

POKROKY V LIEČBE GASTROINTESTINÁLNYCH STROMÁLNYCH TUMOROV

Jozef Šufliarsky

Národný onkologický ústav, Bratislava

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST-y) sú najčastejším mezenchýmovým nádorom zažívacieho traktu. Zavedenie cielenej molekuly liečby do onkológie zásadne zmenilo starostlivosť o pacientov s týmito nádormi. Pred piatimi rokmi bola chirurgická liečba jedinou efektívnou liečebnou modalitou. Poznanie patofyziologických mechanizmov na molekulovej úrovni viedlo k zavedeniu imatinibu do liečby týchto ochorení. Napriek tomu, že imatinib je účinný u väčšiny pacientov, problémom sa stáva včasný alebo neskorý vývoj rezistencie. Preto sa v liečbe imatinib-rezistentného GIST-u skúša množstvo nových liekov. Z nich je to najmä sunitinib, ktorý v randomizovanej štúdii fázy III potvrdil predĺženie prežívania bez progresie ochorenia ako aj celkového prežívania v porovnaní s placebom u pacientov, ktorí netolerovali alebo progredovali na liečbe imatinibom.

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

Kľúčové slová MeSH: nádory gastrointestinálne stromálne – farmakoterapia.

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: A NEW ENTITY IN ONCOLOGY

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common mesenchymal tumours of the digestive tract. The advent of targeted molecular therapy in the oncology setting has helped to transform the care of patients with these malignancies. Five years ago surgery has been the only effective treatment. Understanding of molecular pathophysiology of GIST led to the clinical development of imatinib for treating patients with this disease. Although imatinib is effective in most patients with advanced GIST, early or late resistance of tumours to imatinib is an increasing clinical problem. Number of new drugs have been tested for activity against imatinib-resistant disease. Notably, a phase III trial of sunitinib in patients with intolerance or progression on imatinib demonstrated significant improvements in progression-free and overall survival versus placebo.

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

Key words MeSH: gastrointestinal stromal tumors – drug therapy.

Onkologie, 2007; 1 (2): 61–65

Úvod

Gastrointestinálny stromálny tumor (GIST) je mezenchýmový nádor gastrointestinálneho traktu, ktorý má špecifické histopatologické charakteristiky. 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. Asi 10 – 30 % je vysoko malígnych, ktoré metastazujú najčastejšie do pečene a na peritoneum.

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

Aj keď existuje c-kit negatívny GIST, najčastejšou charakteristikou je prítomnosť c-kit proteínu (známeho ako antigén CD 117) na povrchu nádorových buniek, ktorý sa imunohistochemicky stanovuje. C-kit je membránový proteín, na ktorý sa viaže *stem cell factor* (SCF), známy aj ako *steel factor* (SLF), rastový faktor pre mastocyty alebo c-kit ligand. Za fyziologických okolností sa c-kit nachádza na mnohých bunkách prítomných počas embryogenézy, ale aj v dos-

pelosti. Je prítomný na prekursoroch hemopoézy, mastocytoch, melanocytoch a zárodočných bunkách. V gastrointestinálnom trakte je prítomný na intersticiálnych bunkách Cajalových (ICC), ktoré predstavujú pacemaker pohybov zažívacieho traktu (1).

Vyššie 90 % GIST-ov má signálnu transdukciu zabezpečenú cez c-kit, menšia časť ju môže mať cez iný proteín – PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*), ktorý má podobnú štruktúru a bežne sa nevyšetruje. Bodové mutácie v c-kit proteíne vedú k aktivácii signálnej transdukcie aj bez prítomnosti ligandu, čoho výsledkom je malignizácia bunky. Štúdiom bunkových línií sa zistilo, že signálne intracelulárne proteíny u GIST-u môžu byť rozdelené na 2 skupiny:

