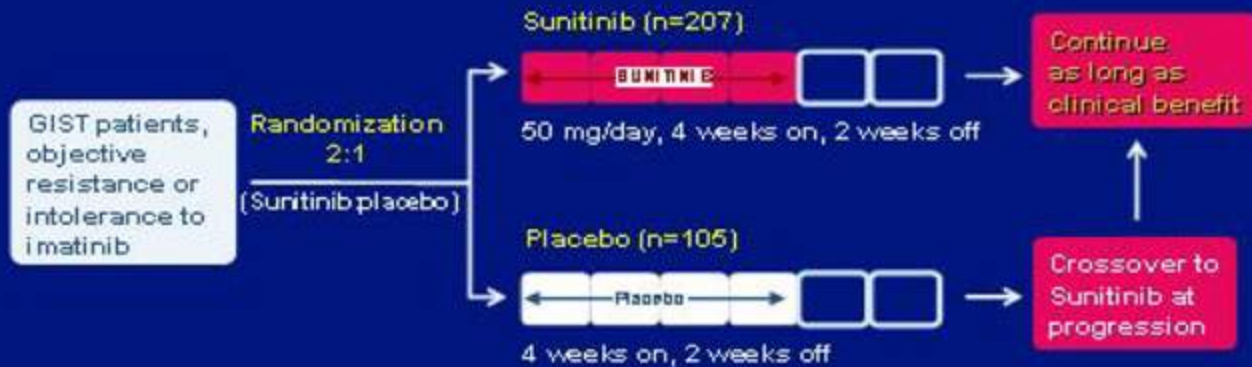
## Time to Tumor Progression



# SUNITINIB

## Sunitinib Phase III Trial in Imatinib-resistant or -intolerant GIST

Conducted at 56 sites in Europe, USA, Australia and Asia



# A co po definitivním selhání Glivecu?

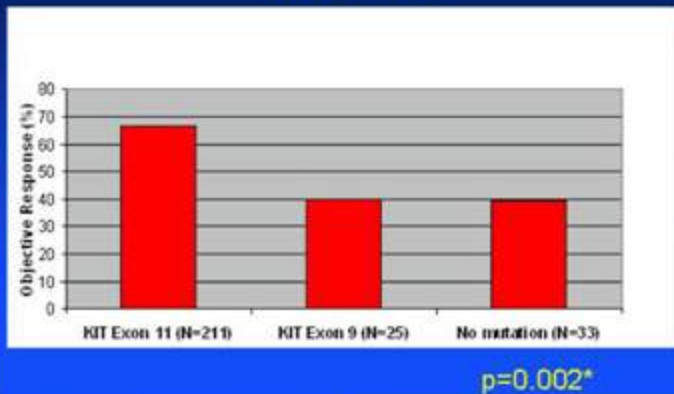
- SU 11248 – sunitinib (Sutent)
- ???AMG 706
- Everolimus (RAD001 = orální mTOR inhibitor) +  
Glivec
- Výhled – „supergleevec“,  
nilutinib



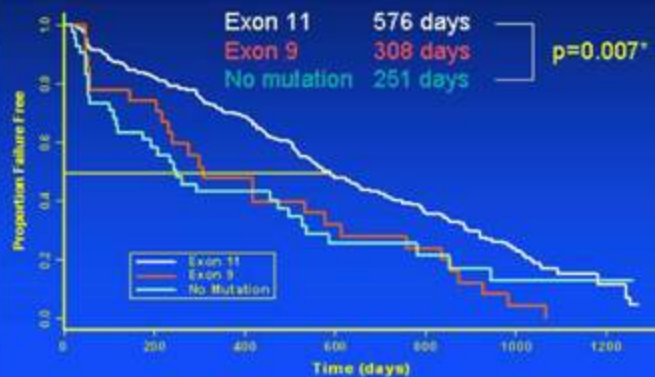
## Resultát vůči terapii imatinibem s ohledem na genotyp

- Mutace kit exonu 9 – 98% původ v tenkém střevě
- Mutace PDGFR – 98% původ v žaludku
- Mutace – dospělí časté, adolescenti raritní
- Mutace exonu 11 – predikce k dobré a déletrvající léčebné odpovědi a to nezávisle na dávce
- Mutace exonu 9 – prognosticky horší mutace, léčebná odpověď až při dávce vyšší než 400 mg/den (800 mg)

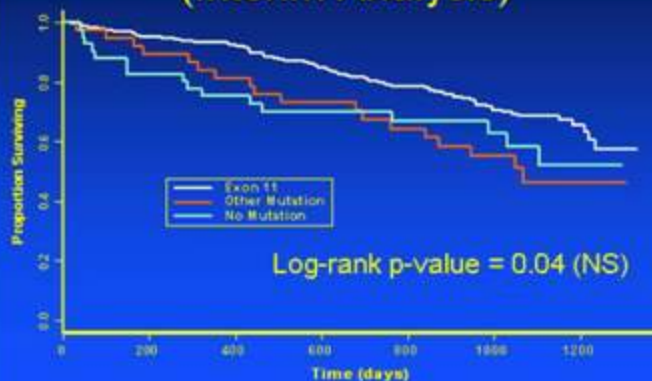
## Mutational Status vs. Objective Clinical Response



