

# GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORJI

*Branko Zakotnik*

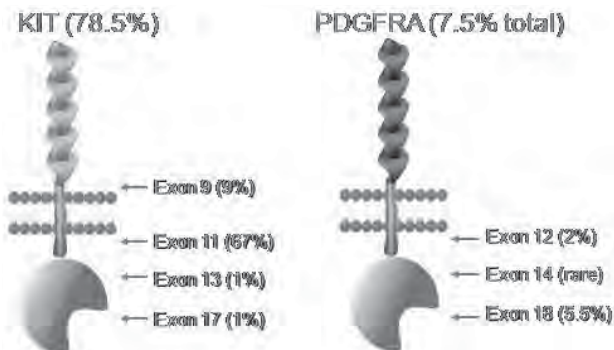
**Povzetek.** Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so redke neoplazme mezenhimskega izvora, ki na celični površini izražajo transmembranski receptor KIT, produkt c-KIT protoonkogenega ali PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*). Pri patogenezi GIST so pomembne mutacije teh receptorjev, katerih posledica je aktivacija signalnih poti, ki vodijo do nenadzorovane proliferacije celic in rezistence na apoptozo. Do nedavnega je bila radikalna operacija edina uspešna oblika zdravljenja za manjše in dobro omejene GIST, za razsejano bolezen pa ni bilo uspešnega zdravljenja. Z odkritjem imatinibmezilata in kasneje sunitiniba, ki zavirata te signalne poti, se je prognoza bolnikov z GIST izboljšala. Srednje preživetje bolnikov z razsejano boleznijo se je s pol leta zvečalo skoraj na pet let.

## UVOD

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so redke neoplazme prebavnega trakta mezenhimskega izvora. So najpogostejši med vsemi mezenhimskimi novotvorbami, vendar pa dosegajo manj kot enoodstotni delež vseh tumorjev gastrointestinalnega trakta. Vzniknejo lahko v katerem koli delu prebavil, vendar najpogosteje v želodcu in tankem črevesu. Starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je 50–60 let.

## NASTANEK GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORJEV

GIST izvirajo iz intestinalnih Cajalovih celic, ki so del mienteričnega plexusa in koordinirajo peristaltiko. Za svoje dozorevanje, razvoj in preživetje uporabljajo signalno pot KIT in PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*). GIST v večini primerov na celični površini izražajo transmembranski receptor KIT, ki ima tirozin-kinazno aktivnost in je produkt protoonkogenega c-KIT. Pri patogenezi GIST so pomembne mutacije KIT ali PDGFRA (slika 1), katerih posledica je aktivacija signalnih poti KIT/PDGFRA ne glede na vezavo liganda, kar vodi do nenadzorovane proliferacije celic, rezistence na apoptozo ter do rasti in metastaziranja tumorja. Identifikacija vloge KIT- in PDGFRA-tirozin-kinazne aktivnosti v tumorogenezi GIST je omogočila napredek v molekularni tarčni terapiji za to bolezen (1). Najpogostejša je mutacija eksona 11 c-KIT, in pri tej mutaciji je učinek imatiniba zelo dober, slabši je pri mutaciji eksona 9, tako da je pri teh bolnikih potrebna dvojna doza zdravila. Nekatere, na srečo redkejše mutacije pa so odporne na tarčna zdravila, ki so trenutno v uporabi.



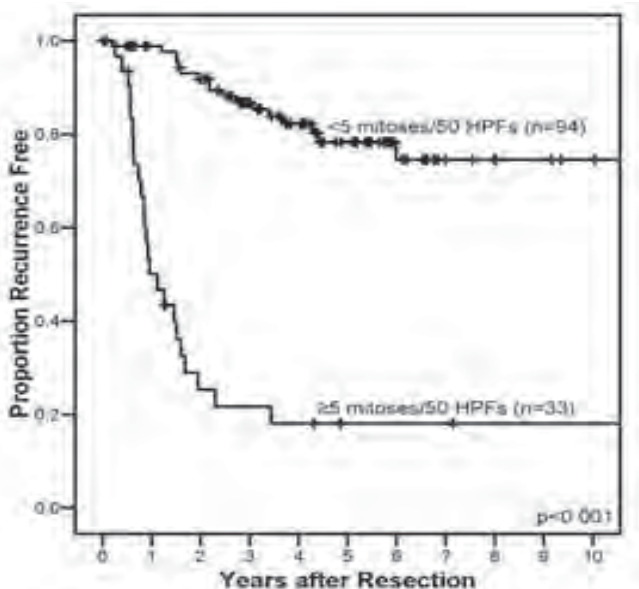
Slika 1. Mesta in frekvenca mutacij c-kit in PDGFRA pri gastrointestinalnih stromalnih tumorjih

