

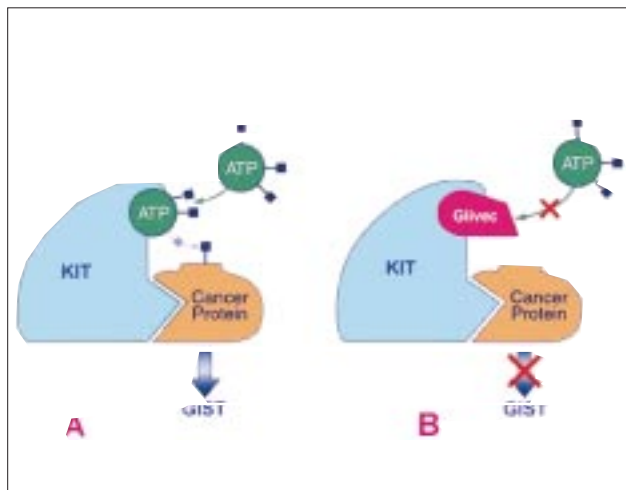
Imatinib mesylat (inhibitor tirozin kinaze) za zdravljenje bolnikov z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji

Erika Matos, Mateja Krajc, Branko Zakotnik

UVOD

Danes sta še vedno glavna načina zdravljenja malignih tumorjev poleg kirurgije kemoterapija in obsevanje. Njihova pomanjkljivost, razen pri izjemah, je premajhna učinkovitost in nespecifičnost, ki pogojuje sopojave. V zadnjem času je večina raziskav v onkologiji usmerjenih v iskanje zdravila, ki deluje samo na tumorsko celico. Z razvojem molekularne biologije in novimi odkritji na področju poznavanja razvoja in rasti tumorske celice že prihajajo na tržišče takšna zdravila. V tem prispevku želimo predstaviti mehanizem delovanja enega od teh novih zdravil, inhibitorja tirozin kinaze, in prikazati njegovo učinkovitost pri dveh naših bolnikih z gastrointestinalnim stromalnim tumorjem (GIST).

Tirozin kinaza KIT je transmembranski protein, receptor s tirozin kinazno aktivnostjo in je produkt *c-kit* protoonkogene. Fiziološki ligand za KIT je SCF (angl. cytokine stem cell factor). Po vezavi SCF na ekstralcelularno domeno KIT je sprožena avtofosforilacija KIT intracelularno in s tem aktivirana KIT signalna pot (slika 1A). Ta je



Slika 1: KIT signalna pot (A) in mesto vezave inhibitorja - Glivec® (B).

ključnega pomena za dozorevanje hematopoetičnih zarodnih celic, primordialnih germinalnih celic ter melanocitov v času embrionalnega razvoja. Nujno potrebna pa je tudi za razvoj in delovanje mienteričnega plexusa, katerega del so tudi intestinalne Cajalove celice (ICC). Pri odraslih je KIT izražen na zgodnjih hematopoetičnih celicah, mastocitih, germinalnih celicah, melanocitih in tudi na ICC.

KIT signalna pot ima verjetno ključno vlogo v razvoju. Vključena je v številne celične dejavnosti, kot so preživetje, proliferacija, adhezija, diferenciacija, funkcionalno dozorevanje. Nedavno so ugotovili, da je mutacija *c-kit* gena morda najpomembnejši dejavnik v patogenezi GIST. Poznanih je že več različnih mutacij *c-kit* gena, vendar pa še ni jasno, ali sta mesto in tip mutacije prognostično pomembna. Vemo pa, da so za patogenezo pomembne t.i. aktivirajoče ali »gain-of-function« mutacije, ki imajo za posledico aktivnost KIT signalne poti, neodvisno od vezave liganda.

GIST so razmeroma redke neoplazme mezenhimskega izvora. Predstavljajo manj kot 1% vseh tumorjev gastrointestinalnega trakta. Vzniknejo lahko v katerem koli delu prebavil, vendar sta najpogosteje prizadeta želodec in tanko črevo. Povprečna starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je med 40 in 60 let. Ocenjujejo, da je približno 30% GIST malignih, zanje je značilna težnja po infiltrativni rasti in metastaziranju. Metastazirajo večinoma intraabdominalno, po peritoneju in v jetra.

Celični izvor GIST ni povsem jasen. Domnevno naj bi izviral iz ICC ali njihovih celičnih prekurzorjev, ki za svoje dozorevanje, razvoj in preživetje potrebujejo KIT signalno pot. Nepravilnosti v KIT signalni poti v razvoju imajo za posledico različne funkcionalne motnje gastrointestinalne motilitete (1).

