

Dr. Landherr László
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onko-radiológiai Osztály

Gastrointestinális stromális tumorok (GIST)

A gastrointestinális stromális tumorok (GIST) kezelés az utóbbi 4 évben sokat változott. Ez a változás igényelte a 2004. március 20-21-én, az ESMO kongresszusa idején megrendezett GIST Kongresszus Konferencia összehívását. A konferencia megállapításait, melyek öt evidenciaszinten érlelődtek, 2005-ben közzétették le (Blay,1) és ennek főbb tételei az alábbiak:

A szövettani kritériumok: a standard szövettani vizsgálat továbbra is elengedhetetlen, melyet a megfelelő jártasságú szakembernek kell elvégeznie vagy konzultálnia. Az esetek legnagyobb részében három szövettani típus különíthető el: tüskéssejt típus (70%), epithelioid típus (20%) vagy kevert típus (10%). Az immunhisztokémiai analízis a CD 117 vizsgálaton alapul, mely az eseteknek csak 95%-ában pozitív. A CD 34 az esetek 70%-ában, a simaizom actin 40%-ban, a PS-100 5%-ban és a desmin csak 2%-ban mutatható ki. Mindezen vizsgálatokat rutinszerű elvégzésre ajánlják. A CD 117 negatív esetekben molekuláris analízist kell végezni a KIT vagy PDGFR- α mutációkat illetően.

Képző stratégia: a helyi ellátottságtól függően CT, MRI vagy PET vizsgálat alkalmazható a pontos tumor staging felállítására céljából. A kontrasztos MR vizsgálat pontosabb szöveti differenciálásra ad lehetőséget. Amennyiben a későbbiek során az alkalmazott imatinib kezelés korai eredményességét akarjuk lemérni, mindenképpen bázis FDG-PET vizsgálat elvégzése is szükséges. A biopszia egyértelmű esetekben nem feltétlen kritérium.

Sebészeti stratégia: a lokalizált GIST standard kezelése továbbra is sebészi. Nincs egyetértés a praeoperatív biopsziát illetően különösen figyelembe véve a tumor vérzékeny és törékeny voltát. Miután a GIST nem infiltrál diffúzan, a tumorok széles alapú reszekciója elfogadott. Az omentumba vagy mesenteriumba terjedő GIST esetén komplett en block reszekció ajánlott. Szomszédos szervekre való terjedésnél is törekedni kell az egy blokkban levő eltávolításra, hogy elkerüljék a tumor capsula ruptúráját. Nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a pozitív reszekciós szélek befolyásolják a túlélést, de miután a peritonealis relapsus rizikója mindig nagy, a lehetőségekhez képest törekedni kell a re-excisio elvégzésére. A laparoscopos beavatkozásokat kerülni kell, csak a 2 cm-nél kisebb intramuralis tumoroknál fogadható el ez az eljárás. Miután a GIST nem, vagy csak nagyon ritkán ad áttétet nyirokcsomókba, lymphadenectomiát csak bizonyított nyirokcsomó áttétek esetén szükséges végezni.

Adjuváns kezelést jelenleg csak klinikai vizsgálat keretén belül indokolt végezni, erre vonatkozólag több trial van folyamatban:

EORTC fázis III. vizsgálata 400 beteget randomizált 2 éves adjuváns imatinib kezelés vagy megfigyelés ágakra.

Scandinavian Sarcoma Group fázis II. vizsgálata 80 magas rizikójú beteget vont be 12 vagy 36 hónapos imatinib kezelésekre

Az ACOSG-Z9001 számú vizsgálat jelenleg az Egyesült Államokban folyik és a >3 cm daganat miatt operált betegeket napi 400 mg imatinib 1 éven keresztül adása vagy placebo ágakra randomizálták.

Az RTOG-S0132 vizsgálat a neoadjuváns kezelés hatásosságát kutatja. Mindegyik vizsgálat primer végpontja az általános túlélés.

Neoadjuváns kezelés: A konszenzus konferencia résztvevői egyetértettek abban, hogy jelenleg nincs olyan adat, amely a neoadjuváns kezelés létjogosultságát bizonyítaná, mindamellett egy multidiscplináris team indikációja alapján bizonyos irrezekábilis eseteknél, vagy ha szervmegtartás válhat lehetségessé, praeoperatív imatinib adás indikációja felállítható. A kezelés megkezdése után 4-6 hónap múlva várható megfelelő tumor volumen csökkenés, ekkor szükséges ismételt sebészeti konzílium. Továbbra is kérdés, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a műtét ily módon kivitelezhetővé vált, szükséges-e a műtét után az imatinib kezelés folytatása.

