

# Zasady postępowania diagnostyczno- -terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku

Recommendations for diagnostics and therapy of gastrointestinal  
stromal tumors (GIST) in 2010



prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

Jan Kulig<sup>2</sup>, Maciej Krzakowski<sup>3</sup>, Czesław Osuch<sup>2</sup>,  
Janusz A. Siedlecki<sup>4</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>5</sup>,  
Jacek Sygut<sup>6</sup>, Janusz Limon<sup>7</sup>, Arkadiusz Jeziorski<sup>8</sup>,  
Urszula Grzesiakowska<sup>9</sup>, Konrad Ptaszyński<sup>10</sup>,  
Janusz Słuszniaik<sup>11</sup>, Wojciech Polkowski<sup>12</sup>,  
Elżbieta Starosławska<sup>13</sup>, Marcin Polkowski<sup>14</sup>,  
Marek Bębenek<sup>15</sup>, Maciej Matłok<sup>16</sup>,  
Katarzyna Urbańczyk<sup>17</sup>, Włodzimierz Olszewski<sup>10</sup>,  
Stanisław Głuszek<sup>18</sup>, Zbigniew I. Nowecki<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej,  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

<sup>3</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>4</sup>Zakład Biologii Molekularnej,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>5</sup>Zakład Patologii, Szpital MSWiA w Warszawie

<sup>6</sup>Zakład Patologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

<sup>7</sup>Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>8</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>9</sup>Zakład Radiodiagnostyki, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>10</sup>Zakład Patologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>11</sup>Dział Chirurgii Onkologicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

<sup>12</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>13</sup>Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

<sup>14</sup>Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>15</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>16</sup>II Katedra Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

<sup>17</sup>Katedra Patomorfologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

<sup>18</sup>Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej WSzZ, WNoZ,

Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>19</sup>Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego,

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

W imieniu Rejestru Klinicznego GIST, którego spotkanie odbyło się w dniu 9 października 2010 roku, pełny wykaz uczestników umieszczono na końcu tej pracy.

## STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *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, stanowi 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 genów KIT i PDGFRA).

Radykalne leczenie operacyjne jest 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 – imatynibu, 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 powtarzonym badaniu za pomocą tomografii komputerowej jamy brzusznej z uwzględnieniem zmian wielkości i gęstości. W przypadku progresji zaleca się zwiększenie dawki imatynibu 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 imatynibem oraz skuteczności innych leków celowanych molekularnie w przypadku występowania oporności w czasie leczenia imatynibem. Dostępne dane odnośnie do leczenia uzupełniającego wskazują na poprawę przeżycia wolnego od nawrotu, zwłaszcza w grupie chorych o istotnym ryzyku nawrotu choroby. 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 (<http://gist.coi.waw.pl>) oraz standardowe leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST i włączanie nowych przypadków do prospektywnych badań klinicznych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, CD117, diagnostyka molekularna, imatynib, sunitynib

## ABSTRACT

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, especially in group of patients with significant risk of relapse. 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 (<http://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.

**KEY WORDS:** gastrointestinal stromal tumor, CD117, molecular diagnostics, imatinib, sunitinib

## WSTĘP

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *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 kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA (receptor  $\alpha$  płytkopochodnego czynnika wzrostu, ang. *platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$* ). Nad-ekspresja 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, co stanowi najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej 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 badań endoskopowych lub 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, imatynibem, stanowiło jednocześnie przełom w leczeniu zaawansowanych przypadków GIST [4, 5]. 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 rekomendacji<sup>1</sup>. 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 wyspecjalizowanych ośrodków w Polsce, ponieważ liczbę nowych chorych kwalifikujących się do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych należy ocenić na 150–190 przypadków rocznie.

## EPIDEMIOLOGIA

Dotychczas opublikowane dane epidemiologiczne na temat nowotworów mezenchymalnych (mięsaków) podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) są rzadkie i ostatecznie nieustalone.

Dotychczas nie jest znana dokładna proporcja postaci łagodnych do agresywnych 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 [6]. 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 rozszianych/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) do liczby ludności w 14 krajach uczestniczących w tym badaniu (mediana 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 rozsziany GIST rocznie. Liczba rejestrowanych do leczenia imatynibem nowych chorych w Polsce rocznie jest jednak niższa, co wskazuje na wciąż istniejące niedodiagnozowanie części przypadków GIST. Mimo to z danych Rejestru Klinicznego GIST ([gist@coi.waw.pl](mailto:gist@coi.waw.pl); <http://gist.coi.waw.pl>) wynika, że mięsaki typu GIST stały się w ciągu ostatnich 2–4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego [7].

