

# Tumori Rari – GIST e NET

## I problemi per il trattamento della malattia avanzata nei GIST

Presidio San Giovanni Antica Sede

Torino, 15/11/12

Dottorssa Patrizia Lista

Oncologia Medica 1- AUO San Giovanni Battista di Torino

# **Problemi nel trattamento della malattia avanzata**

- Utilità dell'analisi mutazionale
- Compliance al trattamento - tossicità
- Progressione
- Secondi tumori

# Imatinib

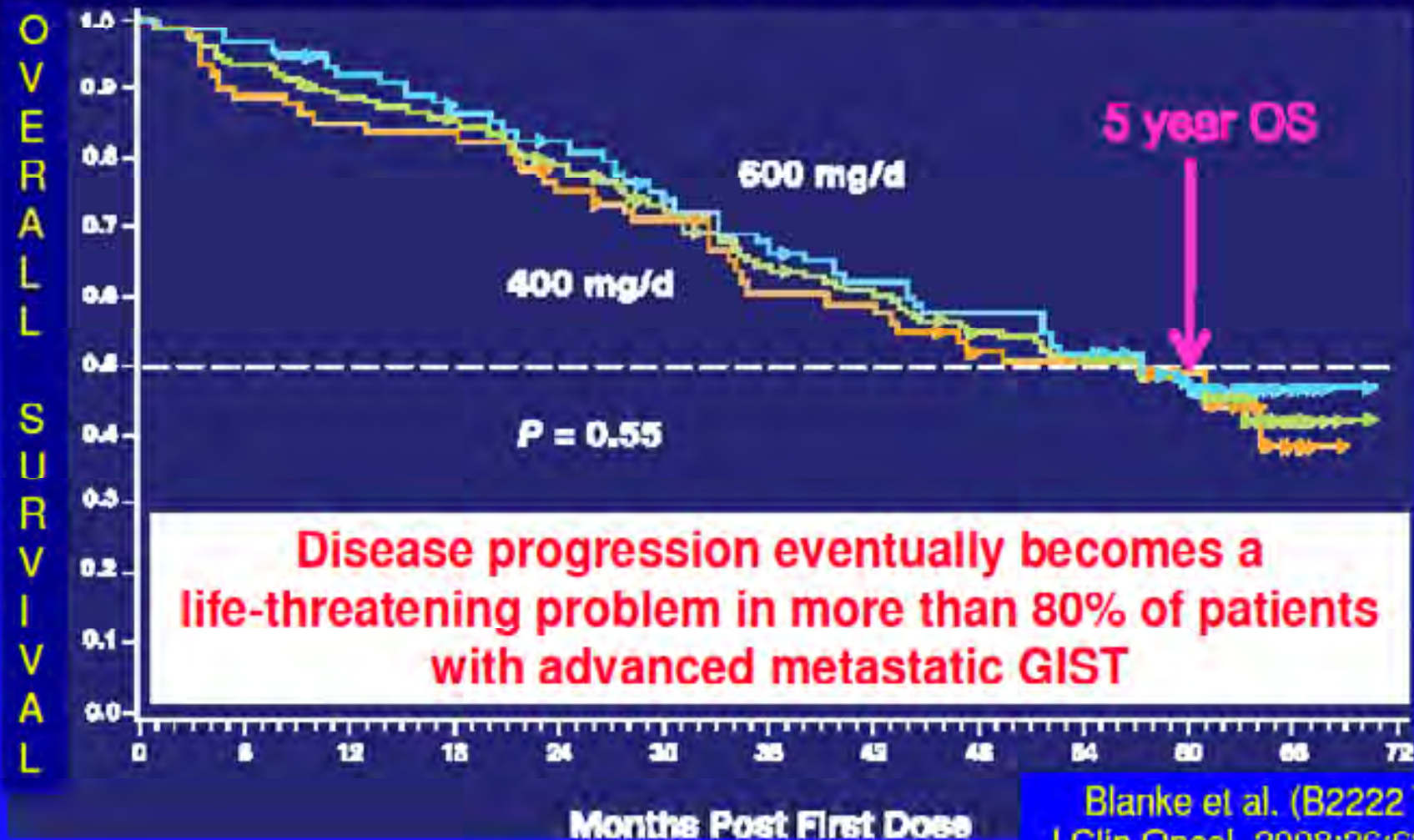
- TKI ( KIT, ABL-BCR, PDGFRalfa e beta e CSF-1)
- Rapido e completo assorbimento orale (98% biodisponibilità)
- Metabolizzato nel sistema P450 (CYP3A4)
- Risposte obiettive in 85% pazienti trattati

# **Imatinib in malattia avanzata: principali studi**

- Studio pilota di fase I EORTC
- B2222 Fase II (400/600 mg) → OS 57 mesi; TTP 24 mesi; 28% terapia a lungo termine.
- S0033 Fase III (400 vs 800 mg) → arruolamento 9 mesi; FU 4,5 anni; PFS 18 vs 20 mesi; OS 55 vs 51 mesi; RR sovrapponibili; 33% dei pazienti rispondono all'incremento di dose.
- EU-AUS Fase III (400 vs 800 mg) → PFS a favore di 800 mg; riduzione dose 16% vs 60%; interruzioni 40% vs 64; RR sovrapponibile; tempo medio alla migliore risposta 107 gg.

Van Oosteron et al.. 2001. Lancet; 358: 1421 - Blanke et al. 2008. J Clin Oncol ; 26:620. - Blanke et al. 2008. J Clin Oncol ; 26:626 – Verweij et al 2004 Lancet 364:1127

The benefits of first-line therapy with imatinib can be durable for more than 10 years in GIST



# **Imatinib in malattia avanzata: metaGIST**

- FU 45 mesi
- Modesto vantaggio PFS con dose di 800 mg
- Fattore predittivo: mutazione dell'esone 9 (PFS e RR, OS identico)
- Prognosi sfavorevole: maschi, cattivo PS e alto numero di neutrofili
- Prognosi favorevole: mutazione esone 11

# **Linee guida - I linea nel GIST metastatico.**

- **NCCN 2010:** Imatinib 400 mg/die in continuo fino a progressione; considerare 800 mg per mutazioni dell'esone 9.
- **ESMO 2010:** Imatinib 400 mg/die in continuo fino a progressione in pazienti con malattia avanzata o metastatica; considerare 800 mg per mutazioni dell'esone 9.

