

**Katarzyna Guzińska-Ustymowicz¹, Anna Nasierowska-Guttmejer²,
Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz³**¹Zakład Patomorfologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; Zakład Patomorfologii, Białostockie Centrum Onkologii²Zakład Patomorfologii CSK MSWiA w Warszawie; Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach³Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dzielnej, Białostockie Centrum Onkologii

Znaczenie współpracy patomorfologa i onkologa w leczeniu guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Significance of cooperation between pathomorphologist and oncologist in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med.

Katarzyna Guzińska-Ustymowicz

Zakład Patomorfologii Ogólnej,

Uniwersytet Medyczny

ul. Waszyngtona 13, 15–267 Białystok

e-mail: kasia.guzinska@gmail.com**STRESZCZENIE**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) wywodzą się z komórek macierzystych oraz komórek rozrusznikowych komórek Cajala (są to komórki odpowiedzialne za regulację perystaltyki przewodu pokarmowego; występujące w splocie Auerbacha i wokół niego). Dla diagnostyki guzów GIST kluczowe są mutacje aktywujące w obrębie genów *KIT* lub *PDGFRA* (*platelet-derived growth factor receptor α*) kodujących receptory błonowe. W 80–95% GIST stwierdza się ekspresję CD117 [1]. Pozostaje ona nadal podstawowym markerem do potwierdzenia rozpoznania guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Istotne jest również z klinicznego punktu widzenia to, że miejsce mutacji w wymienionych genach jest czynnikiem predykcyjnym w odniesieniu do wyboru metody terapii. Ważne z terapeutycznego punktu jest także stwierdzenie, czy nowotwór w momencie rozpoznania jest guzem pierwotnym, jego wznową czy ogniskami przerzutowymi o najczęstszej lokalizacji w ścianie jamy brzusznej, przestrzeni zaotrzewnowej lub wątrobie.

Korzystny efekt leczenia chorych na GIST istotnie zmienił rokowanie i znacznie poprawił przeżycie w wymienionej grupie chorych. Warunkiem uzyskania dobrych wyników terapii jest prawidłowo ustalone rozpoznanie histopatologiczne uzupełnione badaniami immunohistochemicznymi z CD117 i panelem przydatnych przeciwciał do diagnostyki różnicowej z innymi nowotworami mezenchymalnymi. Istotnym potwierdzeniem rozpoznania jest badanie mutacji genów *KIT* i *PDGFRA*, które jest także czynnikiem predykcyjnym w odniesieniu do terapii GIST zwłaszcza w guzach o wysokim ryzyku agresywności.

Słowa kluczowe: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, immunohistochemia, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are derived from stem cells and cells of Cajal pacemaker cells (the cells that are responsible for the regulation of gastrointestinal motility, occurring in Auerbach's plexus and around it). For the diagnosis of GIST tumors are crucial activating mutations within the *KIT* or *PDGFRA* genes (*platelet-derived growth factor receptor α*) encoding membrane receptors. In the next 80–95% of GIST states CD117 expression [1]. It remains the primary marker to confirm the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. It is also important from the clinical point of view, that the place of mutation in these genes is predictive for the selection of therapy. Important from a therapeutic point is also to determine whether the tumor at diagnosis is the primary tumor, the recurrent or metastatic foci of the most common location in the abdominal wall, retroperitoneal, or liver.

The beneficial effect of treatment of patients with Gastrointestinal stromal tumors with imatinib dramatically changed the prognosis and significantly improved survival in this group of patients. In order to obtain good results of the therapy is well established histopathological diagnosis complemented by immunohistochemical study of CD117 and useful antibody panel for differential diagnosis with other mesenchymal tumors. A major test to confirm the diagnosis is the *KIT* gene mutation and *PDGFRA*, which is also a predictor for the treatment of GIST, especially in tumors with a high risk of aggressiveness.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, immunohistochemistry, diagnosis, treatment

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 3: 89–96

Parametry morfologiczne GIST o wartości prognostycznej i predykcyjnej

Decyzje terapeutyczne w leczeniu guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) opierają się na danych histopatologicznych zawartych w raporcie patomorfologicznym. Parametry morfologiczne wynikają z oceny makro- i mikroskopowej oraz badania immunohistochemicznego markerów o wartości prognostycznej i predykcyjnej. Raport określany terminem synoptyczny zawiera niezbędne i obowiązkowo oceniane cechy nowotworu. W niniejszym artykule omówiono parametry morfologiczne, które powinien zawierać protokół badania histopatologicznego będący podstawą do podjęcia decyzji terapeutycznych.