GIST mogą występować w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w momencie rozpoznania jest w wieku powyżej 50. roku życia (mediana: 55–65 lat). Pierwotne umiejscowienie GIST dotyczy przede wszystkim przewodu pokarmowego (ok. 90%). Znacznie rzadziej mięsaki te występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić pierwotnego umiejscowienia GIST ze względu na wielogniskowy rozsiew śródotrzewnowy (<10%). W badaniach populacyjnych, w obrębie przewodu pokarmowego, GIST występują 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

<sup>1</sup>Spotkanie ekspertów i współautorów tego doniesienia odbyło się 9 października 2010 roku w Krakowie.

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 epitheloidalnych, wrzecionowatych lub o budowie mieszanej;
2. potwierdzenie rozpoznania badaniem immunohistochemicznym, najlepiej z użyciem panelu przeciwciał: CD117 (Dako), CD34, DOG1, wimentyny (marker komórek mezenchymalnych), aktywny mięśni gładkich (SMA), desminy (marker komórek mięśniowych), białka S100 i HMB45;
3. ocenę stopnia agresywności guza na podstawie wielkości i lokalizacji guza oraz liczby figur mitotycznych liczonych w 50 dużych polach widzenia, według kryteriów określonych przez konsensus NCCN-AFIP-AJCC [8] (tab. 1); nie stosuje się pojęcia „łagodny” GIST.

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

Zaleca się również, aby wszystkie guzy rozpoznane jako GIST, które wypełniają kryteria histologiczne i wykazują ekspresję CD117,

CD34, wimentyny, a ponadto któregośkolwiek z pozostałych markerów (SMAActin i/lub S-100 i/lub HMB-45), były konsultowane w ośrodku dysponującym dużym doświadczeniem w rozpoznawaniu GIST metodami immunohistochemicznymi [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. Materiałem badawczym może być tkanka guza z bloczka parafinowego lub, najlepiej mrożona, tkanka.

## DIAGNOSTYKA OBRAZOWA PIERWOTNYCH GIST

Zalecaną techniką obrazowania rozsiewu GIST jest badanie za pomocą tomografii komputerowej jamy brzusznej (TK) z kontrastem dożylnym i doustnym. Badanie to służy do oceny 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 przypadku podejrzenia GIST w badaniu endoskopowym pomocna jest ultrasonografia endoskopowa.

## OBRAZ KLINICZNY

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne: bóle brzucha, objawy podniekroźności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej, czasami objawy

TABELA 1.

Proponowana ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego GIST, według AFIP-NCCN [8].

Parametry nowotworu		Lokalizacja guza pierwotnego i ryzyko nawrotu/przerzutów			
Wielkość	Liczba mitoz	Żołądek	Dwunastnica	Jelito czcze/kręte	Odbytnica
≤2 cm	≤5/50 HPF	Brak	Brak	Brak	Brak
>2 cm, ≤5 cm		Bardzo niskie	Niskie	Niskie	Niskie
>5 cm, ≤10 cm		Niskie	Wysokie	Pośrednie	Wysokie
>10 cm		Pośrednie		Wysokie	
≤2 cm	>5/50 HPF	Brak danych	Brak danych	Brak danych, prawdopodobnie wysokie	Wysokie
>2 cm, ≤5 cm		Pośrednie	Wysokie	Wysokie	
>5 cm, ≤10 cm		Wysokie			
>10 cm					

HPF (ang. *high power field*) – pole o dużym powiększeniu (x400)

„ostrego brzucha”. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Część (ok. 40%) kobiet chorych na GIST jelita cienkiego jest operowana na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodno („maska” GIST w miednicy) [10].

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

## BIOPSJA

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST i jeżeli jest to technicznie możliwe, można wykonać biopsję igłową pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej albo gruboigłową przez powłoki lub otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą), najlepiej z zachowaniem części świeżego materiału do zamrożenia (w temperaturze minimum  $-80^{\circ}\text{C}$ ) w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych. W przypadku niewielkich zmian ( $\leq 2$  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 imatynibem. Mimo że imatynib skutecznie hamuje również prawidłowy KIT

i PDGFRA, to chorzy na GIST, u których nie występują mutacje KIT i PDGFRA, rzadziej odpowiadają na leczenie imatynibem. Ostatnio pojawiły się dane wskazujące na rolę określonej mutacji w odpowiedzi na imatynib. Na podstawie analizy odpowiedzi na imatynib u ponad 300 chorych wykazano, że chorzy posiadający mutacje w eksonie 11. KIT odpowiadają na leczenie imatynibem, gdy stosuje się dawkę 400 mg/dzień, i charakteryzują się najdłuższym czasem wolnym do 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 imatynibu 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@gumed.edu.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 tab. 2.