# Utilità dell'analisi mutazionale nella malattia avanzata

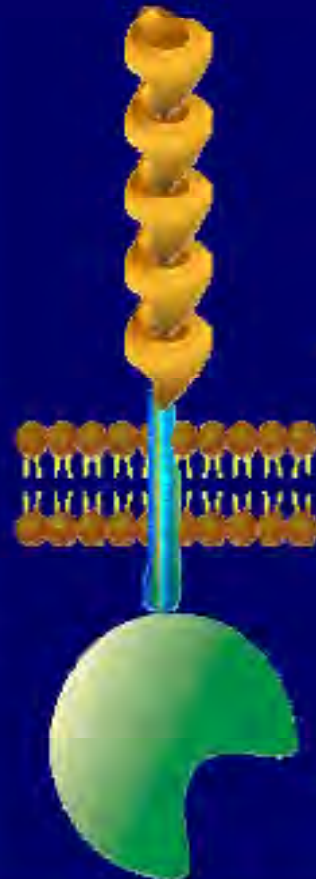


# *KIT* and *PDGFRA* Mutations in GISTs

2705 Cases Analyzed in Heinrich & Corless Labs

Wild-type (18.6%)

**KIT**



- ← Exon 8 (1 case)
- ← Exon 9 (9.1%)
- ← Exon 11 (59.6%)
- ← Exon 13 (1.9%)
- ← Exon 17 (0.8%)

**PDGFRA**



- ← Exon 12 (2.5%)
- ← Exon 14 (0.5%)
- ← Exon 18 (6.9%)

# Sottotipi molecolari di GIST

- KIT esone 11
- KIT esone 9
- PDGFRA D842V
- Altre mutazioni di PDGFRA
- Altre mutazioni rare di KIT
- « Wild type »
  - NF1
  - Pediatric- Carney- Stratakis-Carney
  - SDH A,B,C
  - BRAF

# Analisi mutazionale

- Il tipo di mutazione di KIT e PDGRA predice la risposta a Imatinib
- Può condizionare la scelta del trattamento?
  - PDGFRA-D842V (5% GIST metastatici; 20% gastrici)  
→ avvio a trattamenti sperimentali
  - WT
- Può condizionare la dose di inizio?
- Può condizionare la tempistica della sorveglianza strumentale in corso di terapia?

**Costo: 2056 euro**

**Costo/beneficio?**

# Linee guida sull'analisi mutazionale

- **NCCN 2010:** da considerare nei GIST KIT negativi o per supportare l'indicazione a terapia ad alte dosi
- **ESMO 2010:** raccomandata per selezionare i pazienti che possono beneficiare del trattamento con imatinib o di terapia ad alte dosi

