

Gastrointestinálne stromálne tumory žalúdka (GISTu)

MUDr. Iveta Andrežálová Vochyanová

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Gastrointestinálne stromálne tumory predstavujú raritné tumory, ktoré sa vyskytujú vo svalovej vrstve zažívacieho traktu. Imatinib je považovaný za štandardnú prvotnú systémovú terapiu pacientov s pokročilými GIST-mi. Prerušenie liečby imatinibom súvisí s vyšším rizikom rýchlej progresie ochorenia. Imatinib predlžuje prežívanie bez recidívy po chirurgickej resekcii operabilných GIST-ov. Údaje z molekulovej patológie ukázali, že niektoré mutácie v KIT protoonkogéne u pacientov zvyšujú riziko metastázovania, a tieto nádory ukazujú slabú alebo žiadnu odpoveď na imatinib. Sú dostupné účinné druho- a treťo- líniové liečby.

Kľúčové slová: gastrointestinálny stromálny tumor, imatinib, mutácie onkogénov.

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs)

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) represent a rare tumor entity that occurs in the muscular layer of the digestive tract. Imatinib is considered the standard first – line systemic treatment for patients with advanced GISTs. The interrupting imatinib is associated with a high risk of rapid disease progression. Molecular pathology data show that certain mutations in the KIT proto-oncogene put patients at an increased risk for metastases and such tumors show a poor or no response to imatinib. Effective second – line or third – line therapy become available.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors, imatinib, mutations in proto – oncogene.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (3): 124–128

Úvod

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST) sú mezenchymálne nádory tráviaceho traktu, ktoré vznikajú malígnou transformáciou prekursorov Cajalových intersticiálnych buniek. Tvoria 95 % všetkých mezenchymálnych nádorov žalúdka a 83 % všetkých mezenchymálnych nádorov tenkého čreva. Podľa topografickej lokality sa najčastejšie vyskytujú v žalúdku (60 %), v tenkom čreve (25 – 30 %), v hrubom čreve (10 %), rekte (1,5 %), zriedkavé sú GIST mezenteria a omenta (7 %) a ezofagu (5 %). Nilsson v roku 2005 uvádza rozdielnú incidenciu GIST-ov, približne 6 – 15 novodiagnostikovaných pacientov na milión obyvateľov, avšak pri autopsii je incidencia GIST-ov niekoľkokrát vyššia (2 prípady na 1 000 pitvaných osôb) (1).

GIST-y sa vyskytujú rovnako u oboch pohlaví, nie je známy najvyšší výskyt v niektorej vekovej skupine pacientov, avšak stúpa po 50 roku života. Približne polovica pacientov má pri iniciálnom stanovení diagnózy metastatické ochorenie. U dospelých sa často vyskytujú mikroskopické gastrointestinálne stromálne tumory (mikroGIST-y) veľkosti od 0,1 – 1 cm. Sú lokalizované najmä v proximálnej časti žalúdka a zriedkavo v anтре žalúdka. Pacienti s mikroGISTom sú asymptomatickí. Pri pitve 98 osôb starších ako 50 rokov (22,5 %) sa našli primárne mikroskopické GISTy žalúdka veľkosti 0,1 – 1 cm u 22 osôb. Podobne u pacientov s primárnym karcinómom

žalúdka sa môže súčasne vyskytnúť primárny mikroskopický GIST žalúdka (35 % pacientov s karcinómom žalúdka) (2 – 3). Mikroskopické GIST mimo žalúdka sa nevyskytujú.

Klinické symptómy ochorenia a diagnostické postupy

GIST žalúdka metastázujú do heparu a peritonea alebo mezenteria, zriedka postihujú lymfatické uzliny. Mnohopočetné alebo solitárne metastázy sa výnimočne vyskytnú v pľúcach, skelete, meningoch. Symptómy ochorenia sú nešpecifické. Pacienti s GIST-om žalúdka udávajú abdominálny dyskomfort, algický abdominálny syndróm, úbytok hmotnosti a slabosť spôsobenú anémiou pri chronickom krvácaní. Diagnostický postup je rôzny podľa primárnej lokality a veľkosti ochorenia. GIST-y sa môžu prejaviť ako drobné noduly ≤ 2 cm v ezofagu, žalúdku alebo duodene a endoskopická biopsia je ťažká. Vzorku materiálu na histologické vyšetrenie je možné odobrať pri laparotómii alebo laparoskopii. Nádor žalúdka menší ako 2 cm patrí do skupiny s nízkym rizikom metastázovania, preto klinický význam diagnostiky a excízie je veľmi diskutabilný. Pacienta s GIST-om žalúdka ≤ 2 cm je vhodné vyšetriť gastroendoskopickým ultrasonografom a posúdiť rozsah ochorenia. V prípade lokalizovaného ochorenia nie je potrebný ďalší liečebný postup (13). Zobrazovacie vyšetrenia ako je CT vyšetrenie hrudníka, abdo-

