

# Στρωματικοί Όγκοι Πεπτικού Συστήματος: Σύγχρονες Διαγνωστικές και Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Δημήτρης Τζιλβές  
Γαστρεντερολόγος  
Επιμελητής Α'  
Α.Ν.Θ. 'Θεαγένειο'

Μαθήματα Β' Προπαιδευτικής  
Παθολογικής Κλινικής  
Γ.Ν.Θ Ιπποκράτειο  
Θεσσαλονίκη 20-03-2013

# Gastrointestinal Stromal Tumors

## GIST

- Παρουσίαση περιστατικού
- Εισαγωγικά στοιχεία
- Πρόγνωση
- Διάγνωση
- Θεραπεία

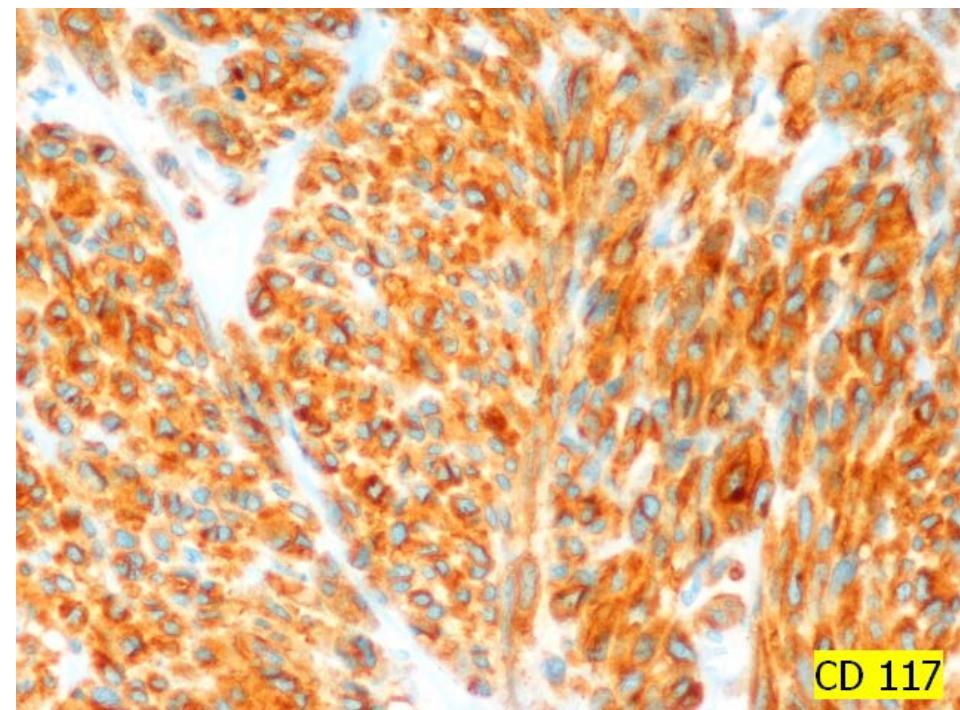
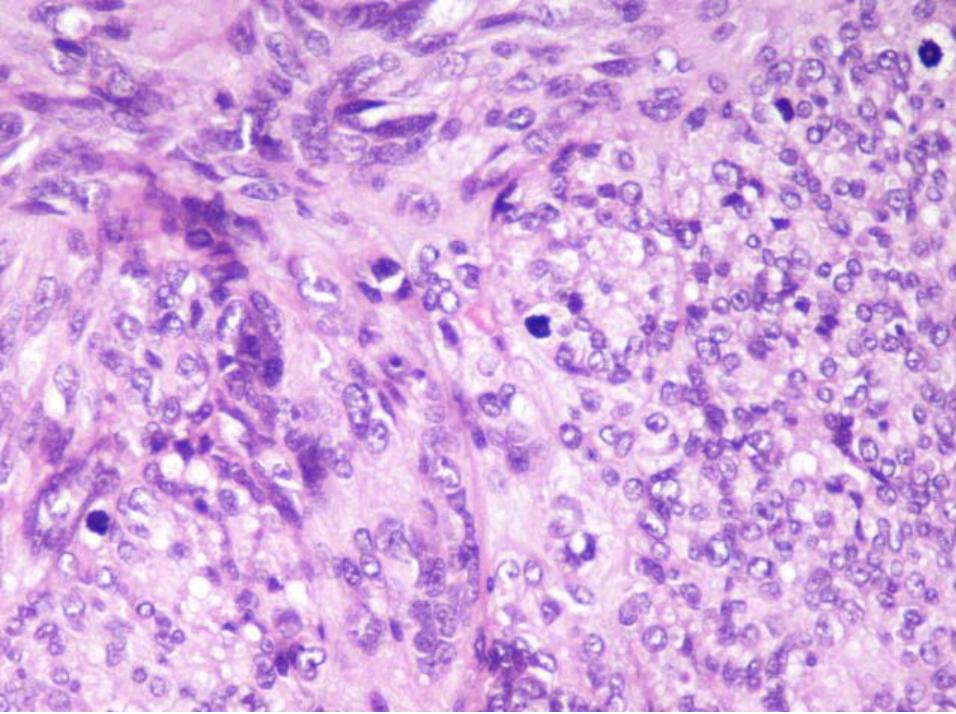
# Στρωματικοί Όγκοι Πεπτικού Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)

- Άνδρας 52 ετών:
  - 4/2002: Κοιλιακό άλγος, έμετοι
    - C-T κοιλίας: ψευδοκύστη παγκρέατος
    - Διαδερμική παροχέτευση
  - 6/2002: Κοιλιακό άλγος, έμετοι, πυρετός
    - C-T κοιλίας: Κυστικό μόρφωμα στην περιοχή του παγκρέατος (15x10 cm)
    - Κυστεογαστρική αναστόμωση
  - 7/2002: ίδια συμπτώματα
    - Κυστεογαστρική αναστόμωση
    - Βιοψία: Κακοήθης σαρκώδης νεοπλασματική εξεργασία
  - 8/2002: Διάταση κοιλίας, ζωστηροειδές άλγος

# GIST



Γαστρεντερολογική Κλινική  
Α.Ν.Θ. "Θεαγένειο"

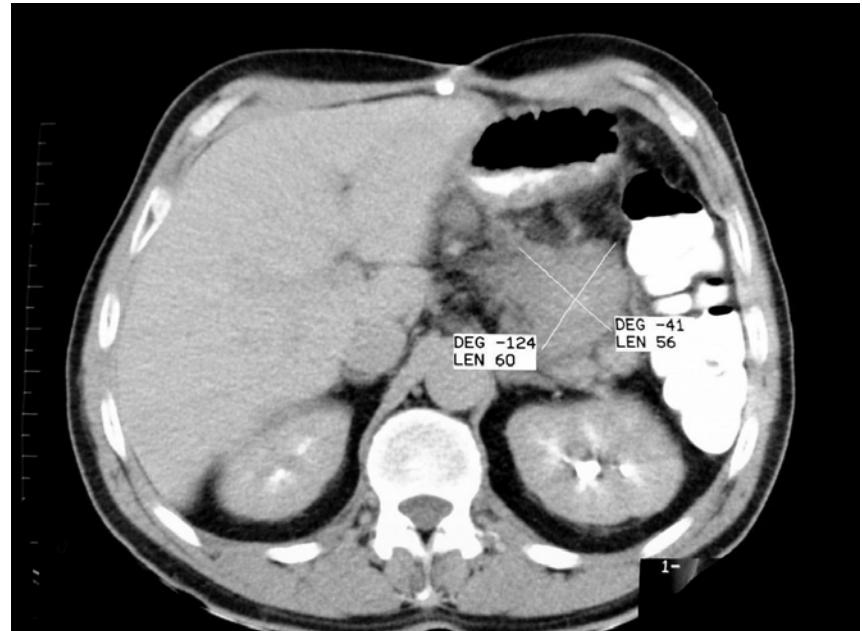


Γαστρεντερολογική Κλινική  
Α.Ν.Θ. "Θεαγένειο"

CD 117

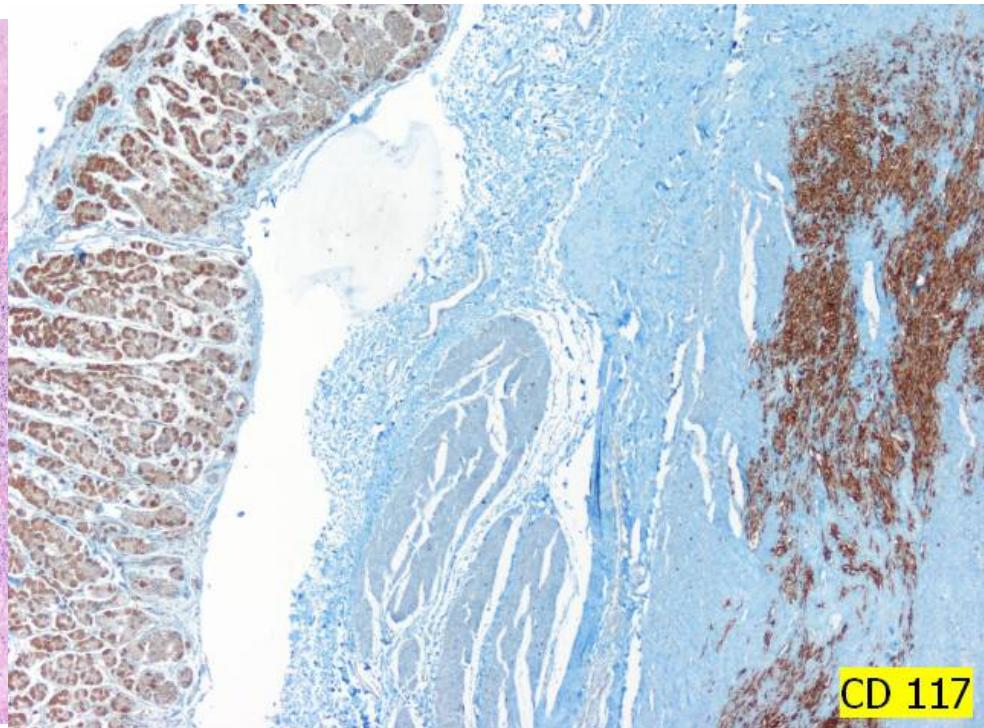
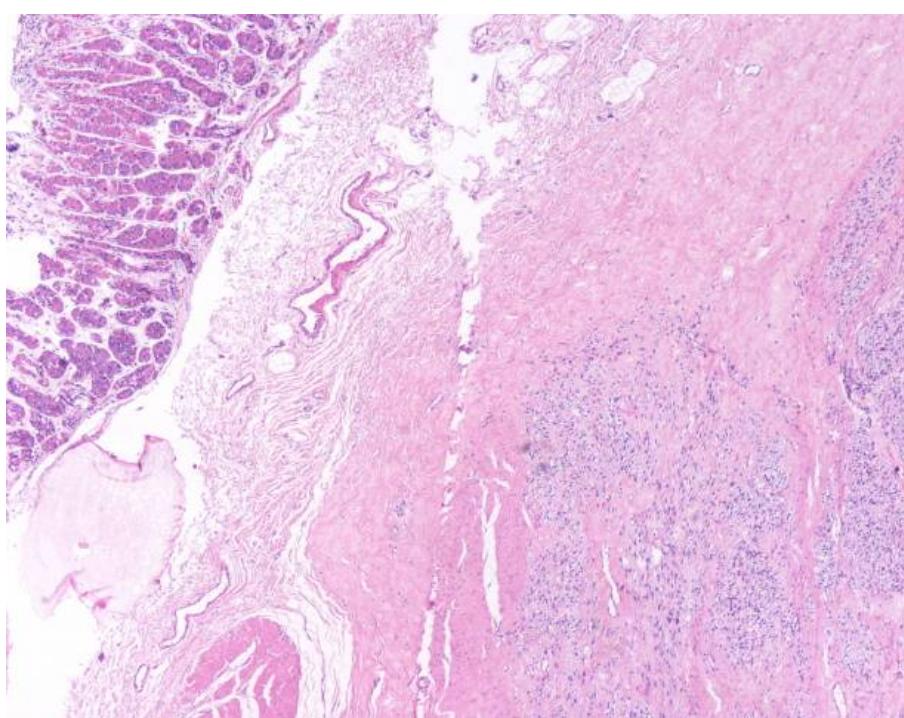
# Προεγχειρητική (neo-adjuvant) θεραπεία GIST Imatinib Mesylate

- 9/2002:
  - Κακοήθης στρωματικός όγκος CD117 (+)
  - Έναρξη θεραπείας με tab Glivec 400 mg
- 10/2002:
  - Κλινική βελτίωση
  - C-T κοιλίας: ↓ μεγέθους μάζας
- 5/2003:
  - Κλινική εικόνα: σταθερή
  - C-T κοιλίας: ίδια ευρήματα



# Προεγχειρητική (neo-adjuvant) θεραπεία GIST Imatinib Mesylate

- 10/2003: Χειρουργική επέμβαση
  - Περιφερική παγκρεατεκτομή, σπληνεκτομή, αφαίρεση τμήματος στομάχου και τμήματος εγκαρσίου
- Παρακολούθηση

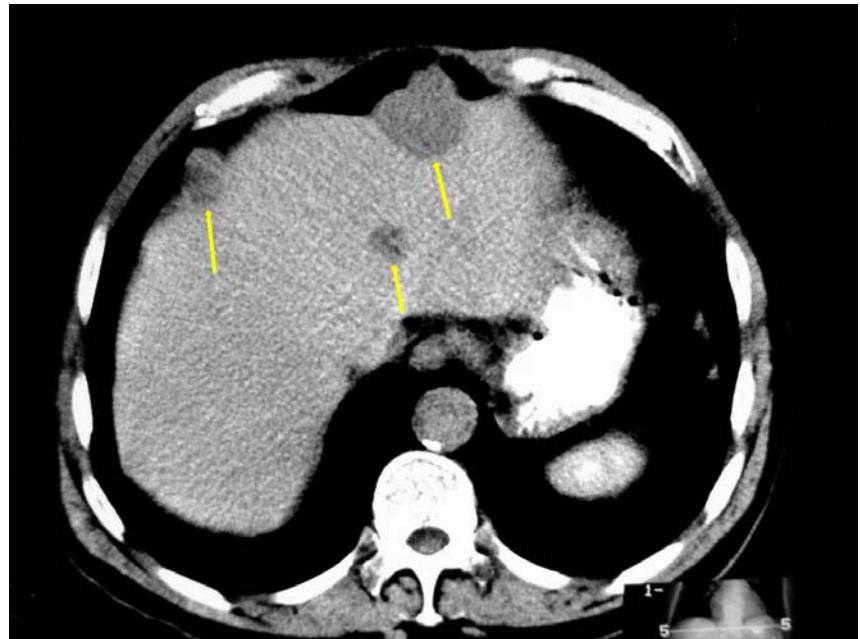


CD 117

# Θεραπεία GIST

## Imatinib Mesylate

- 4/2004:
  - C-T κοιλίας: ηπατικές μεταστάσεις
  - Έναρξη Θεραπείας με Imatinib (Glivec)
- 2009:
  - Διάγνωση πρωτοπαθούς Ca πνεύμονα
  - Έναρξη χημειοθεραπείας
- 2010: Απεβίωσε



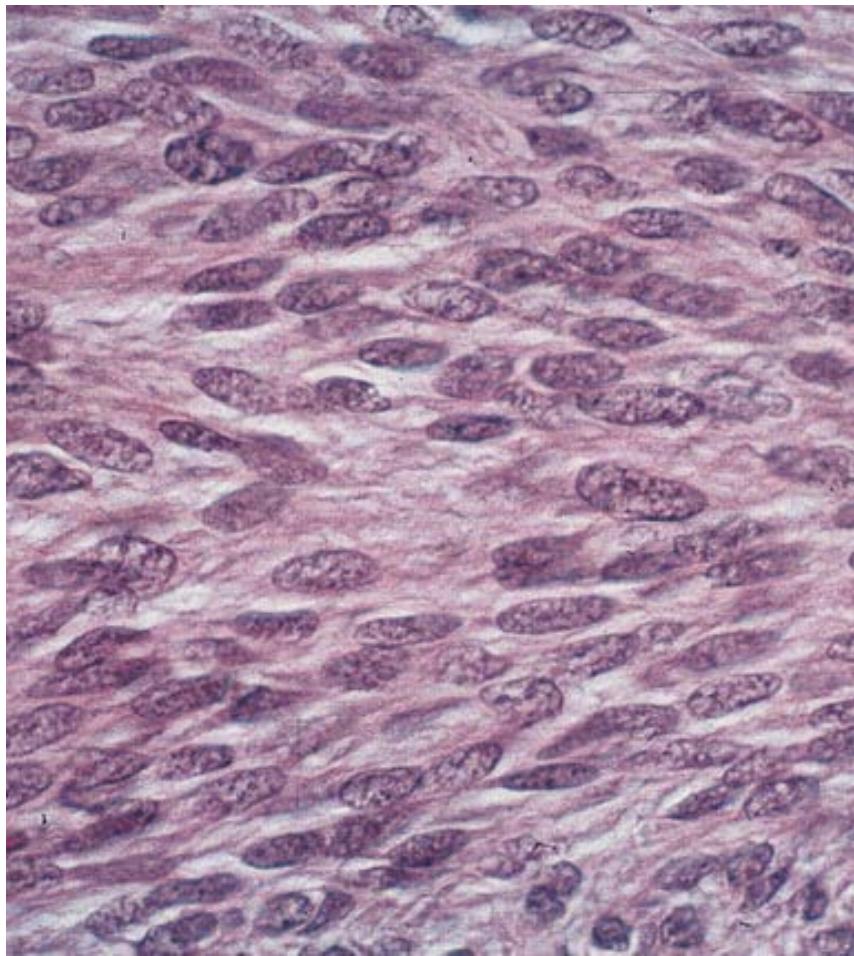
# GIST

- Molecular Biolo**GIST**
- Patholo**GIST**
- Gastroenterolo**GIST**
- Medical Oncolo**GIST**
- Surgical Oncolo**GIST**
- Radiolo**GIST**

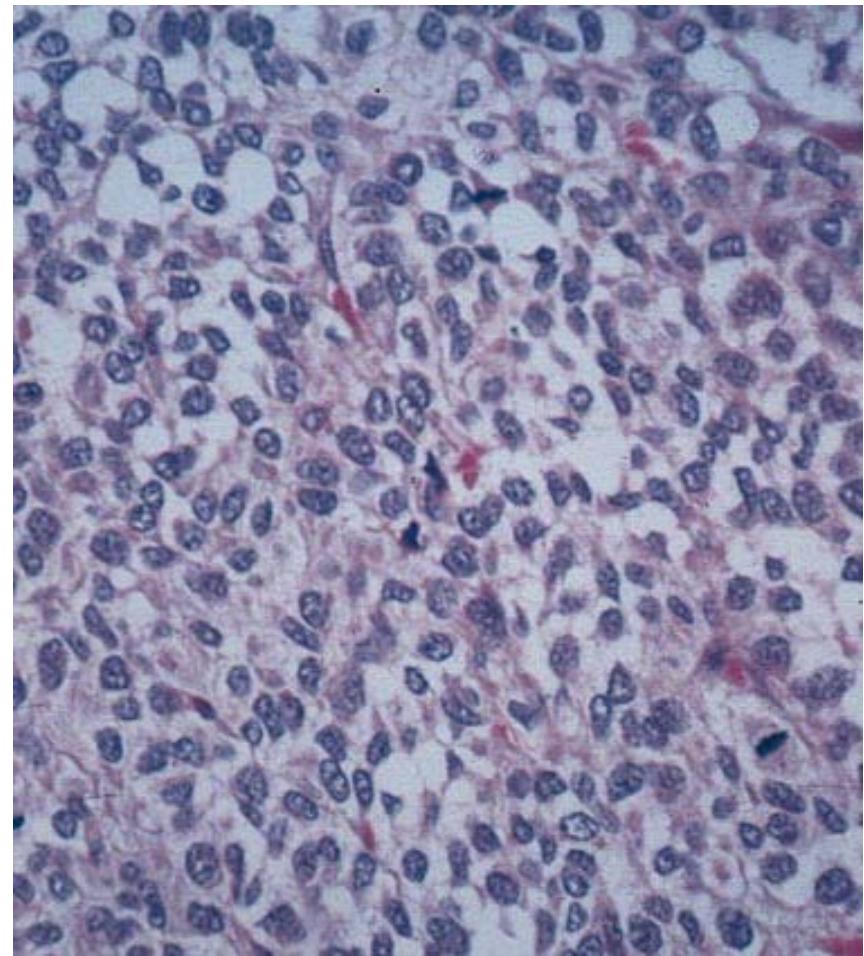
# GIST

- Ορισμός
  - Μεσεγχυματογενείς όγκοι (συνδετικού ιστού)
  - Ατρακτοειδή κύτταρα, επιθηλιοειδή κύτταρα, μικτή μορφολογία
- Ιστορική αναδρομή
  - 1980: ανάπτυξη ανοσοϊστοχημείας: διάγνωση και διαφοροποίηση σαρκωμάτων μαλακών μορίων
  - 1983: χρήση του όρου στρωματικός όγκος γαστρεντερικού
  - 1988: ICC (διάμεσα κύτταρα του Cajal) ως προέλευση τους
  - 1998-2000: Έκφραση και μεταλλάξεις KIT: δείκτης GIST

