

# Gastrointestinálne stromálne tumory

MUDr. Jozef Šufliarsky, PhD.

Národný onkologický ústav, Bratislava

Gastrointestinálne stromálne tumory (GISTy) sú najčastejším mezenchýmovým nádorom zažívacieho traktu. Lepšie poznanie mechanizmov na molekulovej úrovni viedlo k zavedeniu imatinibu do liečby týchto ochorení. Boli objavené nové imunohistochemické markery a mechanizmy primárnej a sekundárnej rezistencie. Adjuvantná liečba imatinibom u pacientov so stredným alebo vysokým rizikom rekurencie viedla k zlepšeniu prežívania bez rekurencie ochorenia. Sunitinib potvrdil predĺženie prežívania bez progresie ochorenia, ako aj celkového prežívania v porovnaní s placebom u pacientov, ktorí netolerovali alebo progredovali na liečbe imatinibom. Druhoheneračné inhibítory tyrozínkináz ako sorafenib, dasatinib a nilotinib preukázali aktivitu u pacientov, ktorí boli rezistení na imatinib a sunitinib.

**Kľúčové slová:** gastrointestinálny stromálny tumor, imatinib mesylát, sunitinib.

## Gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common mesenchymal tumours of the digestive tract. Better understanding of the molecular characteristics of GISTs led to the clinical development of imatinib for treating patients with this disease. New immunomarkers and mechanisms of primary and secondary resistance were discovered. Adjuvant imatinib in intermediate or high risk GIST has improved the recurrence-free survival. Sunitinib in patients with intolerance or progression on imatinib demonstrated significant improvements in progression-free and overall survival versus placebo. Second-generation tyrosine kinase inhibitors, such as sorafenib, dasatinib, and nilotinib, have shown activity in patients with imatinib- and sunitinib-resistant GIST.

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

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (1): 22–27

## Úvod

Gastrointestinálny stromálny tumor (GIST) je najčastejší mezenchýmový nádor gastrointestinálneho traktu. Nádorové bunky pochádzajú z tých istých prekursorov ako intersticiálne Cajalove bunky v zdravých myenterických plexoch (1). V minulosti sa často diagnostikoval ako „nádor z mäkkých častí“, najčastejšie ako leiomyosarkóm, leiomyóm, leiomyoblastóm alebo schwanóm.

GIST tvorí asi 0,1 – 3 % všetkých nádorov gastrointestinálneho traktu a asi 5 % sarkómov mäkkých častí. Incidencia sa pohybuje od 6,5 do 14,5 prípadov na milión obyvateľov (2 – 5). MiniGISTy (do 10 mm) sú KIT pozitívne, prítomná býva takisto mutácia v KIT (CD 117) alebo PDGFRA (*platelet-derived growth factor alpha*) géne. Pri autopsiách sa miniGISTy našli až u 22,5 % autopsií pacientov vo veku nad 50 rokov (6), čo svedčí pre to, že napriek identickým mutáciám malé GISTy nemusia narásť do tumorov makroskopických rozmerov.

Chirurgia bola doposiaľ jedinou účinnou metódou v liečbe GISTov, nakoľko tieto nádory sú rezistentné na konvenčnú chemoterapiu aj rádioterapiu. 5-ročné prežívanie po chirurgickom výkone sa pohybovalo medzi 28 – 43 %. Problémom však bola skutočnosť, že po chirurgickom výkone až 90 % pacientov relapsovalo.

Medián veku v čase diagnózy sa pohybuje medzi 66 – 69 rokov, zriedkavo sa vyskytuje u detí, vtedy býva asociovaný s Carneyovým trias, alebo neurofibromatózou. Najčastejšie sa primárny

nádor zistí v žalúdku (60 %), menej často býva lokalizovaný v tenkom čreve (30 %), dvanástniku (5 %) a v hrubom čreve (pod 5 %), ostatné lokalizácie – mesentérium, omentum, retroperitoneum, sú zriedkavé. Extragastrointestinálne GISTy sú agresívnejšie. Asi v 10 – 30 % sa zistí náhodne, 20 – 50 % prípadov býva diagnostikovaných s rozsiahlou metastatickou chorobou.

