

Rekomendacje • Recommendations

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2008 roku

Włodzimierz Ruka^{1*}, Piotr Rutkowski^{1*}, Jan Kulig², Czesław Osuch², Maciej Krzakowski³, Janusz A. Siedlecki⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Jacek Sygut⁶, Janusz Limon⁷, Arkadiusz Jeziorski⁸, Urszula Grzesiakowska⁹, Konrad Ptaszyński¹⁰, Janusz Słusznia¹¹, Wojciech Polkowski¹², Andrzej Stelmach¹³, Elżbieta Starosławska¹⁴, Marcin Polkowski¹⁵, Marek Bębenek¹⁶, Maciej Matłok¹⁷, Ewa Solska¹⁸

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego w obrębie przewodu pokarmowego. Nowotwory te, dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej, powszechnie rozpoznawane są dopiero od kilku lat. W pracy przedstawiono zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii tych nowotworów, opracowane na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów, które są powszechnie akceptowane i warte rekomendacji. Nadekspresja błonowego receptora KIT, będąca następstwem mutacji protoonkogenu KIT, jest wysoce specyficzna dla GIST, i możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych z guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. W każdym przypadku zalecane jest przesłanie materiału do badań molekularnych (w celu analizy mutacji KIT i PDGFRA). Radykalne leczenie operacyjne jest

- ¹ Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- ² I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej
Collegium Medicum UJ w Krakowie
- ³ Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- ⁴ Zakład Biologii Molekularnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- ⁵ Zakład Patologii
Szpital MSWiA w Warszawie
- ⁶ Zakład Patologii
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
- ⁷ Katedra i Zakład Biologii i Genetyki
Akademia Medyczna w Gdańsku
- ⁸ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- ⁹ Zakład Radiodiagnostyki
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- ¹⁰ Zakład Patologii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- ¹¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
- ¹² Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- ¹³ Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
- ¹⁴ Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
- ¹⁵ Klinika Gastroenterologii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- ¹⁶ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu
- ¹⁷ II Katedra Chirurgii Ogólnej
Collegium Medicum UJ w Krakowie
- ¹⁸ Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

* W imieniu Rejestru Klinicznego GIST, którego spotkanie odbyło się w dniu 3 października 2008 roku; pełny wykaz uczestników umieszczono na końcu tej pracy

nadal najskuteczniejszą metodą leczenia pierwotnych GIST, jednakże nowotwór ten cechuje duży potencjał nawrotowości. W przypadkach zmian nieoperacyjnych/rozsiągniętych leczeniem z wyboru jest zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych – imatinibu, leku, który stanowi pierwsze efektywne leczenie systemowe w zaawansowanym GIST CD117(+). Zalecana dawka początkowa powinna wynosić 400 mg raz dziennie (800 mg dziennie w przypadku mutacji w eksonie 9 KIT). Monitorowanie leczenia musi opierać się na powtarzanych badaniach tomografii komputerowej jamy brzusznej, z uwzględnieniem zmian wielkości i gęstości. W przypadku progresji zaleca się zwiększenie dawki imatinibu do 800 mg na dobę, a w przypadku braku skuteczności zastosowanie sunitynibu w dawce początkowej 50 mg dziennie. Obecnie trwają badania kliniczne nad ustaleniem roli leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z imatinibem oraz skuteczności innych leków celowanych molekularnie w przypadku występowania oporności w czasie leczenia imatinibem. Dostępne dane odnośnie leczenia uzupełniającego wskazują na poprawę przeżyć wolnych od nawrotu, ale wpływ tej strategii na przeżycia całkowite i optymalna długość czasu leczenia są nadal przedmiotem badań. Przedstawione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego powinny być praktycznie wprowadzane przez lekarzy zajmujących się chorymi na GIST w Polsce. Zaleca się rejestrowanie przypadków chorych na GIST w ramach narodowego Rejestru Klinicznego (gist@coi.waw.pl) oraz standardowe leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach, mających doświadczenie w terapii GIST i włączanie nowych przypadków GIST do prospektywnych badań klinicznych.

Recommendations for diagnostics and therapy of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in 2008

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of gastrointestinal tract. Advances in the understanding of the molecular mechanisms of GIST pathogenesis have resulted for last years in the emerging of GIST as a distinct sarcoma entity. The paper describes guidelines for diagnostics and therapy of these tumors based on scientific basis and experts' experience, which are commonly accepted and worth to recommend. Overexpression of KIT receptor, as a consequence of mutation of protooncogene KIT, is highly specific for GIST and enable for detection by immunohistochemistry staining (CD117) in tumor specimens. It is the most important criterion in microscopic diagnostics and indications for treatment with small-molecule tyrosine kinases inhibitors. Sending material for molecular analysis is strongly recommended (for KIT and PDGFRA genotyping). Radical surgery is still the mainstay treatment for primary, localized, resectable GISTs, although high percentages of the patients after potentially curative operations develop recurrent or metastatic disease. In inoperable/metastatic lesions the treatment of choice is tyrosine kinase inhibitor – imatinib mesylate – the first effective systemic therapy in advanced CD117(+) GIST. Recommended initial dose should be 400 mg daily (800 mg for exon 9 KIT mutants). Monitoring of the therapy should be based on serial computed tomography imaging of abdominal cavity with the assessment of changes of tumor size and density. In case of disease progression the increase of imatinib dose to 800 mg daily is recommended and if further progression exists – sunitinib in the initial dose 50 mg daily should be introduced. Clinical trials evaluating the role of surgery in combination of imatinib and the efficacy of other molecular targeted drugs in resistant cases are ongoing. Existing data indicate beneficial role of adjuvant imatinib therapy in terms of relapse-free survival, but the impact of this policy on overall survival, optimal duration of adjuvant therapy and criteria for its implementation are currently investigated. Presented recommendations for diagnostics and therapy of GIST should be practically implemented by physicians involved in management of GIST patients in Poland. The including GIST cases in national Clinical Registry (gist@coi.waw.pl) and standard treatment of patients in multidisciplinary team with expertise in GIST therapy, as well as enrollment of new cases to prospective clinical trials, are recommended.

Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST) stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się one najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozsusznikowych” Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach *KIT* lub *PDGFRA* (receptora α płytkopochodnego czynnika wzrostu; *platelet-derived growth factor receptor* α), które kodują błonowe receptory. Nadekspresja tych receptorów, będąca następstwem tej mutacji, jest wysoce specyficzna dla GIST, zaś nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT możliwa jest do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych z guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikro-

powej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych [1-3]. Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian, od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów, prowadzących do masywnych przerzutów. Podstawową metodą leczenia pierwotnych GIST jest leczenie chirurgiczne, tak jak innych mezenchymalnych nowotworów tkanek miękkich. GIST w około 40% przypadków charakteryzują się dużym ryzykiem nawrotowości po pierwotnym leczeniu operacyjnym. Pierwsze w historii terapii guzów litych wprowadzenie do praktyki onkologicznej leczenia celowanego molekularnie drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej – imatinibem, stanowiło jednocześnie przełom w leczeniu zaawansowanych przypadków GIST [4-6]. Nowotwory te, dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej, powszechnie rozpoznawane są dopiero od kilku lat.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii tych nowotworów, opracowane na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów, które są powszechnie akceptowane i warte rekomendacji¹. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być leczenie nieoperacyjnych i/lub przerzutów GIST w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, mających doświadczenie w leczeniu mięsaków. Leczenie to powinno być ograniczone do kilku ośrodków w Polsce, ponieważ liczbę nowych chorych kwalifikujących się do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych należy ocenić na 150–190 przypadków rocznie.

Epidemiologia

Opublikowane dotychczas dane epidemiologiczne na temat nowotworów mezenchymalnych (męsaków) podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) są rzadkie i ostatecznie nieustalone. Nieznana jest dokładna proporcja łagodnych oraz agresywnych postaci GIST (tzn. mięsaków, stwarzających potencjalne ryzyko nawrotu i/lub nieoperacyjnego rozsiewu). Ze szwedzkich, retrospektywnych badań populacyjnych wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postaci łagodne i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/rok/milion [7]. Z kolei dane z Holandii szacują liczbę przypadków GIST na 12,7/milion rocznie. Dla Polski oznaczałoby to ponad 600 nowych zachorowań rocznie. W USA liczbę rozsianych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie, co daje 3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców. Nieco wyższą zachorowalność można przewidywać na podstawie proporcji liczby chorych na nieoperacyjny GIST, zgłoszonych w badaniu EORTC (Protokół 62005) w stosunku do liczby ludności w 14 krajach uczestniczących w tym badaniu (mediana z łącznej liczby zgłoszonych w ciągu 8 miesięcy rekrutacji chorych wynosi 3,2 chorych/1 milion, co sugeruje liczbę 4–5 przypadków na 1 milion mieszkańców w tych krajach rocznie). Na tej podstawie w Polsce (około 39 mln mieszkańców) można spodziewać się 150–190 nowych przypadków zachorowań na rozsiany GIST rocznie. Liczba rejestrowanych do leczenia imatinibem nowych chorych w Polsce rocznie jest jednak niższa i wskazuje na wciąż istniejące niedodiagnozowanie części przypadków GIST. Mimo tego, z danych Rejestru Klinicznego GIST (gist@coi.waw.pl; <http://www.coi.waw.pl>) wynika, że mięsaki typu GIST stały się w ciągu ostatnich 2–4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego [8].

GIST mogą występować w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w momencie rozpoznania jest w wieku powyżej 50 lat (mediana: 55-65 lat).

Pierwotne umiejscowienie GIST dotyczy przede wszystkim przewodu pokarmowego (około 90%). Znacznie rzadziej mięsaki te występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić pierwotnego umiejscowienia GIST ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy (<10%). W badaniach populacyjnych

w obrębie przewodu pokarmowego GIST występuje najczęściej w żołądku (40-70%) i jelicie cienkim (20-50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (około 5%) i przełyku (poniżej 5%). Kliniczne bazy danych o chorych na GIST wykazują, że GIST wymagające leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych występują najczęściej w obrębie jelita cienkiego i grubego.

Diagnostyka

Patomorfologia

Guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego charakteryzuje utkanie mikroskopowe złożone z komórek epithelioidnych lub wrzecionowatych albo mieszane i pleomorficzne. Wszystkie mutacje w genach *KIT* lub *PDGFRA* mają charakter aktywujący receptor i dlatego też guzy te w większości przypadków cechuje ekspresja antygenu CD117, epitopu białka produkowanego przez gen *KIT*, możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi. Nieliczne przypadki, poniżej 5%, mimo iż posiadają mutację w *KIT* lub *PDGFRA*, są CD117-ujemne.

Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne GIST powinno zawierać:

- 1) rozpoznanie nowotworu mezenchymalnego z komórek epithelioidnych, wrzecionowatych lub o budowie mieszanej;
- 2) potwierdzenie rozpoznania badaniem immunohistochemicznym, najlepiej z użyciem panelu przeciwciał: CD117 (Dako), CD34, wimentyny (marker komórek mezenchymalnych), aktywny mięśni gładkich (SMA), desminy (marker komórek mięśniowych), białka S100 i HMB45;
- 3) ocenę stopnia agresywności guza na podstawie wielkości guza i liczby figur podziału, liczonych w 50 dużych polach widzenia, według kryteriów określonych przez consensus National Institutes of Health (NIH [2], Tabela I); nie stosuje się pojęcia „łagodnego” GIST.

Tab. I. Proponowana ocena stopnia klinicznej agresywności nowotworu u chorych na GIST według National Institutes of Health [2]

Stopień agresywności	Wielkość (w cm)	Aktywność mitotyczna (HPF)
bardzo niski	< 2	< 5/50
niski	2–5	< 5/50
pośredni	≤ 5	6–10/50
	5–10	< 5/50
wysoki	> 5	> 5/50
	> 10	każda
	każda	> 10/50

HPF (ang. *high power field*) – pole w dużym powiększeniu (x 400).

Wielkość – określona jednym największym wymiarem guza (może różnić się nieco w materiale nieutrwalonego i utrwalonego oraz zależeć od osoby mierzącej). Istnieje opinia, że kategorie wielkości przyjmowane dla guzów umiejscowionych w jelicie cienkim powinny być o 1–2 cm mniejsze od wyznaczonych dla innych GIST.

¹ Spotkanie ekspertów i współautorów tego doniesienia odbyło się 3 października 2008 roku w Warszawie.

Raport histopatologiczny niezawierający powyższych informacji musi być uzupełniony przed podjęciem decyzji o leczeniu imatinibem.

Zaleca się również, aby wszystkie guzy rozpoznane jako GIST, które wypełniają kryteria histologiczne i wykazują ekspresję CD117, CD34, Vimentyny, a ponadto któregokolwiek z pozostałych markerów (SMAActin i/lub S-100 i/lub HMB-45) były konsultowane w ośrodku dysponującym dużym doświadczeniem w rozpoznawaniu GIST metodami histologicznymi [9].

W guzach CD117 – ujemnych niezbędne jest wykonanie badania obecności mutacji w genie *KIT* i *PDGFR* oraz ponownej konsultacji preparatów histologicznych w zakładzie patologii mającym doświadczenie w rozpoznawaniu GIST.

