

Tarčno zdravljenje razsejanih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev v Sloveniji

A. Repar, E. Matos in B. Zakotnik

Povzetek

Gastrointestinalni tumorji (GIST) so redke neoplazme mezenhimskega izvora, ki na celični površini izražajo transmembranski receptor KIT, produkt c-kit protoonkogenega. Pri patogenezi GIST so pomembne mutacije KIT. Njihova posledica je aktivacija KIT signalne poti, ki vodi do nekontrolirane proliferacije celic in rezistenco na apoptozo. Do nedavnega je bilo radikalno kirurško zdravljenje edina uspešna oblika zdravljenja za manjše in dobro omejene GIST, za razsejano bolezen pa ni bilo uspešne terapije. Z odkritjem imatinib mesilata in kasneje sunitiniba, ki inhibirata KIT signalno pot, se je prognoza bolnikov z GIST močno izboljšala. Srednje preživetje bolnikov z razsejano boleznijo se je iz pol leta povečalo skoraj na pet let. Od leta 2001 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana uspešno zdravili 51 bolnikov. Srednje preživetje naših bolnikov je 66 mesecev. To lahko pripisujemo timski obravnavi bolnikov, ki je glede na velikost Slovenije in nizko incidenco GIST smiselna na enem mestu.

Uvod

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so redke neoplazme gastrointestinalnega trakta 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 50 in 60 let.

GIST naj bi domnevno izviral iz intestinalnih Cajalovih celic (ICC) ali njihovih celičnih prekursorjev. ICC so del mienteričnega plexusa in koordinirajo peristaltiko. Za svoje dozorevanje, razvoj in preživetje uporabljajo KIT signalno pot, redkeje PDGF (platelet derived growth factor). Gastrointestinalni stromalni tumorji na celični površini izražajo transmembranski receptor KIT, ki ima tirozin kinazno aktivnost in je produkt c-kit protoonkogenega.

Pri patogenezi GIST so pomembne mutacije KIT, katerih posledica je aktivacija KIT signalne poti neodvisno od vezave liganda. To vodi do nekontrolirane proliferacije celic in rezistence na apoptozo. Identifikacija vloge KIT tirozin kinazne aktivnosti v tumorogenezi GIST je vodila k napredku v molekularni tarčni terapiji za to bolezen (1).

Z odkritjem imatinib mesilata (Glivec®) se je prognoza bolnikov z GIST pomembno izboljšala. Imatinib je majhna molekula, selektivni inhibitor tirozin kinaze, ki se kompetitivno veže na ATP vezavno mesto nekaterih tirozinskih kinaz, jih tako blokira in s tem zavre tudi signalno pot.

V primeru progressa bolezni pri bolnikih na maksimalnem terapevtskem odmerku imatinib mesilata je indicirano zdravljenje s terapijo drugega reda – sunitinibom (Sutent®). Sunitinib je tirozin kinazni inhibitor z delovanjem na več vrst tirozin kinaz, med njimi tudi KIT. Uporabljamo ga tudi za

zdravljenje raka ledvic.