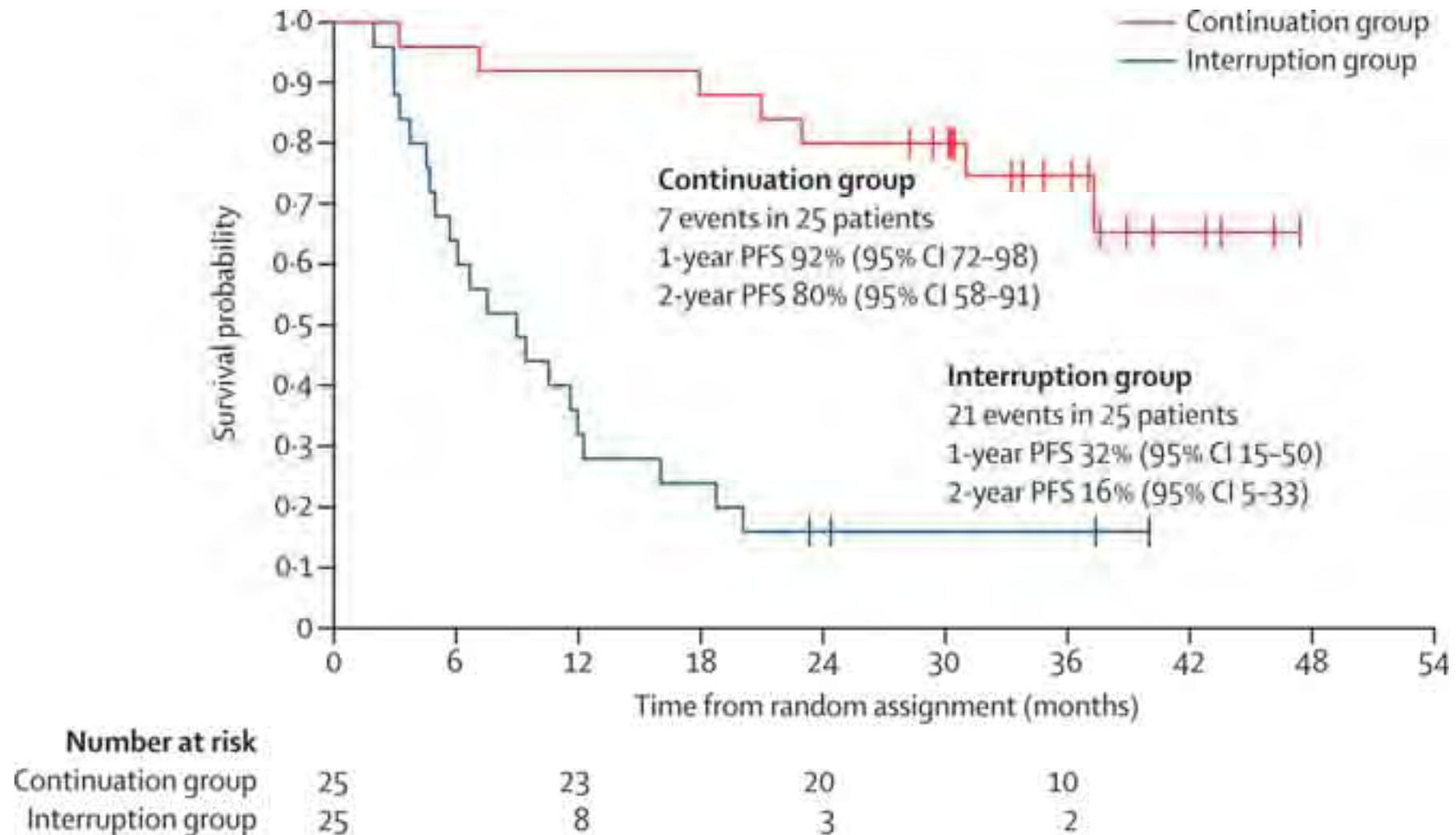
# **Aderenza al trattamento**

# **Studio BFR14**

## **Imatinib intermittente vs in continuo**

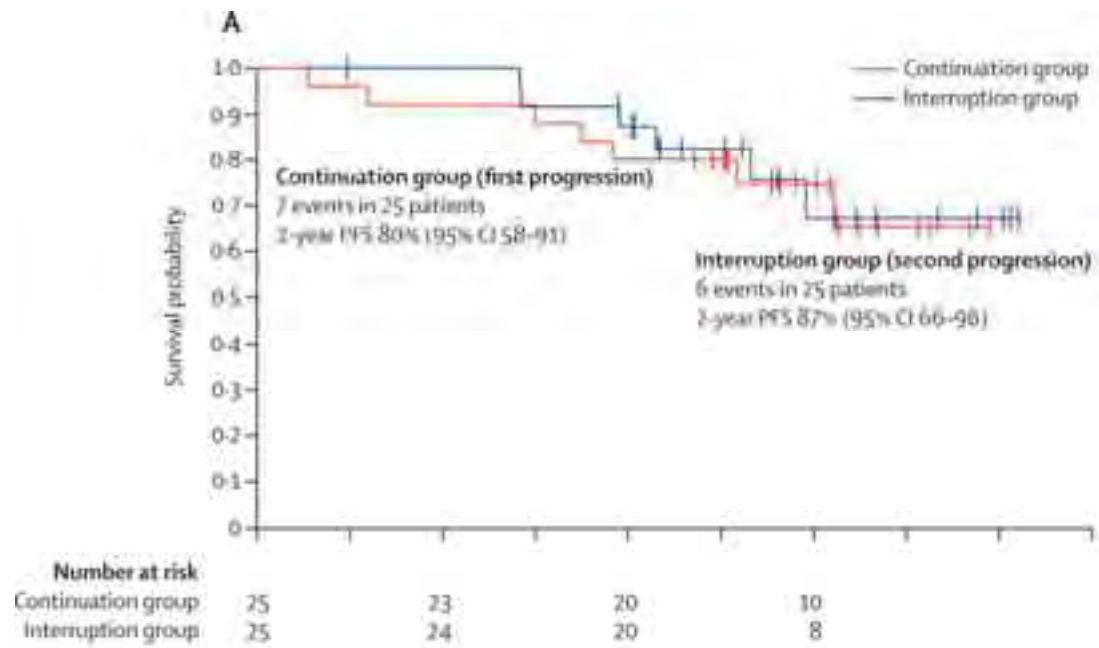
- Interruzione a 1 anno vs in continuo: PD 81% vs 31% (TTPm 6,1 mesi); 92% ha risposto di nuovo alla ripresa di Imatinib;.
- Interruzione a 3 anni vs in continuo: PFS a 2 anni 16% e TTPm 9 mesi vs PFS a 2 anni 80% e TTPm non raggiunto. OS a due anni 92% nei due gruppi (FUm 35 mesi)
- Interruzione a 5 anni vs in continuo: 45% PD vs 0 (FU 12 mesi)
- Tempo di comparsa di resistenza secondaria e QoL: sovrapponibili

