

GASTROINTESTINÁLNY STROMÁLNY TUMOR – KOMPLEXNÝ POHĽAD NA DIAGNOSTIKU A LIEČBU

Andrea Cipková

Klinika rádioterapie a onkológie, Východoslovenský onkologický ústav a. s., Košice

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST-y) sú vzácne, ale najčastejšie spomedzi mezenchýmových nádorov gastrointestinálneho traktu. Až 80 % nádorov typu GIST má dokázanú mutáciu c-kit receptoru, približne 8 % nádorov vykazuje mutáciu v receptore PDGF (Platelet Derived growth factor) a približne 20 – 25 % nádorov je bez mutácie, tzv. „wild type“. Zavedením imatinibu do liečby sa výrazne predĺžilo prežívanie pacientov bez progresie (3 – 5 rokov). Odporúčaná dávka imatinibu je 400 mg/deň s výnimkou tých pacientov, u ktorých bola dokázaná mutácia v exóne 9. Tu je odporúčaná dávka 800 mg/deň. Priaznivá liečebná odpoveď na imatinib v liečbe pokročilých GIST-ov viedla k zvýšenému záujmu o jeho použitie v adjuvantnej liečbe. V liečbe imatinib rezistentného ochorenia sa odporúča sunitinib. **Kľúčové slová:** gastrointestinálny stromálny tumor, imatinib mesylát, sunitinib.

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR – A COMPREHENSIVE VIEW OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Gastrointestinal stromal tumors, while rare, are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. 80 % tumors of GIST carry oncogenic mutation in the KIT, 8% in the PDGF and about 20 – 25 % carry no mutation wild typ. By the introduction of imatinib to the treatment, median survival has been extended to 3 – 5 years. The standard dose of imatinib is 400 mg/day for all patients except those, which known exon 9 mutation. The recommended dose for them is 800 mg/day. The favorable response rates with imatinib in the treatment of advanced GIST have generated great interest in its use in the adjuvant setting. For imatinib-resistant disease is recommended sunitinib.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, imatinib mesylate, sunitinib.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (6): 372–376

Úvod

Gastrointestinálny stromálny nádor sa definuje ako mezenchýmový nádor vychádzajúci zo steny gastrointestinálneho traktu (GIT-u) alebo blízkych orgánov, ktorý má charakteristickú morfológiu. V približne 90 – 95 % prípadov má genetickú mutáciu a je CD117 pozitívny.

Gastrointestinálne stromálne nádory sú relatívne zriedkavé, predstavujú menej ako 1 % zo všetkých primárnych nádorov GIT-u. Incidencia v súčasnosti predstavuje 12 – 13 prípadov/milión obyvateľov ročne. Zdá sa, že nie sú geografické a etnické rozdiely v incidencii ochorenia, ktoré postihuje rovnako často mužov aj ženy. Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje medzi 5 – 7 dekadou života.

Nádory, v súčasnosti známe ako GIST-y, sa v minulosti ťažko definovali na základe histologických kritérií a často sa neúmyselne stanovila nesprávna diagnóza (leiomyóm, leiomyosarkóm, leiomyoblastóm), čo môže vysvetľovať ich nízku incidenciu. Termín stromálny tumor zaviedli Mazur a Clark v roku 1983 na základe prídajúcich nových poznatkov, podľa ktorých tieto tumory gastrointestinálneho traktu sú samostatnou klinicko-patologickou entitou (1). Tento termín nebol dlho všeobecne akceptovaný, kým sa začiatkom 90. rokov minulého storočia nezistilo, že väčšina stromálnych tumorov vychádzajúcich z GIT-u je CD 34 pozitívna. CD 34 ako prvý relatívne špecifický marker gastrointestinálnych stromálnych nádorov vniesol viac svetla do diagnostiky. Netypické prekrytie hladkosvalových