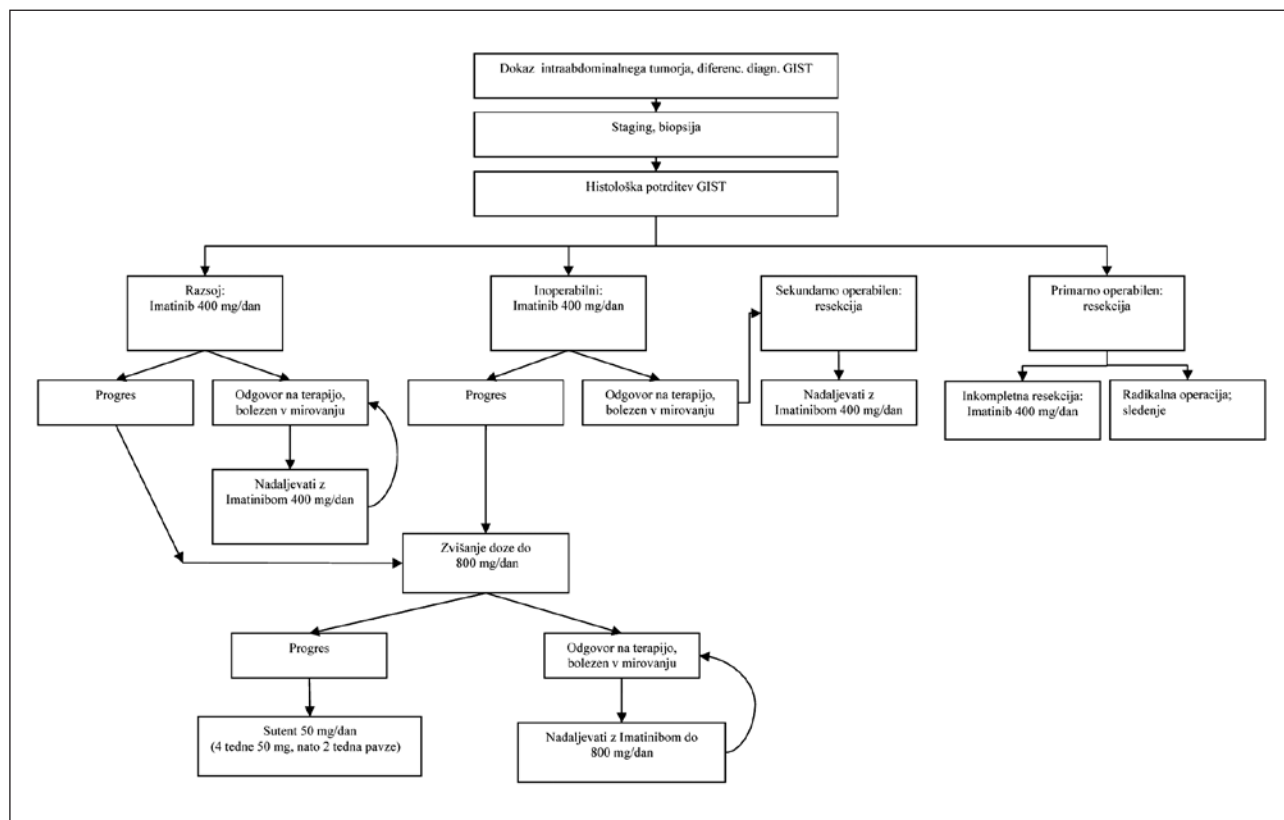
Do nedavnega je bilo kirurško zdravljenje edina uspešna oblika zdravljenja GIST. Pri tem je zelo pomembno, da je že ob prvi operaciji odstranjen tumor v celoti s širokim varnostnim robom, kajti srednje preživetje bolnikov po neradikalni operaciji je krajše od enega leta. Pri bolnikih z velikimi tumorji visoke stopnje malignosti je tudi po radikalni operaciji verjetnost ponovitve zelo velika, ponavadi v prvih dveh letih po operaciji, verjetno zaradi mikroskopskih metastaz. 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. Kirurgija ostaja še vedno terapija prvega izbora za resektabilne tumorje, v kolikor ne gre za metastatsko bolezen. Pri metastatskih ali neresektabilnih tumorjih pa začnemo zdraviti z imatinib mesilatom. Zdraviti pričnemo z odmerkom 400 mg dnevno. Ob progressu bolezni pri bolnikih povečamo dnevni odmerek imatinib mesilata do 800 mg dnevno. Ob progressu bolezni, ki se pojavi ob terapiji z maksimalnim terapevtskim odmerkom imatinib mesilata, pri bolniku uvedemo sunitinib 50 mg dnevno. (Shema 1. prikazuje postopke zdravljenja bolezni). Neželjeni učinki zdravljenja z imatinib mesilatom so ponavadi blagi, predvsem edemi okoli oči in edemi nog, ki so običajno prehodni in nekaj mesecev po uvedbi zdravljenja izzvenijo. Pojavljajo se lahko tudi navzea, mišični krči, utrujenost, anemija, bolečine v trebuhu in alergične manifestacije, predvsem po koži. Redkeje opažamo težje okvare srca, jeter in pljuč, ki lahko končajo tudi s smrtjo. Pri zdravljenju s sunitinibom opažamo rumeno obarvanje kože, lasje posivijo, bolniki navajajo utrujenost. Pogosto se razvijejo motnje v delovanju ščitnice. Pojavi se lahko značilen palmo-plantarni eritem.