Lokalizacja

Jako guz pierwotny GIST może być umiejscowiony w każdym odcinku przewodu pokarmowego. Miejsce lokalizacji GIST jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Na przykład GIST żołądka wiąże się z lepszym rokowaniem niż nowotwór podścieliskowy umiejscowiony w innych odcinkach przewodu pokarmowego. Dlatego też określenie miejsca występowania GIST jest parametrem obowiązkowo umieszczanym w raporcie histopatologicznym. Rzadko spotykane są ogniska pierwotne GIST poza ścianą przewodu pokarmowego. Występują one wtedy w krezce jelita, sieci, przestrzeni zaotrzewnowej i tkankach miednicy. Statystyki wskazują na żołądek jako miejsce najczęstszej ich lokalizacji (60–70% przypadków). Rzadziej występują one w jelicie cienkim (25–30%) oraz sporadycznie w przełyku (< 5%), w okrężnicy (1%) i w odbytnicy (5%) [2]. Charakterystykę GIST w zależności od miejsca występowania przedstawiono w tabeli 1. Typowo guzy GIST rozwijają się w ścianie przewodu pokarmowego w terenie mięśniówki właściwej, szerzą się w kierunku błony śluzowej i przekraczając *muscularis mucosae*, wnikają do błony śluzowej i powodują jej owrzodzenie lub tworzą guz rosnący endofitycznie penetrujący w głąb tkanek okołosurowicówkowych.

Tabela 1. Częstość występowania złośliwych guzów GIST w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego [2]

Lokalizacja	Ogólna liczba GIST (%)	GIST złośliwy (%)
Przełyk	1–3%	Zdecydowana większość
Żołądek	60–70%	25%
Jelito cienkie	25–30%	50%
Dwunastnica	5%	30–40%
Okrężnica	1%	Zdecydowana większość
Odbytnica	5%	30–40%
Sieć i krezka	< 5%	50%

GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) — nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Ocena ryzyka agresywności GIST

Podstawowymi parametrami określającymi ryzyko agresywności GIST są wielkość nowotworu oraz indeks mitotyczny oceniany w 50/dpw. Graniczne cyfry dla wielkości guza to 2 cm, 5 cm i 10 cm i 5 figur podziału na 50 dużych pól widzenia. W tabeli 2 przedstawiono ryzyko nawrotu nowotworu po zabiegu operacyjnym zależnie od wymienionych parametrów [3].

Typ komórki i wariant histopatologiczny

Istotną cechą mikroskopową GIST jest typ komórki i struktury histoformatywnej. Zwykle są one bogatokomórkowe, a ich obraz mikroskopowy wydaje się zróżnicowany i zależy od miejsca występowania. Opisywane są 3 kategorie komórek tworzących utkanie GIST. Około 60–70% z nich to komórki wrzecionowate, w 20% przeważa budowa epitelioidna, a w 5–10% — mieszana.

Jednym z najczęstszych typów jest podtyp stwardniejący (*sclerosing*) zbudowany z komórki epitelioidnej, w której obserwuje się układ komórek wielobocznych komórki tworzących syncytia w zmiennym stwardniejącym podścielisku bez wyraźnych granic komórkowych oraz niskim indeksem mitotycznym z często ogniskową atypią i wielojądrowością [4].

Tabela 2. Ocena ryzyka nowotworów u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) — grupy rokownicze o różnych lokalizacjach według wytycznych ESMO (2012) [3]