a neurálnych črt zistené elektrónovou mikroskopiou a imunohistochémiou viedlo k špekulácii, že tieto nádory nemajú vzťah k svalovým bunkám, ale skôr k populácii *spindle cells*, prítomným v črevnej stene, intersticiálnym Cajalovým bunkám-ICC (ICC ako pacemaker buniek pre GIT a reguláciu peristaltiky čreva). Imunohistochemický dôkaz ICC protilátkou ku KIT/CD117 viedol k zisteniu, že KIT je silne exprimovaný u väčšiny GISTov. Týmto sa nielen podložila hypotéza, že GIST-y a ICC sú odvodené zo spoločných kmeňových buniek, ale získal sa aj nový senzitivnejší a špecifickejší marker pre diagnózu GIST-ov (2).

Klinický obraz ochorenia

Gastrointestinálny stromálny tumor sa môže vyskytnúť kdekoľvek v GIT-e, ale aj retroperitoneálne a intraabdominálne. Najčastejšou lokalizáciou ochorenia je žalúdok (50 %), tenké črevo (25 %), kolon (10 %), ale môže sa vyskytnúť aj v iných lokalitách (15 %), ako je napríklad žlčník, močový mechúr, pažerák, mezenterium, omentum, retroperitoneum. Veľkosť nádorov varíruje od niekoľkých milimetrov do 30 cm (2).

Najčastejším klinickým príznakom ochorenia je palpabilná abdominálna masa spojená s bolesťou (20 – 50 %), krvácanie do GIT- u (20 – 50 %) a s ním často spojená anémia, obštrukcia (10 %), asi 20 % pacientov nemá žiadne klinické príznaky. Ochorenie môžu sprevádzať aj nešpecifické príznaky, ako slabosť, únava, anorexia, nočné potenie, váhový úbytok

a paraneoplastická horúčka (4). Ochorenie najčastejšie disseminuje do pečene, menej často do mäkkých brušných tkanív ako omentum, peritoneum, retroperitoneum. Zriedkavo sú postihnuté pľúca a lymfatické uzliny, raritne je postihnutá CNS. Postihnutie kostí (10 – 20 %) býva často klinicky nemé.

Morfológia a histopatológia

Gastrointestinálny stromálny tumor sa vyskytuje v troch histologických formách. Najčastejšie ide o vretenobunkovú fascikulárnu formu (70 %), menej často o formu epitelooidnú (20 %) a v 10 % sa jedná o formu zmiešanú.

Imunohistochemicky až v 95 % prípadov sú gastrointestinálne stromálne nádory charakterizované dôkazom c it (CD117), častá je pozitivita CD34 (60 – 70 %), bcl-2 (80 %). Hladkosvalový aktín (SMA)

Tabuľka 1. Morfológia a histopatológia.

Imunohistochemia		Histopatológia
CD 117	95 %	70 % spindle cell
BCL-2	80 %	20 % epithelial cell
CD 34	70 %	mixed spindle/epithelial cell
svalovo špecifický aktín	50 %	
hladkosvalový aktín	35 %	signet ring cell variant
S-100 proteín	5 %	
dezmin	1 – 2 %	

Tabuľka 2. Molekulárna klasifikácia GIST-ov.

Sporadický GIST	Odpoveď na imatinib
KIT mutácia	
Exon 11	najlepšia
Exon 9	stredná
Exon 13	<i>in vitro</i> senzitivita
Exon 17	<i>in vitro</i> senzitivita
PDGFRA mutácia	
Exon 12	<i>in vitro</i> senzitivita
Exon 18	D842V slabá odpoveď
	iné mutácie sú senzitivne
Wild type	
Familiárny GIST	slabá odpoveď
GIST v detskom veku	slabá odpoveď

je pozitívny v 30 – 40 %, zriedkavo je pozitívny S-100 (5 %) a cytokeratíny (menej ako 1 %). Dezmín je pozitívny veľmi vzácnne, pričom negatívita dezmínu podporuje diagnózu GIST-u.

