

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

Soft tissue sarcomas in adults

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Iwona Ługowska

Zespół autorski:

Piotr Rutkowski¹, Iwona Ługowska¹, Jacek Fijuth², Arkadiusz Jeziorski², Janusz Ryś³,
 Michał Wągrodzki¹, Tomasz Świtaj¹, Hanna Kosela-Paterczyk¹, Piotr Fonrobert⁴,
 Zbigniew I. Nowecki¹, Mariusz Bidziński¹, Marcin Zdzienicki¹

¹Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁴Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201.
 DOI: 10.5603/OCP.2017.0025.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: mięsaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, rozpoznanie, leczenie, imatinib, terapia ukierunkowana molekularnie

Key words: sarcoma, gastrointestinal stromal tumors, diagnosis, treatment, imatinib, molecular targeted therapy

Spis treści

MIEŚSAKI TKANEK MIĘKKICH	204
Epidemiologia i etiologia	204
Diagnostyka	204
Badania podmiotowe i przedmiotowe	204
Badania obrazowe.....	204
Ocena patomorfologiczna	205
Czynniki rokownicze i ocena zaawansowania	206
Leczenie	208
Leczenie chirurgiczne.....	208
Uzupełniająca radioterapia.....	210
Uzupełniająca (przedoperacyjna lub pooperacyjna) chemioterapia	210
Leczenie w stadium uogólnienia.....	211
Szczególne sytuacje kliniczne	213
Mięsaki tkanek miękkich piersi.....	213
Mięsaki macicy.....	213
Włókniakowatość (<i>aggressive fibromatosis, desmoid-type fibromatosis</i>).....	215
Rehabilitacja	215
Obserwacja po leczeniu	216
NOWOTWORY PODŚCIELISKOWE PRZEWODU POKARMOWEGO	217
Epidemiologia	217
Diagnostyka	218
Badania podmiotowe i przedmiotowe	218
Badania obrazowe.....	218
Ocena patomorfologiczna	218
Leczenie	218
Pierwotne leczenie chirurgiczne	219
Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po pierwotnym leczeniu.....	220
Leczenie uzupełniające.....	220
Leczenie w stadium zaawansowanym	220
Piśmiennictwo	224

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Powinny one być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Mięsaki tkanek miękkich

Istotny postęp w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (MTM), który dokonał się w zakresie postępowania pierwotnego oraz stosowanego w przypadku nawrotu choroby, jest wynikiem prowadzenia w wyspecjalizowanych ośrodkach postępowania skojarzonego. Połączenie leczenia chirurgicznego (metoda podstawowa) z radioterapią (RTH, *radiotherapy*) i niekiedy chemioterapią (CTH, *chemotherapy*) oraz rehabilitacją jest standardowym postępowaniem, które powinno być planowane i prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły. Szanse na ograniczenie zakresu resekcji oraz uzyskanie długoletniego przeżycia lub wyleczenia znacznie się zwiększyły. Współczesne leczenie skojarzone, łącznie z postępowaniem rekonstrukcyjnym, pozwala oszczędzić kończynę u większości chorych na MTM o wymienionej lokalizacji (w referencyjnych ośrodkach amputacji dokonuje się obecnie u mniej niż 10% chorych). Następuje stały, choć powolny wzrost odsetka chorych na MTM z wieloletnimi przeżyciami (aktualny wskaźnik 5-letnich przeżyć w przypadku MTM o umiejscowieniu kończynowym wynosi 55–78%). Rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal złe (mediana przeżycia: ok. 12–15 miesięcy).

Korzystne wyniki miejscowe dotyczą jedynie chorych na MTM po planowym (wcześniejsza biopsja) całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego w granicach mikroskopowo wolnych od nowotworu (resekcja R0). W przypadku prawidłowej diagnostyki większość chorych po doszczętej resekcji wymaga zastosowania uzupełniającej RTH i wielotygodniowej rehabilitacji oraz kontrolowania przez przynajmniej 5 lat w ośrodku, który prowadził leczenie. Do poprawy rokowania chorych przyczyniło się również wprowadzenie leków o działaniu ukierunkowanym na molekularne lub genetyczne zaburzenia w komórkach, które uczestniczą w etiopatogenezie MTM.

Aktualne zalecenia mają zastosowanie w leczeniu MTM o wszystkich lokalizacjach u osób dorosłych. Odrębnie omówiono mięsaki podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*).

Epidemiologia i etiologia

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–5 zacho-

rowania na 100 000; około 1000 przypadków rocznie) [1–3]. Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych. Znaczniejsze ryzyko zapadalności na MTM wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłókniakowość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny — zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyny) [1, 2].

Diagnostyka

Badania podmiotowe i przedmiotowe

Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnowa (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%). Kliniczny obraz MTM jest podobny w licznych typach histologicznych, mimo ich znacznego zróżnicowania.

W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM, bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego. Mięsaki tkanek miękkich położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko stwierdza się naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie MTM mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególne zainteresowanie powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub „przyśpieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. Rzekoma torebka („pseudotorebka”) — odczyn na ucisk — nie stanowi rzeczywistej granicy wzrostu MTM. Cechą MTM jest skłonność do rozsiewu, głównie drogą krwiopochodną (przede wszystkim do płuc), oraz (rzadko) drogą limfatyczną do węzłów chłonnych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą powodować ból związany z uciskiem lub prowadzą do ostrych powikłań w postaci niedrożności, krwawień bądź perforacji przewodu pokarmowego.

Badania obrazowe

Badania obrazowe są wykonywane w pierwszym okresie diagnostyki (ryc. 1) w celu oceny zaawansowania miejscowego nowotworu i zaplanowania biopsji oraz analizy stopnia zaawansowania choroby, przeprowadzenia różnicowania i ustalenia wskazań do radykalnego leczenia chirurgicznego. Badania obrazowe obejmują:

należy ją przeprowadzić w sposób, który nie wpływa negatywnie na radykalne leczenie miejscowe. Podstawową metodą pobrania materiału jest biopsja gruboigłowa (pobranie kilku fragmentów tkankowych igłą tnącą ≥ 14 – 16 G) oraz ewentualnie otwarta biopsja nacinająca. Miejsca po wykonaniu biopsji wycina się podczas operacji radykalnej. Jedyne w przypadku powierzchniowych MTM o wielkości do 5 cm można zastosować biopsję wycinającą. Jest ona często równoważna z „wyluszczeniem” guza i przeciwwskazana w przypadku wszystkich guzów tkanek miękkich o wymiarze powyżej 5 cm i/lub położonych podpowięziowo, gdyż uniemożliwia przeprowadzenie właściwego leczenia wstępnego, powoduje pozostawienie mikroskopowych ognisk nowotworu w tkankach otaczających i zmienia lokalizację przedziałową MTM. Biopsja zamknięta wiąże się z nieco większym odsetkiem błędów diagnostycznych niż biopsja otwarta, natomiast z biopsją otwartą jest związana większa liczba powikłań. Zaleca się, aby część materiału tkankowego pobranego w czasie biopsji zabezpieczyć do badań cytogenetycznych, a także zamrozić w celu umożliwienia badań molekularnych.