## Genotype vs. Time to Treatment Failure

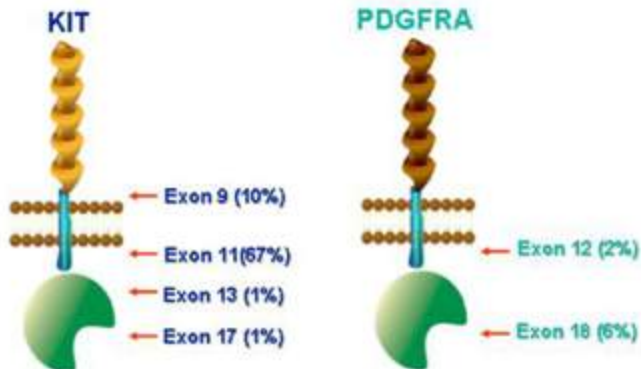


## Genotype vs. Overall Survival (Interim Analysis)

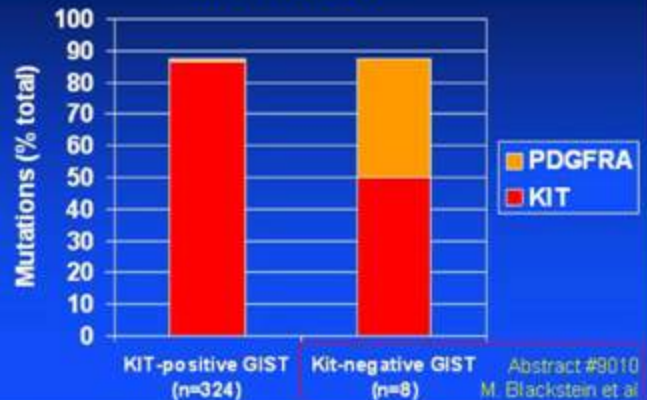


# Terapie dle genotypu GIST

## KIT and PDGFRA Mutations in GISTs



## Frequency of KIT/PDGFRA Mutations







**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**





28- letá pacientka

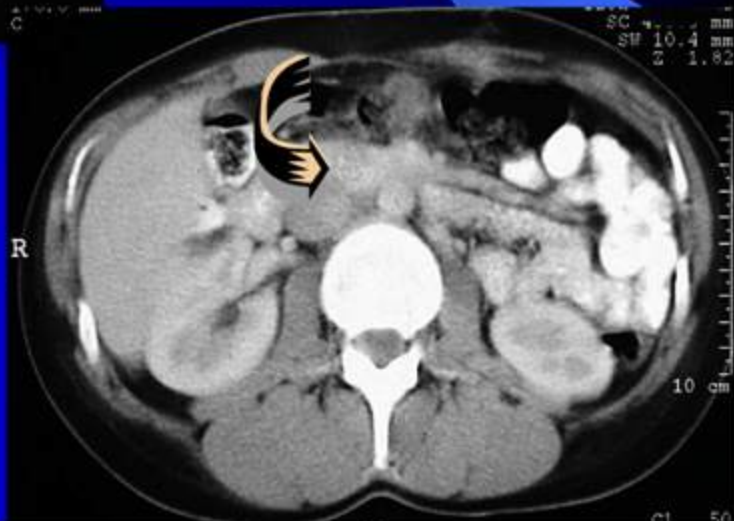
3/ 04 parciální resekce žaludku

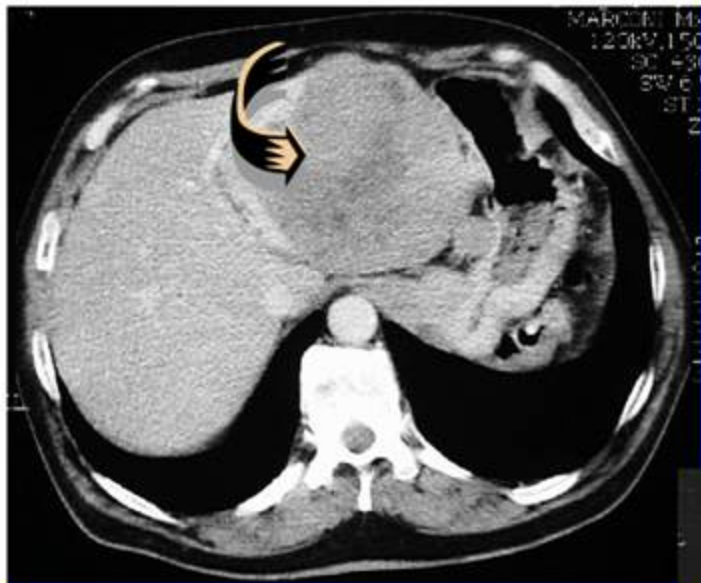
= radik.resekce GIST

Časná recidiva 10/05

3 měsíce po léčbě

PR !! 1/06





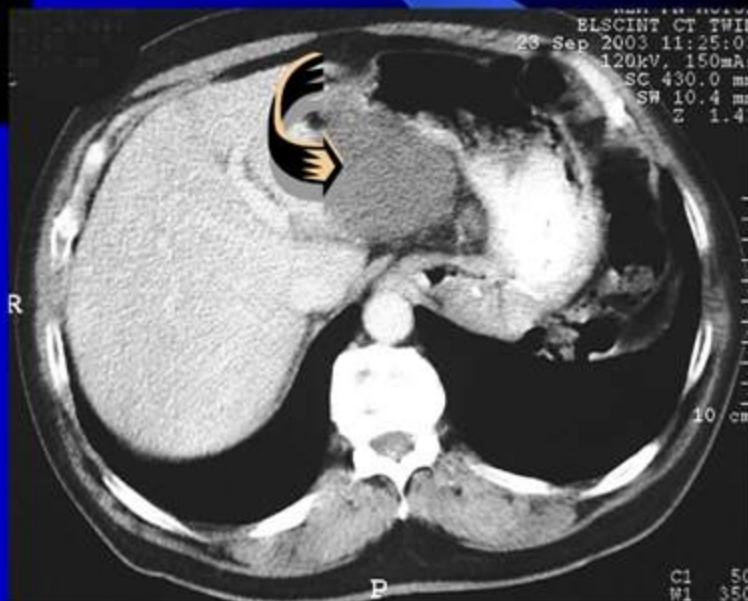
Muž - 60.let

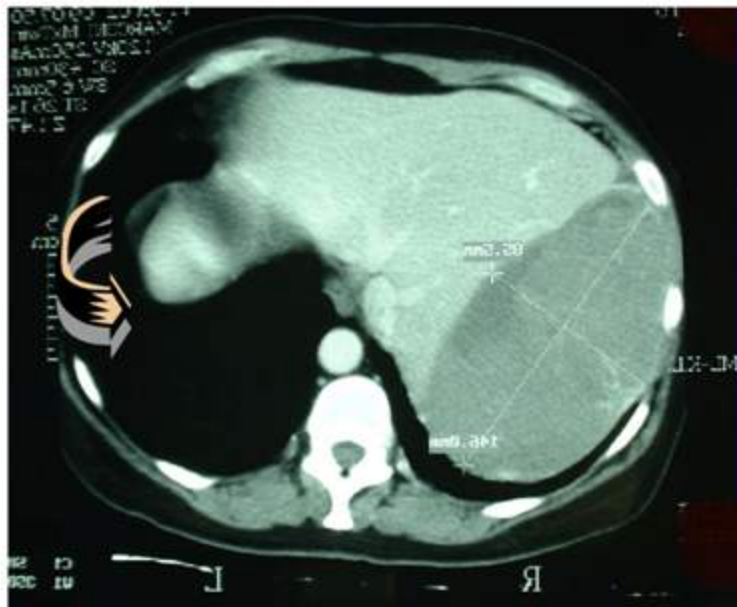
10/ 02 rad. resekce

7/03 relaparotomie –  
inoper.recidiva