Približne 3 – 5 % prípadov GIST-ov sa vyznačuje negatívnou CD 117, ale podľa najnovších poznatkov aj tieto prípady môžu profitovať z liečby na podklade blokády KIT, resp. PDGFR cielenou liečbou (tabuľka 1).

Z hľadiska genetickej klasifikácie GIST-ov až 80 % nádorov typu GIST má dokázanú mutáciu c-kit receptora, pričom najčastejšie sa jedná o mutáciu juxtamembránovej domény-exonu 11. Menej často je zistená mutácia na extracelulárnej časti c-kit receptora (mutácie exonu 8 a exonu 9), zriedkavo sú mutácie vlastnej domény kinázy I a II (exony 13 a 17).

Približne 8 % nádorov vykazuje mutáciu v receptore PDGF a približne 20 – 25 % nádorov je bez mutácie „wild type“ (tabuľka 2).

Prognostické faktory

Prognóza pacientov po radikálnej resekcii GIST-u závisí od prognostických faktorov. Ako prvý stanovil stratifikačný rizikový systém Fletcher, ktorý určil dva základné prognostické faktory, a to veľkosť nádoru a jeho mitotickú aktivitu. Neskôr upravil rizikovosť I. Mietinen, ktorý pridal tretí faktor – primárnu lokalizáciu nádoru. Prvýkrát sa objavuje zmienka o nižšom stupni rizika pri lokalizácii nádoru v žalúdku ako pri lokalizácii v tenkom čreve a konečníku, samozrejme pri rovnakých histologických aj imunohistochemických charakteristikách.

Medzi ďalšie, avšak neisté prognostické faktory patrí počet nekroz v nádore (čím vyšší počet, tým vyššie riziko), dôkaz infiltrácie serózy, invázia do tukového tkaniva, angioinvázia, perineurálne šírenie a prítomnosť cytologických atypií. Nejednoznačný pohľad je na vplyv pohlavia (predpokladá sa nižšie riziko u žien). Na základe týchto prognostických faktorov bol stanovený algoritmus rizika malígneho správania GIST podľa *National Institutes of Health*

Tabuľka 3. Algoritmus rizika malígneho chovania.

Riziková skupina	Veľkosť nádoru	Počet mitóz
veľmi nízke riziko	< 2 cm	< 5 na 50 HPFs
nízke riziko	2 – 5 cm	< 5 na 50 HPFs
stredné riziko	< 5 cm	< 6 – 10 na 50 HPFs
	5 – 10 cm	< 5 na 50 HPFs
vysoké riziko	> 10 cm	> 5 cm na 50 HPFs
	> 5 cm	akýkoľvek
	Akýkoľvek	> 10 na 50 HPFs

HPFs: high power fields (zorné polia pri veľkom zväčšení)
Fletcher et al. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 459.

workshop (tabuľka 3). Významným prognostickým faktorom je však typ c-kit mutácie. Lokalizácia mutácie je prediktorom odpovede GIST-u na imatinib, pričom najlepšie odpovedá GIST s mutáciou exónu 11.

Diagnostika a diferenciálna diagnostika

Kľúčové postavenie v diagnostike GIST-ov má imunohistochemia v spojení s histopatológiou. Diagnóza ochorenia sa opiera o dôkaz expresie KIT, 145-kD transmembránový glykoproteín, ktorý je produktom c-kit génu a je členom tyrozínkinázových receptorov. Molekulárna analýza dokázala, že onkogénna mutácia c-kit génu sa objavuje u 4/5 pacientov s ochorením a zodpovedá za vznik mutantnej formy KIT tyrozínkinázy, ktorej aktivácia je spúšťačom nádorového rastu (2).

