

Klinický registr GIST

GIST Registry

Jurečková A., Kocáková I., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory. Incidence činí asi 11–15 případů/milion obyvatel. Jsou charakteristické silnou expresí tyrozin-kinázového receptoru c-KIT (CD 117), který je pokládán za jejich nejdůležitější imunohistochemický marker. Přibližně 5–10 % GIST membránový protein c-KIT neexprimuje, často je pak zachycena mutace v genu PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor, alpha-peptide), který také kóduje příbuzný tyrozin-kinázový receptor typu III. Uvedené charakteristiky umožňují tyto tumory imunohistochemicky velmi dobře odlišit od jiných nádorů GIT.

Léčba GIST je v první řadě založena na primární resekci, která je u nádorů s vysokým rizikem zatížena značnou mírou rekurence s mediánem cca dva roky od operace. Metastatická choroba postihuje zejména játra, omentum, peritoneum, méně často pánevní a nitrobřišní uzliny. Tento typ onemocnění je rezistentní vůči systémové chemoterapii, proto byla prognóza pacientů s inoperabilními a/nebo metastatickými nádory GIST před zavedením biologické léčby do klinické praxe infaustní. První efektivní terapií lokálně pokročilého, inoperabilního nebo metastatického onemocnění je imatinib (Glivec). Jedná se o inhibitor receptorů tyrozin-kinázy pro růstový faktor destiček PDGF, faktor kmenových buněk – stem cell factor (SCF) a c-Kit. Imatinib inhibuje signalizaci a proliferaci buněk ovlivňovaných porušenou regulací aktivity PDGFR a Abl kinázy.

Imatinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s Kit (CD117) pozitiv-

ními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními GIST. Je také určen k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117) pozitivního GIST nádoru (o úhradě léku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto).

Sunitinib působí jako inhibitor mnoha receptorových tyrozin-kináz, které se podílejí na růstu, patologické angiogenezi a metastatické progresi tumoru (např. PDGFRA, KIT, receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGF). Je indikován k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního GIST po selhání léčby imatinib-mesylatem v důsledku rezistence nebo intolerance.

Počty a charakteristiky pacientů

Klinický registr reGISTer je určen k zadávání údajů o pacientech s gastrointesti-



MUDr. Andrea Jurečková

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jureckova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 3. 2012

nálním stromálním tumorem. Funguje od prosince 2006 v rámci České a Slovenské republiky.

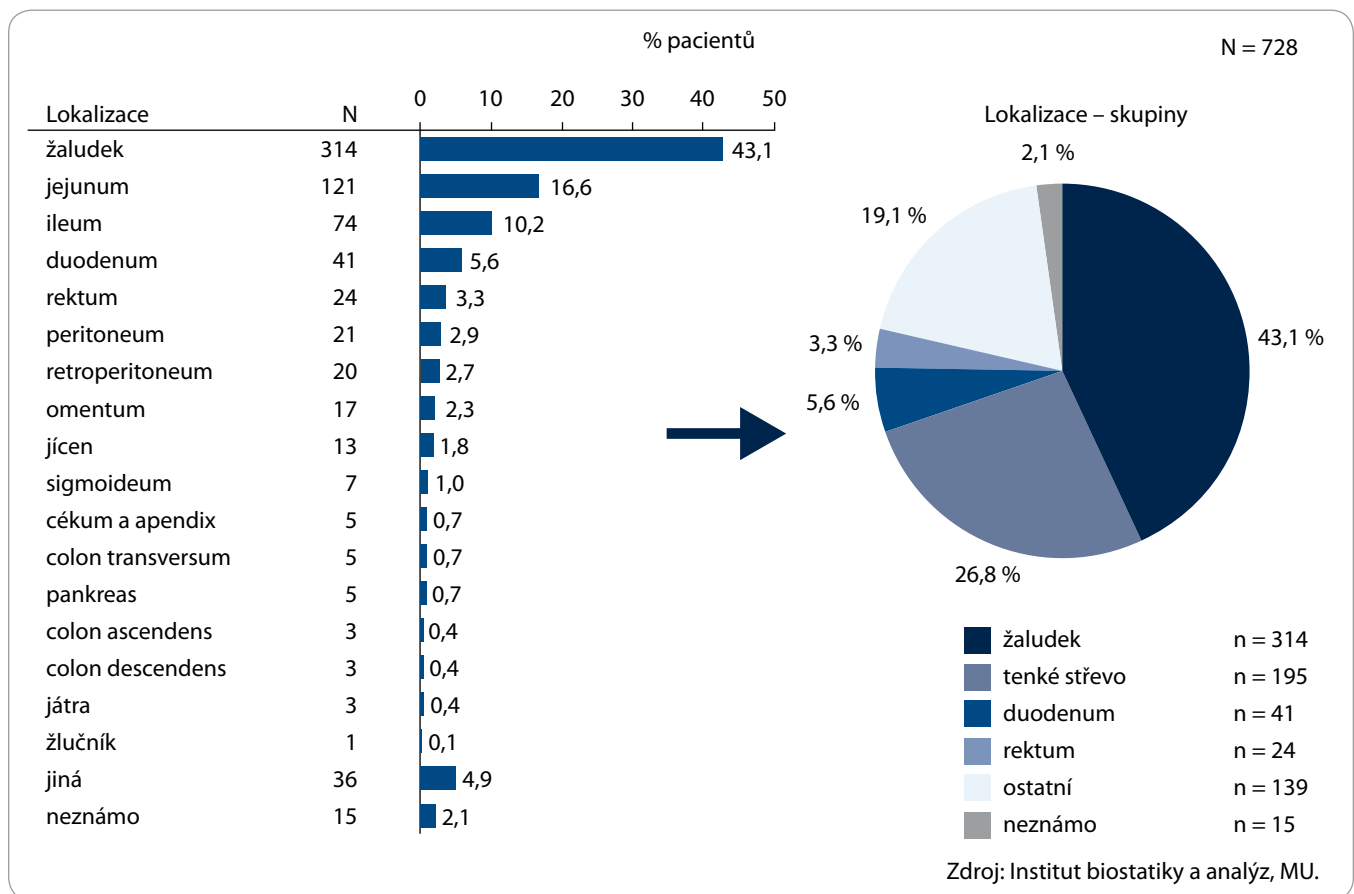
Pacienti jsou léčeni v celkem 11 komplexních onkologických centrech – v říjnu 2011 se připojilo i Onkologické centrum FN Olomouc (tab. 1).