Klinické príznaky sú zväčša nešpecifické a závisia od lokalizácie nádorového procesu. Krvácanie sa vyskytuje asi u 50 % pacientov, menej časté sú bolesti brucha, ileus, anémia, alebo ochorenie prebieha asymptomaticky. Až 47 % pacientov môže mať pri iniciálnej diagnóze metastázy, najčastejšie v pečeni a v oblasti peritonea. (7)

## Histológia

Väčšina GISTov je vretenobunková (70 %), predominantne epiteloidná (20 %), alebo zmiešaná. V diferenciálnej diagnostike vretenobunkového GISTu je leiomyosarkóm, schwanóm (*malignant peripheral nerve sheath tumor*), intraabdominálna fibromatóza typu desmoidu, inflamatórny myofibroblastický tumor, solitárny fibrózny tumor, sarkomatoidný karcinóm. Epiteloidný variant treba odlišiť od karcinómu, metastatického melanómu, clear cell sarkómu, epiteloidného variantu leiomyosarkómu a epiteloidného hemangioendoteliómu. Získanie materiálu na histológiu pred operáciou sa pre riziko diseminácie nevyžaduje, ak bude lézia ľahko chirurgicky riešiteľná.

Problémom sú lézie hranične resekabilné, alebo inoperabilné, kde je potrebné diagnózu histologicky doriešiť. Asi 95 % GISTov je KIT (CD 117) pozitívnych – cytoplazmatická, membránová, alebo perinukleárna „dot-like“ pozitivita. Epiteloidné tumory majú slabšiu KIT pozitivitu. Na druhej strane KIT pozitivita nie je pre GIST špecifická, pozitivitu vykazujú aj melanómy, angiosarkómy (50 %), Ewingov sarkóm (50 %), neuroblastóm (30 %), extramedulárna myeloidná leukémia, seminóm a malobunkový karcinóm pľúc. (8) Z ďalších markerov je prítomná pozitivita CD34 antigénu (70 %), SMA (*smooth muscle actin* – 30 – 40 %), dezminu (pod 5 %) a S100 proteínu (5 %). (9)

KIT negatívny GIST, ktorý tiež môže odpovedať na imatinib, máva mutáciu v PDGFRA, častejšie je epiteloidný a mohol by byť pri imunohistochemii pozitívny na PDGFRA. Proteín kináza C theta (PKCtheta) prevádza signály z KITu a je silno exprimovaná aj u KIT negatívnych GISTov, ale nie u leiomyosarkómov. (10) DOG1 je od vápnika závislý chloridový kanálový proteín, ktorý je exprimovaný u GISTu nezávisle od typu mutácie. Melanóm, Ewingov sarkóm a myeloidné proliferácie sú DOG1 negatívne. Asi 2,6 % GISTov je DOG1 negatívnych, PDGFRA mutácie s nízkou expresiou KITu majú vysokú expresiu DOG1, čo sa využíva na diagnostiku KIT negatívneho GISTu. DOG1 je prítomný u synoviálneho sarkómu v 2,5 % a leiomyosarkómu v 1 % prípadov, pozorovaný bol len v ojedinelých prípadoch karcinómu, melanómu a seminómu. (11)

Po liečbe imatinibom dochádza k downregulácii génov bunkového cyklu a upregulácii génov, ktoré sa viažu na svalovú diferenciáciu – dochádza k poklesu až vymiznutiu KIT pozitivity a transdiferenciácii do hladkosvalového fenotypu (pozitivita na SMA a desmín) v 10 – 20 % prípadov. (12) Pacienti s GISTom v pediatrickom veku majú upreguláciu IGFR1R (*insulin-like growth factor 1 receptor*).

### Predikcia biologického správania

Klasifikácie na rozlíšenie benígnych od maligných GISTov boli v minulosti viac-menej neúspešné. Dnes sa v mnohých centrách nepovažuje GIST za benígne ochorenie. Veľkosť nádoru a mitotický index sú považované za prediktívne faktory metastatického potenciálu. Aj keď metastázy tvoria nádory obvyčajne väčšie ako 5 cm, asi 20 % nádorov menších ako 5 cm je schopných metastázovať. V roku 2002 bola vypracovaná klasifikácia pacientov s ohľadom na riziko metastázovania, ktorú uvádzame v tabuľke 1 (9).

Na základe dlhodobého pozorovania viac ako 1 600 pacientov Miettinen a Lasota vypracovali stratifikáciu rizika na báze veľkosti tumoru, počtu mitóz a lokalizácie nádoru (tabuľka 2). (13)

Gold so spolupracovníkmi z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) vytvorili nomogram na predikciu prežívania bez relapsu po resekcii primárneho lokalizovaného GISTu (graf 1). (14)

Konkordancia nomogramu s realitou bola lepšia ako konkordancia NIH kritérií a AFIP kritérií (Miettinen a Lasota). Pacienti s KIT exón 11 bodovými mutáciami alebo inserciami majú lepšiu prognózu ako pacienti s KIT exón 11 deléciou 557 alebo 558 kodónu, alebo KIT exón 9 mutáciami.

