

Leczenie

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

Leczenie chirurgiczne pierwotnych, resekcyjnych GIST

Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne (35-65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby). 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 śródtrzewnowy/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 przypadku resekcji R1 (resekcja mikroskopowo nieradykalna) można rozważyć wykonanie re-resekcji pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji pierwotnego guza i niezwiązanych z nią poważnych następstw dla czynności przewodu pokarmowego, w innych przypadkach zalecana jest jedynie obserwacja po leczeniu chirurgicznym. Nie zaleca się wykonywania resekcji metodą laparoskopową w pierwotnych GIST o większych rozmiarach. W usuwaniu małych GIST żołądka, prawdopodobnie coraz większą rolę będą odgrywały chirurgiczne techniki mało inwazyjne, polegające na połączeniu laparoskopii (w tym laparoskopowej ultrasonografii) i endoskopowego preparowania podśluzówki (ang. *endoscopic submucosal dissection*; ESD) lub innych technik endoskopowych (ang. *endoscopic band ligation*). Być może technika miejscowego wycięcia przez odbyt znajdzie zastosowanie do usuwania niewielkich GIST o niskim stopniu agresywności w lokalizacji odbytniczej.

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

U chorych na zaawansowanych miejscowo GIST, w przypadkach granicznie operacyjnych powinno się unikać wykonywania rozległych, wielonarządowych resekcji, a szczególnie reoperacji nawrotów (rozpoznanie GIST jest już znane po pierwszej operacji). W takich sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatinibem w dawce 400 mg dziennie pod ścisłą kontrolą tomografii komputerowej wykonywanej co 2 miesiące. Decyzję o leczeniu operacyjnym podejmujemy w przypadkach maksymalnej odpowiedzi na imatinib.

Tabela. Zasady leczenia chirurgicznego pierwotnych GIST.

- Resekcja guza w granicach tkanek zdrowych (margines 1-2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe)
 - Unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza
 - Limfadenektomia z reguły nie jest konieczna
 - Rola laparoskopii niepewna, metoda ta jest przeciwwskazana w przypadku większych guzów
 - Dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej)
 - W przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadjuwantowe imatinibem zamiast okaleczających operacji
 - Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych
-

Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po leczeniu zmian pierwotnych

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NCCN-AFIP-AJCC, która stanowi podstawę dla klasyfikacji stopni zaawansowania według AJCC z 2010 roku (tab. 2). Najistotniejsze czynniki ryzyka nawrotu po wycięciu pierwotnego nowotworu obejmują wartość wskaźnika mitotycznego, wielkość i lokalizację guza oraz stan marginesów chirurgicznych (zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza). W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Pacjent powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności (jeżeli nie kwalifikowani do leczenia uzupełniającego) powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą badania KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co

3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego guza, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu choroby i przeżycia całkowite w porównaniu ze schematem rocznej terapii (badanie SSGXVIII). Wcześniejsze wyniki badania ACOSOG Z9001, gdzie stosowano uzupełniająco imatinib przez rok, doprowadziły do rejestracji imatynibu w leczeniu pooperacyjnym u chorych na GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. W świetle obecnej wiedzy chorzy o bardzo niskim lub niskim ryzyku nawrotu nie powinny otrzymywać leczenia uzupełniającego imatynibem. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po wycięciu ogniska pierwotnego powinno trwać przez 3 lata. Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie statusu mutacji GIST – kwestią dyskusyjną jest stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na imatinib (*PDGFRA D842V* czy wild-type). Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby (> 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub wielkość guza > 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych — R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji).