Údaje byly získány z klinického registru reGISTer a jsou hodnoceny retrospektivně. V registru je k datu 6. 12. 2011 zadáno 992 nemocných, přitom u 728

Tab. 1. Počty pacientů dle jednotlivých center.

	Analyzovaní pacienti	Neanalyzovaní pacienti	Celkem
FN Motol	309	2	311
MOÚ Brno	114	60	174
NOÚ Bratislava	99	47	146
VOÚ Košice		28	58
FN Banská Bystrica	49	35	84
OÚSA Bratislava	21	10	31
FN Martin	8	66	74
FN Hradec Králové	16	0	16
VFN Praha	28	0	28
FN Brno	0	13	13
FN Olomouc	54	3	57
Celkem	728	264	992

Zdroj: Institut biostatistiky a analýz, MU.



Obr. 1. Lokalizace primárního nádoru.

z nich jsou záznamy hodnotitelné. Medián věku v době diagnózy činil 61 let (14–90 let). V souboru bylo 52,6 % mužů a 47,4 % žen. Symptomy byly v době diagnózy přítomny u 74,4 % nemocných – dominovaly bolesti břicha (64 %), anémie (36 %) a krvácení (31 %). Lokalizace primárního nádoru je uvedena na obr. 1.

V době diagnózy mělo 508 pacientů (69,8 %) lokalizované resekabilní onemocnění, lokálně pokročilý inoperabilní tumor byl zjištěn u 50 nemocných (7 %) a metastatická choroba u 168 pacientů (23 %). Více než polovina nádorů byla větší než 5 cm. V 68 % případů se jednalo o vřetenobuněčnou morfologii nádoru, ve 20 % o smíšenou a v 9 % o epiteloidní variantu tumoru; ve 3 % nebyl histologický nálezn uveden. S ohledem na mitotický index bylo 510 pacientů (70 %) zařazeno do skupiny se středním až vysokým rizikem, přitom největší počet nemocných (370/51 %) spadl do vysoce rizikové skupiny. Genetické vyšetření bylo provedeno u 212 ze 728 pacientů

(29 %). Nejčastěji se dle očekávání vyskytovala mutace c-KIT v exonu 11 (61 %), dále v exonu 9 (6,6 %) a exonu 13 (1,4 %). Mutace PDGFR alfa byla zachycena v exonu 12 u 5 % případů a v exonu 18 u 4 % případů. Bez zachycené mutace bylo 10 % pacientů.