Glivec 9/03

1 měsíc léčby – PR  
ústup bolesti





Žena – 55 let  
CT před léčbou – 10/02

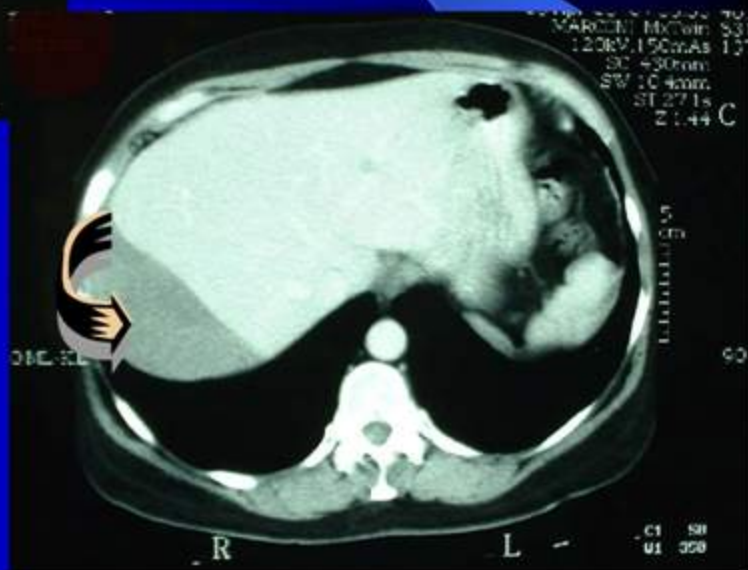
Bolesti, hubnutí

5 měsíců léčby

WHO 0

Hodnoceno jako PR

+ klinický benefit –  
kompletní ústup potíží

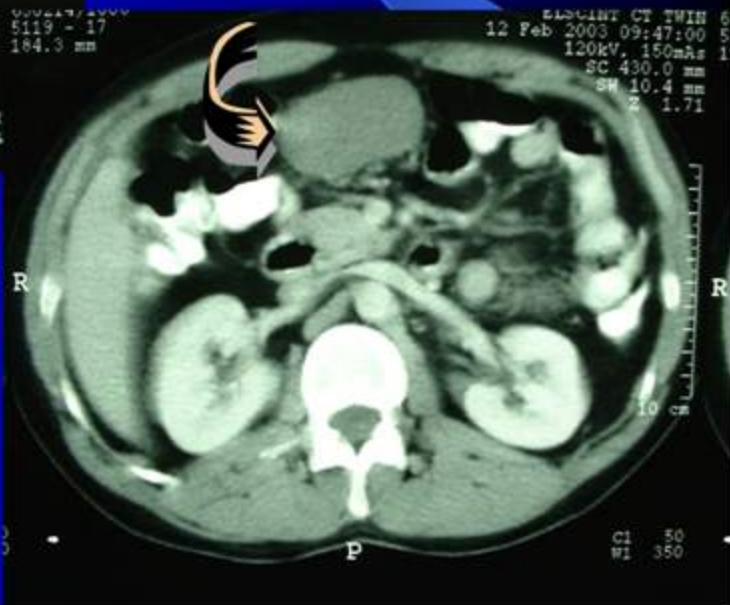




Muž – 38 let  
Předlěčen – vždy PD

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



## Glivec – fáze III (3 – cont.)

- 2 leté přežití 400 mg : 800 mg = 69% : 74%
- PFS 2 roky 400 mg : 800 mg = 44% : 52%

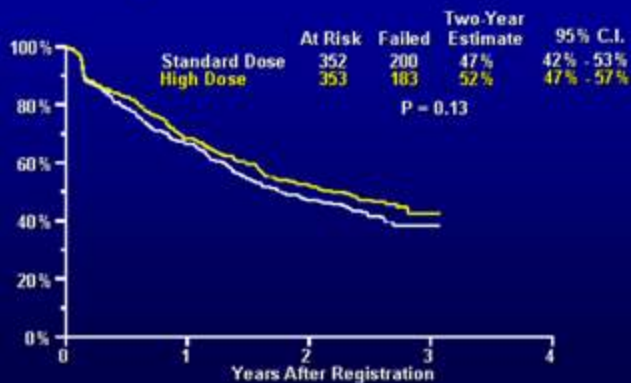
## Glivec – fáze III (3)

- **Verwaij, EORTC – ISG – AGITG phase III**

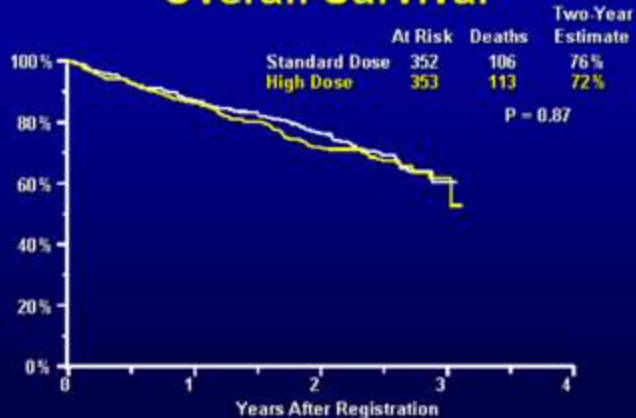
- 400 mg vs. 800 mg/den      N = 946 pts.
- při PD u 400 mg → 800 mg
  
