

Artykuły przeglądowe • Review articles

Współczesne postępowanie u chorych na mięsaki podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumors*)Włodzimierz Ruka¹, Piotr Rutkowski¹, Andrzej Szawłowski², Zbigniew Nowecki¹, Anna Nasierowska-Guttmejer³, Urszula Grzesiakowska⁴

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors* – GISTs) stanowią niedawno wyodrębnioną grupę najczęstszych mięsaków przewodu pokarmowego, najprawdopodobniej wywodzących się z komórek rozrusznikowych nerwowych zwojów śródściennych, tzw. komórek Cajala. Następstwem mutacji protoonkogenu *c-kit* w komórkach tego nowotworu jest nadekspresja błonowego receptora kinazy tyrozynowej – KIT, co potwierdzone barwieniem immunohistochemicznym (CD117) stanowi podstawowe kryterium diagnostyczne GIST. Przedstawiono proponowane kryteria agresywności GIST, podkreślając fakt, że każdy z nich jest potencjalnie złośliwy. Interesujące jest stosunkowo częste współwystępowanie innych nowotworów złośliwych. Najskuteczniejszym leczeniem w GIST pozostaje leczenie chirurgiczne. Imatinib mesylate – inhibitor kinazy tyrozynowej *c-KIT* – jest pierwszym efektywnym sposobem leczenia systemowego w nieoperacyjnym bądź przerzutowym GIST. Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne potwierdziły wysoki odsetek (70-90%) odpowiedzi na leczenie przy dobrej tolerancji imatinibu w czasie jego przewlekłego stosowania. W przypadku uzyskania remisji zmian należy rozważyć resekcję zmian resztkowych.

Current management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the new entity of the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, probably originating from the intestinal interstitial pacemaker cells of Cajal. The presence of the mutation of c-kit protooncogene leads to overexpression of membrane receptor CD117, what – confirmed with immunohistochemical staining – is the most important diagnostic feature of GIST. Proposed criteria of aggressiveness of GIST are presented, however, all GISTs should be regarded as having malignant potential. The frequent co-existence of other malignant neoplasms with GIST is interesting. Surgery remains the most effective treatment of GIST. Imatinib mesylate – an inhibitor of tyrosine kinase c-KIT – is the first effective systemic therapy for inoperable/metastatic GIST. Clinical trials confirmed the high percentage of significant durable responses and good tolerance of imatinib. Surgical resection of residual lesions should be considered in case of remission.

Słowa kluczowe: mięsak, podścielisko, przewód pokarmowy, leczenie, imatinib

Key words: gastrointestinal, stromal, tumor, sarcoma, treatment, imatinib

Wstęp

Nasze zrozumienie histogenezy, zróżnicowania i biologii molekularnej mięsaków w ostatnich kilku latach uległo znaczącej ewolucji. Od początku lat 90-tych notowano coraz gorsze wyniki w prospektywnych badaniach klinicznych chemioterapii w zaawansowanych mięsakiach tkanek miękkich. Szczególną uwagę zwracały niskie odsetki

odpowiedzi, nie przekraczające 10% badanych chorych, w ramionach kontrolnych badań z zastosowaniem standardowych (tzw. *gold standard wg European Organization for Research and Treatment of Cancer* – EORTC) dawek (75 mg/m²) doksorubicyny [1]. Analizy wówczas podjęte sugerowały, że te złe wyniki mogły być skorelowane ze znaczącą liczbą w obserwowanych grupach (blisko 40% populacji badanych chorych) rozsianych mięsaków gładkokomórkowych (*leiomyosarcoma*) jamy brzusznej, a w tym i przewodu pokarmowego.

Dalsze badania doprowadziły do zdefiniowania grupy nowotworów mezenchymalnych podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST), innych niż nowotwory gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*) lub pochodzenia nerwowego (*schwannoma*). Mięsa-

¹ Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości

² Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Przewodu Pokarmowego

³ Zakład Patologii

⁴ Zakład Radiodiagnostyki

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

ki typu GIST są powszechniej rozpoznawane dopiero od 4-5 lat. Nowotwory te do niedawna znane były i rozpoznawane pod różnymi nazwami: nowotwory łagodne z tej grupy były określane jako np. *leiomyoma cellularis*, *leiomyoblastoma*, a ich postać złośliwą opisywano najczęściej jako mięsaki gładkokomórkowe, np. *leiomyosarcoma epithelioides* [2]. Pierwsze doniesienie przeglądowe na ten temat opublikowaliśmy na zjeździe Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w Poznaniu w 1998 r. [3].

GIST wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek rozrusznikowych nerwowych zwojów śródściennych, tzw. komórek Cajala [4, 5]. Niedawne odkrycie mutacji protoonkogenu c-kit w komórkach nowotworowych pozwoliło na dokładniejsze usystematyzowanie tych guzów. Następstwem mutacji protoonkogenu c-kit jest nadekspresja błonowego receptora KIT [5-8]. Immunohistochemiczna (IHC) detekcja tego receptora w preparatach histopatologicznych z guza (CD117) jest wysoce specyficzna dla GIST [9-12] i stanowi najważniejsze kryterium w diagnostyce mikroskopowej. Jednocześnie wprowadzenie do praktyki klinicznej imatinibu, będącego inhibitorem receptora c-KIT i wykazującego wysoką efektywność w leczeniu chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST, skierowało uwagę wielu uczonych na świecie na ten nowotwór [13-15].

