

# Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumor, GIST)

## Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

GIST (gastrointestinal stromal tumor) to termin określający specyficzną grupę nowotworów mezechymalnych przewodu pokarmowego, które najprawdopodobniej wywodzą się z komórek prekursorowych dla komórek rozrusznikowych przewodu pokarmowego (komórki Cajala) [1]. Guzy te uważano dawniej za nowotwory o różnicowaniu gładkomięśniowym (leiomyoma, leiomyoblastoma). Klinicznie reprezentują szerokie spektrum zmian od małych łagodnych guzów stwierdzanych przypadkowo w czasie zabiegów operacyjnych do bardzo agresywnych nowotworów przebiegających z zajęciem licznych narządów jamy brzusznej [2].

Nowotwór ten rozwija się w ścianie przewodu pokarmowego bez związku z błoną śluzową. Guzy o odpowiednio dużych rozmiarach wywołują owrzodzenie błony śluzowej. GIST może lokalizować się wzdłuż całego przewodu pokarmowego – od przełyku do odbytnicy [3-7].

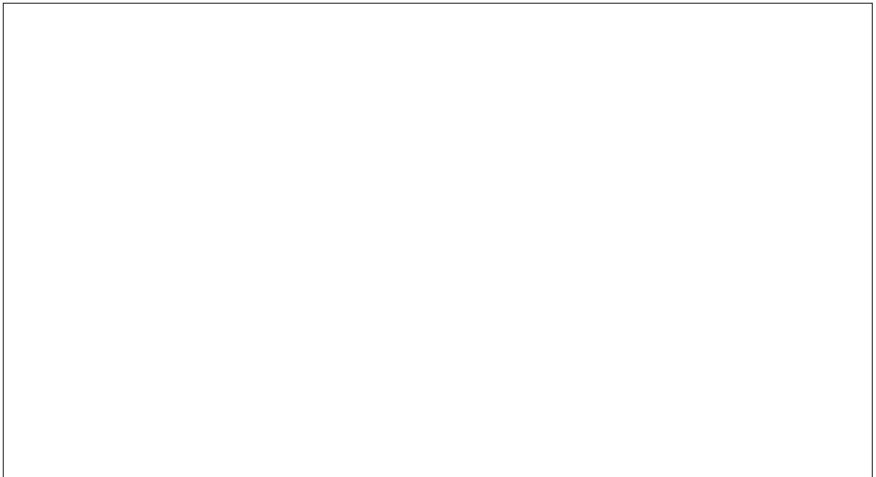
GIST to nowotwór wrzecionowatokomórkowy z małą ilością kolagenu (ryc. 1). Jądra komórek wrzecionowatych często ułożone są w struktury palisadowate podobne do palisad spotykanych w łagodnych guzach nerwowych. Guzy epithelioidne zbudowane są z okrągłych i poligonalnych komórek o dość obfitej cytoplazmie. Guzy z wybitnym pleomorfizmem jądrowym są rzadkie [8-10].

Złośliwość określa się na podstawie wielkości guza i liczby figur mitotycznych. Guzy o średnicy poniżej 5 cm i liczbie mitoz mniejszej od 5 na 50 pól widzenia traktuje się jako prawdopodobnie łagodne. Średnica powyżej 5 cm i liczba mitoz większa niż 5 na 50 pól widzenia świadczy o złośliwości guza. Guzy o małym potencjale złośliwości to zmiany o średnicy do 5 cm i liczbie mitoz powyżej 5 na 50 pól widzenia. Guzy o liczbie mitoz powyżej 50 na 50 pól widzenia uważa się za nowotwory bardzo złośliwe (high-grade, patrz poniżej) [2].

GIST to nowotwór, który z definicji wykazuje immunohistochemiczną ekspresję receptora c-Kit (CD117) należącego do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej (ryc. 2). Do aktywacji i nadekspresji c-Kit dochodzi najczęściej na drodze mutacji punktowej w obrębie eksonu 11 genu *KIT* [11]. Jest to najważniejsza diagnostycznie,



**Rycina 1.** Obraz histologiczny GIST. Komórki wrzecionowate o niewielkiej atypii tworzą nieregularne wiązki. W niektórych komórkach widać cytoplazmatyczne wakuole



**Rycina 2.** Barwienie immunohistochemiczne. Komórki GIST wykazują wybitnie dodatnią reakcję (czerwone zabarwienie cytoplazmy) na obecność receptora c-kit

biologicznie i klinicznie cecha tego guza. Dodatkowo w około 70% przypadków GIST wykazuje ekspresję antygenu CD34. Komórki Cajala (komórki rozrusznikowe przewodu pokarmowego), które są prawdopodobnie prekursorem GIST także wykazują koekspresję c-Kit i CD34. W jednej trzeciej przypadków GIST wykazuje także ekspresję antygenów różnicowania mięśniowego, takich jak SMA (smooth muscle actin).

Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne GIST powinno zawierać:

- rozpoznanie nowotworu mezenchymalnego z komórek epiteloidalnych, wrzecionowatych lub o budowie mieszanej
- 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

- 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, patrz poniżej]

W guzach CD117 ujemnych, zalecane jest badanie mutacji w genie *KIT* i receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) oraz ponownej konsultacji preparatów histologicznych w zakładzie patologii mającym doświadczenie w rozpoznawaniu GIST.

## 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, El-Rifai W, L HLS i wsp. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol*, 2002; 33: 478-483.
3. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH i wsp. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*, 2000; 24: 211-222.
4. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 2005; 29: 52-68.
5. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M i wsp. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25: 1121-1133.
6. Miettinen M, Kocpzyński J, Makhlof HR i wsp. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27: 625-641.
7. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH i wsp. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 2006; 30: 477-489.
8. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*, 2002; 33: 459-465.
9. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol*, 2002; 10: 81-89.
10. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*, 2002; 38 Suppl 5: S39-51.
11. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. *gastrointestinal stromal tumors*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2002; 135: 1-22.

# Biologia molekularna

Maria Dębiec-Rychter

## Cytogenetyka i genetyka molekularna

Pod względem cytogenetycznym nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego cechują się utratą chromosomów nasilającą się w trakcie progresji guza [1,2]. Najczęściej obserwowaną i wczesną zmianą jest utrata chromosomu 14. W niektórych

Tabela 1. Zależność między genotypem guza a odpowiedzią na terapię imatynibem u pacjentów z GIST w przeprowadzonych badaniach klinicznych.