- RR: 400 mg : 800 mg = 50% : 54%
- CR: 400 mg : 800 mg = 5% : 6%
- PR: 400 mg : 800 mg = 45% : 48%
- SD: 400 mg : 800 mg = 32% : 32%
- PD: 400 mg : 800 mg = 13% : 9%



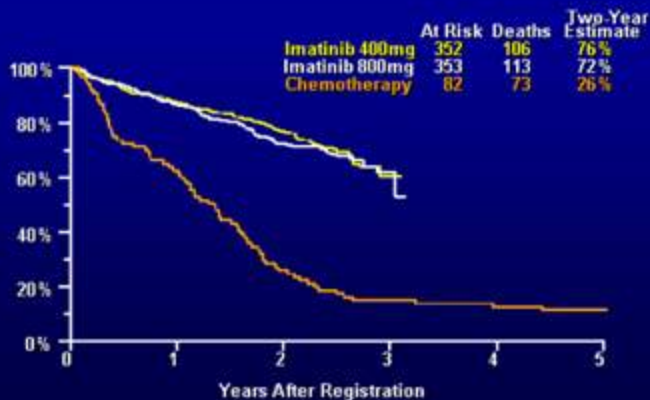
## Progression-Free Survival



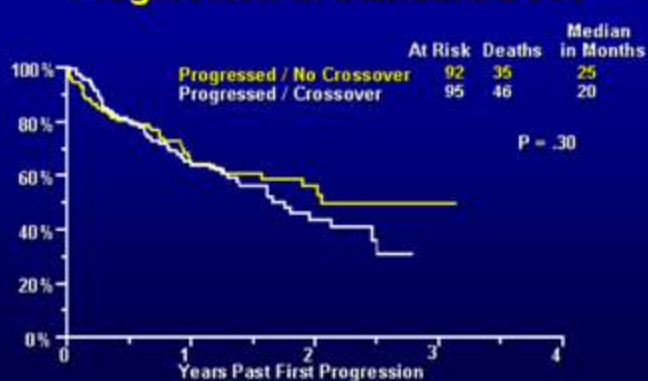
## Overall Survival



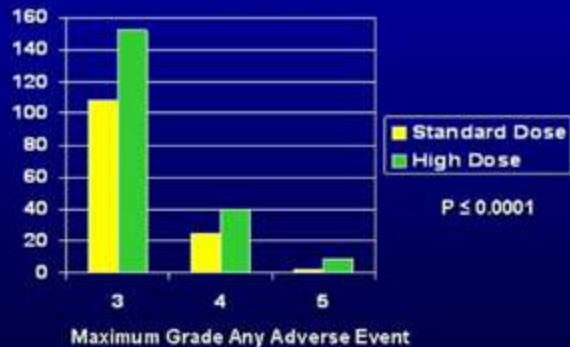
## Overall Survival in GIST Patients



## Overall Survival Following First Progression at Standard Dose



## Impact of Initial Imatinib Dose on Serious Adverse Events



## Disease Control and Response

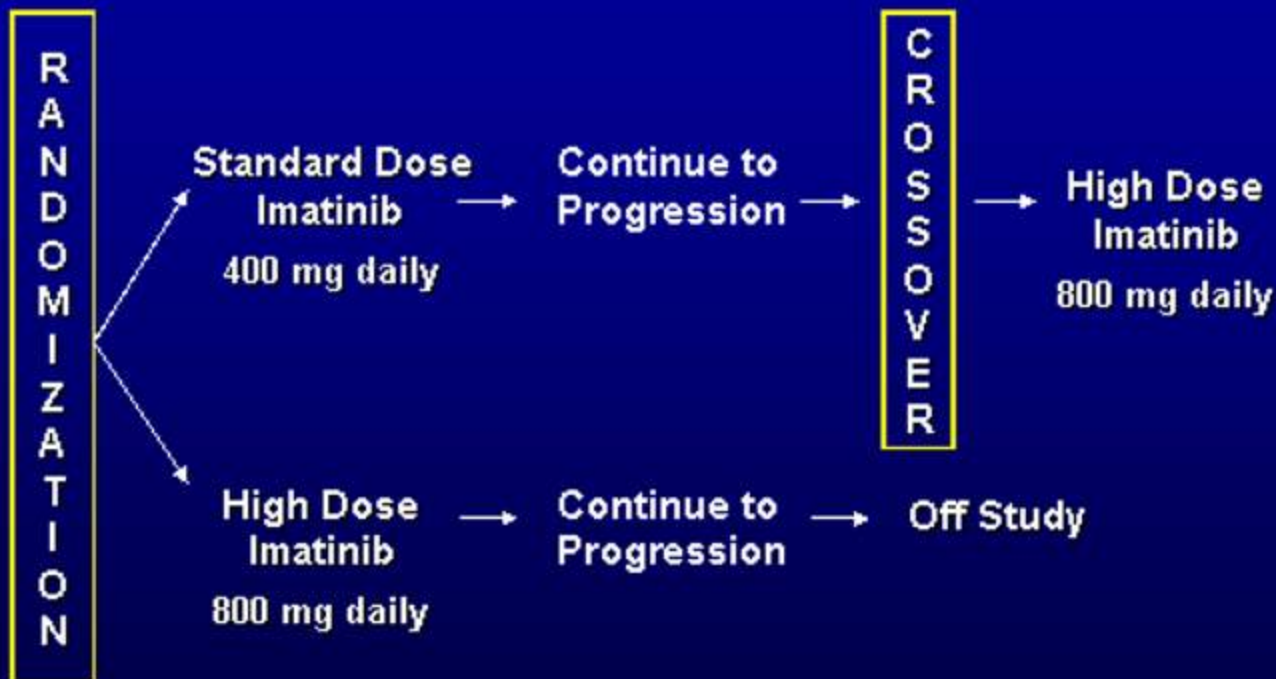
	Standard Dose		High Dose	
Complete Response	12	3%	10	3%
Partial Response	157	45%	167	45%
Stable	95	27%	91	26%
Non-Responders	86	25%	93	26%
<b>TOTAL</b>	<b>350</b>	<b>100%</b>	<b>351</b>	<b>100%</b>