Imunohistokemične metode (določanje CD117, del receptorja tirozin kinaze KIT) so omogočile lažje ločevanje GIST od drugih mezenhimskih tumorjev (leiomomi, leomiosarkomi, leomioblastomi). Navzočnost KIT so dokazali v membranah celic GIST in še nekaterih drugih tumorskih celic (angiosarkom, Ewingov sarkom, SCLC, seminom). Razlikovanje teh tumorjev od GIST je možno z običajnimi histopatološkimi tehnikami (2).

Do nedavnega je bilo kirurško zdravljenje edina uspešna oblika zdravljenja GIST. Pri tem je zelo pomembno, da je že ob prvi operaciji odstranjen tumor v celoti s širokim varnostnim robom, kajti srednje preživetje bolnikov po neradikalni operaciji je krajše od enega leta. Pri bolnikih z velikimi tumorji visoke stopnje malignosti je tudi po radikalni operaciji verjetnost ponovitve zelo velika, ponavadi v prvih dveh letih po operaciji. Verjetnost ponovitve po reoperaciji pa je skoraj 100%.

Zdravljenje z obsevanjem ali kemoterapijo se je izkazalo za povsem neučinkovito. Na različne kombinacije citostatikov je odgovorilo manj kot 10% bolnikov.

Neuspešne konvencionalne oblike zdravljenja so vodile k iskanju novih oblik zdravljenja. Z odkritjem molekularno

usmerjenega zdravljenja se je prognoza bolnikov z GIST izboljšala. Imatinib mesylat, učinkovina, znana tudi pod razvojnim imenom STI571 ali prodajnim imenom Glivec® (Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ) je selektivni inhibitor tirozin kinaze. Raziskave, opravljene in vitro, so pokazale, da se specifično veže na manjše število sorodnih tirozin kinaz in z vezavo zavre njihovo aktivnost (slika 1B). Med doslej poznanimi tirozin kinazami, ki so tarče imatinib mesylata, so c-Abl, Bcr-Abl (molekularni povzročitelj kronične mieloidne levkemije - KML), PDGF-R (receptor za rastni faktor trombocitov) in KIT. Že 24 ur po izpostavitvi celic GIST imatinib mesylatu so v celični kulturi opazili inhibicijo rasti in pospešeno apoptozo.

Prvi klinični podatki izhajajo iz zdravljenja bolnikov s KML. Imatinib mesylat namreč zavre aktivnost Bcr-Abl tirozin kinaze, proteina, katerega zapis nosi filadelfijski kromosom. Zdravljenje se je izkazalo za zelo učinkovito in je bilo povezano z malo neželenimi učinki.

Doslej opravljene klinične raziskave faza 1 in 2 so brez izjeme pokazale, da je imatinib mesylat učinkovit pri večini bolnikov z GIST. Bolniki so zdravljenje dobro prenašali. Med neželenimi učinki najpogosteje navajajo edeme, zlasti periorbitalno, slabost, drisko, bolečine v trebuhu, mišične krče in izpuščaji po koži. V blagi obliki se ti sopojavi pojavijo pri večini bolnikov. Najbolj so izraženi prva dva meseca zdravljenja, nato izzvenijo spontano ali postanejo po znižanju odmerka in uvedbi ustreznega podpornega zdravljenja (npr.: diuretik) znosni. Mielosupresija se je pojavila redko, poročajo o blagi anemiji in nevtropeniji, vendar zdravljenja zaradi tega ni bilo potrebno prekiniti (3). Trenutno je v teku že raziskava faza 3, katere namen je opredeliti optimalni odmerek zdravljenja. In vitro opravljene raziskave namreč kažejo, da sta inhibicija rasti in apoptoza odvisni od odmerka. V tej raziskavi so bolniki randomizirani v skupino, ki prejema 400 mg ali 800 mg imatinib mesylata dnevno. Drugi namen raziskave pa je ugotoviti, ali je mesto mutacije *c-kit* gena dejavnik, ki odloča o občutljivosti tumorja na to zdravljenje.

PRIKAZ PRIMEROV

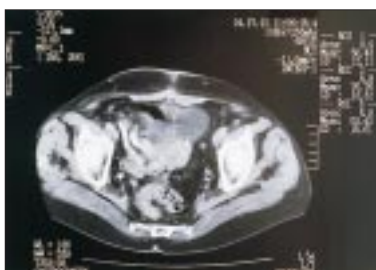
Na Onkološkem inštitutu smo pričeli zdravljenje uporabljati konec leta 2001.

