

Leczenie operacyjne powikłań terapii molekularnie celowanej zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Piotr Rutkowski¹, Zbigniew I. Nowecki¹, Wirginus Dzięwirski¹,
Janusz A. Siedlecki², Urszula Grzesiakowska³, Włodzimierz Ruka¹

Wstęp. Celem tego badania była ocena częstości występowania i wyników operacyjnego leczenia powikłań związanych z nowotworem/leczeniem w trakcie terapii molekularnie celowanej zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Materiał i metody. Analizie poddano operacje w trybie pilnym u chorych na nieoperacyjne/przerzutowe GIST, leczonych w 1-szej linii imatinibem – IM (grupa I: 232 chorych; mediana okresu obserwacji 31 miesięcy) i w 2-giej linii sunitynibem – SU (grupa II: 43 chorych; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy).

Wyniki. W grupie I - 3 chorych (1,3%) poddano leczeniu operacyjnemu w trybie pilnym z powodu powikłań związanych z nowotworem/leczeniem: w 1 przypadku z powodu krwawienia z pękniętego guza wątroby (1 miesiąc po rozpoczęciu IM) i w 2 przypadkach z powodu perforacji jelita w miejscu nowotworu z następowym ropniem śródtrzewnym (w 2 miesiące po rozpoczęciu IM). W grupie II - 4 chorych (9,5%) poddano leczeniu operacyjnemu w trybie pilnym z powodu powikłań związanych z nowotworem/leczeniem: w 3 przypadkach z powodu perforacji jelita w miejscu guza nowotworowego (w 2 dni, 20 dni i 10 miesięcy po rozpoczęciu SU) i w 1 przypadku z powodu krwawienia śródtrzewnego w związku z pękniętym, martwiczym guzem nowotworowym (3,5 miesiąca po rozpoczęciu SU; potwierdzona mutacja w eksonie 9 KIT). IM ponownie włączono do leczenia po 5-8 dniach, zaś SU po 12-18 dniach po leczeniu operacyjnym.

Wnioski. Leczenie operacyjne w trybie pilnym z powodu powikłań choroby nowotworowej lub terapii w czasie leczenia imatinibem zaawansowanych GIST jest rzadkie. Częstość operacji w trybie pilnym podczas terapii sunitynibem wydaje się być większa niż w trakcie terapii 1-szej linii, co może wiązać się z bardziej zaawansowanymi/opornymi na leczenie zmianami nowotworowymi lub bezpośrednim mechanizmem działania sunitynibu, łączącym aktywność cytotoksyczną i antyangiogenną. Może to prowadzić do gwałtownych odpowiedzi nowotworu na leczenie. Leczenie celowane molekularnie chorych na GIST powinno zawsze być prowadzone we współpracy z doświadczonym chirurgiem onkologiem. Jest prawdopodobne, że leczenie chirurgiczne powikłań będzie stanowiło jedno z głównych wyzwań chirurgii onkologicznej nadchodzącej ery molekularnie celowanego leczenia nowotworów litych.

Emergency surgery due to complications during molecular targeted therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Aim. The aim of the study was to assess the frequency and results of disease/treatment-related emergency operations during molecular targeted therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

Methods. We analyzed emergency operations in patients with metastatic/inoperable GISTs treated with 1st-line imatinib – IM (group I: 232 patients; median follow-up time 31 months) and 2nd-line sunitinib – SU (group II: 43 patients; median follow-up 13 months; 35 patients in trial A6181036) enrolled into the Polish Clinical GIST Registry.

Results. In group I 3 patients (1.3%) underwent emergency surgery due to disease/treatment related complications: one due to bleeding from a ruptured liver tumor (1 month after IM onset) and two due to bowel perforation on the tumor

¹ Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości

² Zakład Biologii Molekularnej

³ Zakład Radiodiagnostyki

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

Wstępne wyniki niniejszego badania zostały przedstawione w postaci wystąpienia ustnego podczas 61. Dorocznego Sympozjum Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w dniach 13-16 marca 2008 r. w Chicago w Stanach Zjednoczonych oraz na XV. Konferencji Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.

with subsequent intraperitoneal abscess (both 2 months after IM onset). IM was restarted 5-8 days after surgery and no complications in wound healing were observed.

In group II 4 patients (9.5%) underwent emergency operations due to disease/treatment related complications: three due to bowel perforations on the tumor (2 days, 20 days and 10 months after SU onset; 1 subsequent death) and one due to intraperitoneal bleeding from ruptured, necrotic tumor (3.5 months after SU start). SU was restarted 12-18 days after surgery and no complications in wound healing were observed.

Conclusions. Emergency operations associated with disease or therapy during imatinib treatment of advanced GISTs are rare. The frequency of emergency operations during sunitinib therapy is considered to be higher than during first line therapy with imatinib which may be associated with more advanced and more resistant disease or to the direct mechanism of sunitinib action, i.e. combining cytotoxic and antiangiogenic activity and thus leading to dramatic tumor response. Molecular targeted therapy in GISTs should always be conducted in cooperation with an experienced surgeon.