# BFR14. PFS dopo 3 anni

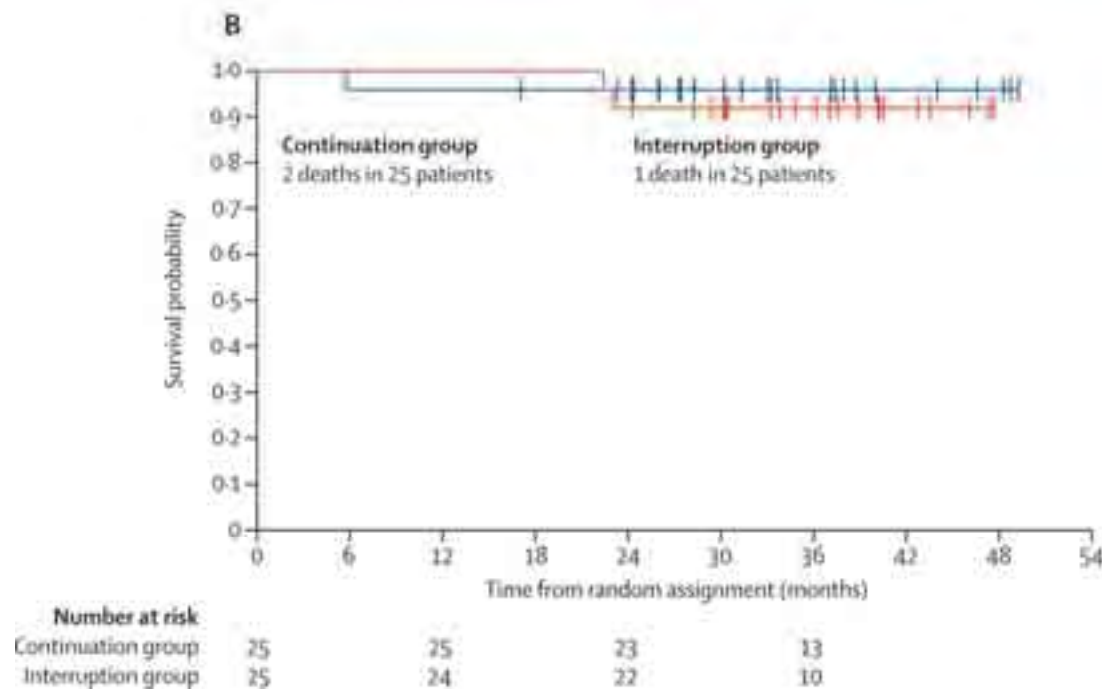


# Studio BFR14

## A. Resistenza secondaria



## B. OS





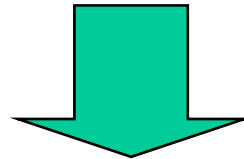
# Aderenza al trattamento

- Studio su 24 mesi: aderenza del 100% al trattamento nel 50% dei pazienti; persistenza media in trattamento 255 giorni
- Studio su 12 mesi: aderenza completa 75%; interruzione per almeno 30 gg consecutivi 28% dei pazienti

Feng et al. J Clin Oncol. 2006; 24:6038 - Tsang et al. J Clin Oncol. 2006; 24:6119

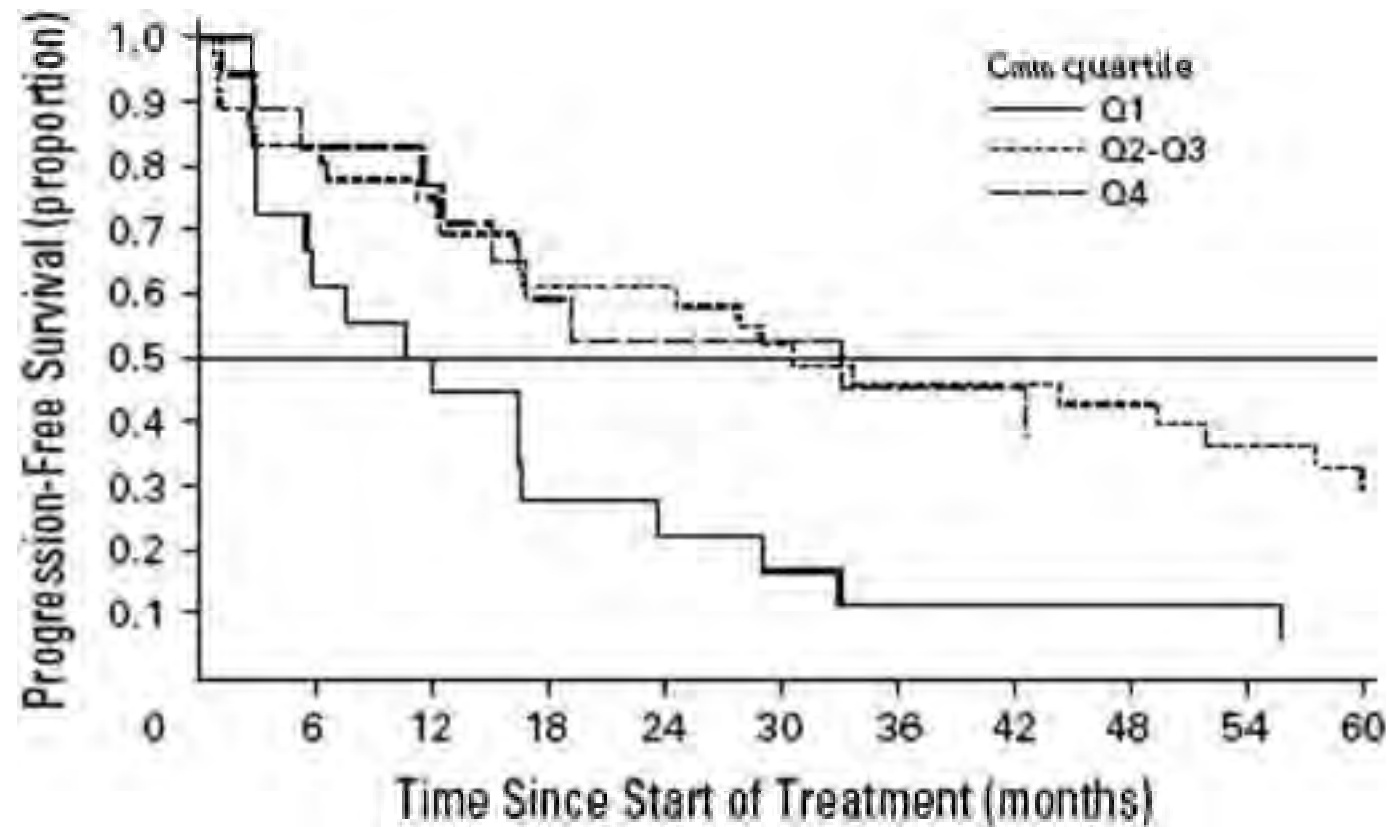
# Livello ematico di Imatinib (LEI)

- TTPm 11,3 mesi se LEI < 1100 ng/ml vs 30 mesi se LEI > 1100 ng/ml
- Beneficio clinico 67% se LEI < 1100 ng/ml vs 100% se LEI > 1100 ng/ml



Livelli < **1100 ng/ml** sono associati a minor numero di risposte oggettive e più rapida comparsa di progressione di malattia

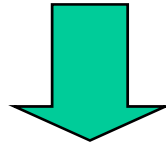
# LEI: effetto su PFS (studio B222)