Diagnostyka obrazowa pierwotnych GIST

Zalecaną techniką obrazowania rozsiewu GIST jest badanie w oparciu o tomografię komputerową jamy brzusznej (KT) z kontrastem. Badanie to służy ocenie stopnia zaawansowania guza oraz postępowania chirurgicznego, łącznie z próbnym otwarciem jamy brzusznej i biopsją (R2). W przypadku GIST zlokalizowanych w odbytnicy alternatywnym badaniem może być rezonans magnetyczny (MRI). W sytuacji znalezienia niewielkiego guza w czasie endoskopowego badania jego zaawansowanie powinno ocenić się również za pomocą ultrasonografii endoskopowej.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej, czasami objawy „ostrego brzucha”. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Część (około 40%) kobiet chorych na GIST jelita cienkiego jest operowana na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego („maska” GIST w miednicy) [10].

Nawroty GIST po doszczętniej operacji ogniska pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie (54%) występują przerzuty do wątroby, w tym izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnym (29%). Rozsiew śródtrzewny bez przerzutów do wątroby dotyczy około 30% chorych. Izolowane wznovy miejscowe są rzadkie (15%), co sugeruje, że techniki chirurgiczne stosowane standardowo podczas operacji GIST są skuteczne w tych nowotworach.

Biopsja

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST i jeżeli jest to technicznie możliwe, można wykonać biopsję endoskopową albo gruboigłową przez powłoki lub otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą), i najlepiej z zachowaniem części świeżego materiału do zamrożenia (w temperaturze minimum -80°C) w celu wykona-

nia ewentualnych badań molekularnych. W przypadku niewielkich zmian (≤ 2 cm), zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego, jedynym postępowaniem może być kontrola endoskopowa, zaś ewentualne usunięcie zmiany można zarezerwować dla przypadków powiększających się w czasie obserwacji.

Diagnostyka molekularna

Badania molekularne GIST ujawniły obecność mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA* [10-12], kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej. Mutacje w obu genach mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują w obu genach jednocześnie) i aktywujący, co oznacza, że receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem. Mutacje w GIST najczęściej obserwuje się w protoonkogenie *KIT*. Większość mutacji *KIT* występuje w eksonie 11 (około 70%), rzadziej w eksonie 9 (6-8%). Mutacje mogą też występować w eksonach 13 i 17 tego genu. W wielu GIST, w których nie obserwuje się mutacji *KIT*, występują mutacje w genie *PDGFRA*. Mutacje te występują w 2 eksonach *PDGFRA* (głównie w 18 i w mniejszym stopniu w 11). W przypadkach GIST, w których nie obserwuje się dodatniego barwienia na CD117, zalecane jest wykonanie badań molekularnych (sekwencjonowanie całych genów) w celu poszukiwania mutacji.

Obecność zmutowanego genu *KIT* lub *PDGFRA* w GIST jest istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie imatinibem. Mimo, że imatinib skutecznie hamuje również prawidłowy *KIT* i *PDGFRA*, to chorzy na GIST, u których nie występują mutacje *KIT* i *PDGFRA*, rzadziej odpowiadają na leczenie imatinibem. Ostatnio pojawiły się dane wskazujące na rolę określonej mutacji w odpowiedzi na imatinib. Na podstawie analizy odpowiedzi na imatinib u ponad 300 chorych wykazano, że chorzy posiadający mutacje w eksonie 11 *KIT* odpowiadają na leczenie imatinibem, gdy stosowano dawkę 400 mg/dzień, i charakteryzują się najdłuższym czasem wolnym od progresji [11-13], podczas gdy chorzy z mutacją w eksonie 9 *KIT* wymagają dawki 800 mg/dzień, gdyż ich odpowiedź na leczenie dawką 400 mg dziennie jest gorsza [14]. Jak się wydaje, różnice w odpowiedzi na dawkę imatinibu są wynikiem zmian w konformacji receptora, spowodowanych mutacją w eksonie 11 (ekson kodujący część cytoplazmatyczną receptora) i eksonie 9 (ekson kodujący część transbłonową receptora). Jest to jak dotąd jedyny znany typ nowotworu, dla którego wykazano zależność między lokalizacją mutacji a sposobem leczenia. Tak więc w każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia, zaleca się przesłanie materiału (najlepiej świeżo zamrożonego, ale mogą to być również bloczki parafinowe) do oznaczeń molekularnych (Zakład Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku – prof. J. Limon; e-mail: katgen@amg.gda.pl lub Zakład Biologii Molekularnej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie – prof. J. Siedlecki; e-mail: jas@coi.waw.pl). Współczesną klasyfikację molekularną GIST przedstawiono w Tabeli II.

