

**Mięsaki tkanek miękkich i kości oraz GIST –
relacja z konferencji naukowej:
ESMO Conference on Sarcoma and GIST,
9–10 marca 2012, Mediolan, Włochy**
Report from the ESMO Conference on Sarcoma and GIST,
9–10 March 2012, Milan, Italy

*dr n. med. Iwona Ługowska^{1,2}, dr n. med. Wirginusz Dziewirski¹,
prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski¹*

¹ *Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski*

² *Zakład Epidemiologii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
Kierownik Zakładu: dr n. med. Katarzyna Szamotulska*



STRESZCZENIE

W dniach 9–10 marca 2012 r. w Mediolanie (Włochy) odbyła się konferencja naukowo-szkoleniowa zorganizowana przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO, European Society of Medical Oncology) poświęcona mięsakom oraz nowotworom podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*). Konferencja ta organizowana jest od czterech lat, w obecnej edycji wzięło udział ponad trzysta osób zainteresowanych tematyką mięsaków. Wśród zaproszonych wykładowców byli światowi liderzy opinii z dziedziny onkologii, chirurgii, radioterapii, patologii, biologii molekularnej oraz radiologii, zajmujący się przede wszystkim zagadnieniami mięsaków i GIST. W czasie konferencji przedstawione zostały informacje dotyczące histologicznych i molekularnych aspektów mięsaków tkanek miękkich i GIST istotnych w praktyce klinicznej. Wielokrotnie zwracano uwagę na konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia mięsaków tkanek miękkich i GIST, zaprezentowano aktualne informacje na temat najnowszych rekomendacji oraz podkreślano ogromną rolę badań klinicznych i translacyjnych koniecznych w rozwoju wiedzy na temat tych nowotworów. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje ze spotkania.

SŁOWA KLUCZOWE: GIST, mięsaki, ESMO, konferencja

ABSTRACT

In 9–10 March 2012, Milan (Italy), the conference organized by the European Society for Medical Oncology (ESMO) took place. The main topic of the conference was sarcomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST). This conference has been organized since 2008 and currently there were more than three hundred attendees interested in the field of sarcomas. Among the invited speakers there were world leaders in oncology, surgery, radiotherapy, pathology, molecular biology and radiology, dealing with issues related to sarcomas and GIST. The most important topic of this conference were the histological and molecular aspects of soft tissue sarcomas and GIST, clinical management and current recommendations. It was stressed, the increasing clinical need for a multidisciplinary approach for the treatment of soft tissue sarcomas and GIST, and the important role of clinical trials and translational research. This report presents the highlights from the meeting.

KEY WORDS: GIST, sarcoma, ESMO, conference

WSTĘP

W dniach 9–10 marca 2012 r. w Mediolanie (Włochy) odbyła się konferencja naukowo-szkoleniowa zorganizowana przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO, European Society of Medical Oncology) poświęcona mięsakom oraz nowotworom podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*). Konferencja ta jest organizowana od czterech lat i w obecnej edycji wzięło udział ponad trzysta osób zainteresowanych tematyką mięsaków. Wśród zaproszonych wykładowców byli światowi liderzy z dziedziny onkologii, chirurgii, radioterapii, patologii, biologii molekularnej oraz radiologii, zajmujący się przede wszystkim zagadnieniami mięsaków i GIST. W czasie konferencji przedstawione zostały informacje dotyczące histologicznych i molekularnych aspektów mięsaków tkanek miękkich i GIST istotnych w praktyce klinicznej. Wielokrotnie zwracano uwagę na konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia mięsaków tkanek miękkich i GIST, zaprezentowano aktualne informacje na temat najnowszych rekomendacji oraz podkreślano ogromną rolę badań klinicznych i translacyjnych koniecznych w rozwoju wiedzy na temat tych nowotworów. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje ze spotkania.

POSTĘPOWANIE W MIĘSAKACH TKANEK MIĘKKICH

Mięsaki tkanek miękkich są to rzadko występujące nowotwory, które mogą powstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego. Częstość występowania mięsaków tkanek miękkich u dorosłych wynosi w Europie około 5/100 000 rocznie. Najczęściej powstają na kończynach (50%), na tułowie, w przestrzeni wewnątrztrzewnowej i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Mogą również powstawać w przewodzie pokarmowym lub jego podścielisku (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*).

Podstawą postępowania w mięsakach jest właściwe rozpoznanie histopatologiczne oraz wielodyscyplinarne podejście do chorego, przy udziale patologów, biologów molekularnych, radiologów, chirurgów, radioterapeutów oraz onkologów klinicznych. Leczenie chorych na mięsaki powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych o dużym doświadczeniu klinicznym oraz mających dostęp do wyskospecjalistycznej diagnostyki oraz możliwość leczenia w ramach badań klinicznych. ESMO zaleca, aby w przypadku podejrzenia mięsaka zawsze przeprowadzać konsultację w ośrodkach referencyjnych, dotyczy to głównie zmian nowotworowych położonych podpowięziowo i/lub o średnicy przekraczającej 5 cm (zwłaszcza o dynamicznym wzroście). W ośrodku referencyjnym powinny być konsultowane wszystkie dzieci ze zmianami mogącymi być mięsakami.