menu a panvy pomôžu posúdiť veľkosť tumoru a lokality metastatického postihnutia aj u asymptomatických pacientov s GISTom > 2 cm. 80 % pacientov s GIST-om už po niekoľkých týždňoch odpovedá na liečbu imatinibom, avšak rozsah ochorenia sa na CT vyšetrení nemení, eventuálne sa metastatické ložiska zväčšia a zmenia svoju štruktúru. Pozitronová emisná tomografia (PET) na začiatku liečby imatinibom vďaka vysokej senzitivite a špecifite pomáha stanoviť iniciálny rozsah metabolickej aktivity ochorenia a odpoveď pacienta na liečbu podľa poklesu hodnoty SUV < 2 (standard uptake value) pri kontrolnom vyšetrení. PET vyšetrenie má súčasne prediktívnu hodnotu. U pacienta liečeného imatinibom už od 14 do 40 dní môže byť prítomný pokles hodnoty SUV a pacient má priaznivú prognózu v porovnaní s pacientom bez poklesu hodnoty SUV. Dosať nie sú známe biomarkery, ktoré by pomohli stanoviť diagnózu alebo sledovať dynamiku liečebnej odpovede.

Gastrointestinálne stromálne tumory sú vretenobunkové, epiteloidné alebo zmiešané.

GIST-y majú charakteristické imunohistologické a molekulogenetické znaky. V 95 % exprimujú špecifický transmembránový CD 117 antigén nazývaný c-KIT receptor alebo receptor pre kmeňové bunky (stem cell factor – SCF). Okrem c-KIT receptora, nádorové bunky exprimujú PDGFR A (platelet derive growth factor alfa receptor – receptor pre rastový faktor trombocytov),

CD 34+ (70 – 80 %), SMA (*smooth muscle actin*) (30 – 40 %), desmín (1 – 2 %) a S 100 proteín (5 %). Bez ohľadu na to, či GIST má mutácie génu c-KIT alebo PDGFRA až 98 % GISTov exprimuje kalcium dependentný chloridový kanálový proteín – DOG 1 alebo theta izoformu protein kinázy C (n PKCe). Expresia DOG 1 pomáha diagnostikovať c-KIT negatívne GISTy. Všetky uvedené znaky majú diagnostický význam a predikujú liečebnú odpoveď ochorenia na multikinázové inhibitory.

Typickým znakom c-KIT onkogénu je mutácia prítomná u 80 % pacientov. Mutácia uvedeného génu je zväčša získaná počas života jedinca, čomu nasvedčuje skutočnosť, že hereditárne syndrómy s mnohopočetnými gastrointestinálnymi stromálnymi nádormi sú mimoriadne raritné. Mutácie c-KIT onkogénu 11 exónu, bodové mutácie alebo inzerciu, má 67 % pacientov. Táto skupina pacientov má najlepšiu prognózu, pretože liečba inhibítorom tyrozínkináz je najúčinnnejšie. Pacienti s KIT exón 11 deléciou majú horšiu prognózu. Mutáciu c-KIT 9 exónu má 10 % GIST-ov, mutácie onkogénu PDGFR A sú zriedkavé (5 % pacientov). 30 % pacientov má GIST bez mutácie c-KIT a PDGFR A (wild type) onkogén. GISTy s mutáciou D842V neodpovedajú na imatinib. Výskyt mutácií je rôzny podľa primárnej lokality tumoru. Len GIST žalúdka môže mať c-KIT exón 18 mutáciu a D842V mutáciu v PDGFR A.

Klasifikácia gastrointestinálnych stromálnych tumorov

Gastrointestinálne stromálne tumory delíme na včasné štádium a lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie. Na podklade Fletcherových údajov Národný zdravotnícky inštitút (NIH) delí pacientov s primárne lokalizovaným GIST-om po chirurgickej resekcií do rizikových skupín podľa pravdepodobnosti prežitia bez relapsu, ktoré závisí od niekoľkých faktorov. Medzi najdôležitejšie patria primárna veľkosť tumoru a mitotická aktivita pri histologickom vyšetrení (4 – 5). Pacienti s GIST-om sú zaradení do skupín s veľmi nízkym, nízkym, stredným a vysokým rizikom recidívy ochorenia. Inú možnosť delenia pacientov do prognostických skupín vypracovali Miettinen a Lasota. Vyplyva z analýz dvoch veľkých štúdií z **Armed Forces Institute of Pathology** (AFIP). V súbore AFIP autori analyzovali 1 765 pacientov s GIST-om žalúdka a duodena po kuratívnom operačnom zákroku. Podľa výsledkov 86 % pacientov s GIST-om žalúdka väčším > 10cm a/alebo vysokou mitotickou aktivitou $\geq 5/50$ HPF (*high power fields* – zorné polia pri väčšom zväčšení)

Tabuľka 1. Riziko recidívy GIST-u podľa lokalizácia nádoru, veľkosti a mitotickej aktivity.