Tab. II. Klasyfikacja molekularna GIST

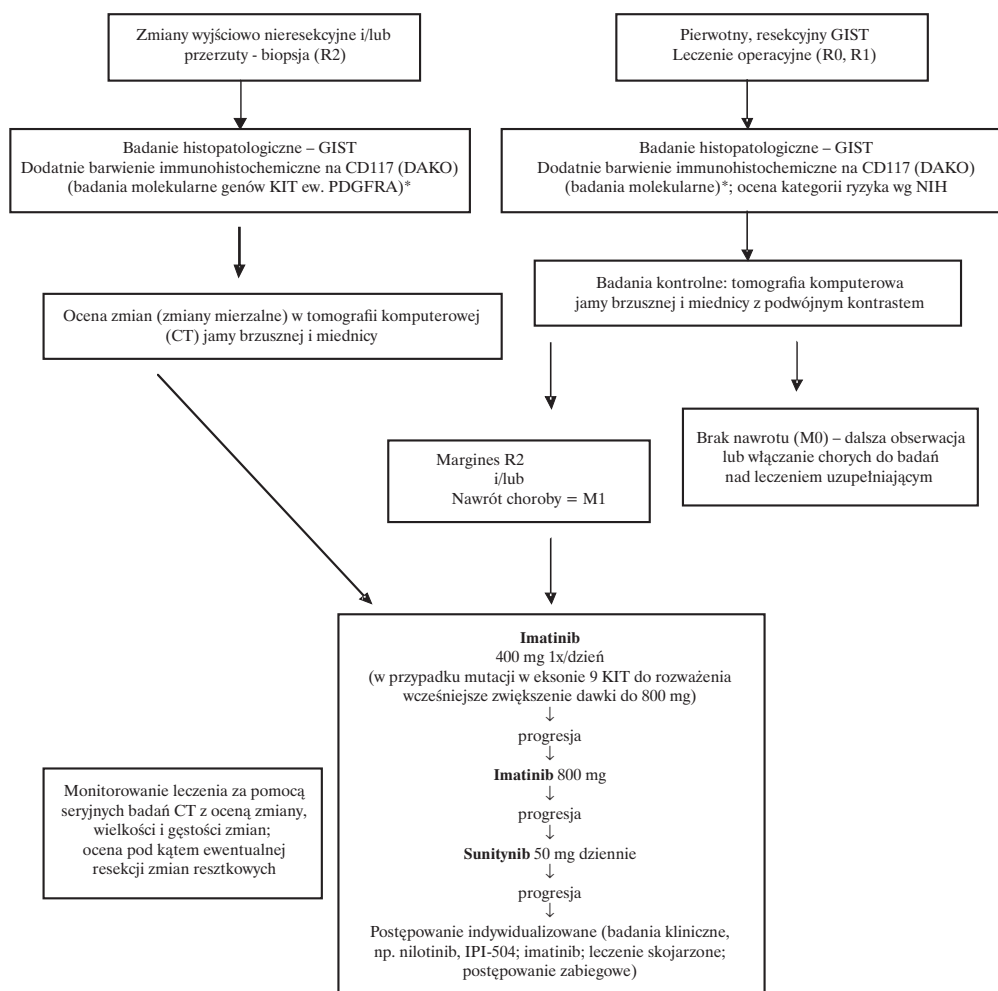
Mutacje genu <i>KIT</i>		80-85% GIST
Ekson 11	Najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%), z najlepszą odpowiedzią na imatinib; obserwowana również w rodzinnych GIST	
Ekson 9	Mutacja częściej występująca w GIST wywodzących się z jelita cienkiego; gorsza odpowiedź na imatinib, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dawki imatinibu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib	
Ekson 13 & 17	Obserwowano odpowiedzi kliniczne na imatinib; bardzo rzadkie mutacje; opisywane w rodzinnych GIST	
Mutacje genu <i>PDGFRA</i>		5-7% GIST
Ekson 12	Obserwowane odpowiedzi kliniczne na imatinib	
Ekson 14	Opisano jedynie kilka przypadków	
Ekson 18	Większość przypadków wywodzi się z żołądka; D842V jest oporna na imatinib i sunitynib; inne rodzaje mutacji są wrażliwe	
„Wild-type” – brak mutacji	Zła odpowiedź na imatinib, lepsza na sunitynib; często w GIST pediatrycznych, typowo dla GIST związanych z NF 1 lub triadą Carney’ a (GIST żołądka + chrzestniaki płuc ± paraganglioma); w części przypadków amplifikacja IGFR-1	

Leczenie

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięśniakach GIST przedstawia Rycina 1. Zalecane jest leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz włączanie nowych przypadków GIST do prospektywnych badań klinicznych.

Leczenie chirurgiczne pierwotnych, resekcyjnych GIST

Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne (35-65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby) [15-17]. U blisko 3/4 chorych (74%) możliwe jest wykonanie pierwszej operacji z zamiarem wyleczenia (R0 – mikroskopowo radykalnie – 51% i R1



Ryc. 1. Proponowany algorytm postępowania u chorych na GIST
* zalecane, ale nie wymagane

– makroskopowo radykalnie – 23%), przeprowadzając otwartą resekcję żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub usuwając guz śródtrzewnowy/zaotrzewnowy w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej (37%) wykonuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej (23%) resekcję częściową lub totalną (13%). Nie wydaje się, aby rozległość resekcji żołądka miała znaczenie dla pojawienia się nawrotu nowotworu. Co ważniejsze, kolejne reoperacje nawrotów GIST nie prowadzą do wyleczenia chorych, co jest szczególnie widoczne w przypadkach dłuższej obserwacji (powyżej 2–3 lat). W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię. W odróżnieniu od raków układu pokarmowego nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego, gdyż przerzuty do węzłów chłonnych występują w przypadku GIST sporadycznie, tj. <3% chorych. W przypadku resekcji R1 (resekcja mikroskopowo nieradykalna) można rozważyć wykonanie re-resekcji, pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji pierwotnego guza i niezwiązanych z nią poważnych następstw dla czynności przewodu pokarmowego; w innych przypadkach zalecana jest jedynie obserwacja po leczeniu chirurgicznym. Nie zaleca się wykonywania resekcji metodą laparoskopową w pierwotnych GIST o większych rozmiarach [4] (Tab. III). W usuwaniu małych GIST żołądka, prawdopodobnie coraz większą rolę będą odgrywały chirurgiczne techniki mało inwazyjne, polegające na połączeniu laparoskopii (w tym laparoskopowej ultrasonografii) i endoskopowego preparowania podśluzówki (ang. *endoscopic submucosal dissection*; ESD) lub innych technik endoskopowych (ang. *endoscopic band ligation*). Być może technika miejscowego wycięcia przez odbytnicę znajdzie zastosowanie do usuwania niewielkich GIST, o niskim stopniu agresywności, w lokalizacji odbytniczej.

W czasie operacji szczególne znaczenie ma niedopuszczenie do uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, w czym wielu autorów upatruje przyczynę rozsiewu śródtrzewnowego, prowadzącego do nieoperacyjnego *peritonitis sarcomatosa*. Dlatego samoistne pęknięcie guza nowotworowego, będące przyczyną operacji wykonywanej z reguły w trybie pilnym, jest uznane za niekorzystny czynnik rokowniczy.

Tab. III. Zasady chirurgicznego leczenia pierwotnych GIST

-
- Resekcja guza w granicach tkanek zdrowych (margines 1-2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe)
 - Unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza
 - Limfadenektomia z reguły nie jest konieczna
 - Rola laparoskopii niepewna, metoda ta jest przeciwwskazana w przypadku większych guzów
 - Dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej)
 - W przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadjuwantowe imatinibem zamiast okaleczających operacji
 - Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych
-

U chorych na zaawansowane miejscowo GIST, w przypadkach granicznie operacyjnych, powinno się unikać wykonywania rozległych, wielonarządowych resekcji, a szczególnie reoperacji nawrotów (rozpoznanie GIST jest już znane po pierwszej operacji). W takich sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatinibem w dawce 400 mg dziennie, pod ścisłą kontrolą tomografii komputerowej, wykonywanej co 2 miesiące. Decyzję o leczeniu operacyjnym podejmujemy w przypadkach odpowiedzi na imatinib.

Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po leczeniu zmian pierwotnych

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NIH (Tab. I). Najistotniejsze czynniki związane z ryzykiem nawrotu, po wycięciu pierwotnego nowotworu, obejmują: wskaźnik mitotyczny, wielkość guza, lokalizację guza, marginesy chirurgiczne (a zwłaszcza fakt śródoperacyjnego pęknięcia guza). W ostatnich latach Miettinen i Lasota dokonali analizy znaczenia czynników ryzyka w zależności od lokalizacji anatomicznej guza pierwotnego i stworzyli własne klasyfikacje grup ryzyka, oddzielnie dla GIST wywodzących się z żołądka, dwunastnicy i jelita (Tab. II). Klasyfikacja ta odzwierciedla fakt, że GIST wywodzący się z żołądka charakteryzuje się lepszym rokowaniem niż GIST w jelicie cienkim lub grubym. Chory powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem, co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego guza, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

Leczenie uzupełniające

W świetle obecnego stanu wiedzy rutynowe leczenie uzupełniające u chorych na GIST powinno być stosowane jedynie w ramach kontrolowanych badań klinicznych (np. ACOSOG Z9000 i Z9001; EORTC 62024) [18]. Kandydatami do takich badań są chorzy o pośrednim lub wysokim stopniu agresywności klinicznej według NIH (powyżej 5 mitoz/ 50 pól widzenia w dużym powiększeniu (ang. *high-power field*; HPF) i/lub wielkość guza powyżej 5 cm), ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby. Do innych niekorzystnych czynników, wpływających niezależnie na większe ryzyko nawrotu choroby po wycięciu pierwotnego GIST, należą: lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w mikroskopowo potwierdzonych nacieczonych marginesach chirurgicznych (R1) lub pęknięcie guza w czasie operacji. Niedawno przerwane badanie ACOSOG Z9001

wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby podczas stosowania imatinibu, uzupełniająco przez 1 rok [19]. Są to jednak dopiero wstępne dane, a poza tym nie wykazano, dotychczas, wpływu na przeżycia całkowite chorych. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia wpływu uzupełniającego leczenia na odsetek nawrotów choroby po dłuższym okresie obserwacji oraz występowanie wtórnej oporności na terapię imatinibem i przeżycia całkowite, a także ustalenia ewentualnie optymalnego czasu trwania uzupełniającej terapii imatinibem.

Badane są również możliwości wykorzystania imatinibu w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) u chorych na GIST o granicznej operacyjności (RTOG/ACRIN 0132).

Leczenie zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST

Nieoperacyjny lub rozsiały GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię. Rola radioterapii nie jest ostatecznie ustalona. Dotychczasowe doświadczenia, wynikające z paliatywnego napromieniania zmian nieoperacyjnych miejscowo (miednica mała) lub przerzutów do kości, wydają się być zachęcające. Do niedawna, rokowanie u chorych ze zmianami nieoperacyjnymi lub przerzutami było złe (mediana przeżycia poniżej 12 miesięcy). Przełomem było wprowadzenie do praktyki klinicznej metanosulfonianu imatinibu. Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej (m.in. KIT, PDGFR), lek celowany molekularnie, skutecznie zastosowany w przewlekłej białaczce szpikowej, GIST rozsianym i/lub nieoperacyjnym oraz zaawansowanym włókniakomięsaku guzowatym skóry (DFSP – *dermatofibrosarcoma protuberans*). Imatinib jest jedynym lekiem pierwszego rzutu

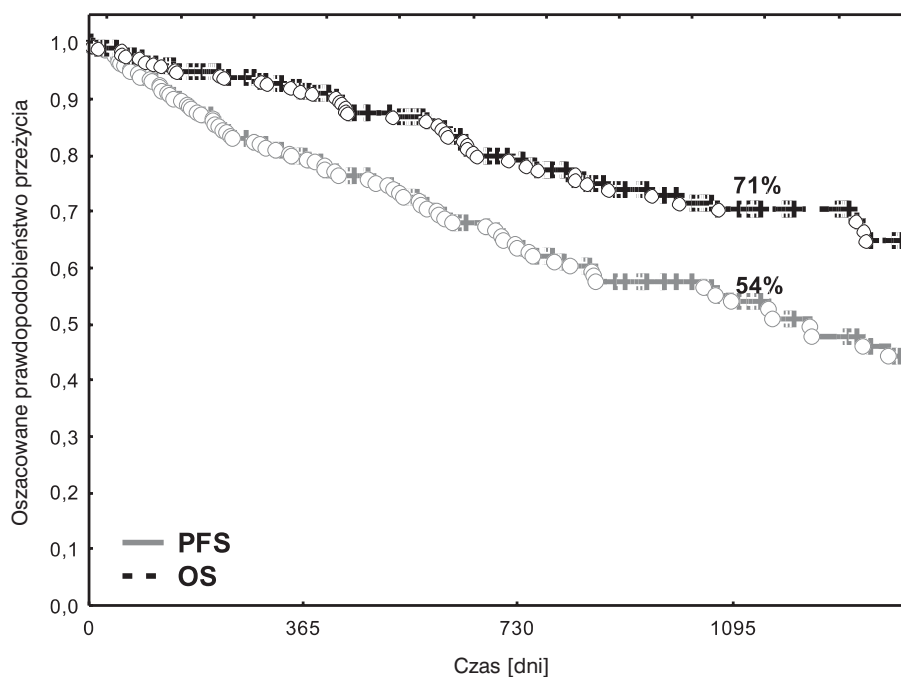
zarejestrowanym w Polsce do leczenia chorych na GIST i powinien być w wyborze stosowany w przypadkach zaawansowanych.

Wyniki dotychczasowych (łącznie 5) prospektywnych badań klinicznych I-III fazy w leczeniu imatinibem nieoperacyjnych lub rozsianych GIST [5, 16, 20-22] wykazały, że:

- całkowita odpowiedź jest obserwowana rzadko (CR; około 5–7%);
- najczęściej występuje remisja częściowa (PR; około 40%) i stabilizacja choroby (SD; około 36%);
- pierwotna i wczesna oporność są rzadko obserwowane (około 10-15%);
- dla uzyskania odpowiedzi nie ma znaczenia liczba przerzutów.

Ponadto, wraz z wydłużeniem czasu leczenia imatinibem, w przypadkach nieoperacyjnych/rozsianych GIST wzrasta odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją stwierdzoną w pierwszych miesiącach leczenia i jednocześnie wzrasta odsetek progresji (7% przy medianie czasu leczenia poniżej 10 miesięcy i 23% przy medianie powyżej 17 miesięcy). Opublikowane ostatnio wyniki odległe badania II fazy, o okresie obserwacji przekraczającym 4 lata, stwierdzają, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wyniosła 4,8 lat [21], co stanowi około 4-krotne wydłużenie przeżyć chorych w porównaniu z danymi historycznymi (gdzie mediana przeżyć wynosiła 12–15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST. Analiza ta objęła 232 chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST leczonych imatinibem [23] (Ryc. 2).

