

專題演講

Avapritinib 用於具 PDGFRA 外顯子 18 突變且無法手術或已轉移之 胃腸道基質瘤

葉俊男教授 (林口長庚醫院外科部) 2020年11月14日演講

胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor; GIST) 是最常見的消化道間質細胞腫瘤佔 80%，病人平均年紀為 60 歲^{1,2}，男女患病率相等^{1,2}，主因是 KIT 或 PDGFRA 基因突變所導致²。臨床上約 35% 的病人為轉移性 GIST³，目前的第一線藥物為 imatinib²，第二及三線藥物則為 sunitinib 及 regorafenib⁴，但對於 PDGFRA D842V 突變型病人，過去並無效果較佳的藥物⁵。

過去對於 PDGFRA D842V 突變型的 GIST 無有效藥物可治療

轉移性 GIST 的治療主要透過各線藥物延長病人的存活並提高客觀反應率與無惡化存活率 (progression-free survival; PFS)，較少針對不同突變基因分類治療，對於 PDGFRA D842V 突變型病人無有效的治療藥物⁵，第一線治療 imatinib 無法減少突變基因增生⁶，也無提高客觀反應率和存活率的效果⁷。

由於基因型的不同會影響藥物治療效果，最新的 (2020年) NCCN 與 ESMO 治療指引對於需要用藥的轉移性 GIST 患者，建議對 KIT 與 PDGFRA 基因進行檢測，將病人分類給予不同治療^{8,9}。GIST 的檢測方式包含 PCR、NGS 及 ctDNA^{10,11}。若無法以分子檢測直接鑑別 PDGFRA 基因型，也能透過如：腫瘤位置在胃⁶、具有類上皮細胞 (epithelioid) 表現型⁶、使用 imatinib 仍快速惡化⁷及以免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry; IHC) 判讀 KIT 為陰性¹²的病人，加以懷疑並配合基因檢測來確認是否 PDGFRA 基因突變的病人群。

Avapritinib (BLU-285) 對 GIST 治療帶來的突破

Avapritinib 的出現改變了 GIST 治療現況，avapritinib 為對 KIT 與 PDGFRA 基因具高效力及高選擇性的抑制劑^{13,14}。動物模式研究顯示，avapritinib 在 30mg/kg QD 的劑量下對於 exon 11/13 及 11/17 突變型 GIST 具有使腫瘤消退的效果¹³。臨床試驗的成果分述如下：

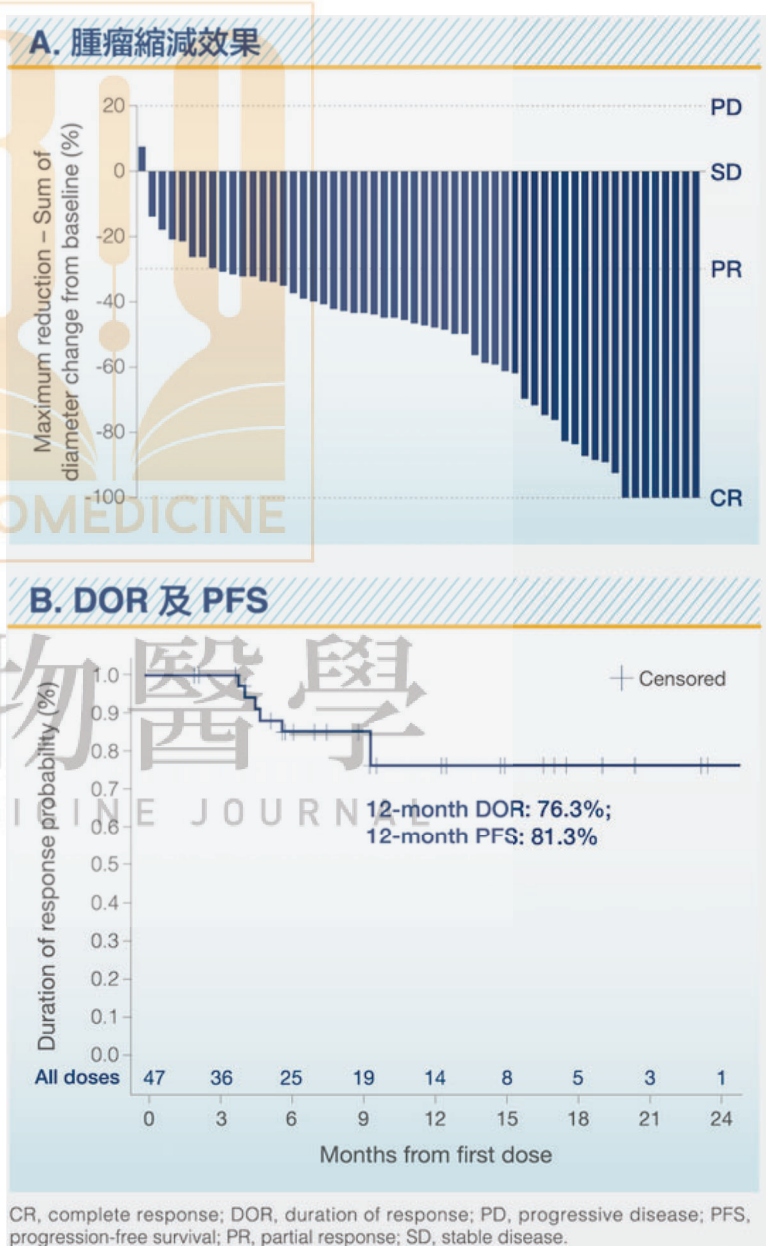
NAVIGATOR Avapritinib 用於 KIT/PDGFR 突變型 GIST 之第一期臨床試驗¹⁴