Zo zobrazovacích metód sa využíva endoskopická ultrasonografia, ktorej význam sa uplatňuje najmä u malých intramurálne uložených nádorov do 2 cm. MRI má prínos z hľadiska presného určenia ohraničenia a resekability nádoru, uplatňuje sa najmä pri nádoroch lokalizovaných v rekte a duodene. CT vyšetrenie má význam pri detekcii metastáz pri pokročilých GIST-och. Významnou diagnostickou metódou je pozitronová emisná tomografia (18 FDG-PET). Táto metóda je senzitivnejšia ako MRI, ako pre detekciu malých metastáz, tak aj pre monitorovanie liečebnej odpovede a stanovenie včasnej odpovede nádoru na liečbu. Diferenciálne diagnosticky je potrebné odlišiť leiomyómy, leiomyosarkómy, schwannómy, ktoré sú si histologicky veľmi podobné, avšak nevykazujú c-kit pozitivitu a tiež metastatické melanómy, seminómy a angiosarkómy, ktoré naopak môžu vykazovať c-kit pozitivitu, ale majú inú morfológickú formu.

Liečba lokalizovaného ochorenia

Chirurgická liečba

V súčasnosti je jedinou liečebnou modalitou, ktorá môže viesť k vyliečeniu pacienta. Ideálnym

prístupom je široká resekcia napríklad dvanástnika, pažeráka, konečníka, s cieľom odstrániť tumor a zabrániť ruptúre pseudokapsuly a tým intraabdominálnemu rozsevu, čím sa znižuje riziko recidívy ochorenia. Laparoskopická resekcia je prípustná u malých intramurálnych nádorov veľkosti menej ako 2 cm. Lymfadenektómia je potrebná zriedkavo, vykonáva sa len v prípade zistenia pozitívnych lymfatických uzlín. Reexcízia sa realizuje pri pozitívnych resekcčných okrajoch v prípade intramurálnej lézie bez infiltrácie povrchu serózy.

5-ročné prežívanie po chirurgickej liečbe je 50 – 60 %, avšak významným faktorom, ktorý ovplyvňuje prežívanie je veľkosť tumoru na začiatku. Pacienti s tumorom väčším ako 10 cm majú 5-ročné prežívanie približne 20 %.

Adjuvantná liečba

V súčasnosti je štandardom pre pacientov s radikálnym chirurgickým zákrokom je observácia. Nádor patrí medzi nádory rezistentné na rádioterapiu, ako aj konvenčnú chemoterapiu. Odporúča sa prísne sledovanie pacientov, pričom kontrolné CT vyšetrenie sa má vykonávať pravidelne raz za 3 – 6 mesiacov. V skupine s vysokým rizikom recidívy ochorenia sa však predpokladá benefit z liečby imatinibom. Preto bolo začatých viacero adjuvantných štúdií (tabuľka 4), ktorých hlavným cieľom bolo odpovedať na otázku, či môže adjuvantná aplikácia imatinibu znížiť riziko recidívy.

Prehľad adjuvantných štúdií

RTOG-S0132-Phase II Study of Neoadjuvant and Adjuvant Imatinib mesylate in Patient With Primary or Recurrent Potentially Resectable Malignant GIST. Primárny cieľ: celková doba prežívania bez relapsu (RFS), objektívna liečebná odpoveď (RR), bezpečnosť, 8 týždňová terapia imatinibom 600 mg/deň, následne čo najradikálnejšia resekcia a adjuvantná liečba imatinibom 600 mg/deň po dobu 2 rokov.

EORTC 62024 Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Primárny cieľ: RFS, celkové prežívanie (OS), terapia imatinibom plánovaná po dobu 2 rokov, nábor 760 pacientov.

Scandinavian Sarcoma Group Trial SSGXVIII – otvorená, randomizovaná, prospektívna, multicentrická štúdia u pacientov s vysokorizikovým GIST-om po chirurgickej operácii, porovnávajúca 1-ročné vs 2-ročné trvanie liečby imatinibom. Nábor 345 pacientov. Primárny cieľ: celková doba prežívania bez relapsu (RFS), celkové prežívanie (OS).