	B2222 faza II (n=127)	EORTC-AustralAsian faza III (n=363)	North America SWOG S0033 faza III (n=324)
Odpowiedź obiektywna*			
<i>KIT</i> ekson 11	83%†	70%†	67%†
<i>KIT</i> ekson 9	48%	35%	40%
Brak mutacji	0%	25%	39%
Progresja choroby			
<i>KIT</i> ekson 11	4,7%	3,2%	BD
<i>KIT</i> ekson 9	17,4%	17,2%	BD
Brak mutacji	55,6%	19,2%	BD

BD – brak danych, RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

\*Zdefiniowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST

†Znamienna różnica statystyczna *KIT* ekson 11 vs *KIT* ekson 9 i grupy bez mutacji

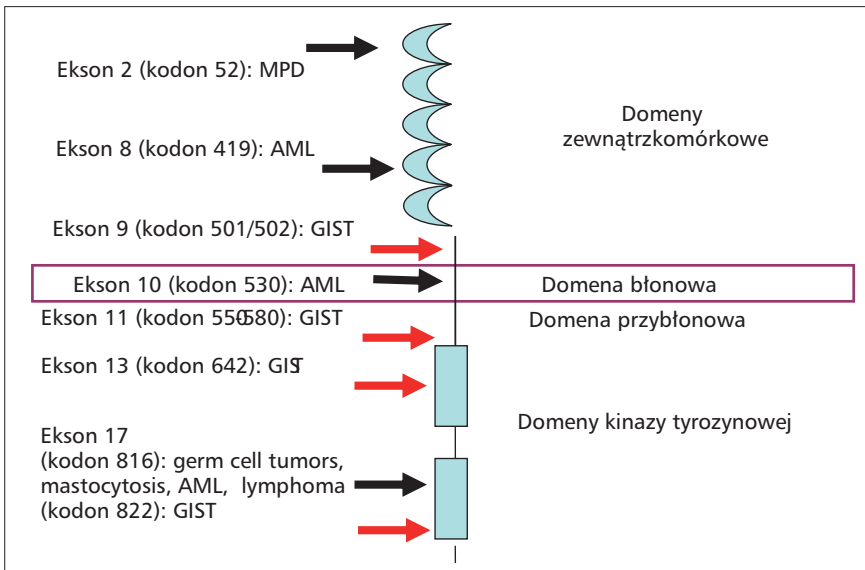
B2222 Phase II trial: Heinrich i wsp., J Clin Oncol, 2003

EORTC-AustralAsia Phase III trial: Debiec-Rychter i wsp. Eur J Cancer 2006

SWOG S0033 Trial: Heinrich i wsp., Proceedings of ASCO abstract, 2005

guzach aberracja ta występuje jako jedyna zmiana w kariotypie komórki [3]. Przypuszcza się, iż na chromosomie 14 zlokalizowany jest nieznan jeszcze, hipotetyczny gen supresorowy, którego utrata związana jest z patogenezą GIST. W etapach późniejszych rozwoju nowotworu dochodzi do utraty chromosomów 22 i ramienia krótkiego chromosomu 1. Utraty chromosomów 13, 15 i 18 a także delecje częściowe regionów chromosomowych 9p i 11p oraz nabycia regionów 5p i 8q są typowe dla złośliwych form guzów [1,4]. W regionie chromosomowym 9p21 zlokalizowane są geny supresorowe *CDKN2A* (*p16<sup>INK4A</sup>* i *p14<sup>ARF</sup>*) i *CDKN2B* (*p15<sup>INK4B</sup>*), których inaktywacja w GIST związana jest ze złośliwieniem komórki nowotworowej [5].

Charakterystyczną cechą molekularną nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest aktywacja *KIT* lub *PDGFRA* (receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu typu alfa) [2,6,7]. Oba białka pełnią funkcję przezbłonowych receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. U podłoża nadekspresji i aktywności obu kinaz leżą somatyczne, wzajemnie wykluczające się mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA* (oba zlokalizowane w 4q12), w wyniku których dochodzi do trwałej i niezależnej od połączenia z ligandem autofosforylacji kinazy receptorów [8-11]. To z kolei prowadzi do zmiany konformacji receptorów i aktywacji ich zdolności do fosforylacji kolejnych białek szlaku przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego. W około 70-80% przypadków komórki nowotworowe niosą mutacje kinazy receptorowej *KIT*. Mutacje te najczęściej występują w części przybłonowej, kodowanej przez ekson 11 *KIT*. Mniej częste są mutacje w części zewnątrzblonowej, kodowanej przez ekson 9 genu *KIT* (5-12%), a najrzadsze (1-2%) mutacje domeny kinazowej receptora (ekson 13 i 17) [2,7,12]. W 5-7% GIST wykrywane są mutacje *PDGFRA*, najczęściej domeny kinazowej, kodowanej przez ekson 18 (5% guzów) [10,11]. GIST niosące mutacje



Rycina 3. Aktywujące mutacje receptora KIT wykrywane w nowotworach człowieka

*PDGFRA* często nie wykazują ekspresji KIT (guzy CD117 immunonegatywne) – potwierdzenie rozpoznania, a tym samym kwalifikacja do leczenia imatynibem możliwa jest wówczas jedynie poprzez genotypowanie guza [13,14]. W rzadkich przypadkach mutacje *KIT* i *PDGFRA* są defektami wrodzonymi, leżącymi u podłoża dziedzicznej i rodzinnej postaci choroby [2]. W około 10-15% GIST nie stwierdza się mutacji *KIT* lub *PDGFRA* (wild-type). W tej podgrupie guzów również dochodzi do nadmiernej aktywacji receptora KIT, jednakże jej mechanizm nie jest jeszcze poznany. Do podgrupy wild-type GIST należą guzy dziecięce i ludzi młodych, guzy występujące u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1 oraz występujące w tzw. triadzie Carneya (zespołu charakteryzującego się synchronicznym lub metachronicznym rozwojem chrzęstniaków płuc, przyzwojaków nerwowych i wieloogniskowych GIST pochodzenia żołądkowego) [2,7,15,16].