Parametry guza pierwotnego			Odsetek nawrotów po leczeniu chirurgicznym							
Grupa rokownicza	Wielkość [cm]	Liczba mitoz HPF	Żołądek	Dwunastnica	Jelito czcze/kręte	Odbytnica				
1	≤ 2	≤ 5/50	0%	Bardzo niski	0%	Bardzo niski	0%	Bardzo niski	0%	Bardzo niski
2	> 2 do ≤ 5		1,9%	Niski	8,3%	Niski	4,3%	Niski	8,5%	Niski
3a	> 5 do ≤ 10		3,6%	Niski	Brak danych	24%	Pośredni	Brak danych		
3b	> 10		12%	Pośredni	34%	Wysoki	52%	Wysoki	57%	Wysoki
4	≤ 2	> 5/50	0%	Bardzo niski	Brak danych	50%	Wysoki	54%	Wysoki	
5	> 2 do ≤ 5	HPF	16%	Pośredni	50%	Wysoki	73%	Wysoki	52%	Wysoki
6a	> 5 do ≤ 10		55%	Wysoki		85%	Wysoki	Brak danych		
6b	> 10		86%	Wysoki	90%	Wysoki	90%	Wysoki	71%	Wysoki

Przerzuty

Przerzuty GIST występują w krezce jelita, sieci, przestrzeni zaotrzewnowej i tkankach miednicy, a także w wątrobie, rzadziej w płucu i układzie kostnym. Tylko w pojedynczych przypadkach rozpoznawane są w węzłach chłonnych. Sporadycznie spotykane są ogniska GIST w obwodowych tkankach miękkich (ramię, okolica pachowa) [5, 6].

Badania immunohistochemiczne GIST (tab. 3)

Kluczowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie GIST jest stwierdzenie immunohistochemicznej ekspresji CD117 receptora kinazy tyrozynowej, która jest wykrywana w około 95% tych nowotworów. Ostatnio dużo uwagi poświęca się również Anoctaminie 1 (DOG-1), jako że ekspresja tego białka stwierdzana jest w niemalże 100% guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Kolejnymi antygenami stwierdzanymi w GIST, choć mniej specyficznymi dla tych guzów, są CD34 i nestyna. Komórki GIST ponadto wykazują zróżnicowaną pozytywną ekspresję markerów mięśni gładkich, takich jak SMA (*smooth muscle action*), H-Caldesmon (łańcuchy ciężkie), calponina i ESMM (*embryonic smooth muscle myosin*). W większości przypadków nie wykazują one reakcji dodatniej na desminę. Dodatnia ekspresja białka S100 występuje stosunkowo rzadko.

W celu potwierdzenia rozpoznania GIST wskazane jest wykonanie badania immunohistochemicznego z użyciem panelu przeciwciał potwierdzających lub wykluczających to rozpoznanie. Istotnymi markerami komórkowymi okazały się CD34 (60–70%), S100 (5%), SMA (aktywna mięśni gładkich — 30–40%), desmina (1%), H-Caldesmon (85%).

Ekspresja CD117/KIT

Analiza wielu przypadków GIST pozwoliła wykazać zróżnicowanie w ekspresji CD117 [7]. Miettinen i Lasota [7] opisują błonową ekspresję w guzach z komórek epiteloidalnych, szczególnie zaznaczającą się w podtypach dyskohezyjnym, bogatokomórkowym (*hypercellular*) i mięsakowym (*sarcomatous*). W innych przypadkach reakcja była obecna okołojądrowo w postaci kropli (*paranuclear dotlike-positive dots* lub *Golgi-zone pattern*). W guzach wrzecionowato komórkowych, ze względu na wydłużenie i ścieśnienie komórek, ekspresję często określa się jako pancyttoplazmatyczną.

W przypadku epiteloidalnych GIST żołądka ekspresja immunohistochemiczna CD117 bywa czasem mniej jednolita lub nawet negatywna. Brak reakcji z przeciwciałem CD117 związany jest z tym, że guzy te wykazują mutację *PDGFRA*. Istotne jest, że mutacja jednego z dwóch wymienionych genów wyklucza mutację drugiego.

Wynik badania immunohistochemicznego zależy od przestrzegania wytycznych na każdym etapie badania, preanalizy, wykonawczym i końcowym, kiedy ocenia się wynik reakcji. Do prawidłowej interpretacji badania konieczne jest wykluczenie wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych oraz wykonanie kontroli dodatniej i ujemnej. Prawidłowość wykonania badania potwierdza pozytywna reakcja CD117 z komórkami Cajala i komórkami tucznyymi (dodatnia kontrola) oraz ujemna z komórkami mięśniowymi i fibroblastami. Należy również pamiętać, że nie wszystkie guzy CD117 pozytywne są guzami GIST. Reakcję pozytywną CD117 można wykryć między innymi w czerniakach, mięsakach maziówkowych, guzach włóknistych (sporadycznie < 5%), nerwiakach czy nasieniaku jądra. Natomiast istotne jest, że 80% GIST wyniki CD117 negatywne wykazują mutację genu *PDGFRA*. Jednak w 10–15% przypad-