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że to jedyne skuteczne leczenie należy kontynuować do chwili wystą-



Ryc. 2. Przeżycia wolne od progresji (PFS) i przeżycia całkowite (OS) w grupie 232 chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiany GIST leczonych imatinibem w ramach Rejestru Klinicznego GIST

pienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdy zaprzestanie leczenia imatinibem może powodować szybką progresję choroby.

Działania niepożądane występują zwykle w stopniu 1. lub 2. według skali WHO i najczęściej obejmują: niedokrwistość, obrzęki (zwłaszcza oczodołów), osłabienie, biegunkę, nudności, granulocytopenię, kurcze mięśniowe i wysypkę skórą. Część objawów toksycznych może ustępować samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia; znacznego stopnia niedokrwistość występuje rzadko (poniżej 15% chorych) i wymaga przetaczania krwi w warunkach szpitalnych. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania morfologii i biochemii krwi, ocenić stan wydolności według WHO i monitorować chorego pod kątem toksyczności w czasie każdej wizyty kontrolnej podczas leczenia imatinibem, szczególnie podczas początkowego okresu leczenia (co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc; następnie co miesiąc przez 6 miesięcy; następnie w wypadku dobrej odpowiedzi i braku toksyczności leczenia można oceniać chorego co 3 miesiące). Chory powinien zażywać imatinib systematycznie, codziennie w zalecanej dawce. Podczas leczenia imatinibem należy pamiętać o jego interakcjach z wieloma innymi lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby.

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatinibem obejmują nieoperacyjne nawroty po leczeniu chirurgicznym pod postacią mnogich przerzutów do wątroby i/lub rozsiew śródtrzewnowy oraz nieoperacyjne ogniska pierwotne i/lub wznowy miejscowe. Warunkiem niezbędnym jest rozpoznanie morfologiczne GIST z dodatnim barwieniem IHC na CD117 (Tab. IV).

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatinibu doustnie 1 raz dziennie. Obecnie zaleca się, aby przy progresji choroby dawkę zwiększyć do 800 mg – 2 razy dziennie 400 mg. W przypadkach wystąpienia toksyczności 3–4 stopnia dawkę należy zmniejszyć do 600 mg – 2 razy dziennie 300 mg. Istnieją dane sugerujące, aby w przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9 *KIT* rozpocząć terapię u chorych na zaawansowany

Tab. IV. Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatinibem

- rozpoznanie patologiczne GIST,
- badanie immunohistochemiczne na CD117 dodatnie
- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu tomografii komputerowej (KT) lub rezonansu magnetycznego (MR),
- zmiany mierzalne w badaniu KT, (MR),
- stan sprawności 0-3 według WHO,
- zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego,
- uzyskanie pisemnej zgody chorego (wymóg Narodowego Funduszu Zdrowia),
- przestrzeganie zasad GCP (*Good Clinical Practice*)

GIST od dawki 800 mg dziennie ze względu na lepsze przeżycia wolne od progresji choroby [14].

Skuteczność leczenia imatinibem monitoruje się wyłącznie na podstawie badań KT jamy brzusznej z kontrastem. Badanie USG nie jest przydatne do monitorowania efektów leczenia imatinibem. Pierwsze badanie KT wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia, co 2 miesiące przez pierwsze pół roku leczenia i następnie co 3–4 miesiące. U części chorych korzyść kliniczna z terapii (*clinical benefit* – CB) następuje powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 4 miesiące) i pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu (minimum) kolejnych dwóch badań kontrolnych KT. Podstawowymi ocenianymi parametrami są: wielkość zmian nowotworowych [kryteria RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) – ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych przy ocenie maksymalnie 5 zmian/narządów i maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo [24]] i ich gęstość (tzw. kryteria Choi [25]). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie, zwłaszcza w odniesieniu do różnicowania między stabilizacją (zahamowanie progresji) a rzeczywistą progresją, gdyż chorzy ze stabilizacją choroby, ocenianą według klasycznych kryteriów RECIST, mają znaczną korzyść z leczenia, zbliżoną do chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie. Ostrożność ta wynika z faktu, że w początkowym okresie leczenia zmniejszenie gęstości



A



B

Ryc. 3. Obraz tomografii komputerowej zaawansowanego, nieresekcyjnego GIST wypełniającego jamę brzuszną (A) i po 9 miesiącach leczenia imatinibem (B)

zmian nowotworowych, np. w mnogich przerzutach do wątroby, może powodować fałszywy obraz „ujawniania się” nowych zmian lub pozorne zwiększenie wielkości już występujących, co nie odpowiada progresji choroby, tylko jest wyrazem odpowiedzi na leczenie.

Oporność (progresja choroby) w trakcie leczenia imatinibem

W trakcie leczenia imatinibem u części chorych stwierdza się progresję choroby, związaną z opornością na lek. Niewielka część chorych (około 10–15%), prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST, CD117+), wykazuje pierwotną i wczesną oporność, tj. w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania leczenia, może pojawić się wtórna (nabyta) oporność na imatinib. Szacuje się, że w czasie 2–3 lat leczenia imatinibem około 40–50% chorych wykazuje cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych może ona mieć postać progresji ograniczonej, np. progresja jednej lub dwóch zmian, przy utrzymującej się regresji pozostałych przerzutów lub pojawienie się rosnącego guzka w obrębie martwiczego zmienionego przerzutu (tzw. objaw „guzka w obrębie guza”). Przeważnie jednak obserwuje się objawy progresji wieloogniskowej. U niektórych chorych można uzyskać zahamowanie progresji poprzez zwiększenie dawki imatinibu z 400 mg do 800 mg dziennie [26], co szczególnie może dotyczyć chorych z obecnością mutacji w eksonie 9 genu *KIT*. Stwierdzono, że prawdopodobnie różne mechanizmy towarzyszą oporności pierwotnej i oporności wtórnej, pojawiającej się w czasie leczenia imatinibem [27, 28]. Najczęściej wtórna oporność jest wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej (dodatkowych) mutacji *KIT* lub *PDGFRA*, które doprowadzają do zmiany konformacji receptora, tak że nie wiąże się on dłużej z imatinibem. Biorąc pod uwagę pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatinib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11 (wewnątrzkomórkowa

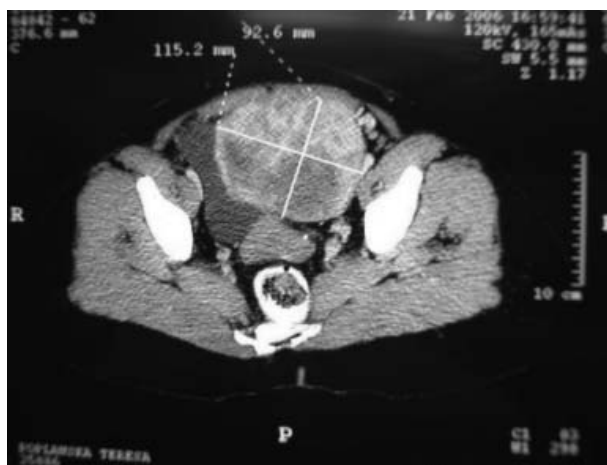
okolica przybłonowa przezbłonowego receptora *KIT*), zaś znacznie gorsze odpowiedzi w eksonie 9 lub braku mutacji w genie *KIT* (co niekiedy wiąże się z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*, zwłaszcza D842V) [12, 28].

