

Úvod

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jsou histopatologicky definovány jako vřetenobuněčné nebo epiteloidní, výjimečně pleiomorfni mezenchymální nádory, exprimující protein KIT, transmembránově uložený receptor pro cytokin, známý jako růstový faktor pro kmenové buňky s intracytoplasmatickou tyrosinkinázovou aktivitou. GISTy ačkoliv jsou nejčastějšími sarkomy trávicího ústrojí, z celkového počtu sarkomů představují přibližně jen 5%. Roční incidence se odhaduje na 10-20 případů na 10⁶ obyvatel. Průměrný věk při stanovení diagnózy je 60 let. Nejčastěji jsou lokalizovány v žaludku (40-70%), dále následuje tenké střevo (20-40%), tlusté střevo (5%) a jícen (<5%). [1,2] V klinice se vyskytují od malých indolentních nádorů, které jsou

SARKOMY

léčitelné pouhou excizí až po nádory maligní povahy, které představují 20-30%. [2] Nejčastějšími místy metastáz jsou játra a peritoneum. [3]

Biologické způsoby léčby si vydobývají místo mezi běžnými terapeutickými postupy u některých solidních nádorů, patří mezi ně i chemo a radiorezistentní gastrointestinální stromální tumory. Inhibitory receptorů tyrosinkinázy – imatinib a sunitinib, představují perspektivní molekuly, které zcela zásadně změnily náš postoj k terapii GIST.

Imatinib mesylate – (Glivec®) je malá molekula, která soutěží s ATP na jeho vazebném místě na kináze KIT, a zabraňuje tak přenosu fosfátu z ATP na tyrosinové zbytky substrátu. To zapříčiňuje usměrněnou signalizaci z kinázy, čímž se mimo jiné vychyľuje rovnováha směrem k apoptóze. Imatinib vykazoval ve dvou studiích provedených v USA a ve Finsku (CSTI571 B2222 protokol) vysoké procento léčebných odpovědí u c-KIT pozitivních metastatických nebo inoperabilních GISTů. Bylo dokumentováno 54% léčebných odpovědí u 147 nemocných léčených denní dávkou 400 mg nebo 600 mg. U dalších 28% léčených bylo dosaženo stabilizace nemoci, a jen 14% vykazovalo primární rezistenci na léčbu. Podobné výsledky poskytla studie Evropské organizace pro výzkum a léčení nádorových onemocnění (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC), v níž bylo léčeno 36 nemocných s pokročilým onemocněním denní dávkou 400 – 1000 mg. U 53% byla potvrzena částečná odpověď, u 17% nebyla tato částečná odpověď dostatečně potvrzena nebo došlo k více než 20% regresi nádoru, a jen u 11% nádor vykazoval progresi. V těchto studiích bylo u 90% nemocných s vyjádřenou symptomatologií nemoci pozorováno výrazné zmírnění nebo vymizení těchto příznaků. Medián času do léčebné odpovědi byl asi 13 týdnů. [4-8]

Sunitinib malate (SU11248, Sutent®) představuje další lék ze skupiny inhibitorů tyrosinkinázy, váže se na tyrosinkinázové domény receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), PDGF, KIT, RET, FLT3, a inhibuje tak aktivaci několika signálních drah v buňce a má jak antiangiogenní, tak protinádorový účinek. -V klinických studiích prokázal významnou protinádorovou účinnost u metastazujícího GISTu rezistentního na léčbu imatinibem. Do randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie III. fáze bylo zařazeno celkem 312 pacientů. Nemocní byli léčeni sunitinibem (50mg/den po 4 týdny, 2 týdny přestávka), nebo dostávali placebo. Medián času do progresu tumoru (TTP) byl 4krát delší ve skupině sunitinibu (27,3 vs 6,4 týdne, HR: 0,33, p<0,001). Částečné odpovědi na léčbu bylo dosaženo u 6,8% pacientů na sunitinibu vs 0% na placebo, ke stabilizaci onemocnění na dobu 22 týdnů došlo u 17,4% ve skupině sunitinibu a u 1,9% ve skupině placeba. Ve skupině léčených sunitinibem byl pozorován trend k lepší úlevě od bolesti (17,4% vs 9,5%, p<0,064). Tato klinická studie prokázala, že sunitinib je účinný a bezpečný v léčbě metastazujícího nebo lokálně pokročilého gastrointestinálního tumoru rezistentního na léčbu imatinibem. [9-12]

V následující kazuistice prezentujeme významnou protinádorovou účinnost imatinibu a sunitinibu u pacientky s metastatickým GIST léčené v MOÚ.