Tabela 3. Charakterystyka markerów immunohistochemicznych ocenianych w GIST [4]

Typ przeciwi ciała	Opis
DOG-1 (Anoctamin 1)	DOG-1 należy (podobnie jak KIT) do białek, których ekspresja jest obserwowana w komórkach Cajala. Wykazano jego silną ekspresję zarówno w guzach GIST KIT-pozytywnych, jak i KIT-negatywnych. Choć jest to białko specyficzne dla GIST. Nie wolno jednak zapominać, że ekspresja Anoctaminu 1 jest również obserwowana w nowotworach przewodu pokarmowego, szczególnie w typie płaskonabłonkowym [8]
Ekspresja CD34	Częstotliwość guzów stromalnych CD34-pozytywnych zależy od lokalizacji guza. Różnorodność ekspresji CD34 i jej natężenie w różnym umiejscowieniu guza może tłumaczyć hipotezę prawdopodobnego wywodzenia się komórek GIST z dwóch typów komórek Cajala: CD34-pozytywnych lub CD34 negatywnych
Aktyna mięśni gładkich (SMA, <i>smooth muscle action</i>)	Choć jest to marker dla guzów typu mięśniowego, w około 30% GIST obserwuje się pozytywną reakcję na SMA, szczególnie wśród guzów zlokalizowanych w żołądku lub jelicie cienkim. Obserwowana jest jako reakcja o charakterze rozlanym
Desmina	W pojedynczych przypadkach GIST nabłonkopodobnych (epiteloidnych) zlokalizowanych w przełyku i żołądku stwierdza się pozytywną reakcję na desminę, jednak w większości guzów GIST obserwuje się brak ekspresji
Inne markery mięśni gładkich	Oprócz aktyny mięśni gładkich i desminy do białek typowych dla mięśni gładkich, których ekspresja widoczna jest w guzach podścieliskowych, zalicza się zarodkową formę miozyny mięśni gładkich, kaldesmon oraz białko cytoszkieletu wiążące aktynę. Uwaga: obraz rozlanego lub punktowego nacieku, wynikającego z uwięźnięcia mięśniówki gładkiej pomiędzy komórkami nowotworowymi, nie może być mylony z aktyno- lub desmino-dodatnimi komórkami nowotworowymi wykrytymi podczas diagnostyki immunofenotypowej
Białko S100	Ekspresja białka S100 jest bardzo rzadko spotykana w guzach GIST. Wykazano jedynie przypadki zlokalizowane w jelicie cienkim cechują się większą tendencją do ekspresji dodatniej (ok. 10%), którą zazwyczaj obserwuje się ogniskowo, zarówno w cytoplazmie, jak i jądrze komórkowym niż w GIST żołądka [9]
Nestyna	Nestyna uznana jest za marker neuronalnych komórek macierzystych. Niemal wszystkie guzy GIST, bez względu na lokalizację, typ histologiczny oraz stopień złośliwości, charakteryzują się dodatnią ekspresją nestyny. Ze względu na małą swoistość pod względem GIST i jednocześnie porównywalnie silną ekspresję w innych typach nowotworów (czerniak, schwannoma, mięsak z mięśni poprzecznie prążkowanych) nestyna nie jest białkiem używanym w diagnostyce GIST [1]

ków GIST wynik CD117 negatywny odpowiada guzom, w których nie stwierdza się mutacji *KIT* ani *PDGFRA* (*wild-type*). W większości są to pediatryczne GIST lub GIST związany z neurofibromatozą typu 1 (choroba von Recklinghausena) i zespół Striatiakisa-Carneya. Problematiczną grupę stanowią GIST CD117 negatywne, zwłaszcza przy ogniskowej pozytywnej reakcji z markerami mięśniowymi. Również niejednoznaczna jest ogniskowa i heterogenna silna reakcja, zwłaszcza w małej endoskopowej biopsji z guza.

