

Aktualne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Włodzimierz Ruka¹, Maria Dębiec-Rychter², Piotr Rutkowski¹, Peter Reichardt³, Maciej Krzakowski⁴, Jerzy Stachura⁵, Janusz Siedlecki⁶, Anna Nasierowska-Guttmejer⁷, Czesław Osuch⁸, Jacek Sygut⁹, Donata Makuła¹⁰, Janusz Limon¹¹, Jacek Jassem¹², Urszula Grzesiakowska¹⁰, Arkadiusz Jezierski¹³, Zbigniew Nowecki¹

Current diagnostic and therapeutic management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)

Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST) stanowią niedawno wyodrębnioną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się one najprawdopodobniej z prekursorów komórek rozrusznikowych Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Ich najistotniejszą cechą molekularną jest mutacja protoonkogenu *c-KIT*. Nadekspresja błonowego receptora KIT, będąca następstwem tej mutacji, jest wysoce specyficzna dla GIST i możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117)

w preparatach histopatologicznych z guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych [1-3]. Podstawową metodą leczenia pierwotnych GIST jest leczenie chirurgiczne, tak jak innych mezenchymalnych nowotworów tkanek miękkich. GIST w około 40% przypadków charakteryzują się dużym ryzykiem nawrotowości po pierwotnym leczeniu operacyjnym. Pierwsze w historii terapii guzów litych wprowadzenie do praktyki onkologicznej leczenia celowanego molekularnie drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej imatinibem, stanowiło jednocześnie przełom w leczeniu zaawansowanych przypadków GIST [4-6]. Nowotwory te, dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej powszechnie rozpoznawane są dopiero od kilku lat i postępowanie u chorych na GIST nie jest wystandaryzowane. Celem pracy jest przedstawienie zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii tych nowotworów opracowane na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów, które są powszechnie akceptowane i warte rekomendacji*. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być leczenie nieoperacyjnych i/lub przerzutów GIST w ramach wielodyscyplinarnych zespołów mających doświadczenie w leczeniu mięsaków. Leczenie to powinno być ograniczone do kilku ośrodków w Polsce, ponieważ liczbę nowych chorych kwalifikujących się do leczenia imatinibem 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. Wynika to z łączenia w jednej

- ¹ Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
- ² Center for Human Genetics
Uniwersytet w Leuven, Belgia
- ³ Klinika Hematologii i Onkologii
Szpital Charité w Berlinie, Niemcy
- ⁴ Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
- ⁵ Katedra Patomorfologii
Collegium Medicum UJ w Krakowie
- ⁶ Zakład Biologii Molekularnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
- ⁷ Zakład Patologii
Szpital MSWiA w Warszawie
- ⁸ I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii
Gastroenterologicznej
Collegium Medicum UJ w Krakowie
- ⁹ Zakład Patologii
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
- ¹⁰ Zakład Radiodiagnostyki
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
- ¹¹ Katedra i Zakład Biologii i Genetyki
- ¹² Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna w Gdańsku
- ¹³ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* Spotkanie ekspertów i współautorów tego doniesienia odbyło się 23 listopada 2006 roku w Warszawie.

grupie chorych operowanych po raz pierwszy oraz operowanych z powodu wznów i nawrotów śródtrzewnowych, jak i braku oceny kryteriów złośliwości w dotychczasowych opracowaniach (bez wyodrębnienia postaci GIST agresywnych biologicznie). Nieprawidłowe rozpoznania, mimo znaczącego postępu w diagnostyce, prowadzą w konsekwencji do niedorejestrowania części chorych w opracowaniach statystycznych. Ponadto w doniesieniach nie rozróżnia się wyników z badań populacyjnych publikowanych przez narodowe rejestry nowotworów od wyników badań klinicznych i wyników opracowań na podstawie baz danych leczonych chorych, publikowanych przez np. międzynarodowe organizacje wykonujące prospektywne badania kliniczne.

Dane epidemiologiczne są więc dopiero zbierane. Dotychczas nie jest znana dokładna proporcja postaci łagodnych i 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 16 przypadków/rok/1 mln [7]. Dla Polski oznaczałoby to ponad 600 nowych zachorowań rocznie. W USA liczbę rozsianych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie, co daje 3-4 przypadki na 1 milion mieszkańców. Nieco wyższą zachorowalność można przewidywać na podstawie proporcji liczby chorych na nieoperacyjny GIST zgłoszonych w badaniu EORTC (Protokół 62005) w stosunku do liczby ludności w 14 krajach uczestniczących w tym badaniu (mediana z łącznej liczby zgłoszonych w ciągu 8 miesięcy rekrutacji chorych wynosi 3,2 chorych/1 milion, co sugeruje liczbę 4-5 przypadków na 1 milion mieszkańców w tych krajach rocznie). Na tej podstawie w Polsce (około 39 mln mieszkańców) można spodziewać się 150-190 nowych przypadków zachorowań na rozsiany GIST rocznie. Liczba rejestrowanych do leczenia imatinibem nowych chorych w Polsce rocznie jest jednak niższa i wskazuje na istniejące niedodiagnozowanie części przypadków GIST. Mimo tego, z danych Rejestru Klinicznego GIST (gist@coi.waw.pl) wynika, że mięsaki typu GIST stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego [8].

GIST mogą występować w każdym wieku, ale większość chorych (75%) jest w wieku powyżej 50. roku życia (mediana – 57 lat, średnia – 56 lat). Rozsiew GIST występuje nieco częściej wśród młodszych chorych niż starszych (odpowiednio dla chorych z rozsiewem choroby i bez nawrotu choroby po leczeniu guza pierwotnego mediana wieku wynosi 55 i 62 lata).

Pierwotne umiejscowienie GIST dotyczy przede wszystkim cewy przewodu pokarmowego (ok. 80%). Znacznie rzadziej mięsaki te występują w przestrzeni zaotrzewnowej (<10%) lub nie udaje się ustalić pierwotnego umiejscowienia GIST ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy. W badaniach populacyjnych w obrębie przewodu pokarmowego GIST występuje najczęściej w żołądku (40-70%) i jelicie cienkim (20-50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (około 5%)

i przełyku (poniżej 5%). W badaniach prowadzonych na podstawie klinicznych baz danych o chorych na GIST okazuje się, że GISTy 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 epitelioidnych lub wrzecionowatych albo mieszane i pleomorficzne. Wszystkie mutacje w genach *KIT* lub *PDGFRA* (receptora α płytkopochodnego czynnika wzrostu) są aktywujące w obrębie receptorów i dlatego też guzy te w większości przypadków cechuje ekspresja antygenu CD117, białka produkowanego przez gen *KIT*, możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi. Nieliczne przypadki, poniżej 5%, posiadają mutację *c-KIT*, ale są CD117 ujemne (tzw. *null-phenotype*).

Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne GIST-u powinno zawierać:

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

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

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

HPF (*high power field*) – pole w dużym powiększeniu (x 400). Wielkość – określona jednym największym wymiarem guza (może różnić się nieco w materiale nieutralnym i utrwalonym oraz zależeć od osoby mierzącej). Istnieje opinia, że – być może – kategorie wielkości przyjmowane dla guzów umiejscowionych w jelicie cienkim powinny być o 1–2 cm mniejsze od wyznaczonych dla innych GIST.

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

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

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

Diagnostyka obrazowa pierwotnych GIST

Zalecaną techniką obrazowania rozsiewu GIST jest badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej (KT) z podwójnym kontrastem. Badanie to służy ocenie stopnia zaawansowania guza oraz postępowania chirurgicznego łącznie z próbnym otwarciem jamy brzusznej i tylko biopsją (R2). W sytuacji znalezienia niewielkiego guza w czasie badania endoskopowego jego zaawansowanie powinno ocenić się również za pomocą ultrasonografii endoskopowej.

Obraz kliniczny

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

Nawroty GIST po doszczętnej operacji ogniska pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie (54%) występują przerzuty do wątroby izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnym (29%). Rozsiew śródtrzewny bez przerzutów do wątroby dotyczy około 30% chorych. Izolowane wznosy 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, jeżeli jest to technicznie możliwe, można wykonać biopsję endoskopową albo gruboigłową przez powłoki lub otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą), ale nie laparoskopową (!) i najlepiej z zachowaniem części świeżego materiału do zamrożenia (w temperaturze minimum -80°C) w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych.

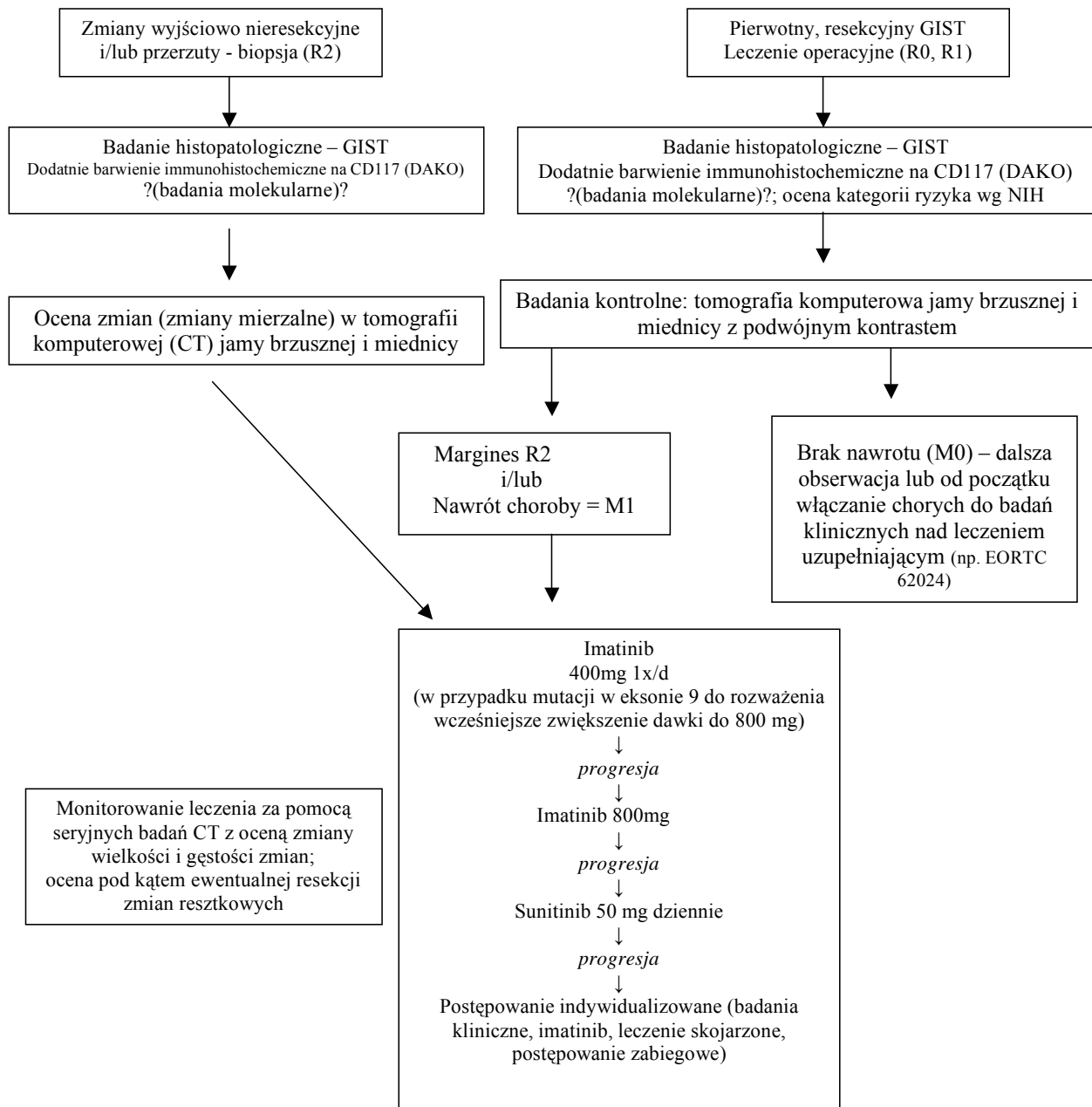
Diagnostyka molekularna

Badania molekularne GIST ujawniły obecność mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA* [10-12]. Produktem obu genów są receptory posiadające aktywność kinazy tyrozynowej. Mutacje w obu genach mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują dwie mutacje 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 *c-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. W wielu GIST, w których nie ma mutacji *KIT*, występują mutacje w genie *PDGFRA*. Mutacje w tym genie 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, mimo wszystko zalecane jest wykonanie badań molekularnych (sekwencjonowanie całych genów) w celu poszukiwania mutacji.

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

Leczenie

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach GIST przedstawia Rycina 1.



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

Leczenie chirurgiczne pierwotnych resekcyjnych GIST

Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne (35-65% przeżyć 5-letnich) [15, 16]. U blisko 3/4 chorych (74%) możliwe jest wykonanie pierwszej operacji z zamiarem wyleczenia (R0 – mikroskopowo radykalnie – 51% i R1 – makroskopowo radykalnie – 23%), przeprowadzając otwartą resekcję żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub usuwając guz śród-otrzewnowy/zaotrzewnowy w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej (37%) wykonuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej (23%) resekcję częściową lub totalną (13%). Nie wydaje

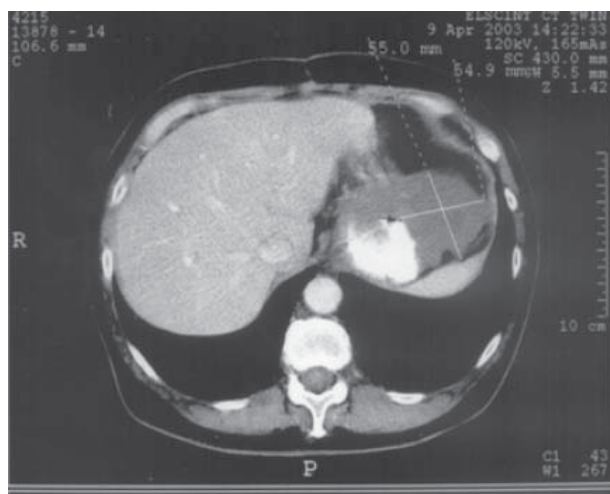
się, aby rozległość resekcji żołądka miała znaczenie dla pojawienia się nawrotu nowotworu. Co ważniejsze, kolejne reoperacje nawrotów GIST nie prowadzą do wyleczenia chorych, co jest szczególnie widoczne w przypadkach dłużej obserwowanych (powyżej 2-3 lat). W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię. W odróżnieniu od raków układu pokarmowego nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego, gdyż przerzuty do węzłów chłonnych występują w przypadku GIST sporadycznie, tj. <3% chorych.

W czasie operacji szczególne znaczenie ma unikanie spowodowania uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, w czym wielu autorów upatruje przyczynę rozsiewu śród-otrzewnowego prowadzącego do nieoperacyjnego *peri-*

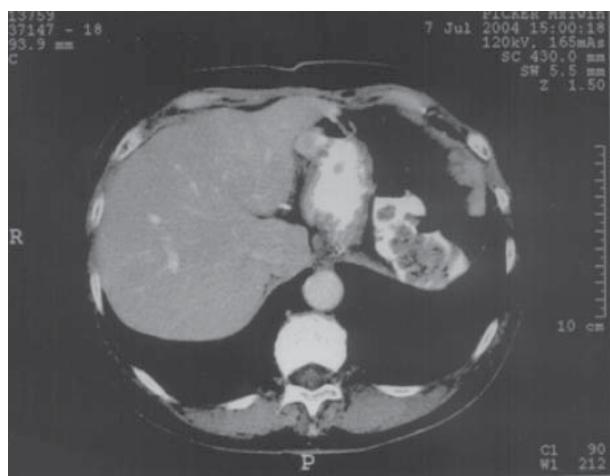
tonitis sarcomatosa. Dlatego samoistne pęknięcie guza nowotworowego, będące przyczyną operacji wykonywa-



A



B



C

Ryc. 3. Obrazy tomografii komputerowej chorej leczonej imatinibem w dawce 400 mg dziennie od czerwca 2002 roku z powodu pierwotnego nieresekcyjnego GIST żołądka (A), u której po uzyskaniu częściowej remisji (B) wykonano częściową resekcję żołądka i chora kontynuuje leczenie imatinibem pozostając w długotrwałej całkowitej remisji choroby (C)

nej z reguły w trybie pilnym, jest uznane za niekorzystny czynnik rokowniczy.

U chorych na GIST zaawansowanych miejscowo, 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 imatinibem w dawce 400 mg dziennie pod ścisłą kontrolą tomografii komputerowej wykonywanej co 2 miesiące. Decyzję o leczeniu operacyjnym podejmujemy w przypadkach odpowiedzi na imatinib (Ryc. 3).

Zasady obserwacji po leczeniu zmian pierwotnych

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NIH (Tabela I). 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 podwójnym kontrastem co 3 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 wykonywana raz w roku.

Leczenie uzupełniające

W świetle obecnego stanu wiedzy rutynowe leczenie uzupełniające u chorych na GIST nie ma zastosowania i powinno być stosowane jedynie w ramach kontrolowanych badań klinicznych (np. ACOSOG Z9000 i Z9001; EORTC 62024) [17]. Kandydatami do takich badań są chorzy o pośrednim lub wysokim stopniu agresywności klinicznej według NIH (powyżej 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu (HPF) i/lub wielkość guza powyżej 5 cm) ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby. Do innych niekorzystnych czynników wpływających niezależnie na większe ryzyko nawrotu choroby po wycięciu pierwotnego GIST należą: lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych (R1) lub pęknięcie guza w czasie operacji i płeć męska. Badane są również możliwości wykorzystania imatinibu w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) u chorych na GIST o granicznej operacyjności (RTOG/ACRIN 0132).

Leczenie zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST

Nieoperacyjny lub rozsiany GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię (CTH). Rola radioterapii nie jest ostatecznie ustalona. Dotychczasowe doświadczenia

wynikające z paliatywnego napromieniania zmian nieoperacyjnych miejscowo (miednica mała) lub przerzutów do kości wydają się być zachęcające. Do niedawna, rokowanie u chorych ze zmianami nieoperacyjnymi lub przerzutami było złe (mediana przeżycia poniżej 12 miesięcy). Przełomem było wprowadzenie do praktyki klinicznej imatinibu. Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej (m.in. KIT, PDGFR), lek celowany molekularnie, skutecznie zastosowany w przewlekłej białaczce szpikowej, GIST rozsianym i/lub nieoperacyjnym i ostatnio we włókniakomięsaku guzowatym skóry (DFSP – *dermatofibrosarcoma protuberans*). Imatinib 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 imatinibem nieoperacyjnych lub rozsianych GIST [5,16,18] wykazały, że:

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

Ponadto, wraz z wydłużeniem czasu leczenia imatinibem w przypadkach nieoperacyjnych/rozsianych GIST wzrasta odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją stwierdzoną w pierwszych miesiącach leczenia i jednocześnie wzrasta odsetek progresji (7% przy medianie czasu leczenia poniżej 10 miesięcy i 23% przy medianie powyżej 17 miesięcy).

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

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

innymi lekami zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby.

Dowodem bezpośrednim skuteczności imatinibu w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjne i/lub rozsiane GIST jest fakt, że większość chorych (77-93%) we wszystkich badaniach żyje z zahamowaniem progresji i jest nadal leczona imatinibem.

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatinibem obejmują nieoperacyjne nawroty po leczeniu chirurgicznym pod postacią mnogich przerzutów do wątroby i/lub rozsiew śródotrzewnowy oraz nieoperacyjne ogniska pierwotne i/lub wznovy miejscowe. Warunkiem niezbędnym jest rozpoznanie morfologicznie GIST z dodatnim barwieniem IHC na CD117 (Tabela II).

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

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

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatinibu doustnie 1 raz dziennie. Obecnie zaleca się, aby przy progresji choroby dawkę zwiększyć do 800 mg – 2 razy dziennie 400 mg. W przypadkach wystąpienia toksyczności 3-4 stopnia dawkę należy zmniejszyć do 600 mg – 2 razy dziennie 300 mg.

Skuteczność leczenia imatinibem monitoruje się wyłącznie na podstawie badań KT jamy brzusznej z „podwójnym” kontrastem. Badanie USG nie jest przydatne do monitorowania efektów leczenia imatinibem. Pierwsze badanie KT wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia, co 2 miesiące przez pierwsze pół roku leczenia i następne co 3 -4 miesiące. U części chorych korzyść kliniczna z terapii (*clinical benefit* – CB) następuje powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 4 miesiące) i pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu (minimum) kolejnych dwóch badań kontrolnych KT. Podstawowymi ocenianymi parametrami są wielkość zmian nowotworowych (kryteria RECIST – *response evaluation criteria in solid tumors* – ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych przy ocenie maksymalnie 5 zmian/narządów i maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo [19]) i ich gęstość (tzw. kryteria Choi [20]). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie zwłaszcza w odniesieniu do różnicowania między stabilizacją (zahamowanie progresji) a rzeczywistą progresją, gdyż chorzy ze stabilizacją choroby ocenianą według klasycznych kryteriów RECIST mają znaczną korzyść z leczenia zbliżoną do chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie.

Ostrożność ta wynika z faktu, że w początkowym okresie leczenia zmniejszenie gęstości zmian nowotworowych, np. w mnogich przerzutach do wątroby, może powodować fałszywy obraz „ujawniania się” nowych zmian lub pozorne zwiększenie wielkości już występujących, co nie odpowiada progresji choroby, tylko jest wyrazem odpowiedzi na leczenie.

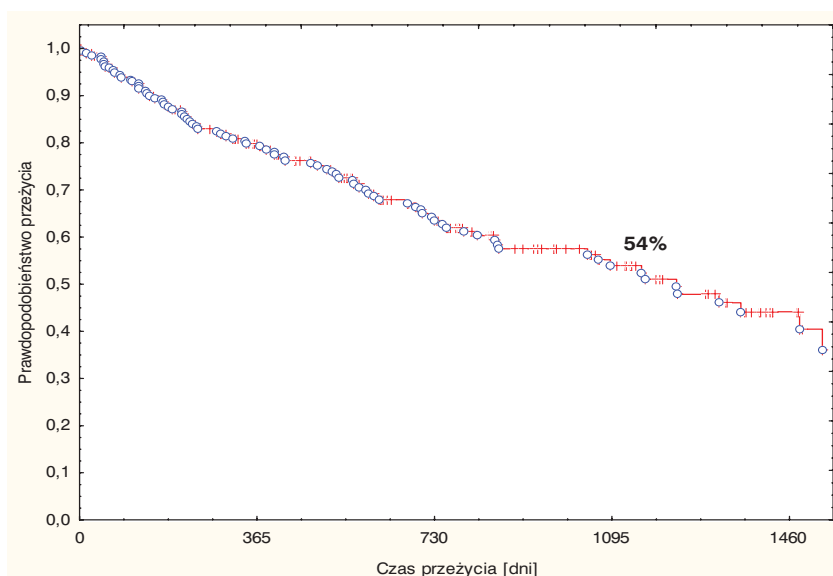
Oporność (progresja choroby) w trakcie leczenia imatinibem

W trakcie leczenia imatinibem u części chorych stwierdza się progresję choroby związaną z opornością na lek. Niewielka część chorych (około 10-15%) prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST, CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność, tj. w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania leczenia może pojawić się wtórna (nabyta) oporność na imatinib. Szacuje się, że w czasie 2-3 lat leczenia imatinibem około 40-50% chorych wykazuje cechy progresji choroby, gdyż według danych Rejestru Klinicznego GIST 3-letnie przeżycia wolne od progresji wynoszą 54% (Rycina 2). 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 obrazy progresji wieloogniskowej. U niektórych chorych można uzyskać zahamowanie progresji poprzez zwiększenie dawki imatinibu z 400 mg do 800 mg dziennie [21], co może szczególnie dotyczyć chorych z obecnością mutacji w eksonie 9. genu *KIT*. U tych chorych zaleca się szybkie – w ciągu 1-2 miesięcy – zwiększenie dawki początkowej imatinibu z 400 mg do 800 mg dziennie. Stwierdzono, że prawdopodobnie różne mechanizmy towarzyszą oporności pierwotnej i oporności wtórnej pojawiającej się w czasie

leczenia imatinibem [22]. Biorąc pod uwagę charakterystykę molekularną GIST najlepsze odpowiedzi na imatinib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11. (wewnątrzkomórkowa okolica przybliżona przez błonowego receptora KIT), zaś znacznie gorsze w eksonie 9. lub braku mutacji w genie *KIT* (co niekiedy wiąże się z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*) [12, 23].

Postępowanie w przypadkach progresji podczas leczenia imatinibem

W przypadkach progresji po zwiększeniu imatinibu do maksymalnej dawki 800 mg należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych drugiego rzutu. Zastosowanie tych innych inhibitorów działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym KIT niż mutacja związana z eksonem 11 może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatinibem. W chwili obecnej jedynym zarejestrowanym w Unii Europejskiej a tym samym i w Polsce lekiem drugiego rzutu do leczenia chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiały GIST oporny na leczenie imatinibem lub w przypadku nietolerancji imatinibu jest multi-inhibitor kinaz tyrozynowych sunitynib (Sutent®) działający m.in. na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VRGFR) i FLT3 (Tab. III). Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40-50% chorych na GIST opornych na imatinib [24], zwłaszcza w obecności mutacji w eksonie 9 lub przy braku mutacji (*wild type*) w genie *KIT* (jak może mieć to miejsce w GIST występujących w wieku dziecięcym). 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.



Ryc. 2. Przeżycia wolne od progresji w grupie 232 chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiały GIST leczonych imatinibem w ramach Rejestru Klinicznego GIST

Obecnie badany jest (i coraz powszechniej akceptowany) alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie, bez przerw), który wydaje się bardziej uzasadniony w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych. Objawy uboczne w stopniu 3-4 toksyczności są częstsze niż w przypadku leczenia imatinibem i obejmują głównie: zespół ręka-stopą, zmęczenie, neutropenię, trombocytopenię, biegunkę, nadciśnienie tętnicze oraz niedoczynność tarczycy.

W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. AMN107 – nilotinib, AMG706, RAD001, PKC412, PTK787, BAY439006 – rzadko bowiem występuje krzyżowa oporność między tymi lekami) lub innymi alternatywnymi lekami. W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważać zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemioembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W każdym przypadku należy również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatinibem w dawce 400 mg dziennie, gdyż wiadomo, że może to znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatinibem).

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

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

Leczenie chirurgiczne zmian resztkowych w trakcie leczenia celowanego molekularnie

Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie terapii imatinibem, a jednocześnie rosnące z czasem odsetki chorych z progresją z powodu pojawiania się wtórnych mutacji (i klinicznie późnych oporności), skłaniają do sugestii zastosowania chirurgii w celu poprawy wyników leczenia imatinibem. Uzupełniające leczenie chirurgiczne w trakcie kuracji imatinibem najlepiej jest planować u chorych, u których obserwuje się początkowo wyraźną częściową odpowiedź, a następnie stabilizację zmian w dwóch kolejnych badaniach KT (tzn. przez 4-6 miesięcy) i pod warunkiem ich resekcyjności. Obecnie publikowane badania wskazują na możliwość uzyskania zmian resekcyjnych w czasie leczenia imatinibem początkowo nieoperacyjnego/rozsianego GIST u około 15-24% chorych [25].

Potwierdzono, że w preparatach histopatologicznych z wyciętych zmian resztkowych (w czasie leczenia imatinibem/sunitynibem) całkowita odpowiedź patologiczna obserwowana jest niezwykle rzadko (do 7% chorych). Jednocześnie wiadomo już, że konieczna jest kontynuacja leczenia imatinibem i/lub sunitynibem po operacji zmian resztkowych, nawet makroskopowo radykalnej. Wstępne wyniki wykazują wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby w przypadku zastosowania leczenia chirurgicznego zmian resztkowych po leczeniu GIST imatinibem (i kontynuacji imatinibu). Opublikowane wyniki wskazują również, że nie powinno się operować chorych w przypadkach wieloogniskowej progresji GIST w czasie leczenia imatinibem [25, 26]. Istotny wpływ leczenia operacyjnego na przeżycia chorych z zaawansowanymi GIST leczonych imatinibem nie jest ostatecznie ustalony.

Podsumowanie

GIST stanowią najczęstszą grupę mezenchymalnych nowotworów przewodu pokarmowego, w większości wykazując mutację genu *KIT*. Diagnostyka patologiczna opiera się o obraz morfologiczny i wykonanie barwień immunohistochemicznych na CD117. W każdym przypadku zalecane jest przesłanie materiału do badań molekularnych. Radykalne leczenie operacyjne pozostaje nadal najskuteczniejszą metodą leczenia pierwotnych GIST, jednakże nowotwór ten cechuje duży potencjał nawrotowości. W przypadkach zmian nieoperacyjnych/rozsianych leczeniem z wyboru jest z zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych – imatinibu, który stanowi pierwsze efektywne leczenie systemowe w CD117(+) GIST. Zalecana dawka początkowa powinna wynosić 400 mg 1 raz dziennie. Monitorowanie leczenia musi opierać się na powtarzalnym badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej z uwzględnieniem zmian wielkości i gęstości. W przypadku progresji sugeruje się zwiększenie dawki imatinibu do 800 mg na dobę, a w przypadku braku skuteczności zastosowanie sunitynibu w dawce 50 mg dziennie. Obecnie trwają badania kliniczne nad ustaleniem roli leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z imatinibem oraz skuteczności innych leków celowanych molekularnie w przypadku występowania oporności w czasie leczenia imatinibem. Przedstawione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutyczne 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), standardowe leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz włączanie nowych przypadków GIST do prospektywnych badań klinicznych.

Doc. dr hab. med. Włodzimierz Ruka

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: ruka@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. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459-65.
3. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kinblom JM. 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. 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 auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-78.
5. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
6. DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI 571). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 831-9.
7. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
8. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z i wsp. Przeżycia chorych na rozsiały i nieoperacyjny GIST leczonych imatinibem – analiza etapowa Klinicznego Rejestru GIST. The outcomes of patients with metastatic/inoperable gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib – an interim multicenter analysis of Polish Clinical GIST Registry. *Nowotwory J Oncol* 2005, 55: 195-9.
9. Urbańczyk K, Limon J, Korobowicz E i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: a multicenter experience. *Pol J Pathol* 2005; 56: 51-61.
10. Nowecki ZI, Rutkowski P, Lindner B i wsp. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST- *gastrointestinal stromal tumor*) umiejscowione w jelicie cienkim i rozpoznawane przedoperacyjnie jako nowotwory narządu rodno. *Gin Pol* 2005; 76: 855-62.
11. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I i wsp. Use of c-KIT/PDGFRα 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 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.
13. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
14. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A i wsp. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093-103.
15. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D i wsp. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
16. Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 386-95.
17. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-75.
18. 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.
19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i wsp. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
20. 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.
21. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG i wsp. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-7.
22. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG i wsp. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795-804.
23. Heinrich MC, Corless CL, Blanke DC i wsp. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006; 29: 4764-74.
24. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR i wsp. Efficacy and safety of sunitinib patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; published online – 10 October 2006: 1-9.
25. Rutkowski P, Nowecki ZI, Nyczkowski 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.
26. Raut CP, Posner M, Desai J i wsp. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-31.

Otrzymano i przyjęto do druku: 2 stycznia 2007 r.