Oznaczenie typów mutacji w guzach GIST ma znaczenie prognostyczne, ponieważ wykazano, iż u chorych, u których stwierdza się w guzie delecję w obrębie eksonu 11 genu *KIT*, częściej dochodzi do wznowy a przeżycie jest krótsze w porównaniu z pacjentami, u których wykrywane są mutacje innego typu [17-20]. Niektóre typy mutacji wiążą się z guzami o specyficznej lokalizacji anatomicznej, co może wiązać się z ich zróżnicowaną agresywnością biologiczną. Dotyczy to mutantów eksonu 9 *KIT*, które wywodzą się najczęściej z jelita cienkiego i charakteryzują się dużą złośliwością biologiczną [21-23]. W przeciwieństwie do nich, guzy niosące mutacje *PDGFRA* wywodzą się głównie z żołądka i są, co charakterystyczne, mało agresywne klinicznie [12,24,25].

Analiza rodzaju mutacji w GIST ma również duże znaczenie predykcyjne odnośnie do leczenia imatynibem. Najlepszą odpowiedź na terapię, wyrażającą się wysokim wskaźnikiem odpowiedzi obiektywnych (70-80% chorych) oraz zdecydowanie dłuższym przeżyciem i dłuższym okresem wolnym od wznowy wykazują pacjenci z gu-

zami, w których obserwuje się mutacje eksonu 11 *KIT*. W przeciwieństwie do nich, około 30% pacjentów z nowotworami, w których wykryto zmiany w obrębie eksonu 9 *KIT* i około 50% chorych z nowotworami bez wykrywalnej mutacji wykazuje pierwotną oporność na lek [26-28]. Ponadto wykazano, że odpowiedź nowotworów niosących mutacje eksonu 9 genu *KIT* jest zależna od dawki. Chorzy z mutacjami eksonu 11 *KIT* reagują na leczenie imatynibem przy standardowej (400 mg na dobę) dawce leku, natomiast pacjenci z mutacją w eksonie 9 *KIT* wymagają dawki wyższej (800 mg na dobę) [28].

Genotypowanie (analiza mutacji) w przypadku guzów GIST jest więc niezwykle przydatnym testem molekularnym w prognozowaniu przebiegu choroby, a także w przewidywaniu wyników leczenia farmakologicznego imatynibem. Badanie molekularne wskazane jest zwłaszcza w guzach wysokiego ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia imatynibem, i możliwe jest w oparciu o materiał tkanek guza zabezpieczony do rutynowych badań histopatologicznych (bloki parafinowe).

### Oporność na imatynib

U części pacjentów z GIST w trakcie leczenia imatynibem obserwuje się występowanie pierwotnej lub wtórnej oporności na terapię. Jak wspomniano wyżej, do nowotworów pierwotnie opornych na lek (ulegających progresji w ciągu pierwszych 6 miesięcy podawania imatynibu) należą głównie guzy bez mutacji *KIT* lub *PDGFRA* (tzw. wild-type GIST), nowotwory z mutacją eksonu 9 genu *KIT*, a także guzy z mutacją punktową kodonu 842 genu *PDGFRA* (m.in. z najczęściej występującą mutacją eksonu 18: D842V) [26-29]. Oporność wtórną obserwuje się u chorych, którzy pierwotnie dobrze odpowiedzieli na leczenie i jest ona związana najczęściej z nabyciem przez komórkę nowotworową dodatkowej mutacji genu *KIT* lub *PDGFRA* (ok. 60% guzów), która zmienia konformację przestrzenną białka, uniemożliwiając dojsię cząsteczki leku do kieszonki enzymatycznej receptora. Najczęściej występującymi mutacjami wtórnymi są mutacje dotyczące domen kinazowych receptora *KIT*, kodowanych przez ekson 13, 14 i 17 [30-33]. Ważne jest, iż niektóre z tych mutacji wykazują wrażliwość na inhibitory kinaz tyrozynowych drugiej generacji, do których należą sunitynib czy nilotynib [34]. Istnieje więc możliwość kontynuowania leczenia pacjentów opornych na imatynib przy użyciu nowych, stale udoskonalanych drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych.

### Piśmiennictwo

1. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33:486-495.
2. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3813-25.
3. Wozniak A, Sciot R, Guillou L, Pauwels P, Wasag B, Stul M, Vermeesch JR, Vandenbergh P, Limon J, Debiec-Rychter M. Array CGH analysis in primary gastrointestinal stromal tumors: cytogenetic profile correlates with anatomic site and tumor aggressiveness, irrespective of mutational status. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46:261-76.
4. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res.* 2000; 60:3899-903.
5. Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, Miettinen M, Peters B, Pross M, Roessner A, Gunther T. High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1688-97.
6. Subramanian S, West RB, Corless CL, Ou W, Rubin BP, Chu KM, Leung SY, Yuen ST, Zhu S, Hernandez-Boussard T, Montgomery K, Nielsen TO, Patel RM, Goldblum JR, Heinrich MC, Fletcher JA, van de Rijn M. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT and PDGFRA mutations have distinct gene expression profiles. *Oncogene.* 2004; 23:7780-90

7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130:1466-78.
8. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-580.
9. Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 2002; 160:1567-1572.
10. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA Activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708-710.
11. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003;125:660-667.
12. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23:91-102.
13. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28:889-894.
14. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, De Wever I, Van Oosterom A, Hagemeyer A, Sciot R. Gastrointestinal Stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol* 2004; 202:430-438
15. Prakash S, Sarran L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:179-187.
16. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Sciot R, Pauwels P, De Wever I, Vermeesch JR, de Raedt T, De Paepe A, Speleman F, van Oosterom A, Messiaen L, Legius E. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet.* 2006;15:1015-23.
17. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2002 Sep 15;20(18):3898-905.
18. Kim TW, Lee H, Kang YK, Choe MS, Ryu MH, Chang HM, Kim JS, Yook JH, Kim BS, Lee JS. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2004 May 1;10(9):3076-81.
19. Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Sihto H, Nupponen N, Joensuu H, Oden A, Gustavsson B, Kindblom LG, Nilsson B. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology.* 2006; 130:1573-81.
20. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, Lopez-Guerrero JA, Garcia del Muro J, Maurel J, Calabuig S, Gutierrez A, de Sande G, Martinez J, De Juan A, Lainez N, Losa F, Alija V, Escudero P, Casado A, Garcia P, Blanco R, Buesa JM. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish group for sarcoma research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005; 23:6190-6198.
21. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, Robson M, Maki R, Brennan MF, Ladanyi M, DeMatteo RP, Besmer P. Association of KIT exon 9 mutations with non-gastric primary site and aggressive behaviour: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9:3329-3337.
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May;23(2):70-83.
23. Lasota J, Kocczynski J, Sarlomo-Rikala M, Schneider-Stock R, Stachura T, Kordek R, Michal M, Boltze C, Roessner A, Stachura J, Miettinen M. KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin. *Hum Pathol.* 2003; 34:1306-12.
24. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:52-68.
25. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest.* 2004; 84:874-83.
26. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342-4349.
27. Heinrich MC, Shoemaker JS, Corless CL, Hollis D, Demetri GD, Bertagnolli MM, Fletcher JA. Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate (IM) in patients with metastatic GI stromal tumors (GISTs) expressing KIT (KIT+). *J Clin Onc*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S.

28. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay JY, Leyvraz S, Stul M, Casali PG, Zalcberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeyer A, Judson I; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; The Italian Sarcoma Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42:1093-103.
29. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J, Heinrich MC. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5357-64.
30. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11:4182-4190.
31. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 2005;128(2):270-279.
32. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T, Speidel N, Pietsch T, Buettner R, Pink D, Reichardt P, Hohenberger P. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:1743-9.
33. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, Eisenberg BL, von Mehren M, Fletcher CD, Sandau K, McDougall K, Ou WB, Chen CJ, Fletcher JA. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4764-4774.
34. Prenen H, Cools J, Mentens N, Folens C, Sciot R, Schoffski P, Van Oosterom A, Marynen P, Debiec-Rychter M. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:2622-7.

# Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Piotr Rutkowski, Włodzimierz Ruka

## Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) stanowią niedawno wyodrębnioną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Dane epidemiologiczne są gromadzone, jednak liczba klinicznie istotnych postaci GIST (czyli nieoperacyjnych/rozsianych i GIST o wysokim ryzyku) oceniana jest na około 20-30% przypadków, co daje ok. 3-4 przypadki na 1 mln mieszkańców. W Polsce prowadzony jest prospektywny Rejestr Kliniczny GIST ([gist@coi.waw.pl](mailto:gist@coi.waw.pl), <http://gist.coi.waw.pl>). Mediana wieku zachorowania na GIST wynosi 55-60 lat. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego występują z podobną częstością u obu płci, ale w grupie chorych ze zmianami przerzutowymi obserwuje się przewagę mężczyzn. Pierwotne umiejscowienie GIST dotyczy przede wszystkim cewy przewodu pokarmowego (ponad 80%), a znacznie rzadziej (poniżej 15%) mięsaki te występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub ze względu na zaawansowanie choroby nie jest możliwe określenie ich punktu wyjścia. W obrębie przewodu pokarmowego GIST występuje najczęściej w żołądku (40-70%) i jelicie cienkim (20-50%), a rzadko w jelicie grubym (ok. 5%) i przełyku (<5%). Objawy kliniczne są niespecyficzne: bóle brzucha, objawy podnieżności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej, czasami objawy ostre-



Tabela 2. 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 imatynibem zamiast okaleczających operacji
- Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych



Rycina 4. Obraz pooperacyjny pierwotnego owrzodzonego GIST jelita cienkiego

go brzucha. Niekiedy kobiety chore na GIST jelita cienkiego operowane są z podejrzeniem nowotworu narządu rodowego. Szczególnie niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Nawroty GIST dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie (57%) obserwuje się przerzuty do wątroby – albo izolowane (23%) albo współistniejące z rozsiewem śródtrzewnym (34%). Rozsiew śródtrzewny bez przerzutów do wątroby występuje u około 30% chorych.

### Leczenie pierwotnego GIST

Najlepszą metodą prowadzącą do wyleczenia GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne dające 28-65% przeżyć 5-letnich (tab. 2) (ryc. 4). Uzyskanie makroskopowo radykalnych granic jest możliwe u ponad trzech czwartych operowanych chorych (77%). Nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego, ponieważ GIST (podobnie jak inne mięsaki) nie dają przerzutów do węzłów chłonnych. Nie-

Tabela 3. Proponowana ocena stopnia agresywności klinicznej nowotworu u chorych na GIST według National Institutes of Health (NIH).

Stopień agresywności	Wielkość (w cm)	Liczba mitoz (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

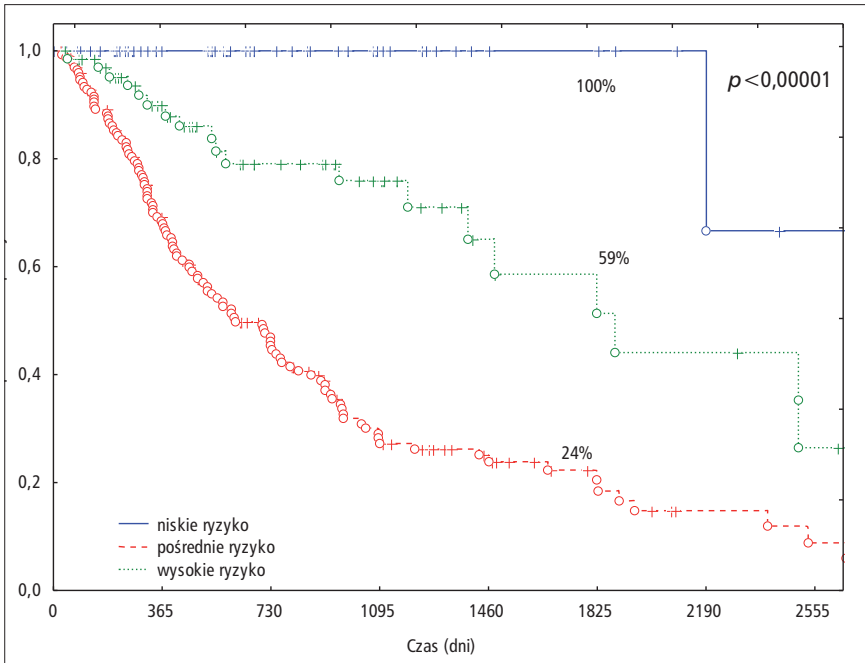
HPF (high power field) – pole w dużym powiększeniu (x 400)

Wielkość – określona jednym największym wymiarem guza (może różnić się nieco w materiale nie-utrwalonym i utrwalonym oraz zależeć od osoby mierzącej). Istnieje ogólna, ale słabo udowodniona 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

stety, w około 20–40% operowanych przypadków obserwuje się rozsiew nowotworu w obrębie jamy otrzewnowej i/lub przerzuty do wątroby. Kolejne reoperacje nawrotów z reguły nie prowadzą do wyleczenia. Rozległe, okaleczające resekcje wielonarządowe (jak np. amputacja brzuszno-kroczoza) u chorych na pierwotny GIST nie powinny być wykonywane – w takich przypadkach granicznie resekcyjnego GIST należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatynibem w dawce 400 mg na dobę maksymalnie przez 6 miesięcy pod ścisłą kontrolą tomografii komputerowej.