Z odkritjem imatinibmezilata (Glivec®) se je prognoza bolnikov z razsejanim GIST bistveno izboljšala. Imatinib je majhna molekula, selektivni inhibitor tirozinske kinaze, ki se kompetitivno veže na ATP-del nekaterih tirozinskih kinaz in jih s tem blokira. Za zdravljenje razsejanega GIST je kot terapija drugega reda (ko se razvije rezistenca na imatinib) registriran sunitinib (Sutent®). Sunitinib je tirozin-kinazni inhibitor s prijemašiščem na več vrst tirozinskih kinaz, med njimi tudi KIT. Uporabljamo ga tudi za zdravljenje ledvičnega raka.

## ZDRAVLJENJE PRI GASTROINTESTINALNIH TUMORJIH

Do nedavnega je bilo kirurško zdravljenje edina uspešna oblika zdravljenja pri GIST in je še vedno temeljno zdravljenje pri nerazsejanem GIST. Pri tem je zelo pomembno, da je že ob prvi operaciji odstranjen tumor v celoti s širokim varnostnim robom. Pri bolnikih z velikimi zelo malignimi tumorji (veliko število mitoz) je tudi po radikalni operaciji verjetnost ponovitve zelo velika, ponavadi v prvih dveh letih po operaciji, verjetno zaradi mikroskopskih metastaz (slika 2). Dopolnilno zdravljenje pri teh hudo ogroženih bolnikih pomembno podaljša čas do napredovanja bolezni in izboljša preživetje. Zdravljenje z obsevanjem ali kemoterapijo se je pri bolnikih z GIST izkazalo za neučinkovito. Pri razsejanih ali neresektabilnih tumorjih začnemo zdraviti z imatinibmezilatoma v odmerku 400 mg dnevno. Ob napredovanju bolezni zvečamo dnevni odmerek na do 800 mg. Če bolezen napreduje kljub terapiji z maksimalnim terapevtskim odmerkom imatinibmezilata, uvedemo sunitinib. Neželeni učinki zdravljenja z imatinibmezilatoma so ponavadi blagi, predvsem gre za edem okoli oči ali edem nog, ki pa nekaj mesecev po uvedbi zdravljenja mine. Pojavljajo se lahko tudi navzeja, mišični krči, utrujenost, anemija,

bolečine v trebuhu in alergijske manifestacije, predvsem po koži. Redkejšje so težje toksične okvare srca, jeter in pljuč, ki lahko povzročijo tudi smrt. Sopojava zdravljenja s sunitinibom pa so dodatno hipertenzija, hipotireoza, siva obarvanost las in rumenkasta barva kože. Večina bolnikov mora zato jemati tudi antihipertenzive in nadomestno hormonsko terapijo za ščitnico.



Slika 2. Število mitoz kot najpomembnejši prognostični dejavnik za ponovitev bolezni po radikalnem kirurškem posegu

## KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA GASTROINTESTINALNIH TUMORJEV

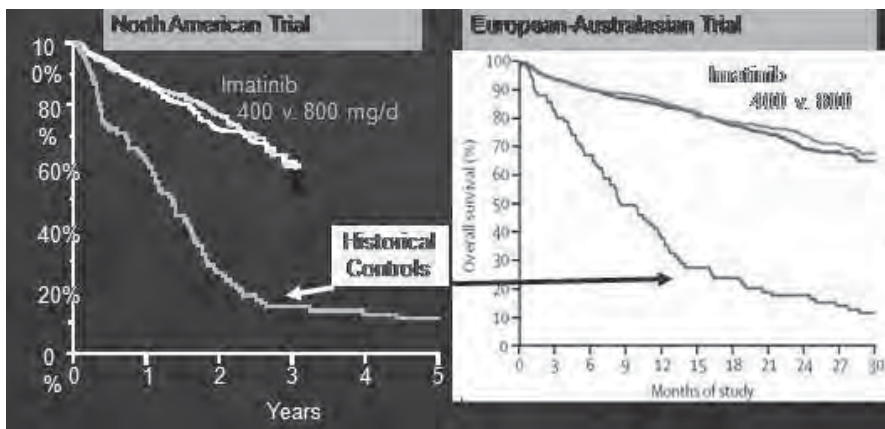
V klinični sliki imajo bolniki z GIST številni znake in simptome, ki so lahko nespecifični – napenjanje, hiter občutek sitosti, utrujenost zaradi anemije, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, hujšanje, včasih tipna masa v trebuhu, največkrat pa je prvi znak bolezni gastrointestinalna krvavitev. Pogosto so bolniki brez simptomov 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 pomembna ultrazvočna (UZ) in računalniškotomografska (CT) preiskava. Natančnejša