Léčba

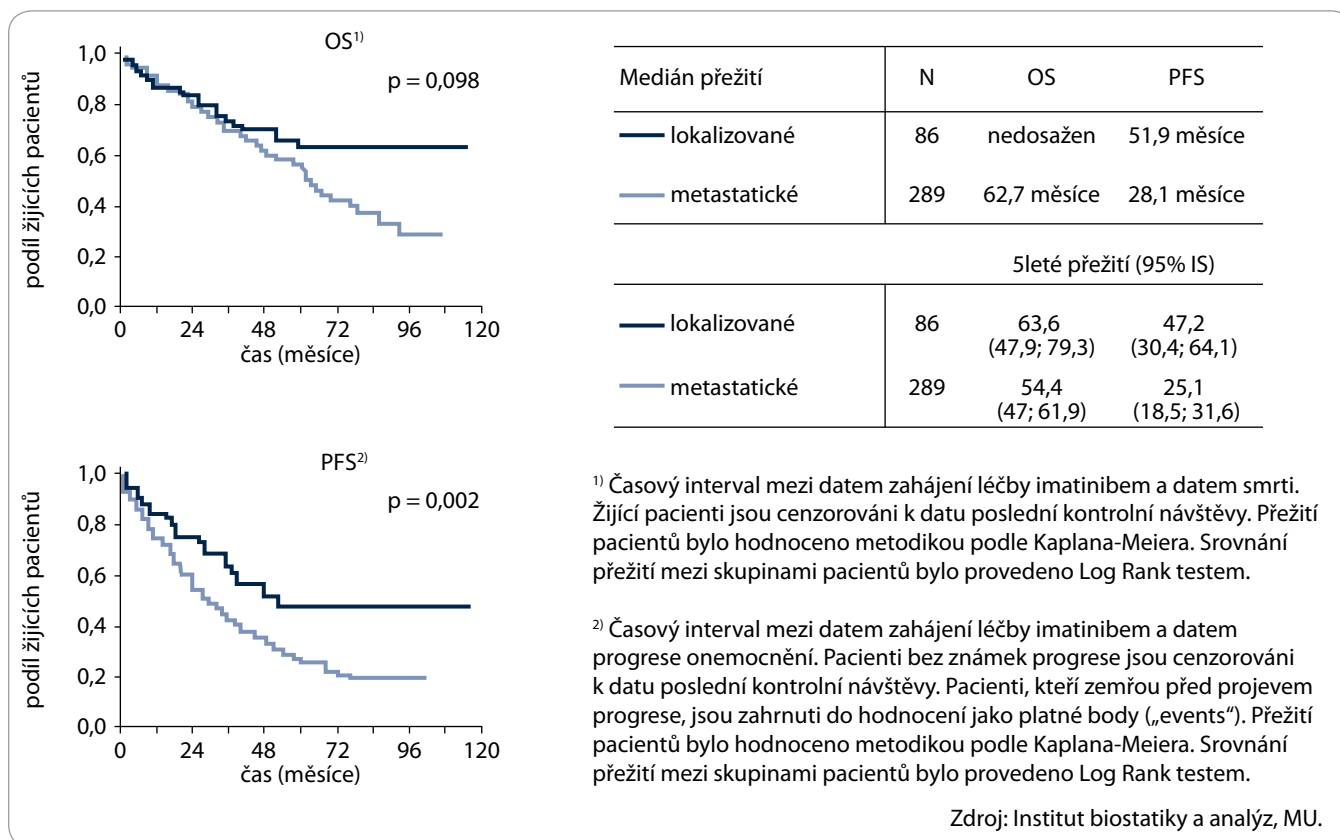
Celkem 690 pacientů (94,8 %) absolvovalo operační výkon a 381 nemocných (52,3 %) se podrobilo systémové léčbě. U 375 pacientů (51,5 %) byl podáván imatinib, iniciační dávka činila 400 mg/den. Po předlčení imatinibem byl u 103 nemocných aplikován sunitinib (14,1 %), u 20 (2,7 %) v další linii nilotinib nebo jiný, blíže nespecifikovaný druh biologické terapie. Ve 4 % případů (29) byli pacienti nejprve léčeni chemoterapií a až následně jim byla poskytnuta biologická léčba. Při zahájení léčby se jednalo o lokalizované onemocnění u 86 nemocných (23 %) a o metastatickou chorobu u 289 pacientů (77 %).