# GIST



Spindle Cell Type: 70%



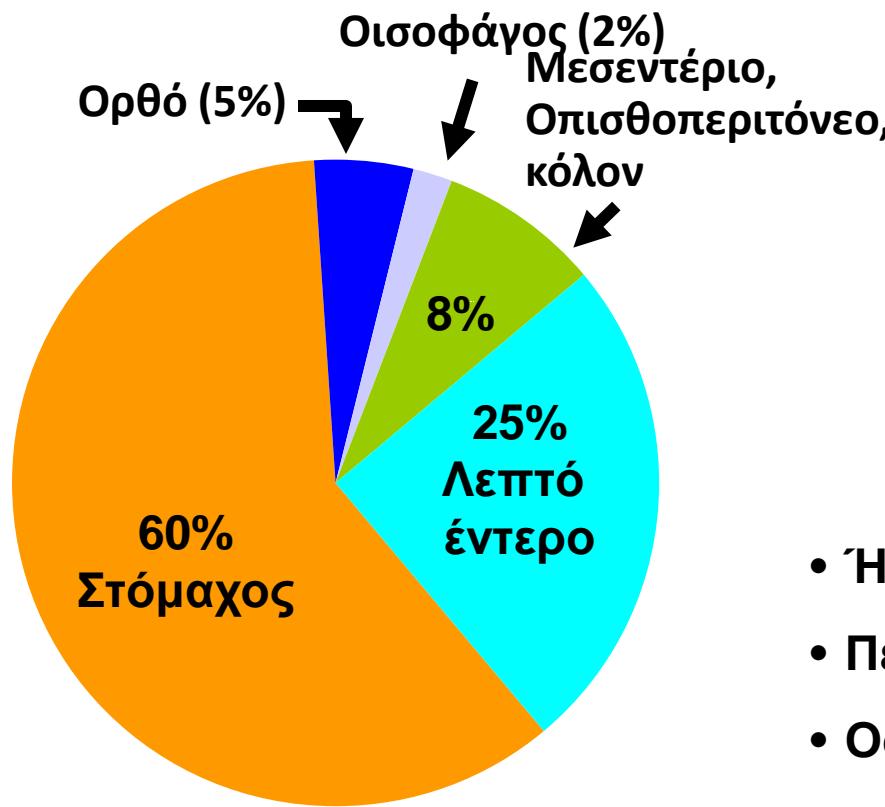
Epithelioid Cell Type: 20%

# GIST

- Επιδημιολογία:
  - Δυσχερής εκτίμηση της συχνότητας
  - ΗΠΑ
    - 7-20/1000000/έτος
    - 4000-6000 νέες περιπτώσεις/έτος
  - Ευρώπη (αναδρομικός έλεγχος περιπτώσεων)
    - 6,5-14,5/1000000/έτος (Ολλανδία, Σουηδία, Ισπανία)
  - Μεγαλύτερη η συχνότητα των μικροσκοπικών GIST (<1cm)
  - Εμφάνιση: ΗΠΑ: 63 έτη, Ευρώπη: 66-69 έτη
    - Ανδρες/γυναίκες: παρόμοια συχνότητα

# GIST

- Εντόπιση



Συχνότερες μεταστάσεις

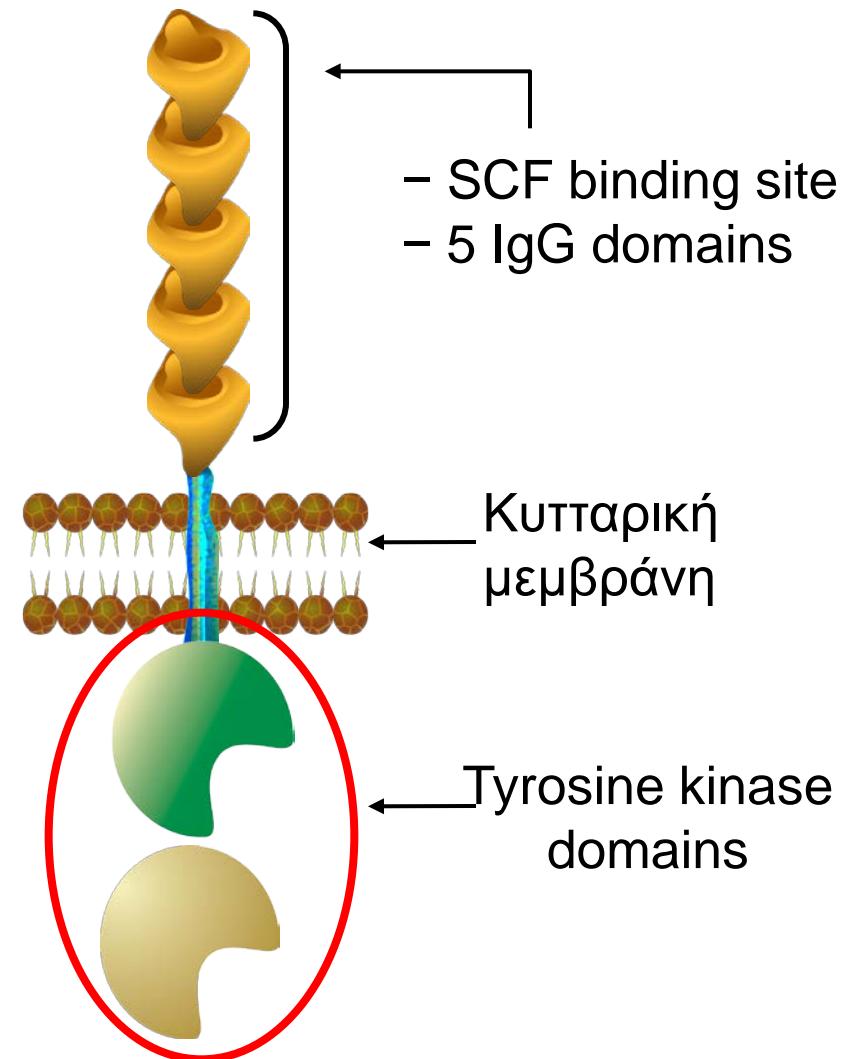
- Ήπαρ
- Περιτόνεο
- Οστά
- Πνεύμονες



# GIST

- KIT

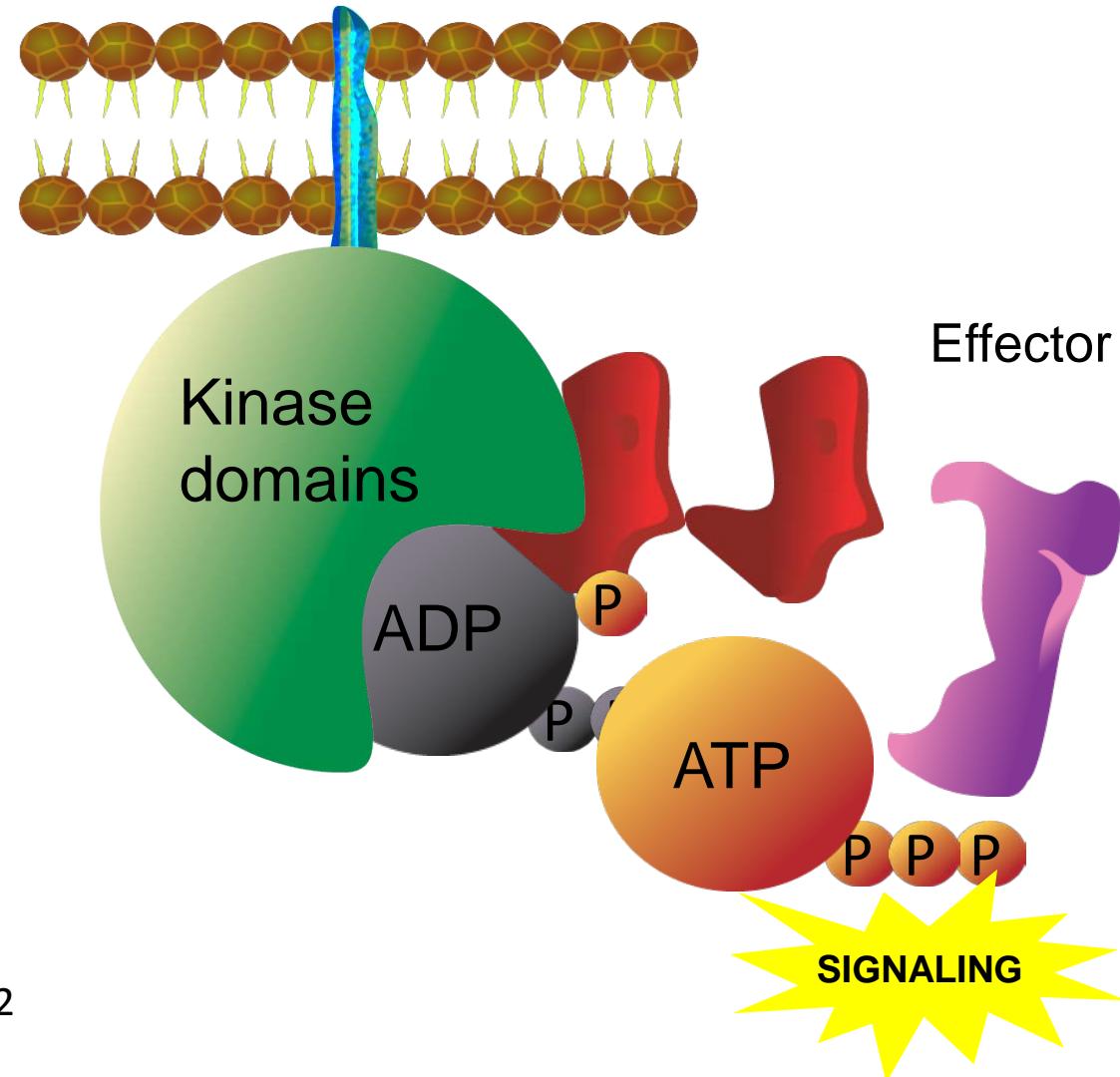
- Διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης:
  - Συνδέτης: SCF (Stem Cell Factor)
- Κωδικοποίηση από το πρωτοογκογονίδιο KIT
- Δομική συγγένεια
  - Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)
  - Bcr-Abl





# GIST

- KIT:
  - Ενεργοποίηση πρωτεΐνης (P13 Kinase)
  - Μετάδοση σήματος:  
κυτταρικός  
πολλαπλασιασμός,  
επιβίωση



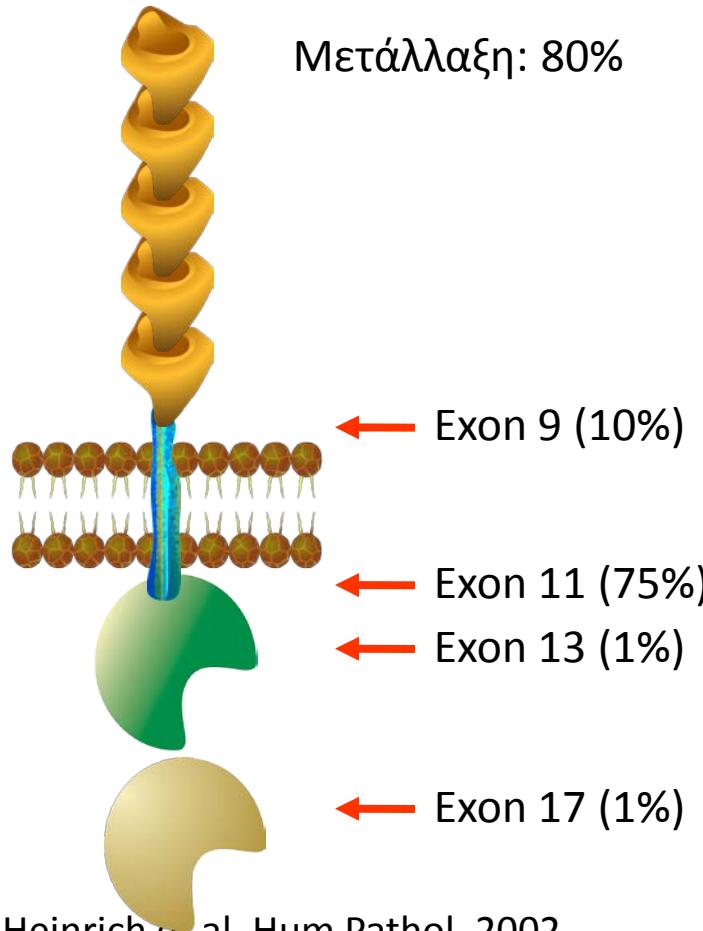
Savage and Antman. N Engl J Med. 2002  
Scheijen and Griffin. Oncogene. 2002



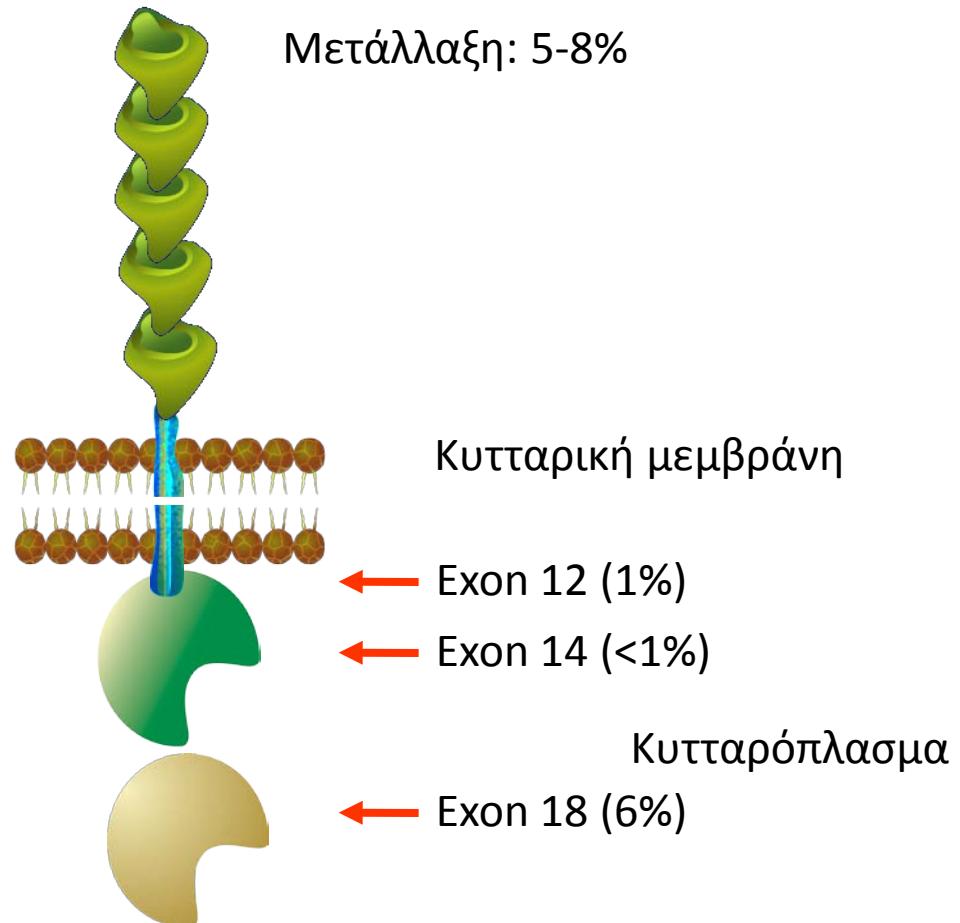
# GIST

Μεταλλάξεις KIT και PDGFRA  
Καμία μετάλλαξη: ~ 10%

## KIT



## PDGFRA



Heinrich et al. Hum Pathol. 2002

Corless et al. Proc Am Assoc Cancer Res. 2003;44. Abstract R4447

# GIST

## Διάγνωση

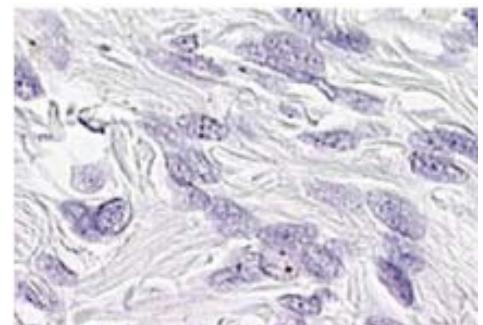
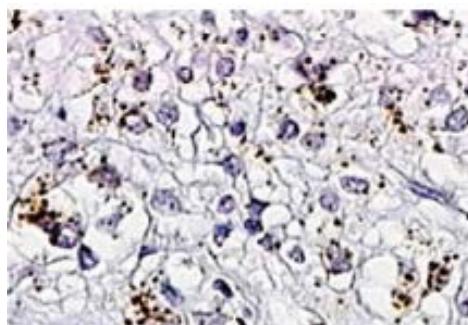
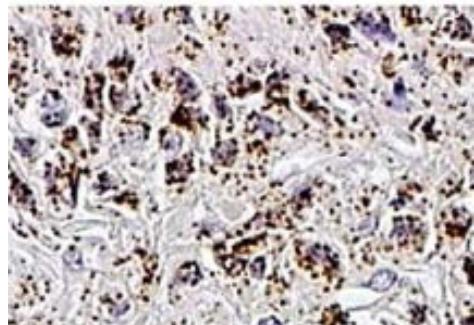
- Σπάνια νεοπλάσματα
  - 1% των νεοπλασμάτων του ΓΕΣ
- Μεσεγχυματικοί όγκοι ΓΕΣ:
  - **GIST:** **80%**
  - Λειομύωμα, Λειομυοσάρκωμα: **10-15%**
  - Schwannoma: **5%**
  - Λίπωμα, λιποσάρκωμα
  - Δεσμοειδείς όγκοι

	CD117	SMA	Desmin	S100	CD34
<b>GIST</b>	+ (95%)	+ (30-40%)	+ (1-2%)	+ (5%)	+ (60-70%)
Όγκοι λείων μυϊκών ινών	-	+	+	-	+ (10-15%)
Schwannomas	-	-	-	+	+

# GIST

## Διάγνωση

- DOG1: πρωτεΐνη με έντονη έκφραση στην κυτταρική επιφάνεια των GIST,<sup>1</sup> σπάνια σε άλλους όγκους μαλακών μορίων<sup>1,2</sup>
- DOG1: χρήσιμη στη διάγνωση KIT-αρνητικών GIST<sup>1,2</sup>

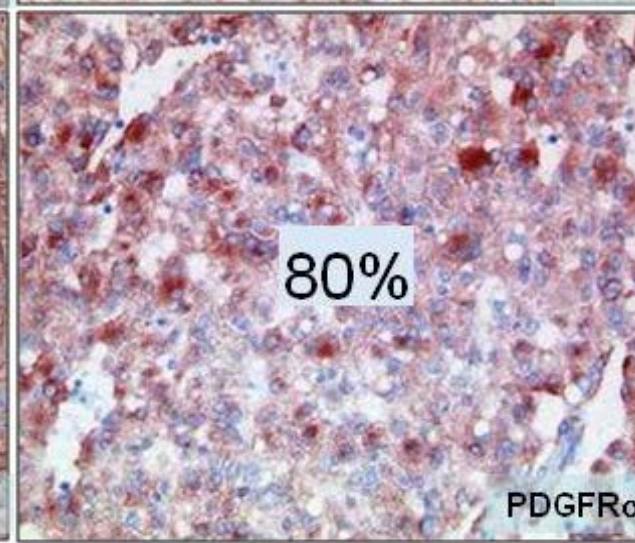
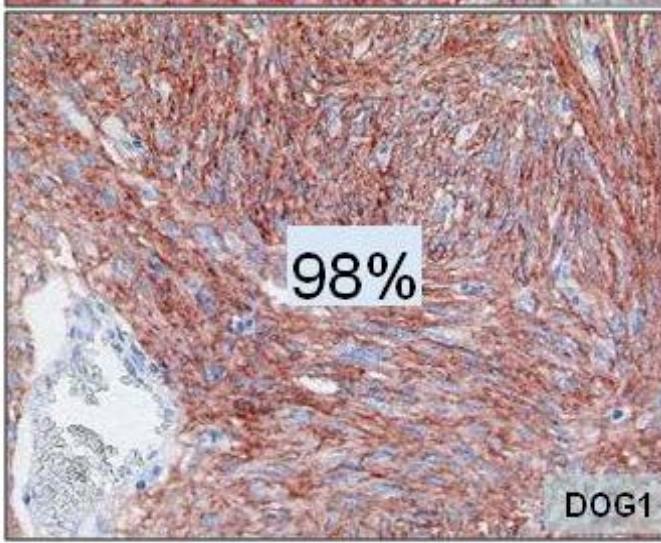
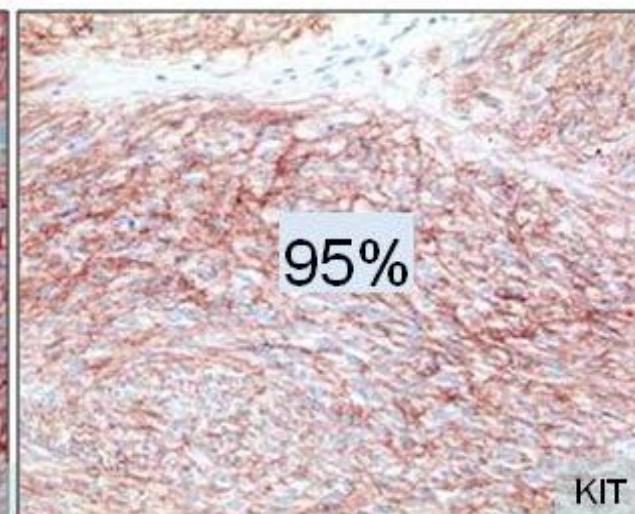
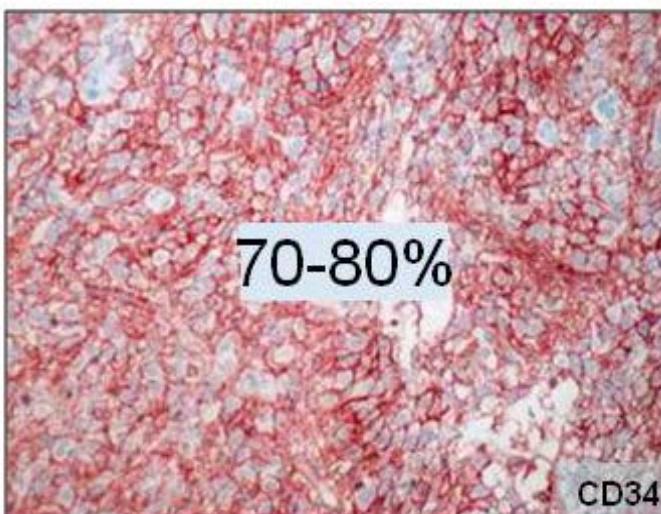