V klinični sliki imajo bolniki z GIST številni simptome, ki so pogosto nespecifični – napenjanje, hiter občutek sitosti, utrujenost zaradi anemije, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, hujšanje, včasih se bolezen pokaže kot tipna masa v trebuhu, največkrat pa je prvi simptom bolezni gastrointestinalna krvavitev. Pogosto so bolniki asimptomatski in tumor naključno odkrijemo s slikovnimi preiskavami iz drugih razlogov. Povprečna doba od pojava simptomov do odkritja bolezni je 4-6 mesecev.

Poleg anamneze in klinične slike sta v diagnostičnem postopku pomembni preiskavi UZ in CT. Bolj natančna je dobro izvedena CT preiskava na sodobnem aparatu. Omogoča omejitev tumorja, odkrivanje jetrnih metastaz, metastaz v omentumu, peritonealni votlini, abdominalni steni. Medtem ko CT slikanje pokaže anatomske lege, velikost tumorja in odnos tumorja do okolice, PET slikanje zelo dobro prikaže metabolno aktivnost tumorja. PET-CT preiskava združuje

podatke o anatomiji tumorja, odnosu do okolice ter o tumorski metabolični aktivnosti, obenem zagotavlja visoko kvaliteto slike in natančnost pri diagnostiki. Za sledenje bolezni med zdravljenjem uporabljamo UZ in CT (2).

bolnikih, ki sta se na zdravljenje zelo dobro odzvala, je bilo potrebno zaradi alergičnih manifestacij sočasno zdravljenje s kortikosteroidi. Pri eni bolnici pa je prišlo do hude toksične okvare jeter in pljuč. Toksična okvara jeter je po ukinitvi



Shema 1: Algoritem zdravljenja gastrointestinalnih stromalnih tumorjev

Bolniki in metode

Vsi bolniki z razsejanim GIST v Sloveniji se zdravijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Prvega bolnika smo z imatinibom mesilatom pričeli zdraviti konec leta 2001, s sunitinibom pa sredi leta 2007. Zdravili smo bolnike s histološko potrjeno boleznijo (c-kit+) in metastazami, ki jih kirurško nismo mogli odstraniti, ali z inoperabilnim tumorjem. Do sedaj smo zdravili 51 bolnikov - 30 moških in 21 žensk.

V obravnavani skupini bolnikov je bilo največ novo odkritih bolezni v starostni skupini od 50-59 let, sledili sta ji skupini od 60-69 let in od 70-79 let (Slika 1). Povprečna starost bolnikov je bila 62,4 let. Najmlajši bolnik je bil ob postavitvi diagnoze star 35 let, najstarejši 85 let. Najpogostejši izvor bolezni v obravnavani skupini bolnikov sta bila želodec (47,1%) in tanko črevo (37,3%) (Slika 2). Pri obravnavi teh bolnikov smo se držali algoritma, ki je prikazan na Shemi 1.

Rezultati

Neželeni učinki zdravljenja z imatinib mesilatom so bili pri bolnikih redki, nižanje odmerka je bilo potrebno predvsem zaradi toksičnega vpliva na jetra (povišanje jetrnih encimov, ki niso bili povezani s progresom bolezni v jetrih). Pri dveh

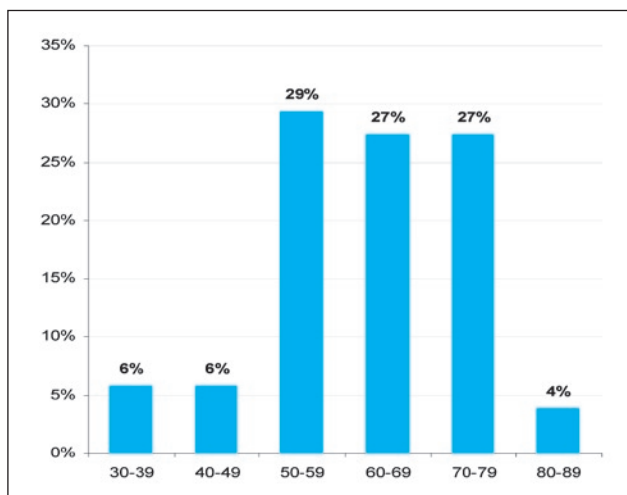
imatiniba izzvenela, toksičnost na pljuča, ki se je kazala z difuznimi alveolarnimi infiltrati, pa je bila vzrok smrti pri bolnici. Pri tej bolnici se bolezen na zdravljenje ni odzvala. Toksičnih vplivov na srčno mišico pri naši skupini bolnikov nismo opažali. Za oceno neželenih učinkov zdravljenja s sunitinibom je še prezgodaj, ker ga uporabljamo kratek čas, vendar do sedaj hujših neželenih učinkov še nismo opažali. Srednji čas sledenja v obravnavani skupini bolnikov je bil 33,5 mesecev (1-70 mesecev).