## LECZENIE

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

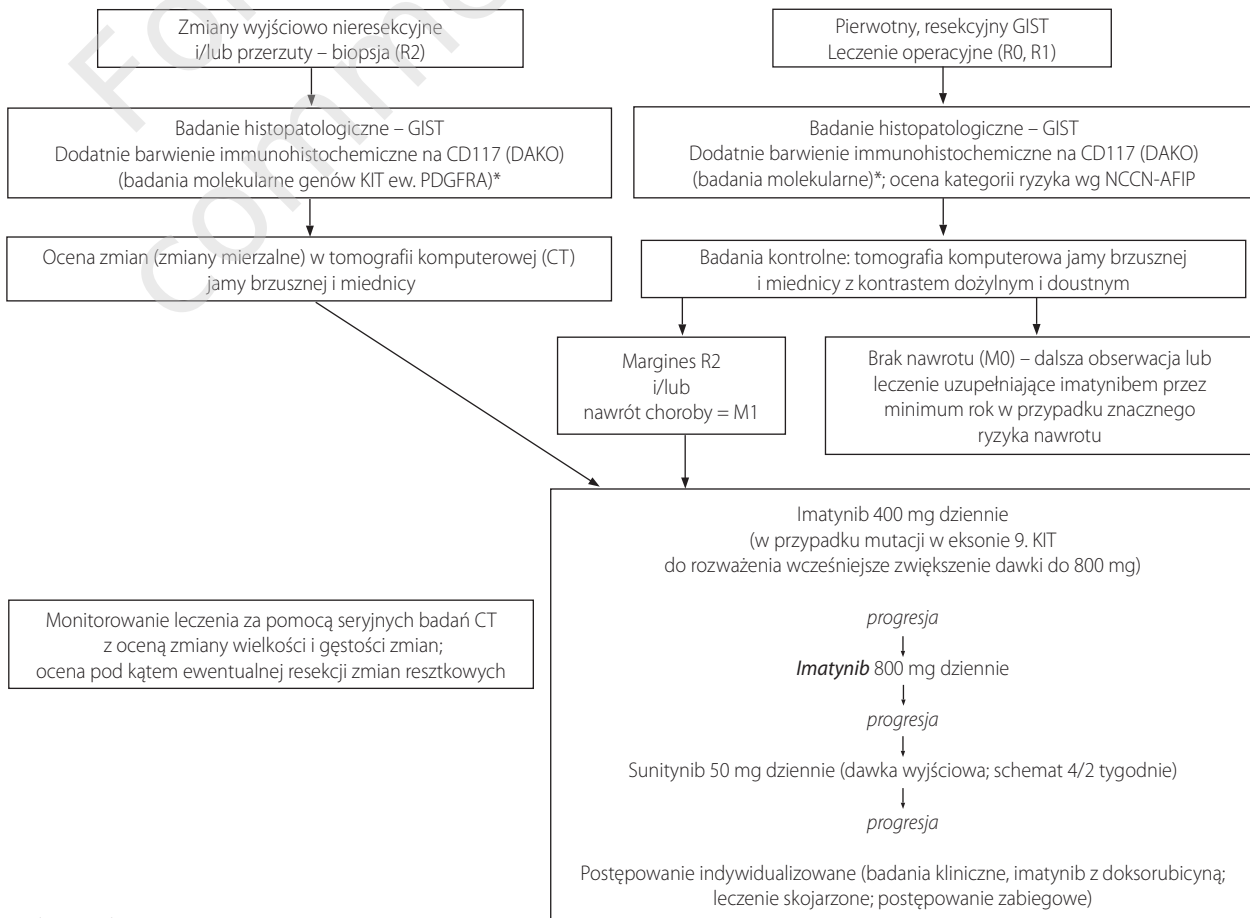
### Leczenie chirurgiczne pierwotnych, resekcyjnych GIST

Najsukuczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia (35–65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby) [15–17], przeprowadzając otwartą resekcję żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub usuwając guz śródtrzewnowy/zaotrzewnowy w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej wykonuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej resekcję częściową lub totalną. Nie wydaje się, aby rozległość resekcji żołądka miała znaczenie dla ryzyka nawrotu nowotworu. Co ważniejsze, kolejne reoperacje nawrotów GIST nie prowadzą do wyleczenia chorych, co jest szczególnie widoczne w przypadkach dłużej obserwowanych (powyżej

TABELA 2.  
Klasyfikacja molekularna GIST.