## Response

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



# S0033 North American Intergroup Study Schema

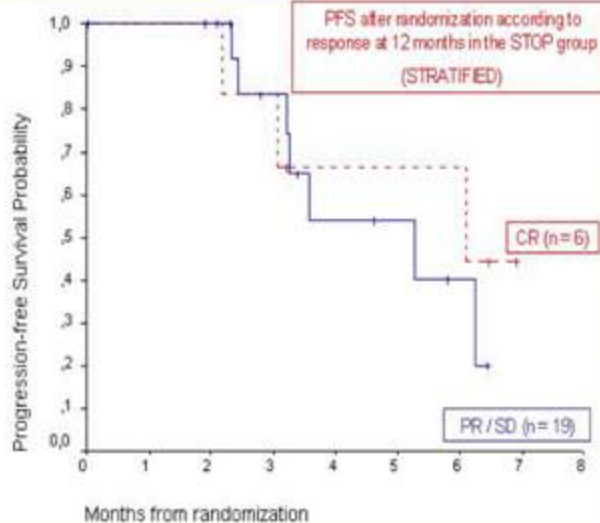
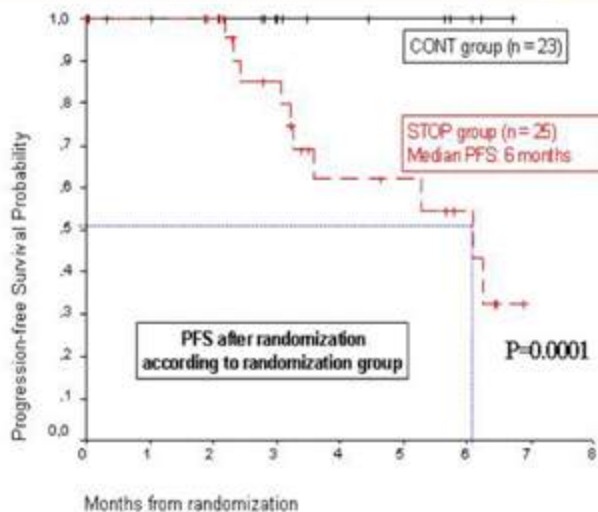


## Glivec – fáze III (2)

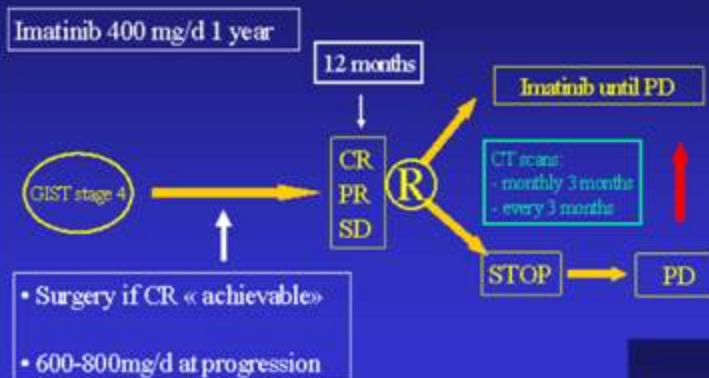
### ● S0033; Rankin; phase III Sarcoma Group Study

- 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%)
- CONCLUSION:

**DOPORUČENO ZAČÍT 400 MG/DEN, PŘI  
PROGRESI JE BENEFIT PŘI ZVÝŠENÍ  
NA 800 MG/DEN**



## BFR14 – Study design



### 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



# Glivec – fáze III (1)

## ● **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 – CONCLUSION:

LÉČIT I PŘI DOSAŽENÉ LÉČEBNÉ  
ODPOVĚDI (I KOMPLETNÍ)

PŘI VYNECHÁNÍ IMATINIBU VELMI  
RYCHLÁ PROGŘESE!!!

## Glivec – fáze II (2)

- **Von Mehren, 2002**
- N = 147
- ORR 63% - CR 0%, PR 63%
- SD 19%
- PD 12%
- TTP 72 týdnů

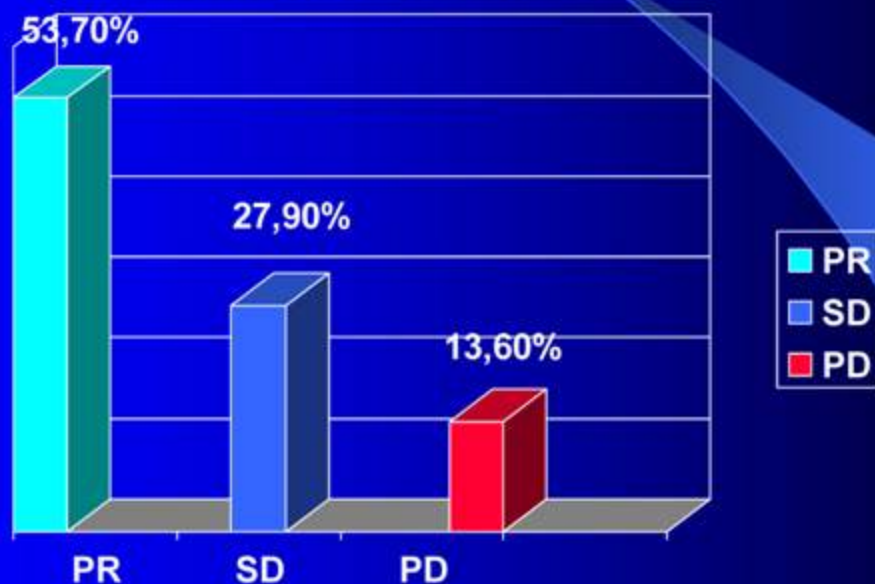
# Glivec - II.fáze (1 – cont.)