1. KIT-dependentné (PI3K/AKT spôsob, MEK-MAPK spôsob),
2. KIT-independentné (JAK-STAT spôsob), pričom najdôležitejším spôsobom u GIST-u je práve PI3K/AKT. (2, 3)

Z histopatologického pohľadu sa GIST vyskytuje vo viacerých variantoch a to ako vretenobunkový, epitelioidný, alebo zmiešaný variant (4). Imunohistochemicky je c-kit pozitívny, preto u všetkých abdominálnych sarkómov treba CD 117 vyšetriť v rámci diferenciálnej diagnostiky. Zároveň býva v 60 – 70 % CD34 pozitívny, v 15 – 60 % po-

zitívny na hladkosvalový aktín (SMA) a v 10 % pozitívny na S-100 proteín. GIST zriedkavo exprimuje desmín.

Incidencia je približne 11 – 15 prípadov / milión obyvateľov. Muži bývajú postihnutí častejšie, medián veku v čase diagnózy sa pohybuje medzi 66 – 69 rokov, zriedkavo sa vyskytuje u detí.

Býva asociovaný s Carneyovým trias, alebo neurofibromatózou. Najčastejšie sa primárny nádor zistí v žalúdku, menej často býva lokalizovaný v tenkom čreve, ostatné lokalizácie sú zriedkavé. Asi 10 – 30 % sa zistí náhodne, 20 – 50 % býva s rozsiahlou metastatickou chorobou.

Klinická symptomatológia

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 oblasti peritonea. (5)

Predikcia biologického správania

Klasifikácie na rozlíšenie benígnych od malígnych GIST-ov boli v minulosti viac-menej neúspešné. Dnes sa v mnohých centrách nepovažuje GIST

Tabuľka 1. Klasifikácia pacientov s GIST-om 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)

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 (6).

Primárna liečba GIST-u

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

DeMatteo vykonal retrospektívnu analýzu pacientov po operáciách a zistil, že 5-ročné prežívanie závisí od veľkosti nádoru, kde pacienti s nádorom väčším ako 10 cm mali len 20 %-né 5-ročné prežívanie. Nakoľko sú tieto tumory mäkké a fragilné, môže často dôjsť k ruptúre pred alebo v priebehu operácie, čo je štatisticky významný prognostický faktor pre horší výsledok prežívania (7). Laparoskopické techniky predstavujú alternatívu, ale nie sú k dispozícii dostatočné údaje o prežívaní týchto pacientov po takýchto výkonoch.

Adjuvantná liečba

V súčasnosti je štandardným postupom v liečbe po kompletnej resekcii nádoru observácia pacienta. CT vyšetrenia sa majú vykonávať pravidelne raz za 3 – 6 mesiacov po chirurgickej liečbe. Nádor je rezistentný na konvenčnú chemoterapiu, nakoľko v nádore sú prítomné gény, ktoré kódujú rezistenciu na mnohé cytostatiká. Rádioterapia je rovnako neúčinná, vedie k mnohým nežiaducim účinkom na orgány v brušnej dutine počas jej aplikácie.

Imatinib mesylát (Glivec, firmy Novartis) je najviac používaným liekom v liečbe metastatických a neresekovateľných GIST-ov, preto sa skúša v rámci klinického overovania aj v adjuvantnej liečbe. Vychádza sa z konceptu, že eliminácia reziduálnych nádorových buniek po resekcii je schopná oddialiť rekurenciu ochorenia.

V súčasnosti prebieha jedna štúdia fázy II ACOSOG (*American College of Surgeons Oncology Group*) s adjuvantnou aplikáciou imatinibu mesylátu v dávke 400 mg denne po dobu 1 roka po úspešnom chirurgickom riešení ochorenia s vysokým rizikom metastázovania. Pre stredné a vysoké riziko vykonáva tá istá skupina štúdiu fázy III (ACOSOG Z9001), kde sú pacienti randomizovaní po chirurgickom riešení na imatinib mesylát 400 mg denne po dobu 1 roka verus placebo. EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) v rámci štúdie 64024 randomizuje pacientov s GIST-om po chirurgickej liečbe na imatinib mesylát 400 mg denne po dobu 2 rokov verus observácia.