W optymalnym schemacie postępowania biopsję diagnostyczną, ustalenie prawidłowego rozpoznania mikroskopowego i radykalne leczenie należy przeprowadzić w tym samym ośrodku. Błędy w rozpoznaniu, złe pobranie materiału, zła technika biopsji, niereprezentatywne pobranie wycinka, powikłania biopsji, które wpływają na zmianę zaplanowanego leczenia lub zmianę w przebiegu choroby, zdarzają się częściej, gdy badanie jest wykonywane w ośrodkach kierujących, w porównaniu z ośrodkami referencyjnymi [III, A]. Aktualne pozostają następujące postulaty:

- biopsję diagnostyczną (gruboigłową lub nacinającą) powinien wykonywać chirurg doświadczony w leczeniu mięsaków, który następnie będzie operował chorego;
- jeśli dany ośrodek jest nieprzygotowany do zastosowania leczenia skojarzonego, chory powinien być przekazany do ośrodka referencyjnego jeszcze przed wykonaniem biopsji. Rozpoznanie mikroskopowe MTM musi być ustalone przed określeniem strategii leczenia skojarzonego na podstawie biopsji diagnostycznej (niewykonanie biopsji jest błędem) i powinno poprzedzać wykonanie operacji radykalnej MTM. Diagnostyka i leczenie MTM w ośrodkach referencyjnych powinny dotyczyć chorych z:
- każdym guzem tkanek miękkich położonym podpowięziowo, niezależnie od wielkości;
- każdym guzem podskórnym o największym wymiarze ponad 5 cm;
- każdym guzem tkanek miękkich podejrzanym o złośliwość.

Rozpoznanie histologiczne powinno się opierać na klasyfikacji MTM według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [4] oraz zawierać ocenę stopnia złośliwości histologicznej we-

dług *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) [1]. Oceny morfologiczna i immunohistochemiczna powinny być uzupełnione o badania z zakresu biologii molekularnej wykonane metodami fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) i reakcji odwrotnej transkrypcji — łańcuchowej reakcji polimerazy RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) oraz, w miarę możliwości, o badania cytogenetyczne. Wyniki przeprowadzonych badań cytogenetycznych wykazały w części mięsaków (*T-sarcomas*, *translocation-related sarcomas*) powtarzające się i nieprzypadkowe (specyficzne) aberracje chromosomalne, prowadzące do powstania genów fuzyjnych. Białkowe produkty wspomnianych genów fuzyjnych pełnią jednocześnie funkcję onkoprotein stymulujących proliferację komórek i czynników transkrypcyjnych, decydujących o różnicowaniu się komórek mięsaka (specyficzne translokacje występujące w najczęstszych MTM z grupy „męsaków T” oraz rodzaje genów biorących udział w tworzeniu specyficznych genów fuzyjnych przedstawiono w tab. 1).

Warunkiem powstania wspomnianych genów fuzyjnych jest wcześniejsze pęknięcie w obrębie obu genów uczestniczących w tworzeniu specyficznego genu fuzyjnego. Zjawisko to jest wykorzystywane do diagnostyki wybranych MTM techniką FISH z użyciem sond typu *break apart probes* (tab. 1). Badania metodą FISH z zastosowaniem wymienionych sond mogą być wykonywane na skrawkach z tkanek utrwalonych rutynowo w formalinie i zatopionych w bloczkach parafinowych.

Raport patologiczny z materiału pooperacyjnego w części opisu makroskopowego powinien zawierać: dokładne umiejscowienie guza (skóra, tkanka podskórna, tkanki miękkie pod powięzią powierzchowną), makroskopowy opis guza z podaniem 3 wymiarów, charakterystyczne cechy makroskopowe (obraz makroskopowy — tłuszczowe, śluzowate, włókniste), opis obszarów guza odbiegających od typowego wyglądu, rozległość martwicy, szerokość marginesów chirurgicznych w mm. Podstawowymi informacjami mikroskopowej części raportu patomorfologicznego są: histologiczna klasyfikacja nowotworu wraz ze stopniem złośliwości, liczba mitoz, rozległość martwicy, odległość guza od marginesów chirurgicznych od preparatu operacyjnego (w mm); należy zwrócić szczególną uwagę, aby margines tkanek nieobjętych nowotworem, przebiegający w napiętej powięzi, był zadowalający (margines < 2 mm w tkankach miękkich jest niewystarczający, co powinno zostać wyraźnie odnotowane w raporcie histopatologicznym).

Czynniki rokownicze i ocena zaawansowania

Czynniki prognostyczne stanowią podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania właściwego leczenia. Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki to:

Tabela 1. Specyficzne translokacje oraz rodzaje powstałych genów fuzyjnych w wybranych mięsakiach tkanek miękkich [zmodyfikowano wg 5]

Postać histologiczna mięsaka	Rodzaj translokacji	Gen fuzyjny	Gen wykorzystywany w badaniach FISH*
<i>Myxoid liposarcoma</i>	t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS/DD1T3</i>	<i>DD1T3 (CHOP), FUS,</i>
	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1/DD1T3</i>	<i>EWSR1</i>
<i>Synovial sarcoma</i>	t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18/SSX1</i>	<i>SS18 (SYT)</i>
	t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18/SSX2</i>	
	t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18/SSX4</i>	
	t(X;20)(p11;q13)	<i>SS18L/SSX1</i>	
<i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX3/FOXO1A PAX7/FOXO1A</i>	<i>FOXO1A (FKHR), NCOA1</i>
	t(X;2)(q13;q35) t(2;2)(q35;p23)	<i>PAX3/AFX PAX3/NCOA1</i>	
<i>Ewing's sarcoma/PNET</i>	t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSR1/FLI1</i>	<i>EWSR1</i>
	t(21;22)(q22;q12)	<i>EWSR1/ERG EWSR1/ETV1</i>	
	t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12)	<i>EWSR1/ETV4</i>	
	t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1/FEV EWSR1/SP3</i>	
	t(2;22)(q31;q12) t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS/ERG FUS/FEV</i>	
	t(2,16)(q35;p11)		
<i>Clear cell sarcoma</i>	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1/ATF1</i>	<i>EWSR1</i>
	t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1/CREB1</i>	
<i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i>	t(7;16)(q34;p11)	<i>FUS/CREB3L2</i>	<i>FUS, CREB3L1, CREB3L2</i>
	t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS/CREB3L1</i>	
<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>	t(17;22)(q22;q13)	<i>COL1A1/PDGFB</i>	<i>PDGFR-COL1A1</i>
<i>Extraskeletal myxoid chondrosarcoma</i>	t(9;22)(q22;q12)	<i>EWS-CHN(NR4A3)</i>	<i>EWSR1</i>
<i>Clear cell sarcoma</i>	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWS-ATF1</i>	<i>EWSR1</i>
<i>Alveolar soft part sarcoma</i>	t(X;17)(p11.2;q25)	<i>ASPL-TFE3</i>	<i>TFE3</i>

*Geny wykorzystywane w badaniach FISH z użyciem komercyjnie produkowanych sond typu break apart probes; PNET (*primitive neuroectodermal tumors*) — prymitywne nowotwory neuroektodermalne

W tabeli zestawiono jedynie niektóre z genów, których rearanżacje wykorzystuje się w badaniach diagnostycznych. Komercyjnie dostępne są sondy, które pozwalają na identyfikację prawie wszystkich mięsaków z grupy *t-sarcomas*, a także części rozrostów komórek tkanki łącznej, które nie mają złośliwego charakteru, ale w obrazie mikroskopowym mogą imitować mięsaki (np. *nodular fasciitis, lipoblastoma*)

- stopień złośliwości histologicznej (*G, grading*),
- wielkość guza pierwotnego,
- położenie guza (pod- lub nadpowięziowo),
- obecność przerzutów,
- stan marginesu chirurgicznego,
- wystąpienie wznowy.