W przypadku mięsaków tkanek miękkich głównym badaniem diagnostycznym jest tomografia komputerowa i/lub rezonans magnetyczny (MRI). Przy podejrzeniu mięsaków kości podstawą jest rentgenografia (RTG). RTG uwidacznia zatarcie granic niszczenia kości, ostrogę Codmana (przerwana okostna) czy odczynny okostnowy (tak zwane spikule, charakterystyczne dla *osteosarcoma*, i odczynny cebulkowy, częściej występujące w mięsaku Ewinga). Tomografia komputerowa klatki piersiowej (w każdym przypadku) oraz ocena narządów jamy brzusznej (zwłaszcza w *liposarcoma myxoides*) pozwalają wykryć przerzuty odległe. W uzasadnionych przypadkach pomocna jest również pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Ocena lokoregionalnych węzłów chłonnych konieczna jest zwłaszcza w przypadku *synovial sarcoma*, *epithelioid sarcoma*, *alveolar soft part sarcoma*, *clear cell sarcoma*, z uwagi na wysoki odsetek zmian przerzutowych w tych podtypach nowotworów.

W celu ustalenia rozpoznania konieczne jest wykonanie biopsji. Zgodnie z zaleceniami ESMO preferowana jest biopsja igłowa (igła > 16G). W przypadku zmian poniżej 5 cm dopuszczalna jest biopsja wycinająca. Otwarta biopsja może być opcją w wybranych przypadkach klinicznych. Wykonanie biopsji powinno umożliwić usunięcie kanału po biopsji (blizny) w czasie operacji ostatecznej. W celu ustalenia rozpoznania histologicznego, oprócz standardowego barwienia histologicznego, konieczne są także badania immunohistochemiczne oraz molekularne. Zalecana jest również konsultacja dotycząca preparatów histopatologicznych w ośrodku referencyjnym. J.M. Coindre (Francja) przedstawił informacje na temat podpisu molekularnego, czyli prognostycznej klasyfikacji molekularnej mięsaków – CINSARC. CINSARC oparty jest na analizie 67 genów istotnych w patogenezie mięsaków. W analizie wieloczynnikowej potwierdzono znaczenie rokownicze CINSARC w określaniu ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. Co więcej, CINSARC może być pomocny w ustaleniu rokowania chorych na GIST, raka piersi i chłoniaki.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W MIĘSAKACH ZLOKALIZOWANYCH

Standardem leczenia wszystkich chorych na zlokalizowane mięsaki tkanek miękkich jest właściwe rozpoznanie histopatologiczne i prawidłowo przeprowadzone leczenie, przede wszystkim operacyjne. W czasie zabiegu operacyjnego należy dążyć do uzyskania marginesów wolnych od utkania nowotworowego (R0), zachowania funkcji narządu oraz prawidłowego zabezpieczenia rany. R. Grimer (Wielka Brytania) przedstawił dane dotyczące błędne postępowania w leczeniu mięsaków poza ośrodkiem referencyjnym. Okazało się, że aż 40–50% pacjentów było niewłaściwie leczonych operacyjnie z powodu mięsaków (tzw. *whoops operations*, pol.: *operacje łupu-cupu*). Błędne postępowanie zdecydo-

wanie pogorszyło rokowanie w tej grupie chorych. Zastosowanie radioterapii uzupełniającej konieczne jest w mięsakach o wysokim stopniu złośliwości, położonych podpowięziowo, o średnicy powyżej 5 cm oraz w sytuacji zabiegu operacyjnego R1 (bez możliwości dalszej radykalizacji). Radioterapia może być przeprowadzona przed operacją lub po, w wybranych przypadkach stosuje się śródoperacyjną radioterapię (IORT) lub brachyterapię. Radioterapia uzupełniająca poprawia kontrolę miejscową choroby, ale nie ma wpływu na całkowite przeżycie.

Zajęcie nowotworowe regionalnych węzłów chłonnych stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy i wymaga bardziej agresywnego podejścia terapeutycznego. Usunięcie mięsaka powinno być poprzedzone leczeniem neoadiuwantowym z radioterapią (w połączeniu z chemioterapią lub bez). Chemioterapia jest uzasadniona zwłaszcza przy potwierdzonej chemiowrażliwości podtypu histologicznego mięsaka.

