

Současný management gastrointestinálních stromálních tumorů

Present management of gastrointestinal stromal tumors

Batko S.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Summary

Východiska: Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné nádory trávicího traktu, u nichž došlo v posledních letech k významnému pokroku v diagnostice i léčbě. Klíčovým momentem bylo odhalení mutací genů *c-KIT* a *PDGFRA*, které umožnilo zavedení cílené terapie. Základem léčby lokalizovaného onemocnění je radikální chirurgická resekce (R0), přičemž u pacientů s vysokým rizikem recidivy se doporučuje adjuvantní podávání imatinibu. U pokročilých a metastatických forem onemocnění se standardně používá sekvenční léčba tyrozinkinázovými inhibitory zahrnující imatinib, sunitinib a regorafenib. Významný průlom v léčbě představuje ripretinib, který účinně inhibuje široké spektrum mutací *KIT* a *PDGFRA* a prokazatelně prodlužuje přežití pacientů, u nichž byly dosavadní standardní možnosti léčby vyčerpány. Rozšiřující se spektrum cílených terapií, vč. avapritinibu pro mutaci *PDGFRA D842V*, podtrhuje důležitost molekulárního profilování při výběru optimální léčby. **Cíl:** Cílem práce je shrnout současné poznatky o diagnostice a léčbě GIST se zaměřením na význam molekulárně genetického profilu nádorů, přínos jednotlivých tyrozinkinázových inhibitorů a nové terapeutické možnosti u pokročilého onemocnění s důrazem na ripretinib.

Klíčová slova

GIST – imatinib – sunitinib – regorafenib – ripretinib – avapritinib – systémová léčba

Summary

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare tumors of the digestive tract that have seen significant advances in diagnosis and treatment in recent years. A key breakthrough was the identification of *c-KIT* and *PDGFRA* gene mutations, which enabled the introduction of targeted therapies. The cornerstone of the treatment for localized disease is radical (R0) surgical resection, with adjuvant imatinib recommended for patients at high risk of recurrence. In advanced or metastatic disease, standard care involves sequential treatment with tyrosine kinase inhibitors, including imatinib, sunitinib, and regorafenib. A major advance is represented by ripretinib, which effectively inhibits a broad spectrum of *KIT* and *PDGFRA* mutations and has been shown to prolong survival in patients with advanced GIST refractory to current options of systemic therapy. The expanding range of targeted therapies, such as avapritinib for the *PDGFRA D842V* mutation, underscores the importance of molecular profiling in guiding optimal treatment strategies. **Aim:** This review aims to summarize current knowledge on the diagnosis and treatment of GIST, with a focus on the role of molecular-genetic profiling, the therapeutic value of individual tyrosine kinase inhibitors, and emerging options for advanced disease, with particular emphasis on ripretinib.

Key words

GIST – imatinib – sunitinib – regorafenib – ripretinib – avapritinib – systemic treatment

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Stanislav Batko

Onkologická klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: stanislav.batko@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 17. 3. 2025

Přijato/Accepted: 29. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025170

Úvod

Gastrointestinální stromální tumory jsou vzácné nádory postihující trávicí trakt. Termín gastrointestinální stromální tumor (GIST) odlišující speciální podskupinu mezenchymálních tumorů žaludku postrádajících hladkosvalovou i neuroektodermální diferenciaci byl poprvé použit v roce 1983 [1]. Zásadní posun pro patologickou diagnostiku a později i léčbu znamenala práce Hiroty z roku 1998 [2], který identifikoval přítomnost mutace genu *c-KIT* u GIST a odvodil jejich původ z intersticiálních Cajalových buněk. Cílená léčba imatinibem krátce poté přinesla významný zvrat v léčbě a prognóze pacientů s tímto onemocněním.

Epidemiologie

S četností 1–2 % gastrointestinálních malignit [3] se GISTy řadí mezi vzácné typy nádorů. Data o incidenci naznačují odlišnosti mezi regiony – v některých asijských zemích jako Čína a Korea je 19–22 případů na milion obyvatel, zatímco jiné ukazují 10–15 případů na milion obyvatel [4]. Podobné výsledky lze nalézt v analýze českého registru GIST [5] z roku 2012 s incidencí 9,2/1 milion obyvatel. V některých studiích lze nalézt mírnou predominanci u mužského pohlaví, jiné studie toto nepotvrzují [3,4]. Medián věku výskytu se pohybuje od 60 do 69 let, přičemž nejnižší zaznamenaný věk výskytu činil 10 let a nejvyšší 93 let. V rámci anatomické sublokalizace je popisován nejvyšší záchyt v žaludku s 55,6 % všech GIST. Druhou nejčastější lokalizaci představuje tenké střevo, kde je popsáno 31,8 % případů, zatímco v tlustém střevě je diagnostikováno pouze 6 % GISTů a nejnižší četnost GIST je v jícnu s 0,7 % případů. Raritně bývá ve formě kazuistických sdělení popisován výskyt mimo trávicí trakt [6]. S výše uvedeným silně kontrastuje japonská studie z roku 2006 provedená u pacientů s karcinomem žaludku, v níž autoři identifikovali na vzorku 100 totálních gastrektomií mikroGIST velikosti 0,5–4 mm u 35 % případů [7].