NAVIGATOR 為多中心、開放標籤的第一期臨床試驗，診斷為 GIST 且經 ECOG 日常體能狀態 (performance status; PS) 評分為 0-2 分的病人口服 300 mg 或 400 mg avapritinib，每日一次，主要研究終點為整體反應率 (overall response rate; ORR)，定義為達到完全緩解 (complete response; CR) 與部分緩解 (partial response; PR) 的病人比例，次要終點為緩解持續時間 (duration of response; DOR)。

試驗分為兩部分，第一部分 (n =46) 為劑量增量期，待 avapritinib 的劑量增加至第二期試驗所建議的劑量後，進入第二部分劑量擴展期，此期納入更多受試者 (n = 231)，包含 PDGFRA D842V 突變型及具其他突變且單獨使用 imatinib 或加上其他二、三線藥物仍惡化的病人。Avapritinib 持續治療直到發生疾病進展或病人無法耐受為止。

由各項結果可見 avapritinib 的療效良好，98% 的 PDGFRA D842V 突變型 GIST 患者的腫瘤縮減 (圖一 A)，ORR 達 84%，DOR 達 12 個月的病人比例為 76.3%，12 個月時的 PFS 為 81.3% (圖一 B)。對於曾接受其他線藥物治療的病人族群，腫瘤縮減的病人比例也可達 60-78%。在安全性方面，大多數副作用為一、二級，而發生率 ≥2% 的三、四級副作用包含貧血、虛弱、低血磷症、膽紅素上升、白血球數下降與腹瀉等。

圖一、Avapritinib 用於 PDGFRA D842V GIST 患者的治療效果



長期療效與耐受性結果也於 2020 年 ESMO 年會上發表。在所有劑量下的 ORR 為 91%，在 300/400 mg 劑量下的 DOR 中位數為 22 個月、PFS 中位數為 24 個月¹⁵。基於上述令人振奮且深具信心的研究結果，FDA 於 2020 年 1 月核准 avapritinib 用於治療攜帶 PDGFRA exon 18 突變 (包括 PDGFRA D842V 突變) 的不可手術切除或轉移性 GIST 成人患者。

Avapritinib 用於治療 GIST 的其他臨床試驗 VOYAGER¹⁶與 COMPASS-2L

VOYAGER 試驗為開放標籤、隨機分配的第三期臨床試驗，將轉移性和/或無法手術切除之 GIST 病人以 1:1 隨機交叉分配投予 avapritinib 300 mg QD 或 regorafenib 160 mg QD (3 weeks on/1 week off)。收案族群的基因突變型主要為非 KIT exon 17 與 PDGFRA exon 18 的其他突變型 (59%)、KIT exon 17 (不包含 V654A 或 T760I)(23%)及 KIT V654A 或 T760I (14%)，其中 PDGFRA D842V 僅占 3%，且有交叉試驗設計，允許 regorafenib 組病人於疾病進展時改接受 avapritinib 治療。結果顯示，此未經篩選的族群雖然在 PFS 結果方面兩組無統計差異，但 avapritinib 組仍有較高的 ORR (17.1% vs 7.2%)。