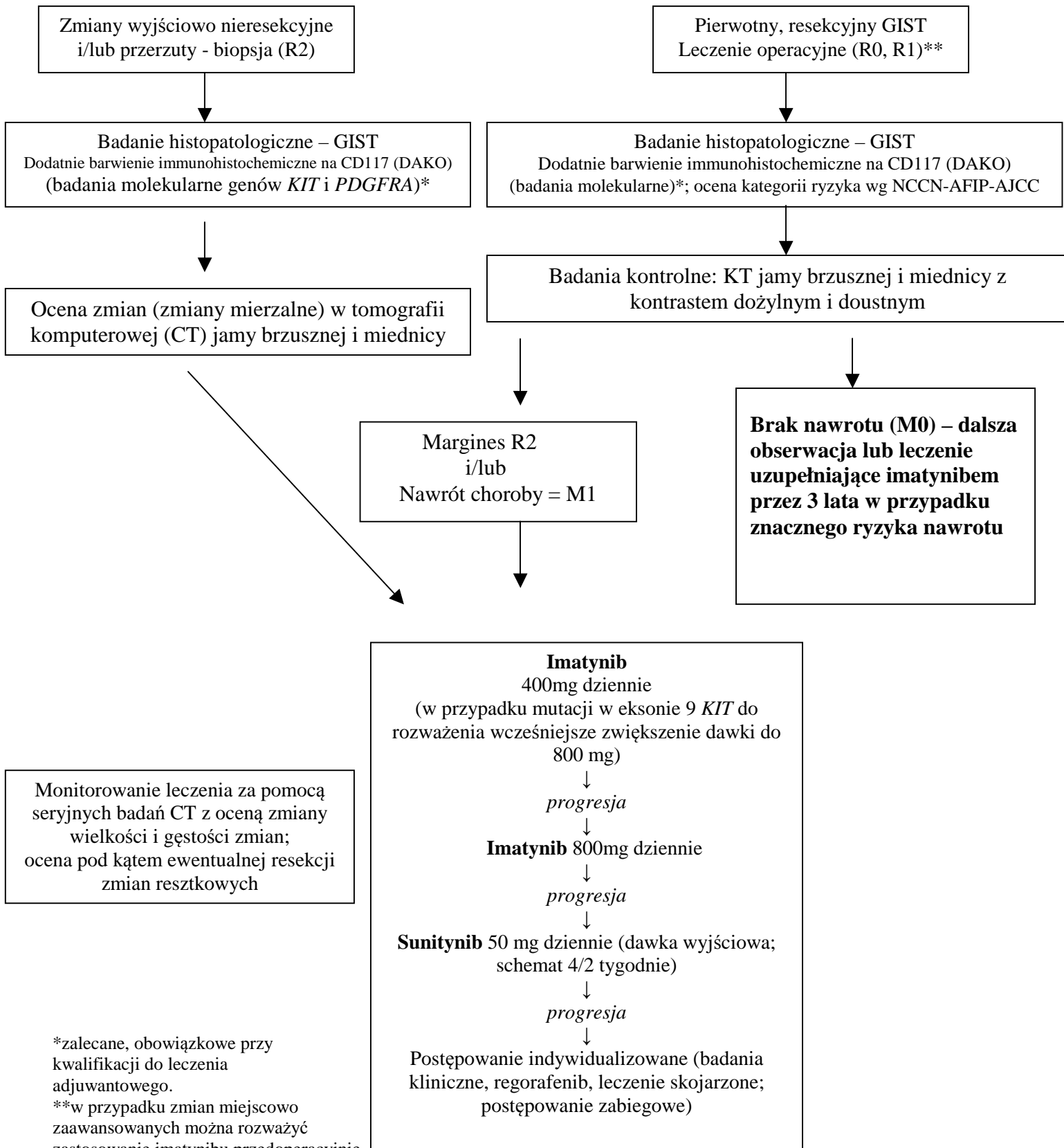
Na podstawie dotychczasowych wyników badań u chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego imatynibem.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM stopni zaawansowania GIST

GIST żołądka/sieci					GIST jelita (+ krezki, przełyku, śródtrzewnowy)				
Stopień	T	N	M	IM	Stopień	T	N	M	IM
IA	T1 lub T2	N0	M0	Niski	I	T1 lub T2	N0	M0	Niski
IB	T3	N0	M0	Niski	II	T3	N0	M0	Niski
II	T1	N0	M0	Wysoki	IIIA	T1	N0	M0	Wysoki
	T2	N0	M0	Wysoki		T4	N0	M0	Niski
	T4	N0	M0	Niski	IIIB	T2	N0	M0	Wysoki
IIIA	T3	N0	M0	Wysoki		T3	N0	M0	Wysoki
IIIB	T4	N0	M0	Wysoki		T4			Wysoki
IV	Każde T	N1	M0	Każdy	IV	Każde T	N1	M0	Każdy
	Każde T	Każde N	M1	Każdy		Każde T	Każde N	M1	Każdy

T — wielkość guza (T1 — nowotwór o maksymalnej wielkości ≤ 2 cm; T2 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 2 i ≤ 5 cm; T3 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 5 i ≤ 10 cm; T4 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 10 cm); IM — indeks mitotyczny (liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu — HPF: niski ≤ 5 lub wysoki > 5); N — regionalne węzły chłonne (N0 — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów); M — przerzuty odległe (M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów); TNM (tumor-node-metastasis) — guz/węzeł/przerzut

Rycina 1. Algorytm postępowania u chorych na GIST



*zalecane, obowiązkowe przy kwalifikacji do leczenia adjuwantowego.
**w przypadku zmian miejscowo zaawansowanych można rozważyć zastosowanie imatynibu przedoperacyjnie

<http://gist.coi.waw.pl/>