Neoadjuvantná liečba

Pri hranične operabilných nádoroch prichádza do úvahy primárna liečba imatinib mesylátom za účelom zmenšenia tumoru s následnou operáciou. Za týmto účelom sa vykonáva štúdia RTOG S-0132/ACRIN 6665 (*Radiation Therapy Oncology Group* spolu s *American College of Radiology Imaging Network*, ako aj *National Cancer Institute*), kde sú zaradení pacienti s CD-117 pozitívnym GIST-om viac ako 5 cm veľkým, alebo viac ako 2 cm pri rekurencii, ktorým sa aplikuje imatinib mesylát 600 mg denne po dobu 8 týždňov a potom nasleduje operácia. Po nej za 2 – 4 týždne pacienti dostávajú adjuvantnú liečbu imatinibom 600 mg denne po dobu 2 rokov. Primárnym cieľom tejto štúdie je zhodnotenie pre-

žívania bez progresie ochorenia, medzi sekundárne ciele patrí sledovanie molekulových mechanizmov odpovede, korelácia pozitronovej emisnej tomografie (PET) s konvenčnými zobrazovacími metódami a bezpečnosť lieku.

Po chirurgickej liečbe treba pokračovať v liečbe imatinibom, nakoľko sa pozorovalo významné dlhšie prežívanie bez progresie u tejto skupiny pacientov v porovnaní so skupinou, ktorá po chirurgickej liečbe metastatického ochorenia nebola liečená imatinibom.

Indikácie na neoadjuvantnú liečbu imatinibom teda sú:

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).

Metastatický a rekurentný GIST

Pred érou imatinibu boli výsledky liečby metastatického alebo rekurentného GIST-u veľmi zlé. Rekurencia bola len asi v 1/3 operabilná, aj u resekovateľného ochorenia chirurgia nedokázala pacienta vyliečiť a chemoterapia bola prakticky neúčinná. S objavom c-kit mutácií u GIST-u a následných správ o schopnosti imatinibu zastaviť rast a indukovať apoptózu sa rozbehli klinické štúdie s imatinibom. Joensuu publikoval prvé údaje o efektívnosti imatinibu u pacienta s GIST-om (8). Následne Alan van Oosterom (9) a George Demetri (10) publikovali údaje, ktoré sú uvedené v tabuľke 2. Liečba bola veľmi dobre tolerovaná.

Odpoveď na imatinib súvisí s typom mutácie u GIST-u. 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.

Tabuľka 2. Odpoveď na liečbu imatinib mesylátom u metastatického GIST-u.

	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 %

GIST s mutáciou exónu 9 v KIT proteíne sa vyskytuje v tenkom a hrubom čreve, GIST s mutáciou exónu 18 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 štúdií B2222 je medzi 4,5 – 5 rokov. Predpokladá sa, že by mohol byť dlhší, nakoľko sa ochorenie v súčasnosti deteguje vo včasnejších štádiách. Kompletné remisie sa dosahujú len u 2 – 3 % pacientov, ale ani u nich sa neodporúča imatinib vysadiť.

Pri porovnávaní dávky 400 mg verzus 800 mg sa v štúdií EORTC 62005, rovnako ako v americkej štúdií S0033 nepozorovali signifikantné rozdiely pri konvenčnom hodnotení odpovede a času do nástupu odpovede. Pacienti liečení vyššou dávkou mali v EORTC štúdií signifikantne lepšie prežívanie bez progresie ochorenia po 2 rokoch liečby. (11)

Predpokladá sa, že lepšie výsledky pri liečbe vyššou dávkou (800 mg) súvisia s tendenciou k vyššej eliminácii imatinibu po roku liečby. V tomto období aj klesajú nežiaduce účinky. Asi 30 – 40 % pacientov po zvýšení dávky na 800 mg má klinický benefit, čo pravdepodobne súvisí s vyššou plazmatickou hladinou liečiva. Pri liečbe pacientov s mutáciou v exóne 11 sa nepozorovali lepšie výsledky pri liečbe vyššou dávkou. Pacienti s mutáciou v exóne 9 mali signifikantne lepšie výsledky pri liečbe 800 mg imatinibu v porovnaní so 400 mg denne.