- **81% celková odpověď**
  - 53,7% PR
  - 27,9% SD
- **Doba do odpovědi 13 týdnů**
- **Jen 12% progrese 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 velikosti tumoru a výskytem krvácení**

# Glivec fáze II (1)

## Study (Demetri, Blanke): Léčebná odpověď

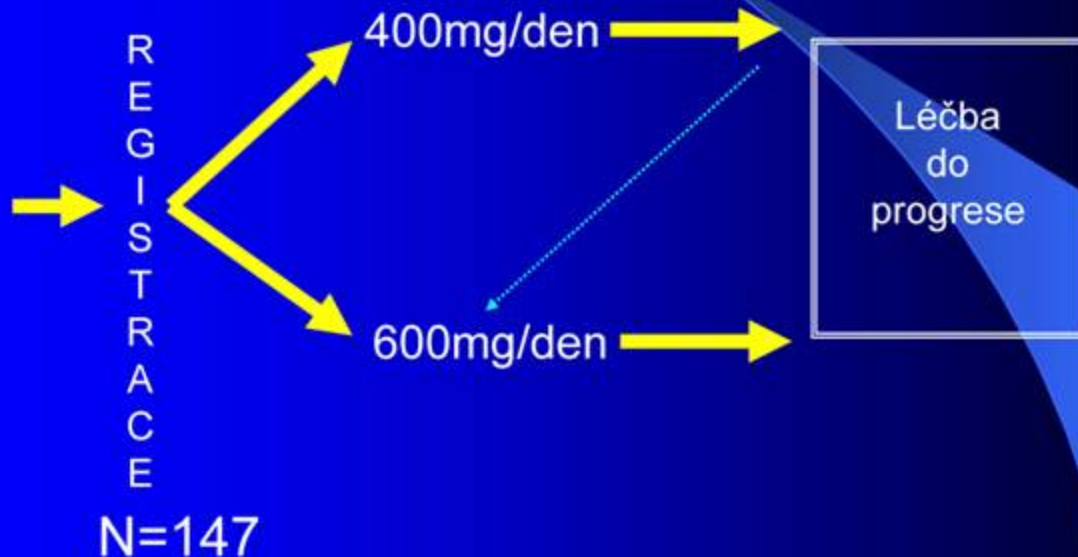


-PD ! z toho u 3 z 12 pts. s progresí na 400 mg  
mělo SD při vyšší dávce 600 mg

NEJM, 347;472-80,2002



# Glivec – fáze II (1) (Demetri, Blanke)



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

# GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMORY (GIST) Glivec – fáze I

## 1) Blanke, 2001

N = 36, dávka 400 mg nebo 600 mg, o.d.

PR 54%, SD 34%

## 2) Van Oosterom, 2002, *EORTC, phase I.*

- N=40
- Periorbitální otoky 40%, perif. otoky 30%, únava 30%, kožní rush 30%, nausea, vomitus 25%
- PR 54%, SD 37%
- ??? Denní dávka **400 mg 2x denně**

*EJC 38, S5, 2002*

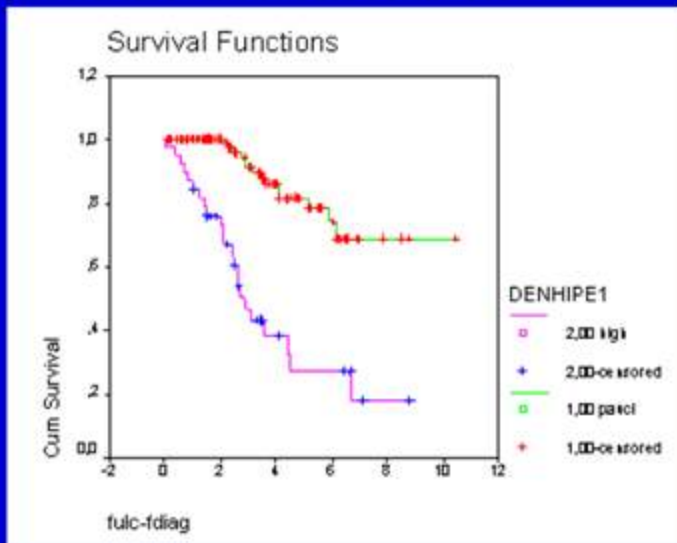
# Glivec – fáze I EORTC study 2002

- N=40
- Periorbitální otoky 40%, perif. otoky 30%, únava 30%, kožní rush 30%, nausea, vomitus 25%
- PR 54%, SD 37%