Imatinib

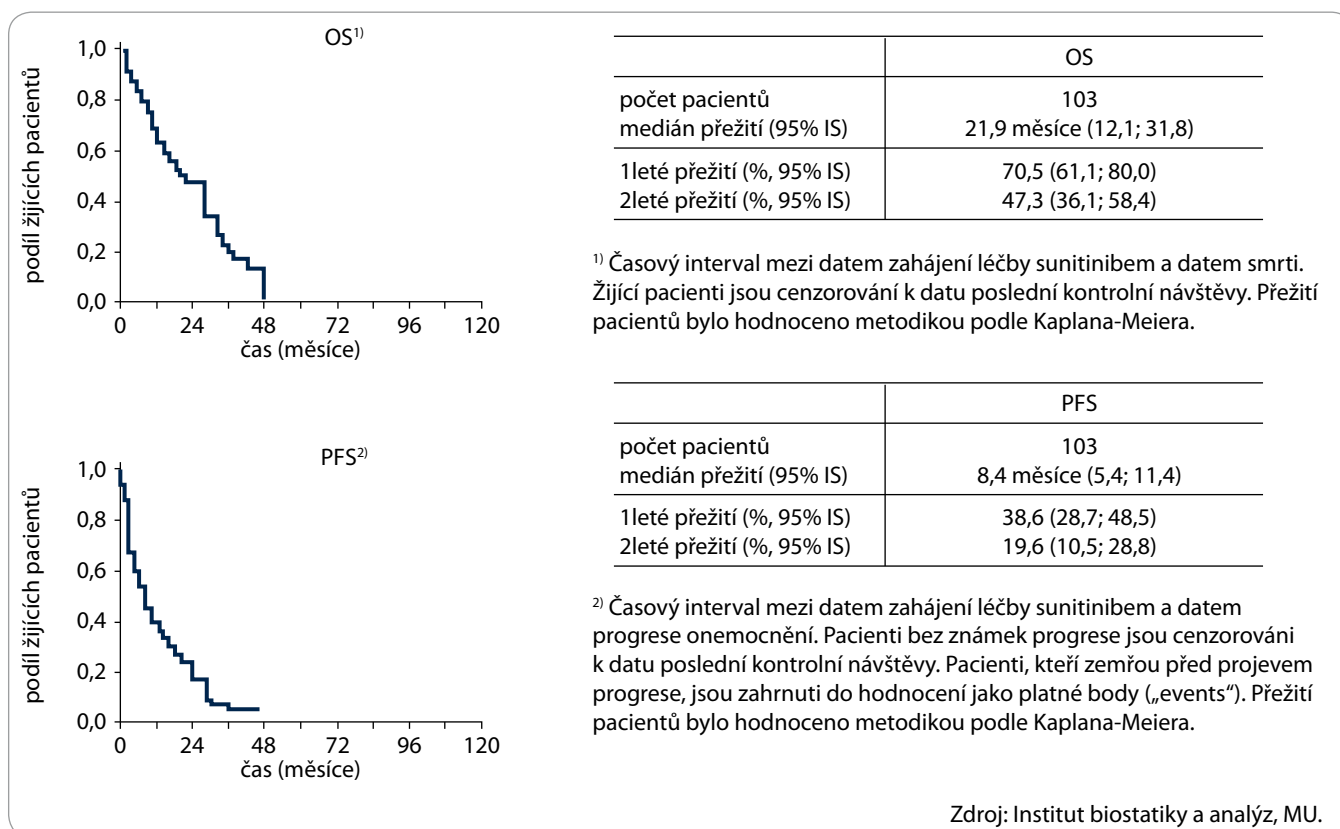
K datu analýzy ukončilo léčbu 231/375 pacientů (61,6 %). Důvodem k ukončení léčby byla v 58,9 % progresse onemocnění (136 nemocných), v 7,4 % (17 pacientů) úmrtí, v 7,4 % nežádoucí účinky (17 pacientů), R0 resekce ve 4,3 % (10 nemocných) a dosažení CR v 1,3 % případů (3 nemocní). Celkem 10 pacientů léčbu odmítlo a předčasně ukončilo (4,3 %). Medián délky terapie imatinibem odpovídá 18 měsícům (0,2–92 měsíců). Tento údaj se však zásadně liší, zohledníme-li rozsah nemoci: v případě lokalizovaného onemocnění byl medián léčby 12 měsíců, zatímco u metastatické choroby 21,2 měsíce.