W przypadku nieoperacyjnych mięsaków w pierwszej kolejności należy zastosować chemioterapię i/lub radioterapię. W. Tap (USA) przedstawił znaczenie neoadiuwantowej chemioterapii, która jest metodą niezbędną w mięsaku Ewinga i *osteosarcoma* oraz w *sarcoma synoviale*. Dr Gronchi (Włochy) prezentował wyniki randomizowanego badania klinicznego prowadzonego w grupie chorych na zlokalizowane mięsaki tkanek miękkich wysokiego ryzyka. Wykazało ono, że zastosowanie trzech cykli przedoperacyjnej chemioterapii z epirubicyną (120 mg/m²) i ifosfamidem (9 g/m²) było podobnie skuteczne jak zastosowanie pięciu cykli chemioterapii wg tego samego schematu.

R. Issels (Niemcy) zwrócił uwagę także na skuteczność izolowanej perfuzji z czynnikiem martwicy guza α (TNF- α) i melfalanem w połączeniu z hipertermią. Wyniki badania III fazy z losowym doбором chorych prowadzonego u pacjentów z mięsakami o stopniu złośliwości G2–G3, położonych podpowięziowo i o wielkości powyżej 5 cm wskazują, że zastosowanie hipertermii z chemioterapią wiązało się z poprawą kontroli miejscowej choroby oraz wydłużeniem przeżycia wolnego od nawrotu choroby.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W MIĘSAKACH W STADIUM ROZSIEWU

W leczeniu mięsaków w stadium rozsiewu stosuje się przede wszystkim paliatywną chemioterapię. W niektórych sytuacjach klinicznych możliwe jest leczenie operacyjne. Z kolei w przypadku synchronicznych, operacyjnych przerzutów odległych leczenie rozpoczyna się od chemioterapii, a po uzyskaniu minimum stabilizacji choroby i operacyjności zmian można przeprowadzić metastazektomię. Dalsze stosowanie chemioterapii po zabiegu operacyjnym zależne jest od odpowiedzi klinicznej i histologicznej nowotworu na leczenie przedoperacyjne.

Podstawowym lekiem I rzutu są antracykliny – jako monoterapia lub jako chemioterapia wielolekowa w połączeniu z ifosfamidem. Nie ma jednak jednoznacznych danych na temat wyższości polichemioterapii nad monoterapią w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia. Polichemioterapia jest preferowana w chemiowrażliwych podtypach histologicznych, zwłaszcza u chorych w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0/1). W *angiosarcoma* terapię alternatywną stanowią taksany. Imatynib jest standardem w nieoperacyjnych *dermatofibrosarcoma protuberans*. W *clear cell sarcoma* obiecujące wyniki uzyskano po zastosowaniu inhibitorów ALK.

Po niepowodzeniu chemioterapii opartej na antracyklinach (lub przy przeciwwskazaniach do ich stosowania) skutecznym lekiem jest ifosfamid – jeżeli wcześniej zastosowano ifosfamid w standardowych dawkach, opcją jest ifosfamid w wysokich dawkach (~ 14 g/m²/cykl). W *leiomyosarcoma* i *liposarcoma* (zwłaszcza w podtypie myksoidnym) skuteczną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu chemioterapii I linii jest trabektedyna. Odpowiedzi na trabektedynę obserwowano również w innych podtypach histologicznych, w tym w *sarcoma synoviale*.

R. Maki (USA) przedstawił wyniki randomizowanego badania, które wykazały wyższość gemcytabiny z docetakselem nad gemcytabiną w II linii leczenia rozsianych mięsaków. W *leiomyosarcoma* aktywność przeciwnowotworową w monoterapii mają również gemcytabina i dakarbazyna, możliwe jest również połączenie tych leków. W przypadku dalszej progresji choroby wskazana jest kwalifikacja chorych do badań klinicznych.

Prof. J.Y. Blay (Francja) zaprezentował wyniki badania PALETTE z pazopanibem w monoterapii u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (inne niż tłuszczakomięsaki) w kolejnej linii leczenia. Zastosowanie pazopanibu wydłużyło przeżycie bez progresji choroby: mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła 4,6 miesiąca (95% CI: 3,7–4,8) dla pazopanibu w porównaniu z 1,6 miesiąca (95% CI: 0,9–1,8) dla placebo, HR: 0,31; 95% CI: 0,24–0,40; p < 0,0001. Różnice pod względem całkowitego czasu przeżycia nie były znamienne statystycznie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, nudności, utrata masy ciała i nadciśnienie tętnicze.

Ten temat konferencji zakończył wykład dr. S. Patela (USA) dotyczący indywidualizacji leczenia chorych na mięsaki. W mięsakach w stadium rozsiewu uzyskano znamienne statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi przy leczeniu dostosowanym do podtypu mięsaka (CR: 20%; PR: 25%; SD > 6 miesięcy: 23%) niż w leczeniu niezależnym od podtypu mięsaka (CR: 0%; PR: 5; SD > 6 miesięcy: 10%). Znaczenie indywidualnego podejścia do mięsaków potwierdzono tak-

że w analizie wieloczynnikowej (OR: 6,32 [2,65–15,13]; HR: 0,42; $p < 0,001$). Obecnie toczy się również badanie kliniczne, w którym sprawdzana jest skuteczność chemioterapii neoadiuwantowej w leczeniu operacyjnych mięsaków tkanek miękkich z grupy wysokiego ryzyka. Jedna grupa chorych otrzymuje leczenie standardowe (antracykliny z ifosfamidem), w grupie badanej chemioterapia dostosowana jest do podtypu mięsaka. Wyniki badania spodziewane są za 4–5 lat.