Ocena zaawansowania jest niezbędna w określeniu rokowania i wyborze właściwego sposobu leczenia oraz w celu wiarygodnego porównania wyników między różnymi ośrodkami i ustalenia jednorodnych kryteriów prowadzenia badań klinicznych. Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia zaawansowania dostarczają badania przedmiotowe, obrazowe i ocena histologiczna materiału operacyjnego. Obecnie obowiązuje zmodyfikowany system Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*)/Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, *Union Internationale Contre le*

Cancer) z 2010 roku (wyd. 7) [6] — klasyfikacja opiera się na ocenie stopnia złośliwości histologicznej według 3-stopniowego podziału (G1–G3), wielkości guza (T1: ≤ 5 cm i T2: > 5 cm) i lokalizacji (a — powierzchowna lub b — głęboka, czyli podpowięziowa) oraz obecności lub braku przerzutów w węzłach chłonnych i narządach odległych (cechy N i M). Stopnie I–III opisują MTM zlokalizowane miejscowo lub z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, a stopień IV odnosi się do sytuacji z przerzutami (tab. 2). Systemu według AJCC nie stosuje się w ocenie zaawansowania włókniakowatości (*fibromatosis*), w tym typu głębokiego (*desmoid*), GIST oraz MTM wywodzących się z opony twardej, mózgu, narządów mięsaszowych lub posiadających światło (przewód pokarmowy, układ oddechowy). W rewizji 8 systemu GTNM według AJCC dla MTM, która będzie obowiązywać od 2018 roku, zawarto odrębną klasyfikację dla mięsaków zlokalizowanych w przestrzeni

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków tkanek miękkich według klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/UICC)* z 2010 roku* [6]

	G	T	N	M	OS
IA, B	G1	T1a, b; T2a, b	N0	M0	ok. 90%
IIA, B	G2–3	T1a, b	N0	M0	ok. 70%
	G2	T2a, b			
III	G3	T2a, b	N0	M0	ok. 50%
	Każdy G	Każdy T	N1		
IV	Każdy G	Każdy T	Każdy N	M1	< 15%

T — wielkość guza (T1: guz o maksymalnej średnicy ≤ 5 cm; T2: guz o maksymalnej średnicy > 5 cm); a — położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania); b — położenie głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy); N — regionalne węzły chłonne (N0 — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów); M — przerzuty w odległych narządach (M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów); G — stopień złośliwości histologicznej (G1 — niski = MTM dobrze zróżnicowany; G2 — pośredni = MTM średnio zróżnicowany; G3 — wysoki = MTM źle zróżnicowany/niezróżnicowany); OS — szacunkowy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych

*System oceny stopni zaawansowania według UICC/AJCC obejmuje następujące typy mięsaków tkanek miękkich: mięsak pęcherzykowy (*alveolar soft-part sarcoma*), desmoplastyczny nowotwór drobnookrągłokomórkowy (*desmoplastic small round cell tumor*), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma protuberans*); mięsak epitelioidny (*epithelioid sarcoma*); mięsak jasnokomórkowy (*clear cell sarcoma*); chrząstniakomięsak pozakostny (*extraskeletal chondrosarcoma*); mięsak kościopochodny pozakostny (*extraskelatal osteosarcoma*); mięsak Ewinga; włókniakomięsak (*fibrosarcoma*); mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*); tłuszczakomięsak (*liposarcoma*), niezróżnicowany mięsak pleomorficzny (UPS, *undifferentiated pleomorphic sarcoma*); mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (*malignant hemangiopericytoma*); złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*); mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*); mięsak maziówkowy, maziówczak złośliwy (*synovial sarcoma*); naczyńniakomięsak (*angiosarcoma*); mięsak niezróżnicowany (*sarcoma, NOS, not otherwise specified*)

zaotrzewnowej (z uwzględnieniem nomogramu); wewnątrz jamy brzusznej i narządów klatki piersiowej oraz w obrębie głowy i szyi [7].

Leczenie

W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej RTH i/lub CTH), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (składające się przynajmniej z patomorfologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, onkologa klinicznego i rehabilitanta) [III, A].

Leczenie chirurgiczne

Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów — jedynie metodą ich radykalnego chirurgicznego usunięcia. Rodzaj leczenia chirurgicznego jest uwarunkowany wieloma czynnikami (np. lokalizacją i wielkością guza nowotworowego, naciekaniem struktur otaczających oraz koniecznością zastosowania technik rekonstrukcyjnych). Agresywne leczenie skojarzone MTM o położeniu kończynowym oraz zastosowanie technik rekonstrukcyjnych pozwalają obecnie na oszczędzenie kończyny u większości chorych. Możliwość zmniejszenia ryzyka wznowy (miejscowego nawrotu) do poniżej 20% daje operacja z szerokim marginesem poza obszarem „pseudotorebki” (uciśnięte i zmienione

odczynowo tkanki prawidłowe w otoczeniu guza i nowotwór). Najważniejsze elementy techniki chirurgicznej (tab. 3) obejmują:

- usunięcie nowotworu w jednym bloku z pobliskimi zdrowymi tkankami (resekcja *en bloc*) i okolicą biopsji diagnostycznej;
- usuwanie guza pokrytego z każdej strony warstwą zdrowych tkanek, który makroskopowo powinien być niewidoczny dla zespołu operującego;
- wykonanie operacji z długiego cięcia („od stawu do stawu”), co umożliwi wgląd w poblizze przyczepów ścięgniętych do kości mięśni wchodzących w skład operowanego przedziału kończyny.

Mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Najbardziej pożądana jest resekcja (w jednym bloku z nacieczonymi/sąsiadującymi narządami) [8, 9], co jest możliwe u 50–85% chorych. Doszczętność wycięcia utrudniają warunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i naciekanie życiowo ważnych narządów.