Histopatologie a molekulární charakteristiky

Histopatologická diagnóza GIST vychází z nálezu mezenchymální léze s vřetenou-

buněčnou, epiteloidní či vzácně pleomorfní morfologií v trávicím traktu, kde imunohistochemické vyšetření prokáže pozitivitu CD117 a současně negativitu desminu a S100 [8]. Dalším v praxi užívaným markerem je DOG1. Zhruba 4–5 % GISTů nevykazuje pozitivitu barvení na CD117 a/nebo DOG1 [9], proto je indikováno u těchto nálezů s morfologií svědčící pro GIST provést mutační analýzu. Zdaleka nejčastější je záchyt mutace genu *KIT* vyskytující v 75–80 % případů, v rámci této skupiny má klinický význam dále rozlišovat mezi mutacemi v exonech 11 a 9. Mutace genu *PDGFRA* (receptor pro růstový faktor destiček) se vyskytují u 10 % pacientů, přičemž nejvýznamnější je mutace *D842V* v exonu 18 *PDGFRA* (5,6 % pacientů), neboť je spojena s rezistencí na standardní systémovou léčbu GIST [10]. Zhruba 18 % pacientů je *KIT* + *PDGFRA* wildtype [11], nicméně mohou se u nich vyskytovat jiné molekulární alterace, přičemž by u nich měl být proveden molekulární panel vyšetření zahrnující *BRAF*, *NF1*, *RAS*, *PIK3CA*, fúze *NTRK1/NTRK3*, fúze *FGFR1*, *EGFR*, mutace *SDH* a metylaci promotoru *SDHC*.

Nebyly identifikovány žádné rizikové faktory rozvoje GIST a naprostá většina pacientů má sporadicky se vyskytující onemocnění. U zhruba 5 % pacientů lze identifikovat některý s GISTy asociovaných syndromů. Tyto zahrnují Carneyho-Stratakisův syndrom, Carneyho triádu, GIST spojený s neurofibromatózou typu 1 a familiární GIST [12].

Prognostické faktory GIST

V biologickém chování GIST existuje velmi vysoká variabilita, která se projevuje mimo jiné v širokém rozpětí šancí na recidivu po chirurgickém odstranění. Na základě analýz souborů pacientů byly publikovány práce klasifikující GIST do kategorií rizika recidivy v závislosti na jeho vlastnostech. Nejstarší práce Fletchera z roku 2002 přiřazovala GIST do skupin rizika chování na základě velikosti tumoru a počtu mitóz [13]. V dnešní době je však využívána Miettinenova stratifikační tabulka, která zohledňuje kromě velikosti a mitotické aktivity také lokalizaci tumoru [14]. V roce 2014 publikoval Joensuu skóre rekurence započítávající velikost a lokali-

zaci tumoru, mitotickou aktivitu, délku adjuvantní léčby imatinibem a přítomnost ruptury, nicméně do oficiálních doporučení managementu GIST se tato kalkulace nedostala [15].

Léčba lokalizovaného onemocnění

Chirurgická léčba

Chirurgie zůstává hlavním přístupem k léčbě lokalizovaného GIST s kurativním záměrem. Cílem je kompletní resekce nádoru s negativními resekčními okraji (R0). Lymfadenektomie není obvykle nutná, protože GIST se šíří primárně hematogenně do jater nebo na peritoneum. Lokálně pokročilý GIST, kde by radikální resekce vyžadovala náročný resekční výkon nebo multiorgánovou resekci, je mnohem vhodnější chirurgicky řešit až po předchozí neoadjuvantní léčbě imatinibem, jejíž délka může dosahovat 6–12 měsíců. Při operaci je nutné dbát na to, aby nedošlo k ruptuře tumoru, neboť ta je spojena s násobně vyšším rizikem recidivy onemocnění [16]. V případě lokalizace v žaludku je preferovanou metodou klínovitá resekce s dostatečným bezpečnostním lemem.

U malých, submukózně uložených GIST (< 2 cm) v žaludku může být zvážena endoskopická submukózní disekce nebo endoskopická mukozální resekce. Tyto minimálně invazivní metody umožňují odstranění léze, avšak jejich využití je omezeno na nízké rizikové nádory.

U větších nebo komplikovaných nádorů může být nutná subtotální gastrektomie. Duodenální GIST většinou vyžaduje pankreatoduodenektomii, u menších lézí je občas proveditelná segmentální resekce. V oblasti tenkého střeva obvykle představuje řešení segmentální resekce s primární anastomózou. Rozsáhlejší léze si mohou vyžadovat provedení vícečetných resekcí. V případě inoperabilních nádorů lze zvážit bypass nebo paliativní přístup. Chirurgické řešení GIST tlustého střeva spočívá v segmentální resekcí, provedení klasické hemikolektomie není potřeba vzhledem k nízké incidenci metastazování do lymfatických uzlin. V oblasti rekta jsou možné různé přístupy v závislosti na lokalizaci a velikosti tumoru.

V léčbě metastatického GIST se chirurgická resekce postižení jater nebo peritonea uplatňuje v několika situacích. Je indikována při solitárním nebo oligometastatickým metachronním postižením nebo oligoprogredujícím onemocnění, kde odstranění progredujících ložisek vede k prodloužení kontroly onemocnění a oddálení nutnosti změny systémové léčby [17].

Lokoregionální ablační techniky

V případech, kdy není možná chirurgická resekce, nebo u oligometastatických GIST lze zvážit lokoregionální ablační metody zahrnující radiofrekvenční nebo mikrovlnnou ablaci [18]. U neresekabilních jaterních metastáz může být přínosem provedení transarteriální (chemo)embolizace arteria hepatica [18].