Słowa kluczowe: imatynib, sunitynib, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, leczenie chirurgiczne

Key words: imatinib, sunitinib, gastrointestinal stromal tumor, emergency, surgery

Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumours* – GIST) są obecnie uznawane za najczęstsze nowotwory mezenchymalne występujące w przewodzie pokarmowym. Postępy w zakresie znajomości mechanizmów molekularnych patogenezы GIST doprowadziły do powstania metody leczenia, która stała się modelem terapii celowanej w onkologii [1-3]. Wprowadzenie do leczenia metanosulfonianu imatynibu, drobnocząsteczkowego selektywnego inhibitora kinaz tyrozynowych, w tym receptora czynnika wzrostowego komórek pnia (KIT, CD117), BCR/ABL oraz receptorów dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFRs), zrewołucjonizowało leczenie zaawansowanych przypadków. Kilka badań klinicznych potwierdziło bezprecedensową skuteczność imatynibu w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych postaci CD117-immunopozytywnych GIST [4-10]. W 70-85% przypadków chorych leczonych imatynibem udaje się uzyskać znaczącą kontrolę choroby. Leczenie imatynibem jest zazwyczaj dobrze tolerowane, chociaż obserwuje się lekkie lub średnio nasilone objawy uboczne. Jednakże podczas dłuższej obserwacji u znacznego odsetka chorych może dojść do oporności na imatynib oraz do progresji choroby [5, 10, 11]. W związku z tym wprowadzono do leczenia alternatywny lek, który umożliwi leczenie w przypadku oporności na imatynib. Jabłczan sunitynibu, doustny, wielokierunkowy inhibitor kinaz tyrozyny, działający na KIT, PDGFRs, receptory czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (VEGFRs), FMS-podobną kinazę-3 tyrozyny (FLT3), receptor czynnika stymulującego kolonie 1 (CSF-1R) oraz receptor neurotroficznego czynnika wywodzącego się z linii komórkowej gleju (RET) jest pierwszym zarejestrowanym międzynarodowo lekiem stosowanym w GIST opornych na imatynib lub u chorych wykazujących nietolerancję imatynibu [12]. W toku badań II/III fazy wykazano znamienne przeciwnowotworowe i antyangiogenne działanie sunitynibu, w wyniku którego obserwowano kliniczną korzyść u 60% chorych na GIST [13]. Sunitynib jest dość dobrze tolerowany, chociaż jego stopień toksyczności jest bardziej nasilony niż w przypadku imatynibu.

Jednym z zagadnień poruszanych w toku oceny terapii celowanych z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (ITK) jest znaczenie leczenia chirurgicznego. Istnieją trzy obszary dla leczenia chirurgicznego w toku terapii GIST z zastosowaniem ITK. Pierwszy to usunięcie zmian resztkowych, które pozostały po leczeniu imatynibem po uprzedniej odpowiedzi na leczenie. Takie działanie może, teoretycznie, wydłużyć okres remisji. W piśmiennictwie można znaleźć kilka prac przedstawiających grupy chorych leczonych operacyjnie w trakcie terapii imatynibem [14-19]. Jednak zgodnie z konsensusem Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) leczenie chirurgiczne w trakcie terapii imatynibem traktowane jest nadal jako postępowanie eksperymentalne [20]. Drugi obszar leczenia chirurgicznego to usunięcie guza nowotworowego w fazie progresji choroby, celem przełamania oporności na terapię ITK. I wreszcie podstawowe wskazanie, jakim jest „standardowe” leczenie chirurgiczne, wymuszone powikłaniami podczas terapii ITK, takimi jak krwawienie z przewodu pokarmowego, niedrożność przewodu pokarmowego lub ropień. Powikłania te mogą wynikać w części z progresji choroby, a w części z dramatycznego efektu wywieranego przez ITK w guzach cechujących się nadmierną odpowiedzią.

Celem niniejszej pracy była ocena częstości i wyników leczenia operacyjnego powikłań związanych z nowotworem/leczeniem, które wystąpiły w trakcie molekularnie celowanej terapii zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Materiał i metody

Zgromadzono dane dotyczące 232 chorych leczonych imatynibem z powodu nieoperacyjnych/przerzutowych CD117+ GIST w okresie od września 2001 r. do października 2006 r. (grupa I) oraz 43 chorych leczonych sunitynibem z powodu zaawansowanego, opornego na imatynib, GIST CD117(+) i/lub braku tolerancji imatynibu w okresie od października 2005 r. do lipca 2007 r. (grupa II). Dokładna charakterystyka kliniczna i histopatologiczna została przedstawiona w Tabeli I. W grupie I było 129 mężczyzn i 103 kobiety (zakres wieku w momencie włączenia terapii imatynibem: 16-89 lat, mediana: 56 lat). W grupie II było 20 mężczyzn i 23 kobiety (zakres wieku w momencie włączenia terapii sunitynibem: 18-73 lata; mediana 50 lat). Wszyscy