### Primárna liečba GISTu

Chirurgická liečba je základnou liečbou mnohých onkologických ochorení vrátane liečby GISTov. Optimálnou je R0 resekcia s odstránením celého tumoru ajs okolitým zdravým tkanivom. Asi 40 – 60 % pacientom možno vykonať kompletne odstránenie nádoru, pričom pri lokalizovanom ochorení je to u viac ako 70 % pacientov. Nakoľko GIST zriedkavo metastázuje do lymfatických uzlín, nie je potrebné vykonať rozsiahlejšiu lymfadenektómiu. Keď možno vykonať lokálnu peritonektómiu, treba ju realizovať, nakoľko tieto nádory často metastázujú na peritoneum. Niekedy je potrebná en-bloc resekcia, najmä keď sú prítomné denzné adhézie.

DeMatteo vykonal retrospektívnu analýzu pacientov po operácii a zistil, že 5-ročné prežívania závisí od veľkosti nádoru, kde pacienti s nádorom väčším ako 10 cm mali len 20 %-né 5-ročné prežívania. Nakoľko sú tieto tumory mäkké a fragilné, môže často dôjsť k ruptúre pred alebo

**Tabuľka 1.** Klasifikácia pacientov s GISTom podľa rizika metastázovania.

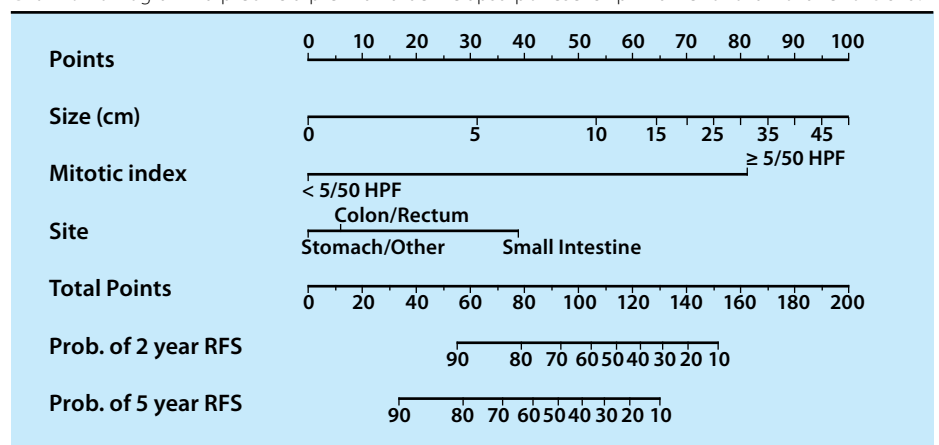
Riziková skupina	Veľkosť nádoru	Počet mitóz
Veľmi nízke riziko	< 2 cm	< 5 na 50 HPFs
Nízke riziko	2 – 5 cm	< 5 na 50 HPFs
Stredné riziko	< 5 cm	< 6 – 10 na 50 HPFs
	5 – 10 cm	< 5 na 50 HPFs
Vysoké riziko	> 5 cm	> 5 na 50 HPFs
	> 10 cm	akýkoľvek
	akýkoľvek	> 10 na 50 HPFs

HPFs: high power fields (zorné polia pri veľkom zväčšení)

**Tabuľka 2.** stratifikáciu rizika na báze veľkosti tumoru, počtu mitóz a lokalizácie nádoru.

Parametre nádoru	Riziko progresie (metastáz alebo úmrtia) v %, podľa lokalizácie nádoru					
	Počet mitóz	Veľkosť	Žalúdok	Jejunum/ileum	Duodenum	Rektum
≤ 5 na 50 HPFs	≤ 2 cm	Žiadne dáta	Žiadne dáta	Žiadne dáta	Žiadne dáta	Žiadne dáta
	> 2 ≤ 5 cm	Veľmi nízke (1,9 %)	Nízke (4,3 %)	Nízke (8,3 %)	Nízke (8,5 %)	
	> 5 ≤ 10 cm	Nízke (3,6 %)	Stredné (24 %)	Málo údajov	Málo údajov	
	> 10 cm	Stredné (10 %)	Vysoké (52 %)	Vysoké (34 %)	Vysoké (57 %)	
> 5 na 50 HPFs	≤ 2 cm	Žiadne dáta	Vysoké (menej dát)	Málo údajov	Vysoké (54 %)	
	> 2 ≤ 5 cm	Stredné (16 %)	Vysoké (73 %)	Vysoké (50 %)	Vysoké (52 %)	
	> 5 ≤ 10 cm	Vysoké (55 %)	Vysoké (85 %)	Málo údajov	Málo údajov	
	> 10 cm	Vysoké (86 %)	Vysoké (90 %)	Vysoké (86 %)	Vysoké (71 %)	