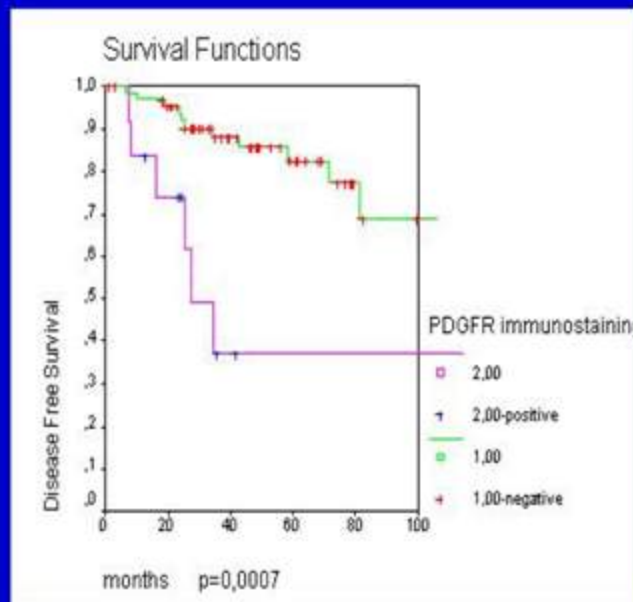
⇒ *400 mg 2x denně*

*EJC 38, S5, 2002*

## -Cellularity (high vs moderate/paucicellular)



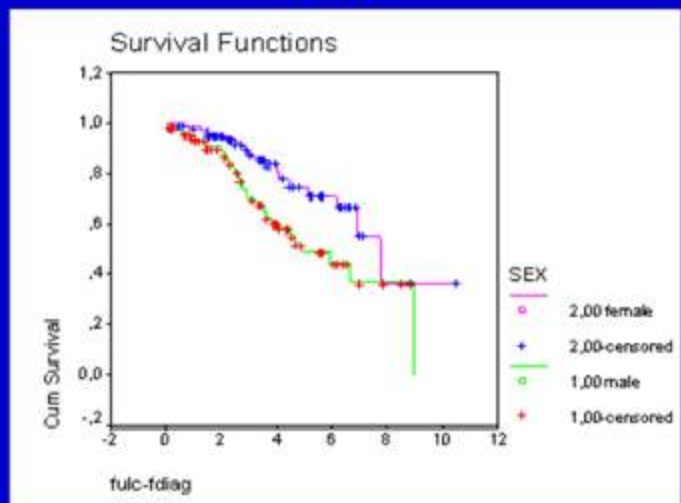
P=0,00001



p=0,0007

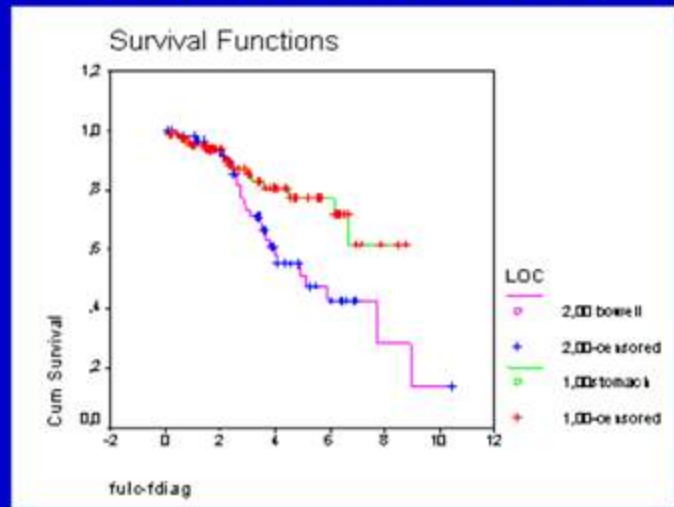


## Gender



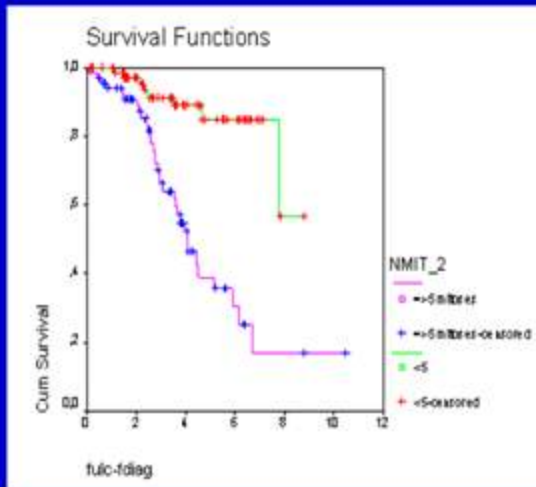
P= 0,0136

## Location (stomach vs small bowel)



P=0,0192

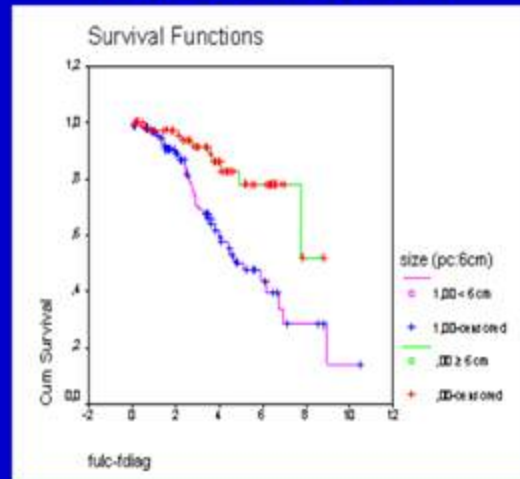
-Mitotic Count (< 5 or  $\geq 5 \times 50$  hpf)



P = 0.00001



-Tumor size (< 6 cm or  $\geq 6$  cm)



P = 0.0009

# 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

# Užití imatinibu

## choroby:

- CML
- GIST
  - Maligní melanom
  - SCLC
  - Synavialosarkom
  - Maligní fibrózní histiocyto
  - Schwannom
  - Neuroblastom
  - Glioblastom
  - Karcinom ovaria
  - Kolorektální karcinom
  - Mnohočetná maligní fibromatóza
  - Nádory varlat
  - Karcinom prsu

## inhibice receptorů:

- C-Kit (CD 117)
  - Exon 9 – predikce ?? k vyšší dávce imatinibu??
  - **Exon 11 – časté; dobrý efekt imatinibu**
  - Exon 13 – malý efekt Glivecu
  - Exon 17 – malý efekt Glivecu
- PDGF receptor
- Abl
- Bcr – Abl



## Biologické podklady pro léčbu Imatinibem

- c-Kit TK je detekovatelná u 95% GISTů
- aktivace c-kit TK je nutná pro růst a přežívání GISTů
- Imatinib je specifický inhibitor TK aktivity a její signální intracelulární cesty

# Léčebné možnosti

## Chemorezistentní

- *RR kombinace <10%*
- *DOXORUBICIN monoterapie <5%*
- *Žádné prodloužení přežívání*
- *(? IFOSFAMID; cDDP + ETOPOSID)*

## Radiorezistentní

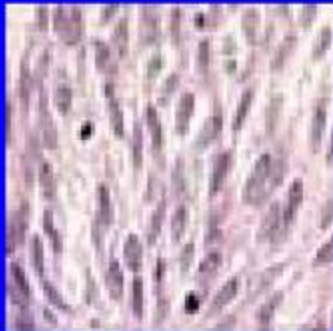
- *RR <5%*

# Léčebné možnosti

## Chirurgická léčba - samostatná

- Radikální resekce
  - 5-let přežívá 50% až 65%
  - recidiva po 10 letech i více
- Inkompletní resekce+ metastatické onemocnění
  - medián přežití <1 rok
  - 5-let přežívá <35%
- Neresekovatelný tumor
  - medián přežití 9 - 12 měsíců