Mutacje genu KIT	80–85% GIST
Ekson 11.	Najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%) z najlepszą odpowiedzią na imatynib; obserwowana również w rodzinnych GIST
Ekson 9.	Mutacja częściej występująca w GIST wywodzących się z jelita cienkiego; gorsza odpowiedź na imatynib, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dawki imatynibu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib
Ekson 13. i 17.	Obserwowano odpowiedzi kliniczne na imatynib; bardzo rzadkie mutacje; opisywane w rodzinnych GIST
Mutacje genu PDGFRA	5–7% GIST
Ekson 12.	Obserwowane odpowiedzi kliniczne na imatynib
Ekson 14.	Opisano jedynie kilka przypadków
Ekson 18.	Większość przypadków wywodzi się z żołądka; D842V jest oporna na imatynib i sunitynib; inne rodzaje mutacji są wrażliwe
„Wild-type” – brak mutacji	12–15% przypadków; słabe odpowiedzi na imatynib, lepsze na sunitynib; często w GIST pediatrycznych, typowo dla GIST związanych z NF 1 lub triadą Carneya (GIST żołądka + chrzestniaki płuc +/- paraganglioma); w części przypadków amplifikacja IGFR-1

RYCINA 1.  
Proponowany algorytm postępowania u chorych na GIST.



\* zalecane, ale niewymagane

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 rozważać wykonanie reresekcji 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. 3). W usuwaniu małych GIST żołądka prawdopodobnie coraz większą rolę będą odgrywały chirurgiczne techniki mało inwazyjne, jak resekcja laparoskopowa i techniki endoskopowe. Być może technika miejscowego wycięcia przez odbytnicę znajdzie zastosowanie w usuwaniu niewielkich GIST o niskim stopniu agresywności o lokalizacji odbytniczej.

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

U chorych na zaawansowany 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 imatynibem w dawce 400 mg dziennie pod ścisłą kontrolą tomografii komputerowej wykonywanej co 2 miesiące. Decyzję o leczeniu operacyjnym podejmujemy w przypadkach odpowiedzi na imatynib.

TABELA 3.

Zasady leczenia chirurgicznego 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 ząbków otrzewnej).
- W przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadjuwantowe imatynibem zamiast okaleczających operacji.
- Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych.

## 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 NCCN-AFIP-AJCC (tab. 1). 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). Klasyfikacja NCCN-AFIP-AJCC 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

Rola leczenia uzupełniającego jest nadal przedmiotem kontrowersji pomimo zarejestrowania terapii uzupełniającej imatynibem po resekcji GIST o znaczącym ryzyku nawrotu na podstawie danych z badania ACOSOG Z9001 [18–19] wykazujących zmniejszenie ryzyka nawrotów choroby z 17% do 2% w ciągu pierwszego roku obserwacji, bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite. Obecnie oczekuje się na wyniki badań EORTC 62024 i *Scandinavian Sarcoma Group XVIII* oceniające stosowanie imatynibu uzupełniająco przez okres dłuższy niż rok oraz badające wpływ takiej terapii na przeżycie całkowite i czas do wtórnej oporności na imatynib. Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o największym ryzyku nawrotu choroby (powyżej 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub wielkość guza powyżej 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych [R1] lub pęknięcie guza w czasie operacji).

W oparciu o dotychczasowe wyniki badań u chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadjuwantowego imatynibem.

## LECZENIE ZAAWANSOWANYCH (NIERESEKCYJNYCH I/LUB PRZERZUTOWYCH) GIST

Nieresekcyjny lub rozsiały GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię. Rola radioterapii nie została ostatecznie ustalona. Dotychczasowe doświadczenia wynikające z paliatywnego napromieniania zmian nieresekcyjnych miejscowo (miednica mała) lub przerzutów do kości wydają się zachęcające. Do niedawna rokowanie u chorych ze zmianami nieresekcyjnymi, nawrotowymi lub przerzutami było złe (mediana przeżycia poniżej 12 miesięcy). Przełomem było wprowadzenie do praktyki klinicznej metanosulfonianu imatynibu. Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej (m.in. KIT, PDGFR), lek celowany molekularnie, skutecznie zastosowany w przewlekłej białaczce szpikowej, GIST rozsiałym i/lub nieoperacyjnym i w zaawansowanym włókniakomięśnaku guzowatym skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma protuberans*). Imatynib jest jedynym lekiem pierwszego rzutu zarejestrowanym w Polsce do leczenia chorych na GIST i powinien być z wyboru stosowany w przypadkach zaawansowanych.