Obecnie toczą się liczne badania translacyjne, które mają na celu wykrycie mutacji istotnych w patogenezie mięsaków. Trwają również badania kliniczne oceniające skuteczność inhibitorów PIK3CA, mTOR, Raf, MEK, KIT, RET, IGF-R czy EGFR w leczeniu mięsaków. Miejmy nadzieję, że w przyszłości także w leczeniu mięsaków będą szerzej stosowane leki ukierunkowane molekularnie. Badania kliniczne, zarówno komercyjne, jak i akademickie, są prowadzone dzięki międzynarodowym konsorcjom takim jak SARC (USA, Kanada, Europa) czy EUROSARC (Europa). Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie jest partnerem obu projektów.

MIĘSAKI PRZESTRZENI ZEWNĄTRZOTRZEWNEJ

Mięsaki tkanek miękkich są w około 15% zlokalizowane w przestrzeni zewnątrzotrzewnowej, z drugiej strony 1/3 nowotworów złośliwych, które powstają w przestrzeni zaotrzewnowej, to mięsaki (70% to *leiomyosarcoma* lub *liposarcoma*). Mięsaki przestrzeni zewnątrzotrzewnowej mają różnorodny przebieg kliniczny, zależnie od podtypu histologicznego i stadium zaawansowania. Zgodnie z zaleceniami ESMO podstawą diagnostyki jest biopsja gruboigłowa, w wybranych sytuacjach klinicznych dopuszczalna jest również biopsja otwarta. Podstawą leczenia jest radykalne usunięcie zmian nowotworowych en bloc wraz z narządami sąsiednimi. Z uwagi na brak danych naukowych z randomizowanych badań klinicznych, podstawą tworzenia standardów postępowania ESMO są doświadczenia własne ośrodków referencyjnych oraz analizy retrospektywne. Od 2011 r. prowadzone jest badanie randomizowane porównujące zastosowanie leczenia operacyjnego z leczeniem operacyjnym wraz z radioterapią uzupełniającą. Jest ono realizowane w ramach projektu EUROSARC, a jego wyniki będą znane za 4 lata. Obecnie ESMO zaleca następujące opcje terapeutyczne w leczeniu chorych na mięsaki przestrzeni zewnątrzotrzewnowej: zabieg operacyjny en bloc, dopuszczalne jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii, chemioterapii lub radiochemioterapii. W uzasadnionych

przypadkach klinicznych skuteczna jest także regionalna hipertermia z chemioterapią.

MIĘSAKI KLATKI PIERSIOWEJ ORAZ OKOLIC GŁOWY I SZYI

Postępowanie w mięsakach klatki piersiowej oraz okolic głowy i szyi zaprezentowali prelegenci z Włoch: P. Collini, M. Guzzo, A. Ferrari i U. Pastorino. Do najczęstszych podtypów mięsaków tych okolic zaliczyli oni: *synovial sarcoma*, *solitary fibrous tumour*, *hemangioendothelioma* i *desmoplastic small round cell tumour*. Zwrócili też szczególną uwagę na diagnostykę różnicową i konieczność wykluczenia najczęściej występujących nowotworów tej okolicy, tj. raka płuca, *mesothelioma* i przerzutów innych nowotworów do płuc. Mięsaki okolic głowy i szyi stanowią około 10% mięsaków i 1% wszystkich nowotworów tej okolicy. 35% mięsaków głowy i szyi rozwija się w wieku dziecięcym. Postępowanie jest identyczne jak w innych mięsakach, przy czym szczególny nacisk kładzie się na leczenie rekonstrukcyjne. Sytuacją szczególną są mięsaki piersi, które można podzielić na mięsaki wywołane radioterapią klatki piersiowej oraz mięsaki niezwiązane z radioterapią. Przebieg kliniczny mięsaków piersi zależy od podtypu histologicznego, tzn. *angiosarcoma* ma bardziej agresywny przebieg niż inne typy histologiczne, natomiast złośliwe guzy liściaste (*malignant phyllodes tumours*) w ponad 20–30% dają przerzuty odległe. Podobnie jak w innych rzadko występujących nowotworach ustalenie rekomendacji opiera się na opinii panelu ekspertów oraz na badaniach retrospektywnych. Według zaleceń ESMO podstawą postępowania jest operacyjne usunięcie ognisk nowotworu. Preferowane są zabiegi operacyjne oszczędzające pierś z uzupełniającą radioterapią. Czynnikiem wpływającym na decyzję kliniczną są: wielkość guza, możliwość radykalnego usunięcia zmiany oraz brak przeciwwskazań do radioterapii. W przypadku *angiosarcoma* gruczołu piersiowego preferowanym zabiegiem jest mastektomia z usunięciem powięzi oraz radioterapią pooperacyjną. Jest to uwarunkowane dużym ryzykiem nawrotów miejscowych w tym nowotworze. Limfadenektomia jest wykonywana w przypadku klinicznego zajęcia nowotworowego węzłów chłonnych. Nadal nie ma konsensusu w kwestii leczenia uzupełniającego chemioterapią. ESMO zaleca indywidualizację leczenia, zależnie od rozpoznania histopatologicznego, stadium zaawansowania i ryzyka nawrotu choroby.