Riziková skupina	Veľkosť nádoru	Počet mitóz
Veľmi nízke riziko	< 2cm	< 5 na 50 HPFs
Nízke riziko	2 – 5 cm	< 5 na 50 HPFs
Stredné riziko	< 5 cm	< 6 – 10 na 50 HPFs
	5 – 10cm	< 5 na 50 HPFs
Vysoké riziko	> 5cm	> 5 na 50 HPFs
	> 10 cm	akýkoľvek
	akýkoľvek	> 10 na 50 HPFs

relapsovalo počas 5 rokov sledovania. Na rozdiel od toho relapsovalo 3 % pacientov s GIST-om žalúdka s tumorom menším ako < 10 cm a/alebo nízkou mitotickou aktivitou (< 5 mitóz/50 HPF).

Medzi významné prognostické faktory patrí primárna lokalizácia GIST-u v tráviacom trakte. Dnes vieme, že lokalizácia tumoru má väčší klinický význam ako veľkosť tumoru. Pacienti s väčším GIST-om žalúdka majú lepšiu prognózu ako pacienti s menším GIST-om tenkého čreva alebo rekta. Gold a kolektív z **Memorial Sloan – Kettering Cancer Center** (MSKCC) vypracovali nový nomogram pre pravdepodobnosť prežitia pacienta bez recidívy po primárnej resekcií tumoru. Nomogram viac zodpovedá realite ako NIH a AFIP kritéria (5). Častejšie recidivujú pacienti s primárnymi tumorami vo funde žalúdka, gastroezofageálnej junkcii, v iných lokalitách tráviaceho traktu ako žalúdka a s nekrózou, ulceráciou, inváziou do mukózy steny tráviacej trubice v primárnom tumore (4 – 5). Podľa najnovších poznatkov je nepriaznivým prognostickým faktorom spontánna ruptúra GIST-u pred alebo počas operácie (6).

Prognostický význam bude mať mutačný typ a lokalita mutácie c-KIT onkogénu na jednotlivom kodóne, pretože uvedené faktory podmieňujú mitotickú aktivitu primárneho GIST-u a riziko recidívy ochorenia, ako aj odpoveď na liečbu imatinibom. Primárne GIST-y podľa molekulovo-genetického profilu majú rôzne mutácie c-KIT onkogénu. Niektoré mutácie KIT onkogénu ako mutácie exónu 9, delécia kodónu 557/558 alebo divoký wild- type status KIT onkogénu včas metastázujú a málo alebo vôbec neodpovedajú na liečbu imatinibom. Primárne rezistentné na liečbu imatinibom sú GIST-y s mutáciami onkogénu PDGFR A exónu 18 v kodóne D 842V (8).

Liečba primárne operabilných GIST-ov

Chirurgická liečba je jedinou kuratívnou liečbou pacienta s lokalizovaným GIST-om.

Optimálna chirurgická liečba GIST-u žalúdka a ďalších lokalít tráviaceho traktu, ktorá nie je viazaná na histologickú verifikáciu ochorenia kvôli zvýšenému riziku disseminácie ochorenia, je RO resekcia s odstránením celého tumoru a okolitého zdravého tkaniva. Lymfadenektómia pri operácii nie je potrebná, pretože GIST-y zriedka metastázujú do regionálnych lymfatických uzlín. Počas operačnej revízie chirurg má zhodnotiť, či má pacient prítomné noduly na peritoneu a vykonať lokálnu peritonektómiu, pretože GIST-y recidivujú na peritoneu a v hepate. Prežívanie pacientov nepriaznivo ovplyvňuje spontánna ruptúra alebo ruptúra tumoru počas operácie. Otázne je či tumory s perforáciou počas operácie sa môžu považovať za metastatické. Všetky tumory ≥ 2 cm by mali byť resekované. Ak mal pacient mikroskopicky pozitívne resekčné línie (R1 resekcia) má byť reoperovaný. Je niekoľko úskalí pri indikácii na reoperáciu pacienta. Napríklad miesto pôvodného nádoru už nemusí byť zistené alebo operácia môže mať funkčné následky pre pacienta. Druhou závažnou otázkou je, ako pristupovať k pacientovi s GIST-om po resekcií, ak má nízke riziko recidívy ochorenia. U tejto skupiny pacientov nie je zrejmé, či pacienta treba reoperovať. Zatiaľ nie je známe či R1 resekcia v porovnaní s R0 resekciou ovplyvní celkové prežívanie pacienta s GIST-om s nízkym rizikom recidívy ochorenia.