ACOSOG-Z9000-Phase II of Adjuvant Imatinib Mesylate in Patient With Completely Resected High-Risk Primary GIST: 9/2001 – 9/2003; 110 pacientov, 1 rok imatinib, liečba začatá do 84 dní od resekcii;

Tabuľka 4. Odpoveď na liečbu Glivecom pri metastatickom GIST-e.

	Van Oosterom	Demetri		
	400 – 1 000 mg/deň (n = 36)	400 mg/deň (n = 73)	600 mg/deň (n = 74)	Celkovo (n = 147)
Parciálna remisia	69 %	62 %	65 %	63 %
Stabilizácia	19 %	15 %	20 %	20 %

1-ročné prežívanie – 88 %. Celkové prežívanie nedosiahnuté.

primárny cieľ: celkové prežívanie, 2- a 5-ročný počet relapsov, toxicita.

ACOSOG-Z9001-Phase III Randomized Study of Adjuvant Imatinib Mesylate in Patient With Resected Primary GIST – 708 pacientov; po radikálnej resekcii rizikového GIST-u (viac ako 3 cm), randomizácia do 2 ramien: A placebo B imatinib 400 mg/denno 1 rok (19).

Primárny cieľ: celkové prežívanie, celková doba prežitia bez relapsu (RFS) 1-ročný RFS 97 % v ramene s imatinibom vs 83 % s placebom. Hazard ratio 0,325; počítá sa s 10-ročným sledovaním.

Pri internej analýze tejto štúdie 1-ročný RFS vyznel jednoznačne pre pacientov v ramene s imatinibom, a to 97 % vs 83 % s placebom. Hazard ratio bol signifikantný 0,325. Počítá sa s 10-ročným sledovaním. V Európe boli začaté viaceré štúdie, kde sa však počítá s dĺžkou adjuvancie 2 – 5 rokov.

Liečba pokročilého a metastatického ochorenia

Chirurgická liečba

Pri pokročilom a metastatickom ochorení sa cytoredukčné výkony neodporúčajú, pretože nevedú k zlepšeniu celkového prežívania a vedú k oddialeniu biologickej liečby. Paliatívne chirurgické výkony sa realizujú pri komplikáciách, ako sú napríklad obštrukcia a krvácanie. Transplantácia pečene sa neodporúča ani v prípade zistenia izolovaného postihnutia. Výkony ako rádiorekvenčná ablácia hepatálnych metastáz a chemoembolizácia sa realizujú len experimentálne.

Imatinib je selektívny inhibítor, ktorý sa ako tzv. malá molekula viaže na tyrozínkinázy a na niektoré onkogénne mutanty týchto proteínov ako chimerický BCR-ABL. Vedie k inhibícii týchto tyrozínkináz a tiež k inhibícii signálnej transdukcie.

V liečbe metastatického GIST-u sa odporúča okamžité začatie liečby imatinibom, odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Na účinnosť imatinibu poukazovali už výsledky prvých štúdií, ktoré boli publikované v roku 2001 van Oosteromom a Demetrim (tabuľka 4).

Prediktorom odpovede GIST-u na imatinib je lokalizácia mutácie. Najlepšie odpovedá GIST s mutáciou v exóne 11, klinický benefit dosahuje až 95 %. Nádory s mutáciou v exóne 9 majú klinický benefit 75 %, kým nádory bez mutácie dosahujú len 40 %

benefit. Imatinib indukuje remisie u 50 – 70 % pacientov, pričom medián prežívania, ktorý sa dosiahol v štúdií B2222 je 4,5 – 5 rokov. Aj po dosiahnutí kompletnej remisie sa neodporúča imatinib vysadiť.

Z klinických štúdií fázy III u pacientov s nere-sekovateľným alebo metastatickým KIT pozitívnym GIST-om je potrebné spomenúť štúdiu **62005** (EORTC-ISG-AGITG), kde 946 pacientov bolo randomizovaných do 2 ramien (1 rameno: imatinib 400 mg/denno a pri progresii eskalácia na 800 mg/denno, 2 rameno: iniciálna dávka imatinibu 800 mg/deň. Počet liečebných odpovedí (RR) sa signifikantne nelíšil 50 % vs 54 % (14).