Popis případu

Pacientka ve věku 51 let prodělala v únoru 2003 na chirurgickém pracovišti ve FN v Bohunicích resekci tenkého střeva, HYE, adnexektomii, peroperačně byla konstatována karcinomatosa peritonea, z histologického vyšetření byl diagnostikován gastrointestinální stromální tumor tenkého střeva, vykazující částečnou pozitivitu CD 34 a silnou expresi CD 117. Na pooperačním CT vyšetření břicha a pánve nebyla měřitelná léze onemocnění, pacientka byla mimoústavňě léčena paliativní systémovou chemoterapií s 5-fluorouracilem, leukovorinem a cisplatinou, bylo aplikováno 6 cyklů chemoterapie a léčba byla ukončena v červnu 2003. Na kontrolním CT vyšetření nebyl doklad o aktivitě nemoci. O tři měsíce později došlo k masivní intraabdominální diseminaci onemocnění provázené abdominálním dyskomfortem a váhovým úbytkem. Bylo vyžádáno onkologické konzilium v MOÚ.

Pacientka přichází do MOÚ 4.9. 2003. RTG a CT plic neprokazují metastatické onemocnění. Na CT břicha jsou parenchymatózní orgány beze změn. V retroperitoneu ani v pánvi nebyly prokázány evidentní patologické zvětšené uzliny. V dutině břišní byla popsána rozsáhlá velmi nepravidelná infiltrace s maximem ve středním a pravém mezo- a hypogastriu, postihující především mezenterální tuk, střevní, především tenké, kličky, peritoneum a omentum. V celkovém rozsahu nádorová infiltrace složená z menších porcí dosahuje vel. až cca 20 x 10 x 25 cm, kaudálně dosahuje až k pravé stěně močového měchýře. Při tomto rozsahu onemocnění zůstávají hematologické a biochemické parametry v normě.

Vzhledem k histologicky stanovené diagnóze GIST byla zahájena terapie imatinibem 11. 9. 2003. Imatinib byl podáván v dávce 4 tbl. denně za pravidelného monitorování hematologických a biochemických parametrů. Již v průběhu prvních dvou týdnů zavedené medikace dochází k vymizení algického syndromu a postupně váhovému přírůstku.

První hodnocení efektu bylo provedeno po 3 měsících léčby. Dle CT vyšetření 18.12. 2003 zůstávají játra a ostatní parenchymové orgány a struktury bez nálezu patologických změn. V retroperitoneu ani v pánvi neshledány patologické uzliny nebo jiné ložiskové změny. Je dokumentována úplná regrese infiltrace omenta, mezenterálního tuku a tenkých kliček. Tolerance léčby byla velmi dobrá. Přechodně se vyskytly perimaleolární otoky zvládnutelné malou dávkou diuretik a objevil se herpes zoster na hrudníku, v.s. nesouvisející s léčbou imatinibem.

V terapii imatinibem bylo v dávce 4 tbl. denně pokračováno až do prosince 2005, kdy při CT vyšetření byla konstatována v pravém mezogastriu recidiva Tu cca 5 cm v průměru (5,5 x 5,6 cm), navazující na tenkou kličku. V retroperitoneu ani v pánvi neshledány další patologické změny. Komise digestivní onkologie indikuje operační revizi s pokusem o reresekci recidivy. Pacientka byla přijata na chirurgické oddělení MOÚ 3.2.2006. Peroperačně nález odpovídá CT vyšetření, hlavní masa tumoru vyrůstá z mesenteria terminálního ilea odkud resekována, poté prokázána řada implantačních metastáz v omentu různé velikosti od několika mm do cca 1 cm, proto bylo omentum z větší části resekováno, další metastáza byla nalezena při kopuli céka – taktéž pro-

SARKOMY

vedena resekce. Palpační revize jater byla bez průkazu diseminace, makroskopicky není zbytků tu v dutině břišní. Histologické vyšetření recidivy onemocnění prokazuje maligní gastrointestinální stromální tumor, c-kit pozitivní. Resekční linie střeva je masivně infiltrována tumorem. Metastázy na omentu a seróze střeva. Vzhledem k peroperačně neprůkaznému onemocnění a předchozí prokázané rezistenci na imatinib, byla pacientka v dalším období sledována.

V srpnu 2006 byla při CT vyšetření dokumentována masivní infiltrace v abdominální dutině a pánvi s infiltrací střevních kliček a mesenteria. Jelikož byla pacientka již refrakterní na imatinib, byla indikována paliativní terapie II. linie v rámci specifického léčebného programu preparátem Sutent® (sunitinib). Před zahájením terapie byla pacientka v celkově dobrém stavu, PS 1, v laboratoři mírná elevace kreatininu a normocytární normochromní anemie při základním onemocnění. Sunitinib byl podáván formou tablet v dávce 50 mg (2 tbl á 25 mg) 1x denně po 4 týdny, následující 2 týdny přestávka.