Neoadjuvantná liečba a chirurgická liečba lokálne inoperabilného a metastatického GIST-u

V súčasnosti sa stáva dôležitou operačná liečba pacientov s iniciálne inoperabilným alebo metastatickým GIST-om, ktorí po cytoredukčnej liečbe môžu mať potenciálne operabilné metastázy. Chirurgický zákrok by mal byť realizovaný po 6 – 12 mesiacoch štandardnej liečby imatinibom, pretože vtedy očakávame maximálny liečebný účinok inhibítora tyrozínkinázy. Chirurgický zákrok predĺži prežívanie a čas do progresie ochorenia u pacientov s GIST-om a solitárnou metastázou. Môže zistiť len pseudoprogresiu ochorenia spôsobenú nekrózou a zakrvácaním do intraabdominálnych metastáz alebo redukovať masu nádorových buniek rezistentných na imatinib. Chirurgická liečba prináša benefit aj pacientovi s krvácaním z primárneho tumoru a s metastázami, ktoré spôsobujú obštrukciu orgánov alebo pacienta ohrozuje perforácia cystických zmien v metastatických ložiskách.

Raut a kolektív v roku 2006 uvádza podľa predbežnej analýzy, že po 1 roku liečby imatinibom pacienti s metastatickým GIST-om a následnej operácii majú o 19 % menšie riziko progresie

ochorenia v porovnaní so samotnou liečbou imatinibom (7). Ďalším potvrdením významu predoperačnej liečby imatinibom je výsledok štúdie RTOG 0132. Pacienti s lokálne pokročilým GIST-om alebo GIST-om so solitárnymi metastázami užívali 600 mg denne imatinibu počas 8 – 12 týždňov, následne boli operovaní a po operácii užívali 2 roky imatinib. Pacienti po predoperačnej liečbe absolvovali chirurgický zákrok a 77 % z nich malo R0 alebo R1 resekciu. Až 80 % pacientov preživalo 2 roky bez progresie ochorenia.

Z publikovaných výsledkov štúdie B2222, 5 rokov preživalo 25 % pacientov s metastatickým GIST-om, ktorí so stabilizáciou ochorenia počas liečby imatinibom podstúpili chirurgickú liečbu. Očakávajú sa výsledky EORTC štúdie, do ktorej sú zaradení pacienti s metastatickým GIST-om. Pacienti buď užívali 400 mg denne imatinibu a po 6 mesiacoch podstúpia metastazektómiu alebo užívali 400 mg denne imatinibu bez chirurgickej intervencie. V súčasnosti prebiehajú štúdie, ktorých cieľom je posúdiť, aký má vplyv včasná alebo odložená chirurgická intervencia na prežívanie bez progresie a celkové prežívanie pacienta s potenciálne operabilným metastatickým tumorom liečeného imatinibom alebo sunitinibom. Podľa ESMO odporúčaní z roku 2007 má byť pacient s recidívou alebo metastatickým GIST-om operovaný, ak je jeho ochorenie stabilizované alebo sa zmenší počas liečby inhibítorom tyrozínkinázy a môže absolvovať kompletnú resekciu. Ďalšiu skupinu tvoria pacienti s metastatickým ochorením, ktorí majú progresiu ochorenia len v jednej lokalite, ostatné metastatické ložiská sú stabilizované a počas predchádzajúcej liečby imatinibom mali regresiu ochorenia (14).

Liečba inoperabilných a metastatických GIST-ov

Podľa retrospektívnych analýz pred objavením imatinibu pacient s metastatickým GIST-om prežival priemerne 19 mesiacov. 2 roky preživalo 41 % a 5 rokov 25 % pacientov. V súčasnosti pacienti liečení prvým inhibítorom tyrozínkináz proteínu c-KIT onkogénu – imatinibom prežívajú priemerne 57 mesiacov (8). Výsledky troch štúdií B2222 s 147 pacientmi s GIST-om, štúdia Intergroup S 0033 s 746 pacientmi s GIST-om a EORTC 62005 s 946 pacientmi s identickým ochorením porovnali bezpečnosť a účinnosť imatinibu v rôznych dávkach (v prvej 400 mg/d vs. 600 mg/d a druhých dvoch 400 mg/d vs. 800 mg/d). Výsledky potvrdili, že 68 % pacientov odpovedalo na liečbu (PR + KR), 16 % malo stabilizáciu ochorenia (SD) a preživali priemerne 22 mesiacov bez progresie ochorenia a medián celkového prežívania bol 4,5 – 5 rokov.