Podstawowe i najistotniejsze czynniki rokownicze u chorych na GIST nie są dotychczas w pełni ustalone. Proponuje się, aby tymi kryteriami były wielkość ogniska pierwotnego nowotworu i liczba mitoz obserwowana w 50 polach widzenia w dużym powiększeniu (tab. 3 – kryteria National Institutes of Health) (ryc. 5). Inne czynniki obejmują prawdopodobnie umiejscowienie guza pierwotnego (agresywność GIST rośnie w dół przewodu pokarmowego), płeć (męska – negatywny czynnik rokowniczy nawrotu choroby), wiek, radykalność leczenia chirurgicznego/śródoperacyjne pęknięcie guza lub rodzaj mutacji (w genie *KIT* lub *PDGFRA*). Trudny do zdefiniowania jest stopień potencjalnej złośliwości tego nowotworu i jedynym pewnym kryterium agresywności jest naciekanie sąsiednich narządów przez guz pierwotny, przerzuty lub nawroty choroby. Nie stosuje się obecnie pojęcia „łagodnego” GIST. Według ostatnich publikacji rokowanie u chorych z jawnie złośliwymi GIST i tych o wysokim ryzyku nawrotu jest podobnie złe. W ostatnim czasie Miettinen i Lasota dokonali analizy znaczenia czynników ryzyka w zależności od lokalizacji anatomicznej guza pierwotnego i stworzyli własne klasyfikacje grup ryzyka oddzielnie dla GIST wywodzących się z żołądka, dwunastnicy i jelita. Klasyfikacja ta odzwierciedla fakt, że GIST wywodzący się z żołądka charakteryzuje się lepszym rokowaniem niż GIST w jelicie cienkim lub grubym.

Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na GIST. Kandydatami do takiego leczenia mogą być chorzy o pośrednim lub wysokim stopniu agresywności klinicznej według NIH (powyżej 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu – high-power



**Rycina 5.** Przeżycia wolne od nawrotu choroby po radykalnym leczeniu operacyjnym pierwotnych GIST w zależności od grup ryzyka według NIH (w grupie 337 chorych na GIST z bazy danych Rejestru Klinicznego GIST)

field – HPF i/lub wielkość guza powyżej 5 cm) ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby. Niedawno przerwane badanie ACOSOG Z9001 wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby podczas stosowania imatynibu uzupełniająco przez rok. Nie wykazano jednak wpływu takiego leczenia na przeżycia całkowite. Doprowadziło to do rejestracji imatynibu jako jedynego leku do leczenia uzupełniającego po wycięciu GIST o dużym i pośrednim ryzyku. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia wpływu leczenia uzupełniającego na odsetek nawrotów choroby po dłuższym okresie obserwacji, występowanie wtórnej oporności na terapię imatynibem i przeżycia całkowite, a także ewentualnie optymalnego czasu trwania uzupełniającej terapii imatynibem.

Chory powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim ryzyku nawrotu choroby 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 i po upływie 5 lat raz w roku. W przypadku resekcji zmian o niskim stopniu ryzyka taka kontrola powinna być wykonywana raz w roku.

### Leczenie zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST

Chorych w stadium nieoperacyjnym kwalifikowano do niedawna wyłącznie do leczenia objawowego, ponieważ GIST są odporne na standardową chemioterapię, zwykle

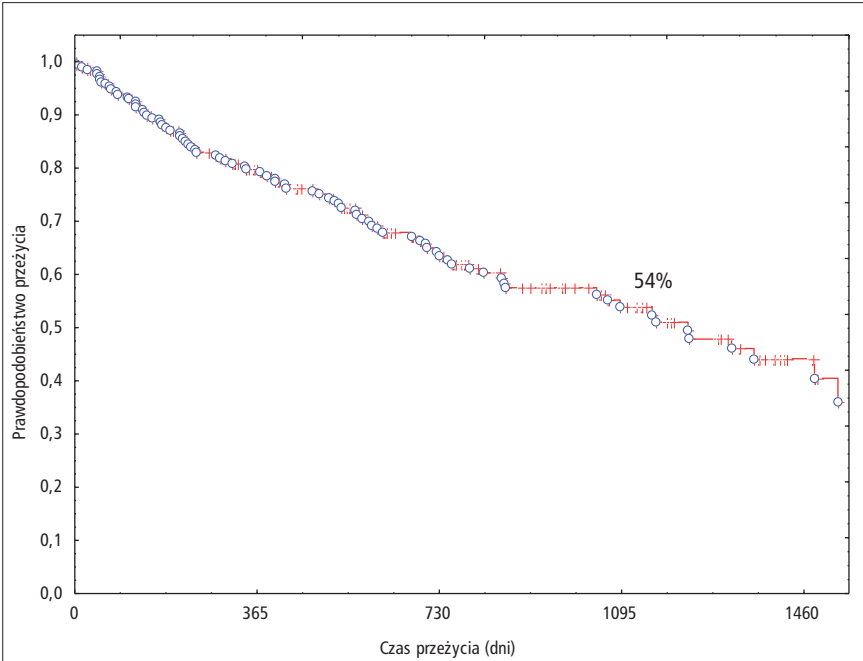
Tabela 4. Podsumowanie wyników badań klinicznych w zaawansowanych GIST z zastosowaniem imatynibu.