Jen málo prací se zabývá rolí radioterapie v léčbě GIST. Finská studie Joensuu popisuje u ozářených ložisek významně delší dobu do progresu oproti neošetřeným lézím v obdobné lokalizaci [19].

Role systémové léčby

Lokálně pokročilé onemocnění

GIST je rezistentní k cytostatické terapii, reaguje však velmi dobře na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Historicky nejstarším lékem, který bez nadsázky přinesl revoluci v léčbě GIST, je imatinib.

Imatinib

Ve studii fáze II B2222 publikované v 2002 [20] na populaci chemoterapií silně předléčených pacientů – na kterou mimochodem nikdo z nich nereagoval léčebnou odpovědí – autoři zkoumali účinnost a bezpečnost imatinibu v dávkách 400 nebo 600 mg denně. Základní vstupní kritérium představovala pozitivní exprese CD117. Objektivní odpověď byla popsána u 53,7 %, přičemž dalších 27,9 % pacientů dosáhlo stabilizace onemocnění. Primárně na léčbě imatinibem progredovalo 13,6 % pacientů. Mezi dávkami 400 a 600 mg nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v účinnosti. Zajímavý poznatek představoval velmi rychlý pokles akumulace na fluorodeoxyglukozovém PET/CT již po jediné dávce imatinibu. Profil nežádoucích účinků zahrnoval edém u 74,1 % pacientů, typicky

kolem očí nebo kolem kotníků, nevolnost u 52,4 %, průjem u 44,9 %, bolesti svalů u 39,5 %, únavu u 34,7 %, dermatitidu nebo vyrážku u 30,6 %, bolest hlavy u 25,9 % a bolest břicha u 25,9 %, avšak ve většině případů byly klinické projevy výše popsaných příhod mírné.

Později, v roce 2008, byla publikována analýza dlouhodobého sledování této studie [21], v níž prokázal delší follow-up navýšení počtu objektivních odpovědí na 68,1 %. Medián doby do odpovědi činil 2,7 měsíce, u 25 % však odpověď nastala po více než 5,3 měsíce. Obě skupiny s 400 a 600 mg vykázaly srovnatelnou účinnost v parametrech účinnosti zahrnujících četnosti objektivních odpovědí (68,5 vs. 64,9 %), dobu do progresu (24 vs. 26 měsíce), ale i doby do dosažení odpovědi nebo trvání léčebné odpovědi, která činila 29 měsíců.

Ve stejném roce publikovaná randomizovaná studie fáze III S0033 [22] řešila obdobnou otázku optimální dávky imatinibu, kdy pacienty rozřadila k dávkování 400 nebo 800 mg denně. Statistická hypotéza předpokládala 40% zlepšení parametru PFS při dávce 800 vs. 400 mg denně. Na podstatně větším vzorku 746 pacientů potvrdila výsledky předchozí studie ve všech parametrech. Četnost léčebných odpovědí (overall survival rate – ORR) činila v obou ramenech 45 %, stabilizace onemocnění pak při dávce 400 mg u 25 % a dávce 800 mg u 22 % pacientů. Medián doby do progresu (progression-free survival – PFS) dosáhl v rameni s 400 mg 18 měsíců oproti 20 měsícům v rameni s 800 mg, přičemž byl statisticky nesignifikantní. Také celkové přežití (overall survival – OS) pacientů se nelišilo; medián 55 měsíců v rameni s 400 mg oproti 51 měsícům v rameni s 800 mg. Design studie umožňoval pacientům na dávce 400 mg po progresu onemocnění přestoupit do ramene s 800 mg. Celkem 133 pacientů po progresu přešlo do ramene s 800 mg, přičemž u 3 % z nich následně nastala parciální regrese a u 28 % stabilizace onemocnění. Medián doby do progresu v této podskupině činil 5 měsíců a medián doby OS od přestupu pak 19 měsíců. Z hlediska profilu nežádoucích účinků byla při dávce 800 mg zaznamenána vyšší četnost nežádoucích příhod

stupně 3–5 (43 vs. 63 %), s tím že největší rozdíly byly popsány u anémie, nevolnosti a průjmu a kardiovaskulární toxicity. Vyšší dávka vedla také k častější nutnosti redukce (16 vs. 58 %) nebo přerušení dávky.

Jednoznačně tak potvrdila výsledky dříve publikované EORTC-ISC-AGITG studie [23], která také randomizovala pacienty mezi dávku 400 vs. 800 mg denně, přičemž testovala podstatně skromnější hypotézu zlepšení parametru PFS o 10 % při dávce 800 vs. 400 mg denně a nenalezla statisticky signifikantní rozdíl v účinnosti mezi oběmi dávkami, ale potvrdila vyšší četnost nežádoucích příhod při dávce 800 mg denně. Také v této studii měli pacienti v rameni se 400 mg denně při progresu onemocnění možnost přestupu do ramene s 800 mg. V později publikované analýze [24] v této subpopulaci autoři popsali 2 % léčebných odpovědí a 27 % stabilizací. Doba do progresu onemocnění však činila pouze 81 dní (2,7 měsíce).