Viac ako 60 % pacientov malo GIST-y žalúdka. V roku 2008 Blanke uviedol, že po 3 rokoch sledovania pacienti liečení imatinibom preživali rovnako bez progresie ochorenia a mali rovnaký benefit z liečby, či užívali 800 mg alebo 400 mg/d. Asi 1/3 pacientov po progresii ochorenia počas užívania 400 mg/d opäť odpovedali na vyššiu dávku 800 mg/d (9). Z metaanalýzy týchto štúdií vyplýva, že účinok liečby súvisí najmä s genotypom GIST-u a nie dávkou imatinibu. Na liečbu imatinibom odpovedalo 70 – 86 % pacientov s GIST-om c-KIT mutáciou exónu 11, 44 – 48 % s mutáciou exónu 9 a 44 % pacientov s GIST-om bez mutácie c-KIT (9). V súčasnosti je imatinib v dávke 400 mg/denno štandardným liekom pre liečbu pacienta s metastatickým a lokálne pokročilým GIST-om. Imatinib spôsobuje nauzeu, hnačky, edémy a zriedkavejšie únavu, anémiu, leukopéniu, kožný raš. V priebehu 3 – 4 týždňov vymiznú symptómy ochorenia, ale regresiu ochorenia môžeme pozorovať asi po 3 mesiacoch liečby, u časti pacientov až po roku. Hodnotiť účinok liečby GIST-ov podľa RECIST kritérií nie je optimálne, pretože liečebná odpoveď sa posudzuje nielen podľa veľkosti lézie, ale aj jej denzity. Pacienti s GIST-om môžu mať primárnu rezistenciu na imatinib. Sú to pacienti, ktorí progredujú počas prvých 3 mesiacoch liečby.

Kontinuálna liečba imatinibom

Význam kontinuálnej liečby pacienta s metastatickým a lokálne pokročilým GIST-om skúmala prospektívna randomizovaná štúdia BFR – 14. Pacienti buď užívali 400 mg imatinibu denne do progresie ochorenia alebo po úvodnej liečbe imatinibom prerušili liečbu a len pri progresii ochorenia sa opäť vrátili k identickej dávke imatinibu. Pri hodnotení výsledkov po 1 roku, 3 rokoch a 5 rokoch pacienti pri kontinuálnom užívaní lieku preživali dlhšie bez progresie ochorenia (PFS) ako pri prerušení liečby (po 1 roku PFS 18,0 vs. 6,1 mes., $p < 0,0001$).

Prerušenie liečby imatinibom po 5 rokoch zvýšilo riziko progresie ochorenia a sekundárnej rezistencie na imatinib. Významný faktor pri vzniku sekundárnej rezistencie na imatinib zohral čas, kedy došlo k progresii ochorenia po prerušení liečby. Pacienti, ktorí progredovali do 6 mesiacov od prerušenia liečby mali vyšší výskyt sekundárnej rezistencie na imatinib, ako sa očakávalo. Ďalšou dôležitou informáciou je vedieť, či títo pacienti relapsovali kvôli vzniku špecifických typov molekulárnych zmien v GIST-e, najmä zmeny na c – KIT onkogéne. Jednou z možností, ako predísť sekundárnej rezistencii na imatinib u GIST-ov je kontinuálne užívanie lieku, ktoré znižuje výskyt sekundárnej rezistencie.

Druhá línia a vyššie línie liečby metastatického a lokálne pokročilého ochorenia

V súčasnosti môže pacient s GIST-om po progresii na imatinibe užívať iný inhibítor tyrozínkinázy. Liekom voľby je sunitinib používaný pri GIST-e rezistentnom na imatinib alebo u pacienta netolerujúceho imatinib. V randomizovanej štúdii fázy III pacienti užívali sunitinib v dávke 50 mg/m² kontinuálne 4 týždne s 2 týždňovou prestávkou alebo placebo. Výsledky štúdie potvrdili dosiahnutý cieľ – predĺženie doby do progresie ochorenia. Pacienti s GIST-om liečení sunitinibom progredovali priemerne po 28 týždňoch liečby, avšak bez sunitinibu po 9 týždňoch. Len 7 % pacientov mal parciálnu remisiu ochorenia. Sunitinib spôsobuje hnačky, kardiálnu toxicitu, asténiu, hypothyroidizmus, hypertenziu, bronzovú farbu kože, artralgie, myalgie, leukopéniu, trombocytopéniu.