MIĘSAKI MACICY

Mięsaki macicy rozpoznaje się u pacjentów w każdym wieku, najczęściej są one zlokalizowane w trzonie. Zaliczamy do nich:

leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, undifferentiated endometrial sarcomas (tzw. homologiczne) oraz *rhabdomyosarcoma, sarcoma botryoides, liposarcoma* (tzw. heterologiczne). Do postaci mieszanych zalicza się *mixed mesodermal sarcoma* i *carcinosarcoma*.

Podstawą leczenia jest histerektomia, korzyść kliniczna salpingo-owariektomii nadal nie została ustalona. Wyjątek stanowią mięsaki endometrium, w których obustronna salpingo-owariektomia jest zasadna z uwagi na hormonalną wrażliwość tych nowotworów. W mięsakach endometrium zalecana jest limfadenektomia, z uwagi na częstsze zajęcie nowotworowe węzłów chłonnych. W *leiomyosarcoma* i mięsakach niezróżnicowanych o wysokim stopniu złośliwości kluczowa jest histerektomia, a w przypadku makroskopowej obecności przerzutów zalecana jest limfadenektomia z obustronną salpingo-owariektomią.

Leczenie mięsaków podścieliskowych endometrium w stadium rozsiewu polega na terapii hormonalnej progestagenami, analogami GnRH oraz inhibitorami aromatazy. Przeciwwskazany jest tamoksyfen, jak również hormonalna terapia zastępcza zawierająca estrogeny. W przypadku izolowanych, operacyjnych przerzutów odległych należy wykonać metastazektomię.

Przy *leiomyosarcoma*, niezróżnicowanych mięsakach endometrium i mięsakach heterogennych postępowanie jest podobne jak w mięsakach tkanek miękkich. Zalecenia terapeutyczne w *carcinosarcoma* (złośliwe guzy mieszane z komórek Müllera) są identyczne jak w nowotworach nabłonkowych macicy.

DESMOID/AGRESYWNA FIBROMATOZA (FA)

Informacje przedstawione podczas sesji poświęconej desmoidom/agresywnej fibromatozie (FA) były przede wszystkim podsumowaniem obecnego stanu wiedzy na temat tych nowotworów. Poniżej podsumowano prezentacje A. Lazara (USA), S. Schützego (USA) i S. Bonvalot (Francja).

Desmoid (*desmoid tumor*, FA, *aggressive fibromatosis*) jest rzadko występującym nowotworem o miejscowej złośliwości z tendencją do nawracania. Częstsze występowanie FA obserwuje się u kobiet niż u mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada na wiek 25–35 lat. Do czynników ryzyka zachorowania należą zespół Gardnera (10–20-proc. ryzyko zachorowania), uraz i ciąża. Cechą charakterystyczną FA jest naciekanie okolicznych tkanek, przy braku występowania przerzutów odległych. Histologicznie FA jest monoklonalną proliferacją fibroblastów, a na poziomie molekularnym stwierdza się obecność mutacji w genie β -kateniny (*CTNNB1*) czy w genie *APC* (*adenomatous polyposis coli*). Wyróżnia się trzy podgrupy FA w zależności od lokalizacji: 1) o lokalizacji pozabrzusznej (najczęściej występująca u dzieci; w okolicy ramion,

klatki piersiowej oraz głowy i szyi), 2) o lokalizacji w ścianie jamy brzusznej (najczęściej związana z ciążą) i 3) wewnątrzbrzuszne (głównie w miednicy, najczęściej związana z zespołem Gardnera). Obserwuje się różnorodny przebieg kliniczny FA: od agresywnego, poprzez długie okresy stabilnej choroby, po nawet spontaniczną regresję. Z tego względu leczenie chorych powinno być zindywidualizowane. Podstawą jest zachowanie jak najwyższej jakości życia pacjentów i możliwie najskuteczniejszej kontroli choroby. Ścisła obserwacja może być najbardziej odpowiednim sposobem postępowania w grupie chorych bezobjawowych. FA o lokalizacji w okolicy głowy i szyi mogą powodować powikłania zagrażające życiu i często wymagają bardziej agresywnego podejścia.