Tab. I. Charakterystyka chorych na zaawansowany (nieoperacyjny i/lub przerzutowy) GIST, leczonych za pomocą imatynibu (I) i zaawansowanych (opornych na imatynib lub wykazujących nietolerancję imatynibu) przypadków leczonych za pomocą sunitynibu (II)

Cechy kliniczno-patologiczne		Grupa I - imatynib No [%]	Grupa II - sunitynib No [%]
		232	43
Wiek [lata] w chwili rozpoznania	Mediana (zakres)	55 lat (9–89)	50 lat (18–73)
Płeć	Kobiety	103 (44%)	23 (46%)
	Mężczyźni	129 (56%)	23 (54%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu	Żołądek	77 (33%)	14 (33%)
	Dwunastnica	8 (4%)	1 (2%)
	Jelito cienkie	100 (43%)	21 (49%)
	Jelito grube/odbytnica	21 (9%)	0 (0%)
	Inne lub śródotrzewnowo przy nieznanym punkcie wyjścia	26 (11%)	7 (16%)
Liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu w guzie pierwotnym	Mediana (zakres)	15 (0-200)	15 (0-200)
	≤5	53 (23%)	9 (21%)
	6-10	39 (17%)	7 (16%)
	>10	106 (46%)	20 (47%)
	Brak danych	34 (15%)	7 (16%)
Stan mutacyjny pierwotnego guza	Mutacja w eksonie 11 <i>KIT</i>	56* (62%)	20* (61%)
	Inny genotyp	34* (38%)	11* (39%)
Początkowy stan zmian chorobowych kwalifikowanych do leczenia	Nawrót choroby	128 (55%)	128 (55%)
	Klinicznie jawnie złośliwe	104 (45%)	104 (45%)
Wyjściowy stan sprawności wgWHO score	Zły ≥2	52 (22%)	14 (33%)
	Dobry <2	149 (64%)	29 (67%)
	Brak danych	31 (14%)	0 (0%)

* stan mutacji był znany w 90 przypadkach w grupie I i 33 przypadkach w grupie II.

chorzy zostali włączeni do prowadzonego prospektywnie polskiego Rejestru Klinicznego GIST.

Kryteria rozpoczęcia leczenia imatynibem/sunitynibem obejmowały: 1) histopatologiczne rozpoznanie GIST, 2) dodatni wynik barwienia w kierunku KIT (CD117) – przeciwciała poliklonalne DAKO, Carpintier, CA), 3) obecność przerzutów lub zmian nieoperacyjnych (nieoperacyjność potwierdzano w toku laparotomii zwiadowczej na podstawie decyzji zespołu wielospecjalistycznego), 4) zmiany mierzalne w badaniu tomografii komputerowej, 5) stan sprawności według WHO na poziomie ≤3, 6) brak innego leczenia przeciwnowotworowego oraz 7) zadowalająca wydolność nerek i wątroby. Dodatkowo wszyscy chorzy leczeni sunitynibem (jako terapią drugiego rzutu) musieli mieć potwierdzoną oporność na imatynib lub brak tolerancji imatynibu.

Wszyscy chorzy (z wyjątkiem ośmiu, włączonych do badania 62005 EORTC) otrzymywali imatynib w dawce początkowej 400 mg/dzień. Ośmiu chorych uczestniczących w badaniu 62005 EORTC otrzymywało imatynib w dawce 800 mg/dzień. Sunitynib podawano początkowo w dawce 50 mg/dzień w cyklach 6-tygodniowych, składających się z 4 tygodni podawania leku i 2 tygodni bez leku; dopuszczano dalszą redukcję dawek do 37,5 mg/dzień lub 25 mg/dzień. Trzydziestu pięciu chorych leczonych sunitynibem zostało włączonych do badania klinicznego firmy Pfizer A6181036, ale sponsor badania nie miał żadnego wpływu na przedstawiane przez nas wyniki niniejszej analizy. Analizę mutacji *KIT* (eksony 9, 11, 13 i 17) oraz *PDGFR-alfa* (eksony 12 i 18) przeprowadzono we wszystkich dostępnych przypadkach, wykorzystując DNA wyizolowane z blozków parafinowych lub świeżo mrożonej tkanki guza, zgodnie z opisaną wcześniej techniką postępowania [21]. Obiektywna odpowiedź GIST na

leczenie imatynibem/sunitynibem była oceniana za pomocą seryjnie wykonywanych badań spiralnej tomografii komputerowej z kontrastem.

Wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na leczenie inhibitorami kinaz tyrozyny oraz na ewentualne leczenie chirurgiczne. Badania prowadzone z imatynibem i sunitynibem uzyskały zgodę komisji etycznej, zgodnie z zasadami *Good Clinical Practice*.

Wszyscy chorzy poddawani byli dokładnej obserwacji. Mediana czasu obserwacji dla chorych żyjących wyniosła 30 miesięcy (zakres: 10-36 miesięcy) w grupie I i 12 miesięcy (zakres: 5-26 miesięcy) w grupie II. Przeanalizowano całą dokumentację medyczną chorych pod kątem jakichkolwiek pilnych operacji, wykonywanych w toku terapii imatynibem lub sunitynibem.