<sup>1</sup>West RB, et al. *Am J Pathol* 2004; <sup>2</sup>Dei Tos AP, et al. ASCO 2008 (Abstr 10551)



UNIKLINIK  
KÖLN

# Immunohistochemistry in GIST



Courtesy of Dr. Eva Wardelmann

# GIST

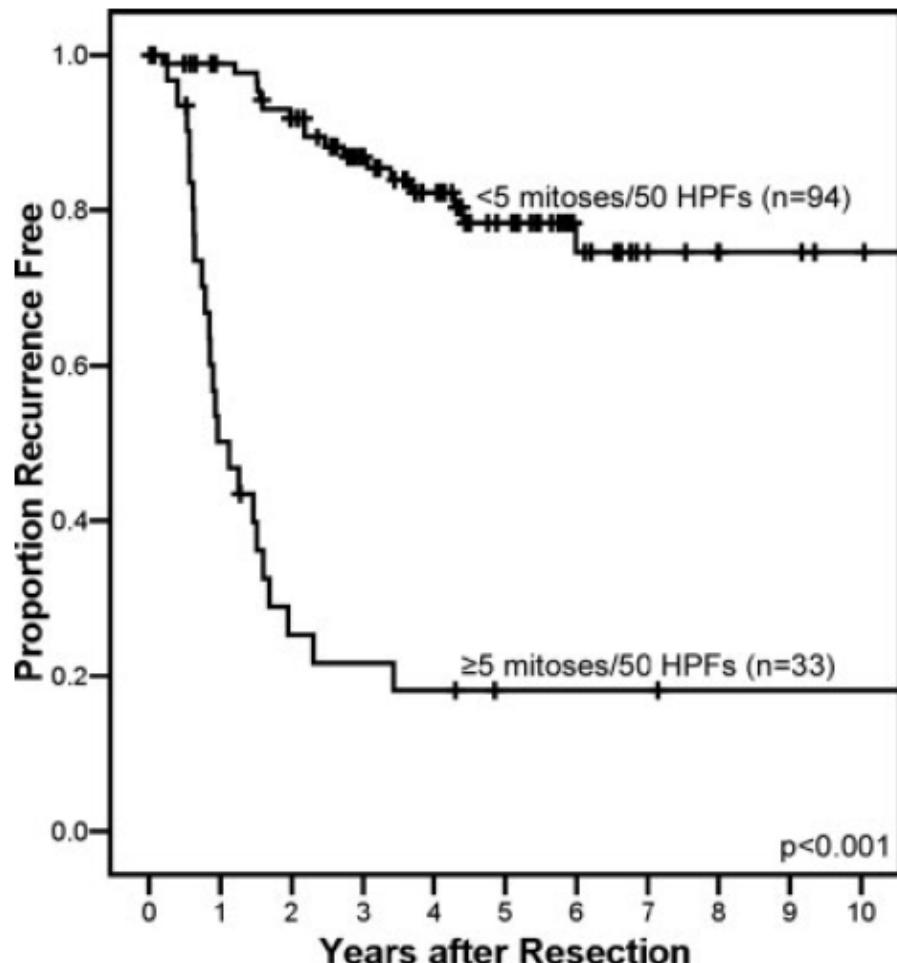
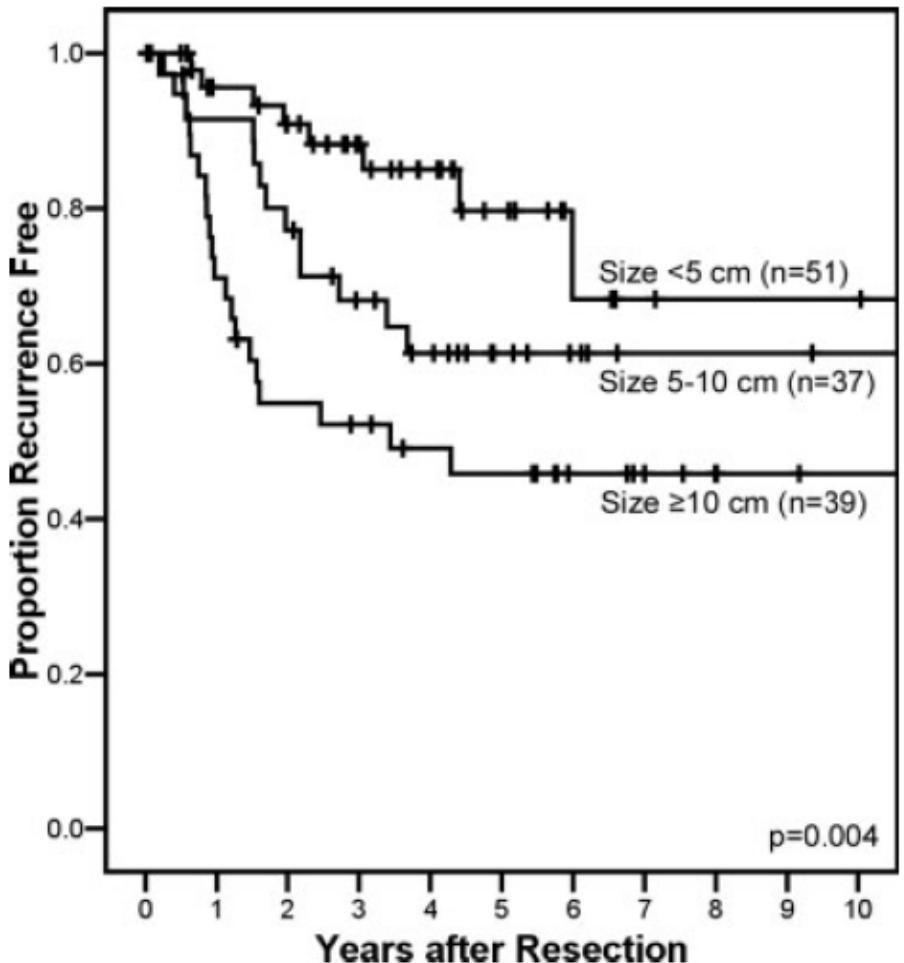
## Πρόγνωση

- Κίνδυνος υποτροπής:

Κίνδυνος	Διάμετρος (cm)	Μιτωτικός δείκτης (/50 HPF)
Πολύ χαμηλός	<2,0	<5
Χαμηλός	2,0 – 5,0	<5
Μέσος	<5,0	<6–10
	5,0-10,0	<5
	>5,0	>5
Υψηλός	>10,0	Οποιοσδήποτε
	Οποιαδήποτε	>10

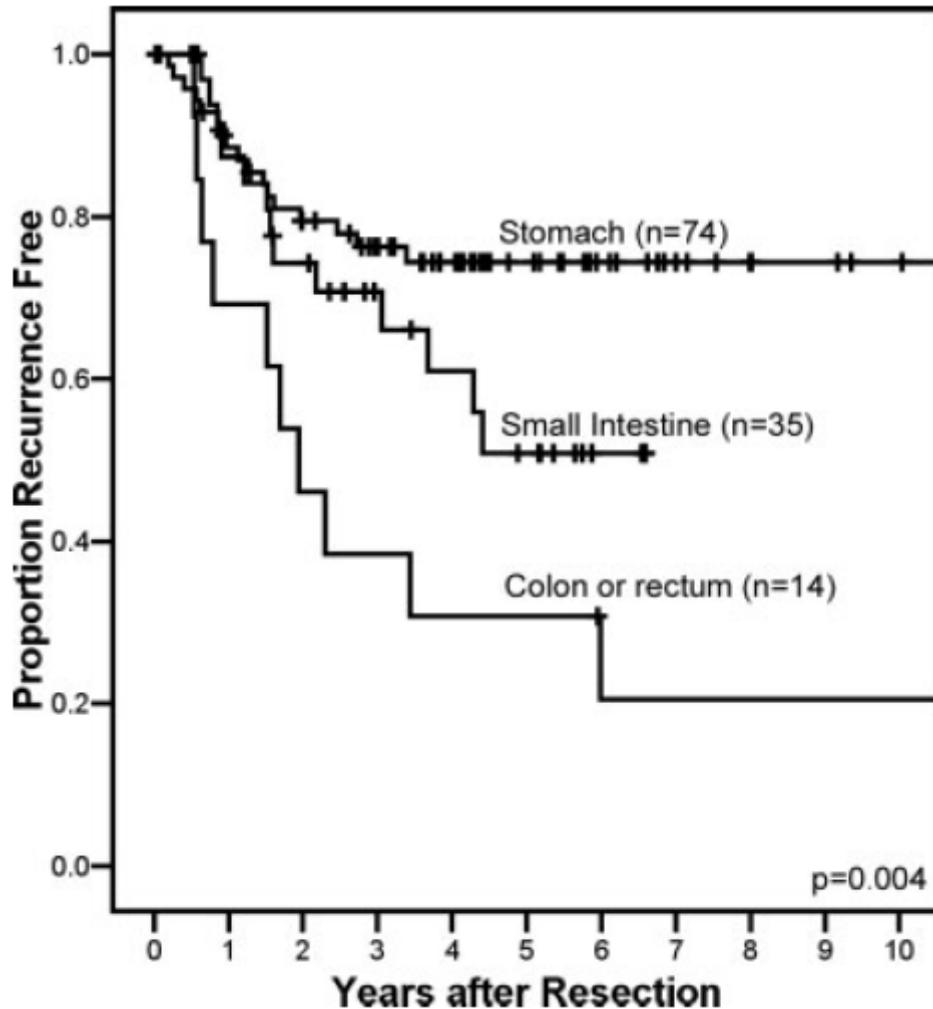
# GIST

## Ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (RFS)



# GIST

## Ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (RFS)



# Κίνδυνος υποτροπής (Κριτήρια NCCN-AFIP)

Group	Group definition		Patients with progressive disease during long-term follow-up			
	Size cm	Mitotic Count HPF	Gastric %	Jejunal %	Duodenal %	Rectal %
1	≤2.0	≤5/50	0	0	0	0
2	2.1-5.0	≤5/50	1.9	4.3	8.3	8.5
3a	5.1-10.0	≤5/50	3.6	24	34*	57*
3b	>10.0	≤5/50	12	52	34*	57*
4	≤2.0	>5/50	0*	50*	-	54
5	2.1-5.0	>5/50	16	73	50	52
6a	5.1-10.0	>5/50	55	85	86*	71*
6b	>10.0	>5/50	86	90	86*	71*

Based on 1055 gastric, 629 small intestinal, 144 duodenal and 111 rectal GISTs

# Κίνδυνος υποτροπής

## (Τροποποιημένα κριτήρια NIH)

Risk category	Tumor size (cm)	Mitotic index (per 50 HPF)	Primary tumor site
Very low	< 2,0	≤ 5	Any
Low	2,1 to 5	≤ 5	Any
Intermediate	2,1 to 5	> 5	Gastric
	< 5,0	6 to 10	Any
	5,1 to 10	≤ 5	Gastric
High	Any	Any	Tumor rupture
	> 10	Any	Any
	Any	> 10	Any
	> 5	> 5	Any
	2,1 to 5	> 5	Non gastric
	5,1 to 10	≤ 5	Non gastric

# GIST

## Μεταλλάξεις

- Γονιδιακή ανάλυση
  - Επιβεβαίωση της διάγνωσης
  - Διάγνωση CD117/DOG1-αρνητικών GIST
- Προβλεπτική και προγνωστική αξία

# GIST

## Μεταλλάξεις

### Primary Mutations in *KIT* and *PDGFRA* in GISTs<sup>1-7</sup>

Gene	Exon (Frequency)	Location	Comments
<i>KIT</i> (80%)	11 (67%)	Juxtamembrane domain	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Occur in GISTs throughout GI tract</li> <li>– Good response to imatinib</li> </ul>
	9 (10%)	Extracellular domain	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arise mainly in colon and small intestine; more aggressive than other genotypes</li> <li>– Less responsive to imatinib than exon 11 mutations</li> </ul>
	13 (1%)	Kinase 1 domain	Primary mutation (before treatment) imatinib sensitive
	17 (1%)	Activation loop	Primary mutation imatinib sensitive
<i>PDGFRA</i> (5%-8%)	18 (6%)	Activation loop	Sensitive to imatinib except for mutation D842V, which is resistant
	12 (1%)	Juxtamembrane domain	Good response to imatinib
	14 (<1%)	Kinase 1 domain	In vitro sensitivity to imatinib comparable to that of <i>KIT</i> exon 13 mutations; no clinical data available

1. Corless C et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:5357-5364. 2. Corless CL et al. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-3825. 3. Heinrich MC et al. *J Clin Oncol.* 2003;21:4342-4349. 4. Corless CL et al. *Annual Review of Pathology.* Vol 3. In press. 5. Corless CL et al. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2003;44:881. Abstract R4447. 6. Debiec-Rychter M et al. *Eur J Cancer.* 2006;42:1093-1103; 7. Tornillo L et al. *J Clin Pathol.* 2006;59:557-563.

# GIST

## Κλινικές εκδηλώσεις

- Οξεία εκδήλωση (αιμορραγία, διάτρηση, απόφραξη)
- Άτυπα συμπτώματα (μέγεθος, εντόπιση)
- Τυχαίο εύρημα σε χειρουργική επέμβαση, απεικονιστικό έλεγχο
- Τυχαίο εύρημα σε ενδοσκοπικό έλεγχο ( $\beta$ λάβες  $< 2$  cm)

# GIST

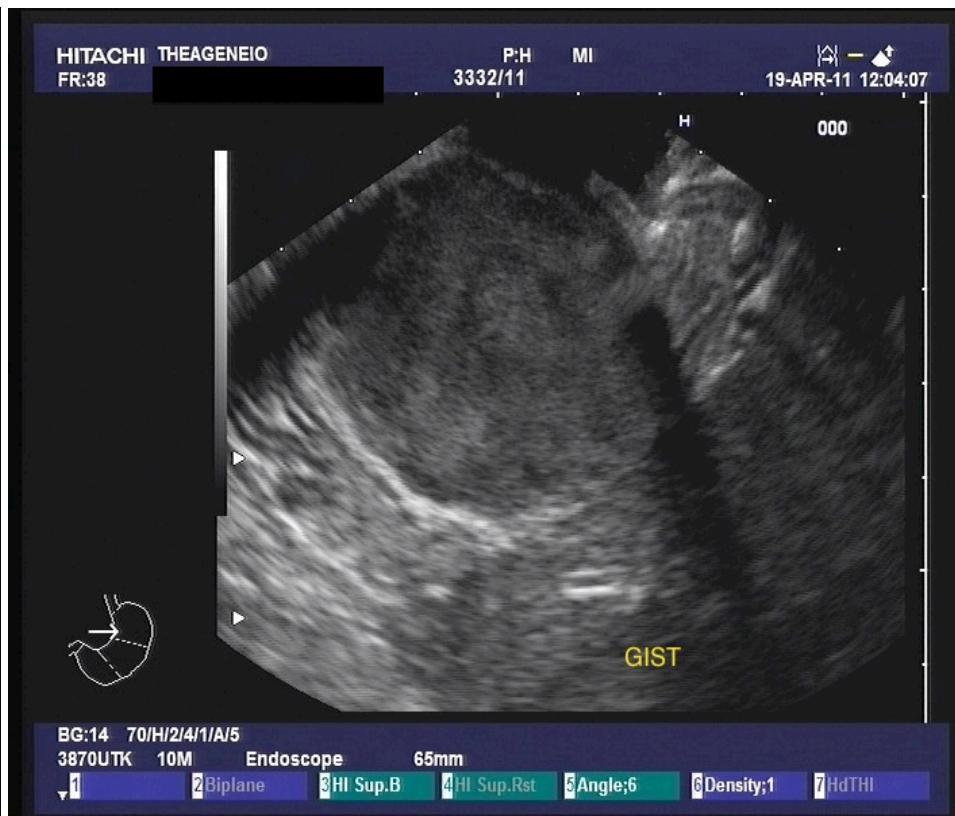
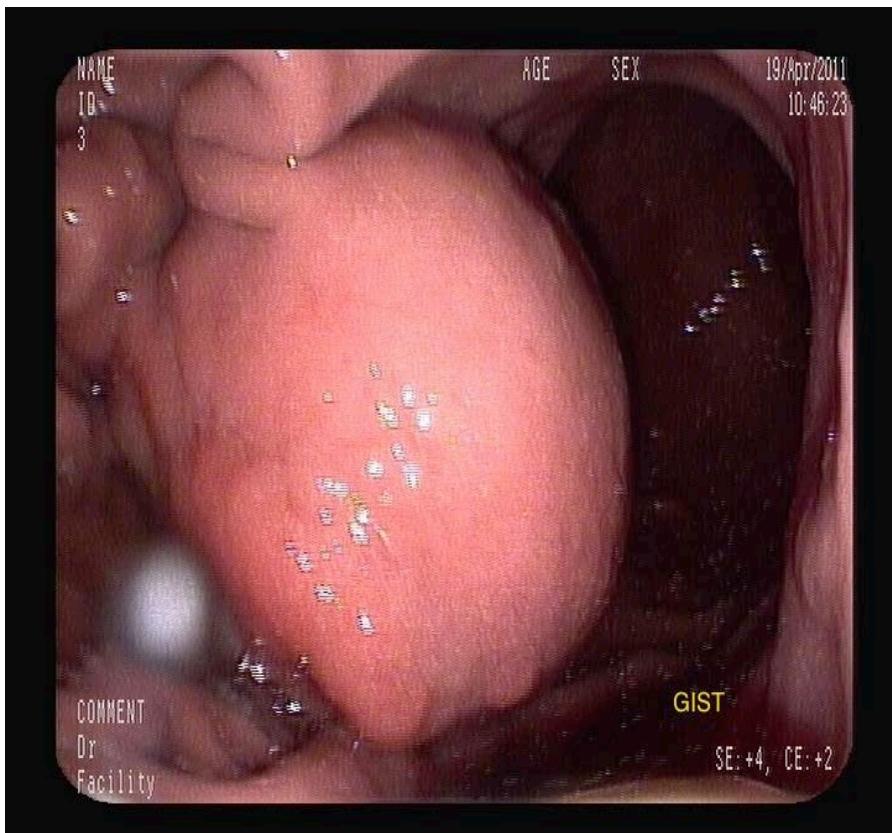
- Διάγνωση
  - Ενδοσκόπηση
  - EUS
  - Αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία
  - Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

# GIST

- Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού
  - Υποβλεννογόνια μάζα
  - Ομαλά όρια
  - Προβολή ενδοαυστικά
  - Φυσιολογικός υπερκείμενος βλεννογόνος
  - Κεντρική εξέλκωση (σπανίως)
- Λήψη βιοψιών
  - Λαβίδα βιοψίας: Συνήθως αρνητικές
  - Βρόχος: Κίνδυνος διάτρησης