Dotychczas publikowane dane kliniczne o GIST obarczone są kilkoma wadami. Po pierwsze, autorzy łączą w jedną grupę chorych operowanych po raz pierwszy z operowanymi z powodu wznów i nawrotów śródtrzewnowych. Po drugie, w dotychczasowych opracowaniach nie uwzględnia się w wystarczającym stopniu kryteriów złośliwości, nie wyodrębniając postaci „łagodnych” i „złośliwych” GIST. Ponadto, mimo znaczącego postępu w diagnostyce, w dalszym ciągu część operowanych chorych nie jest prawidłowo rozpoznanych i „umyka” wszelkim opracowaniom statystycznym.

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne są dopiero zbierane. Przed wszystkim nie jest wiadomo, ile z tych nowotworów to postaci potencjalnie łagodne GIST, a ile z nich to mięsaki, postaci złośliwe GIST, stwarzające potencjalne ryzyko nawrotu i/lub nieoperacyjnego rozsiewu.

Na podstawie badań retrospektywnych Kindblom i wsp. z Goeteborga podają, że zachorowania na GIST (postacie potencjalnie łagodne i złośliwe łącznie) wynoszą 16 przypadków/rok/1mln [16]. Jeżeli tak jest w istocie, to jest to bez wątpienia najczęstszy nowotwór mezenchymalny (łagodny i złośliwy, tj. mięsak) przewodu pokarmowego. Dla Polski oznacza to ponad 600 (!) nowych zachorowań rocznie (byłby to równocześnie najczęstszy typ nowotworu mezenchymalnego w populacji).

Dematteo i wsp. oceniają liczbę rozsianych/nieoperacyjnych GIST w USA na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie, co daje 3-4 przypadki na 1 mln mieszkańców [15]. Podobne wyniki daje porównanie liczby zgłoszonych chorych na nieoperacyjny GIST do protokołu EORTC nr 62005 do liczby ludności w poszczególnych krajach,

uczestniczących w tym badaniu. Średnia z łącznej liczby zgłoszonych chorych wynosi 2,4, a mediana 3,2 chorych/1mln, w ciągu 8 miesięcy rekrutacji do badania. Na tej podstawie można szacować, że liczba nowych chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST może wahać się od 3 do 5 przypadków na 1 mln mieszkańców rocznie. Mając na uwadze liczbę mieszkańców, w Polsce można spodziewać się 120-195 przypadków nowych zachorowań na złośliwy GIST rocznie.

W okresie od 15 sierpnia 2001 r. do 30 grudnia 2002 r., tj. przez 17 miesięcy, w Centrum Onkologii – Instytucie (CO-I) w Warszawie zakwalifikowaliśmy do leczenia imatinibem 13 chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST z regionu mazowieckiego (ok. 5 mln mieszkańców), co daje 2,6 zachorowań na zaawansowany GIST na 1 mln mieszkańców woj. mazowieckiego na rok (dane niepublikowane). Z pozostałych rejonów kraju (ok. 33 mln) skierowano do CO-I na leczenie 40 chorych, co daje 1,2 przypadku rozpoznania rozsianego GIST na 1 mln rocznie.

Tak więc dane o zachorowaniach w Polsce, którymi obecnie dysponujemy, są niższe od dotychczas szacowanych przez innych autorów. Może się to wiązać ze znacznym niedodiagnozowaniem tego nowotworu w Polsce. Mimo tego, z prezentowanej populacji polskich chorych wynika, że mięsaki typu GIST stały się w ciągu 2 ostatnich lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego.

Rokowanie

Jak dotąd, podstawowe i najistotniejsze czynniki rokownicze u chorych na GIST nie są w pełni ustalone [17]. Proponuje się, aby tymi kryteriami były: wielkość ogniska pierwotnego nowotworu i liczba mitoz obserwowana w 50 polach widzenia w dużym powiększeniu (Tab. I) [11]. Inne istotne czynniki to m.in. lokalizacja guza pierwotnego, pęknięcie bądź krwotok z guza, podtyp histopatologiczny (wrzecionowatokomórkowe vs epithelioidne i mieszane) czy czynniki genetyczne, jak typ mutacji KIT (ekson 11 vs 9, 13, 17) [18-20]. Obecnie unika się stosowania określenia

Tab. I. Propozycja oceny stopnia agresywności klinicznej u chorych na GIST

Stopień agresywności	wielkość (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 – pole w dużym powiększeniu

Wielkość – określona jednym największym wymiarem guza. Może nieco różnić się w materiale nieutralnym i utralnym oraz może zależeć od osoby mierzącej. Istnieje ogólna, ale słabo udowodniona opinia, że być może kategorie wielkości powinny być od 1 cm do 2 cm mniejsze dla guzów położonych w jelicie cienkim.

„łagodny” GIST, zastępując je „bardzo niskim stopniem agresywności”, gdyż w nielicznych takich przypadkach przy dłuższym okresie obserwacji stwierdzano cechy uogólnienia choroby. Jedynymi pewnymi cechami złośliwości GIST są przerzuty lub naciekanie sąsiadujących narządów przez pierwotny guz [2,15]. Na podstawie badań retrospektywnych szacuje się, że postaci GIST z pośrednim i wysokim ryzykiem rozsiewu oraz w stadium rozsiewu jest ponad 50% z ogólnej liczby stwierdzanych przypadków [16].

Charakterystyka kliniczna chorych

GIST występuje z podobną częstością wśród kobiet i mężczyzn [2, 21]. Nieco większą liczbę mężczyzn obserwuje się w grupie leczonej (60%) w CO-I w porównaniu z tylko obserwowanymi (41%), ale nie jest to różnica istotna.

Wiek chorych waha się od 19 do 79 lat. Większość chorych (75%) jest w wieku powyżej pięćdziesięciu lat. Mediana wieku wynosi 57 lat, średnia 56,6 lat. Nieco młodszy chorzy byli w grupie leczonej w porównaniu z obserwowaną.

Pierwotne umiejscowienie GIST dotyczy przede wszystkim cewy przewodu pokarmowego (75%) i znacznie rzadziej (19%) mięsaki te występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub miednicy mniejszej [22]. U nielicznych (6%) chorych nie udaje się ustalić pierwotnego umiejscowienia GIST, ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy. W obrębie przewodu pokarmowego GIST występuje najczęściej w żołądku (40-70%) i jelicie cienkim (20-50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) i przełyku (<5%) [2, 15].

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej, czasami „ostry brzuch”. Szczególnie niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo [2, 15]. Część kobiet chorych na GIST jelita cienkiego była operowana na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego, ponieważ rosnący w jelicie nowotwór lokalizował się u nich w miednicy, w pobliżu narządu rodowego.

Mediana czasu trwania choroby (mierzonego od daty 1-szej operacji wykonanej z powodu GIST do daty ostatniej obserwacji w CO-I) w grupie leczonych wynosi 19 miesięcy (średnia 30 miesięcy) i różni się istotnie ($p=0,006$, chi-kwadrat 10.2522 dla 2 stopni swobody) od mediany czasu trwania choroby w grupie obserwowanej, wynoszącej 6 miesięcy (średnia 12 miesięcy). Dane te pośrednio sugerują możliwość oszacowania mediany czasu wystąpienia rozsiewu. Uwzględniając więc w tych rozważaniach tylko chorych operowanych z zamiarem wyleczenia (a więc wyłączając 21 chorych, u których wykonano biopsję z powodu już istniejącego nieoperacyjnego rozsiewu w jamie brzusznej) wyliczono, że w grupie leczonej mediana czasu choroby wynosi 28 miesięcy (średnia 41 miesięcy). Uzyskane szacunki i dane innych autorów [15, 21] sugerują, że okres bezobjawowy do wystąpienia rozsiewu u chorych na GIST może być długi, liczony w latach,

a jego mediana prawdopodobnie wynosi ponad 2 lata. Spostrzeżenie to może mieć znaczenie przy planowaniu badań prospektywnych, dotyczących skuteczności pooperacyjnego, uzupełniającego leczenia imatinibem w odniesieniu do zaproponowania czasu rozpoczęcia leczenia po operacji, czasu kontynuowania leczenia i ustalonego protokołem okresu obserwacji chorych po zakończonym leczeniu.

Nawroty GIST dotyczą przede wszystkim j. brzusznej [21, 23]. Przeważnie (57%) obserwuje się przerzuty do wątroby; albo izolowane (23%) albo współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (34%). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów do wątroby występuje u około 30% chorych. Tylko u nielicznych (13%) obserwowano nieoperacyjną wznowę miejscową, co korzystnie świadczy o chirurgicznych możliwościach miejscowo radykalnego wycięcia nowotworu. Dotychczas nie obserwowano w materiale CO-I przerzutów tego mięsaka do płuc.

W grupie chorych na GIST obserwowano stosunkowo wysoki odsetek innych nowotworów w wywiadzie (w materiale CO-I ujawniono przebyte inne nowotwory złośliwe: u 8,7% chorych – raki jasnokomórkowe nerki, szyjki macicy, piersi, jelita grubego i płuca oraz pojedyncze zachorowania na raka żołądka i nasieniaka jądra; odnotowano także 1 przypadek niekompletnej triady Carney'a [24] – współistnienie GIST żołądka z chrzęstniakami płuc). Dane te, w połączeniu z publikacjami innych autorów [25, 26], mogą sugerować związek wspólnych mechanizmów genetycznych w etiopatogenezie tych nowotworów.

Leczenie chirurgiczne

Najsukieczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne [27, 28]. 5-letnie przeżycia u chorych poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu kształtują się na poziomie 35-65% [21, 29]. W przypadkach zmian nieoperacyjnych i/lub przerzutowych mediana długości przeżycia wynosi ok. 1 roku [21, 23].

Prawie wszyscy chorzy (92%) są operowani (po raz pierwszy) bez rozpoznania histopatologicznego GIST. Tylko w nielicznych przypadkach (6%) stawiane jest podejrzenie GIST na podstawie badania wycinka bez oznaczenia immunohistochemicznego na CD117. W konkluzji należy wnioskować, że próby zaplanowania protokołu prospektywnego badania, dotyczącego przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) leczenia imatinibem chorych na pierwotny GIST, skazane są na niepowodzenie. Rozważać można tylko neoadjuwantowe zastosowanie imatinibu u chorych na nawrót GIST, u których na podstawie badania histopatologicznego ogniska pierwotnego mięsaka po pierwszej operacji potwierdzono rozpoznanie GIST i dodatni wynik badania IHC na CD117.

Przyczyną braku przedoperacyjnego rozpoznania może być fakt, że część chorych (ok. 13%) ma wykonaną pierwszą operację w trybie ostrym z powodu objawów: zapalenia otrzewnej, perforacji lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Innym powodem może być umiejscowienie mięsaka w jelicie cienkim, trudno dostępnym w ba-

daniu endoskopowym. Ponadto śródścienny rozwój GIST, np. w żołądka daje tylko obraz uwypuklenia niezmienionej błony śluzowej z ucisku z zewnątrz, co nie pozwala na pobranie reprezentatywnego wycinka.

U blisko $\frac{3}{4}$ chorych (R0-mikroskopowo radykalnie + R1-makroskopowo radykalnie) możliwe jest wykonanie pierwszej operacji z zamiarem wyleczenia, wykonując resekcję żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub usuwając guz śródtrzewnowy w makroskopowo zdrowych tkankach. W przypadku GIST żołądka najczęściej (37%) wykonuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka, rzadziej resekcję częściową (23%) lub totalną (13%). Porównując dane grupy leczonej i obserwowanej nie wydaje się, aby rozległość resekcji żołądka miała znaczenie dla pojawienia się nawrotu nowotworu. U części chorych (17%) ogranicza się tylko do biopsji guza żołądka, ze względu na nieoperacyjny naciek nowotworowy.

W przeciwieństwie do nowotworów pochodzenia nabłonkowego (raków) i podobnie do innych mięsaków tkanek miękkich, GIST z zasady nie dają przerzutów do węzłów chłonnych. Nie ma więc potrzeby usuwania loko-regionalnego układu chłonnego podczas resekcji mięsaka.

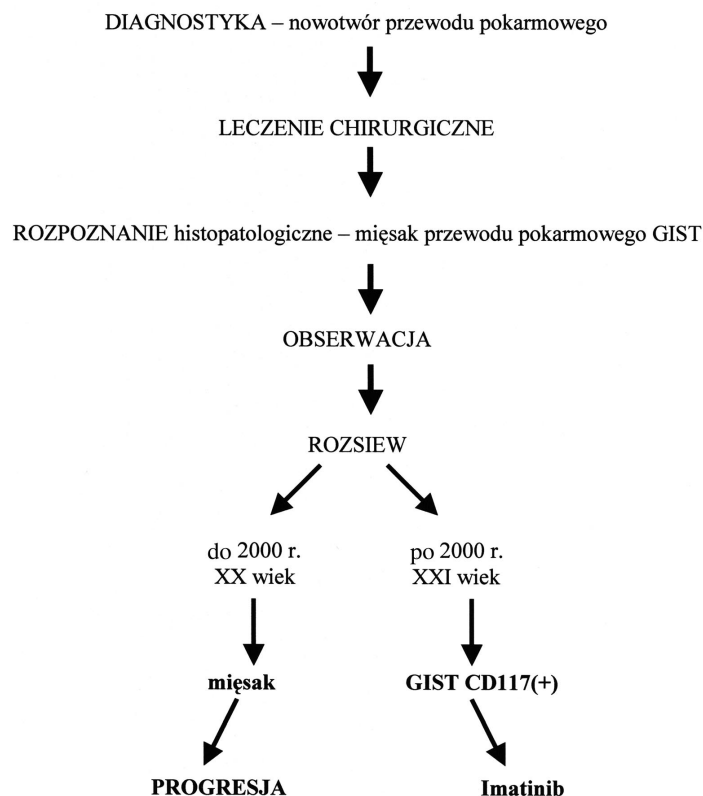
Dane sugerują, że kolejne reoperacje nawrotów GIST nie prowadzą do wyleczenia chorych, co jest szczególnie prawdziwe, jeżeli chorzy obserwowani są w dłuższym przedziale czasowym [30, 31]. Spostrzeżenia te sugerują również, że imatinib może być wyjątkowo użyteczny w leczeniu skojarzonym chorych na GIST. Możliwe są jednak różne scenariusze. Np. zbyt wczesne pooperacyjne

wdrożenie leczenia imatinibem może być słabo uzasadnione ze względu na długi okres czasu do pojawienia się nawrotu. Albo, że imatinib wdrażamy dopiero po rozpoznaniu nawrotu i w zależności od efektu leczenia wdrażamy leczenie chirurgiczne lub kontynuujemy leczenie imatinibem.

W czasie operacji szczególną uwagę należy położyć na uniknięcie uszkodzenia lub spowodowania pęknięcia nowotworu. W tym niepowodzeniu bowiem wielu autorów upatruje przyczynę rozsiewu śródtrzewnowego, prowadzącego do nieoperacyjnego *peritonitis sarcomatosa* [15]. Podobnie samoistne pęknięcie guza nowotworowego, będące przyczyną operacji wykonywanej z reguły w trybie pilnym, jest uznane za niekorzystny czynnik rokowniczy.

Leczenie imatinibem

Przełom w postępowaniu z chorymi na nieoperacyjny/rozsiany GIST (nowotwór oporny na standardową chemio- i radioterapię) stanowiło wprowadzenie do praktyki klinicznej selektywnego inhibitora kinaz tyrozynowych (m.in. bcr-abl, co stosowane jest w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej [32, 33], PDGFR – receptora płytkowego czynnika wzrostowego, co znajduje zastosowanie w leczeniu *dermatofibrosarcoma protruberans* [34] oraz c-kit, co stanowi punkt uchwytu w leczeniu GIST [13, 35]) – imatinibu [Glivec®, Gleevec™] [36, 37] (Ryc. 1). Jest to pierwszy, skutecznie zastosowany w terapii nowotworów, drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz, lek celowany molekularnie [38]. Dotychczas zamknięto rekrutację chorych do 5 prospektywnych badań klinicznych I-III fazy, mających



Ryc. 1. Zmiany w postępowaniu u chorych na mięsaki przewodu pokarmowego

na celu ocenę skuteczności imatinibu w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjne i/lub rozsiane GIST. Znacząca większość chorych we wszystkich protokołach żyje (73-93%) i jest nadal leczona imatinibem, co świadczy o trwałym zahamowaniu u nich progresji choroby [35, 39-46]. Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia zwiększa się jednak odsetek niepowodzeń, tj. chorych ulegających progresji: z 7% przy medianie długości leczenia <10 m do 23% przy medianie leczenia >17 m (Tab. II). Jednocześnie rośnie też odsetek chorych, którzy wykazują częściową remisję zmian (PR), a w pierwszych miesiącach leczenia wykazywali stabilizację choroby (SD) [37, 40, 41]. Obecne doświadczenia sugerują, że uzyskanie całkowitej remisji – CR (b. rzadkie) lub PR jest procesem powolnym, wymagającym wielomiesięcznych obserwacji i stałego podawania leku. Najdłuższy okres obserwacji chorego leczonego imatinibem sięga w chwili obecnej 40 miesięcy [46].

Tab. II. Protokoły badań klinicznych w GIST nieoperacyjnych/rozsianych (M1)

	Liczba chorych	Długość okresu obserwacji (miesiące)	% chorych nadal leczonych
EORTC 62005	– 946	<10	93
EORTC 62002	– 28	>12	86
USA/FIN study	– 147	>12	82
USA Intergroup (S0033)	– 746	14	65
EORTC 62001	– 35	>17	77

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia

W większości protokołów dotychczas realizowanych kryteria kwalifikacji były bardzo podobne i obejmowały:

- rozpoznanie morfologiczne GIST,
- badanie immunohistochemiczne na CD117 dodatnie,
- wiek >18 lat,
- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu tomografii komputerowej (KT) lub rezonansu magnetycznego (MRI),
- zmiany mierzalne w badaniu KT,
- PS wg WHO 0 – 3,
- uzyskanie pisemnej zgody chorego,
- przestrzeganie zasad GCP (*Good Clinical Practice*).

Podstawowymi kryteriami zakwalifikowania do leczenia imatinibem (zarejestrowanego w Polsce od drugiej połowy 2002 r.) są: 1) nieoperacyjne nawroty GIST po leczeniu chirurgicznym pod postacią mnogich przerzutów do wątroby i/lub rozsiew śródtrzewny oraz nieoperacyjne wznovy miejscowe; 2) rozpoznanie morfologiczne GIST i 3) dodatni wynik barwienia immunohistochemicznego na CD117 (Tab. III).

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

- rozpoznanie histopatologiczne 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

Program leczenia

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatinibu doustnie 1 raz dziennie. Przy progresji choroby dawkę imatinibu należy zwiększyć do 800 mg (2 razy po 400 mg) i w przypadku toksyczności zmniejszyć do 600 mg (2 razy dziennie 300 mg).

Toksyczność i powikłania

Dotychczas zgromadzone dane wskazują, że toksyczność leczenia w dawce 400 mg – 800 mg jest niewielka, przeważnie 1-2 stopnia według skali WHO [40, 41, 44]. Na podstawie danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że do najczęściej obserwowanych objawów należą:

- niedokrwistość 88%
- obrzęki (zwłaszcza oczodołów) 67%*
- osłabienie 60%
- biegunka 50%*
- nudności 44%*
- granulocytopenia 32%
- kurcze mięśniowe 27%
- wysypka skórna 24%*

Część objawów toksycznych (*) może ustępować samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Znacznego stopnia niedokrwistość występuje rzadko (<15% chorych) i wymaga przetaczania krwi w warunkach szpitalnych.

Powikłania potencjalnie śmiertelne obserwowane są bardzo rzadko – najgroźniejszym powikłaniem jest krwawienie z guza, wymagające interwencji chirurgicznej w trybie pilnym.

Kryteria odpowiedzi i obserwacje w trakcie leczenia

W polskich warunkach, przy braku dostępności pozytonowej emisyjnej tomografii (PET), będącej najczulszą metodą, pozwalającą ocenić odpowiedź na terapię imatinibem, skuteczność leczenia monitoruje się na podstawie badań KT lub rezonansu magnetycznego (MRI) jamy brzusznej z kontrastem, wykonywanych co 2 miesiące przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące. Pierwsze badanie wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia i obejmuje ono pomiar wszystkich znalezionych zmian nowotworowych oraz pomiar ich gęstości. Na podstawie kolejno wykonywanych badań KT porównuje się wielkość i gęstość zmian, w analogicznych warstwach z poprzednim badaniem. Odpowiedź określa się na pod-

stawie kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – suma najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych; ocenia się maksymalnie 5 zmian/narząd; maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo). Być może, że efektem skuteczności leczenia będzie również określenie w badaniu KT parametrów gęstości przerzutów i ich zmiana w czasie obserwacji. U części chorych reakcja na leczenie następuje powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 4 miesiące [41]) i dlatego pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 16 tygodniach, tj. 4 miesiącach i wykonaniu (minimum) kolejnych dwóch badań kontrolnych KT. Zmiany gęstości w ocenie skuteczności leczenia są obecnie przedmiotem badań [47].

Ze zdobytych dotychczas doświadczeń wynika, że podstawowym kryterium przewidywania dobrej odpowiedzi na leczenie imatinibem jest wyraźnie dodatni wynik barwienia IHC na CD117 i, mikroskopowo, mający charakter rozlany. Przy medianie obserwacji 6 miesięcy (od 1 do 16 miesięcy) znacząca większość, około 90% chorych żyje i kontynuuje leczenie imatinibem. Całkowita odpowiedź (CR) jest obserwowana rzadko (około 7%), najczęściej występuje odpowiedź częściowa – PR (około 50%) i stabilizacja choroby – SD (około 30%). Progresa choroby (PD) jest stwierdzana rzadko (około 10%). Odnosnie dawki początkowej imatinibu – 400 mg/d można sformułować opinię, że wydaje się wystarczająco skuteczna i analizy etapowe protokołów nie wykazują znaczących różnic w skuteczności wyższych dawek [45, 48]. Z dotychczasowej praktyki wynika, że szybszej odpowiedzi na leczenie należy spodziewać się w zmianach śródtrzewnowych niż w wątrobie. Liczba zmienionych przerzutowo/nacieczonych narządów wydaje się nie mieć również znaczenia. W trakcie leczenia odpowiedź na imatinib najszybciej występuje w przeciągu dwóch pierwszych miesięcy [45]. Wraz z długością trwania leczenia wzrasta oporność na imatinib – badane są obecnie różne mechanizmy oporności [49] oraz zastosowanie w przypadkach opornych innych drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych, jak SU11248 [50]. Kwestią dyskusji pozostaje długość leczenia imatinibem w przypadkach nieoperacyjnych/rozsianych GIST [51] – przyjmuje się, że to jedyne skuteczne leczenie należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu, ocenionej według kryteriów RECIST, nawet kilka lat, gdyż zaprzestanie leczenia imatinibem może powodować szybki nawrót choroby.

Podsumowanie

Problem diagnostyki przedoperacyjnej

Większość chorych jest operowana bez wstępnego rozpoznania GIST, co wynika z kilku powodów:

- operacje wykonane w trybie ostrym,
- lokalizacja w jelicie cienkim,
- niepowodzenie biopsji diagnostycznej podczas gastroskopii,
- brak doświadczenia współpracujących zespołów diagnostycznych.

W efekcie należy spodziewać się, że w protokołach leczenia przedoperacyjnego większość będą stanowili chorzy z operacyjnym w badaniach obrazowych nawrotem choroby po uprzednio przebytej operacji ogniska pierwotnego mięsaka. Z tego punktu widzenia znacznie większą wagę należy obecnie wiązać z badaniami uzupełniającego stosowania imatinibu w okresie pooperacyjnym.

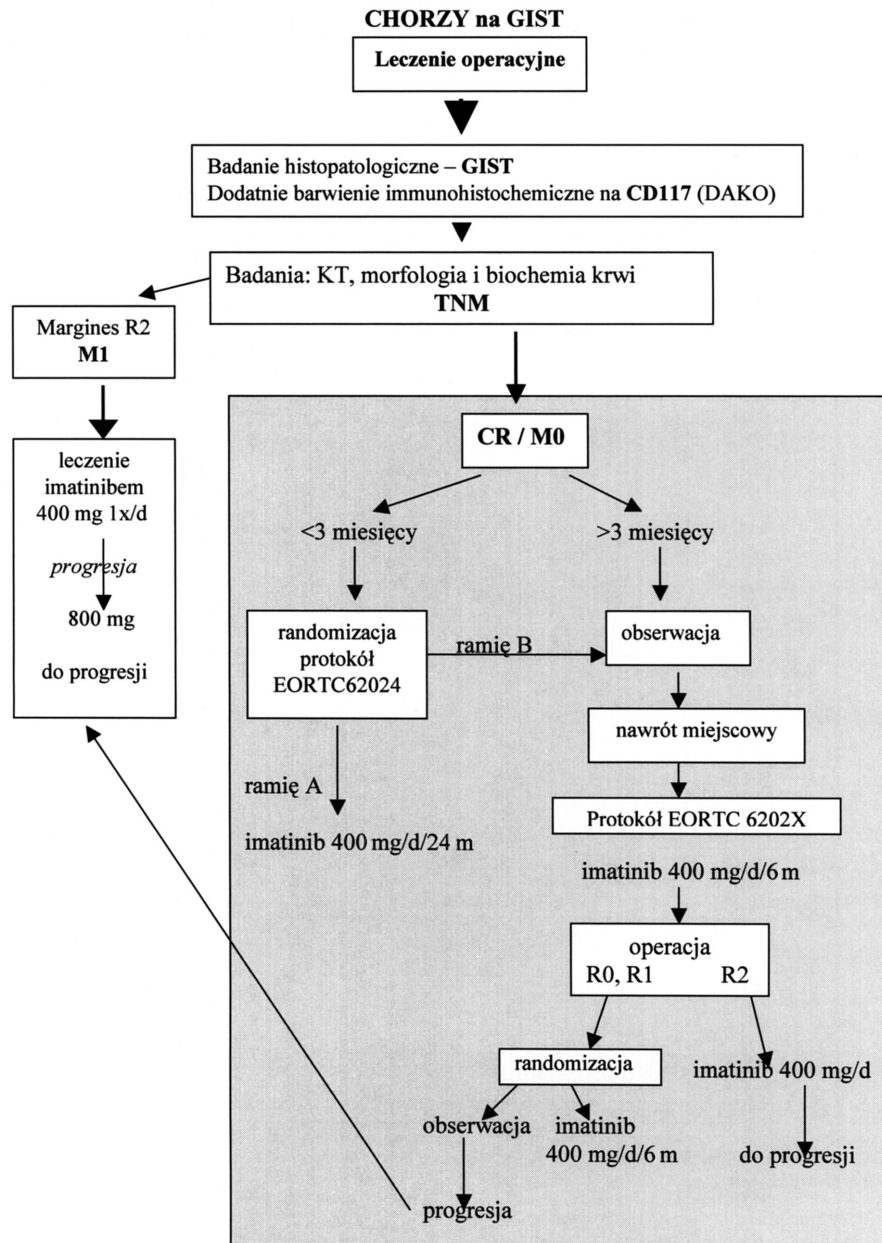
Zakres resekcji chirurgicznej

Radykalne leczenie operacyjne pozostaje nadal najsukrotniejszą metodą leczenia GIST. Uzyskanie makroskopowo radykalnych granic jest możliwe u ponad $\frac{3}{4}$ operowanych chorych (77%). W przeciwieństwie do raków GIST nie naciekają rozległe podśluzówkowo, raczej mają tendencję do wzrostu rozprężająco-naciekającego. Częściowa resekcja żołądka, odcinkowa jelita cienkiego, rutynowa hemikolektomia są wystarczające dla uzyskania radykalnego marginesu, o ile tylko pozwala na to wielkość mięsaka i brak nacieczenia okolicznych tkanek. Nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego.

Leczenie skojarzone

W świetle powyższych spostrzeżeń oraz faktu, że posiadamy skuteczne leczenie imatinibem (ponad 80% odpowiedzi w ciągu 12 miesięcy), każdy przypadek nawrotu już rozpoznanego GIST powinien być kwalifikowany do planowej reoperacji szczególnie rozważnie. Nie wydaje się słuszne wykonywanie u tych chorych rozległych, heroiczych resekcji wielonarządowych, zagrażających powikłaniami pooperacyjnymi i prowadzących niejednokrotnie do „kalectwa pokarmowego”. Jak wynika z przedstawionych doświadczeń kolejne reoperacje nie zwiększają szansy wyleczenia chorego. Być może, że wprowadzenie w okresie przedoperacyjnym leczenia imatinibem sprawdzi nawroty nowotworu granicznie nieoperacyjne, na skutek częściowej regresji, do zmian operacyjnych.

Jak dotychczas, przy znaczącym odsetku chorych wykazujących zahamowanie progresji nowotworu i odpowiedzi terapeutycznych, obserwuje się skromną liczbę całkowitych remisji, a znacznie częściej PR (ok. 35% chorych) i SD (ok. 45-50% chorych). Wyniki te sugerują, że u chorych, u których obserwuje się początkowo częściową odpowiedź, a następnie stabilizację zmian, należy rozważyć możliwość radykalizacji postępowania przez kwalifikowanie chorych do operacji. Sugeruje się, że należy rozważyć leczenie chirurgiczne u pacjentów, którzy nie wykazują w dwóch kolejnych ocenach dalszej odpowiedzi na leczenie imatinibem (stabilizacja podczas 4 miesięcy) i zmiany stały się resekcyjne [52]. Tak więc w procesie monitorowania chorych w trakcie leczenia taką możliwość należy systematycznie i krytycznie oceniać. U chorych operowanych po leczeniu imatinibem nie stwierdza się nigdy histologicznie cech całkowitej martwicy nowotworu [53]. W przypadku wycięcia zmian z marginesem R0 traci się wskazania do kontynuowania leczenia imatinibem zgodnie z rejestracją. W chwili obecnej konstruowane są protokoły badań klinicznych [15, 54], wykorzy-



Ryc. 2. Proponowany algorytm postępowania u chorych na GIST (ciemne pole tylko w przyszłych badaniach klinicznych)

stujących imatinib w leczeniu neoadjuwantowym GIST o granicznej operacyjności (RTOG/ACRIN 0132; EORTC 6202X) i adjuwantowym po operacji GIST o wysokiej agresywności (ACOSOG Z9000 i Z9001; EORTC 62024). Jako podsumowanie zamieszczono proponowany algorytm przyszłego postępowania u chorych na GIST (Ryc. 2).

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. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW i wsp. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150-7.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
3. Ruka W, Pietrow D, Szczepulska-Wójcik E. Mięsaki przewodu pokarmowego. *Streszczenia IV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*. Poznań 14-17 maj 1998 r., Streszczenia 42-3.
4. 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.
5. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. *Int J Oncol* 2001; 6: 1-5.

6. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
7. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y i wsp. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
8. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ i wsp. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Human Pathology* 2002; 33: 484-95.
9. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H i wsp. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992; 69: 947-55.
10. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A i ws. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD 34. *Mod Pathol* 1998; 11: 728-34.
11. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C i wsp.. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33: 459-465.
12. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38, Suppl. 5: S39-S51.
13. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T i wsp. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-kit oncogene: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20: 5054-58.
14. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal tumors: before and after STI-571. *Human Pathology* 2002; 33: 466-77.
15. 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.
16. Kindblom LG. Incidence and prevalence of GIST: practical considerations. *Konferencja „Glivec-First Successful Systemic Treatment for GIST”*, Londyn 18-20 września 2002.
17. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal tumors: a review. *Human Pathology* 2002; 33: 478-83.
18. Singer S, Rubin BP, Lux ML i wsp. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-905.
19. Corless CL, Heinrich MC. Kit mutational status predicts clinical response to Glivec in patients with metastatic GIST. *Konferencja „Glivec-First Successful Systemic Treatment for GIST”*, Londyn 18-20 września 2002.
20. Heinrich MC, Corless CL, von Mehren M i wsp. PDGFRA and KIT mutations correlate with the clinical responses to imatinib mesylate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 815; abstract 3274.
21. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D i wsp. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
22. Reith JD, Golblum JR, Lyles RH i wsp. Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with the emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13: 577-85.
23. Clary BM, Dematteo RP, Lewis JJ i wsp. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 290-9.
24. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543-52.
25. Liu SW, Chen GH, Hsieh PP. Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 332-4.
26. Antonini C, Froggiarini O, Chiara A i wsp. Stromal tumor of the ileum (GIST) at the same time as a renal carcinoma. Description of a case and review of the literature. *Pathologica* 1998; 90: 160-4.
27. Kim CJ, Day S, Yeh KA. Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg* 2001; 67: 135-7.
28. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A i wsp.. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 383-9.
29. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002, 38, Suppl 5: S37-S38.
30. Blanke CD. Therapeutic options for gastrointestinal stromal tumors. *ASCO 2003 Educational Book*: 266-272.
31. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM i wsp. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcomas: Prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000; 88: 66-74.
32. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E i wsp. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Med* 1996; 2: 561-6.
33. Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting bcr-abl as therapy for CML. *Oncologist*, 2001, 6, 233-8
34. Rubin BP, Schuetze SM, Eavy JF i wsp. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002, 20, 17 3586-3591.
35. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J i wsp. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors; a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-23
36. Manley PW, Cowan-Jacob SW, Buchdunger E i wsp. Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. *Eur J Cancer* 2002, 38, Suppl 5: S19-S27.
37. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesilate (STI571). *Eur J Cancer* 2002, 38, Suppl 5: S52-S59.
38. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z i wsp. Imatinib mesilate – inhibitor kinazy tyrozynowej w leczeniu nowotworów zrębu przewodu pokarmowego – gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Współczesna Onkologia* 2002; 6: 562-9.
39. Demetri GD, Rankin C, Fletcher C i wsp. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proceedings American Society Clinical Oncology* 2002; 21; P1/2:413a; abstract 1651.
40. 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.
41. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: 472-480.
42. Judson IR, Verweij J, van Oosterom A i wsp. Imatinib (Gleevec) an active agent for gastrointestinal stromal tumors (GIST) but not for other soft tissue sarcoma (STS) subtypes not characterized for KIT and PDGF-R expression, results of EORTC phase II studies. *Proceedings American Society Clinical Oncology* 2002; 21; P1/2:403a; abstract 1609.
43. von Mehren M, Blanke C, Joensuu H i wsp. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Proceedings American Society Clinical Oncology* 2002; 21; P1/2:403a; abstract 1608.
44. Casali PG, Verweij J, Zalcberg J i wsp. Imatinib (Glivec) 400 vs 800 mg daily in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): a randomized phase III trial from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group (ISG), and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (ACITG). A toxicity report. *Proceedings American Society Clinical Oncology* 2002; 21; P1/2:413a; abstract 1650.
45. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J i wsp. Early comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST): interim results of a randomized phase III trial from the EORTC – STBSG, ISG and AGITG. *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 814; abstract 3272.
46. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M i wsp. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *NEJM* 2001; 344: 1052-56.
47. Choi H, Charnsangavej C, Macapinlac HA i wsp. Correlation of computerized tomography (CT) and proton emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated at a single institution with imatinib mesylate. *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 819; abstract 3290.
48. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher i wsp. Phase III dose-randomised study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 814; abstract 3271.
49. Fletcher JA, Corless CL, Dimitrijevic S, von Mehren M i wsp. Mechanism of resistance to imatinib mesylate (IM) in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 815; abstract 3275.
50. Demetri GD, George S, Heinrich MC i wsp. Clinical activity and tolerability of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor SU11248 in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) refractory to imatinib mesilate. *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 814; abstract 3273.
51. Silberman S, Joensuu H. Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among experts. *Eur J Cancer* 2002, 38, Suppl 5: S66-S69.

52. Benjamin R. Management of GIST made resectable. *Konferencja „Glivec-First Successful Systemic Treatment for GIST”*, Londyn 18-20 września 2002.
53. Hohenberger P, Bauer S, Schneider U i wsp. Tumor resection following imatinib pretreatment in GI stromal tumors. *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 818; abstract 3288.
54. Buemming P, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG i wsp. Is there an indication for adjuvant treatment with imatinib mesilate in patients with aggressive gastrointestinal stromal tumors (GISTs)? *Meeting Proceedings American Society Clinical Oncology* 2003; 22: 818; abstract 3289.

Otrzymano: 7 kwietnia 2003 r.

Przyjęto do druku: 2 września 2003 r.