V molekulárně neselektované populaci je tudíž standardní dávka imatinibu 400 mg denně. Účinnosti imatinibu v závislosti na mutačním profilu genu *KIT* se zabývala analýza z roku 2006, v níž profitovali z léčby imatinibem nejlépe pacienti s mutací *KIT* v exonu 11 oproti pacientům s mutacemi v exonu 9 nebo wildtype *KIT* [25]. Objektivní odpovědi dosáhlo 69 % pacientů s mutací v exonu 11 *KIT* ve srovnání s 34 % u mutací v exonu 9 *KIT* a 25 % u *KIT* wildtype a 0 % u mutací *D842V* nebo *D846V* genu *PDGFRA*. Denní dávka 800 mg imatinibu vedla v porovnání se 400 mg k signifikantně delší době do progresu u pacientů s mutací exonu 9 *KIT*, neměla však vliv na PFS u podskupiny *KIT* wildtype nebo *KIT* mutace exonu 11. Zajímavé je, že přechod z 400 na 800 mg při progresu onemocnění byl spojen vyšší šancí na léčebnou odpověď u pacientů s mutací exonu 9 *KIT* (57 %) nebo wildtype *KIT* (83 %) ve srovnání s GIST s mutací exonu 11 *KIT*. Tato data doplnila práce [26] analyzující výsledky populace americké studie SWOG S0033/CALGB 150105, ve které byli pacienti léčeni dávkou 400 nebo 800 mg imatinibu denně. Nejdelší doba do progresu byla zaznamenána v podskupině s mutací exonu

11 KIT (24,7 měsíce), zatímco u GIST s mutací exonu 9 KIT činila 16,7 a 12,8 měsíce u KIT wildtype tumorů. Molekulární profil se promítl také do parametru OS, kde ve stejném pořadí činilo OS 60,0 vs. 38,4 vs. 49 měsíce. Studiová populace zahrnovala také pacienty s CD117 negativními tumory, přičemž i u nich byl popsán benefit léčby imatinibem ve smyslu doby do progresu, avšak s kratším OS. Malá část pacientů může z léčby imatinibem profitovat dlouhodobě – dlouhodobé sledování populace studie S0033 ukázalo 7% podíl pacientů bez progresu onemocnění a 23% podíl přežívajících pacientů [27].

Imatinib v adjuvanci

Profit imatinibu v adjuvantní léčbě GIST prokázala v roce 2009 randomizovaná studie fáze III [28], do níž byli zařazováni pacienti po resekci GIST velikosti nejméně 3 cm. Studie byla ukončena předčasně již po první průběžné analýze. Přežití bez recidivy ve skupině léčené imatinibem při mediánu sledování 19,7 měsíce činilo 98 % oproti 83 % v placebo skupině (HR 0,35; 95% CI 0,22–0,53; $p < 0,0001$). Současným standardem je ale adjuvantní léčba imatinibem po dobu 3 let, a to na základě výsledků studie [29], jež zkoumala v randomizovaném designu účinnost 1leté vs. 3leté adjuvantní léčby. Kritéria vstupu do studie se od té předchozí lišila a zahrnovala pacienty splňující alespoň jedno z následujících kritérií: tumory > 10 cm, počet mitóz $> 10/50$ HPF, tumory s velikostí > 5 cm a současně počtem mitóz $> 5/50$ HPF nebo rupturu tumoru před/při operaci. Srovnání četnosti podílů pacientů bez recidivy onemocnění v 5 letech favorizovalo 3letou adjuvantní léčbu (RFS 65,6 vs. 47,9 %; HR 0,46; 95% CI 0,32–0,65; $p < 0,001$). Tříletá adjuvantní léčba vedla k lepším výsledkům 5letého přežití (92,0 vs. 81,7 %; HR 0,45; 95% CI 0,22–0,89; $p = 0,02$). Podskupinové analýzy ukázaly profit prodloužené adjuvance u pacientů s mutacemi exonu 11 KIT, zatímco u mutací exonu 9 KIT, mutací *PDGFRA* a wildtype *KIT* profit prokázán nebyl. Aktuálně poslední publikovaná studie IMADGIST [30] srovnávala 3letou vs. 6letou léčbu imatinibem. Kritéria vstupu se opět mírně lišila od

předchozí práce a zahrnovala všechny pacienty s rizikem recidivy ≥ 35 % (do čehož nespádají GIST duodena s nízkými mitózami a velikostí > 10 cm dle Miettinenovy stratifikační tabulky). Na rozdíl od předchozích studií sem byli zařazováni pouze pacienti s molekulárním profilem senzitivním k léčbě imatinibem. Pacienti byli randomizováni 36 měsíců po zahájení adjuvantní léčby imatinibem ke sledování či pokračování imatinibem v délce 3 roky. Prodloužená adjuvance byla spojena s významným zlepšením parametru přežití bez nemoci, které po 3 letech činilo v rameni s imatinibem oproti kontrolnímu rameni 72 vs. 42 % (HR 0,40 (0,20–0,69); $p < 0,0008$). Výsledky této studie se zatím nepromítly do aktuálně platných léčebných doporučení.

Sunitinib

V druhé linii systémové léčby pokročilého/metastatického GIST rezistentního na imatinib má v současnosti své pevné místo sunitinib. Jeho efektivitu prokázala v roce 2006 randomizovaná studie fáze III [31], v níž byli pacienti po progresi na imatinibu přiřazeni v poměru 2 : 1 k sunitinibu v režimu 50 mg po dobu 4 týdnů s následnou 2týdenní pauzou nebo k placebu. Design studie umožňoval při progresi onemocnění pacientů léčených placebem přestoupit do ramene s aktivní léčbou. V porovnání s placebem vedla léčba sunitinibem k významnému prodloužení doby do progresu (24,1 vs. 6,0 týdne v aktivním rameni vs. u placeba). Medián OS byl publikován až mnohem později [32], u pacientů léčených sunitinibem činil 72,7 týdne (16,7 měsíce). U pacientů léčených placebem autoři reportovali medián OS 64,9 týdne (14,9 měsíce) a medián OS s aplikovanou RPSFT – metodou analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu, který dosáhl 38 týdne (8,7 měsíce). Léčebné odpovědi dosáhlo 7 % pacientů v rameni se sunitinibem oproti 0 % v rameni s placebem. Stabilizace onemocnění byla zaznamenána u 53 % pacientů v porovnání se 43 % v rameni s placebem. Nejčastější nehematologické nežádoucí příhody spojené s léčbou sunitinibem zahrnovaly únavu, hypertenzi, astenii a průjem.