Możliwości leczenia FA obejmują: leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia), leczenie systemowe (chemioterapia, leczenie hormonalne lub leczenie ukierunkowane molekularnie), w wybranych przypadkach obserwację. Jediną możliwością wyleczenia jest operacyjne usunięcie zmiany z marginesem zdrowych tkanek (resekcja R0). Nieradykalny zabieg operacyjny skutkuje wznową miejscową chorobą. Przy braku możliwości radykalnej resekcji konieczne jest zastosowanie leczenia adiuwantowego. Radioterapia pooperacyjna zmniejsza częstość nawrotów miejscowych, jeżeli zabieg operacyjny był nieradykalny (R1, R2). Schemat drzewa decyzyjnego postępowania w FA zaprezentowany przez A. Lazara (USA) umieszczono na rycinie 1.

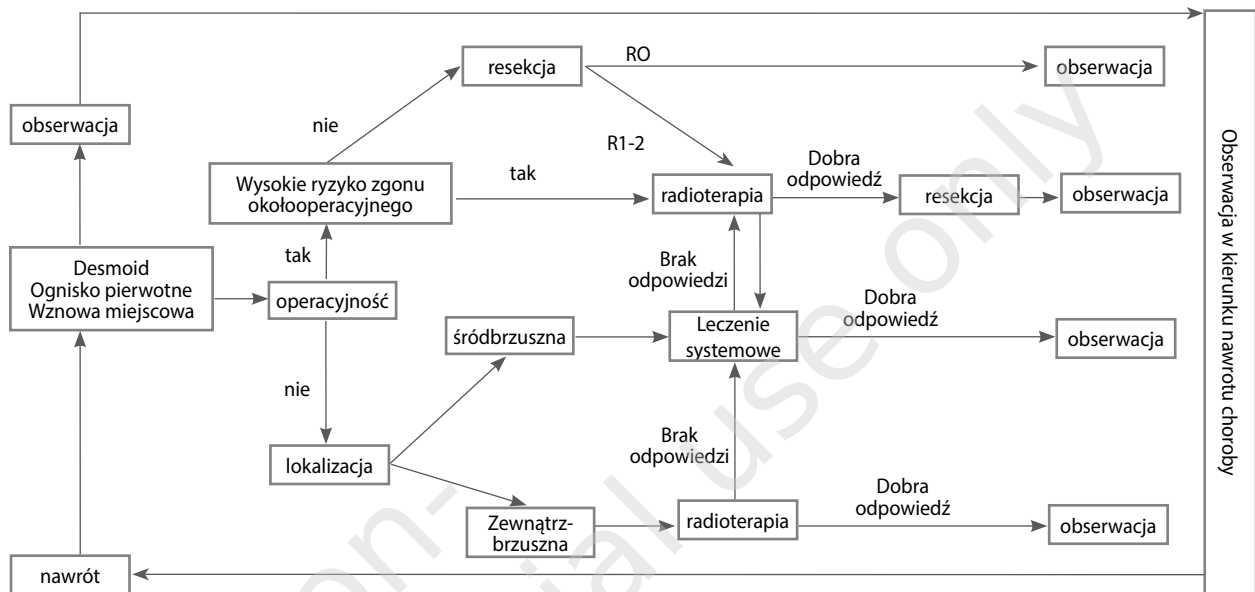
Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ESMO w leczeniu systemowym FA zastosowanie mają: terapia hormonalna z tamoksyfenem lub analogami GnRH i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Stosuje się również niskie dawki chemioterapii (program z metotreksatem i winblastyną/winorelbina). Do leków ukierunkowanych molekularnie aktywnych w FA zalicza się imatynib.

NOWOTWORY PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) to najczęstsze mezenchymalne nowotwory zlokalizowane przede wszystkim w przewodzie pokarmowym. GIST wywodzą się ze śródmiąższowych komórek Cajala lub ich prekursorów i są to w większości komórki wrzecionowate (70–80%), o typie komórek nabłonka (20–30%) lub nowotwór może mieć postać mieszaną (10%). Rozpoznanie GIST opiera się na ocenie morfologicznej i immunohistochemicznej (CD117 i/lub DOG-1). Podjęcie właściwej decyzji klinicznej wymaga określenia stadium zaawansowania choroby, wykonania analizy mutacji genów *KIT* i *PDGFRA* oraz oceny ryzyka progresji choroby w oparciu o następujące czynniki: wielkość i lokalizację zmia-

RYCINA 1.

Schemat drzewa decyzyjnego w FA wg A. Lazara (USA).



ny, indeks mitotyczny (liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu [HPF]), pęknięcie guza przed operacją lub w jej trakcie oraz radykalność operacji. Podstawą leczenia GIST jest leczenie operacyjne, natomiast w przypadku rozsiewu choroby kluczowe jest zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatynib, sunitynib). U chorych, u których wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego wiązało się ze znacznymi powikłaniami, wskazane jest przedoperacyjne leczenie imatynibem.