Diagnostyka molekularna GIST

W guzach GIST najczęściej obserwowaną mutacją jest mutacja protoonkogenu *KIT*. Większość mutacji zlokalizowana jest w eksonie 11. (70%), natomiast w eksonie 9. tylko 6–8%. Mutacje mogą również występować w eksonach 13. i 17. W guzach GIST stwierdzane są również mutacje w genie *PDGFRA*, najczęściej w eksonie 18., rzadziej w eksonie 11. Mutacje w genie *PDGFRA*

spotykane są w guzach GIST, w których nie obserwuje się mutacji w genie *KIT*.

Guzy GIST żołądka wykazują mutację w obrębie genu *KIT* najczęściej w eksonie 11., natomiast w około 25% przypadków stwierdza się mutację w obrębie genu *PDGFRA* i jest ona ściśle związana z GIST żołądka zbudowanych z komórek nabłonkowatych.

Należy podkreślić, że ocena zmutowanego genu *KIT* lub *PDGFRA* w GIST jest istotna do przewidywania odpowiedzi na leczenie imatynibem [10].

Raport histopatologiczny nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

W tabeli 4 przedstawiono obowiązkowo i warunkowo oceniane parametry makro- i mikroskopowe oraz immunohistochemiczne, które powinien zawierać raport histopatologiczny w omawianym typie nowotworu.

Tabela 4. Obowiązkowo i warunkowo oceniane parametry w raporcie histopatologicznym GIST

Lokalizacja guza — obowiązkowo
Wielkość guza; pomiar należy wykonać przed utrwaleniem materiału operacyjnego; największy wymiar podany w centymetrach — obowiązkowo
Liczba figur podziału/50 dużych pól widzenia — obowiązkowo
Ocena ryzyka nawrotu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego według wytycznych ESMO zawartych w tabeli 2 — obowiązkowo
Potwierdzenie rozpoznania badaniami immunohistochemicznymi: — CD117, CD34 — obowiązkowo — Anoctamin 1 (DOG-1), SMA, Desmina, S100, H-Caldesmon — warunkowo
6. Badania molekularne oceny mutacji w genach <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> konieczne do podjęcia leczenia należy wykonać w ośrodku referencyjnym — obowiązkowo dla guzów o wysokiej agresywności
7. Określenie typu komórki: wrzecionowaty, epitelioidalny — warunkowo
8. Określenie wariantu mikroskopowego GIST (warunkowo dla GIST żołądka)
9. pTNM — warunkowo

Leczenie systemowe chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

W przeszłości nowotwory te mogły być klasyfikowane jako mięsaki gładkokomórkowe, a wyniki leczenia systemowego chorych na zaawansowane mięsaki jamy brzusznej były wysoce niezadowolające. Historycznie leczenie chirurgiczne było jedyną efektywną metodą terapeutyczną, nawrotowe i zaawansowane GIST charakteryzowały się bowiem opornością na klasyczną chemioterapię i radioterapię. W ostatnich latach leczenie GIST znacznie ewoluowało. Od kiedy wiadomo, że w większości przypadków do rozwoju GIST dochodzi w wyniku wystąpienia mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej receptora *KIT* bądź *PDGFRA*, dokonał się znaczący postęp w leczeniu tej grupy chorób. Postęp ten nie byłby jednak możliwy bez dobrej współpracy patologa z onkologiem klinicznym. Wprowadzenie do praktyki klinicznej imatynibu — inhibitora *KIT* i *PDGFRA* — doprowadziło do fundamentalnych zmian nie tylko w sposobie leczenia wczesnych i zaawansowanych GIST, ale także w sposobie myślenia o terapii celowanej nowotworów złośliwych. Wykazanie skuteczności imatynibu w leczeniu chorych na GIST było jednym z najbardziej istotnych wydarzeń w onkologii nowotworów litych.

Imatynib to pierwszy lek ukierunkowany na cele molekularne zlokalizowane w komórce nowotworowej (tzw. terapia celowana). Imatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz *ABL*, *BCR-ABL*, kinazy tyrozynowej receptora czynnika komórek pnia (c-*KIT*, *stem cell factor receptor*) oraz receptora- α czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*) [11, 12]. Wystąpienie aktywującej mutacji w receptorach *KIT* lub *PDGFRA*, które zachodzi w GIST, prowadzi do ciągłej, niezależnej od obecności ligandu

aktywacji receptorów, które stają się tym samym molekularnym celem dla imatynibu [13]. Imatynib łączy się z domeną kinazy tyrozynowej tych receptorów, co w efekcie prowadzi do hamowania proliferacji i/lub apoptozy komórek wykazujących konstytutywną aktywację receptora *KIT* lub *PDGFRA* [11, 12, 14].