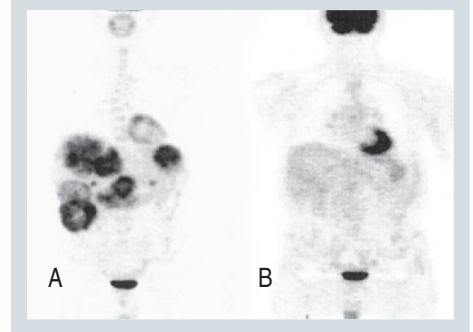
Ďalšou klinickou štúdiou fázy III je štúdia **S0033** (*North America intergroup*), kde 746 pacientov bolo randomizovaných do 2 ramien (1. rameno: iniciálna dávka imatinibu 400 mg/deň a pri progresii eskalácia na 800 mg/deň, 2. rameno iniciálna dávka imatinibu 800 mg/deň. Primárnym cieľom bolo celkové prežívanie (OS) a čas prežitia do progresie (PFS//20). Obe štúdie potvrdili, že 400 mg/deň zostáva úvodnou dávkou u väčšiny pacientov, s výnimkou pacientov s progresiou ochorenia alebo s prítomnou mutáciou exónu 9. RR: OR (CR+PR) – EORTC 50 %; 54 %, S0033 48 %. Pacienti s vyššou dávkou mali v EORTC štúdií signifikantne lepšie prežívanie bez progresie ochorenia po 2 rokoch liečby. Pacienti s progresiou ochorenia pri dávke 400 mg/deň majú stále možnosť dosiahnuť kontrolu ochorenia zvýšenou dávkou (25 % – 33 %) a lepšie tolerujú vysokú dávku ako pacienti s iniciálnou vysokou dávkou. Medzi faktory spojené s lepšou prognózou patria dobrý výkonnostný stav pacienta, nízke počty neutrofilov, mladší vek a ženské pohlavie.

K najzávažnejším nežiaducim účinkom imatinibu patrí krvácanie do gastrointestinálneho traktu pri ruptúre tumoru. Z ostatných nežiaducich účinkov je potrebné spomenúť periorbitálne edémy, kožný rash, často sprevádzaný pruritom, nauzeu, vracaním, únavu (miernu únavu udáva až 75 % pacientov). Pomerne často sa vyskytuje anémia, kým trombocytopenie, ako aj neutropenie sú menej časté (15).

Hodnotenie liečebnej odpovede

Na hodnotenie liečebnej odpovede sa využívajú RECIST kritériá, tie však veľmi nevyhovujú pre pokročilé a metastatické GIST-y. Preto sa u pacientov odpovedajúcich podľa PET zaviedol pojem PET-CR, t. j. kompletný ústup pozitivity akumulácie

Obrázok 1. A – PET pred liečbou imatinibom. B – PET po 3 mesiacoch liečby.



glukózy a suspektná neviabilná tumorózna masa. Podmienkou je vstupne realizovaný PET scan s masívnou kumuláciou rádiofarmaka pred liečbou, pričom predikcia odpovede po 1 mesiaci liečby koreluje s odpoveďou u 85 % pacientov a po 3 – 6 mesiacoch u 100 % (obrázok 1 A, B). Redukcia vychytávania glukózy sa pozorovala už po 24 hodinách liečby, pričom PET odpoveď má prediktívnu hodnotu. Pacienti, u ktorých dochádza k poklesu SUV pod hodnotu 2,0 majú dobrú prognózu. Okrem toho sa niekedy využívajú aj CHOI kritéria, ktoré nehodnotia odpoveď na liečbu ako RECIST, ale ako pozoroval Choi, existuje závislosť medzi tumor špecifickým prežitím a regresiou minimálne o 10 % najväčšieho rozmeru a zároveň zmenou denzity pri CT vyšetrení aspoň o 15 % (16).