Byla provedena také menší studie fáze II [33], která zkoumala sunitinib v kontinuální dávce 37,5 mg na vzorku 61 pacientů. Léčebná odpověď byla zaznamenána u 13 % a stabilizace u 40 % pacientů. Medián doby do progresu činil 34 týdnů (7,8 měsíce), medián OS dosáhl 107 týdnů (24,6 měsíce).

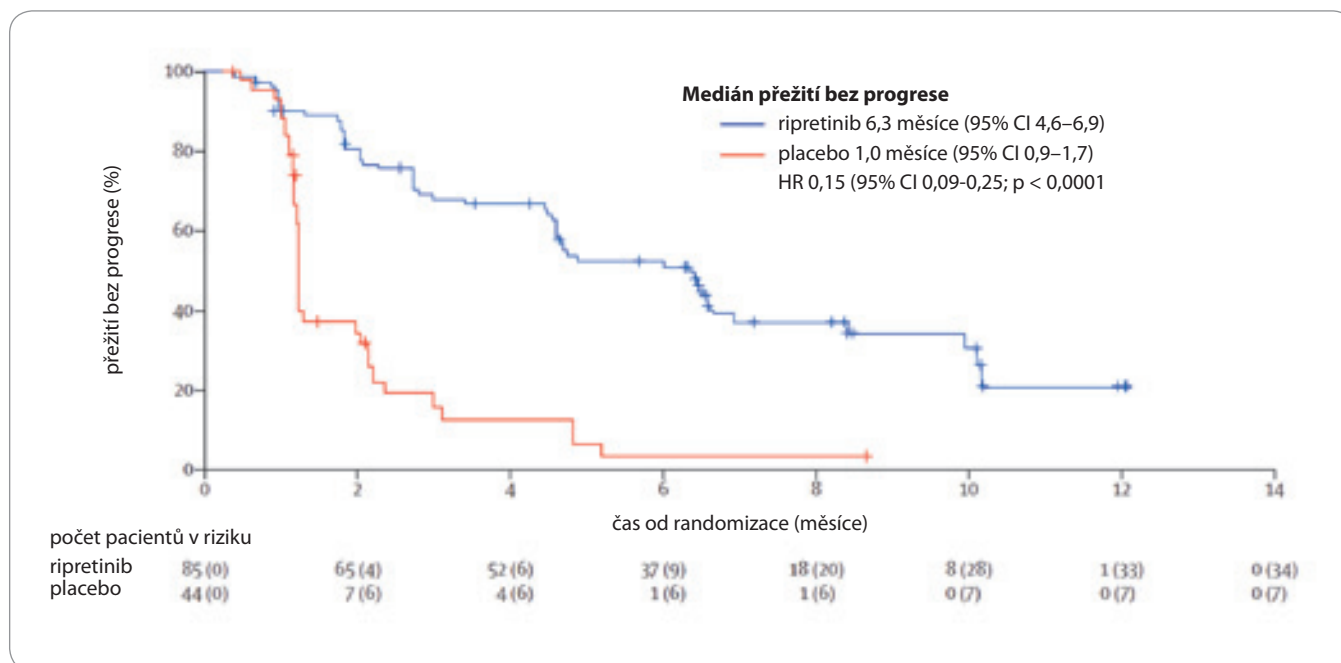
Mutační analýza genu *KIT* a *PDGFRA* u pacientů léčených sunitinibem ukázala vyšší účinnost u *KIT* wildtype a *KIT* exon 9 mutovaných tumorů [34].

Regorafenib

Další posun v léčebných možnostech metastatického GIST přinesly výsledky randomizované studie fáze III publikované v roce 2013 [35]. Pacienti rezistentní či intolerantní k imatinibu a sunitinibu byli přiřazeni v poměru 2 : 1 k regorafenibu v denní dávce 160 mg či k placebu, přičemž po progresi mohli pacienti léčení placebem přejít do ramene s regorafenibem a pacienti léčení v aktivním rameni měli možnost po progresi dle uvážení investigátora pokračovat v léčbě regorafenibem. Objektivní odpověď byla pozorována u 4,5 % pacientů s regorafenibem oproti 0 % v placebo rameni. Ke stabilizaci onemocnění došlo u 71,4 % pacientů v rameni s regorafenibem v porovnání s 33,3 % v rameni s placebem. Medián doby do progresu pacientů léčených regorafenibem činil 4,8 měsíce v porovnání s 0,9 měsíce u placeba. Updatované výsledky ukázaly medián OS 17,4 měsíce v obou léčebných ramenech [36]. Po aplikaci metody RPSFT – analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu – došli autoři k poměru rizik (HR 0,39; CI 0,26–0,58). Bezpečnostní profil regorafenibu se od sunitinibu odlišoval ve vyšší incidenci hand-foot syndromu, orální mukozitidy a v nižší incidenci hematologické toxicity.