Podstawą leczenia chirurgicznego MTM jest radykalne wycięcie nowotworu. Zalecenia w zakresie osiągnięcia kilkucentymetrowego marginesu niezmiennych nowotworowo tkanek w praktyce są trudne do realizacji. Uzyskany margines jest wąski w przypadku sąsiedztwa opornych struktur anatomicznych (np. powięzi mięśniowej, okostnej i onerwia), może zaś być rozległy w przypadku innych tkanek miękkich (np. mięśni, zwłaszcza w osi podłużnej kończyny). Standardowo radykalność wycięcia MTM ocenia się za pomocą klasyfikacji R (R0 — resekcja mikroskopowo radykalna; R1 — resekcja mikroskopowo nieradykalna; R2 — resekcja makrosko-

Tabela 3. Podstawowe i szczegółowe zasady stosowane w technice chirurgicznej mięsaków tkanek miękkich

I. Zasady ogólne:	II. Zasady szczegółowe:
<ul style="list-style-type: none"> — swoboda decyzji co do zakresu operacji (w przypadku operacji oszczędzającej zgoda chorego na ewentualną amputację) — wycięcie nowotworu w jednym bloku — cięcie skórne z wrzecionowatym objęciem blizny po wcześniejszej operacji (biopsji) — zachowanie marginesu zdrowych tkanek we wszystkich kierunkach — wycięcie mięśni objętych naciekiem nowotworowym w całości lub z szerokim marginesem — wycięcie naczyń i nerwów objętych naciekiem nowotworowym w odległości 3–5 cm od guza 	<ul style="list-style-type: none"> — staranne osłanianie owrzodzeń nowotworowych lub uszkodzonych fragmentów mięsaka — unikanie zbędnego uciskania guza — szybkie i dokładne podwiązywanie naczyń krwionośnych, stosowanie klipsów naczyniowych — operowanie w makroskopowo zdrowych tkankach (tzn. „wycinać mięsaka, nie widząc go”) — najważniejsze zadanie wykonywanej operacji to radykalne wycięcie mięsaka, a następnie należy rozważać problem ewentualnej rekonstrukcji
<p>Uwaga: w długiej osi kończyny radykalność zwykle jest zachowana; należy zwracać uwagę na odpowiedni margines tkankowy w poprzecznym wymiarze kończyny (zwłaszcza przy naturalnych barierach, takich jak przydanka naczyń, okostna, onerwie, powięź mięśniowe)</p>	

powo nieradykalna). Resekcja R0 oznacza świadome zaplanowanie i wykonanie wycięcia MTM z mikroskopowo niezmiennym marginesem tkanek zdrowych, którego bezwzględny warunkiem jest uzyskanie przed leczeniem rozpoznania histologicznego za pomocą biopsji. Resekcja R1 oznacza, że w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym znaleziono mikroskopowy naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego. Do kategorii R1 zalicza się również wszystkie wycięcia przypadkowe (tzn. bez wcześniejszej przedoperacyjnej weryfikacji histologicznej, bez względu na okoliczności i treść opisu przebiegu operacji). W sytuacji resekcji R1 można rozważyć ponowną resekcję, jeżeli można uzyskać właściwe marginesy bez znaczących powikłań. Pozostawienie widocznych makroskopowo nacieków mięsaka podczas operacji oznacza resekcję R2 marginesu chirurgicznego. W przypadku resekcji R2, jeżeli jest to możliwe, należy choremu zaproponować starannie zaplanowaną reoperację, w miarę możliwości skojarzoną z uzupełniającym leczeniem przedoperacyjnym.

Amputacje kończyn u chorych na MTM są obecnie rzadko wykonywane (< 10% chorych), gdyż w większości przypadków właściwie wykonane operacje oszczędzające w skojarzeniu z RTH zapewniają zbliżoną kontrolę miejscową nowotworu i przeżycia całkowite. Podstawowym warunkiem zachowania kończyny jest możliwość wykonania radykalnej operacji z małym ryzykiem wznowy miejscowej przy utrzymaniu dobrej sprawności i funkcjonalności kończyny.

Należy zdecydowanie podkreślić, że nie ma dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nieradykalnego makroskopowo leczenia chirurgicznego (R2) w ramach postępowania skojarzonego, przy założeniu, że skojarze-

nie nieradykalnego wycięcia z innymi metodami (RTH i/lub CTH) pozwoli na wyleczenie chorego.

U chorych na MTM bardzo rzadko występują izolowane przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych; dotyczy to głównie mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*) oraz mięsaków nabłonkowatych (*epithelioid sarcoma*), jasnokomórkowych (*clear cell sarcoma*) i maziówkowych (*synovial sarcoma*). Obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest istotnie niekorzystna rokowniczo — wspomniane przypadki należy traktować jako rozsiew choroby, a w planie leczenia uwzględniać przedoperacyjne CTH i RTH.

Leczenie chirurgiczne izolowanych przerzutów w płucach (resekcja oszczędzająca miąższ płucny) stanowi postępowanie z wyboru w przypadku zmian policzalnych i możliwych do wycięcia. Podstawowym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie radykalności podczas zabiegu operacyjnego, metastazektomia jako metoda samodzielna jest szczególnie zalecana u chorych z policzalnymi (choroba oligometastatyczna), resekcijnymi przerzutami do płuc, które wystąpiły metachronicznie po dłuższym okresie od leczenia ogniska pierwotnego — czas wolny od choroby (DFI, *disease free interval*) powinien wynosić ponad rok [III, A] [1, 3, 10].

Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na MTM przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania (tab. 4) [1, 3, 11] [II, A]:

- wyłączone leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym — uzasadnione u chorych na MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wielkość ≤ 5 cm) według TNM;
- radykalne leczenie chirurgiczne i uzupełniająca RTH przed- lub pooperacyjną (uzasadnia to podejmowa-

Tabela 4. Ogólny schemat taktyki postępowania w leczeniu mięsaków tkanek miękkich

Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*
I	+	–	–
II	+	+	–
III	+	+	+/?
IV	?/+	?	+

*Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych, z wyjątkiem uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej lub chemioterapii paliatywnej
? — indywidualizacja postępowania

nie leczenia MTM wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach z zakładem RTH) — MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC);

- prospektywne badania kliniczne (optymalnie — z zastosowaniem CTH i RTH przedoperacyjnej) lub indywidualizowane leczenie skojarzone — zaawansowane miejscowo MTM z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3–G4 i wielkość > 10 cm — III stopień wg TNM, M0), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi;
- postępowanie analogiczne do prowadzonego w leczeniu pierwotnym — wszystkie wznovy (miejscowy nawrót) MTM;
- rozpoczynanie leczenia od CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z CTH i miejscowe leczenie przerzutów) — MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1).

Schemat postępowania terapeutycznego przedstawiono na rycinie 2. Po prawidłowo przeprowadzonej diagnostyce większość chorych po radykalnej operacji (resekcja R0) wymaga uzupełniającej RTH, wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w ośrodku prowadzącym leczenie przez przynajmniej 5 lat.