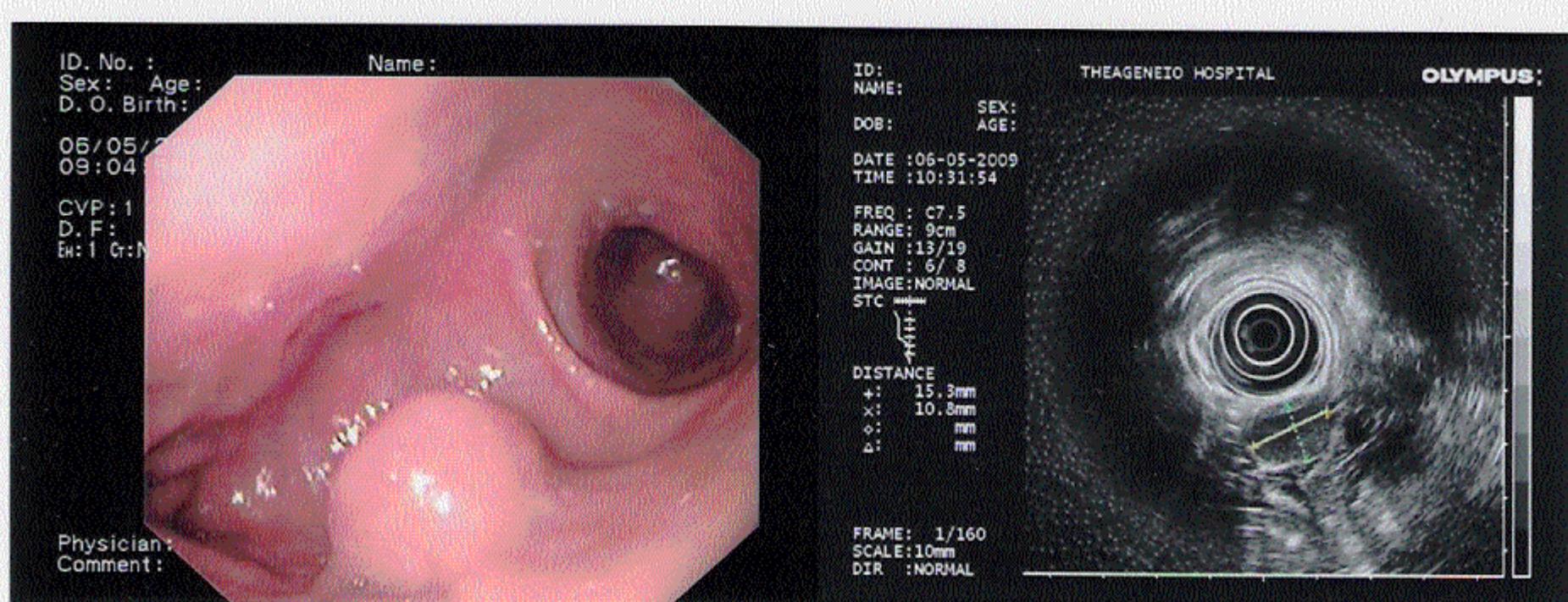
# Ενδοσκοπικό υπερηχοτομογράφημα (EUS)

GIST



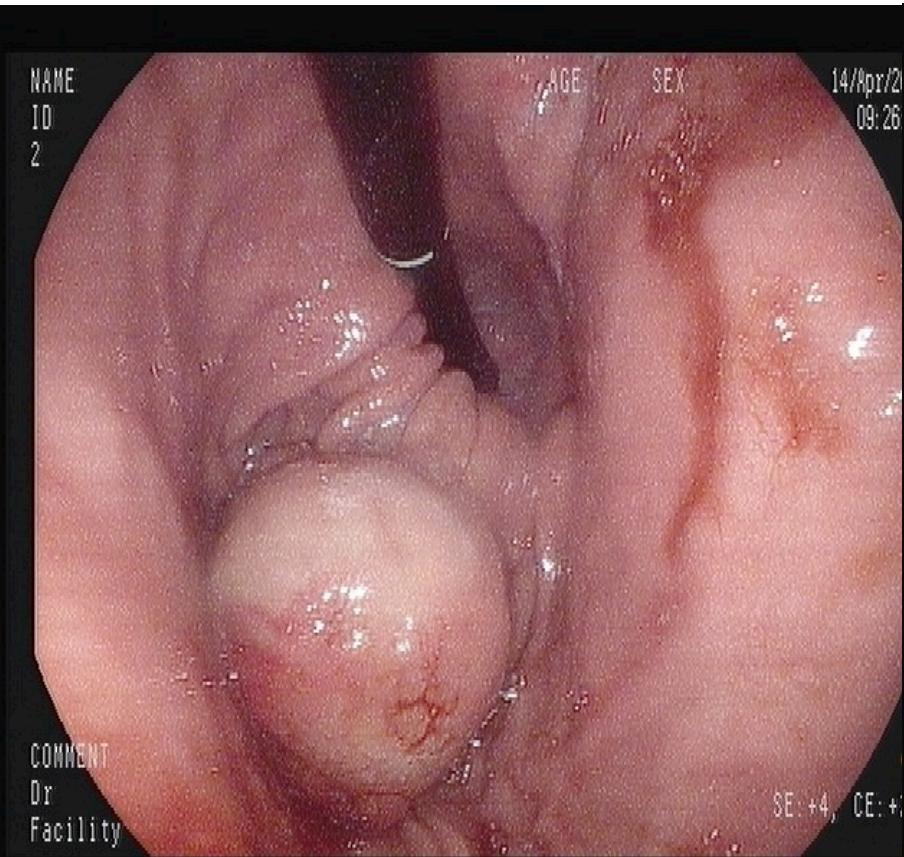
# Ενδοσκοπικό υπερηχοτομογράφημα (EUS)

- GIST

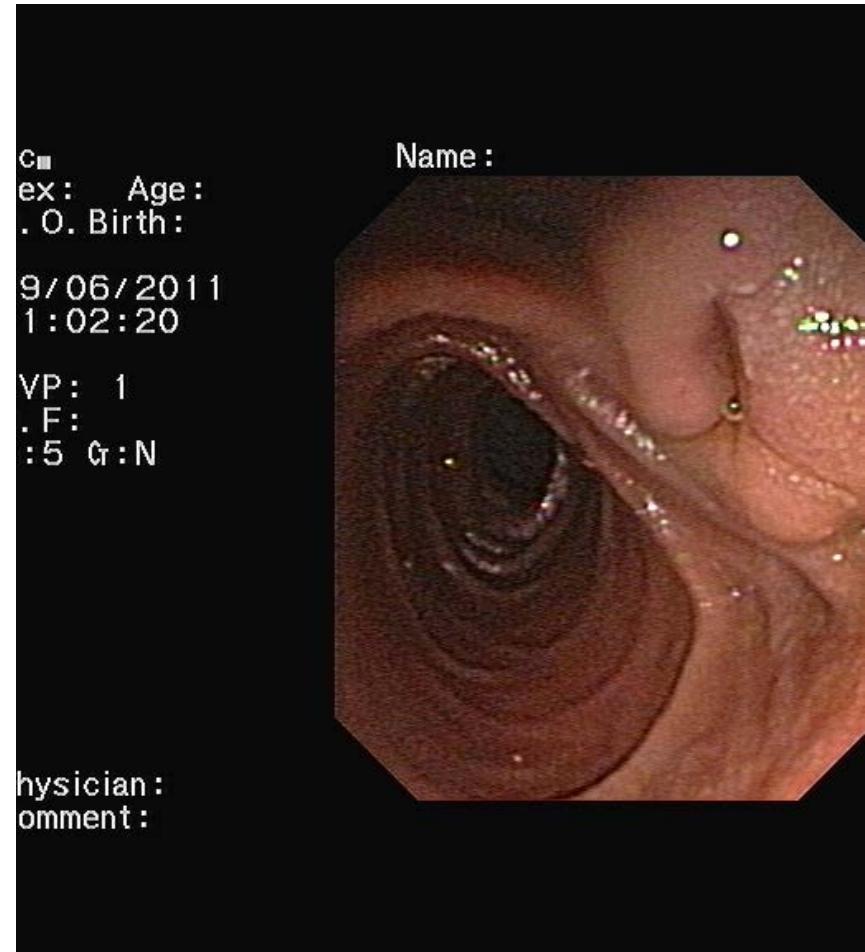


# Ενδοσκοπικό υπερηχοτομογράφημα (EUS)

GIST

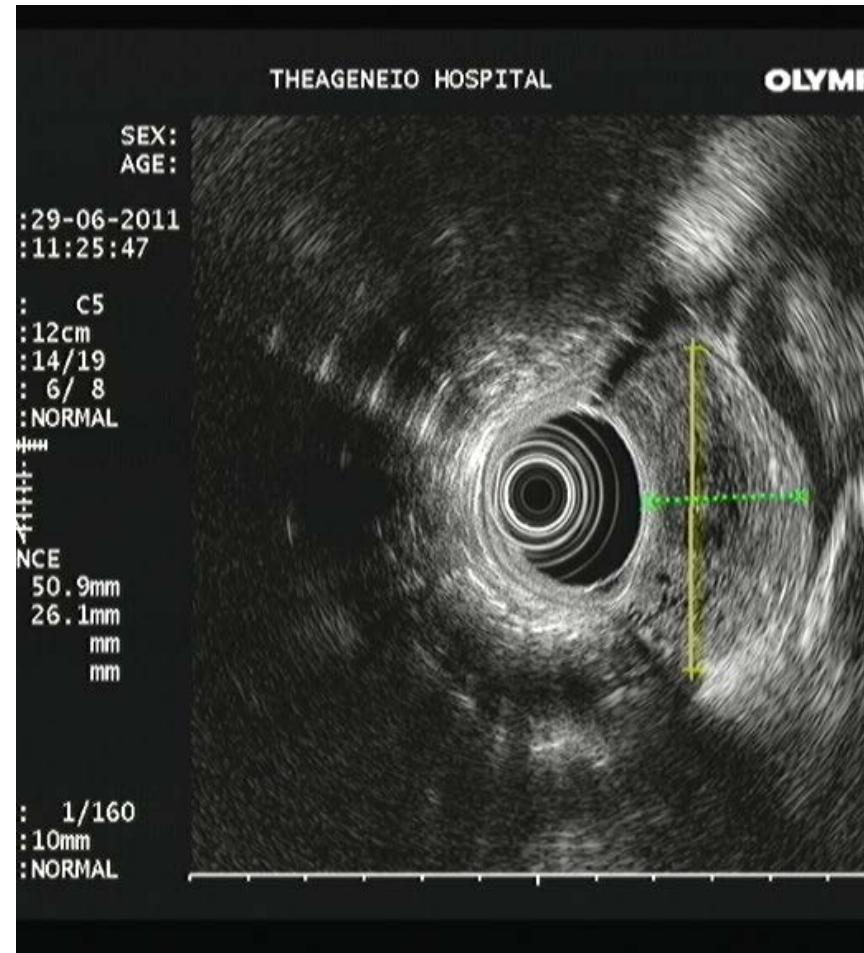
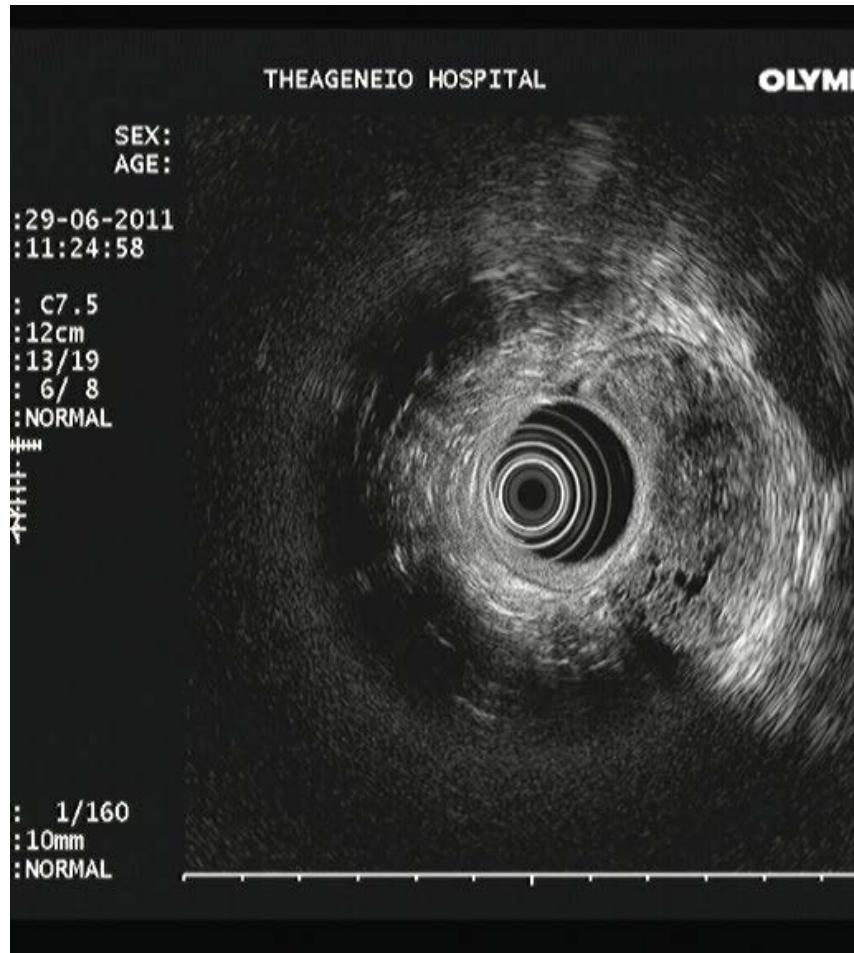


# Ενδοσκόπηση GIST 2<sup>ης</sup> μοίρας 12λου



# ΕΥΣ

## GISΤ 2<sup>ης</sup> μοίρας 12λου



# GIST

## Αξονική τομογραφία

- Απεικονιστική μέθοδος εκλογής
  - CT > MRI
    - MRI: ορθό, ήπαρ
- Αρχική διάγνωση
  - Εκτίμηση ενδοκοιλιακής μάζας (εκτίμηση έκτασης, μεταστάσεις)
    - Συμπαγής μάζα με ομαλά όρια, υπέρπυκνη
    - >15cm: νεκρωτικά, αιμορραγικά, εκφυλιστικά στοιχεία
  - Διερεύνηση άτυπης συμπτωματολογίας
  - Τυχαίο ενδοσκοπικό εύρημα
- Παρακολούθηση
  - Μετεγχειρητική ανά 3-6 μήνες
  - Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος ανά 1-3 μήνες



# Θεραπεία GIST

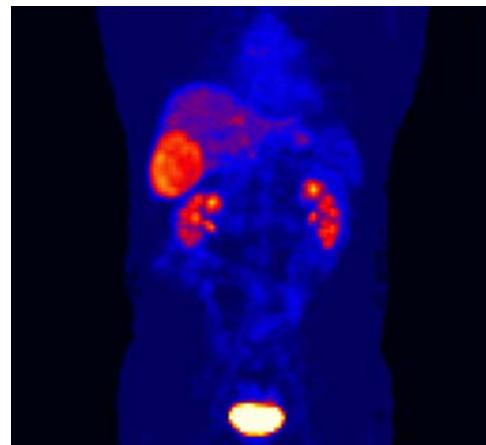
## Imatinib Mesylate

Εκτίμηση αποτελεσματικότητας: ↓ μεγέθους  
μεταστάσεων

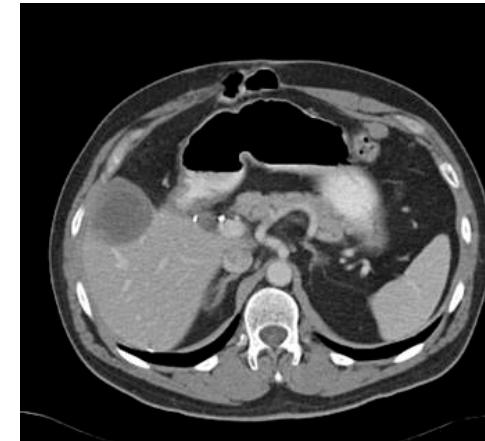
CT



<sup>18</sup>FDG-PET



Pre-imatinib mesylate



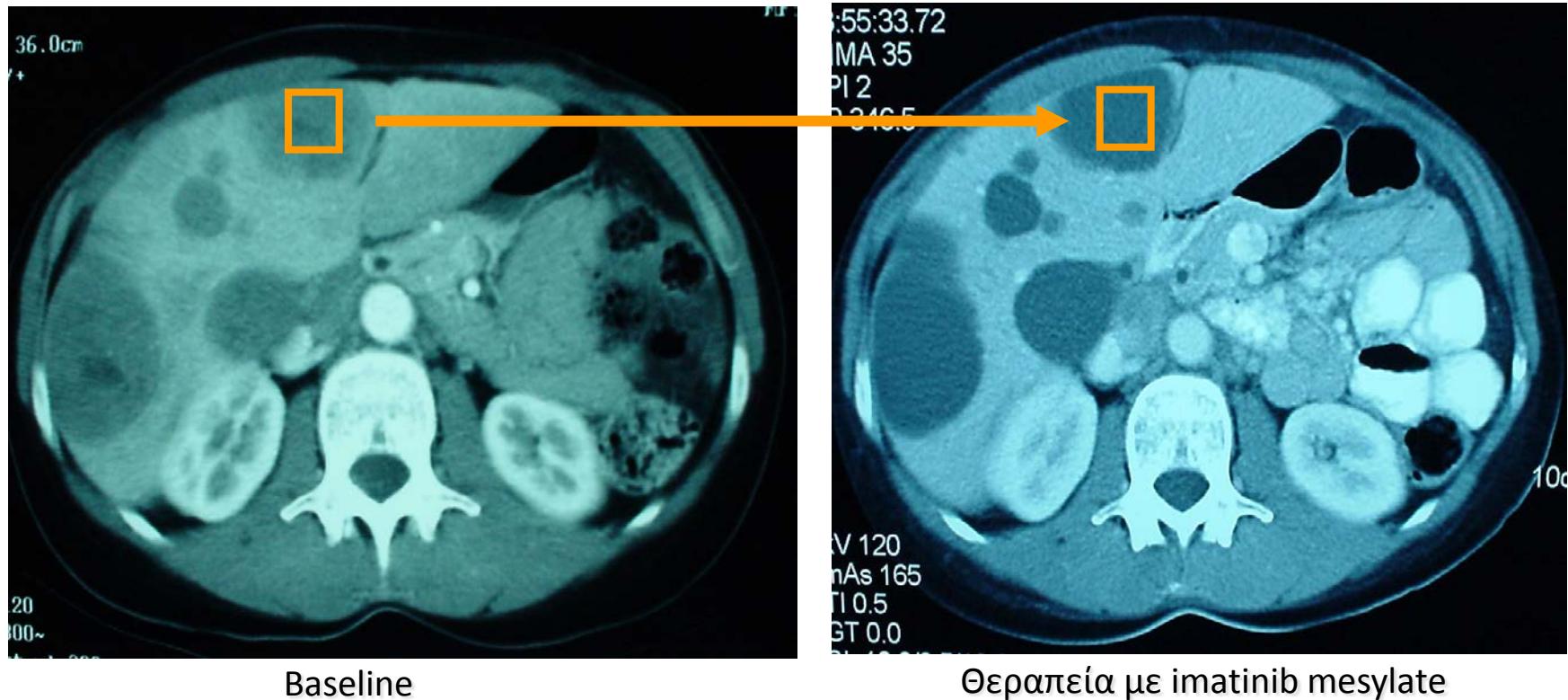
4 εβδομάδες με imatinib mesylate

Courtesy of Dr. G.D. Demetri and Dr. A.D. Van den Abbeele

# Θεραπεία GIST

## Imatinib Mesylate

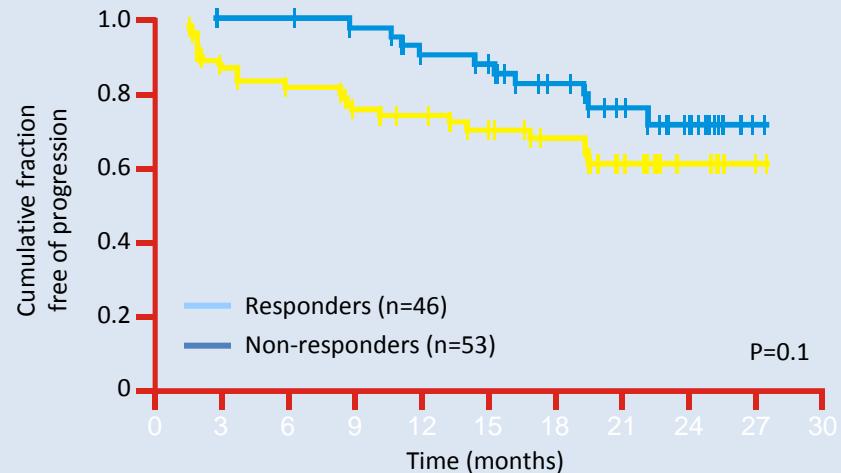
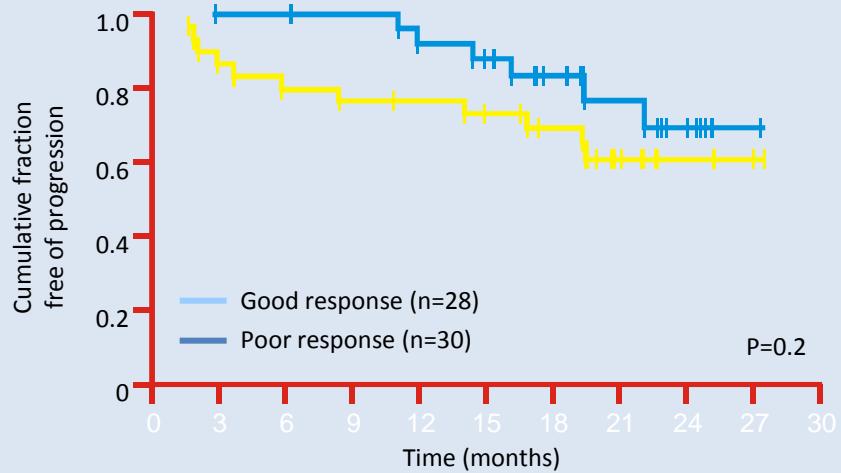
Εκτίμηση αποτελεσματικότητας:  
Πυκνότητα βλάβης