J. Fletcher (USA) prezentował informacje na temat mikro-GIST (*minute-GIST tumourlets* GIST, śródmiażdżowy rozrost komórek Cajala [ICC]). Mikro-GIST to niewielkie ogniska GIST (od 0,2 mm do 20 mm), które mogą towarzyszyć klinicznie jawnej chorobie lub zostać znalezione przypadkowo w czasie zabiegów endoskopowych. W większości przypadków są to pojedyncze zmiany, ale w około 30% może być to proces wielogniskowy. Cechą charakterystyczną mikro-GIST są komórki wrzecionowate ze zwapnieniami oraz mutacja w genie *KIT*. Jak do tej pory nie do końca wiadomo, w jaki sposób dochodzi do ewolucji mikro-GIST do GIST, dlatego większość mikro-GIST to zmiany mogące poddawać się inwolucji, a które z mikro-GIST przekształcają się GIST. Zatem postępowanie w tej grupie chorych to przede wszystkim ścisła obserwacja (W&W, *watch and wait policy*) lub operacyjne usunięcie. Zabieg operacyjny jest wskazany, gdy zmiana znajduje się w odcybie lub okolicy okołoodbytniczej, w przypadku jej wzrostu lub wystąpienia objawów choroby. Postępowaniem w sytuacji przypadkowego stwierdzenia guzka/ów o wielkości

powyżej 2 cm (w każdej lokalizacji) jest biopsja lub wycięcie, ponieważ pozostawienie takiej zmiany wiąże się z wysokim ryzykiem dalszego rozwoju GIST.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU GIST W STADIUM ZLOKALIZOWANYM

Podstawą leczenia GIST w stadium zlokalizowanym jest całkowite chirurgiczne usunięcie nowotworu z marginesem 1–2 cm zdrowych tkanek. Limfadenektomia nie jest konieczna, ponieważ przerzuty GIST do węzłów chłonnych występują bardzo rzadko. Bez względu jednak należy unikać śródoperacyjnego uszkodzenia nowotworu, ponieważ pęknięcie guza niesie za sobą bardzo wysokie ryzyko rozsiewu śródtrzewnowego i znacząco pogarsza rokowanie chorych.

Jeśli operacja R0 nie jest możliwa lub jeżeli na skutek zabiegu może dojść do znacznego okaleczenia pacjenta, zaleca się przedoperacyjne zastosowanie imatynibu (wyjątek stanowią chorzy z pierwotną opornością na imatynib, czyli z mutacją genu *PDGFRA D842V*). Po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi nowotworu, do której dochodzi zwykle po 6–12 miesiącach, należy operacyjnie usunąć ognisko nowotworu. Badania PET lub PET CT/MRI mogą być szczególnie pomocne we wczesnej ocenie odpowiedzi na leczenie. W przypadku operacji R1 należy rozważyć ponowny zabieg operacyjny.

Prof. P. Reichardt (Niemcy) przedstawił wyniki badania klinicznego z losowym doбором chorych, przeprowadzonego na 400 pacjentach po leczeniu operacyjnym GIST o dużym ryzyku, u których zastosowano imatynib w leczeniu adiuwant-

wym w dawce 400 mg/24 h p.o. Kryteria włączenia do badania były następujące: potwierdzony histologicznie GIST z dodatnim odczynem immunohistochemicznym CD117 (KIT) oraz obecność przynajmniej jednego z czynników ryzyka nawrotu choroby według zmodyfikowanych kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, National Institutes of Health), tj. guz powyżej 10 cm i indeks mitotyczny powyżej 10 mitoz/50 HPF, guz powyżej 5 cm przy indeksie mitotycznym powyżej 5 mitoz/50 HPF lub pęknięcie guza przed zabiegiem operacyjnym lub w jego trakcie. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali imatynib przez rok, w grupie badanej leczenie trwało 3 lata. Potwierdzono znamienne statystycznie korzyść z zastosowania leczenia imatynibem przez trzy lata – uzyskano poprawę przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS, *Relapse Free Survival*) z 47,9% do 65,6% (*hazard ratio* [HR]: 0,46; 95% CI: 0,32–0,65; $p < 0,001$) oraz przeżycia całkowitego (OS, *Overall Survival*) z 81,7% do 92,0% (HR: 0,45; 95% CI: 0,22–0,89; $p = 0,02$). Leczenie imatynibem było zwykle dobrze tolerowane, większość zanotowanych działań niepożądanych występowała z niewielkim nasileniem, tj. w stopniu 1. lub 2. wg kryteriów toksyczności (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Do najczęstszych należały: niedokrwistość, nudności, obrzęki (głównie wokół oczu) i osłabienie. Prof. P. Reichardt zwrócił uwagę na fakt, że z pewnością niektórzy pacjenci mogliby również odnieść korzyść z leczenia imatynibem trwającego dłużej niż 3 lata, ale ta hipoteza wymaga prowadzenia dalszych badań z randomizacją.