Badanie, faza i liczba chorych	Obiektywna odpowiedź		Stabilizacja choroby	Progresja choroby	Przeżycia całkowite	Przeżycie wolne od progresji
	Częściowa odpowiedź	Całkowita odpowiedź				
EORTC 62001 (van Oosterom i wsp. 2001), I, 36	54%	0%	37%	8%	BD	BD
US B2222 (Demetri i wsp.), II, 147	67%	1%	16%	12%	Mediana 57 miesięcy	Mediana czasu do progresji 24 miesiące
EORTC 62002 (Verweij i wsp.), II, 27	67%	4%	18%	11%	BD	73% (rok)
Intergroup S0033 (Blanke i wsp.), III, 746						
400 mg/dobę	45%	3%	27%	25%	78% (2-lata)	50% (2 lata)
800 mg/dobę	45%	3%	26%	26%	73% (2-lata)	53% (2 lata)
EORTC 62005 (Verweij i wsp.) [46], III 946						Mediana 19 miesięcy
400 mg/dobę	45%	5%	32%	13%	69% (2-lata)	44% (2 lata)
800 mg/dobę	48%	6%	32%	9%	74% (2-lata)	52% (2 lata)

BD – brak danych

stosowaną w innych mięsakach tkanek miękkich, zaś medianę czasu przeżycia u chorych z nawrotem choroby szacowano na 9-20 miesięcy. Przelomem w leczeniu nieresekcyjnych i/lub przerzutowych GIST było wprowadzenie do praktyki klinicznej imatynibu. Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych (m.in. KIT, PDGFR), pierwszy ukierunkowany molekularnie lek zarejestrowany w Polsce do leczenia pierwszego rzutu chorych na zaawansowany GIST. Obecnie GIST stanowi w onkologii modelowy przykład skutecznego leczenia ukierunkowanego molekularnie wśród nowotworów litych.

Dotychczas opublikowano wyniki pięciu prospektywnych badań klinicznych I-III fazy (EORTC 62001, 62002, 62005, USA/FIN, S0033) przeprowadzonych w celu dokonania oceny skuteczności imatynibu w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjne i/lub rozsiane GIST. Znacząca większość chorych objętych tymi badaniami żyje (70-93%) i jest nadal leczona imatynibem, co świadczy o zahamowaniu u nich progresji choroby [tab. 4]. Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia zwiększa się jednak odsetek niepowodzeń, to jest progresji: z 7% przy medianie leczenia około 10 miesięcy do 23% przy medianie leczenia powyżej 17 miesięcy. Jednocześnie też, z biegiem czasu, rośnie odsetek chorych z częściową remisją zmian (PR, partial response), którzy w pierwszych miesiącach leczenia wykazywali stabilizację choroby (SD, stable disease). Obecne doświadczenia sugerują, że uzyskanie całkowitej remisji (CR, complete response) jest bardzo rzadkie. Opublikowane wyniki protokołu EORTC odnośnie przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych pokazują po 2 latach około 50%



**Rycina 6.** Przeżycia wolne od progresji w grupie 232 chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiały GIST leczonych imatynibem w ramach Rejestru Klinicznego GIST

progresji choroby i około 70% przeżyć całkowitych, co jest istotnie lepsze w porównaniu z danymi historycznymi. Wyniki przeżyć chorych, którzy wykazują obiektywną częściową odpowiedź (według kryteriów RECIST) na leczenie imatynibem lub stabilizację choroby są zbliżone. Podobne są opublikowane wyniki polskiej wielośrodkowej analizy 237 chorych na nieoperacyjny/rozsiały GIST leczonych imatynibem przeprowadzonej przez Rejestr Kliniczny GIST przy Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie (ryc. 6).

Do leczenia imatynibem kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria:

- rozpoznanie histopatologiczne GIST
- dodatni wynik badania immunohistochemicznego na CD117
- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty, stwierdzone w badaniu wykonanym metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR)
- zmiany mierzalne w badaniu TK lub MR
- stan sprawności 0-3 według skali WHO, powyżej 40 w skali Karnofskiego
- nieobecność zespołu złego wchłaniania
- zachowana wydolność nerek i wątroby

Leczenie rozpoczyna się od dawki imatynibu 400 mg doustnie raz na dobę, rano. Chory powinien zażyć lek jednorazowo w całej dawce, najlepiej podczas śniadania, popijając szklanką niegazowanej wody w pozycji siedzącej. W przypadkach progresji dawkę zwiększa się do maksymalnej (zgodnie z protokołem EORTC 62005), to jest do 800 mg na dobę, podawanych w dwóch porcjach (rano i wieczorem) po 400 mg. W przypadku dalszej progresji odstępuje się od leczenia imatynibem. W przypadkach wystąpienia toksyczności 3 i 4 stopnia dawkę dobową należy zmniejszyć do 600



**Rycina 7.** Obraz tomografii komputerowej zaawansowanego GIST wypełniającego jamę brzuszną – wyjściowo (A) i po 9 miesiącach leczenia imatynibem (B)

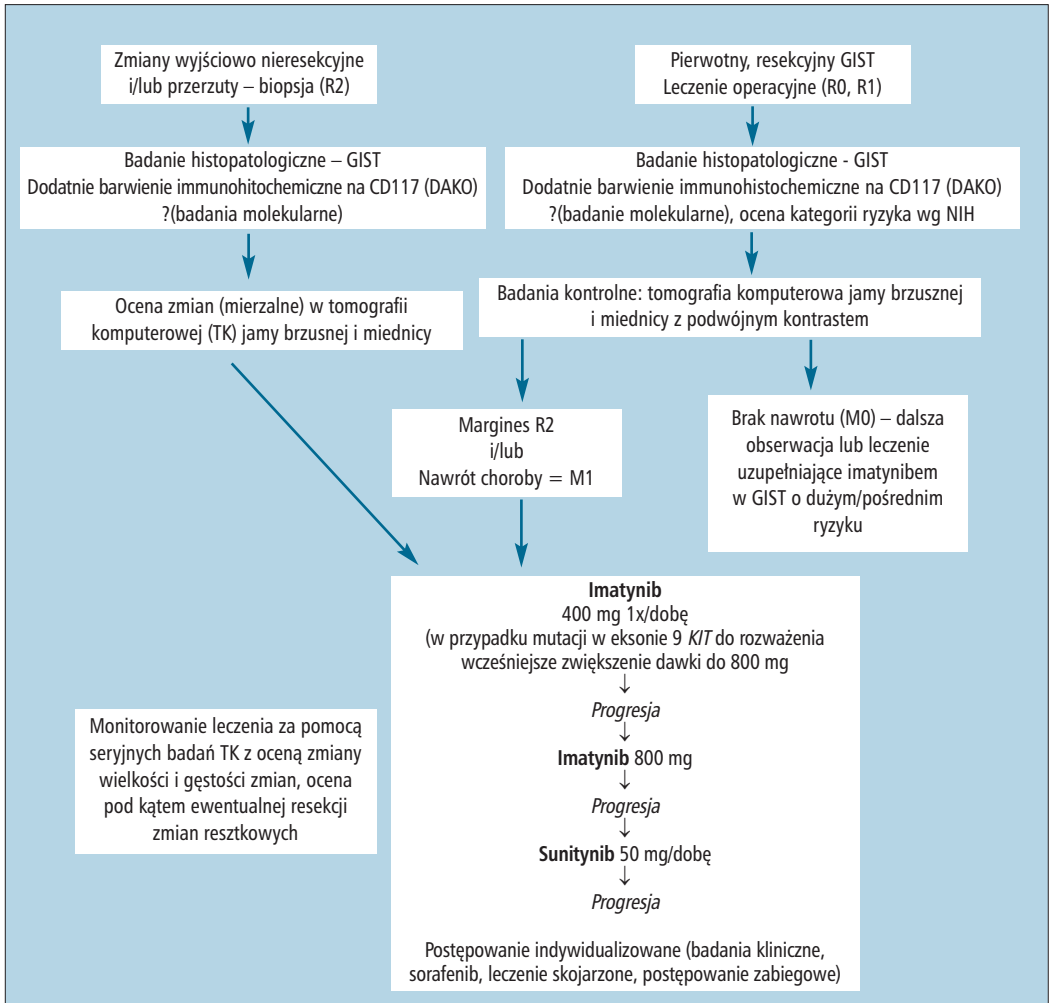
mg, podawaną dwa razy na dobę (rano i wieczorem) po 300 mg. W przypadku progresji odstępuje się od dalszego leczenia. W większości dotychczasowych badań stwierdzono, że dawka 400, 600 i 800 mg daje podobne wyniki w odniesieniu do przeżyć całkowitych. Dotychczas nie ustalono optymalnego czasu leczenia. We wszystkich wykonywanych do tej pory badaniach klinicznych przyjęto zasadę leczenia chorych do czasu wystąpienia progresji. Zaobserwowano, że po odstawieniu leku może nastąpić szybka progresja choroby.