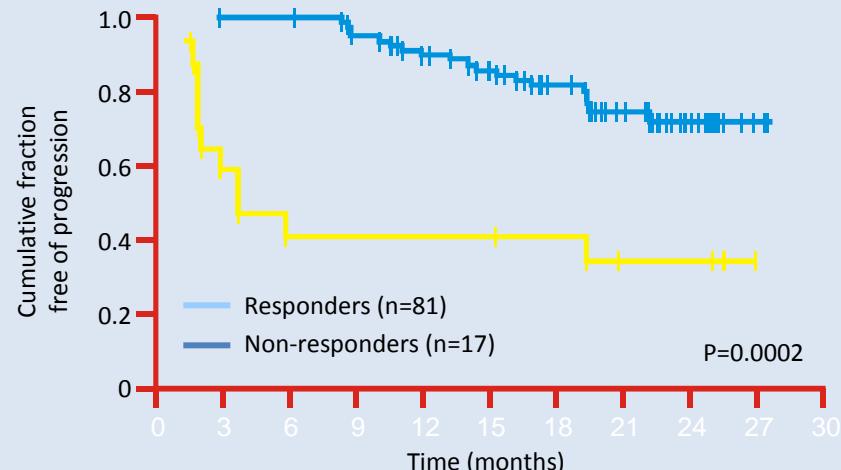
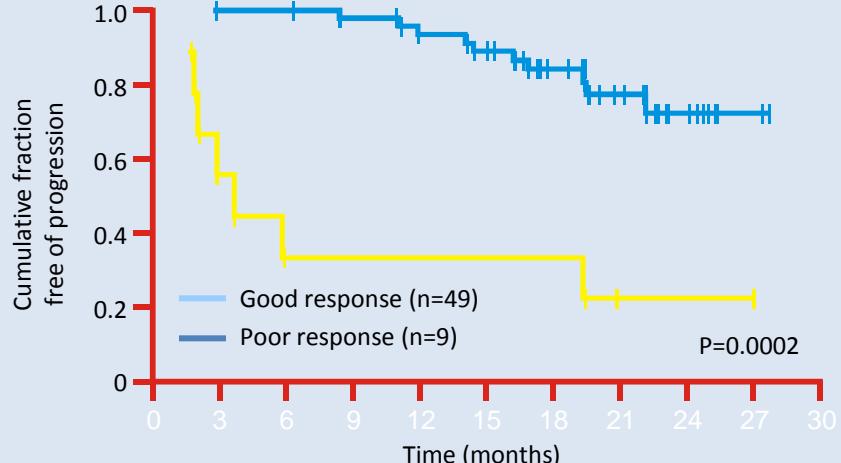
Courtesy of Dr. G.D. Demetri

# RECIST vs. Choi Criteria: Response Assessment

## Response by RECIST



## Response by Choi criteria



Benjamin RS, et al. J Clin Oncol 2007

# GIST

## Κριτήρια Choi

Απάντηση	Ορισμός
Πλήρης (CR)	<ol style="list-style-type: none"><li>Εξαφάνιση όλων των βλαβών</li><li>Καμία νέα βλάβη</li></ol>
Μερική (PR)	<ol style="list-style-type: none"><li>↓ μεγέθους (<math>\geq 10\%</math>) ή πυκνότητας (<math>\geq 15\%</math>)</li><li>Καμία νέα βλάβη</li><li>Αμετάβλητες μη μετρήσιμες βλάβες</li></ol>
Στασιμότητα (SD)	<ol style="list-style-type: none"><li>Χωρίς τα κριτήρια CR, PR, PD</li><li>Χωρίς κλινική επιδείνωση</li></ol>
Επιδείνωση (PD)	<ol style="list-style-type: none"><li>↑ μεγέθους (<math>\geq 10\%</math>) και χωρίς τα κριτήρια PR της πυκνότητας του όγκου</li><li>Εμφάνιση νέων βλαβών</li><li>Εμφάνιση νέων ή ↑ μεγέθους υπαρχόντων ενδοογκικών οζιδίων</li></ol>

# GIST

## PET (Positron Emission Tomography)

- Διάκριση μεταβολών σε κυτταρικό επίπεδο
  - Αλλαγή μεταβολικής δραστηριότητας σε σχέση με φυσιολογικά κύτταρα
  - Λειτουργική απεικόνιση
- Αυξημένα επίπεδα γλυκόλυσης καρκινικών κυττάρων
  - $^{18}\text{FDG}$  (Fluoro-deoxy-glucose): ανάλογο γλυκόζης που δεν μεταβολίζεται
    - Αυξημένη συγκέντρωση στα καρκινικά κύτταρα
    - Παραγωγή  $\gamma$ -ακτινοβολίας
- Μη ειδική εξέταση

# GIST

## PET (Positron Emission Tomography)

- Διάκριση μεταβολών σε κυτταρικό επίπεδο
  - Αλλαγή μεταβολικής δραστηριότητας σε σχέση με φυσιολογικά κύτταρα
  - Λειτουργική απεικόνιση
- Αυξημένα επίπεδα γλυκόλυσης καρκινικών κυττάρων
  - $^{18}\text{FDG}$  (Fluoro-deoxy-glucose): ανάλογο γλυκόζης που δεν μεταβολίζεται
    - Αυξημένη συγκέντρωση στα καρκινικά κύτταρα
    - Παραγωγή  $\gamma$ -ακτινοβολίας
- Μη ειδική εξέταση

# GIST

- PET < CT
  - Ευαισθησία: 86-100%
  - Εκτίμηση όγκου
    - Διάγνωση, σταδιοποίηση, επανασταδιοποίηση
      - Εντόπιση πρωτοπαθούς εστίας
      - Μεταστάσεις που δεν είναι εμφανείς σε CT
      - Χειρουργική θεραπεία οριακά εξαιρέσιμων όγκων
    - Απάντηση στη θεραπεία (εκτίμηση σε 24 ώρες)
      - Εκτίμηση πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας
      - Εκτίμηση αποτελέσματος neoadjuvant θεραπείας
      - Εκτίμηση αντίστασης στη θεραπεία με Imatinib (πρωτο-, δευτερο-γενής)
    - Παρακολούθηση (υποτροπή)



# GIST

GIST: 18FDG-PET scan



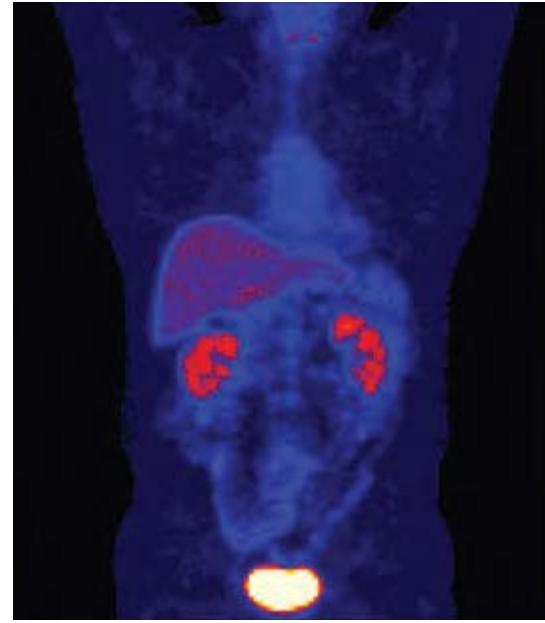
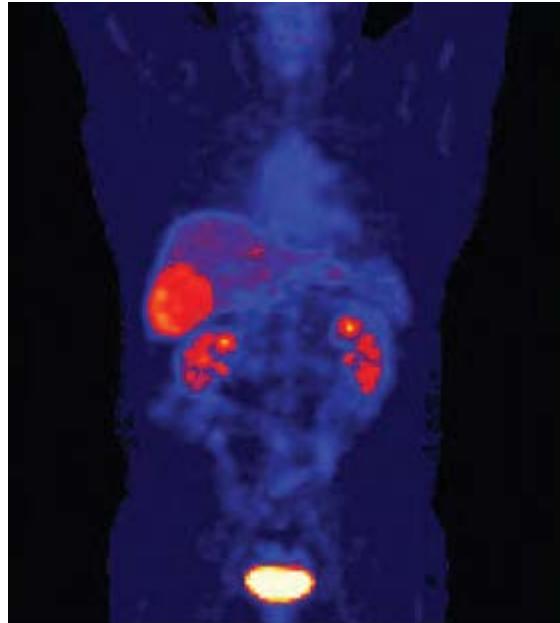
Ηπατικές μεταστάσεις



Μεταστάσεις ήπατος,  
κοιλίας, πυέλου

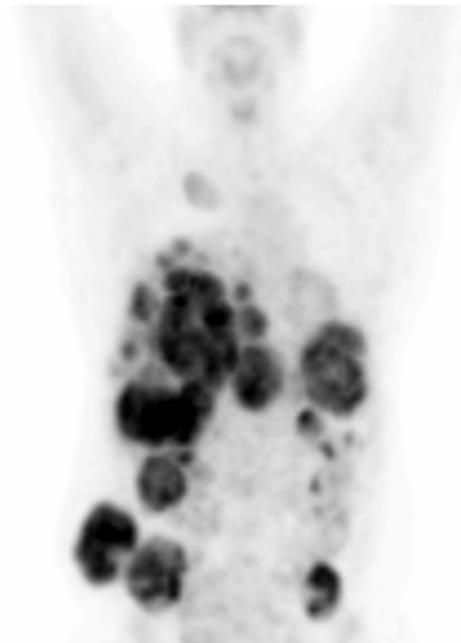
# GIST

PET-CT: Πριν και 3 εβδομάδες μετά από  
Θεραπεία με Imatinib

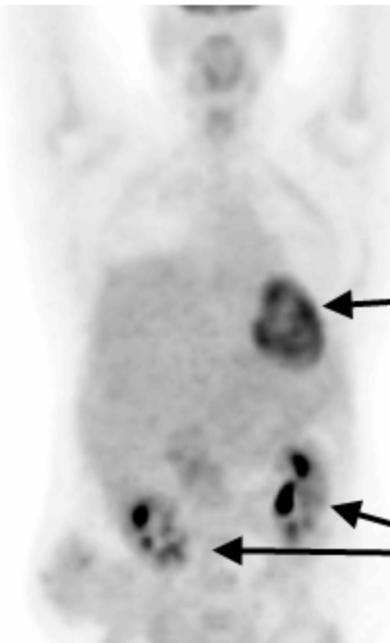


# Sunitinib Benefit in Imatinib-Resistant GIST

Baseline



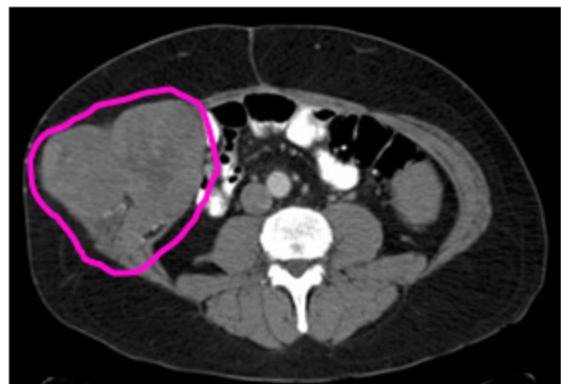
Day 7 PET



PET scan  
after 7 days  
of sunitinib

Normal  
heart

Normal  
kidneys



CT scan  
after  
2 months  
of sunitinib

# GIST

- Θεραπεία
  - Χειρουργική
  - Φαρμακευτική

# GIST

## Χειρουργική Θεραπεία

- Θεραπεία εκλογής
  - Μη μεταστατική νόσος
  - Τεχνικά εξαιρέσιμος όγκος
- Προεγχειρητική Θεραπεία με Imatinib σε δύσκολες τεχνικά περιπτώσεις (μέγεθος, θέση)
- Μη αναγκαία η βιοψία σε εξαιρέσιμους όγκους
  - Ευθρυπτότητα (αιμορραγία, διασπορά κυττάρων)
  - Λήψη αιμορραγικού ή νεκρωτικού υλικού
  - Ανεπαρκές το υλικό FNA

# GIST

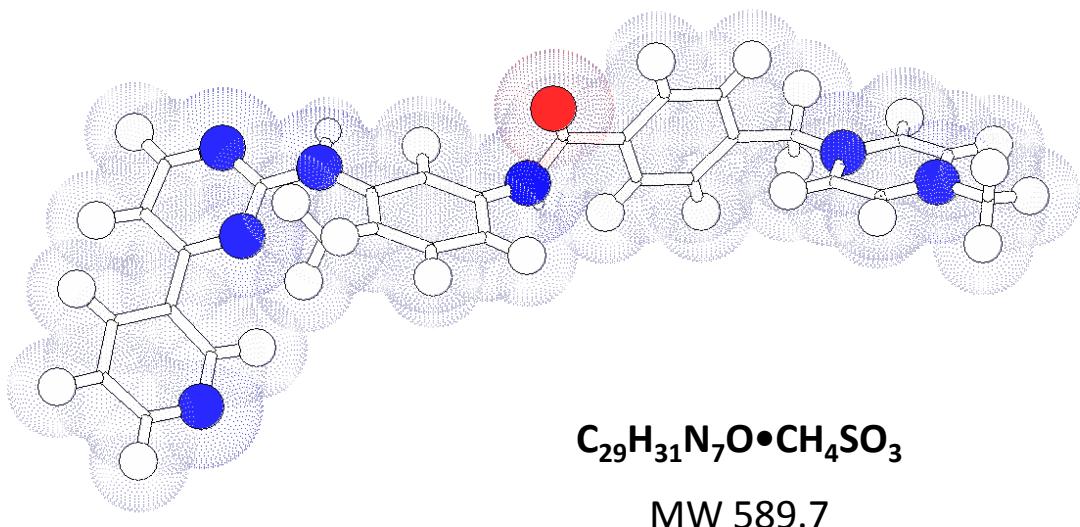
## Χειρουργική θεραπεία

- Πλήρης εξαίρεση του όγκου με αρνητικά όρια εκτομής
  - Όγκοι > 2 cm (ESMO, NCCN)
  - Όγκοι > 1 cm (Canadian Advisory Committee)
  - Όγκοι 1-2 cm;
    - EUS ευρήματα υψηλού κινδύνου 'κακοήθειας'
    - Όγκοι ορθού ανεξαρτήτως μεγέθους
- Διερεύνηση της περιτοναϊκής κοιλότητας
- Προσεκτική αποκόλληση από παρακείμενα όργανα ή en bloc εκτομή
- Μη αναγκαία η ευρεία εκτομή μη προσβληθέντων τμημάτων και η αφαίρεση λεμφαδένων
- Επανεγχείρηση σε περιπτώσεις θετικών ορίων εκτομής;
- Λαπαροσκοπική αφαίρεση
  - Γαστρικοί όγκοι < 5 cm
  - Όγκοι λεπτού εντέρου;
  - Διατήρηση της ακεραιότητας του όγκου

# GIST

## Φαρμακευτική Θεραπεία

- Imatinib Mesylate
  - Εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης
  - Κατηγορία: Phenylaminopyrimidines
  - 1996: STI-571, αναστολέας κινάσης ABL στη ΧΜΛ

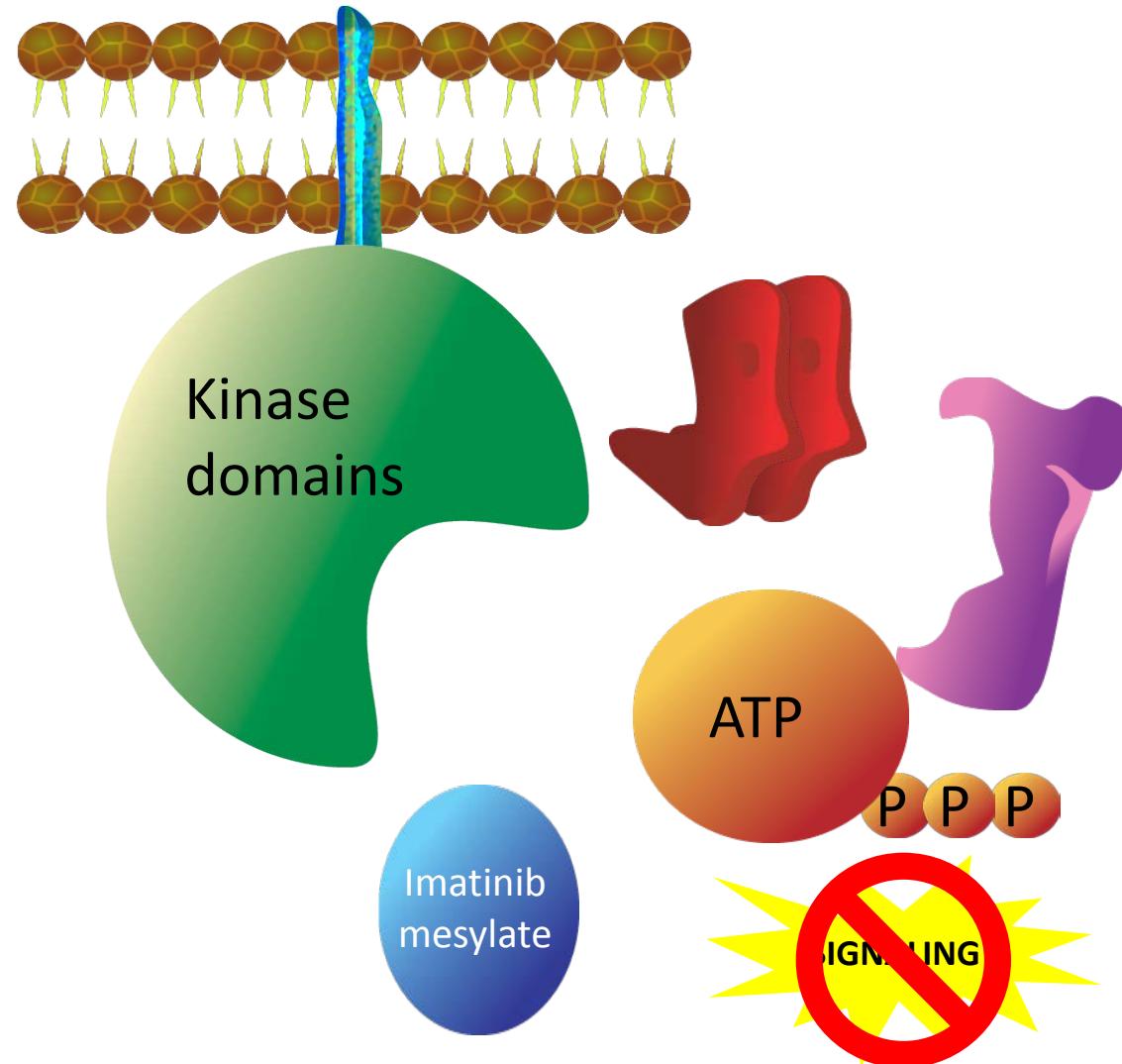




# Θεραπεία GIST

## Imatinib Mesylate

- Μηχανισμός δράσης:
  - Κατάληψη του σημείου σύνδεσης ATP
  - Αναστολή της φωσφορυλίωσης και της μετάδοσης σήματος
  - Αναστολή του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης του κυττάρου



# Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού GIST

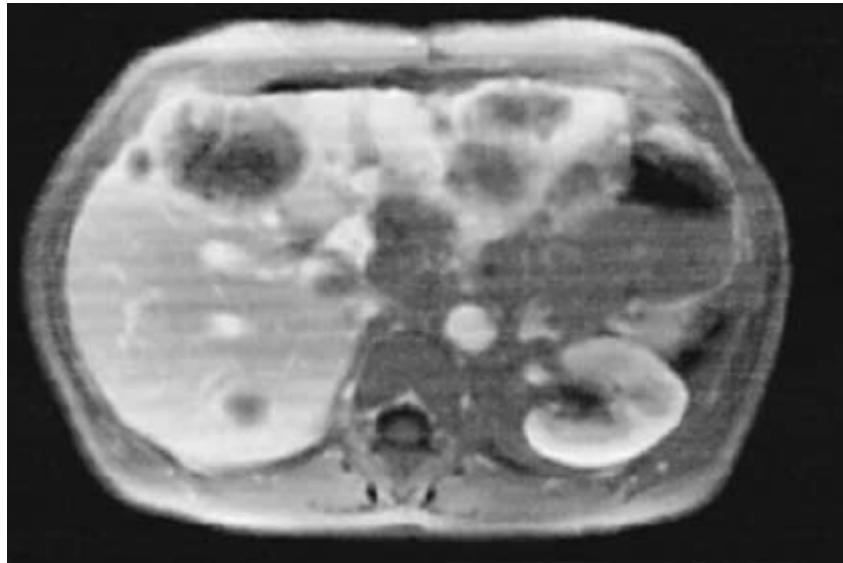
- **Imatinib Mesylate (Glivec, Novartis)**
  - 2000: χορήγηση STI-571 (400 mg) σε ασθενή με μεταστατικό GIST (Φινλανδία)
    - Κλινική βελτίωση
    - MRI: ↓↓ όγκου
    - PET: ↓↓ δραστηριότητας
    - Μυξοειδής εκφύλιση και ίνωση