Imatynib stosowany w dawce 400 mg na dobę jest obecnie uznawany na całym świecie jako standard w leczeniu I linii chorych na zaawansowane miejscowo, nieoperacyjne GIST, a także u chorych na GIST z obecnymi przerzutami odległymi.

Imatynib został po raz pierwszy zastosowany w marcu 2000 roku w leczeniu GIST z potwierdzoną ekspresją antygeny CD117 (c-*KIT*) u chorej z przerzutami do wątroby i rozsiewem nowotworowym w obrębie jamy brzusznej, która wcześniej bez powodzenia była intensywnie leczona konwencjonalną chemioterapią i innymi lekami. Co ciekawe, już po miesiącu leczenia obserwowano zmniejszenie wielkości zmian przerzutowych w wątrobie o około 50% [15].

Skuteczność leczenia imatynibem chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST potwierdzono w kilku międzynarodowych, randomizowanych badaniach klinicznych II i III fazy, w których stosowano imatynib w dawce 400 lub 800 mg. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi dawkami imatynibu [16, 17]. Odnotowywane odpowiedzi to głównie częściowe remisje i stabilizacja nowotworu. Odpowiedzi całkowite obserwowano sporadycznie. Jednakże uzyskiwane odpowiedzi były nadzwyczaj długotrwałe. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 18–20 miesięcy, natomiast mediana całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowane GIST poddawanych leczeniu imatynibem to 51–55 miesięcy, co stanowi około 4-krotne wydłużenie całkowitego przeżycia w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżyć około 12–15 miesięcy) [10].

Podsumowując, można stwierdzić, że mediana przeżycia bez cech progresji choroby chorych leczonych imatynibem w badaniach klinicznych mieści się w zakresie od 2–3 lat, a jedyna przytaczana mediana całkowitego przeżycia osiągnęła około 5 lat [16–19]. Jest to wynik leczenia niespotykany dotychczas w leczeniu przerzutowych guzów litych i stanowi modelowy przykład leczenia celowanego w onkologii.

Jednocześnie konstrukcja badań klinicznych III fazy umożliwiła dokonanie połączonej metaanalizy ich wyników, łącznie w grupie 1640 chorych na zaawansowane GIST (tzw. projekt MetaGIST) [20]. Celem metaanalizy MetaGIST, oprócz oceny wyników leczenia, była identyfikacja czynników prognostycznych i predykcyjnych dla stosowania imatynibu u chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST. W analizie wieloczynnikowej zidentyfikowano następujące niekorzystne czynniki prognostyczne dla czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*): płeć męską, zły stan sprawności chorego, punkt wyjścia GIST z jelita cienkiego, niskie wyjściowe stężenie hemoglobiny, wysokie wyjściowe stężenie neutrofilii oraz brak mutacji w egzonie 11 genu *KIT* [20].

Wyniki analizy obecności mutacji w genach receptorów *KIT* i *PDGFRA* były dostępne u 47% chorych. Wykazano, że zarówno czas do progresji choroby, jak i czas całkowitego przeżycia chorych z mutacją w egzonie 11 genu *KIT* były wydłużone w stosunku do chorych z mutacją w egzonie 9 genu *KIT* i chorych bez mutacji w genie *KIT* lub *PDGFRA* [20].

Dla porównania obecność mutacji w genie *PDGFRA* D842V lub typu *wild-type* (czyli bez mutacji) wiązała się z brakiem odpowiedzi lub niskim odsetkiem odpowiedzi na leczenie imatynibem (0–25%) [21]. Obecność mutacji w egzonie 9 genu *KIT* towarzyszyła najbardziej agresywnemu przebiegowi choroby w porównaniu z innymi zmianami genotypowymi [22].