Imatinib mesylát sa stal liekom, ktorý priniesol prelom do liečby gastrointestinálnych stromálnych tumorov, keď dokázal svoju efektívnosť u ochorenia, ktoré bolo dovtedy prakticky inkurabilné. Problémom je však rezistencia na imatinib. Najčastejším mechanizmom rezistencie je prítomnosť ďalšej bodovej mutácie v KIT kinázových doménach. (12, 13) V jednotlivých metastázach môžu byť tieto sekundárne mutácie rôzne, čo môže mať za následok to, že progresiu ochorenia pozorujeme len v niektorých lokalizáciách. (14) Navyše tieto mutácie sa pozorujú na rovnakých alelách ako primárne juxtamembránové mutácie a sú pravdepodobne prítomné už iniciálne, pričom v priebehu liečby imatinibom získavajú selektívne výhody oproti bunkám, ktoré sú na imatinib senzitívne. (15)

Primárna rezistencia (progresia do 6 mesiacov od začiatku liečby imatinibom) sa pozoruje pri:

1. imatinib rezistentných mutáciách v KIT a PDGFRA kinázových doménach (D842V v PDGFRA),
2. nedostatku mutácií v KIT a PDGFRA („wild type GIST“),
3. mutácii exónu 9.
Sekundárna rezistencia (progresia po 6 mesiacoch od začiatku liečby imatinibom) vzniká pri:
 1. novej mutácii v KIT alebo PDGFRA génoch,
 2. pri substitúcii valínu alanínom v KIT proteíne (V654A),
 3. pri overexpresii alebo hyperaktivácii, ktorá môže byť čiastočne spôsobená mechanizmom génovej amplifikácie,
 4. pri strate expresie KIT proteínu, v dôsledku onkogénneho shiftu (posunu).

Sekundárna rezistencia je príčinou progresie ochorenia pri liečbe imatinibom. Štúdiom bunkových línií (GIST430 buniek, ktoré obsahujú získanú mutáciu V654A) sa zistilo, že:

1. dávka imatinibu, potrebná na inhibíciu ich rastu je až 10-násobná,
2. signálna transdukcia je tiež dependentná na KIT proteíne.

Hlavným problémom liečby rezistentných tumorov je heterogenita nádoru. Nádor obsahuje v rôznych častiach rôzne mutované bunky a preto je problémom liečiť rezistentné ochorenie. Okrem multikinázových inhibítorov (sunitinib) sa v tomto kontexte skúšajú inhibítory heat shock proteínu 90 (HSP90) alebo látky, ktoré reprimujú KIT onkogény (flavopiridol). (16, 17)

Imatinib mesylát

Imatinib mesylát (STI571, Gleevec, Glivec, f. Novartis) je selektívny inhibítor, ktorý sa ako tzv. malá molekula viaže na tyrozínkinázy (ABL, ABL-2, KIT, platelet-derived growth factor receptor – PDGFR) a na niektoré onkogénne mutanty týchto proteínov ako chimerický BCR-ABL. Inhibuje tieto tyrozínkinázy v submikromolárnych koncentráciách a inhibuje signálnu transdukciu. Imatinib mesylát môže blokovать aktivitu mutovaného alebo aj normálneho KIT proteínu.