Joensuu et al. New Engl J Med 2001

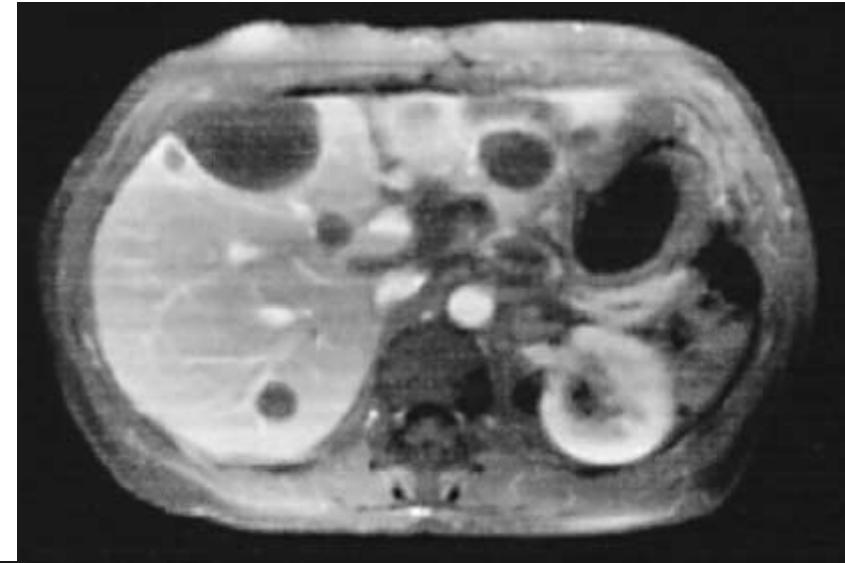
# Θεραπεία GIST

## Imatinib Mesylate

Έναρξη Θεραπείας



4 εβδομάδες



8 μήνες



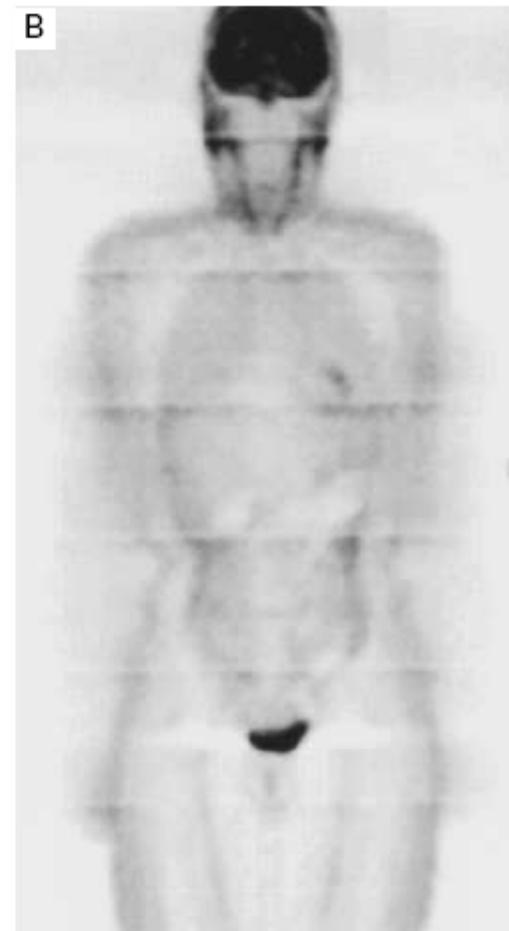
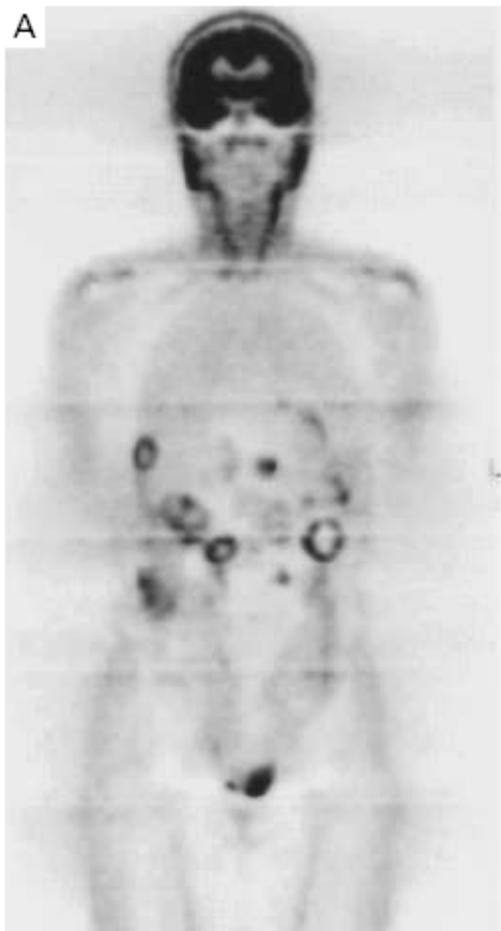
# Θεραπεία GIST

## Imatinib Mesylate

PET scan:

Έναρξη θεραπείας

4 εβδομάδες

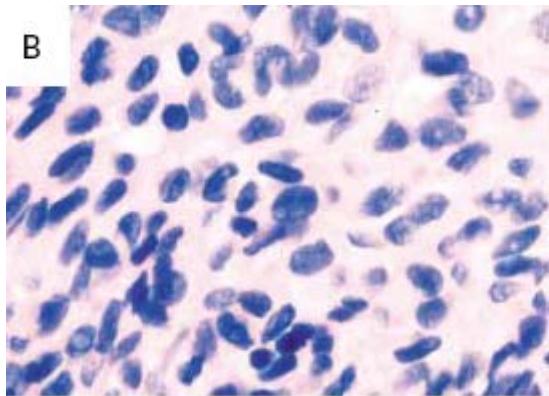


# Θεραπεία GIST

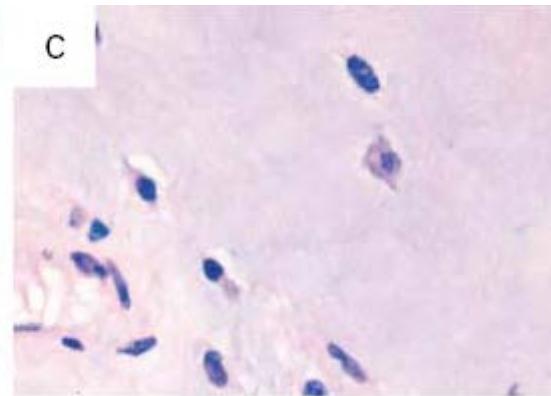
## Imatinib Mesylate

Ιστολογική ανταπόκριση:

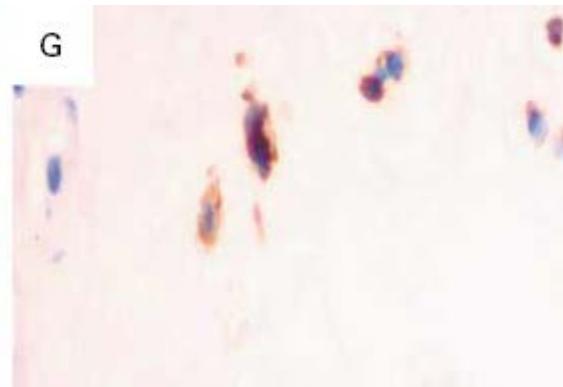
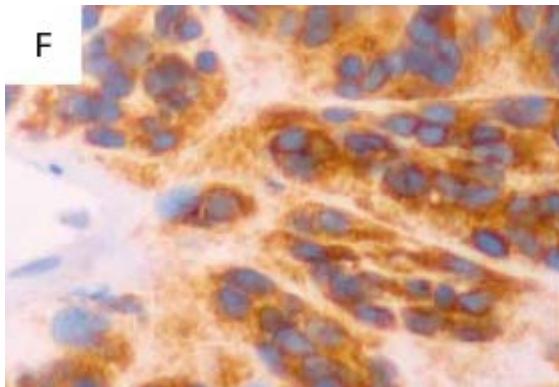
Έναρξη Θεραπείας



3 εβδομάδες



Έκφραση KIT



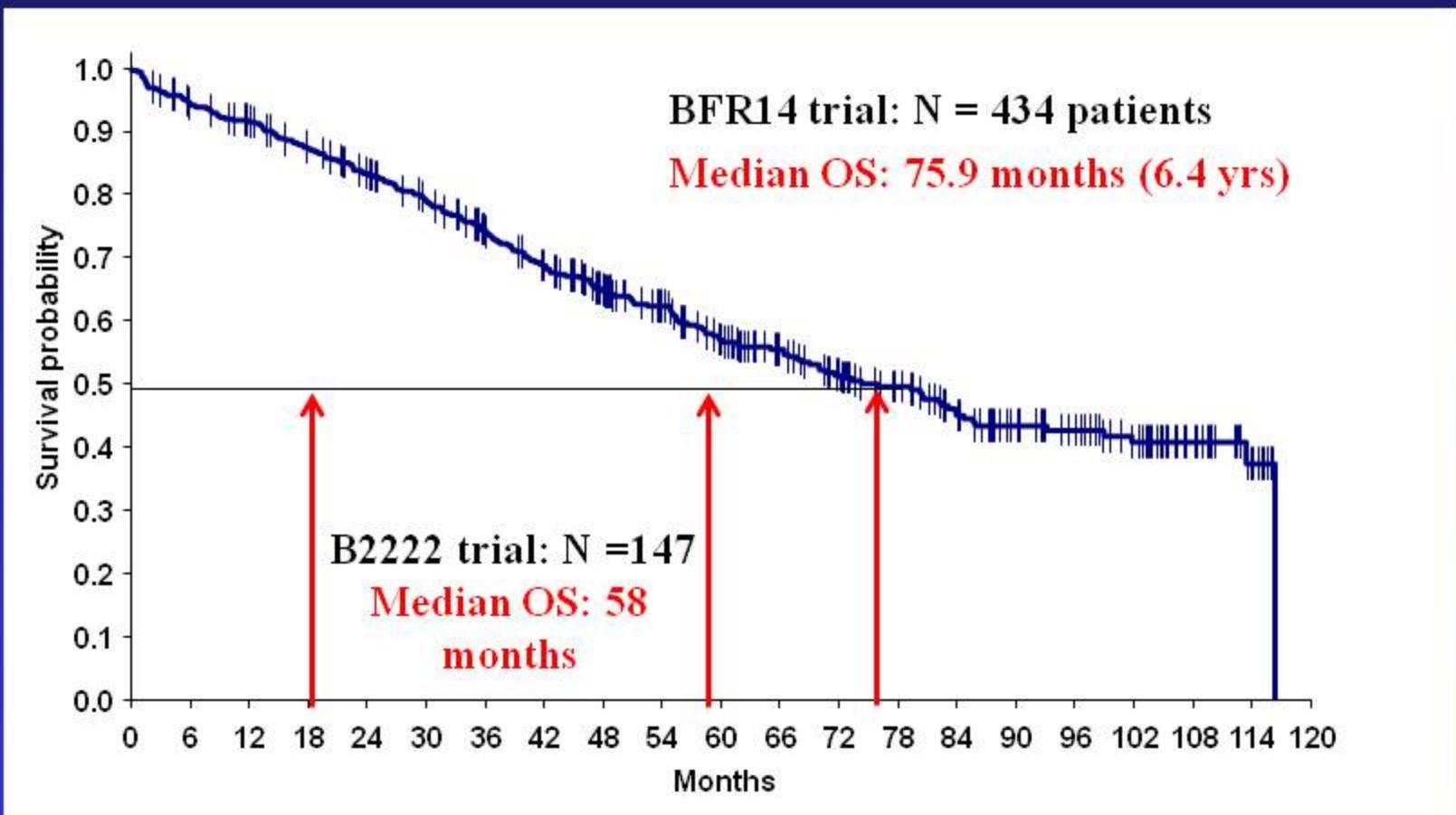
# Advanced GIST

## Imatinib dose and response

Study	Dose	N	OR	SD	OR+SD
EORTC phase I	400/1000 mg	36	56%	36%	92%
EORTC phase II	800 mg	27	70%	18%	88%
Intergroup phase III	400 mg	463	50%	32%	82%
	800 mg	462	51%	33%	84%
B2222	400 mg	73	50%	31%	81%
	600 mg	74	58%	24%	82%
Intergroup S0033	400 mg	373	43%	32%	75%
	800 mg	373	41%	32%	73%

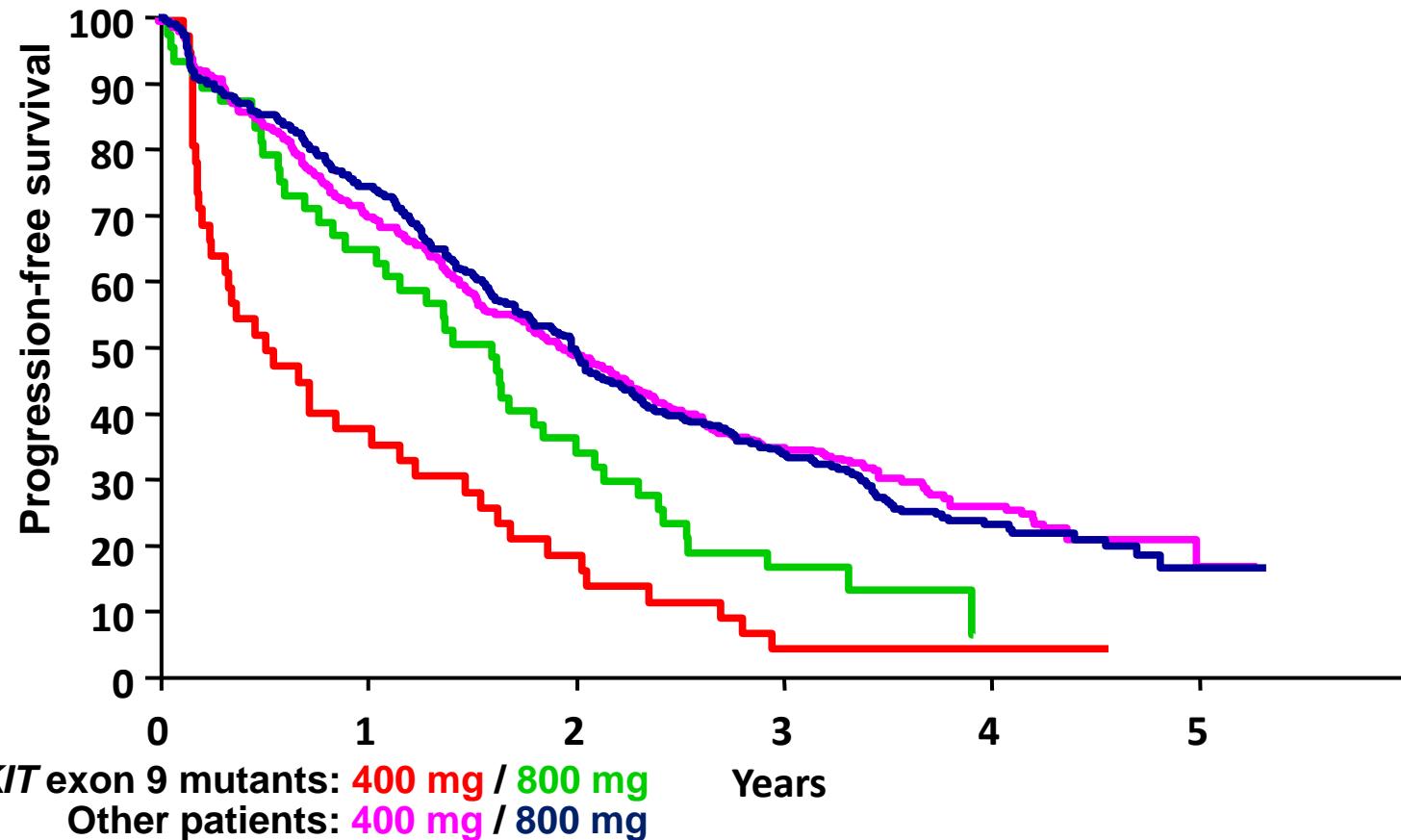
→ 400 = 600 = 800 mg/day for response

# Long-Term OS – Advanced GIST First-Line Imatinib



Before imatinib era: median OS 18 months

# Inappropriate disease control with 400 mg of imatinib in exon 9 GIST



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. Reprinted with permission. © 2010 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

# Θεραπεία GIST

## Imatinib Mesylate

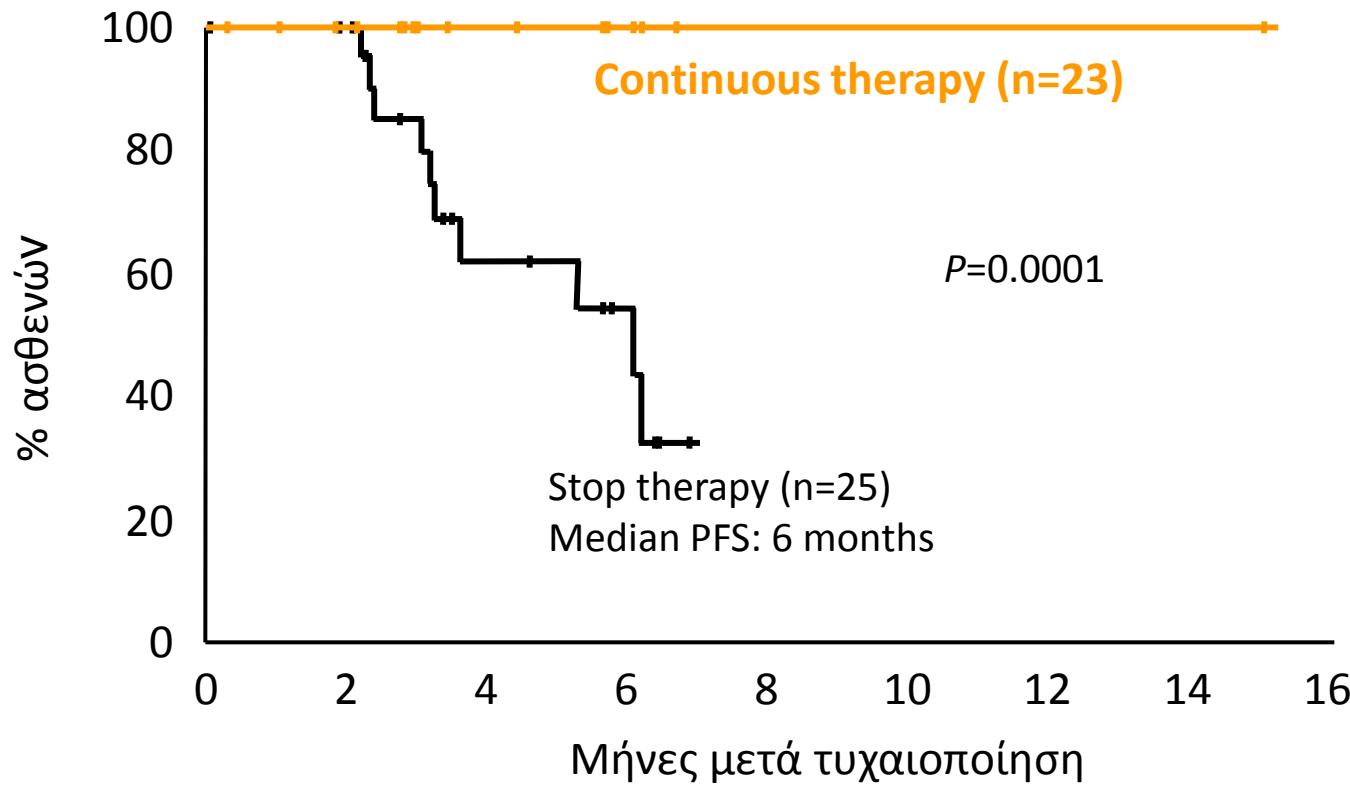
Τοξικότητα:

<b>Grade</b>	<b>400 mg</b>		<b>800 mg</b>	
	<b>1-4 (%)</b>	<b>3-4 (%)</b>	<b>1-4 (%)</b>	<b>3-4 (%)</b>
<b>Anemia</b>	<b>89.9</b>	<b>10.1</b>	<b>97.2</b>	<b>14.6</b>
<b>Granulo.</b>	<b>43.1</b>	<b>4.7</b>	<b>44.3</b>	<b>6.6</b>
<b>Edema</b>	<b>73.1</b>	<b>4.2</b>	<b>87.3</b>	<b>9.2</b>
<b>Skin rash</b>	<b>29.3</b>	<b>2.8</b>	<b>45.5</b>	<b>4.9</b>
<b>Fatigue</b>	<b>69.2</b>	<b>8.3</b>	<b>77.5</b>	<b>10.3</b>
<b>Nausea</b>	<b>51.5</b>	<b>2.3</b>	<b>59.2</b>	<b>2.8</b>
<b>Vomiting</b>	<b>28.4</b>	<b>3.0</b>	<b>36.3</b>	<b>2.4</b>
<b>Diarrhea</b>	<b>49.4</b>	<b>1.9</b>	<b>55.2</b>	<b>4.9</b>
<b>Bleeding</b>	<b>12.6</b>	<b>3.8</b>	<b>20.4</b>	<b>6.5</b>