Uzupełniająca radioterapia

Wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych potwierdziły, że zastosowanie leczenia skojarzonego w postaci szerokiego wycięcia MTM i uzupełniającej RTH pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85–90% przypadków, a przeżycia chorych nie różnią się od uzyskanych w przypadku wykonania amputacji [II, B] [12]. Nie ma zgodności na temat sekwencji napromieniania i leczenia chirurgicznego, nie ustalono też ostatecznej metody RTH (tele- lub brachyterapia) [13, 14]. Wyniki badania klinicznego III fazy prowadzonego przez Kanadyjski Narodowy Instytut Nowotworów (NCI-C, *National Cancer Institute of Canada*) nie wykazały jednoznacznej przewagi RTH pooperacyjnej nad przedoperacyjną. Korzyści wynikające z przedoperacyjnej RTH (np. ograniczony obszar,

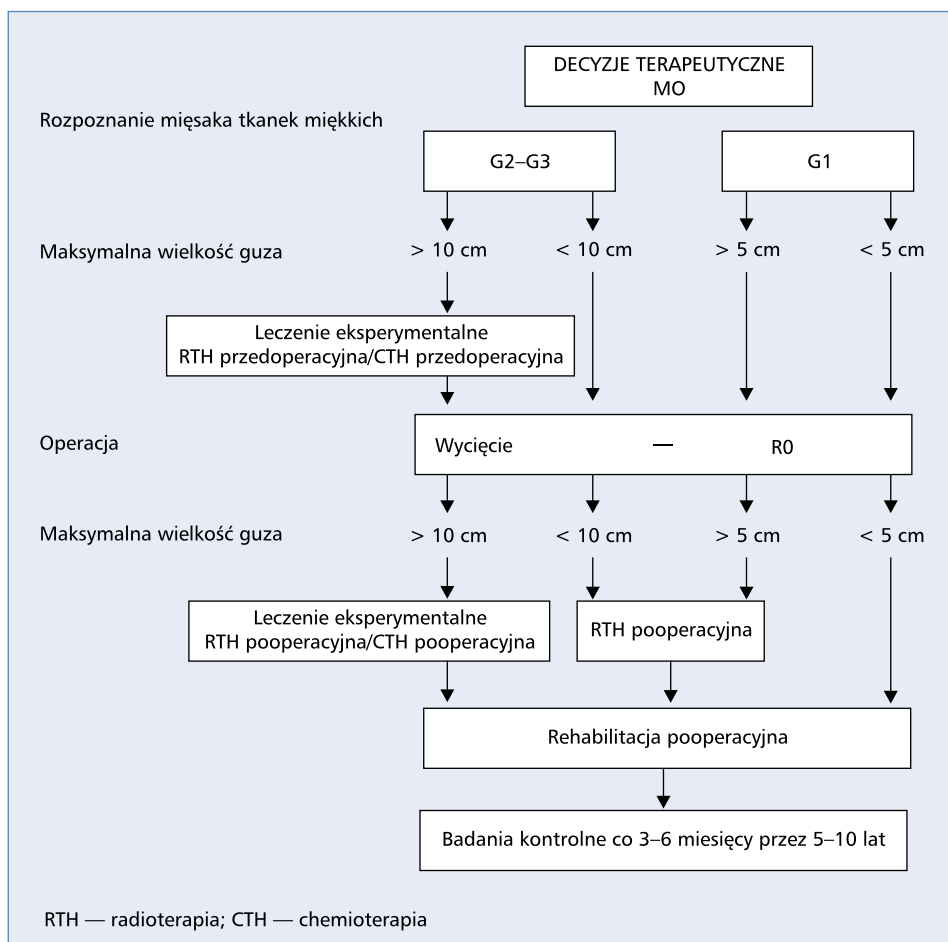
niższa dawka, mniejsze ryzyko wszczepienia komórek MTM w ranie operacyjnej, łatwiejsze wykonanie operacji oszczędzających, mniejszy odsetek późnych powikłań) ograniczają powikłania w gojeniu rany [15]. Dawki zalecane w ramach pooperacyjnej RTH uzupełniającej MTM wynoszą 60–66 Gy, a leczenie trwa 7–8 tygodni. W radioterapii przedoperacyjnej konwencjonalnie frakcjonowanej (po 1,8–2 Gy dziennie) dawka całkowita wynosi 50–50,4 Gy. Zabieg operacyjny wykonywany jest po 4–8 tygodniach od zakończenia napromieniania. Wyniki pojedynczych prac wskazują również na możliwość stosowania hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej [16].

Wskazania do uzupełniającej RTH (technika konformalna) u chorych na MTM różnią się w przypadku stosowania [II, B]:

- po operacji ogniska pierwotnego:
 - wysoka złośliwość, wielkość powyżej 5 cm,
 - mikroskopowy margines chirurgiczny poniżej 1 mm (zwłaszcza w przypadku podejrzenia rozsiewu śródoperacyjnego przez uszkodzenie guza w czasie operacji),
 - wszystkie MTM drobnokomórkowe w skojarzeniu z CTH,
 - wszystkie MTM umiejscowione w obrębie tułowia oraz głowy i szyi lub po powtórnej operacji (wcześniejszej — wycięcie blizny i pola operacyjnego po wcześniejszej operacji wykonanej z nieodpowiednim marginesem — lub późnej — wycięcie wznovy potwierdzonej mikroskopowo).

Uzupełniająca (przedoperacyjna lub pooperacyjna) chemioterapia

Uzupełniająca CTH u dorosłych chorych z rozpoznaniem MTM (z wyjątkiem MTM drobnokomórkowych i mięśniakomięsa prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi standardowej metody leczenia. Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na MTM podawanych pooperacyjnej CTH z użyciem dokso-rubicyny wykazały poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamienne) oraz czasu przeżycia całkowitego o około 6% (różnica nieznamienne) [17]. Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowa-



Rycina 2. Schemat postępowania leczniczego w zlokalizowanych resekcyjnych mięśniakach tkanek miękkich

nia chorych po zastosowaniu uzupełniającej przed- lub pooperacyjnej CTH [18], ale w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia uzupełniającego (szczególnie w chemiowrażliwych typach histologicznych, np. *synovial sarcoma*) [III, C] lub skojarzeniu CTH z hipertermią [I, C]. W ostatnio opublikowanym badaniu III fazy z losowym doбором chorych wykazano, że w leczeniu przedoperacyjnym u chorych na MTM o wysokim ryzyku zlokalizowane w obrębie kończyn lub powłok tułowia, chemioterapia dostosowana do typu histologicznego mięsaka nie powinna być stosowana, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej otrzymujący 3 cykle epirubicyny i ifosfamid mieli mniejsze ryzyko nawrotu lub zgonu, a badanie zostało z tego powodu przerwane. Wobec tego u chorych, u których rozważa się zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej można — po starannej wielospecjalistycznej ocenie potencjalnego zysku i ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych — zastosować antracyklinę z ifosfamidem [19].

W jednym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych (MTM G2–3, położone podpowięziowo, wielkość > 5 cm) wykazano, że regionalna hipertermia w skojarzeniu z uzupełniającą CTH poprawiają kontrolę miejscową i przeżycia wolne od nawrotu choroby (możliwy sposób postępowania [20]).

W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii [III, A] [21].

Leczenie w stadium uogólnienia

W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:

- pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH;
- bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe).

Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] [22, 23] ± olaratumab (przeciwciało anti-PDGFR-alfa) [I, B]. Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabektedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia [24–26]. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważyć w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów. Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B] (np. taksoidy — *angiosarcoma*; gemcytabina ± docetaksel — *leiomyosarcoma*; trabektedyna — *liposarcoma*, zwłaszcza *myxoid liposarcoma* lub *leiomyosarcoma* [I, A] [25]; ifosfamid — *synovial sarcoma*; imatynib — *dermatofibrosarcoma protuberans* [27]; sunitynib — *alveolar soft part sarcoma*; inhibitory mTOR — PEC-oma/*lymphangioliomyomatosis*; kryzotynib — *inflammatory myofibroblastic tumor* z obecnością rearanżacji genu *ALK*). Skuteczność trabektedyny w leczeniu L-mięsaków po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego potwierdzono w 3 badaniach III fazy z losowym doborem chorych [25, 28, 29] [I, A] oraz w badaniu II fazy potwierdzono korzyść kliniczną z leczenia podtrzymującego do progresji choroby u chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po 6 cyklach trabektedyny [30]. Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż *liposarcoma*) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib — wyniki badania z losowym doborem chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji wynoszącą 3 miesiące [26]. Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych, odpowiednio, III

i II fazy z losowym doborem chorych, wskazują na aktywność erybuliny w zaawansowanych *liposarcoma* [I, B] [31] oraz olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych MTM [IB] [32]. Dla erybuliny wykazano poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną (mediana 13,5 v. 11,5 miesiąca) w grupie chorych na zaawansowane *liposarcoma* i *leiomyosarcoma* po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, przy czym korzyść z terapii dotyczyła przede wszystkim chorych na *liposarcoma*. W badaniu z olaratumabem mediana przeżyć całkowitych wyniosła 26,5 miesiąca (95% CI 20,9–31,7) dla kombinacji z doksorubicyną (66 chorych) oraz 14,7 miesiąca (95% CI 9,2–17,1) dla monoterapii doksorubicyną (67 chorych) (HR 0,46, 95% CI 0,3–0,71, p = 0003), jednak wyniki te wymagają potwierdzenia w trwającym obecnie badaniu III fazy. W Stanach Zjednoczonych wstępnie zarejestrowano na podstawie wstępnych wyników badania II fazy tazemetostat — inhibitor EZH2 w leczeniu dorosłych chorych na INI1-ujemne *epithelioid sarcoma* [II, C] [33].

Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. Niektóre ze wspomnianych leków zostały zarejestrowane w określonych MTM (tab. 5).

Przeżycia 5-letnie wynoszą 35–75% — najgorsze wyniki uzyskuje się na oddziałach chirurgicznych bez doświadczenia w leczeniu MTM, pośrednie rezultaty (ok. 60%) są publikowane w zbiorczych wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, a najlepsze osiągają wielospecjalistyczne oddziały (zespoły) narządowe w ośrodkach onkologicznych z wykorzystaniem pełnego zakresu zasobów.

Tabela 5. Leki ukierunkowane molekularnie, które posiadają zarejestrowane wskazania w mięsakach tkanek miękkich

Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR
GIST	Regorafenib	KIT, PDGFRA, VEGFR
DFSP	Imatynib	PDGFRB
Liposarcoma	Trabektedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA
Leiomyosarcoma		
Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR
Różne typy histologiczne w pierwszej linii terapii w skojarzeniu z doksorubicyną	Olaratumab	PDGFRA

GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) — mięsak podścieliska przewodu pokarmowego; DFSP (*dermatofibrosarcoma protuberans*) — włóknakiomięsak guzowaty skóry

Szczególne sytuacje kliniczne

Mięsaaki tkanek miękkich piersi

Stanowią około 1% wszystkich rejestrowanych nowotworów złośliwych piersi, obejmują nowotwory sporadyczne i indukowane wcześniejszym napromienianiem [34]. Najczęstsze typy histologiczne stanowią: złośliwy guz liściasty (*malignant phyllodes tumor*), naczyńniomięsak (*angiosarcoma*) i włókniakomięsak (*fibrosarcoma*) o różnym stopniu złośliwości histologicznej [35]. *Angiosarcoma* (zwykle o wysokim stopniu złośliwości) wykazują dużą tendencję w kierunku wznów miejscowych i charakteryzują się gorszym przebiegiem klinicznym, wymagają więc *a priori* agresywnego leczenia z zastosowaniem radioterapii ± chemioterapii (duża wrażliwość tego typu na paklitaksel). Leczeniem operacyjnym z wyboru powinna być prosta amputacja piersi (zwłaszcza w *angiosarcoma*) lub radykalne wycięcie miejscowe oszczędzające pierś bez limfadenektomii pachowej; neoadjuwantowa radioterapia (lub ewentualnie chemioterapia) jest zalecana zgodnie z zasadami leczenia podobnie jak w MTM o innej lokalizacji [1, 3].

Mięsaaki macicy

Europejski Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) wyróżnia następujące typy histologiczne mięsaków macicy: mięsaaki gładkokomórkowe (LMS, *leiomyosarcoma*), mięsaaki podścieliskowe (ESS, *endometrial stromal sarcomas*; wcześniej: *low-grade endometrial stromal sarcomas*), mięsaaki niezróżnicowane (*undifferentiated endometrial sarcomas*) oraz heterologiczne mięsaaki (*pure heterologous sarcomas*) (najczęściej *rhabdomyosarcoma*, *chondrosarcoma*) [3]. Klasyfikację zaawansowania klinicznego w wersji TNM I FIGO (*International Federation of Gynecologist and Obstetrician*) przedstawiono w tabeli 6. Rokowanie dla mięsaków podścieliskowych o niskim stopniu złośliwości (ESS) jest dobre — przeżycie 5-letnie wynosi 80–100%, mimo że u 20–40% chorych stwierdza się nawrót miejscowy choroby po leczeniu [36, 37]. Dla pacjentek z rozpoznaniem LMS macicy i mięsaków podścieliskowych o wysokim stopniu złośliwości rokowanie jest złe [34, 35] — 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynosi zaledwie około 30% i jest gorsze dla kobiet w wieku pomenopauzalnym. W przypadku odległego nawrotu choroby podstawową opcją pozostaje paliatywna chemioterapia — mediana całkowitego przeżycia w tej grupie pacjentek wynosi około 13 miesięcy. Jediną opcją dającą szansę na wyleczenie jest, możliwa w przypadku późnych nawrotów choroby, metastazektomia zmian przerzutowych (głównie z płuc). Standardem leczenia miejscowego wszystkich tych nowotworów jest wycięcie macicy z dostępu brzuszego [II, A] [36, 37].