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 rovnakým spôsobom, nakoľko môže dôjsť k mnohým liekovým interakciám. K najzávažnejším nežiaducim účinkom patrí krvácanie najmä do gastrointestinálneho traktu, spôsobené ruptúrou tumoru v priebehu liečby. Na liečbu edémov možno použiť furosemid, nauzea a zvracanie možno ovplyvniť antiemetikami. Pri hnačkách možno použiť lopera-

mid. Kožný rash je provokovaný slnkom, môžu sa použiť rôzne krémy, najlepšie v spolupráci s dermatológom. 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). (18)

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 verzus 6,4 týždňa), oproti placebo u skupiny pacientov, ktorí boli rezistentní na imatinib, alebo ho netolerovali. V dnešnej dobe predstavuje alternatívu v liečbe imatinib-rezistentného GIST-u. Medzi nežiaduce účinky sunitinibu patrí slabosť, asténia, bolesti brucha, elevácia pečeňových testov, kardiotoxicita a hypothyroidizmus. 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.

Heat shock protein 90 (HSP90) je fyziologický dimerický peptid, ktorý v nádorových bunkách vytvára komplexy a chráni onkoproteíny ako napr. KIT. Preto sa inhibítory HSP90 (17-AAG) skúšajú aj na nádorových líniách GISTu. 17-AAG signifikantne inaktivuje aj KIT, aj signály (AKT a S6). Predstavuje dobrý model na vývoj nových liekov pre rezistentný GIST.

Z ďalších liekov, ktoré sa dostávajú do klinického overovania efektivity je to RAD 001 (everolimus, mTOR inhibítor), dasatinib (multikinázový inhibítor), PKC-412 (inhibítor VEGFR, PDGFR), oblimersen (antisense nukleotid), perifosín (fosfolipid s antiproliferatívnym účinkom inhibíciou Akt proteínu), flavopiridol (inhibítor src kinázy s blokádou expresie c-kit) a bevacizumab.

GIST v pediatrickom veku

GIST v pediatrickom veku je veľmi zriedkavý. Predilekčne sa vyskytuje u dievčat, býva v žalúdku v podobe multifokálnych nádorov. Geneticky ide o „wild type“ typ, pri ktorom nie je detegovaná žiadna mutácia v KIT alebo PDGFRA génoch. Napriek tomu je pediatrický GIST CD 117 pozitívny, morfológicky dominuje epitelioidný variant, resp. zmiešaný typ. V porovnaní s nádormi u dospelých sa správa indolentnejšie. Nakoľko je imatinib u „wild type“ GIST-u menej účinný, uvažuje sa o alternatívnej liečbe pediatrického GIST-u (sunitinib). Pediatrickému GIST-

u sa venuje zvýšená pozornosť zo strany mnohých výskumných pracovísk v snahe o detekciu nových cieľov pre eventuálne nové molekuly (nilotinib, dasatinib, sorafenib).

Algoritmus liečby GIST-u

1. Lokalizovaný GIST po kompletnej resekcii sa v súčasnosti nelieči. V Európe sa pacienti môžu zaradiť do klinickej štúdie – imatinib 2 roky verus nič (pacienti s intermediárnym/vysokým rizikom), alebo imatinib 1 rok verus 3 roky (pacienti s vysokým rizikom).
2. Pri inkompletnej resekcii je indikovaný imatinib.
3. Pri neresekovateľnom alebo metastatickom ochorení a pochybnostiach o diagnóze treba vykonať mutačnú analýzu (dobré je ju vykonávať pri všetkých nádoroch), potom pacienta liečiť dávkou 400 mg denne po dobu 6 – 12 mesiacov a zhodnotiť resekabilitu reziduálneho ochorenia (aj keď nie sú definitívne údaje o potrebe operácie). Po resekcii reziduálneho ochorenia treba pokračovať v imatinibe.
4. Pri progresii a primárnej rezistencii verifikovať diagnózu patológom a progresiu rádiodiagnostikom, zvýšiť dávku imatinibu na 800 mg denne.
5. Pri progresii na vyššej dávke imatinibu zmena na sunitinib.