V liečbe imatinib – alebo sunitinib-rezistentného GIST-u zaujali svoje miesto nové lieky: nilotinib, sorafenib, masitinib a ďalšie. U pacientov s metastatickým a lokálne pokročilým GIST-om, ktorí progredovali po liečbe imatinibom a sunitinibom, počas užívania nilotinibu 10 % odpovedalo na liečbu a 37 % malo stabilizáciu ochorenia. Pacienti preživali bez progresie ochorenia 3 mesiace a medián celkového prežívania bol 34 týždňov. Nilotinib v dávke 400 mg 2 krát denne spôsobuje anorexiu, hnačky, abdominálne bolesti a má kardiálnu toxicitu (10). Registračná klinická štúdia však nepotvrdila benefit nilotinibu pre pacientov, ktorí majú ochorenie rezistentné na predchádzajúce lieky. Pacienti liečení nilotinibom nepreživali dlhšie bez progresie ochorenia v porovnaní s tými, ktorí boli na podpornej liečbe (16). Pacient s metastatickým GIST-om a progresiou ochorenia po liečbe sunitinibom by mal byť zaradený do klinickej štúdie alebo užívať nové kombinácie liekov (15). Klinická štúdia fázy II potvrdila prínos sorafenibu v dávke 2 x denne 400 mg u pacientov rezistentných na liečbu imatinibom, sunitinibom a nilotinibom. Pacienti po sorafenibe preživali bez progresie ochorenia 5,4 mesiacov a medián celkového prežívania bol 13 mesiacov. V súčasnosti existujú údaje o účinnosti masitinibu, everolimu, retaspimycinu (IPI-504) a ďalších liekov. Klinická štúdia fázy II French Sarcoma Group potvrdila prínos masatinibu v dávke 7,5 mg/kg denne u pacientov, ktorí neboli liečení imatinibom. Pacienti s metastatickým alebo lokálne pokročilým GIST-om po masatinibe preživali priemerne 27 mesiacov bez progresie ochorenia. Počas liečby 68 % pacientov počas 1 roku a 60 % pacientov počas 2 rokov nemalo progresiu ochorenia (16).

Pacienti s GIST-om rezistentným na inhibitory tyrozínkinázy preživali bez progresie ochorenia 12

Tabuľka 2. Manažment pokročilých GIST-ov progredujúcich počas liečby imatinibom.

- Operácia môže byť prínosom, len ak má pacient iba jednu metastázu (eventuálne niekoľko) zistenú na CT alebo MR, pretože tieto metastázy môžu obsahovať sekundárnu KIT mutáciu, ktorá spôsobuje rezistenciu na imatinib.
- Sledovať správne užívanie lieku pacientom.
- Skontrolovať konkominantnú liečbu: zvýšiť dávku imatinibu na 800 – 1000 mg, ak pacient užíva súčasne užíva antiepileptiká.
- Asi 7 % pacientov bude odpovedať a 30 % pacientov bude mať stabilizáciu ochorenia po zvýšení dávky imatinibu z 400 mg na 800 mg 1-krát denne.
- Sunitinib.
- Zaradenie do klinickej štúdie.

Demetri D.G, Joensuu H.: *Systematic treatment of patients with gastrointestinal stromal tumor: Current status and future opportunities*, EJC Supplement 6, No. 1 (2008) 1–14.

týždňov po užívaní retaspimycinu podávaného v 21 dňovom cykle v dávke 400 mg/m² i. v. 2 x týždenne počas prvých 2 týždňov s následnou týždňovou prestávkou v klinických štúdiách fázy II. Klinická randomizovaná štúdia fázy III porovnávajúca retaspimycin s placebom bola predčasne ukončená pre závažnú toxicitu a úmrtia pacientov pri uvedenom dávkovaní retaspimycinu.

Jednou z možností liečby po vyčerpaní liečebných možností je udržiavacia liečba inhibítormi tyrozínkináz. V ESMO odporúčaniach sa objavilo upozornenie na anedotálne výsledky. Pacienti s GIST-om s iniciálnou progresiou ochorenia na imatinibe a následnou liečbou iným inhibítorm tyrozínkináz, môže opäť nilotinib alebo sunitinib spomaliť progresiu ochorenia v porovnaní s pacientom, ktorý už neužíva žiaden inhibítor tyrozínkinázy (15). Pacienti liečení sunitinibom prežili bez progresie ochorenia 27 týždňov a pacienti bez akejkoľvek liečby len 6,4 týždňov.

Základné postupy v liečbe pacienta s metastatickým GIST-om, ktorý progreduje na liečbe imatinibom sú uvedené v tabuľke 2.