**Graf 1.** Nomogram na predikciu prežívania bez relapsu po resekcii primárneho lokalizovaného GISTu.



v priebehu operácie, čo je štatisticky významný prognostický faktor pre horší výsledok prežívania. Laparoskopické techniky predstavujú alternatívu, ale nie sú k dispozícii dostatočné údaje o prežívaní týchto pacientov po takýchto výkonoch, najmä ak sú nádory väčšie ako 5 cm. Všetky tumory nad 2 cm sa majú resekovať.

### Neoadjuvantná liečba

Pri hranične operabilných nádoroch prichádza do úvahy primárna liečba imatinibom s následnou operáciou.

V štúdií RTOG 0132/ACRIN 6665 sa u pacientov s potenciálne resekovateľným GISTom (30

pacientov) a potenciálne resekovateľnou rekurenciou/metastatickým ochorením (22 pacientov) podával imatinib v dávke 600 mg denne. Pri iniciálnej liečbe sa po 8 týždňoch podľa RECIST kritérií pozorovala parciálna remisia (PR) u 7 %, stabilizácia (SD) u 83 %, 2-ročný DFS 83 % pacientov. R0 resekcia bola možná u 77 %, R1 u 15 % a R2 sa vykonala u 8 % pacientov. Liečbou imatinibom pri recidíve sa dosiahla 4,5 % PR, 91 % SD, 2-ročný DFS 77 %. R0 resekcia sa vykonala u 58 %, R1 u 5 % a R2 u 32 %. Všetci pacienti avšak užívali imatinib postoperačne po dobu 2 rokov. (15)

V štúdií z MDACC (*MD Anderson Cancer Center*) sa hodnotilo 19 pacientov, ktorí dostali predoperačnú liečbu imatinibom 600 mg (3, 5 alebo 7 dní)

**Tabuľka 3.** Odpoveď na liečbu imatinib mesylátom u metastatického GISTu.

	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 %

a odpoveď sa hodnotila podľa 18-FDG-PET (69 % odpovedí), alebo dynamickým CT vyšetrením (71 % odpovedí). Imatinib bol takisto podávaný postoperačne po dobu 2 rokov. Veľkosť tumoru bola prediktívnym faktorom rekurencie po postoperačnej liečbe imatinibom. Medián prežívania bez progresie bol 46 mesiacov. (16)

V nemeckej štúdii na súbore 36 pacientov s GISTom (5 pacientov malo tumor ezofagu/GAE junkcie, 17 žalúdka, 2 duodena, 3 tenkého čreva, 9 rekta) sa kompletne odstránenie po imatinibe 400 mg po dobu 6 mesiacov (800 mg pre pacientov s exón 9 mutáciou) dalo vykonať u 28 pacientov, pričom u 21 pacientov sa dal vykonať menší rozsah resekčného výkonu. (17) Význam imatinibu v neoadjuvantnej liečbe na celkové prežívanie sa nedá hodnotiť, nakoľko pacienti boli po resekčnom výkone liečení imatinibom „adjuvantne“ po dobu 2 rokov.

Indikácie na neoadjuvantnú liečbu imatinibom sú teda:

1. lokálne pokročilý, neresekovateľný tumor, u ktorého je predpoklad, že by liečba mohla viesť k potenciálnej resekcii,
2. lokálne pokročilý tumor, kde by radikálna chirurgia viedla k mutlačnému výkonu (GIST v rekte, pažeráku).