Ripretinib

Po vyčerpání léčby regorafenibem po dlouhou dobu scházela další léčebná možnost. Zvrat přišel s příchodem ripretinibu. V průběhu léčby metastatického GIST pomocí TKI typicky dochází k rozvoji sekundárních mutací v exonech 13, 14, 17, 18 *KIT* i sekundárních mutacích genu *PDGFRA*. Imatinib, sunitinib i re-



Graf 1. Přežití bez progresse podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení u pacientů, kteří dostávali ripretinib nebo placebo ve dvojitě zaslepené části studie. Křížky označují cenzurní události.

gorafenib patří mezi kinázové inhibitory 2. typu; mechanismus jejich účinku spočívá ve vazbě na inaktivní formu *KIT* a *PDGFRA*. Z principu budou tudíž vykazovat omezenou účinnost u většiny aktivačních mutací. Struktura ripretinibu umožňuje zablokovat protein *KIT* i *PDGFRA* v aktivním i inaktivním stavu a zabránit vnitrobuněčné signalizaci u většiny sekundárních mutací genu *KIT* a *PDGFRA* vč. mutace *D842V* [37].

V roce 2020 byla publikována dvojitě zaslepená randomizovaná studie fáze III INVICTUS [38]. Pacienti rezistentní nebo intolerantní k imatinibu, sunitinibu a regorafenibu byli v poměru 2 : 1 přiřazeni k léčbě ripretinibem v denní dávce 150 mg nebo odpovídajícím placebem. Studie probíhala v Severní Americe, Evropě a Singapuru. I v této studii byl pacientům v placebo rameni povolen při progresi onemocnění přestup do aktivního ramene. Pacienti léčení ripretinibem měli dle uvážení investigátora možnost v případě klinického benefitu při progresi onemocnění pokračovat v ripretinibu 150 mg jednou denně nebo eskalovat na dávku 150 mg dvakrát denně. Studiová populace čítala 154 pacientů, z toho 85 v rameni s ripretinibem a 44 v rameni s placebem. Léčba ripre-

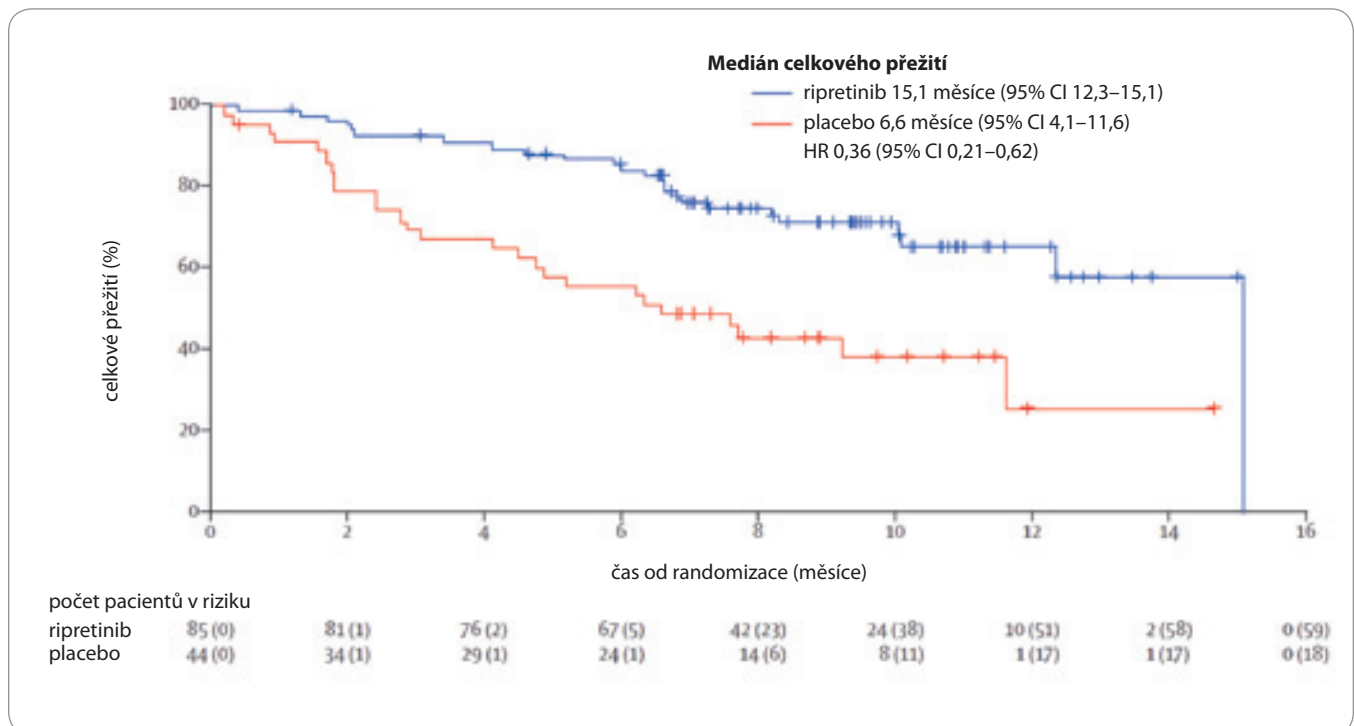
tinibem navodila léčebnou odpověď u 9 % a stabilizaci onemocnění u 66 % pacientů, u placebo nebyly zaznamenány žádné léčebné odpovědi a 20 % stabilizací onemocnění. Medián doby do progresse hodnocený investigátory dosáhl 4,7 měsíce, zatímco dle nezávislého zaslepeného centrálního přezkoumání v rameni s ripretinibem činil 6,3 měsíce (graf 1), v porovnání s 1,0 měsícem v rameni s placebem. Udatované výsledky prezentované na kongresu European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 ukázaly podíl pacientů bez události PFS ve 12 měsících 22 %, v 18 měsících 11,8 %. Medián trvání odpovědi činil 14,5 měsíce [39]. Léčba ripretinibem vedla ke klinicky i statisticky významnému prodloužení OS, medián OS v aktivním rameni dosáhl 15,1 měsíce, zatímco v placebo rameni bylo 6,6 měsíce (graf 2). Medián OS pacientů, kteří nepřestoupili do ramene s ripretinibem po progresi onemocnění, činil pouze 1,6 měsíce, podskupina léčená po progresi ripretinibem dosáhla 11,6 měsíce. V podskupině 43 pacientů v aktivním rameni s ripretinibem, kteří po progresi onemocnění pokračovali v léčbě eskalací ripretinibu na 150 mg dvakrát denně, zaznamenali autoři medián doby