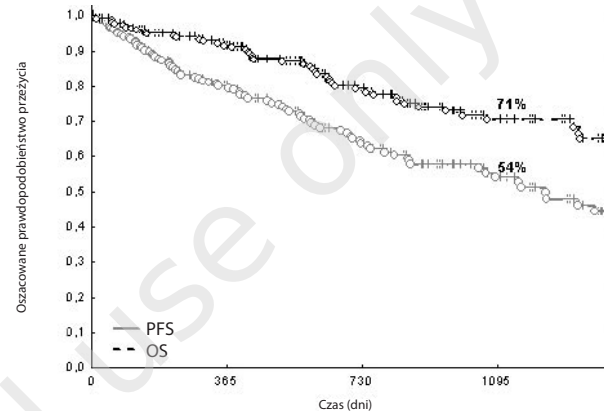
Wyniki dotychczasowych (łącznie 5) prospektywnych badań klinicznych I–III fazy w leczeniu imatynibem nieoperacyjnych lub rozsiałych GIST [5, 16, 20–22] wykazały, że:

- 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 imatynibem w przypadkach nieoperacyjnych/rozsiałych 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 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 roku [21], co stanowi blisko 4-krotne wydłużenie przeżycia 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/rozsiały GIST leczonych imatynibem [23] (ryc. 2).

RYCINA 2.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w grupie 232 chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiały GIST leczonych imatynibem w ramach Rejestru Klinicznego GIST.



Obecnie powszechnie przyjmuje się, że to jedyne skuteczne leczenie należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdyż zaprzestanie leczenia imatynibem może powodować szybką progresję choroby.

Działania niepożądane występują u większości chorych, ale zwykle w stopniu 1. lub 2. według skali WHO, i najczęściej obejmują: niedokrwistość, obrzęki (zwłaszcza tkanek oczodołów), osłabienie, biegunkę, nudności, granulocytopenię, kurcze mięśniowe i wysypkę skórą. Część objawów toksycznych może ustępować samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia, a 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 imatynibem, szczególnie podczas początkowego okresu leczenia (co 2–4 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 imatynib systematycznie, codziennie w zalecanej dawce. Podczas leczenia imatynibem należy pamiętać o jego interakcjach z wieloma innymi lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby.

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatynibem obejmują nawroty po leczeniu chirurgicznym pod postacią mnogich przerzutów do wątroby i/lub rozsiewów śródtrzewnowy oraz nieresekcyjne ogniska pierwotne i/lub wznovy miejscowe. Warunkiem niezbędnym jest rozpoznanie morfologicznie GIST z dodatnim barwieniem IHC na CD117 (tab. 4).



TABELA 4.

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatynibem.

- Rozpoznanie patologiczne GIST.
- Badanie immunohistochemiczne na CD117- dodatnie.
- Zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu za pomocą tomografii komputerowej (KT) lub rezonansu magnetycznego (MR).
- Zmiany mierzalne w badaniu KT (MR).
- Stan sprawności 0–3 według WHO.
- Zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego.
- Odpowiednia wydolność nerek i wątroby.
- Uzyskanie pisemnej zgody chorego (wymóg Narodowego Funduszu Zdrowia).
- Przestrzeganie zasad GCP (Good Clinical Practice).

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatynibu 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, żeby w przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9. genu KIT rozpoczynać terapię u chorych na zaawansowany GIST od dawki 800 mg dziennie ze względu na lepsze przeżycie wolne od progresji choroby [14, 24].

Skuteczność leczenia imatynibem monitoruje się wyłącznie na podstawie badań KT jamy brzusznej z kontrastem dożylnym i doustnym. Badanie USG nie jest przydatne do monitorowania efektów leczenia imatynibem. Pierwsze badanie KT wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia, co dwa miesiące przez pierwsze pół roku leczenia i następnie co 3–4 miesiące. U części chorych korzyść kliniczna z terapii (ang. *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 czterech miesiącach i wykonaniu (minimum) kolejnych dwóch badań kontrolnych KT. Podstawowymi ocenianymi parametrami są wielkość zmian nowotworowych (kryteria RECIST, ang. *response evaluation criteria in solid tumors* – ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych przy ocenie maksymalnie 5 zmian/narządów i maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo [25]) i ich gęstość (tzw. kryteria Choi [26]). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie zwłaszcza w odniesieniu do odróżniania stabilizacji (zahamowanie progresji) od rzeczywistej progresji, 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 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. Najszybszą ocenę odpowiedzi na leczenie można uzyskać za pomocą badań PET-CT.

