

Papp János dr.
Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

GIST tumorok

Tosoni A. és mtsai. klinikailag hasznos és tömör áttekintését adják a **gastrointestinalis stroma tumorok** (GIST) epidemiológiájának, a klinikai képnek, pathológiájának, a molekuláris biológiának és elég nagy terjedelemben foglalkoznak a legújabb terápiás lehetőségekkel is. Definíció szerint a GIST "c-KIT" pozitív mesenchymalis neoplasia, amely több mint 90%-ban a gastrointestinalis tractusban keletkezik. Leggyakoribb a gyomorban (40-70%), de előfordul a vékonybélben (5-15%), a vastagbélben, a nyelőcsőben és csepleszben is. Az emésztőszervi tumorok kevesebb, mint 1%-áért felelősek. A GIST-nak van egy kis alcsoportja, amely KIT (CD117 antigén) negatív, és amelyben a "Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)A" (*Lasota J.*), a "protein kinase C-theta" (Blay P.) és "FLJ10261" (*Debiec-Rychter M., Medeiros F.*) expressiót lehetett kimutatni. A klinikai tünetek a gastrointestinalis többi tumorhoz hasonlóan nem jellegzetesek, és a diagnózis időpontjában már 15-50%-ban metastasisok vannak jelen. Sok GIST-ban vékony pseudo-capsula veszi körül a tumort. A csak a GIST-ra jellemző pathológiai leírás viszonylag fiatal, miután elkülönítése a többi lágyrész sarcomától (*soft tissue sarcoma* — *STS*) a CD117 — (azaz a *stem cell factor (SCF)*-nak a transzmembran tyrosin kinase KIT receptora) aktiváció kimutatásával viszonylag rövid múltra tekint vissza. A GIST esetek nagyrésztében az említett KIT proto-oncogen mutációja mutatható ki és ez a mutáció a KIT receptor funkció-nyerő, constitutív, azaz a SCF kötődésétől már független állandó aktivációját idézi el. A KIT mutáció folytán létrejövő aktiváció korai, tumor képződést elősegítő folyamat, amely a sejt ciklust az apoptózis felől a proliferatio irányába tolja. Az esetek kis részében a KIT festés csak focalis — ennek terápiás jelentősége még nem világos. Klinikai szempontból fontos, hogy a KIT festés pozitivitása nem jelenti feltétlenül annak aktivációját, illetve mutációját, és emiatt az esetek egy része eleve imatinib rezisztens. A tumor praecursora talán a Cajal féle interstitialis sejt (gastrointestinalis pace maker sejt) vagy annak előalakja — ezek ugyancsak KIT pozitívak és tartalmazzák a myosin nehéz lánc embryonalis formáját. A tumorok nagyrésze idővel malignussá válik, és ezért az agresszivitást jósoló faktorok jelenlétnek ismerete fontos: utóbbiak közül kiemelhető a tumor mérete (lásd *Tosoni* táblázatát) (bár a méret szervenként más és más érték esetén jelenti az agresszivitást) és a mitotikus aktivitás. *Koon és mtsai.* 16 GIST genetikai profiljának tanulmányozása során számos anyag (CCNB1, CENP-F, FAK, HMG2, TSG101 és ezrin) overexpressióját mutatták ki malignitas esetén. Valószínűsítették, hogy az egyes chromosomán bekövetkező genetikai veszteségnek prognosztikai jelentősége lehet.

[t11-1. táblázat] [11-1. ábra]

A GIST kezelésére alkalmazott orálisan alkalmazható **imatinib** többféle receptor (KIT protein, ABL fehérje, BCR-ABL fúziós protein, PDGFR) tyrosin kinase részének ATP kötődését és ezáltal a jel átvitelt competitív módon gátolja. Az imatinib-et kezdetben a chronicus myeloid leukaemia kezelésére alkalmazták, majd később több más daganatban, így az előrehaladott KIT pozitív gastrointestinalis stroma tumorokban is. A ¹⁸fluoro-2-desoxy-D-glucose pozitron emissziós tomographia (FDG-PET) pozitívitásával az imatinib válasz előrehaladott tumorokban jósolható. Több fontos klinikai vizsgálat történt, amelyek egy része jelenleg is tart (lásd *Tosoni A. és mtsai.* táblázatát). Először fázis I. vizsgálatba 40 beteget vontak be, közöttük 35 GIST-et. A nem GIST tumorok egyike sem reagált a kezelésre, a GIST betegekben pedig 54%-os részleges válasz és 37%-ban a betegség stabilizálás volt elérhető. Ugyanezen a betegcsoport *Blanke C. és mtsai.* által 2003-ban publikált értékelésében a "response rate" 69% volt. 18 hónapos kezelés során a betegek 77%-át még aktívan kezelték és 66%-uk progressziómentes volt. Egy másik, fázis II. vizsgálat hosszabb időt átfogó eredményeiről ugyancsak *Blanke C. és mtsai.* számoltak be. 147 előkezelt, nem resecabilis vagy metastaticus GIST beteg bevonásával, 21 hónapos követéssel 66%-os részleges válasz és 17%-os stabil betegség állapot volt elérhető. Érdekes módon a KIT vagy PDGFRA mutáció magasan szignifikáns (83,5% vs. 0%) jósoló tényezője volt a imatinib kezelés sikerének. A válaszig eltelt átlagos idő 3,3 hónapnak bizonyult, és az esetek 84%-ában a részleges remissio legalább 11 hónapig tartott. Más vizsgálatokban is az derült ki, hogy a mutáció jelenléte és típusa (az exon 11-en lévő mutáció kedvezőbb kezelési eredményei vs. exon 8, exon 9, exon 13 és exon 17) jósoló tényezője a imatinib kezelés sikerének [t11-2. táblázat]