je dobro izvedena CT-preiskava na sodobnem aparatu za zamejitev tumorja, odkrivanje jetrnih metastaz, metastaz v omentumu, peritonealni votlini, trebušni steni. Medtem ko CT-slikanje pokaže anatomske lezije, velikost tumorja in odnos tumorja do okolice, pozitronska emisijska tomografija (PET) zelo dobro prikaže presnovno aktivnost tumorja. PET-CT združuje podatke o anatomiji tumorja, odnosu do okolice ter o tumorski presnovni aktivnosti. Pri sledenju bolezni med zdravljenjem uporabljamo klinični pregled, laboratorijske preiskave, UZ in CT (2).

## ZAKLJUČEK

Ob tarčnih zdravilih je srednje preživetje bolnikov z razsejanim GIST okoli 5 let, nekateri pa seveda preživijo 10 let in več (odvisno od mutacije v primarnem tumorju). Pred ero teh zdravil je bilo srednje preživetje manj kot eno leto (slika 3).



Slika 3. Preživetje bolnikov z razsejanim GIST pred ero tarčnih zdravil in po njej

Ker gre za redke tumorje, je smiselna obravnava bolnikov z njimi v centrih v sklopu multidisciplinarnega tima. Pri GIST, za razliko od karcinomov, gre velikokrat le za fokalno napredovanje (razvoj mutacije na imatinib v eni celici, ki se fokalno razmnožuje). Če to pravočasno odkrijemo in pravilno kirurško ukrepamo (odstranimo rezistentni klon celic) ter nato nadaljujemo zdravljenje z imatinibom, lahko še dolgo vzdržujemo remisijo. Zato je treba bolnikovo stanje natančno spremljati in upoštevati vsa nova dognanja. Na eni strani moramo biti pozorni, da preprečimo usodno toksičnost zdravlje-

nja, na drugi strani pa, da je doza zdravila primerna. Zavedati se moramo, da je dodatni, pravočasno načrtovani kirurški poseg pomemben sestavni element obravnave teh bolnikov. Posebno pazljivo moramo pri sledenju stanja teh bolnikov interpretirati slike (UZ, CT), saj veljajo povsem druga načela, ker gre za zdravljenje s tarčnimi zdravili: tumor velikokrat ne izgine, postane lahko celo viden (kdo lahko oceni, da se je pojavil na novo), se zveča, vendar gre kljub temu za odziv tumorja na zdravljenje, saj se njegova gostota spremeni. Zvečanje je posledica razpadanja tumorskega tkiva in spremenjene prekrvitve v njem. Zato je zelo pomembna timska obravnava teh bolnikov (diagnostiki, kirurgi, internisti onkologi). Če napačno ocenimo, da gre za napredovanje bolezni in prenehamo dajati učinkovito zdravilo, je to lahko za bolnika usodno. Izid zdravljenja je pri naših bolnikih primerljiv z izidom, kot ga sporočajo iz raziskav z večjim številom bolnikov. V poročilu Blanke in sod. je bilo srednje preživetje 55 mesecev, pri nas 66 mesecev (3, 4). Na tržišče pa prihajajo nova tarčna zdravila, za katera pričakujemo, da bodo učinkovita pri bolnikih s tumorji, rezistentnimi na zdravljenje z imatinibmezilatom in sunitinibom.

#### LITERATURA

1. Eur J Cancer Suppl 2006; 4 (3): 1-26.
2. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347: 472-80.
3. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. 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 (4): 620-5.
4. Repar S, Matos E, Zakotnik B. Tarčno zdravljenje razsejanih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev v Sloveniji. Onkologija 20081; 13-6.