

273

Významná protinádorová účinnost imatinib mesylatu u gastrointestinálního stromálního nádoru (GIST) s raritním, multiorgánovým metastatickým postižením, kazuistika.

Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Řehák Z.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jsou vzácné mezenchymální nádory exprimující protein KIT. Jak vyplývá z názvu jde o nádory, které jsou nejčastěji lokalizovány v žaludku (40-70%) a v tenkém střevě (20-40%). Méně často postihují tlusté střevo, jícn, konečník. Vzácné jsou tzv. „EGIST“ tedy extragastrointestinální stromální tumory nacházející se v mesenteriu, omentu a retroperitoneu. Ojedinele se objevují EGISTy v pankreatu, žlučníku a ve vagíně.

Metastatická choroba postihuje zejména játra, měkké břišní tkáně (omentum, pritoneum, retroperitoneum), méně často pánevní a nitrobřišní uzliny. V porovnání s pravými leiomyosarkomy vzácně metastazují do plic, CNS. Rovněž tak je vzácné metastazování do skeletu.

KAZUISTIKY

Tumory GIST se řadí mezi radio a chemorezistentní nádory. První účinnou a cílenou molekulární léčbou lokálně pokročilého, inoperabilního nebo metastatického onemocnění je imatinib mesylate – (IM, Glivec). V MOÚ je tento lék, znamenající skutečnou revoluci v léčbě nádorů GIST, používán od září 2003.

Popis případu

Předkládáme kazuistiku 37-letého muže, u kterého byla v 2/2000 mimoústavně pro perforaci střeva tumorem provedena resekce jejunu s anastomozou end to end. Histologicky byl nádor klasifikován jako vřetenobuněčný GIST, s pozitivitou Kit (CD 117) a CD 34. Po radikální operaci byla indikována „adjuvantní“ systémová chemoterapie (CHT) režimem CYVADIC (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dakarbazin). Celkem bylo podáno 6 cyklů chemoterapie.

O dva roky později (v 3/2002) byla prokázána solitární jaterní metastáza s následně provedenou extraanatomickou resekcí a cholecystektomií. Operace byla „zajištěna“ podáním 3 cyklů doxorubicinu v monoterapii.

V 7/2002 pro druhý jaterní relaps byla provedena resekce segmentů S6 a S7.

Třetí relaps v játrech, tentokrát mnohočetná ložiska, byla patrna na CT vyšetření v 11/2002. Pacient byl léčen do 3/2003 monoterapií gemcitabinem s efektem progresse onemocnění.

Přestože byla výrazná progresse nemoci v játrech i extrahepatálně dle CT byla mimoústavně indikována laparotomie. Peroperačně byla popsána generalizace procesu intraabdominálně, vícečetné splývající metastázy jater, peritonea, infiltrace kliček tenkého střeva. Histologie byla identická s původním nálezem – tj. vřetenobuněčný GIST s pozitivitou Kit.

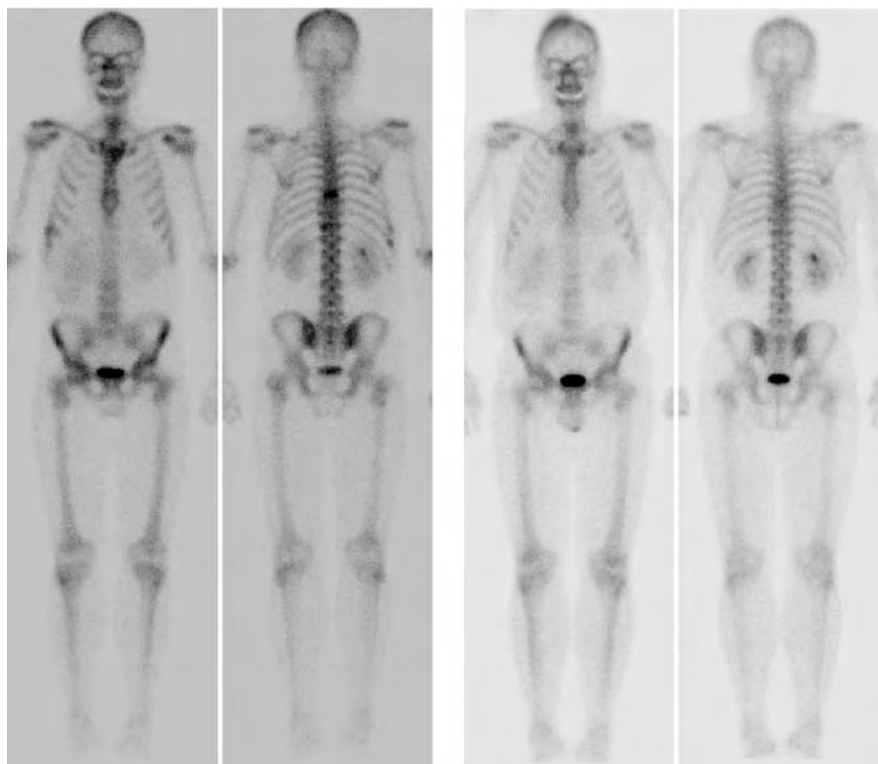
V 10/2003 byl pacient odeslán ke konzultaci do MOÚ. V rámci stagingu byla provedena následující vyšetření.