Dotychczas zgromadzone dane wskazują, że toksyczność leczenia w dawce 400-800 mg jest niewielka, przeważnie 1-2 stopnia według skali WHO (objawy te są częstsze przy stosowaniu większej dawki). Najczęstsze obserwowane objawy niepożądane obejmują: niedokrwistość, obrzęki – zwłaszcza powiek, osłabienie, nudności, biegunkę, granulocytopenię, kurcze mięśniowe i zmiany skórne. Część objawów niepożądanych (obrzęki, biegunka, nudności, wysypka skórna) może ustępować samistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Najpoważniejsze powikłania (3 i 4 stopień toksyczności) są rzadkie i dotyczą głównie krwawień (z guza lub z przewodu pokarmowego), perforacji przewodu pokarmowego, bólów brzucha, retencji płynów i niedokrwistości. Podczas leczenia imatynibem należy pamiętać o jego interakcjach z wieloma innymi lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby.

Skuteczność leczenia monitoruje się na podstawie wyników badań przeprowadzanych metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR) całej jamy brzusznej (i miednicy) z kontrastem, wykonywanych co 2-3 miesiące (zależnie od czasu leczenia). Badanie USG nie jest przydatne do monitorowania efektów leczenia imatynibem. Pierwsze badanie TK wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia. Obejmuje ono pomiary wielkości wszystkich znalezionych zmian nowotworowych oraz ich gęstości. Następne trzy badania TK wykonuje się regularnie po dwóch, czterech i sześciu miesiącach leczenia. Dalsze badania kontrolne TK jamy brzusznej wykonuje się regularnie co 3 miesiące, do końca pierwszego roku leczenia i przy stwierdzonej odpowiedzi terapeutycznej (ryc. 7). Odpowiedź określa się na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – suma najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych; ocenia się maksymalnie 5 zmian/narząd, maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo). Często jednak pierwszą wskazówką odpowiedzi na leczenie imatynibem jest jedynie zmniejszenie gęstości obserwowanych zmian (tzw. kryteria Choi) i poprawa stanu ogólnego chorego. Najwyraźniejsze odpowiedzi obserwuje się w początkowym okresie terapii – mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 4 miesiące. Dlatego pełną ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzać po 16 tygodniach (4 miesiące) stosowania leku i po wykonaniu przynajmniej dwóch kolejnych badań kontrolnych TK. Najszybszą odpowiedź na leczenie można zaobserwować w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii (PET).

### **Oporność w trakcie leczenia imatynibem**

W trakcie leczenia imatynibem chorych na GIST u części stwierdza się progresję choroby związanej z opornością na lek. Około 10% chorych wykazuje pierwotną oporność, zaś wraz z długością czasu leczenia narasta wtórna (nabyta) pod postacią progresji ograniczonej (np. tzw. objaw guzka w obrębie guza) lub wieloogniskowej. U około 20-30% chorych można uzyskać zahamowanie progresji dzięki zwiększeniu dawki imatynibu z 400 do 800 mg na dobę, co może szczególnie dotyczyć chorych z obecnością mutacji



**Rycina 8.** Proponowany algorytm postępowania u chorych na GIST  
? – zalecane, ale niewymagane

w eksonie 9 genu *KIT*. Stwierdzono, że prawdopodobnie inne czynniki wiążą się z występowaniem oporności pierwotnej i wtórnej w czasie leczenia imatynibem. Biorąc pod uwagę charakterystykę molekularną GIST najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11, zaś znacznie gorsze w eksonie 9 lub braku mutacji w genie *KIT* (co niekiedy wiąże się z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*). Zastosowanie więc innych leków działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym KIT niż mutacja związana z eksonem 11 może więc pomóc przezwyciężyć ten rodzaj oporności na leczenie imatynibem. Czynniki kliniczne, które wiążą się z częstszym występowaniem oporności wczesnej to: niskie stężenie hemoglobiny, podwyższona liczba granulocytów, obecność przerzutów do wątroby. Z kolei oporność wtórna wiąże się z powstawaniem różnych zaburzeń genetycznych, m.in.: aktywacją alternatywnego receptora kinazy tyrozynowej



lub nową mutacją genu *KIT* lub *PDGFRA*. Czynniki kliniczne wiążące się z występowaniem oporności późnej to m.in.: duże zmiany nowotworowe o lokalizacji pozażołądkowej, podwyższona liczba granulocytów i niższa dawka imatynibu.