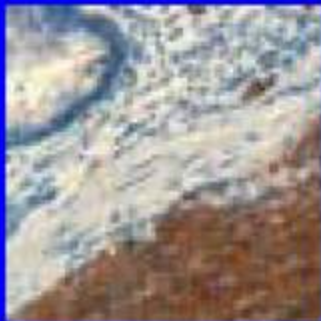
# HISTOLOGIE



Vřetenobuněčný

Epiteloidní

Smíšený



C-kit barvení  
GISTu



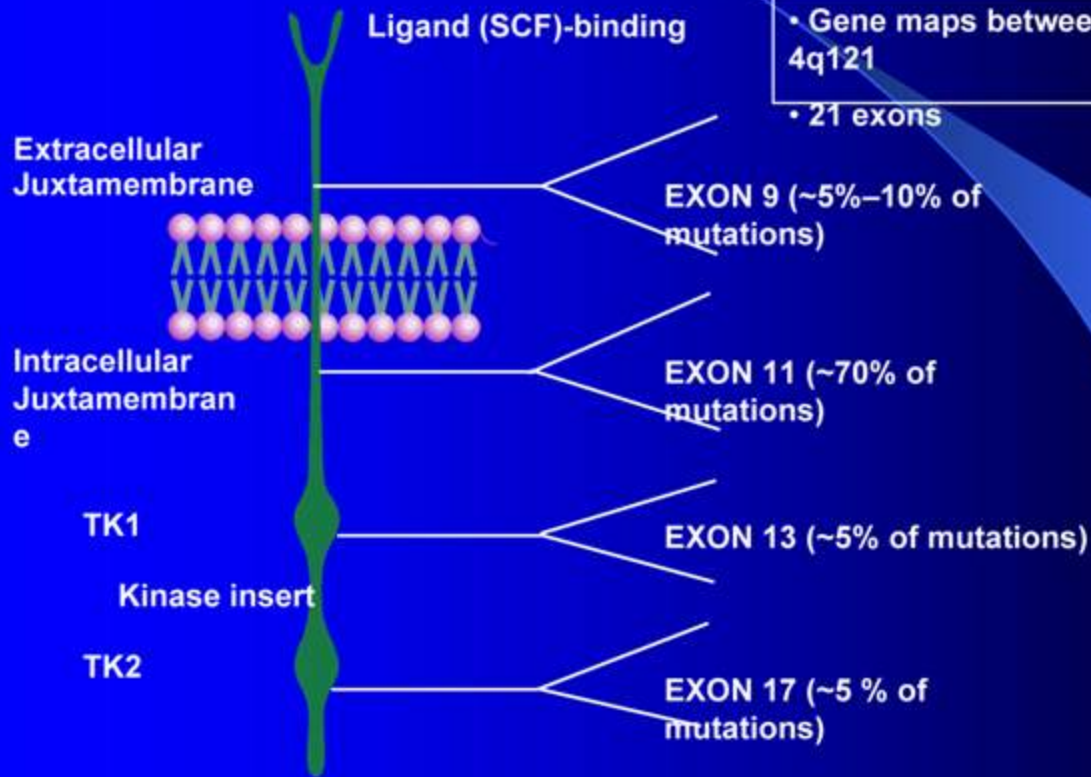
## GIST -SYMPTOMATOLOGIE

- Dle lokalizace:
  - Břišní dyskomfort, bolest
  - GIT krvácení
  - Hubnutí, anemie
- Asymptomatické-časná stadia

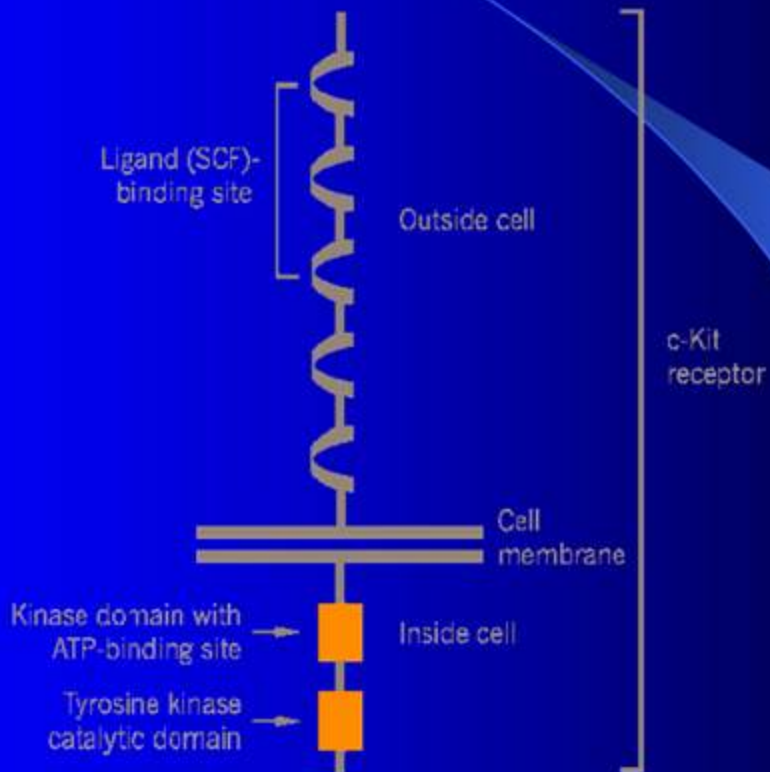
## GIST — biologické chování



# c-kit genové mutace u GIST



# Struktura c-kit receptoru





# GIST- lokalizace

- Lokalizace primárního tumoru
  - Žaludek 40%
  - Tenké střevo 40%
  - Jícen, rektum, appendix, omentum, mesenterium
- Lokalizace metastáz
  - játra 50%
  - omentum, peritoneum, retroperitoneum 40%
  - plíce 10%

## GIST versus Glivec

- GIST odhadem cca  
250 – 400 případů / rok / ČR
- Maligní varianta  
– cca 35 – 50 nových nemocných s  
GIST indikovaných k terapii  
imatinibem mesylátem

# GIST

- GIST – 0.2 – 0.5 % všech nádorů GIT
- 5% všech sarkomů měkkých tkání
- Incidence – 10-20/ mil. obyvatel / rok
- Nejčastější výskyt – mezi 40.-60. rokem
- častější u mužů

# GIST

- Mesenchymální tumory
- Cajalovy bb. mesenterického plexu
- Transmembránový receptor c-kit TK-aktivita- IHC
- pozitivita c-kit u 95% GIST





Děkuji Vám za  
pozornost