### Adjuvantná liečba

V súčasnosti je štandardným postupom v liečbe po kompletnej resekcii nádoru observácia pacienta. Vzhľadom na to, že mnoho pacientov po observácii relapsuje (pozri hodnotenie podľa Mietinena a Lasotu), skúšal sa význam imatinibu v adjuvantnej liečbe v randomizovanej štúdii fázy III ACOSOG (*American College of Surgeons Oncology Group*) Z9001, kde boli pacienti s GISTom  $\geq 3$  cm randomizovaní po chirurgickom riešení na imatinib mesylát 400 mg denne po dobu 1 roka vs. placebo. Medián sledovania 713 pacientov bol 19,7 mesiaca. 67 % pacientov ukončilo ročnú liečbu imatinibom, ktorý signifikantne zlepšil 1-ročné prežívanie bez rekurencie oproti placebo (98 % vs. 83 %), nebol však pozorovaný rozdiel v celkovom prežívaní. (18) Na základe tejto štúdie bol imatinib schválený FDA aj EMEA-ou na adjuvantnú liečbu pacientov s intermediárnym a vysokým rizikom rekurencie nádoru.

V dohľadnej dobe sa očakávajú výsledky 2 randomizovaných štúdií s adjuvantnou liečbou. Škandinávsko-nemecká štúdia SSG XVIII/AIO, v ktorej sa porovnáva 1 rok imatinibu vs. 3 roky a EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) štúdia 64024, kde sú pacienti randomizovaní na imatinib mesylát 400 mg denne po dobu 2 rokov vs. observáciu.

### Metastatický a rekurentný GIST

K indikáciám na cytoreduktívnu chirurgickú liečbu pri metastatickom alebo rekurentnom ochorení patrí:

1. stabilizácia alebo odpoveď na liečbu imatinibom, ak je možné vykonať kompletnú makroskopickú resekciu,
2. lokalizovaná progresia po iniciálnej odpovedi na liečbu, kde sa predpokladá existencia rezistentného klonu v progredujúcej lézii,
3. urgentné stavy – krvácanie, perforácia, obštrukcia, absces, alebo cystická degenerácia s potenciálnym rizikom perforácie.

Pred érou imatinibu boli výsledky liečby metastatického alebo rekurentného GISTu veľmi zlé. Rekurencia bola len asi v 1/3 operabilná, aj u resekovateľného ochorenia chirurgia nedokázala pacienta vyliečiť a chemoterapia bola prakticky inefektívna. S objavom c-kit mutácií u GISTu a následných správ o schopnosti imatinibu zastaviť rast a indukovať apoptózu sa rozbehli klinické štúdie s imatinibom. Joensuu publikoval prvé údaje o efektive imatinibu u pacienta s GISTom (19). Následne Alan van Oosterom (20) a George Demetri s Margareth von Mehren (21) publikovali údaje, ktoré sú uvedené v tabuľke 2.

Odpoveď na imatinib súvisí s typom mutácie u GISTu. Nádory s mutáciou v exóne 11 KIT proteínu (67 % prípadov) sú najsenzitívnejšie (95 %-ný klinický benefit – kompletne, parciálne remisie a stabilizácie). Nádory s mutáciou v exóne 9 (10 % prípadov) majú klinický benefit 75 %-ný. Nádory bez mutácie („wild type“), ktorých je asi 5 %, dosahujú liečbou imatinibom iba 40 %-ný benefit. Mutácie v PDGFRA (5 % pacientov a 30 % KIT negatívnych pacientov) môžu odpovedať na liečbu imatinibom. U primárne imatinib senzitivných nádorov sa môže vyvinúť sekundárna rezistencia, ktorá je príčinou progresie ochorenia.

Niektoré nádory majú pri určitom type mutácie aj špecifickú lokalizáciu primárneho tumoru, napr. GIST s exón 9 mutáciou v KIT proteíne sa vyskytuje v tenkom a hrubom čreve, GIST s exón 18 mutáciou, alebo D842V mutáciou v PDGFRA sa vyskytuje v žalúdku, alebo omente.

Imatinib mesylát indukuje remisie u 50 – 70 % pacientov (klinický benefit po pripočítaní stabilizácie ochorenia sa dosahuje u 85 – 90 % pacientov. Približne 10 – 15 % pacientov je primárne rezistentných na liečbu imatinibom. Prežívanie bez progresie ochorenia po roku liečby sa pozoruje u 70 %, po 2 rokoch u 50 % a po 3 rokoch u 30 % pacientov. Zhruba asi 20 % pacientov ročne „stratí“ citlivosť na imatinib. Medián prežívania, ktorý sa dosiahol v štúdii B2222, ktorá porovnávala 400 mg vs. 600 mg imatinibu, je medzi 4,5 – 5 rokov. Predpokladá sa, že by mohol byť dlhší, nakoľko sa ochorenia v súčasnosti deteguje vo včasných štádiách. Objektívnu odpoveď na liečbu dosiahol 68 % pacientov, stabilizácia sa pozorovala u 15,6 %. (22) Kompletne remisie sa dosahujú len u 2 – 3 % pacientov, ale ani u nich sa neodporúča imatinib vysadiť.