W chwili obecnej jedynym zarejestrowanym w Polsce lekiem drugiego rzutu do leczenia chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiany GIST oporny na leczenie imatynibem lub w przypadku nietolerancji imatynibu jest inhibitor wielu kinaz tyrozynowych sunitynib (Sutent®) działający m.in. na kinazy tyrozynowe receptora *KIT*, *PDGFR*, czynnika wzrostu śródbłonna (*VEGFR*) i *FLT3*. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib, zwłaszcza w obecności mutacji w eksonie 9 lub przy braku mutacji w genie *KIT* (jak ma to miejsce powszechnie w GIST występujących w wieku dziecięcym). W przypadku sunitynibu leczenie należy rozpoczynać od dawki 50 mg na dobę w schemacie 4 tygodnie aktywnego leczenia, 2 tygodnie przerwy. W przypadku występującej toksyczności możliwe jest zmniejszenie dawki sunitynibu do 37,5 i 25 mg na dobę lub przedłużenie przerwy w dawkowaniu leku. Obecnie badany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie), który wydaje się bardziej uzasadniony w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych. Objawy niepożądane w stopniu 3-4 toksyczności są częstsze niż w przypadku leczenia chorych imatynibem i obejmują głównie: zespół ręka-stopa, zmęczenie, neutropenię, trombocytopenię, biegunkę, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy.

Obecnie w badaniach klinicznych ocenianych jest kilka leków w przypadkach GIST opornych na leczenie imatynibem/sunitynibem, m.in.: AMN 107 – nilotynib, AMG706, RAD001, PKC412, PTK787, BAY439006 – sorafenib.

### **Rola chirurgii w skojarzeniu z leczeniem imatynibem**

Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie terapii imatynibem z powodu nieoperacyjnego/rozsianego GIST, a jednocześnie rosnąca częstość progresji choroby w czasie w związku z pojawianiem się wtórnej oporności skłaniają do radykalizacji leczenia chirurgicznego u chorych, u których obserwuje się początkowo częściową odpowiedź a następnie stabilizację zmian w dwóch kolejnych ocenach (w czasie 4 miesięcy) w przypadku ich resekcyjności. Obecnie publikowane badania wskazują na możliwość uzyskania zmian resekcyjnych w czasie leczenia nieoperacyjnego/rozsianego GIST u około 15-20% chorych. Potwierdzono, że w preparatach histopatologicznych z wyciętych zmian resztkowych w czasie leczenia imatynibem całkowita odpowiedź patologiczna obserwowana jest niezwykle rzadko. Jednocześnie wiadomo już, że konieczna jest kontynuacja leczenia imatynibem po nawet radykalnej operacji zmian resztkowych. Wstępne wyniki wykazują wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby w przypadku zastosowania leczenia chirurgicznego zmian resztkowych po leczeniu GIST imatynibem (i kontynuacji jego stosowania). Opublikowane wyniki wskazują również, że nie powinno się operować chorych w przypadku progresji GIST (nawet ograniczonej) w czasie leczenia imatynibem.

Obecnie badania kliniczne w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego koncentrują się na leczeniu uzupełniającym pooperacyjnym (adjuwantowym) imatynibem chorych na operacyjny GIST o dużej agresywności (ACOSOG Z9000 i Z9001, EORTC 62024) oraz wykorzystaniu imatynibu w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) GIST o granicznej operacyjności (RTOG/ACRIN 0132). Niedawno prze-

rwane badanie ACOSOG Z9001 wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby podczas stosowania imatynibu uzupełniająco przez rok. Dane te, chociaż wstępne, stanowiły podstawę do zarejestrowania leczenia uzupełniającego imatynibem w USA i Unii Europejskiej. Nie wykazano jednak, jak dotąd, wpływu na przeżycia całkowite chorych.

## Podsumowanie

GIST stanowią grupę najczęstszych mezenchymalnych nowotworów przewodu pokarmowego, w większości wykazując mutację *KIT*. Diagnostyka patologiczna opiera się na obrazie morfologicznym i wykonaniu barwień immunohistochemicznych na CD117. W każdym przypadku zalecane jest przesłanie materiału do badań molekularnych. Radykalne leczenie operacyjne pozostaje nadal najskuteczniejszą metodą leczenia pierwotnego GIST. W przypadkach zmian nieoperacyjnych/rozsianych leczeniem pierwszego rzutu jest zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych – imatynibu, który stanowi pierwsze skuteczne leczenie systemowe w GIST CD117(+). Obecnie trwają badania kliniczne nad ustaleniem miejsca leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z imatynibem oraz skuteczności innych leków ukierunkowanych molekularnie w przypadku występowania oporności w czasie leczenia imatynibem.

## Piśmiennictwo

1. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren Mm 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(4): 620-625.
2. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (supl 2): 35-38.
3. Corless CL; Fletcher JA; Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3813-25.
4. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. 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.
5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS; Woodruff JM; Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
6. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, van del Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: 472-480.
7. DeMatteo R, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–104
8. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006; published online – 10 October 2006: 1-9.
9. Eisenberg BL, I. Judson. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-475.
10. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002, 33 (5), 459–465.
11. 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.
12. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y i wsp. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998, 279 (5350), 577–580
13. 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.
14. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson, Sablinska K, Kindblom L-G. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103:821-829.

15. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z i wsp. Przeżycia chorych na rozsiany i nieoperacyjny GIST leczonych imatinibem – analiza etapowa Klinicznego Rejestru GIST. *Nowotwory – Journal of Oncology* 2005; 55: 195-199.
16. Ruka W, Rutkowski P, Kulig J, Osuch C, Krzakowski M, Siedlecki JA, Nasierowska-Guttmejer A, Sygut J, Limon J, Jeziorski A, Grzesiakowska U, Ptasiński K, Słusznik J, Polkowski W, Stelmach W, Starosławska E, Polkowski M, Bębenek M, Matłok M, Solska E. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2008 roku. *Nowotwory Journal of Oncology* 2008; 6: 537-548.
17. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Dębiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, Siedlecki JA, Grzesiakowska U, Kąkol M, Osuch C, Polkowski M, Głuszek S, Żurawski Z, Ruka W. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2018-27.
18. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Hohenberger P, Ray-Coquard I, Schlemmer M, van Oosterom AT, Goldstein D, Sciot R, Hogendoorn PC, Brown M, Bertulli R, Judson IR. 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 Aug 20;23(24):5795-804.
19. 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
20. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34.