Tablice wielodzielcze przeanalizowano, stosując test chi-kwadrat.

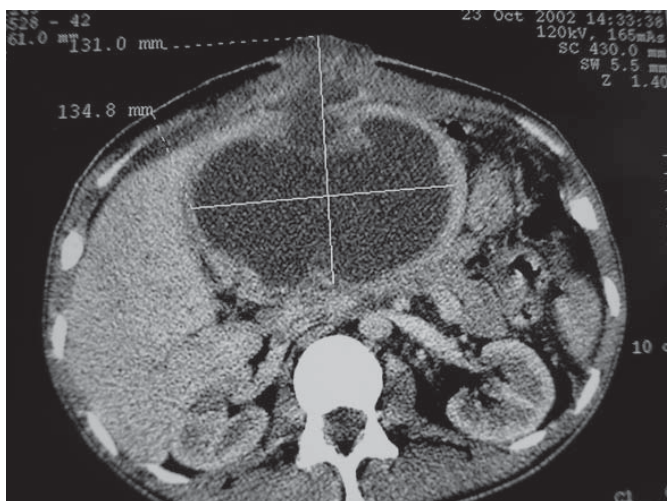
Wyniki

W okresie obserwacji u chorych z obu grup zaistniała konieczność przeprowadzenia siedmiu pilnych operacji z powodów, które uznano za związane z nowotworem/leczaniem – trzy przypadki w grupie I (1,3%) i 4 przypadki w grupie II (9,5%) ($p=0,01$, test chi-kwadrat).

W grupie I jeden chory został poddany częściowej resekcji wątroby wraz z guzem przerzutowym, z powodu krwawienia z pękniętego guza wątroby (po upływie 1 miesiąca leczenia imatynibem) (Ryc. 1). Zdarzenie to uznano za związane z leczeniem, chory (bez wykrytych mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA*) nadal żyje i kontynuuje leczenie imatynibem 5 lat po opisanym epizodzie. Obserwowano również dwa przypadki perforacji przewodu pokarmowego w obrębie guza, z wytworzeniem ropnia wewnątrzotrzewnowego (oba po upływie 2 miesięcy leczenia imatynibem). W pierwszym przypadku wykonano wieloodcinkową resekcję fragmentów jelita. Przypadek ten powiązano z progresją choroby, wynikającą z pierwotnej oporności na leczenie imatynibem (obecna była mutacja D842V w eksonie 18 *PDGFRA*) i w związku z tym w miesiąc po wystąpieniu nagłego zdarzenia zmieniono leczenie na sunitynib. W drugim przypadku leczenie ograniczone było do drenażu ropnia wewnątrzotrzewnowego, a wydarzenie powiązano z odpowiedzią rozległego guza w nadbrzuszu na leczenie imatynibem (obecna była mutacja *KIT* w eksonie 11). Chory ten nadal żyje i kontynuuje leczenie imatynibem rok po opisanym