Pri porovnávaní dávky v štúdiách fázy III (400 mg vs. 800 mg imatinibu) sa v štúdii EORTC 62005 pri mediáne sledovania 760 dní pozorovalo 56 % rekurencií na ramene so 400 mg oproti 50 % rekurencií pri vyššom dávkovaní (HR 0,82, P = 0.26). Percento kompletných remisí, parciálnych remisí a stabilizácií sa nelíšilo – 5 %, 47 % a 32 %. (23) Celkové prežívanie sa nelíšilo, pacienti s KIT exón 9 mutáciou mali lepšie výsledky s vyšším dávkovaním. V štúdii SWOG S0033 sa pozorovali podobné výsledky – odpovede 40 % vs. 42 %, prežívanie bez progresie 18 vs. 20 mesiacov a celkové prežívanie 55 vs. 51 mesiacov pre dávku 400 mg vs. 800 mg. (24) Po progresii až 33 % pacientov prešlo na rameno s dávkou 800 mg denne, čo sa podieľa na tom, že nebol pozorovaný rozdiel v celkovom prežívaní.

Imatinib mesylát sa po perorálnom podaní veľmi dobre rezorbuje. Metabolizuje sa v pečeni pomocou CYP3A4, izoenzymom cytochrómu P-450. Metabolity sa vylučujú hlavne stolicou. Tieto údaje sú dôležité z klinického hľadiska, a to u tých pacientov, ktorí užívajú iné lieky, ktoré sa metabolizujú rovnakou cestou, nakoľko môže dôjsť k mnohým liekovým interakciám.

Korelácia hladín imatinibu s efektivitou sa pozorovala vo viacerých štúdiách, napríklad v B2222, kde hladiny pod 1 100 ng/ml viedli k signifikantne kratšiemu prežívaniu bez progresie (11,3 mesiaca) oproti pacientom s hladinami nad 1 100 ng/ml (30 mesiacov).

K najzávažnejším nežiaducim účinkom imatinibu patrí krvácanie najmä do gastrointestinálne-

ho traktu, spôsobené ruptúrou tumoru v priebehu liečby. Pacienti s bulky chorobou majú asi 5 % riziko ruptúry bez asociácie s trombocytopeniou. Na liečbu edémov pri retencii tekutín možno použiť furosemid, nauzeu a zvracanie možno ovplyvniť antiemetikami. Pri hnačkách možno použiť loperamid. Kožný rash je provokovaný slnkom, môžu sa použiť rôzne krémy, najlepší v spolupráci s dermatológom. Svalové kŕče možno ovplyvniť zvýšeným prívodom tekutín, suplementáciou kalcia, iontovými nápojmi, ale aj myorelaxanciami. Kardiotoxicita je zriedkavá, pacientov s retenciou tekutín treba však dôkladne vyšetriť. Hematologická toxicita – leukopénia a trombocytopenia – si vyžaduje prerušenie liečby za sledovania hodnôt krvného obrazu. Nežiaduce účinky väčšinou v priebehu liečby klesajú na intenzite. Riziko nehematologickej toxicity je závislé na dávke a je vyššie u žien (edémy, zvracanie, hnačka), starších pacientov (edémy, rash, nauzea), pri nízkom výkonnostnom skóre (slabosť a nauzea), po predchádzajúcej chemoterapii (slabosť), pri nádoroch gastrointestinálneho pôvodu (hnačka) a malých tumoroch (rash). (25)

Problémom liečby je však rezistencia na imatinib. Ako primárna rezistencia sa označuje klinická progresia v priebehu prvých 6 mesiacov liečby a býva najčastejšie viazaná s KIT mutáciou v exóne 9, PDGFRa mutáciou v exóne 18, alebo pri wild-type GISTe. Sekundárna rezistencia býva po odpovedi na liečbu, keď po viac ako 6 mesiacoch od začiatku liečby dôjde k progresii ochorenia. Tento typ je viazaný na prítomnosť nových mutácií (exón 13,14 a 17) a býva najčastejšie u exón 11 mutovaného GISTu. GISTy so sekundárnou mutáciou v exóne 14 (T670I) sú agresívnejšie oproti nádorom so sekundárnou mutáciou v exónoch 13 alebo 17. (26)

Pri rezistencii na imatinib možno zvýšiť jeho dávku, možno však očakávať medián času do progresie asi 11 týždňov. Je možné aj prejsť rovno na sunitinib, pričom optimálny postup nie je známy.