Slika 3 prikazuje Kaplan-Meier-jevo krivuljo za čas do progressa bolezni po uvedbi imatiniba (srednji čas do progressa 45,3 mesecev) in slika 4 preživetje bolnikov (srednji čas preživetja je 67,6 mesecev).

Pri 6-ih od skupno 51-ih bolnikov smo ob progresu bolezni, ki se je pojavil po zdravljenju z maksimalnim dnevnim odmerkom imatinib mesilata, uvedli sunitinib. Za oceno odgovora in trajanje odgovora na sunitinib pa je še prezgodaj.

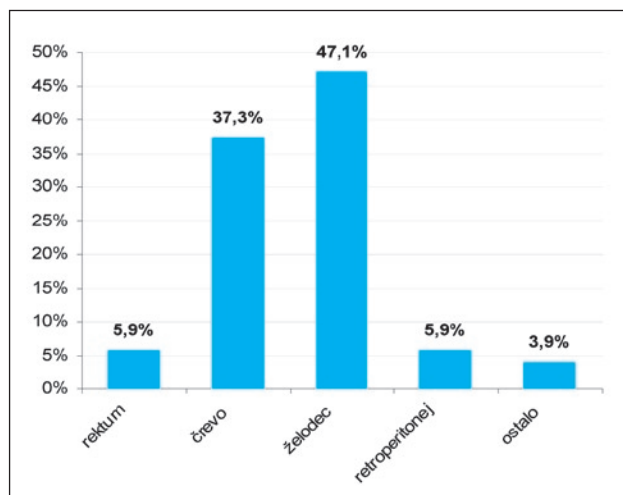
Razprava

Srednji čas do progressa (45,3 mesecev) in srednje preživetje (67,6 mesecev) bolnikov, zdravljenih z imatinib mesilatom se močno razlikujeta. To veliko razliko si težko razlagamo ob dejstvu, da pri razsejani bolezni, ki postane rezistentna na zdravljenje, drugih učinkovitih možnosti zdravljenja



Slika 1: Razdelitev po starostnih skupinah ob postavitvi diagnoze

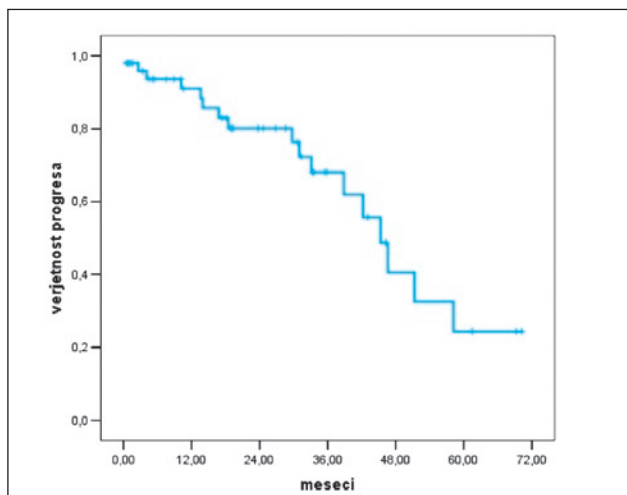
(pred sunitinibom) ni. Vendar gre pri GIST, za razliko od karcinomov, velikokrat le za fokalni progres (razvoj mutacije na imatinib v eni celici, ki se fokalno razmnožuje). Če to pravočasno odkrijemo in pravilno kirurško ukrepamo (rezistenten klon celic odstranimo) ter nato nadaljujemo z imatinibom, lahko še dolgo vzdržujemo remisijo. Zato je te bolnike potrebno natančno spremljati in pri tem upoštevati vsa nova dognanja na tem področju. Na eni strani moramo biti pozorni, da preprečimo usodno toksičnost zdravljenja, na drugi strani pa moramo biti pozorni, da je odmerek zdravila primeren. Zavedati se moramo, da je dodaten, pravočasno načrtovan kirurški poseg pomemben sestavni element timske obravnave teh bolnikov. Posebno je potrebno biti pozoren, kako interpretiramo izvide preiskav (UZ, CT) pri sledenju teh bolnikov, saj veljajo pri zdravljenju s tarčnimi zdravili povsem drugi principi. Tumor velikokrat ne izgine, postane lahko celo bolj viden (nekdo lahko oceni, da se je pojavil na novo), se poveča, vendar gre kljub temu za odziv na zdravljenje. Pogosto opažamo, da se spremeni gostota tumorja. To se dogaja zaradi razpada tumorja in motene prekrvavitve v tumorju.