# Aderenza al trattamento

Interruzione → ripresa/progressione di malattia

Bassi livelli sierici → progressione di malattia



Controllo della tossicità

# Gestioni principali tossicità da TKI

- Edema periorbitario → diuretici in casi gravi
- Edema generalizzato → diuretici, interruzione
- Incremento ponderale (3 kg/sett.) → ridurre NaCl
- Diarrea → modificazione della dieta; antidiarroici
- Nausea/ vomito → assumere durante il pasto principale; dividere in due la dose; antiemetici
- Crampi/mialgie → aumentare assunzione di liquidi, supplemento di calcio e magnesio, chinino solfato, FANS
- Rash cutanei lievi/moderati → antistaminici, steroidi topici
- Rash cutaneo severo → interrompere, cortisonici orali (prednisone 1 mg/Kg, da ridurre fino a 20 mg/die); antistaminici; re-introduzione graduale se non alternative

# Gestioni principali tossicità TKI

- Fatigue → escludere anemia, ipotiroidismo, cause metaboliche e cardiache, psicostimolanti (dubbi risultati)
- Aumento transaminasi → evitare alcol e paracetamolo, ricerca cause di epatopatia, ECT epatica. Ridurre la dose per tox G2; sospendere per tox G3; dose inferiore quando trans < 2,5 x; cauta risalita; steroidi.
- Anemia → controllo ferro, ferritina, B12 e folati; per Hb < 10 g/dl considerare EPO o trasfusione
- Neutropenia → interruzione per  $N < 1 \times 10^9/L$ . Riduzione dose per ripetuti episodi
- HFS → interruzione, pomate cheratolitiche, protezioni, antidolorifici

# Gestioni principali tossicità TKI

- Ipertensione → meglio ACE-I o sartani che diuretici o betabloccanti; attenzione allungamento PR; evitare diltiazem e verapamil. Per ipertensione grave è necessaria sospensione
- Cardiotossicità → monitorare FE in pazienti cardiopatici; trattare cardiopatia congestizia (diuretici/ACE-I), sospendere se FE < 50%; considerare dasatinib o nilotinib
- Emorragia → cutanea non richiede interruzione; sanguinamento della lesione: avvertire il paziente del rischio (prime 4-8 settimane)
- Ipotiroidismo → dosaggio TSH ogni 2 mesi (sunitinib); levotiroxina; Imatinib aumenta il metabolismo di levotiroxina

# Interazioni tra farmaci e TKI in GIST

Classe	Farmaco	Effetti su I./S
CYP 450 3A4 inibitore	Aprepitant, keto- vorico-itraconazolo, sinvastatina, antivirali, ciclosporina, succo uva	Aumenta concentrazione sierica
CYP 450 3A4 induttore.	Desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital	Diminuisce concantrazione sierica
Altri farmaci	Paracetamolo, warfarin, alprazolam, calcio antagonisti	Vari

Da Joensuu et al. Cancer Treat Rewt. 2011; 37:75.

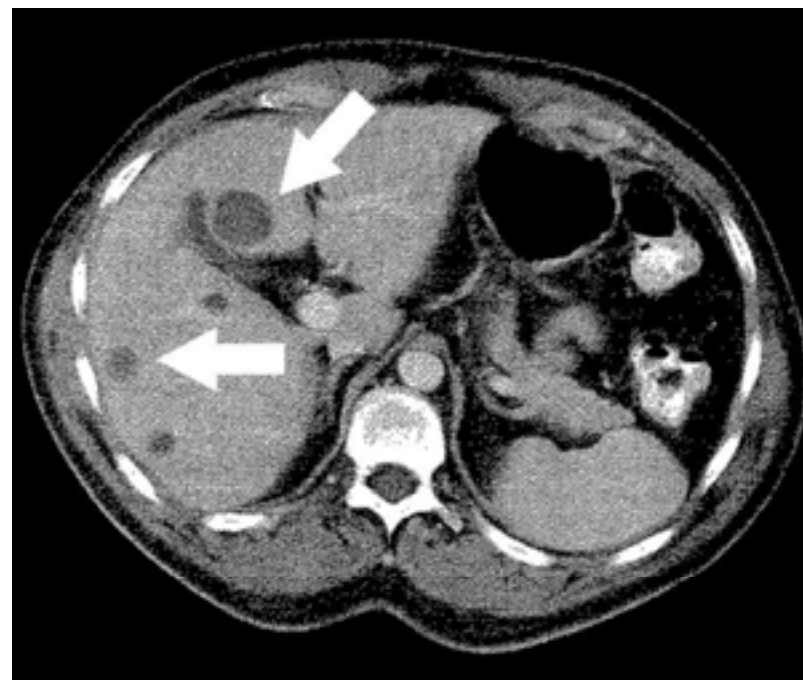
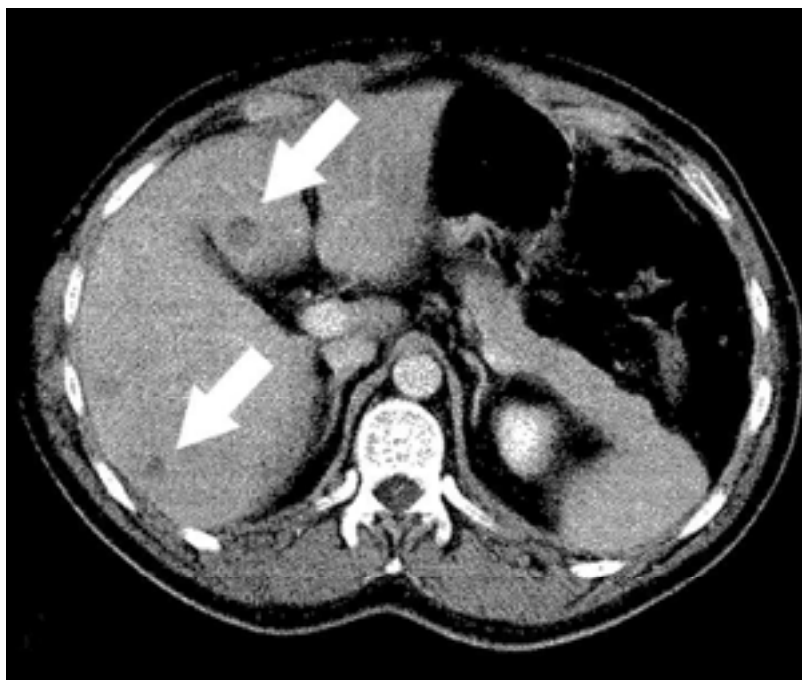