Sunitinib

Všichni nemocní (n = 103), kteří užívali sunitinib, byli předlčeni imatinibem. Terapie byla v 91,3 % zahájena dávkou 50 mg/den. Dosud ukončilo léčbu 88 pacientů (85,4 %). Důvodem ukončení léčby byla ve většině případů



Obr. 2. Přežití pacientů léčených imatinibem dle rozsahu onemocnění v době zahájení léčby imatinibem.



Obr. 3. Přežití pacientů od zahájení léčby sunitinibem.

(70 nemocných/80 %) progresse onemocnění, dále se jednalo o úmrtí u 3 pacientů (3,4 %), nežádoucí účinky u 3 nemocných (3,4 %), popřípadě o R0 resekci či odmítnutí léčby. Medián délky léčby činí 5,5 měsíců (0,2–35 měsíců), z toho 39 % pacientů ukončilo terapii v prvních 3 měsících.

Mezi nejběžnější nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou imatinibem se uvádí hematologická toxicita, nevolnosti, zvracení, otoky, bolesti kloubů a svalů. V případě sunitinibu je udávána stomatitida, nevolnost, zvracení, průjem, astenie, anorexie, trombocytopenie, hypotyreóza.

Výsledky léčby

Imatinib

Léčebná odpověď (tj. CR+PR+SD) byla zaznamenána u 310/375 pacientů (82,6 %). Kompletní remise dosáhlo 34 pacientů (39,5 %) ve skupině s lokalizovaným onemocněním a 53 nemocných (18,3 %) s metastatickou chorobou. Parciální remise, resp. stabilizace byla zjištěna u 23 (26,7 %), resp. 14 (16,3 %) pacientů s lokalizovaným onemocněním a v případě metastatického onemocnění u 128 (44,3 %), resp. 58 (20 %) nemocných. Medián celkového přežití (OS) byl 65,2 měsíce, doba do progresse (PFS) 32,6 měsíce.

Křivka přežití pacientů léčených imatinibem dle rozsahu onemocnění je uvedena na obr. 2.

Sunitinib

Prospěch z léčby (tj. CR+PR+SD) mělo celkem 57 nemocných (55 %), z toho kompletní remise dosáhli 3 pacienti (3 %), parciální remise 21 (20 %) a stabilizace onemocnění 33 (32 %) pacientů. Údaje o přežití od zahájení léčby sunitinibem jsou znázorněny na obr. 3.

Celkem zemřelo 163 pacientů, z toho 100 nemocných (61,3 %) v důsledku progresse choroby, 2 nemocní zemřeli na nežádoucí účinky léčby GIST a 2 na pooperační komplikace. Ostatní zemřeli z jiných příčin. Medián přežití je 102,6 měsíců.

Diskuze

V České republice jsou pro léčbu inoperabilního nebo metastatického GIST schváleny dvě látky: imatinib (Glivec) a sunitinib (Sutent). Jejich účinnost u tohoto chemo- i radiorezistentního onemocnění byla prokázána v klinických studiích fáze II a III. Příkladem je velká klinická studie CSTI571 (protokol B2222), která prokázala benefit léčby u 84 % pacientů, medián přežití činil 57 měsíců. Další prací byla Severoamerická studie fáze III SWOG S0033/CALGB 150105. Efektivita léčby se lišila dle typu mutace; přítomnost mutace c-KIT v exonu 11 korelovala s lepším efektem léčby oproti mutaci v exonu 9 či nemutované formě genu [1].

V klinických studiích fáze I/II byla potvrzena účinnost sunitinibu oproti pla-

cebu u GIST rezistentních na imatinib. V rámci dvojité zaslepené studie fáze III bylo odpovědi na léčbu v případě sunitinibu oproti placebu dosaženo u 57 % nemocných. Ve větvi se sunitinibem došlo také k výraznému prodloužení doby do progresse (PFS) [2].

Výsledky léčby preparáty imatinibem a sunitinibem zjištěné v rámci registru reGISTer jsou plně srovnatelné s výsledky velkých klinických studií, resp. dokonce lepší. Údaje pocházejí z klinických pracovišť v České a Slovenské republice, máme tedy možnost získat aktuální klinická data vycházející přímo z praxe.

Poděkování

Autorka článku děkuje za přípravu podkladů všem lékařům, kteří se podílejí na zadávání dat do registru, a pracovníkům Institutu biostatistiky a analýz MU v Brně za zpracování dat.

Literatura

1. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD et al. NCCN Task Force Report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2: S1–S26.
2. Demetri G, van Oosterom A, Garrett C et al. Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase III trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2006.
3. Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 9513.