Po 2 cyklech terapie bylo provedeno kontrolní CT vyšetření. V dutině břišní byla zaznamenána výrazná regrese peritoneální metastatické diseminace, jsou diferencovatelné jen dvě drobné reziduální léze v pravém mezogastriu vel. kolem 12 mm. Pacientka tolerovala sunitinib dobře. Vyskytly se pouze nespecifické dyspeptické potíže, které po vysazení souběžné antidepresivní léčby pominuly, trombocytopenie G1 a typické kožní změny – prožloutnutí kůže, vybělení vlasů a obočí. Biochemické parametry zůstávají v normě. Pacientka dosud (k 31. 1. 2007) v léčbě pokračuje.

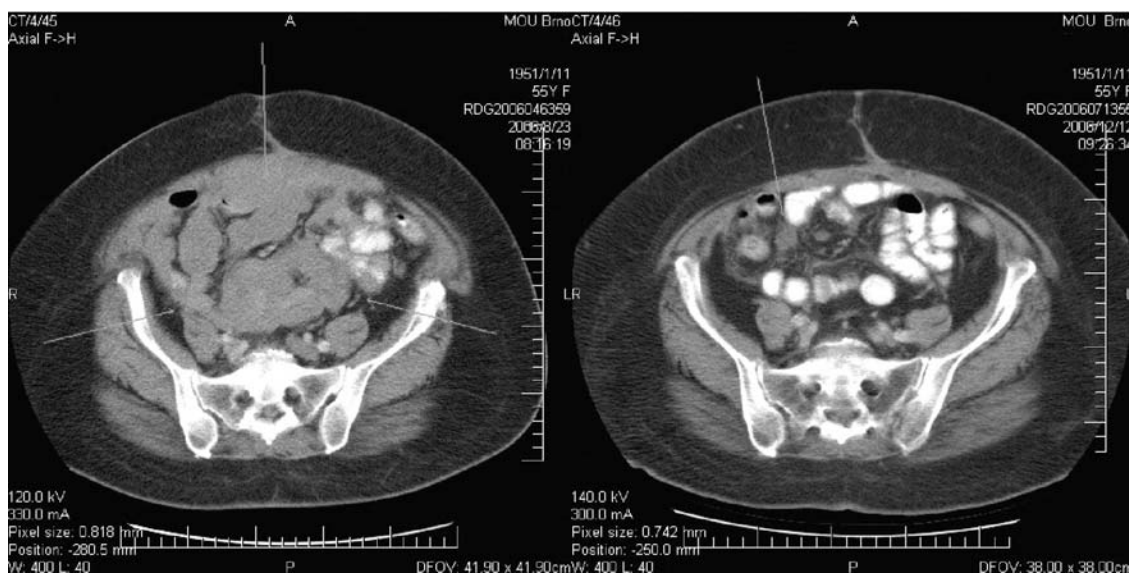


CT vyšetření před léčbou



CT vyšetření po 12 týdnech léčby – CR

Obr. č. 1: Hodnocení efektu Imatinibu po 2 cyklech terapie



CT vyšetření před léčbou

CT vyšetření po 2 cyklech terapie

Obr. č. 2: Hodnocení efektu Sunitinibu po 2 cyklech terapie

SARKOMY**Závěr**

Imatinib přinesl zásadní zvrat v léčbě gastrointestinálních stromálních tumorů a v současné době představuje v mnoha vyspělých zemích světa lék první léčebné linie pro léčbu lokálně pokročilých a metastatických GISTů. Sunitinib představuje další účinnou a dobře tolerovatelnou alternativu pro léčbu imatinib refrakterního metastatického nebo inoperabilního onemocnění. Pro tuto indikaci je v České republice zaregistrován.

V tomto směru nabízejí oba výše zmíněné inhibitory receptorů tyrosinkinázy značné naděje pro pacienty s GIST. Užívání tablet umožňuje ambulantní léčbu bez jakýchkoli složitých aplikačních systémů, s minimem nežádoucích účinků a tedy při zachování dobré kvality života léčených pacientů.

Literatura

1. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M (2000): Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a special reference to CD 117 (KIT). *Mod Pathol* 13, 1134-1142.
2. Miettinen M, Lasota J (2001): Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438, 1-12
3. DeMatteo RP, Lewis JJ, Lejny D, et al. (2000): Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231, 51-58
4. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. (2002): Efficacy and safety of imatinib mesylate (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 347: 472-480.
5. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. (2004): Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST – Phase III Sarcoma Group Study S0033. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 22(14 Suppl): 9005.
6. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. (2003): Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stroma tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 39:2006-2011.
7. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. (2004): Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet*, 364: 1127-1134.
8. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. (2004): NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN*, 2: S1-S26.
9. Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. (2004): SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance cause by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 22 (14 Suppl): 3001.
10. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. (2005): Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 23 (16 Suppl): 9011.
11. Demetri G, van Oosterom A, Garrett C, et al. (2006): Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase III trial. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 8.
12. Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, et al. (2006): Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 24(18_suppl):9513.