# **Progressione di malattia**

# Progressione di malattia

- La maggior parte dei pazienti che rispondono avrà progressione di malattia (TTPm 2 anni)
- Nella maggior parte dei casi la progressione è dovuta a 2° mutazione resistente a Imatinib (acquisita? selezionata?)
- La 2° mutazione riguarda più frequentemente gli esoni 13,14 e 17 cKit; possono coesistere diverse mutazioni secondarie nello stesso paziente
- Nel 81% dei casi si manifesta come comparsa di un nodulo dentro una lesione in risposta

# Progressione?



# Nodulo dentro una lesione



# Aumento della dose

- 400→ 800 mg: 27% SD e 2,3% RP; PFS 81 gg; 18% liberi da progressione a 1 anno
- Aumento delle tox G3 G4; 60% riduzione dose; 60% interruzione.

Zalkberg et al. 2005. Eur J Cancer; 41:1751.

# **Sunitinib**

Multitarget TKI: KIT, VEGF 1-3, PDGFr  
alfa e beta, RET, CSF-1r, FLT3r.

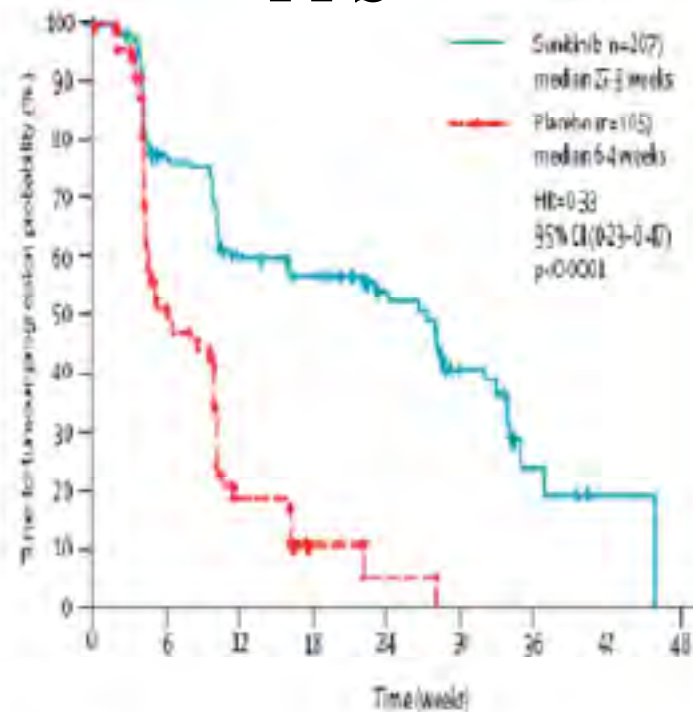
# **Sunitinib in malattia avanzata: studi clinici**

- Studio di fase I/II: beneficio clinico nella maggior parte delle mutazioni di KIT: RR 58% esone 9, 56% WT e PDGFRalfa, 34% esone 11. PFS e OS meglio esone 9 e WT vs esone 11.
- Studio di fase III: 50 mg/die 4 sett. sì/2no; TTP 27,3 vs 6,4 settimane, RR 7%, SD 58%.
- Studio di fase II 37,5 mg/die PFS 34 sett. OS 107 set. 13% PR; SD > 24 set. 40%

Heinrich et al. J Clin Oncol 2006; 24(18S) - Demetri et al. Lancet 2006; 368:1329 – George et al. Eur J Cancer 2009; 45:1959.

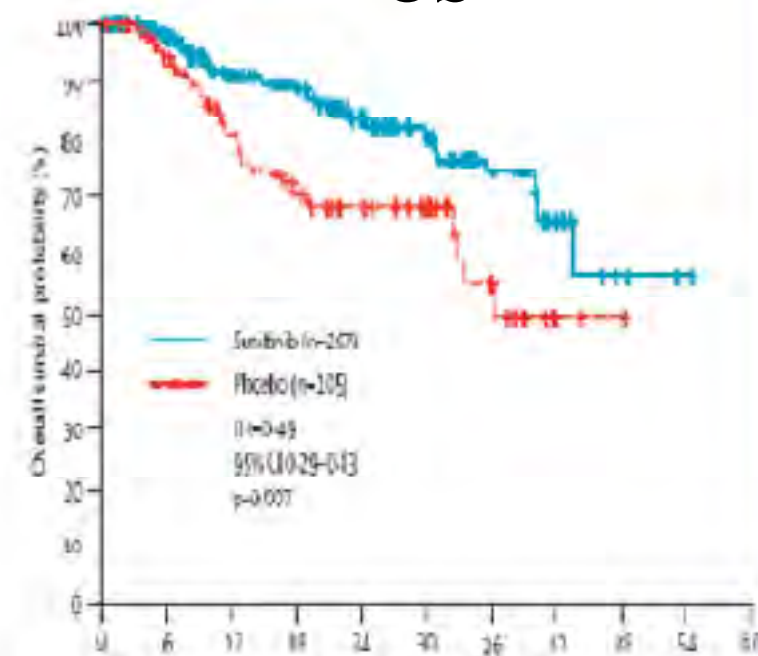
# Sunitinib migliora PFS e OS rispetto al placebo

PFS



Number at risk									
Sunitinib	107	106	87	53	34	11	5	1	0
Placebo	105	96	9	2	1	0	0	0	0

OS



Number at risk										
Sunitinib	207	197	111	97	71	50	31	11	3	1
Placebo	105	85	57	43	31	22	13	3	1	0