Odporúčenia pre klinickú prax

Algoritmus liečby

Primárne lokalizovaný GIST – v prvej línii liečby sa odporúča chirurgická liečba. Adjuvantná liečba sa v súčasnosti neaplikuje, pacienti však môžu byť zaradení do klinických štúdií.

Nereseekabilný alebo metastatický GIST – indikovaná je liečba imatinibom, úvodná dávka 400 mg/deň po dobu 6 – 12 mesiacov, následne je potrebné zhodnotiť resekabilitu reziduálneho ochorenia. Po resekcii sa pokračuje v liečbe imatinibom. V prípade diagnostikovanej mutácie exónu 9 je odporúčaná iniciálna dávka imatinibu 800 mg/deň.

Možnosť pri limitovanej progresii je niekoľko. Je možné pokračovať v doterajšej dávke imatinibu alebo eskalovať dávku imatinibu, je možné zväziť odoslanie pacienta na chirurgické riešenie alebo zmeniť liek na sunitinib.

Pri generalizovanej progresii možno eskalovať dávku imatinibu alebo zmeniť liek na sunitinib. Pri progresii na sunitinib je v súčasnosti jedinou možnosťou zaradiť pacienta do klinických štúdií.

Sunitinib malát je multikinázový inhibítor, ktorý sa používa v 2. línii liečby u imatinib rezistentných pacientov. Senzitívnejšie sú tumory s mutáciou exónu 9 alebo wild type. Odporúčaná je dávka 50 mg/

deň 4 týždne a následne 14-dňová pauza. Princíp eskalácie dávky pri prvej progresii nie je aplikovaný. Naopak, odporúča sa len pri limitujúcich nežiaducich účinkoch zníženie dávky na 37,5 mg, eventuálne až na 25 mg/deň. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria nauzea, hnačka, asténia, zmena zafarbenia kože – bronzový nádych, mukozitída a stomatitída (21).

Nové lieky

Z ďalších liekov, ktoré sa dostávajú do klinického skúšania možno spomenúť dasatinib, nilotinib, blokátor *heat shock proteinu* (HSP90), RAD 001 (everolimus), perifosín, oblimersen, bevacizumab a flavopiridol (17, 18).

Záver

Na podklade spektra rizikových faktorov by GIST-y nemali byť považované za benígne ochorenia (4). GIST nesie v sebe potenciál pre malígne správanie bez ohľadu na jeho prezentáciu v čase diagnózy. Existuje výrazná variabilita v stupni malignity a väčšina autorov pochybuje o existencii skutočne benígneho GIST-u (2). Približne 30 % novodiagnostikovaných GIST-ov je jasne malígnych, alebo má vlastnosti spojené s vysokým malígnym potenciálom (12). Aj veľmi malé GIST-y, menšie ako 2 cm a GIST-y s nízkym počtom mitóz príležitostne metastázujú. Popísané boli recidívy aj po 20 rokoch od chirurgickej resekcie (13). V liečbe GIST-ov nemá rádioterapia a chemoterapia väčšie uplatnenie. Zavedenie imatinibu do liečby viedlo k výraznému

predĺženiu prežívania pacientov a v blízkej budúcnosti sa počíta s jeho zavedením aj do adjuvantnej liečby.

Pre imatinib rezistentných pacientov je v súčasnosti k dispozícii sunitinib, pričom na sunitinib sú senzitivnejšie GIST-y s mutáciou exónu 9 a wild typ.