### Sunitinib malát

Sunitinib malát je multikinázový inhibítor, ktorý v randomizovanej štúdií fázy III s 312 pacientmi preukázal signifikantne lepší čas do progresie (27,3 týždňa vs. 6,4 týždňa,  $p < 0.0001$ ), oproti placebo u skupiny pacientov, ktorí boli rezistentní na imatinib, alebo ho netolerovali. Tento výsledok sa dosiahol pri dávkovaní 50 mg denne 4 týždne s 2-týždňovou prestávkou aj napriek tomu, že sa pozorovalo len 7 % parciálnych remisí. (27)

Účinok kontinuálneho dávkovania sunitinibu 37,5 mg denne sa skúmal v štúdií fázy II u pacientov po zlyhaní imatinibu. Pozorovalo sa 13 %

parciálnych remisí, 40 % stabilizácií, medián času do progresie bol 34 týždňov a medián celkového prežívania 107 týždňov. (28)

V dnešnej dobe predstavuje alternatívu v liečbe imatinib-rezistentného GISTu. Medzi nežiaduce účinky sunitinibu patrí slabosť, asténia, bolesti brucha, elevácia pečeňových testov, kardiotoxicita a hypothyreoidizmus. Pri liečbe je potrebná podrobná lieková anamnéza, nakoľko sa sunitinib metabolizuje v pečeni a interaguje s mnohými liečivami, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A4 enzýmovú cestu.

Sunitinib účinkuje pri mutáciách V654A, T670I. Je neúčinný u D816H/V mutácií, D820Y, D820E, N822K, kde sa in vitro ukazuje citlivosť na nilotinib alebo dasatinib.

### Nové lieky

Sorafenib v 3. línii GISTu indukuje 13 % parciálnych remisí a 58 % stabilizácií. Medián prežívania bez progresie bol 5,3 mesiaca, medián celkového prežívania 13 mesiacov, 1-ročné prežívanie 62 %. (29) V 4. línii po imatinibe, sunitinibe a nilotinibe dosiahol sorafenib 21 % parciálnych remisí a 42 % stabilizácií, s mediánom prežívania bez progresie 5 mesiacov a celkovým prežívaním 8,1 mesiaca. (30)

Dasatinib je účinný pri mutáciách D816 a D842V, v štúdií fázy I sa pozorovala stabilizácia ochorenia u 3/19 pacientov, prebieha multicentrická štúdia fázy II. (31, 32, 33)

Nilotinib u pacientov po imatinibe a sunitinibe mal 10 % odpovedí a 37 % stabilizácií s mediánom prežívania bez progresie 12 týždňov a mediánom celkového prežívania 34 týždňov. (34)

### Posudzovanie účinnosti liečby

Asi u 90 % pacientov v priebehu 3 – 4 týždňov vymiznú symptómy ochorenia, mnohí majú ústup ťažkostí už za týždeň od začiatku liečby. Merateľnú odpoveď možno pozorovať asi po 3 mesiacoch liečby, ale na regresiu, ktorú možno detegovať pomocou CT vyšetrenia je niekedy potrebný aj rok liečby. Na posúdenie efektu liečby sú oproti RECIST kritériám vhodnejšie kritéria podľa Choia, ktoré berú do úvahy veľkosť lézie a jej denzitu. (35) Pre monitorovanie pečeňových metastáz je nukleárna magnetická rezonancia lepšia ako CT, peritoneálne metastázy zachytí CT lepšie ako MRI. Ako nová metóda sa na monitorovanie efektu liečby u c-kit pozitívnych nádorov vyvinula doplerovská sonografia s kontrastnou látkou.

Významnou metódou na monitorovanie odpovede na liečbu imatinibom u GISTov je pozitronová emisná tomografia – PET. Redukcia

vychytávania glukózy sa pozorovala už po 24 hodinách od začiatku liečby. PET odpoveď za 21 – 40 dní od začiatku liečby má prediktívnu hodnotu. Pacienti, ktorým klesne hodnota SUV (*standard uptake value*) pod hodnotu 2,0 majú dobrú prognózu. Pacienti, ktorí neodpovedajú podľa PET po mesiaci liečby majú nepriaznivú prognózu.