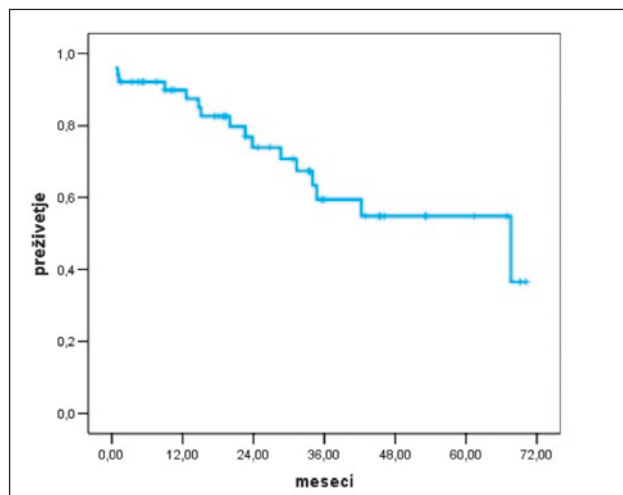
Slika 2: Razdelitev GIST-a po mestu nastanka

Zato je zelo pomembna timska obravnava teh bolnikov (diagnostiki, kirurgi, internisti onkologi). Ker gre za redko bolezen, je za majhno državo kot je Slovenija, smiselna obravnava teh bolnikov v enem centru. Če napačno ocenimo, da gre za progres in prenehamo z učinkovitim zdravilom, je za bolnika to lahko usodno. Izhod zdravljenja naših bolnikov je primerljiv s poročili drugih avtorjev, ki poročajo o rezultatih zdravljenja pri večjem številu bolnikov. V poročilu Blanke in sod. je bilo srednje preživetje 55 mesecev, pri nas 66 mesecev (4,5).

Mednarodna priporočila za sledenje teh bolnikov priporočajo CT preiskavo. Pri nas smo morali zaradi slabe dostopnosti CT preiskave (v začetku tretjega tisočletja) le to kombinirati z UZ preiskavo. Glede na zelo dober izhod zdravljenja je verjetno kombinacija spremljanja z UZ in CT strokovno opravičena in verjetno tudi smiselna, da se prepreči prekomerno obremenitev z žarki X zaradi pogostega CT slikanja. To bomo še podrobneje analizirali in skušali s tem prispevati k izboljšanju algoritmu obravnave teh bolnikov.



Slika 3: Časa do progressa bolezni (n=51)



Slika 4: Preživetje (n=51)

Zaključek

Pred odkritjem tarčnih zdravil za zdravljenje GIST je bil srednji čas preživetja bolnikov z lokalno ponovitvijo 9 do 12 mesecev in za bolnike z razsejano boleznijo 6 mesecev. Po odkritju imatinib mesilata in kasneje sunitiniba se je preživetje bolnikov s to boleznijo precej izboljšalo. Na tržišče prihajajo nova tarčna zdravila in upamo, da bodo učinkovita pri bolnikih, rezistentnih na zdravljenje z imatinib mesilatom in sunitinibom.

Viri:

1. European Journal of Cancer Supplements, Volume 4, No.3, March 2006
2. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD in sod. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002 Aug 15;347(7):472-80.
3. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD in sod. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):626-32.
4. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M in sod. 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 Feb 1;26(4):620-5.