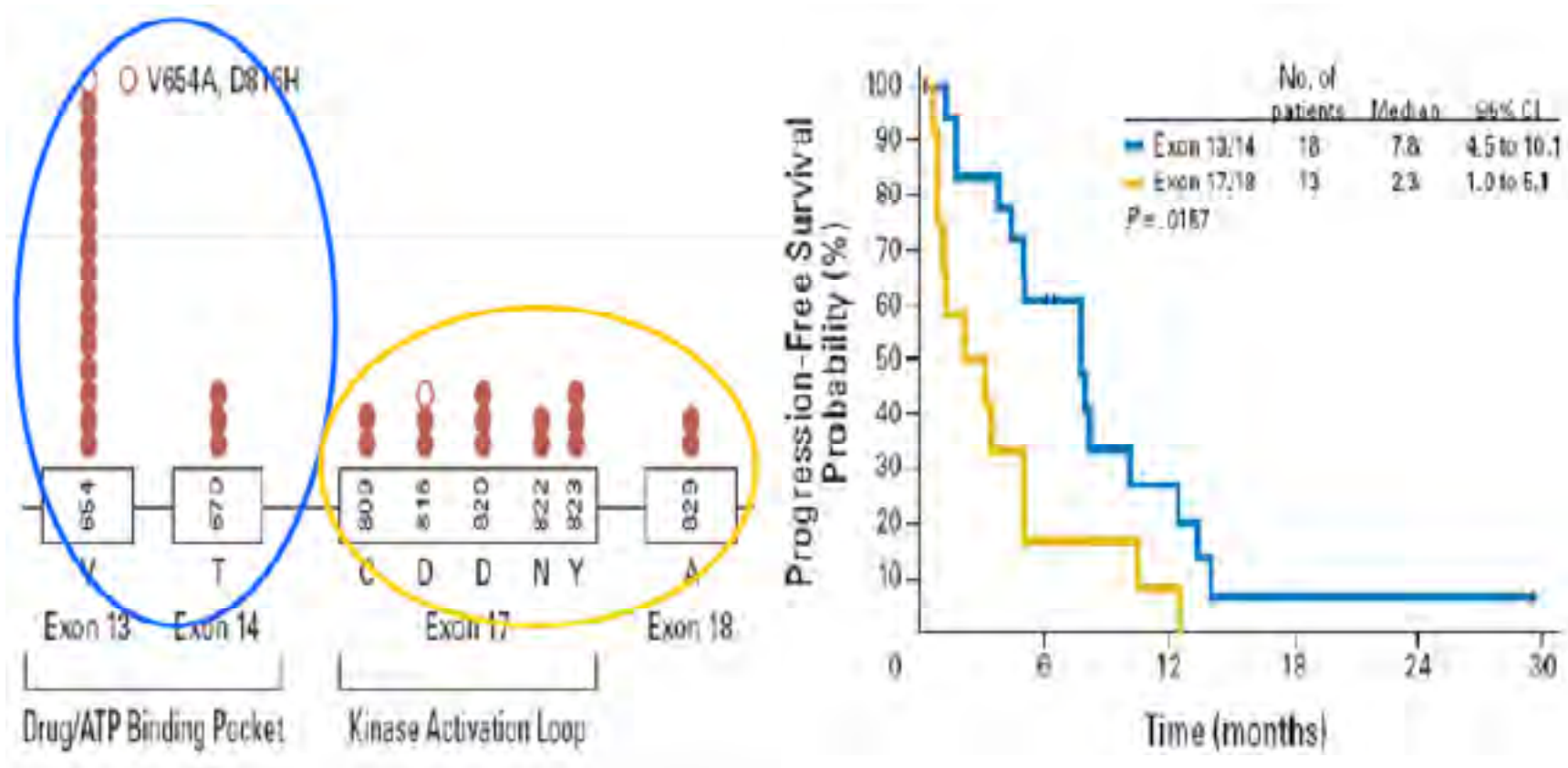
Demetri et al. Lancet. 2006; 368:1329.



# Efficacia di Sunitinib sulle mutazioni secondarie

Sito della mutazione

Progression Free Survival



Heinrich et al. J Clin Oncol. 2006; 26:5352-59

# **Trattamento locale nella malattia in progressione**

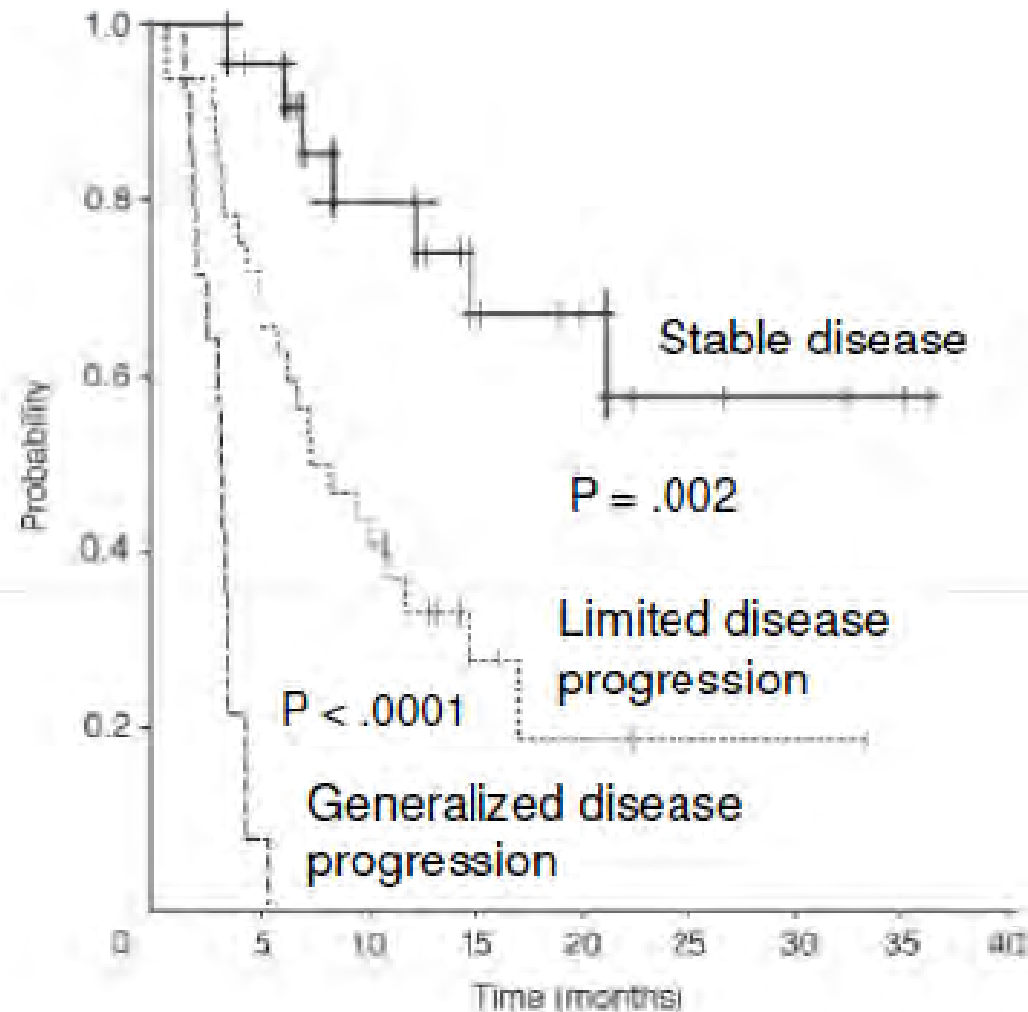
- Chirurgia nella progressione (focale)
- Chirurgia palliativa
- Radiofrequenze
- Chemioembolizzazione