Primer 1: Bolnica, stara 68 let, je bila operirana konec marca 2000 zaradi tumorja v mali medenici. Tumor je bil odstranjen v celoti, po mnenju kirurga je bila operacija radikalna. Pred operacijo je navajala splošno slabo počutje, obstipacijo, bolečine v trebuhu, nekajkrat je opazila sveže

kri na blatu. Sicer je bila večinoma zdrava, od zdravljenja je redno prejela le vitamin D zaradi osteoporoze. Histološko je bil tumor opredeljen kot GIST. V maju 2001 so se ponovno pojavile bolečine v trebuhu, obstipacija in splošno slabo počutje. Napotena je bila na UZ trebuha, ki je pokazal poleg okrogle tvorbe, premera 38 mm v VI. segmentu desnega jetrnega režnja, tumor v mali medenici za sečnim mehurjem, velik 82 x 67 mm. Junija 2001 je bila bolnica ponovno operirana. Odstranjen je bil večji tumor iz male medenice ter več manjših tumorjev iz črevesne površine in omentuma. Po mnenju kirurga je bila operacija neradikalna. Patolog je potrdil, da gre za recidiv GIST. Tumorsko tkivo je bilo označeno kot močno pozitivno na c-kit antigen (CD117). En mesec po operaciji, julija 2001, je bolnica opravila kontrolni CT trebuha, na katerem je bila še

vedno vidna sprememba v desnem jetrnem režnju, po velikosti nespremenjena (hemangiom?), viden pa je bil tudi tumor za sečnim mehurjem (60 x 35 mm) ter v perirektalnem maščevju desno (32 x 28 mm) (slika 2). Bolnica je bila ob tem v zelo dobrem stanju zmogljivosti, bolečin ni navajala, prebavo je imela urejeno. Predstavljena je bila na konziliju za mezenhimske tumorje, kjer je bilo dogovorjeno, da je glede na močno izražen c-kit antigen smiselno zdravljenje z imatinib mesylatom. Zaradi postopka nabave zdravljenja, ki pri nas za bolnike z GIST ni registrirano, je bolnica z zdravljenjem lahko pričela šele konec novembra 2001. Pred tem je ponovno opravila CT trebuha (slika 3). Preiskava je pokazala, da so se tumorske mase v času od zadnjega slikanja povečale (tumorska masa za sečnim mehurjem 56 x 50 mm, perirektalno dve – 48 x 41 mm in 18 x 16 mm). Bolnica je navajala meteorizem, obstipacijo in pogoste mikcije. Pri kliničnem pregledu smo v spodnjem delu trebuha, suprapubično ter levo iliakalno tipali tumorske mase. Bolnica je z zdravljenjem pričela 15. 11. 2001, predpisali smo ji 400 mg imatinib mesylata dnevno, svetovali, naj zdravljenje zaužije zvečer s kozarcem vode. Bolnica je bila na prvi kontroli čez en teden.

Navajala je boljše počutje, edina težava je bilo pogostejše odvajanje blata, vendar driske ni imela. Pri kliničnem pregledu nismo več tipali tumorjev nad simfizo. Hemogram in izvidi biokemičnih preiskav so bili v mejah normale. Štiri tedne po pričetku zdravljenja se je pojavilo zbadanje po koži celega telesa, izraziteje po obrazu in okončinah, bolnica je navajala suha usta in še vedno pogostejše odvajanje blata. V statusu smo ugotavljali blag edem okrog oči in rdečico obraza. Bolnici je že izbrani splošni zdravnik predpisal antihistaminik, po katerem so se težave nekoliko zmanjšale. V laboratorijskih izvidih ni bilo posebnosti. Odmerek imatinib mesylata smo glede na številne sopojave znižali na 300 mg dnevno. Bolnica je bila



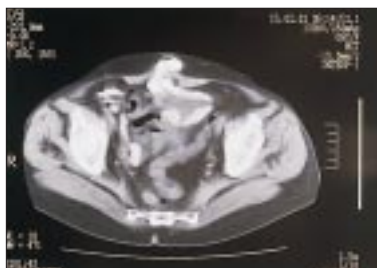
Slika 2: CT trebuha z dne 24. 07. 2001, tri mesece pred pričetkom zdravljenja. Vidni sta tumorski formaciji za sečnim mehurjem (60 x 35 mm) ter v perirektalnem maščevju desno (32 x 28 mm).



Slika 3: CT trebuha z dne 20. 11. 2001, pred pričetkom zdravljenja z imatinib mesylatom, ki pokaže povečanje tumorskih mas. Tumorska masa za sečnim mehurjem sedaj meri 56 x 50 mm, perirektalno pa ugotavljajo dva tumorja v velikosti 48 x 41 mm in 18 x 16 mm.

na zadnji kontroli 22. 2. 2002, to je tri mesece po uvedbi zdravljenja. Poročala je o dobrem splošnem počutju, hujših sopojavov ob zdravljenju ni imela več, laboratorijsko ni bilo posebnosti, tumorskih mas v trebuhu nismo več tipali. Opravila je kontrolni CT trebuha (slika 4), ki je pokazal zelo dober regres tumorske mase retrovezikalno (20 x 15 mm) in v perirektalnem maščevju (25 x 25 mm). Bolnica nadaljuje zdravljenje z imatinib mesylatom.