## Oporność (progresja choroby) w trakcie leczenia imatynibem

W trakcie leczenia imatynibem 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 imatynib. Szacuje się, że w czasie 2–3 lat leczenia imatynibem około 40–50% chorych wykazuje cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych może mieć postać progresji ograniczonej, np. progresja jednej lub dwóch zmian przy utrzymującej się regresji pozostałych przerzutów lub pojawienie się rosnącego guzka w obrębie martwiczo zmienionego przerzutu (tzw. objaw „guzka w obrębie guza”). Przeważnie jednak obserwuje się objawy progresji wielogniskowej. U niektórych chorych można uzyskać zahamowanie progresji poprzez zwiększenie dawki imatynibu z 400 mg do 800 mg dziennie [27], co może szczególnie 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 imatynibem [28, 29]. Najczęściej wtórna oporność jest wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej (dodatkowych) mutacji KIT lub PDGFRA, która/e doprowadzają do zmiany konformacji receptora, tak że nie wiąże się on dłużej z imatynibem. Wziąwszy pod uwagę pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11. (kodujący wewnątrzkomórkową okolicę przybłonową przezbłonowego receptora KIT), zaś znacznie gorsze w eksonie 9. lub braku mutacji w genie KIT (co niekiedy wiąże się z występowaniem mutacji w genie PDGFRA, zwłaszcza D842V) [12, 29].

## Postępowanie w przypadkach progresji podczas leczenia imatynibem

W przypadkach progresji po zwiększeniu imatynibu do maksymalnej dawki 800 mg należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych drugiego rzutu. Zastosowanie tych innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11. KIT, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem. W chwili obecnej jedynym zarejestrowanym lekiem drugiego rzutu do

leczenia chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiany GIST oporny na leczenie imatynibem lub w przypadku nietolerancji imatynibu jest tyrozynowych inhibitor wielokinazowy, jabłczan sunitynibu (Sutent®), działający m.in. na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, ang. *vascular-endothelial growth factor receptor*) i FLT3 (tab. 5). Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib [30, 31] (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) [32]. Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi od 6 do 8 miesięcy [30, 31]. 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. Coraz powszechniej akceptowany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie, bez przerw), który wydaje się bardziej uzasadniony w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych [33]. Objawy uboczne w stopniu 3.–4. toksyczności są częstsze niż w przypadku leczenia imatynibem i obejmują głównie: zespół ręka-stopą, zmęczenie, neutropenię, trombocytopenię, biegunkę, nudności, zapalenie błon śluzowych, nadciśnienie tętnicze oraz niedoczynność tarczycy.

TABELA 5.

Podstawowe kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia sunitynibem.

- Rozpoznanie patologiczne GIST.
- Badanie immunohistochemiczne na CD117 dodatnie.
- Zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu za pomocą tomografii komputerowej (KT) lub rezonansu magnetycznego (MR).
- Zmiany mierzalne w badaniu KT (MR).
- Udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3.–4. stopień toksyczności).
- Stan sprawności 0–3 według WHO.
- Zachowanie prawidłowego wchłaniania z przewodu pokarmowego.

W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. nilotynib – AMN107, sorafenib, dasatynib, masatynib, AMG706, PKC412, PTK787 – rzadko bowiem występuje krzyżowa oporność między tymi lekami) lub innymi alternatywnymi lekami (np. inhibitorami HSP90, inhibitorami mTOR, inhibitorami IGFR1, inhibitorami HDAC (tab. 6). 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 imatynibem w dawce 400 mg dziennie, gdyż wiadomo, że może to znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem).

TABELA 6.

Postępowanie w przypadku progresji podczas leczenia zaawansowanego GIST imatynibem.

- W przypadku oporności wczesnej sprawdzenie rozpoznania (włącznie z diagnostyką molekularną).
- Zwiększenie dawki imatynibu 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 imatynibem (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.