(*Debiec-Rychter M.*). Az imatinib-bel szemben elsődleges és másodlagos (utóbbi további mutációk miatt) rezisztencia ismert. Az ellenállóvá váló betegeket talán más tyrosine-kinase gátlókkal (SU6668, SU5416, SU011248) még kezelni lehet (*Desai J. és mtsai.*).

Az imatinib és **sebészi kezelés** egymáshoz viszonyított helye még tisztázásra szorul. Biztos, hogy a imatinib az elsődleges kezelés nem resecabilis vagy metastasis GIST-ban, továbbá valószínűleg ajánlható neadjuvans kezelésként resecabilis vagy marginalisan resecabilis tumorokban és általában adjuvans kezelésként. Egyre több adat támogatja azt a taktikát, amely szerint a sebészi beavatkozás ideje akkor jött el, ha a tumor a imatinib kezelés mellett stabilizálódott vagy megkisebbedett. Ez az eljárás talán megakadályozza vagy késlelteti a gyógyszeres kezeléssel szembeni rezisztenciát. Sebészeti szempontok: A biopsziából történő diagnózis még a műtét előtt szükséges, jelenleg a laparoscopos sebészet még nincs előnyben részesítve, nincs lymphadenectomy, "en bloc" resectiót kell végezni, fontosak a tumormentes resectiók szélek, és reresectio szükséges, ha a szél tumor pozitív. *Hohenberger P. és mtsai.* imatinib kezelést követően 8 betegben érték el részleges választ és kísérelték meg a sebészi kezelést, 10 betegben pedig progressio miatt operáltak, palliatív resectiót választva. Az első csoport 8 betegből 7-ben sikerült komplett resectiót végezni, míg a második csoport 10 betegből csupán 2-ben.

IRODALOM

1. **Blaj P., Astudillo A., Buesa JM. és mtsai:** Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stroma tumors but not in other mesenchymal neoplasms. **Clin. Cancer Res.** 2004;10:4089-95.
2. **Blanke CD.:** Therapeutic options for gastrointestinal stromal tumors American Society of Clinical Oncology VA USA. 2003;266-72.
3. **Blanke CD., Joensuu H., Demetri G és mtsai.:** Long-term follow-up of advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients treated with imatinib mesylate. **Am. Soc. Clin. Oncol. Gastrointest. Cancer Symp.** 2004; Abstract 2.
4. **Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M. és mtsai.:** Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. **J. Pathol.** 2004;430-8.
5. **Debiec-Rychter M., Dubez H., Judson I. és mtsai.:** Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors entered on Phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. **Eur. J. Cancer.** 2004;40:689-95.
6. **Desai J., Maki R., Heinrich MC. és mtsai.:** Activity and tolerability of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor SU011248 in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) refractory to imatinib mesylate. **Am. Soc. Clin. Oncol. Gastrointest. Cancer Symp.** 2004;Abstr.7.
7. **Hohenberger P., Bauer S., Schneider U. és mtsai.:** Tumor resection following imatinib pretreatment in GI stromal tumors. **Proc. Am. Soc. Clin Oncol. Abstract 3288** (2003).
8. **Koon N., Schneider Stock R., Sarlomo-Rikala M. és mtsai.:** Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stroma tumours. **Gut.** 2004;53:235-240.
9. **Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Sobin LH., Miettinen M.:** A great majority of GISTs with PDGFR α mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. **Lab. Invest.** 2004;84:874-83.
10. **Medeiros F., Corless CL., Duensing A. és mtsai.:** KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: Proof of concept and therapeutic implications. **Am. J. Surg Pathol.** 2004;28:889-94.
11. **Tosoni A., Nicolardi L., Brandes A.:** Current clinical management of gastrointestinal stromal tumors. **Expert. Rev. Anticancer Ther.** 2004;4:595-605.