# Θεραπεία GIST Imatinib Mesylate

Διακοπή Θεραπείας: Αύξηση κινδύνου επιδείνωσης νόσου



- Ασθενείς με κλινική απάντηση μετά 12 μήνες: Διακοπή ή συνέχιση της θεραπείας

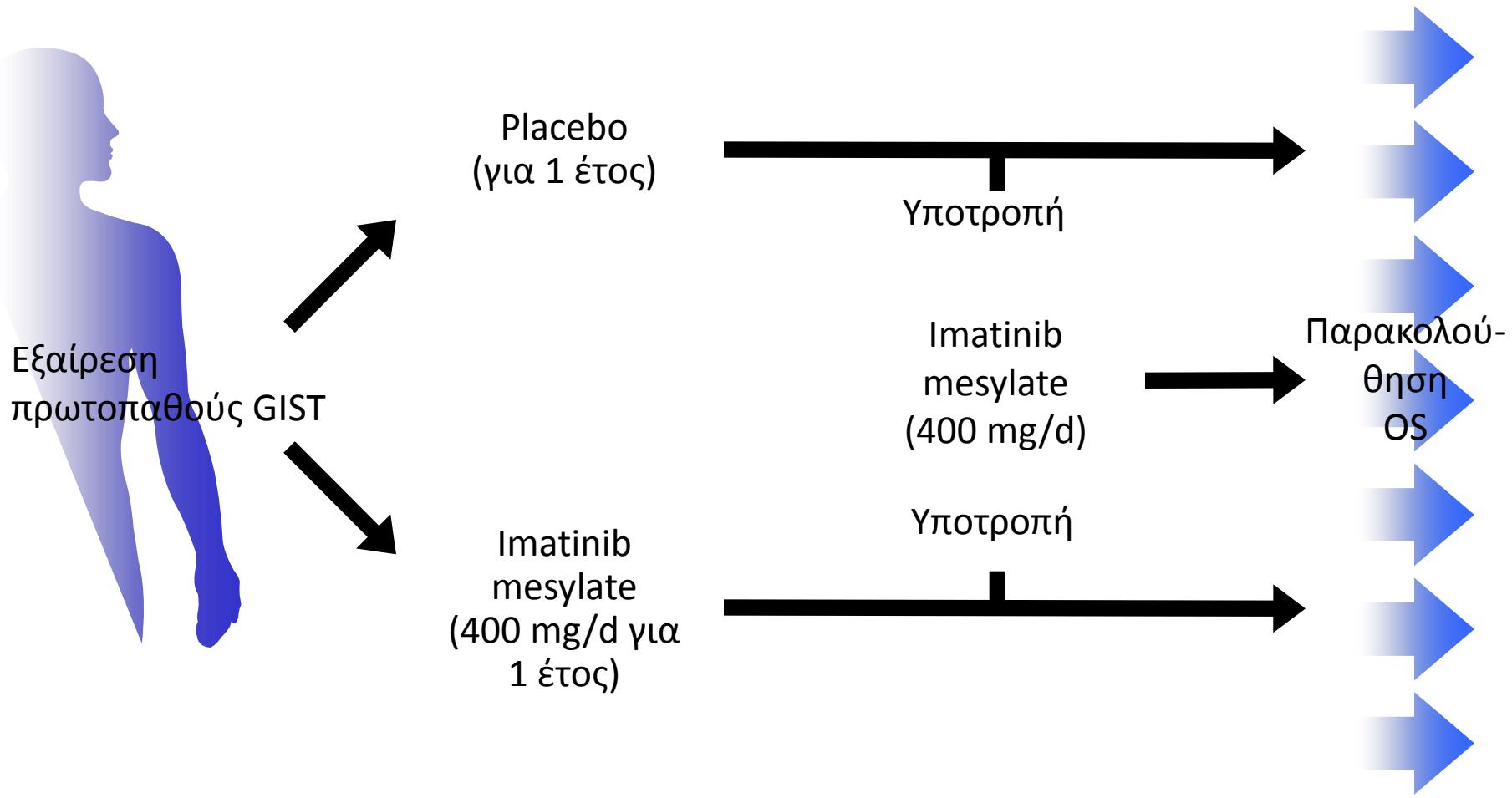
# Θεραπεία GIST

- Συστάσεις ESMO
  - Η Θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται αδιάκοπα, καθώς η διακοπή της ακολουθείται από σχετικά ταχεία πρόοδο του όγκου σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, ακόμα και εκεί που έχει προηγηθεί χειρουργική εξαίρεση του όγκου



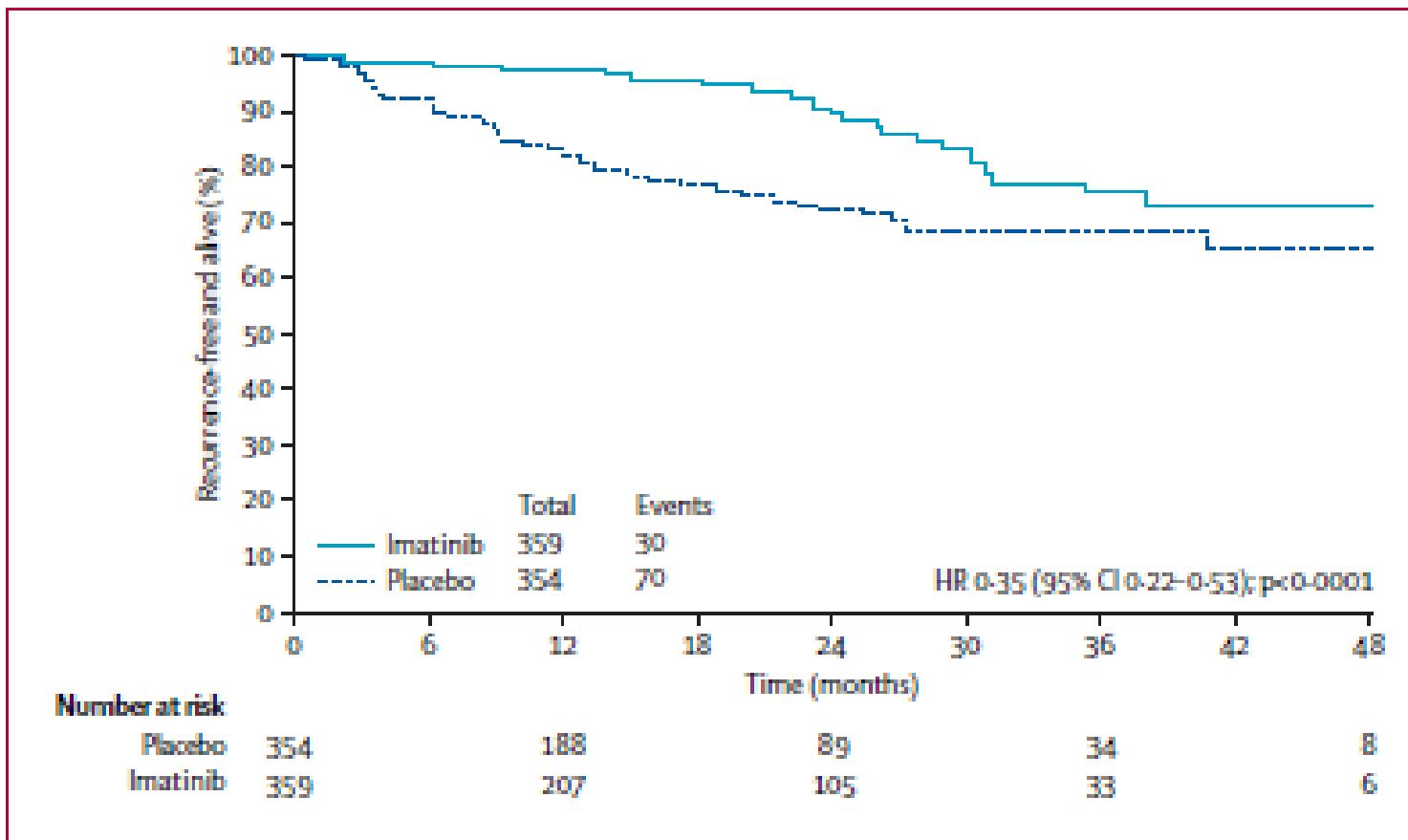
# Συμπληρωματική Θεραπεία GIST (Imatinib Mesylate)

Μελέτη φάσης III (ACOSOG Z9001)

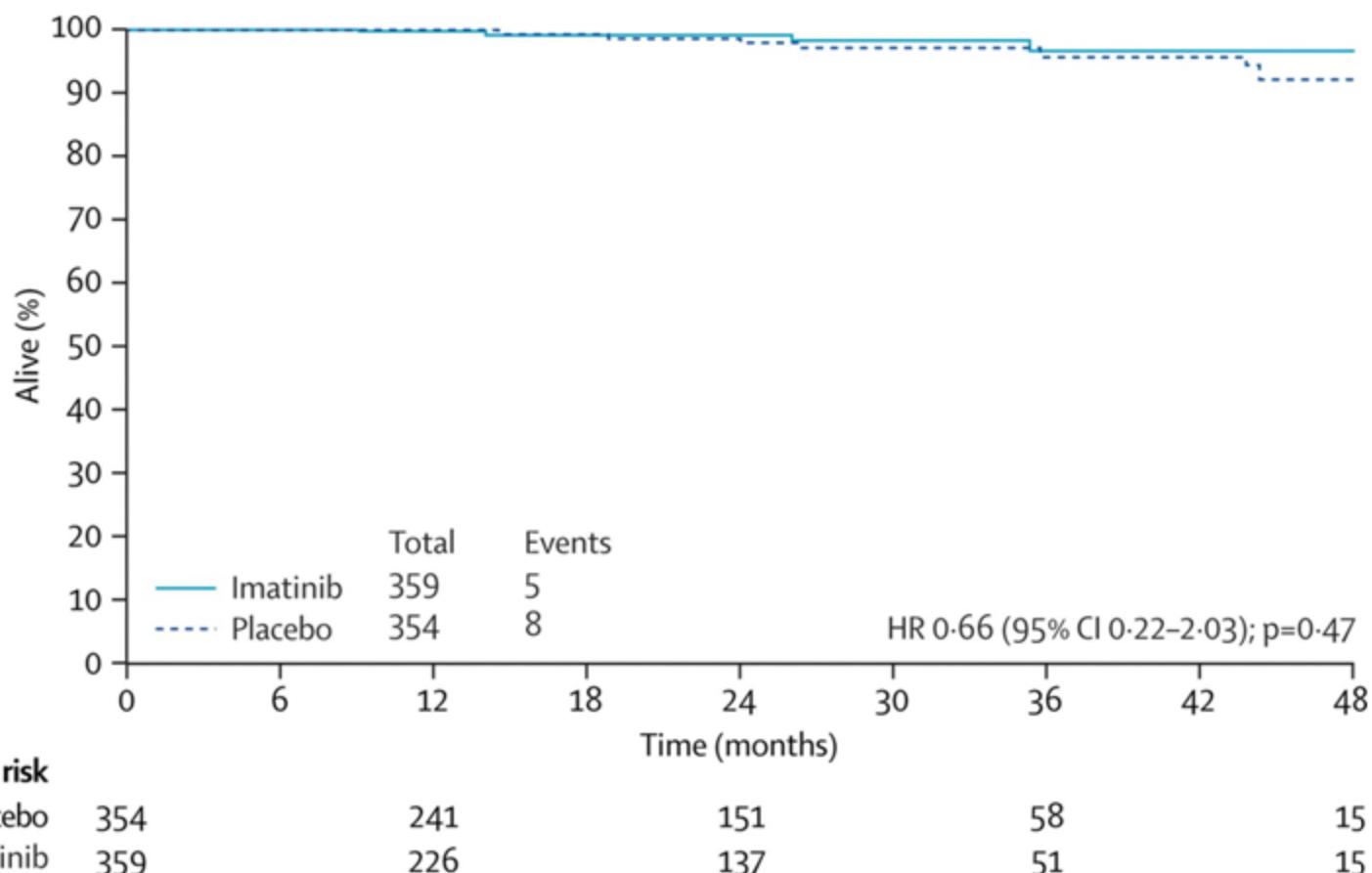


# Συμπληρωματική θεραπεία

- RFS: Αποτελέσματα 1 έτους χορήγησης imatinib



# Overall Survival



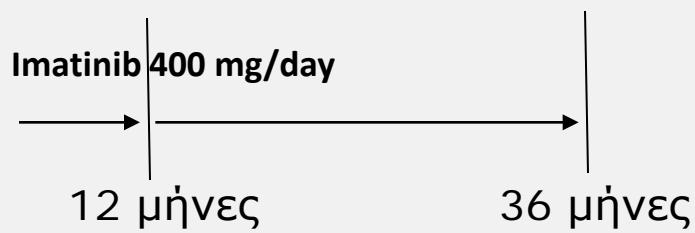
DeMatteo RP et al. Lancet 2009; 373:1097-1104.

# SSGXVIII/AIO

## Open-label, Φάσης III μελέτη

Ασθενείς:

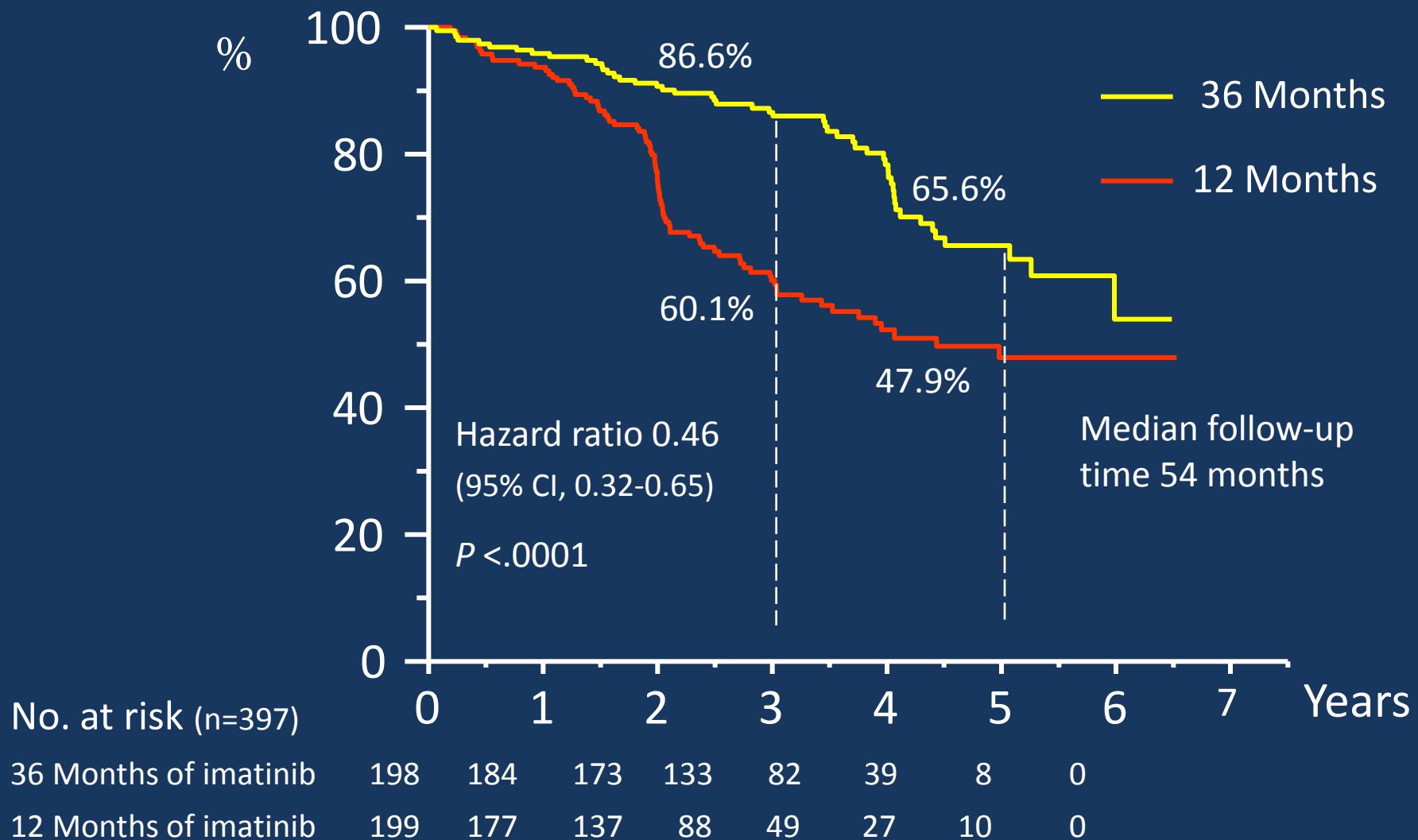
- R0 GIST υψηλού κινδύνου



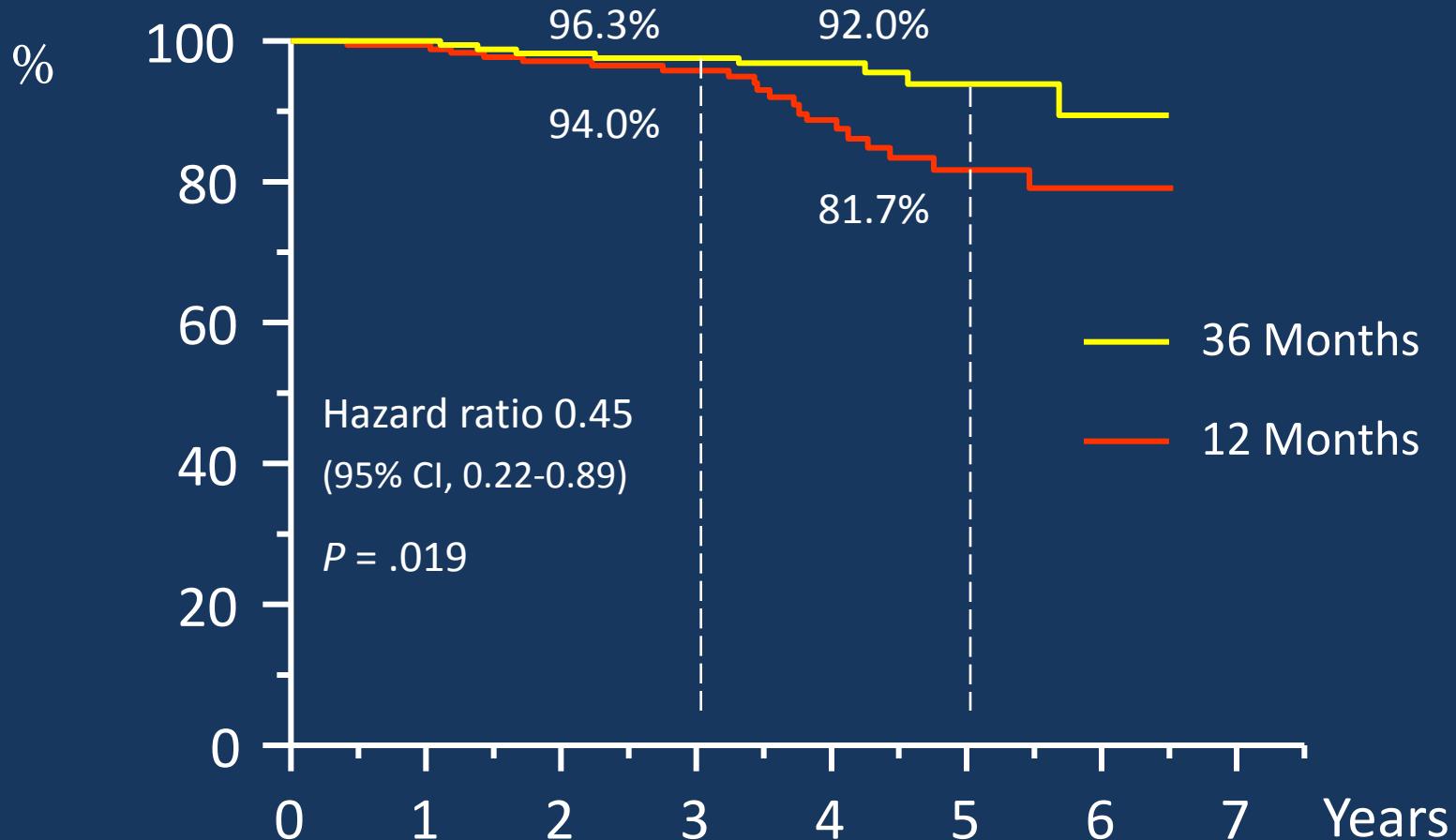
Κύρια σημεία

- Επιβίωση (primary)
- RFS (secondary)
- Ασφάλεια (secondary)