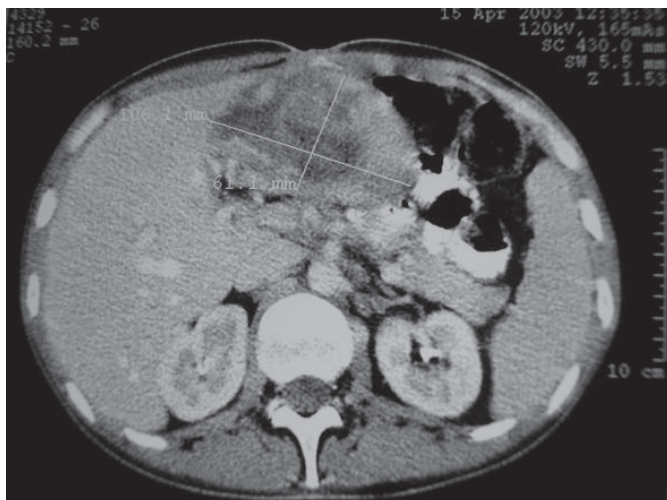
A1



A2

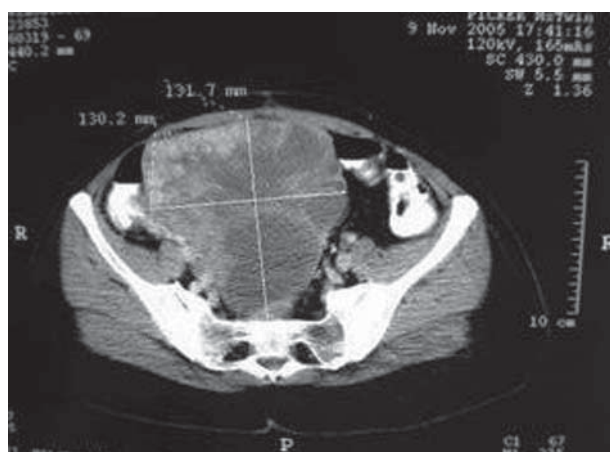


B1



B2

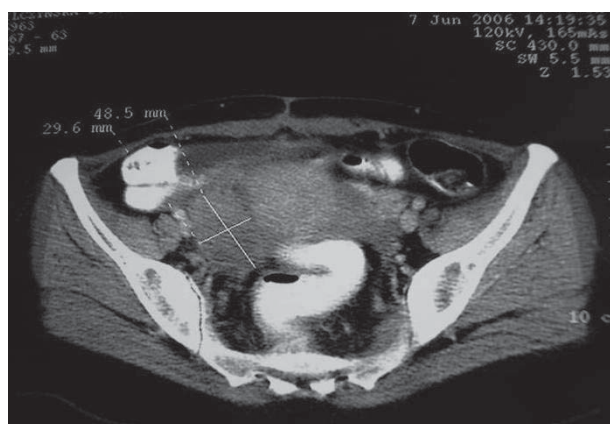
Ryc. 1. Zdjęcia i odpowiadające im obrazy tomografii komputerowej krwawiącego przerzutu do wątroby w czasie leczenia imatinibem (A1, A2), stan po leczeniu operacyjnym i dalszym leczeniu imatinibem (B1, B2)



A



B

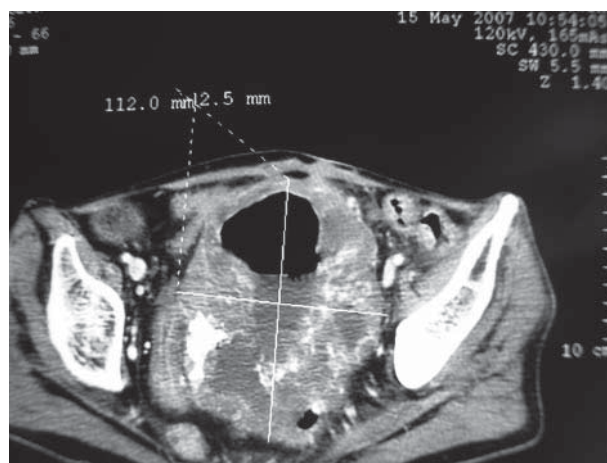


C

Ryc. 2. Zmiana torbielowata przerzutu do miednicy w czasie leczenia sunitynibem (A – obraz tomografii komputerowej przed leczeniem sunitynibem, B – po 3 miesiącach terapii sunitynibem i C – zmiana resztkowa po leczeniu operacyjnym w trybie nagłym)

epizodzie, w fazie trwałej częściowej remisji. W opisanych przypadkach leczenie imatynibem wznowiono w 5.-8. dobie po operacji. Nie obserwowano powikłań podczas gojenia się rany pooperacyjnej.

W grupie II u jednego chorego doszło do krwawienia do przestrzeni śródtrzewnowej (niedokrwistość do poziomu 6 g/Dl hemoglobiny) z powodu pęknięcia martwiczego, przerzutowego guza (po upływie 3,5 miesiąca leczenia sunitynibem). Wykonano pierwotną hemostazę



Ryc. 3. Obraz tomografii komputerowej perforacji nieoperacyjnego, progresującego nowotworu miednicy podczas leczenia sunitynibem

za pomocą serwet operacyjnych, a następnie podjęto próbę resekcji większości zmian rezidualnych (resekcja makroskopowo nieradykalna). Wydarzenie to zinterpretowano jako dramatyczną odpowiedź ze strony guza na leczenie sunitynibem; w poprzedzającym powikłanie badaniu tomografii komputerowej obserwowano zmiany torbielowate w obrębie guza (Ryc. 2). W wyniku analizy mutacji w preparacie stwierdzono obecność mutacji *KIT* w obrębie eksonu 9 (p.A502_Y503dup). Dalsze leczenie sunitynibem pozwoliło uzyskać trwałą kontrolę choroby oraz stabilną częściową odpowiedź. Pozostałe trzy przypadki związane były z wystąpieniem perforacji przewodu pokarmowego w obrębie guza. W pierwszym spośród nich (po upływie 10 miesięcy leczenia sunitynibem) (Ryc. 3) wykonano transwersostomię i drenaż ropnia; wydarzenie to zinterpretowano jako wynikające z postępu choroby i związane z wtórną opornością na leczenie sunitynibem. Pacjent zmarł dwa miesiące po operacji. W drugim przypadku doszło do przerwania ciągłości jelita z wytworzeniem przetoki jelitowo-skórnej (po 20 dniach od włączenia leczenia sunitynibem). Leczenie operacyjne polegało na wykonaniu lewostronnej hemikolektomii i resekcji wewnątrztrzewnowych guzów przerzutowych (Ryc. 4).