Obecne zalecenia ESMO podają, że leczenie pacjentów z GIST to przede wszystkim leczenie operacyjne, natomiast w sytuacji wysokiego ryzyka nawrotu choroby należy zastosować imatynib w dawce 400 mg p.o. przez 3 lata. Wyjątkiem jest stwierdzenie w usuniętym GIST mutacji *PDGFRA* w eksonie 18 (D842V) z uwagi na wysokie ryzyko oporności na imatynib.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU GIST W STADIUM ZAAWANSOWANYM

Chorzy na GIST w stadium miejscowo zaawansowanym lub nieoperacyjnym oraz, u których doszło do przerzutów odległych, jako leczenie I rzutu powinni otrzymać imatynib. Standardowa dawka wynosi 400 mg/24 h, w przypadku obecności mutacji w eksonie 9 *KIT* uzyskano wyższy odsetek przeżyć bez progresji choroby po zastosowaniu wyższej dawki imatynibu, tj. 800 mg/24 h. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności. Po rozpoczęciu leczenia pacjent powinien być informowany o konieczności codziennego przyjmowania leku, o możliwych interakcjach z innymi lekami i żywnością oraz postępowaniu

w przypadku wystąpienia działań niepożądanych imatynibu. Konieczne jest ścisłe monitorowanie odpowiedzi na leczenie w badaniu klinicznym oraz w badaniach obrazowych. Na podstawie retrospektywnych danych wykazano, że gorsze rokowanie mają chorzy z suboptymalnym stężeniem imatynibu w surowicy. Jednak z uwagi na brak prospektywnych badań, zgodnie z zaleceniami ESMO, obecnie nie jest rekomendowane monitorowanie stężenia leku i dostosowywanie dawki do wyniku badania.

U chorych, u których uzyskano satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie imatynibem ogniska pierwotnego i/lub zmian przerzutowych i osiągnięto ich operacyjność, należy przeprowadzić zabieg operacyjny.

W przypadku progresji choroby, a także obecności nowego guzka w guzie nowotworowym ESMO zaleca zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg/24 h. W przypadku dalszej progresji lekiem z wyboru jest sunitynib. Zastosowanie sunitynibu istotnie statystycznie zwiększyło odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby. W przypadku dalszej progresji choroby należy zaproponować udział w badaniu klinicznym oceniającym nowe metody leczenia. Obiecujące wyniki uzyskano po zastosowaniu regorafenibu – inhibitora wielokinazowego (m.in. białka *KIT* i płytkopochodnego czynnika wzrostu [*PDGFR*, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor*]). Na spotkaniu przedstawiono także wstępne, ale negatywne wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność leczenia imatynibem i leczenia nilotynibem. Wykazały one znamienne wyższą skuteczność imatynibu w leczeniu I linii pacjentów chorych na GIST w stadium rozsiewu lub miejscowo zaawansowanym.

PODSUMOWANIE

Na tegorocznej konferencji naukowo-szkoleniowej zorganizowanej przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO) podkreślano zasadność leczenia chorych na mięsaki i GIST w ośrodkach referencyjnych, gdzie możliwe jest najwłaściwsze postępowanie, zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Ważną informacją okazało się znaczenie podpisu molekularnego mięsaka (czyli CINSARC), który jest pomocny w określaniu ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. W leczeniu neoadiuwantowym operacyjnych mięsaków o wysokim stopniu złośliwości wystarczające jest zastosowanie trzech cykli przedoperacyjnej chemioterapii z epirubicyną i ifosfamidem zamiast pięciu, natomiast w adiuwantowym leczeniu GIST lepsze wyniki możemy uzyskać dzięki podawaniu imatynibu przez 3 lata niż przez rok. Coraz większą rolę przypisuje się izolowanej perfuzji z chemioterapią i hipertermią. Co więcej, w kolejnych liniach leczenia rozsianych mięsaków tkanek miękkich może być skuteczny

pazopanib w monoterapii (wyniki badania PALETTE). Jednak przyszłość leczenia mięsaków to przede wszystkim indywidualizacja leczenia i dostosowanie go do podtypu mięsaka, a także poszerzanie wskazań do leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Ze względu na rzadkość występowania mięsaków postęp w leczeniu tej grupy nowotworów możliwy jest dzięki intensywnej

współpracy wielośrodkowej (np. projekty SARC i EURO-SARC).

Podziękowania

Dr Iwona Ługowska oraz dr Wirgiliusz Dziewirski składają podziękowania firmie NOVARTIS za umożliwienie uczestniczenia w konferencji.

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:

dr n. med. Iwona Ługowska
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-787 Warszawa
tel.: (22) 564-20-60
e-mail: iwonalugowska@coi.pl