# SSGXVIII: Recurrence-free survival (ITT)



# SSGXVIII: Overall survival (ITT)



No. at risk (n=397) 176 140 87 46 20 0

36 Months of imatinib 198 192 184 152 100 56 13 0

12 Months of imatinib 199 188

# Επικουρική (adjuvant) Θεραπεία GIST

## Συστάσεις

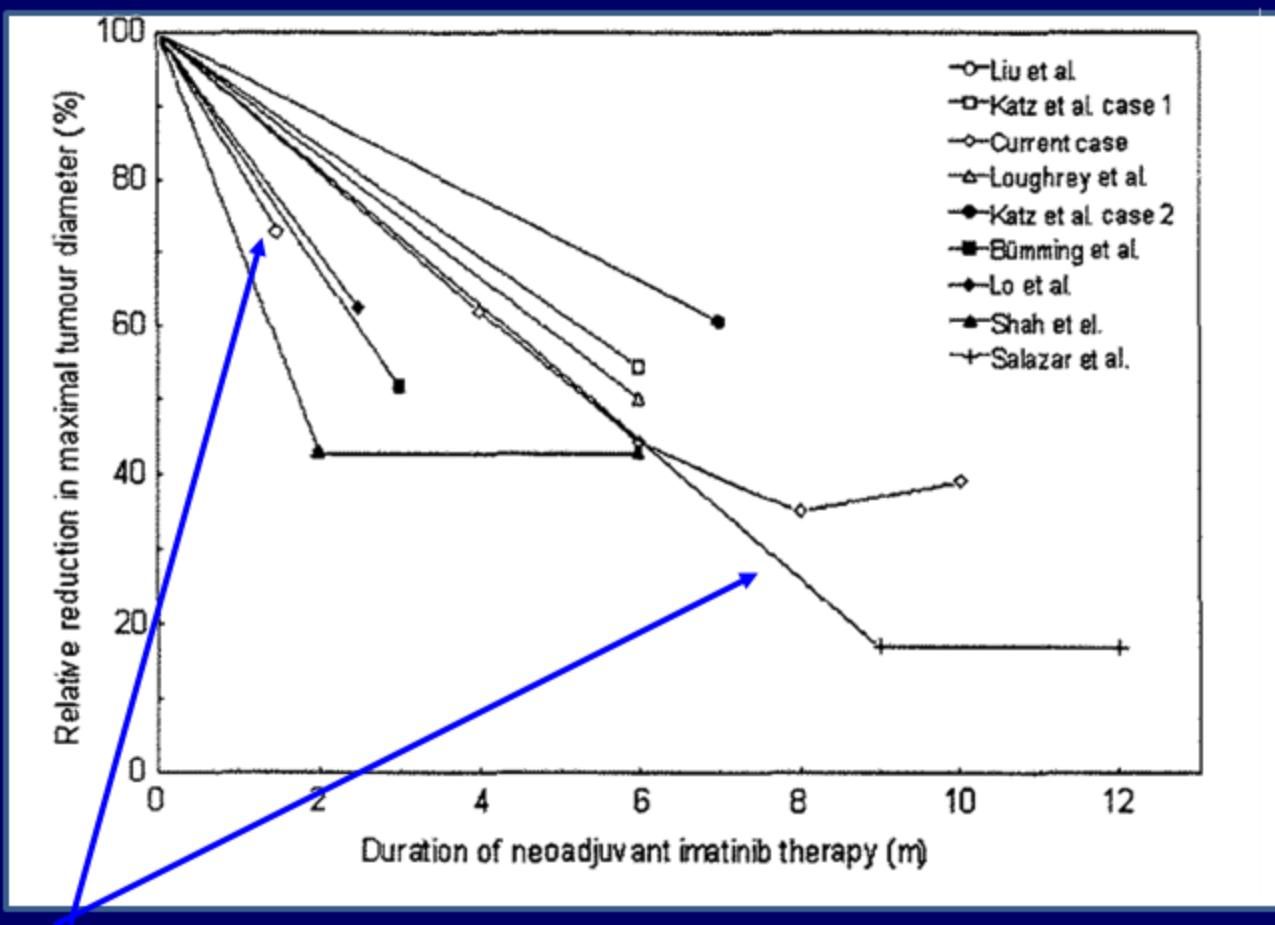
- ESMO
  - Η επικουρική θεραπεία με Imatinib για 36 μήνες αποτελεί standard θεραπεία στις περιπτώσεις GIST με υψηλό κίνδυνο υποτροπής
    - Δεν συστήνεται στις περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου
    - Στις περιπτώσεις ενδιάμεσου κίνδυνου λαμβάνεται υπόψη η γνώμη του ασθενή
    - Ο προσδιορισμός των μεταλλάξεων είναι απαραίτητος
    - Η ρήξη του όγκου αποτελεί δυνητικά μεταστατική νόσο
- NCCN
  - Η επικουρική θεραπεία με Imatinib αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή της παρακολούθησης στους ασθενείς με σημαντικό κίνδυνο υποτροπής μετά από πλήρη χειρουργική αφαίρεση του όγκου
    - Επικουρική θεραπεία για 36 μήνες τουλάχιστον σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου GIST

# GIST

## Προεγχειρητική (neoadjuvant) θεραπεία

Συγγραφέας (έτος)	Ηλικία/ Φύλο	Neoadjuvant Imatinib	Χειρουργείο	Εντόπιση	Adjuvant Imatinib
De Vos tot Nederveen Cappel 92004)	33/A	400mg/ημ.	8 εβδ.	Στόμαχος	Όχι
Loughrey (2005)	69/A	400mg/ημ.	10 μην.	Στόμαχος	Όχι
Katz (2004)	52/A	400mg/ημ.	7 μην.	Στόμαχος	400mg/ημ.
Shah (2005)	51/A	400mg/ημ.	6 μην.	Ορθό	400mg/ημ.
Cavaliere (2007)	64/A	400mg/ημ.	6 μην.	Στόμαχος	400mg/ημ.
Gronch (2007)	53 A A Γ	400mg/ημ. 400mg/ημ. 400mg/ημ.	12 μην. 12 μην. 12 μην.	Ορθό <sup>1</sup> Ορθό <sup>2</sup> Στομάχι <sup>3</sup>	400mg/ημ. 400mg/ημ. 400mg/ημ.
Andtbaka (2007)	66/Γ	400mg/ημ.	10 μην.	Στόμαχος	400mg/ημ

# Reduction of Tumor Size with Neoadjuvant Imatinib



Longer treatment - smaller tumor

# GIST

## Προεγχειρητική (neoadjuvant) Θεραπεία

- Συστάσεις ESMO
  - Σε περιπτώσεις που η R0 εκτομή δεν είναι εφικτή ή θα μπορούσε να επιτευχθεί με λιγότερο ακρωτηριαστική επέμβαση, συστήνεται προεγχειρητική θεραπεία με Imatinib
  - Διάρκεια 6-12 μήνες (μέγιστο αποτέλεσμα θεραπείας)
- Συστάσεις NCCN
  - Προεγχειρητική χορήγηση Imatinib
    - Κρίνεται κατά περίπτωση

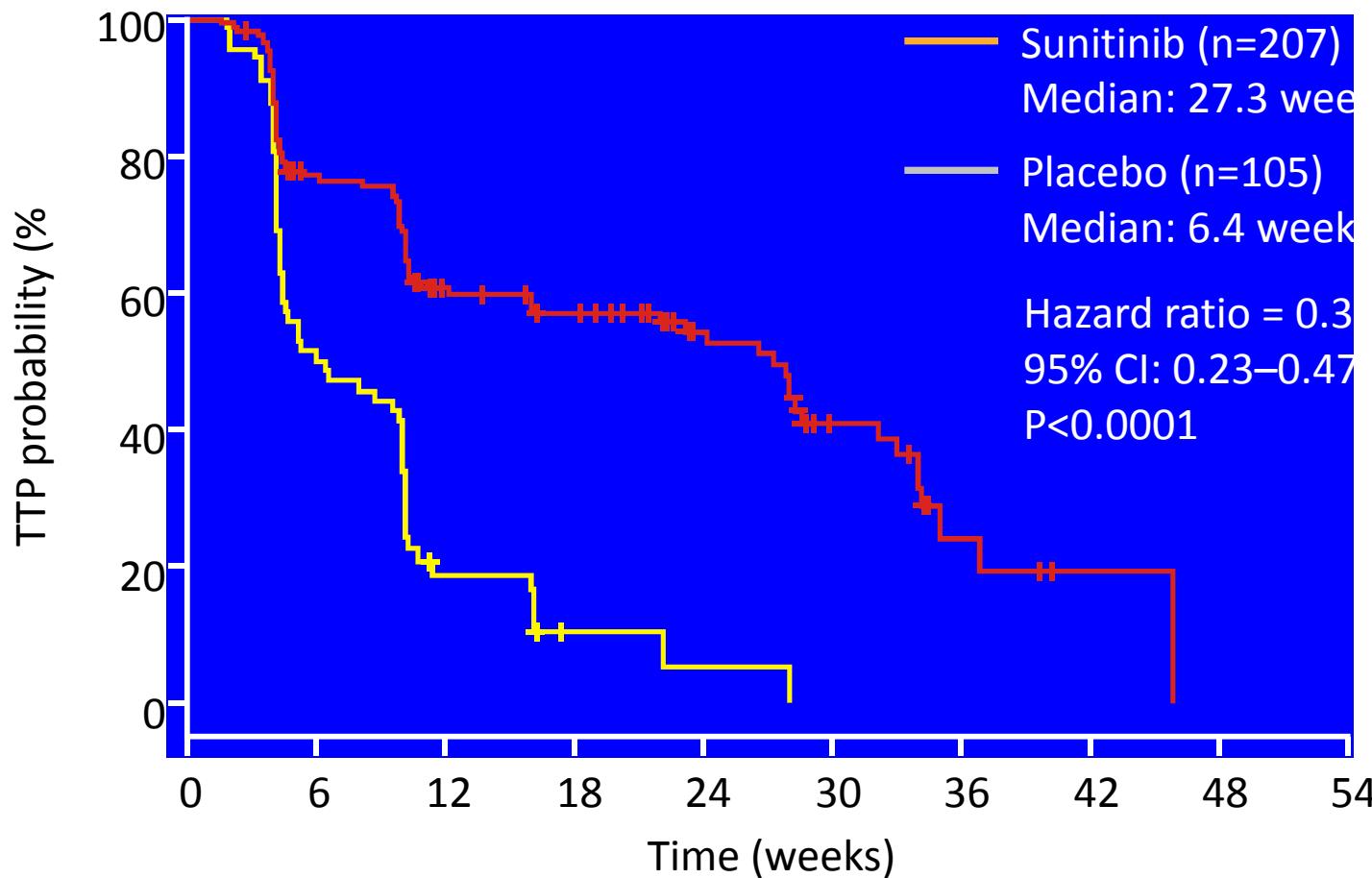
# Θεραπεία GIST

## Sunitinib

- Sunitinib (Sutent, Pfizer)
- Αναστολέας TK
  - PDGF- $\alpha$ , PDGF- $\beta$
  - VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3
  - KIT
  - RET
  - FLT3
- Αντι-πολλαπλασιαστική και αντι-αγγειογενετική δράση



## Sunitinib Phase III Trial: Median TTP\* was Significantly Longer with Sunitinib vs Placebo



\*Based on independent third-party review; intent-to-treat

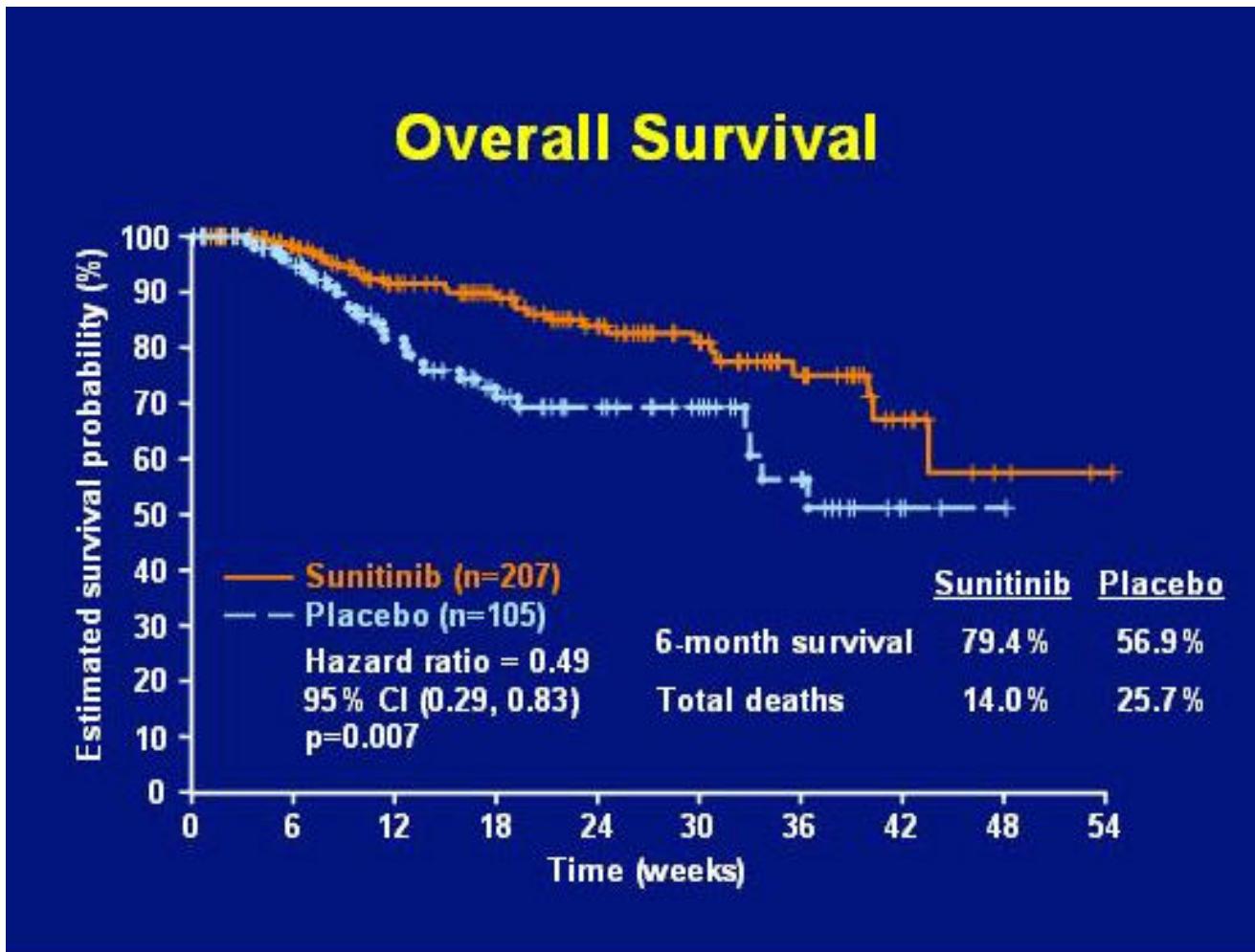
[ITT] population

TTP : time to disease progression

Demetri GD

# Θεραπεία GIST

## Sunitinib



## Θεραπεία GIST

### Sunitinib (Sutent, Pfizer)

- Έγκριση FDA: 1/2006
- 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία
  - Αντίσταση στη θεραπεία με Imatinib ( $\alpha'$ -γενής  $\beta'$ -γενής)
  - Δυσανεξία στη θεραπεία με Imatinib
- Χορήγηση από του στόματος
  - 50mg x1, 4 εβδ., 2 εβδ. διακοπή
  - 37,5 mg x1 (συνεχής χορήγηση)



# Θεραπευτικός αλγόριθμος GIST

## Οδηγίες ESMO

Σχήμα	Θεραπεία	Εναλλακτικά
Πρώτη γραμμή	Imatinib 400 mg/day*	Imatinib 800 mg/day <sup>†</sup>
Δεύτερη γραμμή	Sunitinib 50 mg/day 4w on/2w off	Sunitinib 37.5 mg/day συνεχής χορήγηση
Τρίτη γραμμή	Κλινικές δοκιμές (Nilotinib, Masitinib, Dasatinib και Sorafenib)	

\*Αύξηση 800 mg/day σε πρόοδο νόσου

<sup>†</sup>Για GIST με μετάλλαξη KIT exon 9

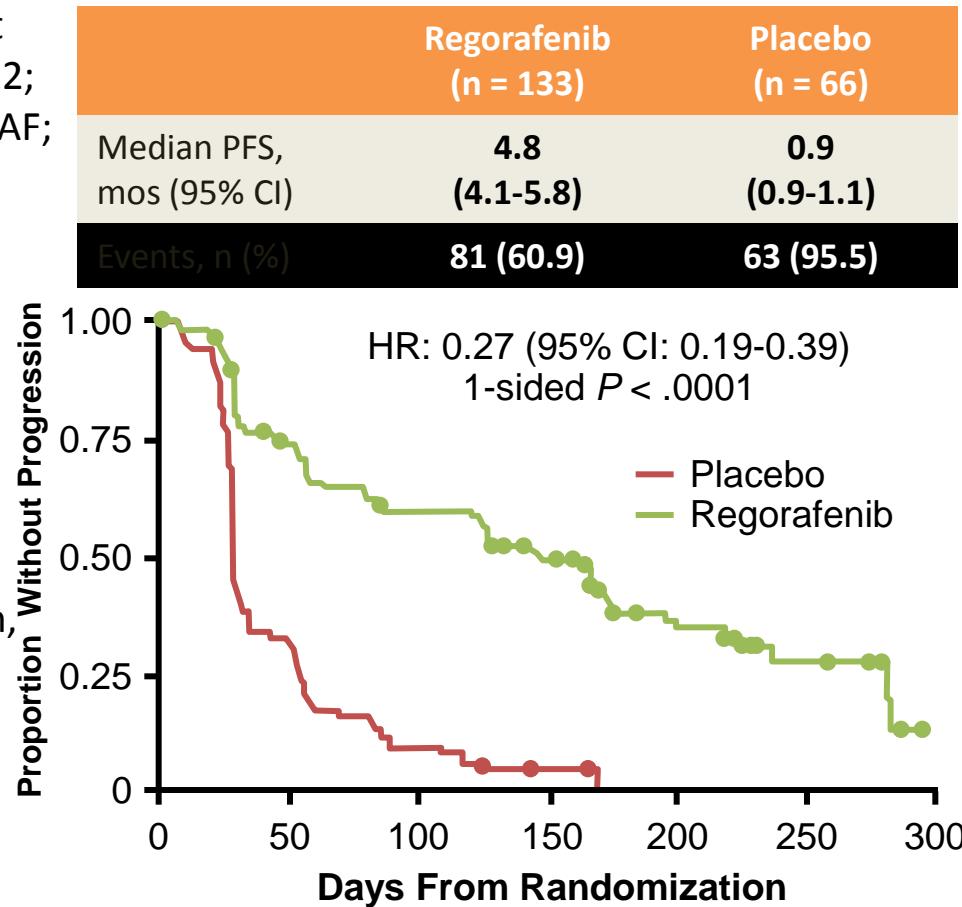
Casali, Blay. Ann Oncol 2010

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V 1. 2011



# Regorafenib: Novel Multitargeted TKI

- Regorafenib has a wide spectrum of target inhibition: KIT; PDGFR; VEGFR-1, -2, -3; TIE2; RET, fibroblast growth factor receptor 1; RAF; and p38 MAPK<sup>[63]</sup>
- Phase III GRID study<sup>[64]</sup>
  - Significant PFS improvement vs placebo in 199 pts with metastatic or unresectable GIST and progression on imatinib and sunitinib
  - Most common grade 3/4 events: hand-foot skin reaction, hypertension, diarrhea
- **FDA approval: 25-02-2012**



63. George S, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2401-2407.

64. Demetri G, et al. ASCO 2012. Abstract LBA10008.



# GIST: What Comes Next?

Study Phase	Planned N	Agent(s)	Setting
II	20	Crenolanib <sup>[65]</sup>	GIST with D852-related <i>PDGFR</i> mutations or deletions
II	80	Pazopanib <sup>[66]</sup>	Metastatic/unresectable GIST resistant to imatinib and sunitinib
II	34	AUY922 (HSP90 inhibitor) <sup>[67]</sup>	Metastatic/unresectable GIST with progression on or intolerance of imatinib and sunitinib
II	36	AT13387 (HSP90 inhibitor) ± imatinib <sup>[68]</sup>	Metastatic/unresectable GIST with progression on 1-3 TKIs
II	21	IMC-3G3 (anti-PDGFR $\alpha$ antibody) <sup>[69]</sup>	Metastatic/unresectable GIST with or without <i>PDGFRA</i> mutations
II	30	Masitinib <sup>[70]</sup>	Inoperable locally advanced or metastatic GIST
II	55	Ganetespib <sup>[71]</sup>	Metastatic/unresectable GIST resistant/refractory to prior systemic treatment including imatinib and sunitinib
II	40	Linsitinib <sup>[72]</sup>	Pediatric and adult wild-type GIST

65. ClinicalTrials.gov. NCT01243346. 66. ClinicalTrials.gov. NCT01323400. 67. ClinicalTrials.gov. NCT01404650. 68. ClinicalTrials.gov. NCT01294202. 69. ClinicalTrials.gov. NCT01316263. 70. ClinicalTrials.gov. NCT00998751. 71. ClinicalTrials.gov. NCT01039519. 72. ClinicalTrials.gov. NCT01560260.