do progresse 3,7 měsíce [40]. Udatované výsledky OS ukázaly 18,2 měsíce v aktivním rameni a 10,0 měsíce ve skupině pacientů z placebo ramena, kteří přestoupili na léčbu ripretinibem [39]. Dvouleté OS činilo 42,8 % v rameni s ripretinibem oproti 19,8 % u placebo. Podskupina pacientů léčených eskalovanou dávkou ripretinibu zaznamenala medián OS 18,4 měsíce [40].

Bezpečnostní profil ripretinibu se mírně odlišuje od jiných TKI používaných v léčbě GIST. Nejčastější nežádoucí příhody zahrnovaly únavu, nauzeu, hand-foot syndrom a průjem. Mezi nejčastější nežádoucí příhody stupně 3/4 vzniklé při léčbě ripretinibem patřila elevace lipázy, hypertenze, únava a hypofosfatemie. Celkově byla terapie ripretinibem dobře tolerována; s léčbou spojené nežádoucí příhody (treatment emergent adverse events – TEAE) vedoucí k redukci dávky nastaly u 5,9 % pacientů, přerušení dávky pro TEAE bylo zaznamenáno u 14,1 % pacientů a k ukončení léčby z důvodu TEAE došlo u 4,7 % pacientů.

Léčba vzácných podtypů GIST

GIST s mutací *D842V* genu *PDGFRA* je terapeuticky ovlivnitelná avapritinibem.



Graf 2. Celkové přežití u pacientů dostávajících ripretinib nebo placebo ve dvojité zaslepené a otevřené části studie.

Svou účinnost prokázal ve studii fáze I/II Navigator [41]. Fáze I studie zahrnovala eskalaci dávek, fáze II studie poté pokračovala v dávkách 300 mg nebo 400 mg. V populaci 56 pacientů s mutací *D842V PDGFRA* vedla léčba avapritinibem k celkové léčebné odpovědi u 91 %, v subpopulaci s dávkou 300 mg k 96 % ORR, celková kontrola onemocnění pak nastala u všech pacientů. V podskupině léčené dávkou 300/400 mg činil medián trvání odpovědi 22,1 měsíce, medián doby do progresu 27,6 měsíce a mediánu OS nebylo dosaženo. V 12, 24 a 36 měsících zůstalo naživu 91 %, 71 % a 71 % pacientů léčených dávkou 300/400 mg. Vzácné podtypy GIST zahrnující BRAF mutované nebo NTRK mutované tumory lze léčit BRAF inhibitory nebo NTRK inhibitory.

Závěr

Gastrointestinální stromální tumory představují specifickou skupinu mezenchymálních nádorů s výraznými pokroky v diagnostice a léčbě. Identifikace mutací genu *KIT* a *PDGFRA* zásadně změnila přístup k terapii, což vedlo k vývoji cílených tyrozinkinázových inhibitorů. Základní přístup u lokalizovaného onemocnění představuje chirurgická

resekce. V adjuvantní terapii je ESMO [42] doporučen imatinib v dávce 400 mg denně po dobu 36 měsíců, a to pouze u pacientů s high risk onemocněním. Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [43] k adjuvantní léčbě se odlišují v tom, že doporučují pacienty s vysokým, ale i středním rizikem recidivy, ovšem pouze u imatinib senzitivních mutací. V ČR je hrazen v adjuvanci na 36 měsíců u high risk pacientů dle kritérií Armed Forces of Institute of Pathology (AFIP).

V léčbě pokročilého/metastatického onemocnění je velmi vhodné stanovit mutační status ještě před zahájením léčby. GIST s mutací exonu 11 bude dobře reagovat na základní dávku 400 mg denně, u mutací exonu 9 je doporučena léčba imatinibem v dávce 800 mg denně. Wildtype *KIT* a *SDH* deficientní GIST jsou spojeny s vysokým rizikem primární rezistence a budou reagovat lépe na sunitinib a regorafenib. V úhradě sunitinibu plátcem u GIST je ovšem zakotvena nutnost předlčení imatinibem. GIST s mutací *PDGFRA D842V* je indikován k léčbě avapritinibem. Ve třetí linii je jedinou volbou regorafenib. Novou léčebnou možností pro pacienty předlčené imati-

nibem, sunitinibem a regorafenibem nyní představuje ripretinib, který v porovnání s placebem prokázal významné prodloužení přežití bez progresu a také prodloužení OS, a to při příznivém profilu nežádoucích účinků.