## Leczenie chirurgiczne zmian resztkowych w trakcie leczenia celowanego molekularnie

Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie terapii imatynibem, a jednocześnie rosnący z czasem odsetek chorych z progresją z powodu pojawiania się wtórnych mutacji (i klinicznie późnych oporności) skłaniają do sugestii zastosowania chirurgii w celu poprawy wyników leczenia imatynibem. 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 TK (tzn. przez 4–6 miesięcy) i pod warunkiem ich resekcyjności. Proponowany przedział czasowy dla resekcji zmian resztkowych imatynibem to 6–18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia imatynibem. Odpowiada to okresowi stabilizacji choroby po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi, ale przed powstaniem wtórnej oporności na terapię celowaną. Obecnie publikowane wyniki badań wskazują na możliwość uzyskania zmian resekcyjnych w czasie leczenia imatynibem początkowo nieoperacyjnego/rozsianego GIST u około 15–24% chorych [34]. Potwierdzono, że w preparatach histopatologicznych z wyciętych zmian resztkowych (w czasie leczenia imatynibem/sunitynibem) całkowita odpowiedź patologiczna obserwowana jest niezwykle

rzadko (do 5–7% chorych). Jednocześnie wiadomo już, że konieczna jest kontynuacja leczenia imatynibem 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 imatynibem (i kontynuacji imatynibu). Opublikowane wyniki wskazują również, że nie powinno się operować chorych w przypadkach wielogniskowej progresji GIST w czasie leczenia imatynibem [34–36]. Wpływ leczenia operacyjnego na przeżycie chorych z zaawansowanymi GIST leczonych imatynibem nie jest ostatecznie ustalony.

## PODSUMOWANIE

GIST stanowią najczęstszą grupę mezenchymalnych nowotworów przewodu pokarmowego, większość przypadków wykazuje mutację genów KIT, a w części PDGFRA. Diagnostyka patologiczna opiera się na obrazie morfologicznym i wykonaniu 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 przypadku znacznego ryzyka nawrotu należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego

imatynibem. W przypadkach zmian nieoperacyjnych/rozsianych leczeniem z wyboru jest zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych – imatynibu, 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 za pomocą tomografii komputerowej jamy brzusznej z uwzględnieniem zmian wielkości i gęstości guza. W przypadku progresji sugeruje się zwiększenie dawki imatynibu 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 imatynibem oraz skuteczności innych leków celowanych molekularnie w przypadku występowania oporności w czasie leczenia imatynibem. 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](mailto: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.

## Piśmiennictwo

1. Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438: 1-12.
2. Fletcher C.D.M., Berman J.J., Corless C. et al.: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33: 459-465.
3. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kinblom J.M.: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cell of Cajal. *Am. J. Pathol.* 1998; 152: 1259-69.
4. Casali P.G., Jost L., Reichardt P., Schlemmer M., Blay J.Y.: Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20(Suppl 4): 64-7.
5. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 472-480.
6. Nilsson B., Bummig P., Meis-Kindblom J.M., Oden A., Dortok A., Gustavsson B., Sablinska K., Kindblom L.G.: Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103: 821-829.
7. Ruka W., Rutkowski P., Nowecki Z. et al.: Przeżycia chorych na rozsiany i nieoperacyjny GIST leczonych imatynibem – analiza etapowa Klinicznego Rejestru GIST. *Nowotwory – Journal of Oncology* 2005, 55: 195-199.
8. Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130(10): 1466-1478.
9. Urbańczyk K., Limon J., Korobowicz E., Chosia M., Sygut J., Karcz D., Iwanik K., Osuch J., Lasota J., Stachura J.: Gastrointestinal stromal tumors: a multicenter experience. *Pol. J. Pathol.* 2005; 56: 51-61.
10. Nowecki Z.L., Rutkowski P., Lindner B., Michej W., Ruka W.: Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, gastrointestinal stromal tumor) umiejscowione w jelicie cienkim i rozpoznawane przedoperacyjnie jako nowotwory narządu rodnego. *Gin. Pol.* 2005; 76: 855-862.
11. Debiec-Rychter M., Dumez H., Judson I. et al.: Use of c-KIT/PDGFRA 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.
12. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. et al.: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4342-49.
13. Wozniak A., Floris G., Debiec-Rychter M., Sciort R., Schoffski P.: Implications of mutational analysis for the management of patients with gastrointestinal stromal tumors and the application of targeted therapies. *Cancer Invest* 2010 [online: DOI: 10.3109/07357907.2010.494322].