Postępowanie w przypadkach progresji podczas leczenia imatinibem

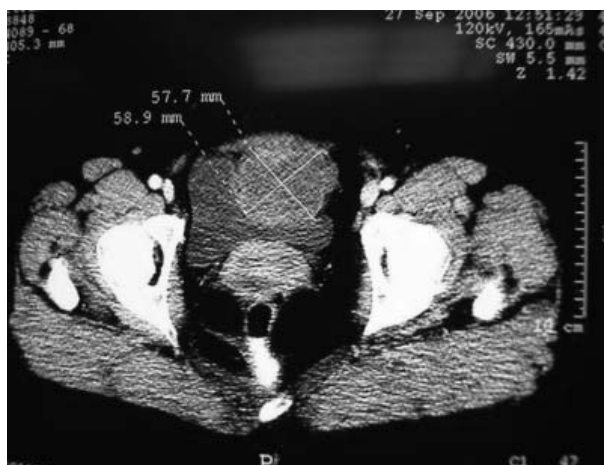
W przypadkach progresji, po zwiększeniu imatinibu do maksymalnej dawki 800 mg, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych drugiego rzutu. Zastosowanie tych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11 *KIT*, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatinibem. W chwili obecnej jedynym zarejestrowanym w Unii Europejskiej, a tym samym i w Polsce, lekiem drugiego rzutu do leczenia chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiały GIST, oporny na leczenie imatinibem lub w przypadku nietolerancji imatinibu, jest multi-inhibitor kinaz tyrozynowych jableczan sunitynibu (Sutent®), działający m.in. na kinazy tyrozynowe receptora *KIT*, *PDGFR*, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*VEGFR*; *vascular-endothelial growth factor receptor*) i *FLT3* (Tab. V). Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST, opornych na imatinib [29,

Tab. V. Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia sunitynibem

- rozpoznanie patologiczne GIST,
- badanie immunohistochemiczne na CD117 dodatnie,
- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu tomografii komputerowej (KT) lub rezonansu magnetycznego (MR),
- zmiany mierzalne w badaniu KT, (MR),
- udokumentowana progresja w czasie leczenia imatinibem (oporność) lub nietolerancja imatinibu (3–4 stopień toksyczności),
- stan sprawności 0–3 według WHO,
- zachowane prawidłowe wchłanianie z przewodu pokarmowego,
- uzyskanie pisemnej zgody chorego (wymóg NFZ),
- przestrzeganie zasad GCP (*Good Clinical Practice*)



A



B

Ryc. 4. Obrazy tomografii komputerowej chorej leczonej sunitynibem w dawce 50 mg/dobę w schemacie: 4 tygodnie terapii, 2 tygodnie przerwy, z powodu progresji GIST w trakcie terapii imatinibem (A), u której po uzyskaniu częściowej remisji (B) wykonano resekcję zmian resztkowych i chora kontynuuje leczenie sunitynibem, pozostając w długotrwałej całkowitej remisji choroby

30] (Ryc. 4), zwłaszcza w obecności pierwotnej mutacji w eksonie 9 lub przy braku mutacji (wild type) w genie *KIT* (jak może mieć to miejsce np. w GIST występujących w wieku dziecięcym). Mediana czasu do progresji chorych na GIST, leczonych sunitynibem, wynosi między 6 a 8 miesięcy [29, 30]. W przypadku leczenia sunitynibem leczenie należy rozpoczynać od dawki 50 mg dziennie w schemacie dawkowania: 4 tygodnie aktywnego leczenia, 2 tygodnie przerwy. W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dawki sunitynibu do 37,5, a nawet 25 mg dziennie lub przedłużenie przerwy w dawkowaniu leku. Obecnie badany jest (i coraz powszechniej akceptowany) alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie, bez przerw), który wydaje się bardziej uzasadniony w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych [31]. Objawy uboczne w 3–4 stopniu toksyczności są częstsze niż w przypadku leczenia imatinibem i obejmują głównie: zespół ręka-stopa, zmęczenie, neutropenię, trombocytopenię, biegunkę, nudności, zapalenie błon śluzowych, nadciśnienie tętnicze oraz niedoczynność tarczycy.

W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. nilotinib – AMN107, sorafenib, dasatinib, masatinib, AMG706, PKC412, PTK787 – rzadko bowiem występuje krzyżowa oporność między tymi lekami) lub innymi alternatywnymi lekami (np. inhibitorem HSP90 – IPI-504, inhibitorem mTOR – RAD001, inhibitorem IGFR1) (Tab. VI). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkiej sytuacji przerzutów do kości należy wziąć pod uwagę zastosowanie paliatywnej radioterapii. W wybranych przypadkach należy również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatinibem w dawce 400 mg dziennie, gdyż wiadomo, że może to znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatinibem).

Leczenie chirurgiczne zmian resztkowych w trakcie leczenia celowanego molekularnie

Niewielki odsetek całkowitych remisji, obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie terapii imatinibem, a jednocześnie rosnące z czasem odsetki chorych

z progresją z powodu pojawiania się wtórnych mutacji (i klinicznie późnych oporności), skłaniają do sugestii zastosowania chirurgii w celu poprawy wyników leczenia imatinibem. Uzupełniające leczenie chirurgiczne w trakcie terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych najlepiej jest planować u chorych, u których obserwuje się początkowo wyraźną częściową odpowiedź, a następnie stabilizację zmian w dwóch kolejnych badaniach KT (tzn. przez 4–6 miesięcy) i pod warunkiem ich resekcyjności. Proponowany przedział czasowy dla resekcji zmian resztkowych imatinibem to 6–18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia imatinibem. Odpowiada to okresowi stabilizacji choroby po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi, ale przed powstaniem wtórnej oporności na terapię celowaną. Publikowane obecnie wyniki badań wskazują na możliwość uzyskania zmian resekcyjnych w czasie leczenia imatinibem początkowo nieoperacyjnego/rozsianego GIST u około 15–24% chorych [32]. Potwierdzono, że w preparatach histopatologicznych z wyciętych zmian resztkowych (w czasie leczenia imatinibem/sunitynibem) całkowita odpowiedź patologiczna obserwowana jest niezwykle rzadko (do 5–7% chorych). Jednocześnie wiadomo już, że konieczna jest kontynuacja leczenia imatinibem i/lub sunitynibem po operacji zmian resztkowych, nawet makroskopowo radykalnej. Wstępne wyniki wykazują wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby w przypadku zastosowania leczenia chirurgicznego zmian resztkowych po leczeniu GIST imatinibem (i kontynuacji imatinibu). Opublikowane wyniki wskazują również, że nie powinno się operować chorych w przypadkach wielogniskowej progresji GIST w czasie leczenia imatinibem [32, 33]. Wpływ leczenia operacyjnego na przeżycia chorych z zaawansowanymi GIST, leczonych imatinibem, nie jest ostatecznie ustalony.