Primer 2: Moški, star 36 let, je bil operiran v decembru 2000 zaradi tumorja v rektumu na globini 10 cm, ugotovljenega ob rektoskopiji. Na preiskavo je bil napoten, ker je dva meseca opazal sledove krvi v blatu. Opravljena je bila nizka sprednja resekcija, odstranjen je bil 6 x 4 x 4 cm velik tumor. Zaradi postoperativnih zapletov je bila narejena ileostoma. Histološki izvid je govoril za maligni GIST, c-kit močno pozitiven. Tumor sicer ni segal v kirurški rob, vendar je bil od njega oddaljen le slab milimeter. V septembru 2001 je bil bolnik ponovno operiran z namenom zapore ileostome, ob tem je bil odkrit recidiv v mali medenici, ki ga ni bilo mogoče radikalno odstraniti. Histološko je bil opredeljen kot recidiv malignega GIST, c-kit močno pozitiven. Na UZ in CT trebuha, ki ga je bolnik opravil sredi novembra 2001, to je dva meseca po operaciji, je bil v mali medenici že viden obsežen lokani recidiv, tumor presakralno (50 x 40 mm) in tumor za sečnim mehurjem (70 x 40 mm), v jetrih pa dve, za metastazo sumljivi spremembi premera 70 in 25 mm. Bolnik je bil ob tem v zadovoljivem stanju zmogljivosti, navajal je težave pri uriniranju, prebavo je imel urejeno, blato je odvajal skozi ileostomo. Svetovali smo mu zdravljenje z imatinib mesylatom 400 mg dnevno, s katerim je pričel 28.11.2001. Ob prvi kontroli, dva tedna po pričetku zdravljenja, je poročal le o nekoliko redkejšem blatu, drugih sopojavov ni opazal. Ob naslednjih kontrolah je poročal o blagih bolečinah po mišicah, bil je v zelo dobrem stanju zmogljivosti. V laboratorijskih izvidih smo opazili postopno naraščanje vrednosti serumskega kreatinina od 107 mmol/l ob uvedbi zdravljenja na 130 mmol/l ob zadnji kontroli, tri mesece po pričetku zdravljenja. Ostali laboratorijski izvidi so bili ves čas v mejah normale. Po dveh mesecih in pol je opravil UZ trebuha, ki je pokazal v primerjavi z UZ, opravljenim pred



Slika 4: CT trebuha z dne 15.02.2001, tri mesece od začetka zdravljenja z imatinib mesylatom, ki pokaže dober regres tumorske mase retrovezikalno (20 x 15 mm), v perirektalnem maščevju je vidna le ena, velikosti 25 x 25 mm.

začetkom zdravljenja, zelo dober regres. Metastazi v desnem jetrnem režnju sta se zmanjšali na 44 x 33 mm in 10 x 10 mm, levo od iliakalnega žilja je bil viden tumor, velik 30 x 33 mm, medtem ko tumorja za sečnim mehurjem ni bilo več videti. Bolnik je še vedno na zdravljenju z imatinib mesylatom, 400 mg dnevno, se zelo dobro počuti in nima nobenih sopojavov.

ZAKLJUČEK

Odkritje imatinib mesylata predstavlja za bolnike z razsejanim GIST prvo učinkovito zdravljenje. Gre za enega prvih zdravil, katerega učinkovitost je posledica prekinitev metabolizma samo v rakavi celici. Zdravilo deluje na molekularni ravni in prav tu mnogi raziskovalci vidijo bodočnost zdravljenja različnih rakavih bolezni. V predkliničnih raziskavah že preizkušajo učinkovitost inhibitorjev različnih tirozin kinaz. Neodgovorjena pa ostajajo še številna vprašanja, med drugim še vedno ni povsem jasen mehanizem, po katerem imatinib mesylat uničuje tumorske celice. Ali je to le preko inhibicije KIT signalne poti? Ali je mutacija KIT nujna in zadostna za tumorigenezo? Ali morda obstajajo še neprepoznana mesta delovanja imatinib mesylata z morebitnimi neugodnimi posledicami? Kako dolgo naj traja zdravljenje? Kakšen je optimalen odmerek zdravila?

Literatura:

1. Demetri GD. Targeting *c-kit* mutations in solid tumors: Scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001; 28 (suppl 17):19-26.
2. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001; 32: 578-582.
3. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: A phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-23.