14. Debiec-Rychter M., Sciort R., Le Cesne A. et al.: KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1093-103.
15. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231: 51-58.
16. Trent J.C., Benjamin R.S.: New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 386-395.
17. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Michej W., Debiec-Rychter M., Woźniak A., Limon J., Siedlecki J.A., Grzesiakowska U., Kąkol M., Osuch C., Polkowski M., Głuszek S., Żurawski Z., Ruka W.: Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 2018-27.
18. Hohenberger P., Eisenberg B.: Role of surgery combined with kinase inhibition in management of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann. Surg. Oncol.* 2010 [online: DOI 10.1245/s10434-010-1053-9].
19. DeMatteo R., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1079-104.
20. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. et al.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34.
21. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. et al.: Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 620-25.
22. Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D. et al.: 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.
23. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Debiec-Rychter M. et al.: Predictive factors for long term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J. Can. Res. Clin. Oncol.* 2007; 133: 589-97.
24. 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 1640 patients. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1247-53.
25. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 205-16.
26. Choi H., Charnsangavej C., de Castro Faria S., Tamm E.P., Benjamin R.S., Johnson M.M., Macapinlac H.A., Podoloff D.A.: CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 1619-28.
27. Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G. 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.
28. Van Glabbeke M., Verweij J., Casali P.G. et al.: 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.
29. Heinrich M.C., Corless C.L., Blanke D.C., Demetri G.D. et al.: Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 29: 4764-74.
30. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al.: 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.
31. Reichardt P., Kang Y.K., Ruka W. et al.: 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.
32. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al.: 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: 5352-59.
33. George S., Blay J.Y., Casali P.G. et al.: Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1959-68.
34. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Nyckowski P., Dziewirski W., Grzesiakowska U., Nasierowska-Guttmejer A., Krawczyk M., Ruka W.: 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.
35. Raut C.P., Posner M., Desai J., Morgan J.A., George S., Zahrieh D., Fletcher C.D., Demetri G.D., Bertagnolli M.M.: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2325-31.
36. Mussi C., Ronellenfitsch U., Jakob J., Tamborini E., Reichardt P., Casali P.G., Fiore M., Hohenberger P., Gronchi A.: Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann. Oncol.* 2010; 21: 403-8.
37. Reichardt P., Blay J.Y., von Mehren M.: Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10: 221-32.

## LISTA POZOSTAŁYCH UCZESTNIKÓW SPOTKANIA EKSPERTÓW W DNIU 9 PAŹDZIERNIKA 2010 ROKU:

Marcin Bednarek, Marek Bienioszek, Grażyna Bierzyńska-Macoszyn, Ewa Bogusławska-Strój, Elżbieta Bylina, Jacek Calik, Ewa Chmielik, Aleksander Ciechański, Bożena Cybulska-Stopa, Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz, Sebastian Fidler, Mariusz Frączek, Marek Gelej, Izabela Gładysz, Barbara Górnicka, Ewa Guz, Katarzyna Guzińska-Ustymowicz, Joanna Hołdy-Zaręba, Joanna Hudała-Klecha, Maciej Idzik, Katarzyna Iwanik, Ewa Iżycka-Świeszewska, Daniel Jajtner, Maria Jońca, Emilia Jurczewska, Michał Kąkol, Andrzej Kemon, Agnieszka Klimkowska, Ziemowit Koc, Konstanty Kolski, Jan Kulawik, Paweł Kurzawa, Michał Kwiatkowski, Janusz Legutko, Tadeusz Leśniak, Przemysław Majewski, Wanda Michej, Marek Mijal, Ewa Mikołajska, Paweł Mońka, Bartłomiej Morawski, Izolda Mrochen-Domin, Agnieszka Nowak, Tomasz Olesiński, Joanna Omyła-Staszewska, Tomasz Osiński, Jacek Pajak, Piotr Paleń, Michał Pędziwiatr, Joanna Pikiel, Barbara Radecka, Agnieszka Radowicz-Chil, Sławomir Rudzki, Monika Rychlik-Grabowska, Rafał Rylski, Marta Rzeszutko, Wojciech Rzeszutko, Tomasz Sędziak, Maciej Słodkowski, Marcin Strzałka, Jarosław Swatek, Jacek Szmeja, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Ewa Śrutek, Daria Świniuch, Tomasz Świtaj, Radosław Tarkowski, Teresa Trzcńska, Agnieszka Werewka -Maczuga, Anatol Wodołaski, Joanna Wolańska-Karut, Alina Wołoszyn, Agnieszka Woźniak, Magdalena Woźniak, Piotr Wójcik, Marek Wroński, Radosław Zapart, Konrad Zaręba, Monika Zazula, Wojciech Zegarski, Ewa Zielińska-Pajak

### **Adres korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski  
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel.: (22) 643-93-75  
fax: (22) 643-97-91  
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl