

Multidisciplinární přístup v léčbě gastrointestinálních stromálních nádorů

Bohuslav Melichar, Michaela Zezulová, Hana Procházková-Študentová

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Léčba gastrointestinálních stromálních nádorů (GIST) může být příkladem úspěšnosti multidisciplinárního přístupu k léčbě maligních onemocnění. Významného pokroku v léčbě metastatického GIST bylo dosaženo molekulárně cílenou léčbou imatinibem. Dostupnost účinné systémové léčby vedla i k rozšíření možností chirurgické léčby a v současné době je dokumentována účinnost imatinibu v adjuvantní i neadjuvantní indikaci. Klíčovým pro stanovení správného léčebného postupu a optimální výsledek léčby je úzká spolupráce chirurgického a interního onkologa i soustředění nemocných do center specializovaných na léčbu tohoto vzácného nádorového onemocnění.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální nádor, imatinib, sunitinib.

Multidisciplinary approach in the therapy of gastrointestinal stromal tumors

The therapy of gastrointestinal stromal tumors may serve as an example of success of multidisciplinary approach in the therapy of malignant disorders. A significant progress in the therapy of metastatic GIST was obtained with the use of molecular targeted therapy (imatinib). The advent of targeted therapy also resulted in improved possibilities of surgical intervention and imatinib is currently used in the adjuvant as well as neoadjuvant indication. Close collaboration between surgical and medical oncologist as well as the concentration of patients with this rare tumor to specialized centers are of fundamental importance for optimal therapy and outcome.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, imatinib, sunitinib.

Onkologie 2011; 5(4): 226–228

Léčba gastrointestinálních stromálních nádorů může sloužit jako příklad úspěšnosti multidisciplinárního přístupu k léčbě maligních onemocnění. Přitom dlouhou dobu byla jedinou metodou léčby těchto nádorů operační léčba. GIST patří mezi nádory zcela rezistentní k cytotoxickým lékům. V řadě studií s většinou běžně užívaných cytotoxických léků nebyla často prokázána objektivní odpověď u žádného z nemocných (1). Při vysokém procentu recidiv (zejména vzdálených metastáz) u nemocných po primární operaci (2) a nemožnosti aktivní systémové léčby byla prognóza nemocných s recidivujícím GIST velmi špatná.

Gastrointestinální stromální tumory mají svá specifika. Poměrně dlouho pro ně nebyla vytvořena TNM klasifikace, stupeň rizika recidivy byl pak hodnocen na základě kritérií, zejména velikosti primárního tumoru, kdy za obzvláště rizikové považujeme tumory nad 10 cm, dále je důležitý počet mitóz na 50 patologických polí při histologickém vyšetření nádoru, vysoce rizikové je především, pokud tento přesáhne 10/50. ČOS ve svých doporučeních pro determinaci rizika užívá kritérií AFIP (Miettinen), které rizika krom výše uvedených stratifikuje ještě dle lokalizace. TNM klasifikace pro GIST vyšla v lednu 2010 jako 7. vydání TNM UICC (International Union Against Cancer) a dá se říci, že shrnuje delší dobu používaná AFIP kritéria a zařazuje gastrointestinální stromální tumory do čtyř T-kategorií a korespon-

dujících UICC stadií. T-kategorie je zde definována výhradně velikostí nádoru. Zajímavým poznatkem může být i fakt, že vzhledem k pouze raritním metastázám v lymfatických uzlinách je každý pacient s tímto onemocněním bez vyšetření regionálních uzlin považován za pN0, označení pNx se nedoporučuje.

Stanovení genu pro tyrozinkinázový receptor c-kit (CD117), který kóduje transmembránový receptor pro růstový faktor scf (stem cell factor), je jedním z klíčových diagnostických rysů. Jak bývá uvedeno v literatuře, u více než 80 % gastrointestinálních stromálních tumorů je detekován mutovaný gen c-kit. Díky mutaci se funkce c-kit stane nezávislou na aktivaci scf, což vede mj. ke zvýšené buněčné proliferaci a nestabilitě genomu.

Zásadního pokroku v léčbě metastatického GIST bylo dosaženo právě molekulárně cílenou léčbou. Imatinib je inhibítor tyrozinových kináz, mezi jinými i c-kit (3). Imatinib nejenom zásadním způsobem změnil léčebné postupy u nemocných s GIST, zároveň se jedná o jeden z prvních případů úspěšného použití molekulárně cílené léčby v onkologii. U většiny nemocných s GIST je přítomna mutace molekuly c-kit, nejčastěji se jedná o mutace v exonu 11. U nemocných s mutacemi exonu 11 onemocnění odpovídá na léčbu imatinibem významně častěji než u jiných mutací (4, 5). V klinických studiích byla objektivní odpověď na imatinib

pozorována u více než 50 % nemocných s GIST a pouze asi u 10 % případů onemocnění na léčbu primárně nereaguje (6, 7). Tolerance léčby imatinibem je většinou velmi dobrá, jako vzácný závažný vedlejší účinek léčby však byla popsána ruptura nádoru s následným krvácením (8). V individuálních případech byly popsány i jiné fatální vedlejší účinky, například hluboká žilní trombóza v důsledku útlaku s následnou masivní plicní embolií (9). V randomizované studii u 946 nemocných (jaterní metastázy v 71 %) byl rovněž zkoumán efekt dávky (denní dávka 400 mg nebo 800 mg) (10). Procento objektivní odpovědi bylo 50 % u nemocných léčených 400 mg/den a 54 % u nemocných léčených 800 mg/den a k progresi onemocnění došlo mírně, ale statisticky významně častěji u nemocných léčených nižší dávkou imatinibu (56 % oproti 50 %). U většiny nemocných s GIST, kteří primárně odpověděli na léčbu, se později objevuje progresie a po 2 letech léčby je bez progresie pouze 20–30 % nemocných, i když dvouleté přežití je více než 80 % (5, 11). Teprve s mnohaletým odstupem bylo možno zjistit medián přežití nemocných s metastatickým GIST léčených imatinibem, který se pohybuje kolem 5 let (12) (oproti předchozím 20 měsícům (13, 14), významná část nemocných však po léčbě imatinibem a případné léčbě další linie přežívá podstatně delší dobu. Léčebný postup u nemocných s progresí při léčbě imatinibem je stále předmětem klinických studií.

Tabulka 1. Souhrn výsledků lokoregionální léčby jaterních metastáz sarkomů (převážně GIST)

Citace	Léčba	Počet nemocných	Kompletní odpověď (%)	Částečná odpověď (%)	Medián přežití (měsíce)
(46)	resekce	56	-	-	39
(47)	resekce (radikální)	15	-	-	32
(47)	resekce (neradikální)	8	-	-	21
(48)	resekce	13	-	-	48
(49)	resekce	11	-	-	39
(50)	resekce	4	-	-	61
(51)	resekce	4	-	-	> 24
(38)	chemoembolizace (doxorubicin + cisplatina + mitomycin C)	16	0	13	20
(37)	chemoembolizace (cisplatina + vinblastin)	14	0	71	> 18
(31)	jaterní arteriální infuze (doxorubicin + další léky)	6	0	33	-
(33)	jaterní arteriální infuze (různé léky)	6	0	0	20

Kontrolu onemocnění může přinést u části nemocných eskalace dávky z 400 mg/denně na 800 mg/denně. Zůstává otevřenou otázkou, zda imatinib může zvýšit citlivost na cytotoxické léky u nádoru, který je pokládán za chemorezistentní. Bylo totiž prokázáno, že imatinib snižuje nádorovou hypertenzi (intersticiální tlak v nádoru), což umožní vyšší koncentraci léčiv mikroprostředí nádoru (15). Následně byla prokázána účinnost léčby druhé linie se sunitinibem u nemocných po selhání léčby imatinibem (16).

Jedinou kurativní metodou GIST byla a je radikální resekce primárního nádoru a případných metastáz (13, 14). GIST se může vyskytovat v celém gastrointestinálním traktu od jícnu až po rektum, vzácně i mimo gastrointestinální trakt. Jak již bylo uvedeno, na rozdíl od epitelálních nádorů je metastatické šíření do regionálních lymfatických uzlin vzácné a lymfadenektomie jako součást stagingu nemá praktický význam. V individuálních případech je rovněž obtížné jednoznačně označit nádor za benigní nebo maligní, přechod mezi indolentním průběhem odpovídajícím benignímu klinickému průběhu a maligním chováním, které je spojeno s lokální recidivou a diseminací, je v případě GIST plynulý. Vzhledem k relativně indolentní povaze části případů, odlišného způsobu šíření (s převládající tvorbou vzdálených metastáz v játrech nebo intraperitoneální diseminace při absenci postižení regionálních lymfatických uzlin) a možnosti velmi účinné adjuvantní léčby jakož i velmi účinné léčby recidivujícího onemocnění může být často rozsah primárního chirurgického výkonu podstatně menší ve srovnání s karcinomy gastrointestinálního traktu. V případě nálezů, které se zdají hraničně operabilní nebo by byly opera-

bilní za cenu mutilujícího výkonu, je ke zvážení chirurgický výkon po předchozí neadjuvantní léčbě. Vzhledem k účinnosti imatinibu v léčbě metastatického onemocnění nebyl překvapením průkaz účinnosti tohoto léku v adjuvantní indikaci po radikálním chirurgickém výkonu (17). Podání imatinibu po radikální operaci pro GIST se postupně stává standardním postupem a otázkou pro další studie adjuvantní léčby není, zda imatinib podávat, ale jak dlouho.

Nejčastějším místem vzdálených metastáz GIST jsou játra. Jaterní resekce je dobře etablovanou metodou léčby izolovaného metastatického postižení jater u celého spektra nádorů, včetně GIST. Kromě resekce jater máme k dispozici i další metody lokoregionální léčby nádorů jater. Z hlediska vhodnosti lokoregionální léčby jsou jaterní metastázy GIST řazeny Frakerem a Soulenem (18) do kategorie nádorů často vhodných pro lokoregionální léčbu. Výsledky jaterní resekce u nemocných s GIST jsou srovnatelné s výsledky jaterní resekce u nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu a pětileté přežití se pohybuje mezi 18 a 30 %. Resekce je však jedinou metodou lokoregionální léčby jaterních metastáz GIST, která se jeví jako přínosná. Kromě retrospektivních sérií (tabulka 1) byly jednotlivé případy jaterní resekce popsány i v jiných sériích nemocných s metastázami různých primárních nádorů. V sérii 34 pacientů s jaterními metastázami jiného než kolorektálního původu léčených resekci jater v univerzitní nemocnici v Ženevě byly popsány i 4 případy nemocných se sarkomy (19). Jeden nemocný (pravděpodobně GIST žaludku) přežíval bez známek recidivy 10 let po resekci. Kazuisticky byla rovněž dokumentována úspěšná opakovaná resekce pro recidivující jater-

ní metastázy sarkomu. Úspěšnou opakovanou resekci jater pro recidivující jaterní metastázy leiomyosarkomu jejuna (rovněž pravděpodobně GIST) s přežitím více než 5 let dokumentovali například Tepete, et al. (20). V nikoliv ojedinělých případech jaterních metastáz sarkomů bylo rovněž dokumentováno použití radiofrekvenční ablace (20–22). V retrospektivní analýze však byla histologická diagnóza sarkomu spojena s vyšším výskytem recidiv po radiofrekvenční ablaci jaterních metastáz (23).

Postupně se začaly objevovat zprávy o úspěšné resekci metastáz u nemocných s GIST léčených imatinibem (11, 24, 25) nebo adjuvantním podáním imatinibu u nemocných po resekci jater (26), avšak zkušenost s imatinibem jako neoadjuvantní léčbou u metastatického GIST je relativně omezená a zůstává v současné době předmětem klinických studií (27). Byly však popsány i případy patologické kompletní odpovědi při léčbě metastatického GIST imatinibem (25, 28), včetně případů nemocných s jaterními metastázami tohoto nádoru (29).

V současné době se rýsují dvě základní indikace chirurgické léčby u nemocných s metastatickým GIST léčených cílenou léčbou, resekce reziduální choroby při dosažení maximální odpovědi a resekce solitární progredující léze (30). Retrospektivní analýzy naznačují, že chirurgická intervence může v obou těchto situacích významně prodloužit přežití nemocných (30).

Další metodou regionální léčby jaterních metastáz, při které tradičně spolupracují chirurgický a interní onkolog, je intraarteriální chemoterapie. Vzhledem k chemorezistenci GIST není také překvapením, že výsledky jaterní arteriální chemoterapie byly zklamáním. Tyto zkušenosti mají v současné době pouze význam historický a tato léčba se v současné době již u nemocných s metastatickým GIST neuplatní. Carson, et al. (31) léčili jaterní arteriální chemoterapií 6 pacientů s jaterními metastázami sarkomu. U 2 pacientů byla pozorována přechodná odpověď. Fiorentini, et al. (32) pozorovali progresi u obou nemocných léčených jaterním arteriálním podáním epirubicinu. V jiné studii bylo jaterní arteriální chemoterapií léčeno celkem 6 nemocných s metastázami sarkomu. Výsledkem léčby byla ve všech případech progresie a medián přežití byl 20 měsíců (33). Další případy byly popsány jako kazuistiky, u kterých byla pozorována objektivní odpověď (34–36). Celkem byla objektivní odpověď pozorována u 3 z 10 nemocných léčených jaterní arteriální chemoterapií. Poněkud povzbudivějších výsledků bylo dosaženo chemoembolizací. Mavligit, et al. (37) pozorovali objektivní

odpověď u 10 ze 14 nemocných. V jiné studii však Rajan, et al. (38) popsali objektivní odpověď pouze u 13 % nemocných. Přežití bylo statisticky významně delší u nemocných, u kterých bylo dosaženo objektivní odpovědi (35 oproti 14 měsíců). Kazuisticky byla rovněž doložena úspěšná kombinace chemoembolizace a jaterní arteriální infuze (39). Embolizace cestou arteria hepatica byla rovněž použita jako emergentní léčba ruptury jaterních metastáz sarkomu (40). Formou jaterní arteriální infuze byly u nemocných s jaterními metastázami sarkomů podávány rovněž cytokiny. Ve skupině 14 pacientů s jaterními metastázami různých nádorů byl interleukin-2 podán formou jaterní arteriální infuze také u 4 nemocných s jaterními metastázami leiomyosarkomu (pravděpodobně i GIST), parciální odpověď trvající více než 10 měsíců byla pozorována v jednom případě (41). Ve studii I. fáze jaterní arteriální aplikace interferonu- α byl zařazen rovněž jediný pacient s jaterními metastázami sarkomu, u kterého byla pozorována minimální odpověď (42). V ojedinělých případech byli nemocní s jaterními metastázami sarkomů léčeni rovněž izolační perfuzí. Alexander, et al. (43) zaznamenali u 33 nemocných s jaterními nádory (většinou metastázy kolorektálního karcinomu) léčených hypertermickou izolační perfuzí TNF- α a melfalanu objektivní odpověď v 75 % případů, u jediného nemocného s metastázami sarkomu v této studii však objektivní odpovědi dosaženo nebylo. Hafstrom, et al. (44) popsali parciální odpověď po léčbě hypertermickou izolační perfuzí TNF- α a melfalanu u pacienta s jaterními metastázami leiomyosarkomu. Rovněž Ravikumar, et al. (45) popsali u nemocného s jaterními metastázami leiomyosarkomu (pravděpodobně GIST) parciální odpověď po léčbě izolační perfuzí vysokými dávkami doxorubicinu.

Multidisciplinární přístup, zejména úzká spolupráce chirurgického onkologa a klinického (interního) onkologa, má zásadní význam pro úspěšnost léčebného postupu u nemocných s GIST. Stejně tak je velmi důležité soustředit nemocné s tímto relativně méně častým nádorovým onemocněním do center, která mají dostatečné odborné i materiální zázemí pro diagnostiku a chirurgickou i interní léčbu.

Literatura

1. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Human Pathol* 2002; 33: 466–477.
2. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 50–59.

3. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher CDM, Fletcher JA, Demetri GD. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20: 5054–5058.
4. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813–3825.
5. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CDM, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342–4349.
6. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CDM, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–480.
7. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, di Paola ED, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Scot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421–1423.
8. Reichardt P, Schneider U, Stroszczyński C, Pink D, Hohenberger P. Molecular response of gastrointestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *J Clin Pathol* 2004; 57: 215–217.
9. Melichar B, Laco J, Slovacek L, Grossmann P, Vanecek T. Fatal venous thrombembolism complicating imatinib therapy in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25: 607–610.
10. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PCW, Van Glabbeke M, Bertulli R, Judson I. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
11. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003; 134: 656–666.
12. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CDM, Roberts PJ, Heinz D, Wehr E, Nikolova Z, Joensuu H. 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.
13. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1992; 69: 1334–1341.
14. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68–77.
15. Pietras K, Ostman A, Sjoquist M, Buchdunger E, Reed RK, Heldin CH, Rubin K. Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 2929–2934.
16. Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
17. de Matteo RP, Ballman CR, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K. Adjuvant imatinib mesylate resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.

18. Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. *Hem Oncol Clin N Am* 2002; 16: 947–967.
19. Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *Br J Surg* 1998; 85: 1423–1427.
20. Tepetes K, Tsamandas AC, Ravazoula P, Petsas T, Bonikos DS, Karavias DD. Survival for 5 years after repeat liver resections and multimodality treatment for metastatic intestinal leiomyosarcoma: report of a case. *Surg Today* 2002; 32: 925–928.
21. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Flore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. Results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1–8.
22. Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, Scaife C, Raut C, Wolff R, Choi H, Loyer E, Vallone P, Fiore F, Scordino F, De Rosa V, Orlando R, Pignata S, Daniele B, Izzo F. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450–458.
23. Siperstein A, Garland A, Engle K, Rogers S, Berber E, Foroutani A, String A, Ryan T, Ituarte P. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106–113.
24. Bummig P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Klingstierna H, Engstrom K, Stierner U, Wangberg B, Jansson S, Ahlman H, Kindblom LG, Nilsson B. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 460–464.
25. Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Raymon AK, Cormier JN, Pisters PWT, Pollock RE, Feig BW. Is there a role for surgery in patients with „unresectable“ cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *Am J Surg* 2003; 186: 665–669.
26. Okamoto K, Muguruma N, Aoki R, Sato Y, Nakamoto J, Imoto Y, Okamura S, Ito S, Okitsu H, Sano T. A treatment using STI571 for jejunal gastrointestinal stromal tumor (GIST) accompanied with liver metastasis and peritoneal dissemination. *Intern Med* 2004; 43: 1151–1156.
27. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465–475.
28. Melichar B, Voboril Z, Nozicka J, Ryska A, Urmínska H, Vanecek T, Michal M. Pathological complete response in advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib therapy. *Intern Med* 2005; 44: 1163–1168.
29. Chacon M, Roca E, Huertas E, Loria FS, Domenechini E. Case 3. Pathologic complete remission of metastatic gastrointestinal stromal tumor after imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1580–1582.
30. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, Tamborini E, Reichardt P, Casali PG, Flore M, Hohenberger P, Gronchi A. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010; 21: 403–408.
31. Carson W, Karakousis C, Douglass H, Rao U, Palmer ML. Results of aggressive treatment of gastric sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 244–251.
32. Fiorentini G, Bernardeschi P, De Simone M, Rossi S, Dentico P, Biancalani M, Scuderi S, Vaira M, Palomba A. Efficacy of imatinib mesylate in patients with liver metastases from gastrointestinal stromal tumor failing intra-arterial hepatic chemotherapy with epirubicin. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22(Suppl): 13–16.
33. Melichar B, Voboril Z, Nozicka J, Cerman J, Melicharova K, Mergancova J, Filip S, Krajina A, Voboril R, Jandik P. Hepatic arterial infusion chemotherapy in sarcoma liver metastasis: A report of 6 cases. *Tumori* 2005; 91: 19–23.
34. Matsumoto S, Takeuchi T, Morita S. Transcatheter arterial embolization for cystic hepatic metastases from leiomyosarcoma of gastrointestinal tract (in Japanese). *Rinsho Hoshasen* 1990; 35: 453–458.
35. Maruo H, Kosaka A. A case of liver metastasis from retroperitoneal leiomyosarcoma successfully treated by intraarte-

rial infusion chemotherapy of adriamycin or epirubicin using an implantable reservoir (in Japanese). *Gan To Kagaku Ryo-ho* 1993; 20: 291–294.

36. Khansur T, Patel V, Newcomb M, Balducci L. Hepatic intra-arterial adriamycin in metastatic leiomyosarcoma: Exploiting the steep dose-response curve. *J Surg Oncol* 1987; 36: 76–79.

37. Mavligit GM, Zukwiski AA, Ellis LM, Chuang VP, Wallace S. Gastrointestinal leiomyosarcoma metastatic to the liver. Durable tumor regression by hepatic chemoembolization infusion with cisplatin and vinblastine. *Cancer* 1995; 75: 2083–2088.

38. Rajan DJ, Soulen MC, Clark TWI, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB. Sarcomas metastatic to the liver: Response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 187–193.

39. Miya A, Yasuda S, Morimoto O, Tsuji Y, Shiozaki K, Baba M, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Kawasaki T, Satomi T. A case of liver metastases of gastric leiomyosarcoma successfully treated by transarterial hepatic chemo-embolization and intra hepato-arterial chemotherapy repeated with infusion-a-port (in Japanese). *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24: 1878–1881.

40. Takayama T, Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Furukawa H, Takayatsu K, Sakamoto M, Makuuchi M. Treatment of rupture of a liver metastasis from esophageal leiomyosarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 248–251.

41. Mavligit GM, Zukivski AA, Gutterman JU, Salem P, Charnsangavej C, Wallace S. Splenic versus hepatic artery infusion of interleukin-2 in patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1990; 8: 319–324.

42. Bedikian AY, Mavligit G, Carrasco CR, Legha SS, Benjamin RS. Phase I evaluation of hepatic arterial infusion of interferon-alfa-2b in patients with liver cancer. *Reg Cancer Treat* 1996; 9: 17–20.

43. Alexander HR, Barlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1479–1489.

44. Hafstrom L, Holmberg SB, Lindner P, Naredi P, Asztely, Bengtsson A, Nielsen HK, Schersten T. Isolated regional liver perfusion with tumour necrosis factor-alpha followed by hyperthermic melphalan perfusion. *Reg Cancer Treat* 1994; 7: 172–176.

45. Ravikumar TS, Pizzorno G, Bodden W, Marsh J, Strair R, Pollack J, Hendler R, Hanna J, D'Andrea E. Percutaneous hepatic vein isolation and high-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable liver tumors. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2723–2736.

46. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001; 234: 540–548.

47. Lang H, Nussbaum KT, Kaudel P, Fruhauf N, Flemming P, Raab R. Hepatic metastases from leiomyosarcoma. A single-

center experience with 34 resections during a 15-year period. *Ann Surg* 2000; 231: 500–505.

48. Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, Theodore C, Bonvalot S, Lasser P. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: Indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 487–493.

49. Chen H, Pruitt A, Nicol TL, Gorgulu S, Choti MA. Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 151–155.

50. Hafner GH, Rao U, Karakousis CP. Liver metastases from soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1995; 58: 12–16.

51. Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, Felekouras E, Androulakis J. Liver resection for metastatic non-colorectal non-endocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 135–139.

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

bohuslav.melichar@fnol.cz