Betegkövetés: A magas vagy közepes rizikójú betegeknél (a tumor nagyobb mint 5cm, a mitotikus index magas) az első három évben 3-4 havonként, majd az ötödik évig 6 havonként végzett CT vizsgálat, 5 év után pedig évente végzett CT vizsgálat szükséges. Az alacsony rizikójú esetekben a 6 havonkénti CT vizsgálat is elfogadható.

Előrehaladott GIST esetén azonnali imatinib kezelés javasolható, napi 400 mg dózissal, miután nincs bizonyíték arra, hogy a 800 mg az általános túlélést megnövelné. A kezelést progresszióig, intoleranciáig vagy a beteg által történő visszautasításig folytatni kell. Habár a kezelés esetleges megszakítása utáni reindukció is hatásos lehet, a megszakítást mégis lehetőleg kerülni kell. Az FDG-PET rendkívül szenzitív a korai tumor válasz kimutatásában, de költséges volta miatt még limitált az elérhetősége. Néhány héttel a kezelés megkezdése után már jelezheti az eredményességet, de egyébként a kontrasztos CT vizsgálat vagy MR tekinthető a standard képalkotó vizsgálatnak a tumor response lemerése tekintetében.

Progressió esetén el kell különítenünk parciális vagy multifokális rezisztenciát. A parciális rezisztencia esetén csak egy vagy néhány áttét mutat növekedést, míg a többi tumor volumen változatlan. Ilyen esetekben lokális kezelés, mint például a növekvő metasztatizációk eltávolítása, vagy RF abláció megengedhető. Multifokális rezisztencia esetén az imatinib dózisének növelése vagy más, kísérletes célzott terápia adása jöhet szóba. A progresszió után megnövelt, 800 mg/nap imatinib még a betegek 34%-ánál volt eredményes.

Zalcberg és munkatársai az EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, az Italian Sarcoma Group és az Australian Gastrointestinal Trials Group együttes vizsgálatáról számolnak be. (3) 946 beteget vontak be a vizsgálatba, mindegyiküknél irrezekabilis daganat volt. Az egyik ágon 400 mg a másik ágon 800 mg imatinib mesylatot adtak naponta. A nagyobb dózist kapó betegeknél statisztikailag nagyobb volt a progresszió mentes túlélés (PFS). A vizsgálat során értékelték a biztonságosságot és hatásságot is, ezért 133 betegnél cross over kezelésre is sor került. A cross over után 6 hónappal a betegek 17%-ánál kellett a dózist redukálni és 51%-ánál megszakítani a terápiát, főleg anaemia és fatigue miatt. A neutropénia viszont kevésbé volt súlyos, mint az alacsony dózisú kezelés alatt (!) A cross over után az átlagos PFS 81 nap volt, de a betegek 18%-a egy év után is még progresszió mentesen túlélte. Mindezek alapján szerzők úgy gondolják, hogy a magas dózisú imatinib elfogadható toxicitással bíró, biztonságos kezelésnek tekinthető. Nilsson és munkatársai Svédországban retrospektíven vizsgálták az 1983 és 2000 között diagnosztizált 288 GIST-ben szenvedő beteg adatait, a betegség incidenciáját, prevalenciáját, klinikai lefolyását és prognosztikáját. (2) A betegek 90%-ánál klinikai szimptómák vagy véletlen lelet alapján került sor a diagnózis felállítására, 10%-nál csak boncolás során, mellékleletként derült fény a betegségre. Az éves GIST incidencia 14,5 volt 1 millió lakosra számítva. A szimptómákat okozó klinikailag detektált GIST tumorok 29%-a volt magas és 15%-a rendkívül magas malignitású, ennek megfelelően a tumor okozta halálozás 63%, illetve 83% volt. A becsült túlélés 40 és 16 hónap retrospektíve. Mindezek még az imatinib éra előtti időszakra vonatkoznak.

Irodalom

1. BLAY JY, BONVALOT S, CASALI P ET AL: *Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.* Annals of Oncol. 2005;16:566-578.
2. NILSSON B, BÜMMING P, MEIS-KINDBLOM JM ET AL: *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era.* Cancer 2005 Feb 15;103:4:821-829.
3. ZALCBERG JR, VERWEIJ J, CASALI PG ET AL: *Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg.* Eur J Cancer 2005;41:1751-1757