Literatúra

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507–519.
2. Corless CHL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813–3823.
3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesilate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347: 472–480.
4. Reichardt P. Imatinib: Treating Gastro-Intestinal Stromal Tumors and Beyond. ECCO 12 satellite symposium. Copenhagen, Sept. 22, 2004.
5. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–465.
6. Casper ES. Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2000; 1: 267–273.
7. Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005;18: 566–578.
8. Verweij J, Casali P, Zalcberg J et al. Improved progression free survival in gastro-intestinal stromal tumors with high dose Imatinib. Results of a randomized phase III. Study of the EORTC, ISG and AGITG. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
9. Rankin C, von Mehren M, Blanke C et al. Continued prolongation of survival by imatinib in patients with metastatic GIST. Update of results from North American Intergroup phase III study S0033. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 815 (Abstr 9005).
10. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors /GIST/ crossing over to a daily imatinib dose of 800mg /HD/ after progression on 400mg /LD/-an international, intergroup study of the EORTC, ISG and AGITG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 815 (Abstr 9006).
11. Choi H, Charnsangavej C, Faria SdE C et al. CT Evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesilate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1619–1628.
12. Demetri GD, van Oosterom AT et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 6736–6746.
13. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M et al. FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesilate (Glivec). *Eur J Cancer*. 2003; 39: 2012–2020.
14. Verweij J et al. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib, *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
15. Glabbeke MV et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2277–2285.
16. Van den Abbeele AD, et al. 18F-FDG-PET predicts response to imatinib mesilate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 403 (abstract 1610).
17. Bauer S et al. Heat shock protein 90 inhibition in imatinib resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res* 2006; 66: 9153–9161.
18. Sambol EB et al. Flavopiridol targets c-KIT transcription and induces apoptosis in gastrointestinal stromal tumor cells. *Cancer Res* 2006; 66: 5858–5866.
19. De Matteo R, Owzar K et al. Adjuvant imatinib mesilate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary GIST: North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001, ASCO 2007.
20. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CID, Bramwell V. Dose effect of imatinib in patient with metastatic GIST: Phase III Sarcoma Group Study S0033 (abstract 9005) *Proc ASCO* 2004; 23: 815.

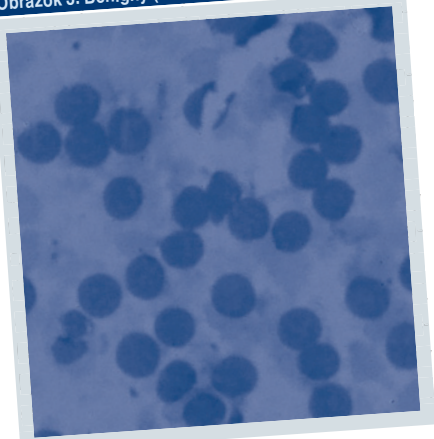
MUDr. Andrea Cipková

Klinika rádioterapie a onkológie, VOÚ a. s.
Rastislavova 43, 040 01 Košice
e-mail: cipkova@vou.sk

• NOVÁ RUBRIKA • NOVÁ RUBRIKA • NOVÁ RUBRIKA • NOVÁ RUBRIKA •

PÝTATE SA – ODPOVEDÁME

Obrázok 3. Benígne (normálny) cytologický nález.



klasifikácie označuje ako T (alebo B) lymfoblastická

Vážení čitatelia časopisu ONKOLÓGIA,

- prináša vaša prax situácie, o ktoré by ste sa chceli podeliť a zároveň získať pohľad iného odborníka z onkologickej obce?
- radi by ste prekonzultovali najnovšie informácie, ktoré odznali na odborných onkologických fórach?
- natrafili ste v odbornej literatúre na niečo, čo vo vás vyvolalo pochybnosti?

Je tu pre Vás **nová rubrika**

PÝTATE SA – ODPOVEDÁME

Od čísla 1/2009 máte možnosť dostať odpoveď na svoju otázku od popredných odborníkov z oblasti onkológie či iných klinických i neklinických odborov. Stačí, ak nám pošlete otázku v rozsahu maximálne 20 riadkov e-mailom na adresu hudakova@solen.sk, alebo poštou na adresu:

SOLEN, s. r. o., Mgr. Kamila Hudaková
Lovinského 1, 811 04 Bratislava