# Chirurgia nei GIST in progressione

	NED dopo chirurgia	PFS a 1 anno
Malattia stabile in risposta	78%	80%
Progressione focale o limitata	25%	33%
Progressione multifocale o generalizzata	7%	0

Rault et al. 2006. J. Clin. Oncol; 24:2325.

# Chirurgia nei GIST in progressione con Imatinib. PFS



# Linee guida – II linea

- NCCN 2010 → incremento dose di Imatinib se tollerata; Sunitinib (50 mg/die) a progressione; arruolamento in studi clinici a progressione dopo imatinib e sunitinib
- ESMO 2010 → aumento dose di Imatinib a 800 mg se tollerata o passare a Sunitinib; arruolamento in studi clinici a progressione dopo imatinib e sunitinib

**Secondo tumore**

# **Secondi tumori (non sindromici) in GIST - Importanza del fenomeno**

- Pazienti in età medio/avanzata
- Terapia protratta (50% > 5 anni)
- Rischio di confondere il secondo tumore o sue MTS con PD del GIST
- Problemi nel combinare le terapie
- Possibili terapie di associazione

# Tumori maligni associati a GIST 1

- Carcinoma renale
- Carcinoma della prostata
- Adenocarcinoma gastrico
- Carcinoma dell'esofago
- Carcinoidi GI
- MALT
- Adenocarcinoma del pancreas
- HCC
- Carcinomi occulti
- Carcinoma neuroendocrino del polmone
- SCLC
- Carcinoma mammario
- Carcinoma dell'endometrio
- Carcinoma rettale
- Carcinoma del colon
- Carcinoma ovarico



# Tumori maligni associati a GIST 2

- Plasmacitoma
- B-cell NHL di alto grado
- CML
- Mieloma multiplo
- Melanoma
- Carcinoma midollare della tiroide
- Seminoma
- STS/bone sarcoma
- Neuroblastoma

# **Tumori maligni associati a GIST : dati di letteratura 1**

- Casistiche mono-istituzionali o case report
- Più spesso il GIST è riscontrato in pazienti già affetti da altri tumori
- Più spesso si tratta di GIST gastrici a rischio basso/molto basso (microGIST riscontrati in 33% di persone di età media/avanzata)

Gonçalves et al. 2010. Surg Oncol; 19:e140-143

Pandurengan et al. 2010. Ann Oncol; 21: 2107-2111

Kalender et al. 2007. Onkologie; 30:568-570

# **Tumori maligni associati a GIST**

## **dati di letteratura 2**

- Secondo tumore nel 13-20% di pazienti con GIST
- Più spesso si tratta di uomini (?) e di età avanzata (66 vs 53 anni)
- Soprattutto tumori epiteliali (tratto gastroenterico e prostata)

# Farmaci antitumorali associati a Imatinib

- Docetaxel
- Paclitaxel
- Doxorubicina
- Mitoxantrone
- Capecitabina
- Carboplatino
- Cisplatino
- Gemcitabina
- Vincristine
- Irinotecan
- Temozolamide
- Melphalan
- Chlorambucil
- INF-alpha
- ABVD (!)
- Citarabina
- Daunorubicina
- Fludarabina
- Hydroxyurea
- Rituximab
- Bevacizumab
- Erlotinib
- Everolimus
- Sirolimus

# **Studi di combinazione di Imatinib con altri farmaci**

- Studi di fase I (con cisplatino/irinotecan in SCLC; con capecitabina in tumori solidi; con gemcitabina in tumori solidi e mesotelioma; con gemox in carcinoma del pancreas)
- Studi di fase II (con docetaxel nel carcinoma mammario)

# Cosa emerge

- La maggior parte degli studi è condotta su tumori non GIST
- Tossicità sommatorie che richiedono riduzione delle dosi
- Osservati effetti sinergici
- Possibili problemi con i farmaci che utilizzano la via del CYP3A4 (es irinotecan/desametasone)
- Possibili vie metaboliche alternative (docetaxel)
- Scarsi dati sul timing

# Possibili filoni di studio

- Casualità o causalità?
  - Studi epidemiologici
  - Studi di biologia molecolare (carcinoma renale)
- Studi di fattibilità di associazioni  
Imatinib/chemioterapici

**Grazie**