Podsumowując, chociaż w badaniach klinicznych chorzy w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST z obecną mutacją w egzonie 9 genu *KIT* odnosili istotne korzyści z leczenia imatynibem w dawce 800 mg na dobę, w porównaniu z chorymi z obecnością innych zmian genotypowych, wyniki powyższych analiz nie stanowią jeszcze podstawy do ostatecznego ustalenia dawkowania imatynibu w tej grupie chorych w pierwszej linii leczenia. Brak jest też definitywnych dowodów na wydłużenie całkowitego przeżycia związanych z tą strategią terapeutyczną. Alternatywnie w przypadku progresji choroby u chorego leczonego imatynibem w dawce 400 mg na dobę zalecane jest rozważenie w pierwszej kolejności między innymi eskalacji dawki imatynibu do 800 mg na dobę [22, 23].

Ogólnie tolerancja leczenia imatynibem jest dobra, jednak niemal u każdego chorego poddanego terapii tym lekiem obserwowano wystąpienie jednego

lub więcej działań niepożądanych, zazwyczaj w stopniu niskim i średnim, niemających większego wpływu na prowadzoną terapię [24].

Chorzy z potwierdzoną progresją choroby w trakcie terapii imatynibem lub z nietolerancją imatynibu powinni być kwalifikowani do leczenia II linii z zastosowaniem sunitynibu.

Sunitynib jest obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem do stosowania w II linii leczenia chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST. Jest to inhibitor wielokinazowy, hamujący aktywność między innymi kinaz tyrozynowych receptorów dla *PDGFRA* i *PDGFRβ* oraz receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (*VEGFR-1, -2 i -3*) [25]. Mediana czasu do progresji choroby u chorych leczonych sunitynibem w ramach II linii leczenia wyniosła 27,3 tygodnia w porównaniu z 6,4 tygodnia u chorych otrzymujących placebo [26]. Co ciekawe, odpowiedź na leczenie sunitynibem, a także wydłużenie czasu do progresji i całkowitego przeżycia obserwowano istotnie częściej u chorych na GIST z mutacją pierwotną w egzonie 9 lub w przypadku braku mutacji w genie *KIT* (*wild type*) w porównaniu z chorymi z mutacją w egzonie 11 genu *KIT* [27].

W przypadku niepowodzenia leczenia sunitynibem należy rozważyć możliwość kwalifikacji chorego do leczenia w ramach kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków — inhibitorów wielokinazowych — takich jak nilotynib, sorafenib, dasatynib, mosatynib. Poddawane ocenie są także leki o innym mechanizmie działania, ukierunkowane na hamowanie alternatywnych szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego, takie jak inhibitory szlaku mTOR, inhibitory receptorów insulinopodobnego czynnika wzrostu i inne. W badaniu III fazy 199 chorych z progresją choroby po zastosowaniu standardowego leczenia imatynibem i/lub sunitynibem randomizowano do grupy otrzymującej regorafenib oraz do grupy otrzymującej placebo. Czas do progresji w grupie otrzymującej regorafenib wyniósł 4,8 miesiąca, w grupie placebo zaś — 0,9 miesiąca i był znamienne statystycznie. Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem regorafenibu to: nadciśnienie tętnicze, zespół rękostopa i biegunka. Na podstawie wyników tego badania zarejestrowano regorafenib w Stanach Zjednoczonych do leczenia GIST po zastosowaniu standardowego leczenia [28]. W Europie nadal brak zarejestrowanej terapii III linii u chorych na uogólnione GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem.

W strategii leczenia chorych z GIST pojawił się w ostatnim czasie problem konieczności stosowania leczenia adiuwantowego. Postępowaniem z wyboru u chorych na zlokalizowane, pierwotne GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne. Jednakże po leczeniu operacyjnym z założeniem radykalnym u 40–90% chorych na pierwotne GIST dochodzi do miejscowego

nawrotu choroby lub wystąpienia przerzutów odległych [29]. Na podstawie analiz wielu grup chorych ustalono, że najważniejszymi czynnikami wpływającymi na zwiększenie ryzyka nawrotu są: indeks mitotyczny (np. z liczbą mitoz $> 5/50$ pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub z guzem pierwotnym wielkości > 5 cm, z lokalizacją guza pierwotnego poza żołądkiem, zajętej marginesami chirurgicznymi lub z pęknięciem torebki guza w trakcie zabiegu operacyjnego). W innych grupach rokowniczych korzyści związane ze stosowaniem leczenia uzupełniającego imatynibem, przy obecnym stanie wiedzy, są niepewne.