先前的研究觀察到 avapritinib 對 KIT V654A/ T670I 陰性的族群特別有效，另一第三期臨床試驗 COMPASS-2L 便針對這群病人比較 avapritinib 與 sunitinib 二線治療的效果，目前試驗尚在進行中。

結語

PDGFRA D842V 突變型 GIST 病人無法獲益於 imatinib 的治療，avapritinib 的出現提供了 PDGFRA 與 KIT 突變型病人的治療新選擇。第一期臨床試驗 NAVIGATOR 結果可看出，avapritinib 對於 PDGFRA D842V 突變型病人有良好的 ORR 跟臨床獲益率 (clinical benefit rate; CBR)，且無嚴重副作用。期待未來累積更多的研究後，avapritinib 有望成為 PDGFRA D842V 突變型 GIST 的標準治療藥物。

參考文獻

1. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies.

- Cancer Epidemiol. 2016 Feb;40:39-46. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.031. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26618334.
2. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):3-14. doi: 10.1007/s10120-015-0526-8. Epub 2015 Aug 15. PMID: 26276366; PMCID: PMC4688306.
 3. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2018 Dec;19(8):586-601. doi: 10.1080/15622975.2017.1285050. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28264635.
 4. Serrano C, George S. Gastrointestinal Stromal Tumor: Challenges and Opportunities for a New Decade. *Clin Cancer Res*. 2020 Oct 1;26(19):5078-5085. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1706. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601076.
 5. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, Zhu XJ, Schmidt-Kittler O, Wilson D, Wilson K, DiPietro L, Zhang Y, Brooijmans N, LaBranche TP, Wozniak A, Gebreyohannes YK, Schöffski P, Heinrich MC, DeAngelo DJ, Miller S, Wolf B, Kohl N, Guzi T, Lydon N, Boral A, Lengauer C. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. *Sci Transl Med*. 2017 Nov 1;9(414):eaa01690. doi: 10.1126/scitranslmed.aao1690. PMID: 29093181.
 6. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J, Heinrich MC. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 10;23(23):5357-64. doi: 10.1200/JCO.2005.14.068. Epub 2005 May 31. PMID: 15928335.
 7. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, Emile JF, Duffaud F, Martin-Broto J, Landi B, Adenis A, Bertucci F, Bompas E, Bouché O, Leyvraz S, Judson I, Verweij J, Casali P, Blay JY, Hohenberger P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res*. 2012 Aug 15;18(16):4458-64. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3025. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22718859.
 8. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Apr;8 Suppl 2(0 2):S1-41; quiz S42-4. doi: 10.6004/jnccn.2010.0116. PMID: 20457867; PMCID: PMC4103754.
 9. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Pantaleo

- MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv68-iv78. doi: 10.1093/annonc/mdy095. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv267. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct;29 Suppl 4:iv267. PMID: 29846513.
10. Wang Y, Call J. Mutational Testing in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Curr Cancer Drug Targets.* 2019;19(9):688-697. doi: 10.2174/1568009619666190326123945. PMID: 30914028.
11. Martin-Broto J, Martínez-Marín V, Serrano C, Hindi N, López-Guerrero JA, Bisculua M, Ramos-Asensio R, Vallejo-Benítez A, Marcilla-Plaza D, González-Cámpora R. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP-SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis. *Clin Transl Oncol.* 2017 May; 19(5):536-545. doi: 10.1007/s12094-016-1581-2. Epub 2016 Dec 9. Erratum in: *Clin Transl Oncol.* 2017 May;19(5):650. Bisculua M [added]. PMID: 27943096.
12. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* 2004 Jul;28(7):889-94. doi: 10.1097/0000478-200407000-00007. PMID: 15223958.
13. Evans E. American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 1-5, 2017; Washington, DC.
14. Heinrich M, et al. Presented at: Connective Tissue Oncology Society 2018 Annual Meeting; November 14-17, 2018; Rome, Italy. Abstract 3027631.
15. Jones RL, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020.
16. Available at: <http://ClinicalTrials.gov>. (Accessed in August 27, 2018).