Podsumowanie

GIST stanowią najczęstszą grupę mezenchymalnych nowotworów przewodu pokarmowego, w większości przypadków wykazując mutację genów *KIT*, a w części *PDGFRA*. Diagnostyka patologiczna opiera się o obraz morfologiczny i wykonanie badań immunohistochemicznych na CD117. W każdym przypadku zalecane jest przesłanie materiału do badań molekularnych. Radykalne leczenie operacyjne pozostaje nadal najskuteczniejszą metodą leczenia pierwotnych GIST, jednakże nowotwór ten cechuje duży potencjał nawrotowości. W przypadkach zmian nieoperacyjnych/rozsianych leczeniem z wyboru jest zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych – ima-

Tab. VI. Postępowanie w przypadku progresji podczas leczenia zaawansowanego GIST imatinibem

-
- W przypadku wczesnej oporności sprawdzenie rozpoznania (włącznie z diagnostyką molekularną);
 - Zwiększenie dawki imatinibu do 800 mg dziennie (może to przynieść przynajmniej stabilizację choroby u około 30% pacjentów przez rok; kontrola innych leków przyjmowanych przez chorego, np. działających na układ enzymatyczny w wątrobie i poziom leku w surowicy);
 - W przypadku ograniczonej progresji należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub ablacyjne; nie przerywać leczenia imatinibem (jeżeli większość ognisk nowotworowych jest pod kontrolą);
 - Zastosowanie jabłczanu sunitynibu jako leku drugiego rzutu;
 - W przypadku dalszej progresji włączenie chorego do prospektywnych badań klinicznych z nowymi lekami
-

tinibu, który stanowi pierwsze efektywne leczenie systemowe w CD117(+) GIST. Zalecana dawka początkowa powinna wynosić 400 mg 1 raz dziennie. Monitorowanie leczenia musi opierać się na powtarzalnym badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej, z uwzględnieniem zmian wielkości i gęstości guza. W przypadku progresji sugeruje się zwiększenie dawki imatinibu do 800 mg na dobę, a w przypadku braku skuteczności zastosowanie sunitynibu w dawce 50 mg dziennie. Obecnie trwają badania kliniczne nad ustaleniem roli leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z imatinibem oraz skuteczności innych leków celowanych molekularnie w przypadku występowania oporności w czasie leczenia imatinibem. Przedstawione zasady diagnostyczno-terapeutycznego postępowania powinny być praktycznie wprowadzane przez lekarzy zajmujących się chorymi na GIST w Polsce. Zaleca się rejestrowanie przypadków chorych na GIST w ramach narodowego Rejestru Klinicznego (gist@coi.waw.pl; <http://www.coi.waw.pl>), standardowe leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz włączanie nowych przypadków GIST do perspektywnych badań klinicznych.

Lista pozostałych uczestników spotkania ekspertów w dniu 3 października 2008 r. w Warszawie:

Maciej Berkan, Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz, Anna Czerepińska, Izabela Dowgier-Witczak, Maria Foszczyńska, Elżbieta Goszczyńska-Matysiak, Arkadiusz Kruzal, Jan Kulawik, Wojciech Melerowicz, Jarosław Nieckula, Piotr Potemski, Tomasz Sędziak, Hanna Skrzypińska, Magdalena Słomka, Jolanta Smok-Kalwas, Teresa Starzyńska, Tomasz Świtaj, Radosław Tarkowski, Piotr Tomczak, Anna Tomiczek, Agnieszka Woźniak

Doc. dr hab. med. Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33: 459-65.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F i wsp. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M i wsp. Gastrointestinal stroma tumors: eSMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii35-ii38.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
- DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI 571). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 831-9.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
- Ruka W, Rutkowski P, Nowecki ZI i wsp. Przeżycia chorych na rozсіяny i nieoperacyjny GIST leczonych imatinibem – analiza etapowa Klinicznego Rejestru GIST. The outcomes of patients with metastatic/inoperable gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib – an interim multicenter analysis of Polish Clinical GIST Registry. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 195-9.
- Urbańczyk K, Limon J, Korobowicz E i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: a multicenter experience. *Pol J Pathol* 2005; 56: 51-61.
- Nowecki ZI, Rutkowski P, Lindner B i wsp. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*) umiejscowione w jelicie cienkim i rozpoznawane przedoperacyjnie jako nowotwory narządu rodne. *Gin Pol* 2005; 76: 855-62.
- Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I i wsp. Use of c-KIT/PDGFR mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004; 40: 689-95.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD i wsp. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
- 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: 1093-103.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D i wsp. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
- Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 386-95.
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W i wsp. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2018-27.
- Eisenberg BL, I. Judson. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-75.
- DeMatteo R, Owzar K, Maki R i wsp. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 2007; 25 (18S; June 20 Suppl): 10079.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J i wsp. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34.
- Blanke CD, Demetri GD, 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: 620-5.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD 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: 626-32.
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Dębiec-Rychter M i wsp. Predictive factors for long term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Ca Res Clin Oncol* 2007; 133: 589-97.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i wsp. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
- Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S i wsp. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1619-28.
- Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG i wsp. 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: 1751-7.
- Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG i wsp. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795-804.

28. Heinrich MC, Corless CL, Blanke DC i wsp. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006; 29: 4764-74.
29. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR i wsp. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.
30. Reichardt P, Kang YK, Ruka W i wsp. Subpopulation analyses in a worldwide treatment-use trial of sunitinib (SU) in GIST patients (pts) with resistance or intolerance to prior imatinib (IM) therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abs 10022.
31. George S, Blay JY, Casali PG i wsp. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib malate (SU) compares favorably with intermittent dosing in pts with advanced GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18 suppl): Abs 10015.
32. Rutkowski P, Nowecki ZI, Nyckowski P i wsp. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006; 4: 304-11.
33. Raut CP, Posner M, Desai J i wsp. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-31.

Otrzymano i przyjęto do druku: 8 października 2008 r.