### Záver

Liečba GISTov patrí do špecializovaných centier, kde je možný multimodálny prístup. Významnú úlohu hrá spolupráca gastroenterológa, chirurga, patológa, genetika, onkologa, rádiodiagnostika, odborníka v nukleárnej medicíne. Dôležitá je aj spolupráca s revíznymi lekármi zdravotných poisťovní, najmä pri hraničných nálezoch a komplikovaných klinických situáciách.

### Literatúra

1. Nishida T, et al. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293-1301.
2. Tryggvason G, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990 – 2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117: 289–293.
3. Goettsch WG, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2868–2872.
4. Rubio J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43: 144–148.
5. Nilsson B, 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: 821–829.
6. 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.
7. DeMatteo RP, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
8. Miettinen M, et al. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 205-220.
9. Fletcher CDM, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
10. Ou Wb et al. Protein kinase C-[theta] regulates KIT expression and proliferation in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2008; 27: 5624-5634.
11. Liegl B, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 437/446.
12. Agaram NP, et al. Pathologic and molecular heterogeneity in imatinib-stable or imatinib-responsive gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 170-181.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
14. Gold JS, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045-1052.

- 15.** Eisenberg BL, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjunctive imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42-47.
- 16.** McAuliffe JC, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 910-919.
- 17.** Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 1): Abstract 10550.
- 18.** DeMatteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-1104.
- 19.** Joensuu H, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
- 20.** van Oosterom AT, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3
- 21.** von Mehren M, et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 403a (abstract 1608).
- 22.** Blanke CD, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620-625.
- 23.** Verweij J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-1134.
- 24.** 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 tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632.
- 25.** Glabbeke MV, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: A study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer* 2006; 42, 2277-85.
- 26.** Wardelmann E, et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1743-1749.
- 27.** Demetri GD, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.
- 28.** George S, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959-1968.
- 29.** Wiebe L, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 1): Abstract 10502.
- 30.** Reichardt P, et al. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, nilotinib-resistant metastatic GIST: a retrospective analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl 1): Abstract 10564.
- 31.** Dewaele B, et al. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat-shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5749-5758.
- 32.** Schittenhelm MM, et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res* 2006; 66: 473-481.
- 33.** Demetri GD, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of dasatinib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6232-6240.
- 34.** Montemurro M, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2293-2297.
- 35.** Choi H, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753-1759.

**MUDr. Jozef Šufliarsky, PhD.**  
 Národný onkologický ústav  
 Klenová 1, 833 10 Bratislava  
 jozef.sufliarsky@nou.sk

**Jitka Abrahámová, pořadatelka :**

## VYBRANÉ OTÁZKY – ONKOLOGIE XIV.

Sborník vydaný k príležitosti konaní 18. onkologicko-urologického sympozia a 14. mamologického sympozia, pořádaných v Praze ve dnech 24. – 26. listopadu 2010, obsahuje příspěvky týkající se nových poznatků v diagnostice a léčbě onkologických onemocnění močového měchýře, prostaty, ledvin a prsu.

Galén, 2010, 184 s., 1. vydání, ISBN 978-80-7262-708-0

Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170, e-mail: [objednavky@galen.cz](mailto:objednavky@galen.cz)



[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

**Bohuslav Matouš et al.:**

## ZÁKLADY LÉKAŘSKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE

Publikace je základním učebním textem předmětu lékařská chemie a biochemie pro studenty všeobecného lékařství a zubního lékařství. Některé její části mohou sloužit i studentům nelékařských zdravotnických oborů. Je společným dílem zkušených pedagogů z 1. a 2. lékařské fakulty UK v Praze a Lékařské fakulty UK v Plzni. Poslouží také jako pomůcka při postgraduálním studiu i v přípravě na atestace různých medicínských oborů.

Kniha se člení do čtyř základních oddílů: první seznamuje se základy fyzikální, bioorganické a bioorganické chemie, druhý se základy biochemie, třetí představuje základy buněčné a molekulární biologie a poslední část pojednává o biochemii orgánů a funkcí. V závěru jsou popsány základy chemického a lékopisného názvosloví a shromážděny hlavní internetové zdroje k výuce lékařské chemie, biochemie a molekulární biologie.

Galén, 2010, 540 s., 1. vydání, ISBN 978-80-7262-702-8

Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170, e-mail: [objednavky@galen.cz](mailto:objednavky@galen.cz)



[www.galen.cz](http://www.galen.cz)