Posudzovanie účinnosti liečby

Asi u 90 % pacientov v priebehu 3 – 4 týždňov vymiznú symptómy ochorenia, mnohí majú ústup ťažkostí už po týždni od začiatku liečby. Merateľnú odpoveď možno pozorovať asi po 3 mesiacoch liečby, ale na regresiu, ktorá sa dá detegovať pomocou CT vyšetrenia je niekedy potrebný aj rok liečby. Pre monitorovanie pečenejových 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 dopplerovská sonografia s kontrastnou látkou. (19)

Významnou metódou na monitorovanie odpovede na liečbu imatinibom u GIST-ov je pozitronová

emisná tomografia – PET. AKT spôsob hrá dôležitú úlohu pri transporte glukózy u pacientov s GIST-om a je zodpovedný za PET pozitivitu týchto nádorov. (20) Redukcia vychytávania glukózy sa pozorovala už po 24 hodinách od začiatku liečby. PET odpoveď za 21 – 40 dní od začiatku liečby má prediktívnu hodnotu (21). Pacienti, ktorým klesne hodnota SUV (*standard uptake value*) pod hodnotu 2,0 majú dobrú prognózu. Pacienti, ktorí podľa PET neodpovedajú po mesiaci liečby majú nepriaznivú prognózu.

Imatinib v kombinácii s inými liekmi

u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu

Ak ochorenie podľa CT, MRI alebo PET vyšetrenia progreduje a je chirurgicky, laserom alebo rá-

diofrekvenčnou abláciou neriešiteľné, prichádza do úvahy eskalácia dávky imatinibu na 600 – 800 mg denne, v individuálnych prípadoch až na 1 000 mg denne. V súčasnosti sa vo svete skúšajú kombinácie imatinibu s mTOR inhibítorom RAD001, inhibítorom proteínkinázy C PKC412. Pre klinickú prax je však v liečbe týchto ochorení v súčasnosti schválený len sunitinib.

MUDr. Jozef Šufliarsky

Národný onkologický ústav
Klenova 1, 833 01 Bratislava
e-mail: jozef.sufliarsky@nou.sk

Literatúra

1. Thomsen L, et al. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med* 1998; 4: 848–851.
2. Duensing A, et al. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene* 2004; 23: 3999–4006.
3. Rossi F, et al. Oncogenic Kit signaling and therapeutic intervention in a mouse model of gastrointestinal stromal tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12843–8.
4. Pithorecky I, et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705–712.
5. DeMatteo RP, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466–77.
6. Fletcher CDM, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–65.
7. Ng EH, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68–77.
8. 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.
9. 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.
10. 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 1 608).
11. Verweij, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364, 1127–34.
12. Heinrich MC, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4764–74.
13. Debiec-Rychter M, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 2005; 128: 270–9.
14. Wardelmann E, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors caused by multiple KIT mutations. *Lancet Oncol* 2005; 6: 249–51.
15. Fletcher JA, et al. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 1–5.
16. Bauer S, et al. Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res* 2006; 66: 9153–61.
17. Sambol EB, et al. Flavopiridol targets c-KIT transcription and induces apoptosis in gastrointestinal stromal tumor cells. *Cancer Res* 2006; 66: 5858–66.
18. 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 Gastrointestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer* 2006; 42, 2277–85.
19. Lassau N, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *Am J Roentgenol* 2006; 187: 1267–73.
20. Tarn C, et al. Therapeutic effect of imatinib in gastrointestinal stromal tumors: AKT signaling dependent and independent mechanisms. *Cancer Res* 2006; 66: 5477–86.
21. Van den Abbeele, AD, et al. 18F-FDG-PET predicts response to imatinib mesylate (Gleevec) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 403a (abstract 1 610).