Obecnie u każdego chorego po resekcji pierwotnego GIST i uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego należy ocenić ryzyko nawrotu choroby [3]. Chorzy z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka powinni być poddawani ścisłej obserwacji. W grupie wysokiego ryzyka może być rozważane leczenie adiuwantowe imatynibem [10]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych potwierdzono, że leczenie uzupełniające imatynibem wiąże się z istotnym wydłużeniem odsetka jednorocznego przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu ze stosowaniem placebo. W analizie czynników patomorfologicznych i molekularnych wykazano, że w grupie chorych otrzymujących placebo ryzyko nawrotu choroby wiązało się z indeksem mitotycznym (liczbą mitoz $> 5/50$ pól widzenia w dużym powiększeniu), obecnością delecji w egzonie 11 genu *KIT* (w porównaniu z grupą *wild-type*) oraz lokalizacją guza pierwotnego w jelicie cienkim (w porównaniu z lokalizacją żołądkową) i wielkością guza. Jednocześnie leczenie uzupełniające imatynibem przez 12 miesięcy wpływało na istotne zmniejszenie częstości nawrotów choroby u chorych z mutacją w egzonie 11 genu *KIT*, a także z mutacją w genie *PDGFRA*, natomiast nie stwierdzono zmniejszenia częstości nawrotów u chorych z grupy *wild-type* (czyli bez obecnych mutacji w genie *KIT* i *PDGFRA*) [30, 31].

Podsumowanie

Reasumując, należy stwierdzić, że podobnie jak w podejmowaniu decyzji o leczeniu chorych z zaawansowanymi postaciami GIST, także w przypadku leczenia adiuwantowego konieczna jest ścisła współpraca patologa z onkologiem klinicznym. Tylko wtedy chorzy otrzymają właściwe leczenie i uzyskają największą korzyść, która jest spektakularna w przypadku GIST w odróżnieniu od innych nowotworów litych. W żadnym innym rozsianym nowotworze nie jest możliwe osiągnięcie mediany całkowitego przeżycia w granicach 5 lat. Dlatego jest o co walczyć.

Piśmiennictwo

- Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. Cd117 a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998; 11: 728–734.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Definition, Occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Polish Journal of Pathology* 2003; 54: 3–24.
- The ESMO/European sarcoma networking group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (supl. 7): 49–55.
- Miettinen M., Lasota J. Histopathology of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Surgical Oncology* 2011; 104: 865–873.
- Tworek J.A., Goldblum J.R., Weiss S.W. i wsp. Stromal tumors of the abdominal colon: a clinicopathologic study of 20 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 937–945.
- Tworek J.A., Goldblum J.R., Weiss S.W. i wsp. Stromal tumors of the anorectum: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 946–954.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stroma tumors review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466–1478.
- Lee C.H., Liang C.W., Espinosa I. The utility of discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology — The GIST of it. *Adv. Anat. Pathol.* 2010; 17: 222–232.
- Miettinen M., Kopczyński J., Maklouf H.R. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 167 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 625–641.
- Rutkowski P., Kulig J., Krzakowski M. i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010; 6: 181–194.
- Heinrich M.C., Blanke C.D., Druker B.J., Corless C.L. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1692–1703.
- Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J. i wsp. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925–932.
- Trent J.C., Benjamin R.S. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 386–395.
- Croom K.F., Perry C.M. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* 2003; 63: 513–522.
- Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M. i wsp. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1052–1056.
- Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. i wsp. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
- Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D. i wsp. 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; 26: 626–632.
- Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 472–480.
- Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. i wsp. 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: 620–625.
- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1247–1253.
- Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A. i wsp. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
- Casali P.G., Blay J.Y. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 21 (supl. 5): v98–v102.
- Casali P.G., Blay J.Y. On behalf of the ECECPoE. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: v98–v102.
- Joensuu H., Trent J.C., Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat. Rev.* 37: 75–88.
- Prenen H., Cools J., Mentens N. i wsp. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 2622–2627.
- Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. i wsp. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.

27. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. i wsp. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5352–5359.
28. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K. i wsp. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GIRD): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013, 381: 295–302.
29. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. i wsp. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231: 51–58.
30. DeMatteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. i wsp. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.
31. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C. i wsp. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO Meeting Abstracts* 2010; 28: 10006.