Ryc. 4. Badanie tomografii komputerowej obrazujące przetokę jelitowo-skórną w wyniku perforacji jelita na nowotworze (strzałka) w czasie leczenia sunitynibem

Początkowo przyczyna wystąpienia tego powikłania była niejasna, niemniej analizując sytuację kliniczną uznano retrospektywnie, że powikłanie to związane było również z postępem choroby oraz z pierwotną opornością na leczenie sunitynibem {genotyp GIST: pierwotna mutacja 1654_1671 del 18 (p.M552-W557 del) w eksonie 11 *KIT* oraz wtórna mutacja D820Y w eksonie 17 *KIT*}. Pacjent ten nadal żyje (1 rok po opisanym epizodzie) i jest leczony innymi IKT. Trzeci chory był operowany z powodu perforacji w obrębie guza zlokalizowanego na pierwszej pętli jelita czczego w dystalnej części dwunastnicy. Do perforacji doszło w drugim dniu leczenia sunitynibem. Wykonano drenaż okolicy perforacji i częściową resekcję guza oraz wyłoniono ileostomię odżywcza. Przypadek ten też zinterpretowano jako spowodowany leczeniem {pierwotny genotyp GIST: c.1648-8_1672del33 (p.K550_K558del) *KIT*}. We wszystkich opisanych przypadkach leczenie sunitynibem wznowiono w 12-18 dobie pooperacyjnej i nie obserwowano powikłań podczas gojenia się rany pooperacyjnej. W jednym przypadku obserwowano infekcję dróg moczowych.

Ponadto u czterech chorych konieczne było wykonanie pilnych procedur chirurgicznych, które w naszej opinii najprawdopodobniej nie były związane z nowotworem/leczeniem imatynibem lub sunitynibem. Dwóch chorych z grupy I operowano z powodu ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, a jednego z powodu ropnia tkanek miękkich. Jeden chory z grupy II został zoperowany z powodu kamicy nerkowej, z upośledzeniem odpływu z miedniczki nerkowej i ropnierzem.

Dyskusja

W przypadku chorych z zaawansowanymi GIST klasyczna chemioterapia cytotoksyczna jest nieskuteczna [22]. Główny postęp w leczeniu zaawansowanych GIST dokonał się wraz z wprowadzeniem celowanej terapii molekularnej z zastosowaniem IKT. Obecnie imatynib w początkowej dawce 400 mg/dzień jest uznawany na całym świecie jako jedyne niechirurgiczne standardowe postępowanie pierwszego rzutu w leczeniu nieoperacyjnych lub/i przerzutowych GIST. Obecne przeżycia są znakomicie długie; jedyna przytaczana mediana przeżycia całkowitego osiągnęła w badaniach klinicznych imatynibu około 5 lat [10], a mediana przeżycia bez cech progresji mieści się w zakresie od 2 do 3 lat [4, 5, 23], w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia chorych w zakresie 10-12 miesięcy) [24, 25]. Spektakularną odpowiedź na leczenie imatynibem obserwuje się u większości chorych. W przypadku oporności na imatynib lub nietolerancji imatynibu istnieje możliwość leczenia alternatywnego sunitynibem – inhibitorem wielokinazowym, zarejestrowanym na całym świecie jako lek drugiego rzutu [12].

Imatynib jest zazwyczaj dobrze tolerowany; najczęściej spotykane objawy uboczne to obrzęki, niedokrwistość, nudności, biegunka, bóle mięśniowe oraz uczucie zmęczenia. W większości przypadków objawy te występują w 1. lub 2. stopniu nasilenia, ale w przypadku dawek

wyższych niż 400 mg/dzień mogą utrzymywać się dłużej i występować częściej [4, 5, 9, 10]. Najpoważniejsze objawy niepożądane obserwowane w czasie badań klinicznych to krwawienia z przewodu pokarmowego lub krwawienia do jamy otrzewnej, spotykane u chorych z dużymi, rozległymi guzami. Występują one u 3-5% chorych. Sunitynib jest stosunkowo dobrze tolerowany, a objawy uboczne można uznać za akceptowalne. W przypadku sunitynibu najczęściej obserwuje się uczucie zmęczenia, biegunkę, przebarwienia skóry, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zespół ręka-stopą [12, 13]. Związane z leczeniem krwawienia z guza oceniane na stopień 3. i 4. obserwowano u 5 spośród 202 chorych z GIST (3%), otrzymujących sunitynib i u nikogo spośród chorych otrzymujących placebo, ale całkowity odsetek powikłań krwotocznych u chorych otrzymujących sunitynib był wyższy (7% przypadków krwawień w stopniu 3. i 4.), co mogło wynikać z postępu choroby i oporności na leczenie drugiego rzutu i było podobne do odsetka krwawień obserwowanych w grupie chorych otrzymujących placebo [13].