Adjuvantná liečba GIST-ov

Chirurgická liečba je primárnou liečbou lokalizovaného gastrointestinálneho stromálneho tumoru. Po kompletnej resekcií primárneho tumoru 54 % pacientov prežije 2 roky bez recidívy ochorenia. Novým cieľom adjuvantnej liečby je oddialiť relaps ochorenia u pacientov s GIST-om s vysokým rizikom recidívy po kompletnej resekcií tumoru. Výsledky štúdie ACOSOG Z9001, v ktorej počas 19 mesiacov sledovania 708 pacientov s GIST-om > 3 cm po kompletnej resekcií užívalo buď imatinib alebo placebo počas 1 roka potvrdili, že po liečbe imatinibom relapsuje menej GIST-ov v porovnaní so skupinou, ktorí

imatinib neužívali (8 % vs. 17 %). DeMatteo v roku 2009 uviedol, že adjuvantná liečba imatinibom zlepšuje prežívanie pacientov s GIST-om bez relapsu o 60 % a najväčší benefit majú pacienti s vysokým rizikom relapsu. Z pacientov s vysokým rizikom 77 % prežije bez relapsu pri užívaní imatinibu a 44 %, ak imatinib neužíva (11).

Riziko relapsu ochorenia znižuje imatinib u pacientov s GIST-om s mutáciou c-KIT deléciou 11 exónu, avšak len mierne u divokého typu (wild-type). Sú známe molekulové a genetické primárne mutácie KIT onkogénu ako mutácie exónu 9, delécia kodónu 557/558 alebo divokého (wild-type status) KIT onkogénu, ktoré včas metastázujú a málo alebo vôbec neodpovedajú na liečbu imatinibom. In vitro sú primárne rezistentné na imatinib aj GIST-y s mutáciami onkogénu PDGFR A exónu 18 D 842V (8). Preto je potrebná genetická analýza a vyšetrenie proliferatívnej aktivity tumoru (expresie Ki 67 %), ktorá môže pomôcť selektovať pacientov s potenciálnym benefitom z adjuvantnej liečby imatinibom. Prínos adjuvantnej liečby je jednak podložený výsledkami najmä štúdie fázy II ACOSOG Z9000 Zhaena a kolektívu, ale najmä randomizovanou štúdiou fázy III ACOSOG Z9001. V súčasnosti je adjuvantná liečba imatinibom v dávke 400 mg denne indikovaná u pacientov s GIST-om a vysokým rizikom recidívy ochorenia s tumorom ≥ 10 cm alebo väčšou mitotickou aktivitou ≥ 5/50 HFP. Liečba by mala trvať 1 rok a pacient by mal začať užívať imatinib do 3 mesiacov od operácie po zvážení prínosu a potenciálnej toxicity, aj keď je liek dobre tolerovaný.

Časť pacientov s GIST-om po 6 mesiacoch od ukončenia adjuvantnej liečby recidivuje, preto ako dlho užívať imatinib nie je zatiaľ jasné. Prebiehajú tri štúdie, ktorých cieľom je posúdiť, či dlhšia adjuvantná liečba imatinibom predĺži čas do relapsu ochorenia a prežívanie pacientov. PERSIST-5 je jednoramenná štúdia fázy II so 133 pacientmi liečenými 5 rokov imatinibom. Ďalšími sú štúdie fázy III EORTC 62024 a SSG XVIII (Scandinavian Sarcoma Group trial).

Štúdia EORTC 62024 porovnáva prínos 2 ročného užívania imatinibu alebo observácie po kompletnej resekcií primárneho GISTu. Štúdia SSG XVIII má posúdiť, či je rozdiel v prežívaní pacienta bez relapsu a celkovom prežívaní po 1-ročnom alebo 3-ročnom užívaní imatinibu. Joensuu a kol. prezentovali aktuálne výsledky uvedenej štúdie SSGXVIII/AIO na ASCO mítingu 2011, ktoré potvrdili, že 3 roky adjuvantnej liečby predlžujú čas do relapsu ochorenia a celkové prežívanie pacientov s GISTom s vysokým rizikom relapsu ochorenia. Počas 54 mesiacov sledovania z 400 pacientov bez relapsu ochorenia prežilo 65,5 % pacientov po 3 rokoch užívania imatinibu

v porovnaní s 47 % pacientov, ktorí užívali imatinib 1 rok. (HR 0,46, 95 % CI 0,32 – 0,65; p < 0,0001, 5 ročné RFS 65,6 % vs. 47 %). Súčasne pacienti po 3 ročnom užívaní imatinibu prežili štatisticky signifikantne dlhšie v porovnaní so skupinou pacientov, ktorá užívala imatinib iba 1 rok (HR 0,45, 0,22/0,89; p = 0,019; 92,0 % vs. 81,7 %). (17)

Observácia pacientov s GIST-om

Všeobecné odporúčania pre observáciu pacienta s GIST-om po kompletnej resekcií primárneho tumoru nie sú definované. Podľa konsenzu expertov Európskej sarkómovej skupiny z ESMO 2008 v Lugane a následnej aktualizácii na začiatku roku 2009 je vhodné pacienta s GIST-om so stredným a vysokým rizikom recidívy sledovať CT vyšetrením každé 3 – 4 mesiace počas 3 rokov. Po uplynutí 3 rokov má pacient absolvovať CT vyšetrenie každých 6 mesiacov do 5 rokov od primárnej resekcie tumoru a po 5 ročnom sledovaní 1-krát ročne. Pacient s GIST-om s nízkym rizikom recidívy ochorenia môže absolvovať CT vyšetrenie každých 6 mesiacov počas prvých 5 rokov observácie. Pacient s GIST-om s veľmi nízkym rizikom nemusí byť rutinne sledovaný. Spôsob observácie pacienta, najmä frekvencia CT vyšetrení, závisí od jednotlivých onkologických centier.