• **CT vyšetření**

Prokazuje multiorgánové postižení. Játra jsou zvětšená s vícečetnými MTS ložisky, největší MTS s centrální nekrózou, roztláčuje cévy jaterní, prorůstá kraniokaudálně celými játry a má v průměru 10 cm. Postiženo je cca 60% jater. V pravém mezo až hypogastriu je nehomogenní tumor velikosti 16x12x17 cm postihující střevní struktury, peritoneum, prorůstá do jater a navazuje na výše popsanou MTS. Těsně naléhá i na hlavu pankreatu. Dále je popsána MTS pravé nadledviny velikosti 59x34 mm, tlačí na VCI (nelze vyloučit její infiltraci).



CT břicha před léčbou a po 3 měsících terapie imatinib mesylatem – regrese meta heparis



Scintigrafie skeletu 99mTC medronatem; před léčbou a v průběhu terapie IM předozadní a zadopřední projekce

K A Z U I S T I K Y

• **PET scan**

V souladu s CT vyšetřením zobrazuje rozsáhlé postižení jaterního parenchymu, krajiny podjaterní až do pánve, skeletu (sternum, obratle, humerus) a je i suspektní postižení uzlin v oblasti plicních hilů bilaterálně. Metastáza v pravé nadledvině, popisovaná na CT nelze odlišit. Vzhledem k popisované patologické kumulaci farmaka ve skeletu byla provedena scintigrafie skeletu.

• **Scintigrafie skeletu 99mTC medronatem**

Ve shodě s PET vyšetřením je detekováno patologické ložisko typu metastázy v 8. a 11. hrudním obratli a hlavici levého humeru. Sternum je bez nálezu. Navíc jsou viditelná ložiska v laterálních částech 9. a 10. žebra vpravo. PET a scintigrafie kostí jsou ve shodě. Na PET popsané ložisko sternu je uloženo retrosternálně v měkkých tkáních, proto na skeletu bez nálezu. Ložiska žebra vpravo laterálně se na PET kumulovala s výrazným nálezem v játrech.

• **Rtg plic**

Bez patologického nálezu.

Léčba a výsledky

Vzhledem k histologické povaze onemocnění, výkonnostnímu stavu pacienta (PS 1) byla indikována léčba imatinib mesylatem v dávce 400 mg/den. Z laboratorních parametrů byla zaznamenána pouze elevace transaminázy: ALT 3.68 ukat/l (0.00-0.96). V úvodu léčby se jen přechodně vyskytla nauzea. V průběhu terapie nebyly zaznamenány žádné abnormality v laboratorních parametrech, postupně se normalizovala hodnota ALT. Do 1 měsíce od zahájení terapie dochází k vymizení algického břišního syndromu a váhovému přírůstku + 5 kg.

Léčba IM, jak prokázala následná série provedených vyšetření, byla efektivní a to ve všech dokumentovaných metastatických lokalitách.

• **Kontrolní CT vyšetření**

Po 2 měsících terapie imatinib mesylatem bylo provedeno kontrolní CT vyšetření. Popsána regrese Tu v dutině břišní vpravo prorůstající do jater asi o 40%, regrese MTS postižení jater asi o 20%, regrese MTS v oblasti pravé nadledviny asi o 50%. Po dalších 3 měsících léčby došlo k další regresi tu infiltrátu v dutině břišní cca o 40%, regrese MTS postižení jater cca 30-40%, regrese MTS infiltrátu v oblasti pravé nadledviny a retroperitonea (RP) vlevo cca 25%.

Pacient je dále pravidelně sledován v tříměsíčních intervalech. Nadále zůstává obraz stacionárních cystoidních ložisek jaterních – v.s. nekrotické metastázy, přičemž největší ložisko je velikosti 21 mm. Stacionární je i MTS infiltrace pod stěnou břišní v pravém mesogastriu, meta pravé nadledviny regredovala ad integrum. Celkově lze efekt cílené terapie IM hodnotit dle CT vyšetření jako dosažení parciální remise.

• **Poslední kontrolní PET vyšetření (z 10/2005)**

Rozložení farmaka ve vyšetřované oblasti od base lební do proximálních stehien je fyziologické, žádné z dříve popsaných ložisek (10/2003) není patrné, provedena fúze s CT, ani jeden ze zde patrných nálezů nekumuluje FDG.

Závěr: FDG PET neprokazuje žádné ložisko s metabolismem maligních buněk.

• **Kontrolní scintigrafie skeletu 99mTC medronatem, (3/2006)**

Skelet je scintigraficky bez patologického nálezu.

Závěr

Prognóza pacientů s inoperabilními a/nebo metastatickými nádory GIST byla před zavedením imatinib mesylatu do klinické praxe infaustní.

Námi prezentovaný pacient v krátkém časovém horizontu (kromě resekce jejunu pro primární nádor) absolvoval mimoústavně další tři náročné, „neefektivní“ operace (2x pro jaterní relaps, 1x pro masivní intraabdominální diseminaci) a tři linie „neefektivní“ systémové chemoterapie (CYVADIC, doxorubicin, gemcitabin). Nutno však podotknout, že šlo o období, kdy cílená biologická léčba nebyla v ČR pro pacienty s tumory GIST dostupná.

Do MOÚ přišel pacient v 10/2003 se značně lokálně pokročilým onemocněním a s algickým břišním syndromem. Současně bylo prokázáno multiorgánové metastatické postižení s poměrně raritními kostními metastázami.

U prezentovaného pacienta vedl imatinib mesylat k navození PET a scintigrafické kompletní remise a výrazné parciální regresi nádoru v oblasti břicha dle CT vyšetření. V průběhu terapie došlo k vymizení symptomů nemoci a výraznému zlepšení klinického stavu pacienta.

Pacient je léčen IM od 10/2003 dosud, tj. 51 měsíců bez progresu onemocnění, což je zcela unikátní terapeutický výsledek v porovnání s ostatními metastatickými sarkomy.