Badania poświęcone wykonywaniu operacji w trybie nagłym u chorych na pierwotny GIST są dość powszechne [26-33], ale brak jest prac przedstawiających szczegółową analizę pilnych interwencji chirurgicznych podczas leczenia GIST z zastosowaniem IKT. Odnaleziono tylko jeden opis przypadku autorstwa Reichardt i wsp. [34], którzy opisali zmiany patologiczne podczas leczenia imatynibem, wymagające trzech kolejnych pilnych laparotomii z powodu krwawień do jamy otrzewnej. Również Raut i wsp. [19] w swojej pracy, dotyczącej postępowania chirurgicznego u 69 chorych z zaawansowanym GIST podczas systemowej terapii celowanej z zastosowaniem IKT, uwzględnił 10 chorych, którzy wymagali pilnego leczenia operacyjnego z powodu perforacji, krwawienia lub ropni. U wszystkich tych chorych przed operacją obserwowano postęp choroby, a odsetek powikłań pooperacyjnych sięgnął 40%, jednak ze względu na charakter cytowanej pracy zabrakło w niej szczegółów dotyczących postępowania chirurgicznego. Podobnie ma się rzecz w przypadku publikowanych wyników badań klinicznych – tu również brak danych, co do leczenia nagłych powikłań związanych z chorobą/leczeniem.

Wedle naszej najlepszej wiedzy niniejsza praca jest pierwszą poświęconą pilnemu leczeniu operacyjnemu w przebiegu stosowania imatynibu/sunitynibu w zaawansowanych GIST jako odrębnemu zagadnieniu. Ogólnie dostępne dane pozostają w zgodzie z naszymi wynikami i wskazują, że krwawienie z guza lub perforacja w obrębie guza nie należą do bardzo rzadkich powikłań w toku leczenia GIST z zastosowaniem IKT. Powikłania te mogą być spowodowane reakcją bogato unaczynionych zmian nowotworowych na zablokowanie receptorów, powodujące powstawanie zmian torbielowatych i pęknięcie guza. W tych przypadkach zdarzenia nagłe mogą wcale nie być złym znakiem, ponieważ nawet powiększanie się rozmiarów mierzalnych guzów, błędnie interpretowane jako progresja choroby, może wskazywać na dramatyczną odpowiedź na leczenie. Z drugiej strony wystąpienie pilnych wskazań do leczenia chirurgicznego może być

związane bezpośrednio z progresją choroby, co zdarza się częściej w trakcie terapii drugiego lub trzeciego rzutu. Zaobserwowaliśmy, że pomimo krótszego okresu obserwacji częstość występowania pilnych wskazań do operacji jest wyższa w grupie chorych, u których stosowane jest leczenie drugiego rzutu, czyli sunitynib.

Właściwa interpretacja przyczyn wystąpienia nagłych powikłań i przypisanie ich do grupy wynikającej z odpowiedzi na leczenie lub do grupy związanej z opornością na leczenie i progresją choroby może być trudna. Analiza zmian stopnia spoistości w oparciu o wyniki badań tomografii komputerowej z kontrastem [35], obrazowanie z zastosowaniem pozytronowej tomografii emisyjnej lub znajomość ewentualnych mutacji [36-40] mogą być pomocne, aczkolwiek nie zawsze są dostępne w nagłych sytuacjach klinicznych. Z tego powodu wskazane jest, aby celowana molekularnie terapia przebiegała we współpracy z doświadczonym chirurgiem. Wykonane *ex post* badanie w kierunku obecności mutacji może pomóc w wyjaśnieniu biologicznego tła, stanowiącego przyczynę wystąpienia nagłych powikłań [41]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że pilne wskazania do leczenia operacyjnego, ocenionego jako wynikające z dramatycznej odpowiedzi na leczenie IKT, wystąpiły u jednego chorego z mutacją *KIT* w eksonie 11 podczas leczenia imatynibem (genotyp ten uważany jest za najbardziej wrażliwy na leczenie imatynibem) oraz u jednego chorego z mutacją *KIT* w eksonie 9 podczas leczenia sunitynibem (genotyp ten jest podatny na leczenie sunitynibem i stosunkowo odporny na leczenie imatynibem). Z drugiej strony sytuacje nagłe, zinterpretowane przez nas jako wynikające z postępu choroby, wystąpiły u jednego chorego z mutacją D842V w eksonie 18 *PDGFRA* (uważanej za wysoce oporną na leczenie imatynibem) i u jednego chorego z wtórną mutacją eksonu 17 *KIT* (znanej z oporności na sunitynib).

Niniejsze badanie pozwoliło również przeanalizować okołooperacyjną chorobowość w zaawansowanych GIST leczonych IKT. Wydaje się, że terapia celowana molekularnie (zwłaszcza imatynib) nie wywiera ujemnego wpływu na gojenie się ran pooperacyjnych [42], jeśli weźmie się pod uwagę, że opisywani chorzy nie mieli odstawianego leczenia IKT przed operacją i że było ono wznowiane w niedługim czasie po operacji (aczkolwiek należy pamiętać, że w przypadku sunitynibu czas do ponownego włączenia leku był dłuższy).

Podsumowując, chcielibyśmy przedstawić następujące wnioski:

1. Nagłe operacje związane z nowotworem/leczeniem podczas terapii imatynibem zaawansowanych GIST są rzadkie.
2. Częstość nagłych operacji podczas leczenia sunitynibem jest oceniana jako wyższa, niż w przypadku leczenia pierwszego rzutu imatynibem. Może to być związane z tym, że w przypadku leczenia sunitynibem choroba jest bardziej zaawansowana i cechuje się wyższą opornością, jak również z bezpośrednim działaniem sunitynibu, który łączy aktywność cytotoksyczną i antyangiogenną i co za tym idzie powoduje dramatyczną odpowiedź na leczenie. Terapia

molekularnie celowana u chorych na GIST zawsze powinna być prowadzona we współpracy z doświadczonym chirurgiem i jest możliwe, że chirurgiczne leczenie powikłań molekularnie celowanej terapii stanie się jednym z głównych wyzwań chirurgii onkologicznej w zbliżającej się wielkimi krokami erze molekularnych terapii nowotworów litych.

Włodzimierz Ruka, Piotr Rutkowski i Zbigniew Nowecki otrzymali honoraria od firm Novartis i Pfizer. Dziękujemy wszystkim specjalistom oddanym sprawie leczenia GIST i zaangażowanym w Rejestr Kliniczny GIST; dr n. med. M. Symonides za pomoc lingwistyczną, prof. M. Debiec-Rychter; dr A. Jerzak vel Dobosz; dr J. Lasocie; dr A. Woźniak za analizę obecności mutacji w pozyskanych preparatach oraz firmie Pfizer Inc. za zgodę na przedstawienie w powyższej pracy danych niektórych pacjentów, włączonych do badania klinicznego A6181036.

Doc. dr hab. med. Piotr Rutkowski

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

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. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-78.
3. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
4. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: 472-80.
5. 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.
6. Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 386-95.
7. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J i wsp. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-23.
8. van Oosterom, Judson IR, Verweij J i wsp. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002; 38, Suppl 5: S83-S87.
9. 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.
10. 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.
11. 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: an EORTC-ISC-AGITG study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795-804.
12. Goodman VL, Rock EP, Dagher R i wsp. Approval summary: Sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal

- stromal tumors and advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1367-73.
13. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.
 14. Hohenberger P, Reichardt P, Gebauer B i wsp. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – current concepts of surgical management. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1817-20.
 15. 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.
 16. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M i wsp. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005; 1107: 316-25.
 17. Gronchi A, Fiore M, Miselli F i wsp. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 245: 353-4.
 18. Andtbacka RHI, Ng CS, Scaife CL i wsp. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 14-21.
 19. 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.
 20. Blay JY, Bonvalot S, Casali P i wsp. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-78.
 21. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I i wsp. Use of c-KIT/PDGFR α 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.
 22. Demetri GD. Targeting the molecular pathophysiology of gastrointestinal stromal tumors with imatinib. Mechanisms, successes, and challenges to rational drug development. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 1115-24.
 23. 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.
 24. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM i wsp. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
 25. Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M i wsp. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 134-42.
 26. Catena F, Pasqualini E, Campione O. Gastrointestinal stromal tumors: experience of an emergency surgery department. *Dig Surg* 2000; 17: 503-7.
 27. Chao TC, Chao HH, Jan YY i wsp. Perforation through small bowel malignant tumors. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 430-5.
 28. Beltran MA, Cruces KS. Primary tumors of jejunum and ileum as a cause of intestinal obstruction: a case control study. *Int J Surg* 2007; 5: 183-91.
 29. Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F i wsp. Small bowel tumours in emergency surgery: specificity of clinical presentation. *ANZ J Surg* 2005; 75: 997-9.
 30. Ajduk M, Mikulić D, Sebecić B i wsp. Spontaneously ruptured gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the jejunum mimicking acute appendicitis. *Coll Antropol.* 2004; 28: 937-41.
 31. Kitabayashi K, Seki T i wsp. A spontaneously ruptured gastric stromal tumor presenting as generalized peritonitis: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 350-4.
 32. Alam I, Kheradmand F, Alam S i wsp. Laparoscopic management of acutely presenting gastrointestinal stromal tumors: a study of 9 cases and review of literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17: 626-33.
 33. 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.
 34. Reichardt P, Schneider U, Stroszczyński C i wsp. Molecular response of gastrointestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *J Clin Pathol* 2004; 57: 215-217.
 35. 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.
 36. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
 37. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Sem Diagn Pathol* 2006; 23: 91-102.
 38. 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.
 39. Hoeben A, Schöffski P, Debiec-Rychter M. Clinical implications of mutational analysis in gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer* 2008; 98: 684-8.
 40. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL i wsp. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5352-9.
 41. Rutkowski P, Ruka W. Emergency surgery in the era of molecular treatment of solid tumours. *Lancet Oncol* 2009; 10: 157-63.
 42. Raut CP, Morgan JA, Quigley MT i wsp. Perioperative sunitinib dosing around extensive resections of imatinib-resistant metastatic gastrointestinal stromal tumors *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 10044.

Otrzymano: 6 października 2009 r.

Przyjęto do druku: 30 października 2009 r.