Záver

V súčasnosti sa mení pohľad na liečbu metastatických gastrointestinálnych stromálnych tumorov

Tabuľka 3. Aktuálne NCCN praktické odporúčania u GIST.

Inoperabilné alebo metastatické
■ Prvá línia liečby imatinib
■ Úvodná dávka 400 mg/d
■ KIT exón 9 pacienti 800 mg/d
■ Postup pri limitovanej progresii pokračovať v identickej liečbe imatinibom:
– zvýšiť dávku imatinibu
– operácia
– zmeniť liečbu na sunitinib
■ Postup pri generalizovanej progresii zvýšiť dávku imatinibu: zmeniť liečbu na sunitinib
■ Postup pri progresii na sunitinibe klinické štúdie alebo kombinácia liekov
Primárne lokalizovaný GIST
■ Prvá línia liečby
■ Adjuvantná liečba imatinibom
■ Neoadjuvantná liečba imatinibom
Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force Report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5 (Suppl 2): S1–29.

a adjuvantnú liečbu GIST-ov žalúdka alebo iných lokalizácií v tráviacom trakte po kompletnej resekcii primárneho tumoru. Jednoznačné miesto zaujima cieľená liečba inhibítormi tyrozínkináz. Pri výbere pacientov s GIST-om a vysokým rizikom recidívy ochorenia adjuvantnú liečbu imatinibom indikujeme podľa veľkosti, mitotickej aktivity a primárnej lokalizácie tumoru. Vďaka poznaniu molekulovo-genetického profilu primárneho GIST-u a odpovede metastatického ochorenia na liečbu imatinibom, môžeme selektovať pacienta, ktorý bude prežívať dlhšie bez relapsu ochorenia po adjuvantnej liečbe imatinibom. Imatinib môže pomôcť predĺžiť prežívanie pacienta s GIST-om po kompletnej resekcii, ak exprimuje c-KIT mutácie exónu 11 alebo mutáciu PDGFRA exónu, ale nie u pacienta s GIST-om s mutáciou exónu 9 a nemutovaným wild type c-KIT exónom 11. V súčasnosti sú k dispozícii nové inhibítory tyrozínkináz sunitinib, sorafenib, nilotinib a dasatinib, ktoré predlžia prežívanie pacientov.

Literatúra:

1. Nilsson B, Bummig P, Meis Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course. And prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
2. Agaimy A et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show C- KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113-120.
3. Kawanowa K et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumours in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37: 1527-35.
4. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long – term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68.
5. Gold JS, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence – free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045-1052.
6. Joensuu HH. *Human Pathology*, 2008; 39 (10): 1411-1419.
7. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systematic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-31.
8. Šufliarsky J. Gastrointestinálne stromálne tumory, *Onkológia* 1 2011; 22-25.
9. Blanke CD 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 kinase: S0033 *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632.
10. Montemurro M et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2293-2297
11. DeMatteo R, Ballman K, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal tumour: a randomised, double-blind, placebo – controlled trial. *The Lancet*, March 19, 2009; 1-8.
12. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C et al. Dose effect of imatinib (IM) in patients with metastatic GIST – Phase III Sarcoma Group Study S0033 *Proc. Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 815.
13. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD et al. NCCN Task Force Report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 (Suppl 2): S1-29.
14. PG.Casali, Jost L, Reichardt et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Recommendations of diagnosis, treatment and follow – up –: *Annals of Oncology*, 2009; 20 (Supplement 4) iv. 64-iv67.
15. ESMO guidelines 2010. Casali PG, Blay J. Gastrointestinal stromal tumorous Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow – up. *Annals of oncology* 21, (suppl. 3): v 98-v102, 2010.
16. Cesne A, Blay J. et al. Masatinib mesylate in imatinib – naive locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the French Sarcoma Group. *J of Clin. Oncol* 27: p. 15, 2009 (suppl., abstract 10 507).
17. Joensuu H., Eriksson M., Hartmann J. et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO).

MUDR. Iveta Andrežalová Vochyanová

Klinika klinickej onkológie, Národný
onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
iveta.andrezalova@nou.sk