Znaczenie obustronnego usunięcia przydatków nie jest do końca poznane, aczkolwiek w mięsakiach podścieliskowych macicy jest to generalnie zalecane ze względu na wrażliwość hormonalną tych guzów [III, A] [36, 37]. Dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. roku życia w przypadku guzów mniejszych niż 3 cm, co wymaga jednak przedyskutowania z chorą potencjalnego większego ryzyka nawrotu. W przypadkach LMS i mięsakiach niezróżnicowanych zarówno obustronne usunięcie przydatków (szczególnie u kobiet przed menopauzą), jak i limfadenektomia miedniczna, nie wykazały poprawy wyników leczenia w przypadku braku makroskopowego zajęcia tych tkanek. U chorych, u których rozpoznano LMS ustalono pooperacyjnie (np. po histerektomii z powodu mięśniaków macicy), a zabieg był radykalny mikroskopowo — nie jest zalecana reoperacja — w takim wypadku pamiętać należy o wykonaniu badań obrazowych wykluczających przerzuty odległe, gdyż opisano, że nawet 10% chorych na LMS macicy ma zmiany przerzutowe w płucach w momencie postawienia rozpoznania. W przypadku guzów miejscowo zaawansowanych — nieoperacyjnych należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii [36, 37] [III, B]. Chociaż istnieją doniesienia z badań retrospektywnych o możliwym zmniejszeniu odsetka nawrotów miejscowych przy zastosowaniu radioterapii uzupełniającej u chorych na LMS macicy, zarówno wpływ na wznowy miejscowe jak i całkowite przeżycie nie został potwierdzony w jedynym randomizowanym badaniu klinicznym [38]. Tym samym uzupełniająca radioterapia pooperacyjna w tym rozpoznaniu stanowi jedynie opcję postępowania [II, C], a decyzja o zastosowaniu radioterapii pooperacyjnej może dotyczyć tylko niewielkiego odsetka chorych o wysokim ryzyku nawrotu miejscowego i podjęta powinna być po starannym wielodyscyplinarnym przeanalizowaniu przypadku i rozmowie z pacjentką [36, 37]. W przypadku ESS istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród chorych, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię (analogi progesteronu — najczęściej octan megestrolu lub medroksyprogesteron), jest ona więc zalecana u chorych w stopniach II–IV [III, B] [36, 37]. Tak jak w przypadku wszystkich mięsaków tkanek miękkich u dorosłych rola adjuwantowej chemioterapii w LMS macicy nie jest do końca ustalona [III, C]. Podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy jest terapia hormonalna — mogą być stosowane analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi LH-RH (dla pacjentek przed menopauzą). Nie są wskazane terapie oparte na estrogenach, jak i tamoksyfen [II, B]. Terapia zaawansowanych/przerzutowych *leiomyosarcoma* i mięsaków niezróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego innych mięsaków tkanek miękkich [1, 3, 36, 37].

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna mięsaków macicy według TNM (*tumor/node/metastasis*) i FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*)

Guz pierwotny (T)		
Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
TX		Guz nie może być oceniony
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	I	Guz ograniczony do macicy
T1a	IA	Guz w największym wymiarze ≤ 5 cm
T1b	IB	Guz w największym wymiarze > 5 cm
T2	II	Guz nacieka tkanki zlokalizowane poza macicą, ale w obrębie miednicy małej
T2a	IIA	Guz nacieka przydatki
T2b	IIB	Guz nacieka pozostałe tkanki miednicy małej
T3	III	Guz nacieka tkanki jamy brzusznej
T3a	IIIA	Jedno miejsce
T3b	IIIB	Więcej miejsc
T4	IVA	Guz nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę
<i>Adenosarcoma</i>		
TX		Guz nie może być oceniony
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	I	Guz ograniczony do macicy
T1a	IA	Guz ograniczony do endometrium/endocervix
T1b	IB	Guz nacieka mniej niż $\frac{1}{2}$ grubości myometrium
T1c	IC	Guz nacieka więcej niż $\frac{1}{2}$ grubości myometrium
T2	II	Guz nacieka tkanki zlokalizowane poza macicą, ale w obrębie miednicy małej
T2a	IIA	Guz nacieka przydatki
T2b	IIB	Guz nacieka pozostałe tkanki miednicy małej
T3	III	Guz nacieka tkanki jamy brzusznej
T3a	IIIA	Jedno miejsce
T3b	IIIB	Więcej miejsc
T4	IVA	Guz nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę
Regionalne węzły chłonne (N)		
Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
NX		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0		Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych
<i>Adenosarcoma</i>		
NX		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0		Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych

→

Tabela 6 cd. Klasyfikacja kliniczna mięsaków macicy według TNM (*tumor/node/metastasis*) i FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*)

Przerzuty (M)			
Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja	
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>			
M0		Bez przerzutów	
M1		Przerzuty (z wyłączeniem przydatków, narządów miednicy i jamy brzusznej)	
<i>Adenosarcoma</i>			
M0		Bez przerzutów	
M1		Przerzuty (z wyłączeniem przydatków, narządów miednicy i jamy brzusznej)	
Stopień zaawansowania mięsaków macicy			
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IVA	T4	Każdy N	M0
IVB	Każde T	Każdy N	M1

Włóknikowatość (*aggressive fibromatosis, desmoid-type fibromatosis*)

Fibromatoza jest jednostką chorobową o przebiegu klinicznym MTM o miejscowej złośliwości, niedająca przerzutów, charakteryzującą się miejscowym naciekaniem i zdolnością do wznów miejscowych. Obowiązuje zasada oceny wielospecjalistycznej i indywidualizacji postępowania u chorych. W ostatnich latach jako wyjściowe postępowanie najczęściej proponowane jest leczenie zachowawcze i czynna obserwacja [III, B]. Wyniki czynnej obserwacji (*wait-and-see*) wskazują, że jedynie u około 20% chorych dochodzi do progresji choroby, u części obserwowanych chorych stwierdza się nie tylko stabilizację, ale również spontaniczną regresję po około roku obserwacji [39, 40]. W przypadkach progresujących, objawowych opcję leczenia stanowi operacja w granicach zdrowych tkanek (niekiedy w połączeniu z pooperacyjną radioterapią) [1, 40], pamiętając jednak o zasadzie, że leczenie nie powinno prowadzić do istotnych następstw czynnościowych operacji. W przypadku bardzo rozległych zmian, lub gdy operacja wiązałaby się z dużym kalectwem, do rozważenia jest zastosowanie samej radioterapii. Zalecana dawka napromieniania to 56 Gy we frakcjach po 2 Gy. Margines, z jakim zmiana jest napromieniana, wynosi przynajmniej 5 cm. Stosowanie radioterapii powinno być szczególnie ograniczone w młodym wieku i w lokalizacji brzusznej (zwłaszcza przy współistnieniu z rodzinną polipowatością gruczolakowatą jelita) [40]. W przypadkach nieoperacyjnych,

w przypadku bardzo rozległych zmian, gdy operacja lub radioterapia wiązałaby się z dużym kalectwem, zmian postępujących pomimo napromieniania stosowane jest leczenie farmakologiczne — najczęściej jest rozpoczynane od doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych: indometacyna 100 mg/dobę lub sulindak 300 mg/dobę lub meloksykam 15 mg/dobę (leki te można stosować również podczas czynnej obserwacji) [III, B]. Innymi niecytotoksycznymi lekami doustnymi są leki hormonalne: antyestrogeny — tamoksyfen stosowany w dawkach od 20 do 120 mg/dobę lub MPA (octan medroksyprogesteronu) 500 mg/dobę [1, 40]. W przypadku braku odpowiedzi na wyżej wymienione leczenie stosuje się klasyczną chemioterapię cytotoksyczną, z reguły z zastosowaniem antracyklin lub winblastyny z metotreksatem. Istnieją również doniesienia o aktywności inhibitorów wielokinazowych.