Probíhající výzkum se zaměřuje na identifikaci nových molekulárních cílů a vývoj dalších účinných léčiv, které by mohly zlepšit prognózu pacientů s metastatickým GIST.

Literatura

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(6): 507–519. doi: 10.1097/0000478-198309000-00001.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279(5350): 577–580. doi: 10.1126/science.279.5350.577.
- Khan J, Ullah A, Waheed A et al. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): a population-based study using the SEER database, including management and recent advances in targeted therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(15): 3689. doi: 10.3390/cancers14153689.
- Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39–46. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.031.
- Jurečková A, Kocáková I, Vyzula R. GIST registry. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 135–138.
- Feng F, Feng B, Liu S et al. Clinicopathological features and prognosis of mesenteric gastrointestinal stromal tumor: evaluation of a pooled case series.

- Oncotarget 2017; 8(28): 46514–46522. doi: 10.18632/oncotarget.14880.
7. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37(12): 1527–1535. doi: 10.1016/j.humpath.2006.07.002.
 8. Daumová M, Vaňková B, Švajdler M et al. Immunohistochemistry and molecular genetics in the differential diagnostics of mesenchymal lesions of gastrointestinal tract. *Cesk Patol* 2020; 56(4): 212–220.
 9. Liegl B, Hornick JL, Corless CL et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(3): 437–446. doi: 10.1097/pas.0b013e318186b158.
 10. Kelly CM, Sainz LG, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1): 2. doi: 10.1186/s13045-020-01026-6.
 11. Kalfusova A, Linke Z, Kalinova M et al. Gastrointestinal stromal tumors – summary of mutational status of the primary/secondary KIT/PDGFRA mutations, BRAF mutations and SDH defects. *Pathol Res Pract* 2019; 215(12): 152708. doi: 10.1016/j.prp.2019.152708.
 12. Gopie P, Mei L, Faber AC et al. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25(2): R49–R58. doi: 10.1530/ERC-17-0329.
 13. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 459–465. doi: 10.1053/hupa.2002.123545.
 14. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with longterm follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(10): 1373–1381. doi: 10.1097/01.pas.0000172190.79552.8b.
 15. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. *Cancer* 2014; 120(15): 2325–2333. doi: 10.1002/cncr.28669.
 16. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 265–274. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
 17. Rahimi-Ardabili A, Murdande S, Dong M et al. Liver resection for metastatic GIST tumor improves survival in the era of tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408(1): 373. doi: 10.1007/s00423-023-03052-7.
 18. Avritscher R, Gupta S. Gastrointestinal stromal tumor: role of interventional radiology in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(1): 129–137. doi: 10.1016/j.hoc.2008.11.002.
 19. Joensuu H, Eriksson M, Collan J et al. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: a prospective study. *Radiother Oncol* 2015; 116(2): 233–238. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.025.
 20. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 472–480. doi: 10.1056/NEJMoa020461.
 21. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 620–625. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4403.
 22. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 626–632. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4452.
 23. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9440): 1127–1134. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17098-0.
 24. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41(12): 1751–1757. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.034.
 25. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(8): 1093–1103. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.030.
 26. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by cancer and leukemia group B and southwest oncology group. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5360–5367. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4284.
 27. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD et al. Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: analysis of phase 3 SWOG intergroup trial S0033. *JAMA Oncol* 2017; 3(7): 944–952. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6728.
 28. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9669): 1097–1104. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
 29. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307(12): 1265–1272. doi: 10.1001/jama.2012.347.
 30. Blay JY, Schiffler C, Bouché O et al. A randomized study of 6 versus 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse. *Ann Oncol* 2024; 35(12): 1157–1168. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2343.
 31. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544): 1329–1338. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69446-4.
 32. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin Cancer Res* 2012; 18(11): 3170–3179. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3005.
 33. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45(11): 1959–1968. doi: 10.1016/j.ejca.2009.02.011.
 34. Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure – one institution study. *BMC Cancer* 2012; 12: 107. doi: 10.1186/1471-2407-12-107.
 35. 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* 2013; 381(9863): 295–302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
 36. Demetri G, Reichardt P, Kang YK et al. An updated overall survival analysis with correction for protocol-planned crossover of the international, phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID). *J Clin Oncol* 2015; 26 (Suppl 6): vi96. doi: 10.1093/annonc/ndv344.21.
 37. Smith BD, Kaufman MD, Lu WP et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants. *Cancer Cell* 2019; 35(5): 738–751.e739. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.006.
 38. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 923–934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
 39. von Mehren M, Heinrich MC, George S et al. Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: long-term update from the phase III INVICTUS study. *Ann Oncol* 2021; 32 (Suppl 5): S1111–S1128. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.870.
 40. Zalcberg JR, Heinrich MC, George S et al. Clinical benefit of ripretinib dose escalation after disease progression in advanced gastrointestinal stromal tumor: an analysis of the INVICTUS study. *Oncologist* 2021; 26(11): e2053–e2060. doi: 10.1002/onco.13917.
 41. Jones RL, Serrano C, von Mehren M et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer* 2021; 145: 132–142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008.
 42. Casali PG, Blay JY, Abecassis N et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(1): 20–33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.
 43. NCCN Guidelines. Gastrointestinal tumors. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1507>