Rehabilitacja

Rehabilitację należy rozpocząć przed leczeniem chirurgicznym i wdrażać możliwie wcześnie po operacji oraz prowadzić w czasie leczenia uzupełniającego, w niektórych przypadkach — nawet przez kilka lat (ze względu na późne powikłania po RTH uzupełniającej, np. przykurcze w stawach). W ramach rehabilitacji konieczna jest współpraca specjalistów w zakresie fizykoterapii, protezowania, adaptacji socjalnej i zawodowej oraz psychologów i psychiatrów.

Tabela 7. Schemat badań kontrolnych chorych na mięsaki tkanek miękkich

Stopień zaawansowania nowotworu	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniach IA–IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku. Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — co 6–12 miesięcy, KT klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG Należy rozważyć wyjściową ocenę miejsca po resekcji po 6 miesiącach po operacji za pomocą badań obrazowych (MR, KT lub USG); regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) za pomocą KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem dotyczą jedynie mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych, w innych przypadkach badania obrazowe jedynie przy klinicznym podejrzeniu wznowy Potrzeba edukacji chorego w zakresie samokontroli	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 12 miesięcy (> 10 lat tylko w przypadkach poddawanych RTH okołoperacyjnej)
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniach II–III (o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G2/G3 lub po wycięciu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych)	Badania przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolicy blizny po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych RTG lub KT klatki piersiowej Należy rozważyć wyjściową ocenę miejsca po resekcji po 3–6 miesiącach po operacji za pomocą badań obrazowych (MR, KT lub USG), do kontroli miejsca operowanego można stosować badanie USG, ewentualnie inne badania nie częściej niż raz w roku; regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) za pomocą KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem dotyczą jedynie mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych ze względu na trudności w ocenie związanej z lokalizacją nowotworu Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od leczenia radykalnego, następnie raz w roku
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

RTH — radioterapia; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; USG — ultrasonografia

Obserwacja po leczeniu

Celem kontrolnych badań chorych po leczeniu z powodu MTM jest wczesne wykrycie ewentualnego nawrotu choroby, przy założeniu możliwości wydłużenia przeżycia w przypadku mniej zaawansowanych przerzutów lub wznowy (proponycja standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu MTM — tab. 7) [1, 3, 41].

Większość nawrotów (ok. 80%) następuje w okresie 3 lat po leczeniu nowotworu pierwotnego. Lokalizacja nawrotów MTM w dużym stopniu zależy od umiejscowienia guza pierwotnego. U chorych z MTM o lokalizacji kończynowej pierwszym umiejscowieniem nawrotu (przerzuty) są najczęściej płuca, natomiast u pacjentów poddawanych prawidłowemu leczeniu wznowy rozwijają się rzadziej. Przerzuty w węzłach chłonnych mogą występować w niektórych typach MTM kończyn i tułowia (np. *rhabdomyosarcoma*, *epithelioid sarcoma*, *clear cell sarcoma* lub *synovial sarcoma*, a przerzuty w narządach jamy brzusznej są spotykane w przebiegu *myxoid liposarcoma*. W MTM przestrzeni zaotrzewnowej lub trzewi najczęściej ob-

serwuje się nawroty miejscowe, a w drugiej kolejności przerzuty w wątrobie.

Wyniki badań wskazują, że efekty leczenia dorosłych chorych z przerzutami w płucach są lepsze w przypadku mniejszej liczby zmian przerzutowych, co wskazuje bezpośrednio na znaczenie wcześniejszego wykrycia podczas badań kontrolnych. Analizy znaczenia regularnych badań kontrolnych po leczeniu MTM wskazują, że badanie RTG klatki piersiowej pozwala na wykrycie ponad 60% przerzutów w płucach przed wystąpieniem objawów klinicznych — badanie RTG klatki piersiowej jest wystarczające w rutynowych badaniach kontrolnych i nie ma potrzeby wykonywania KT klatki piersiowej. Wykrycie lub podejrzenie obecności guzka w RTG klatki piersiowej stanowi wskazanie do wykonania badania KT w celu potwierdzenia przerzutu oraz oceny liczby i lokalizacji guzków w płucach, obrazowania opłucnej, śródpiersia oraz węzłów chłonnych wnek i śródpiersia. Okresowe badania KT klatki piersiowej należy wykonywać jedynie u chorych na MTM o bardzo dużym ryzyku rozsiewu choroby oraz po wycięciu przerzutów. Po 5-letnim okresie obserwacji badania RTG klatki piersiowej należy wykonywać w odstępach 12-miesięcznych.

Badania w celu wykrycia nawrotów miejscowych przede wszystkim powinny obejmować staranne badanie przedmiotowe, z ewentualnym uzupełnieniem badaniem ultrasonograficznym (USG) blizny w przypadku zmian łatwo dostępnych na kończynach lub powłokach tułowia. Trzeba również powiadomić chorego o objawach ewentualnej wznowy, gdyż samokontrola blizny po wycięciu ognisku pierwotnym, dokonywana przez pacjentów, często prowadzi do wykrycia nawrotu choroby poza schematem wizyt kontrolnych.

Część ekspertów zaleca, aby w przypadku chorych na MTM o dużym stopniu złośliwości w lokalizacji kończynowej pierwotna lokalizacja nowotworu była poddawana ocenie USG lub badaniu MR (rutynowe stosowanie wymienionych badań nie jest uzasadnione na podstawie analiz skuteczności wobec kosztów). W przypadku MTM pierwotnie zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej, śródotrzewnowo lub w okolicy pachwinowej skutecznymi metodami kontroli są badania obrazowe (spiralna KT z kontrastem lub MR). Nawroty miejscowe MTM w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowe są częstsze niż w lokalizacji kończynowej bądź powłok jamy brzusznej i klatki piersiowej (są to umiejscowienia trudno dostępne w badaniu przedmiotowym). Mniej agresywne schematy badań kontrolnych są uzasadnione, zwłaszcza w razie drugiego nawrotu w przestrzeni zaotrzewnowej (brak dowodów na poprawę przeżycia w przypadku wcześniejszego wykrycia nawrotu).

W doświadczonych ośrodkach onkologicznych badania kontrolne wykonuje się rutynowo co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata po leczeniu, a następnie co 6 miesięcy przez następne 2 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego MTM, radykalności leczenia skojarzonego oraz czasu od pierwotnego leczenia. Wiadomo, że w MTM o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo niskie. W przypadku łatwej dostępności blizny pooperacyjnej, gdy możliwa jest ocena w badaniu przedmiotowym, nie ma konieczności wykonywania żadnych dodatkowych badań obrazowych, należy jedynie rozważyć wykonywanie badania RTG klatki piersiowej w 2 płaszczyznach co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie kontrolę co rok. Z kolei w przypadkach mięsaków o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znaczące, konieczne jest cykliczne wykonywanie RTG klatki piersiowej oraz — oprócz starannego badania przedmiotowego — uzasadnione może być kierowanie chorego na badanie obrazowe okolicy po wycięciu guzie pierwotnym. Żadne stosowane dotąd badania laboratoryjne nie prowadzą do skutecznego wykrycia nawrotu MTM. W przypadku umiejscowień trudno dostępnych w ba-

daniu przedmiotowym (umiejscowienie zaotrzewnowe oraz śródotrzewnowe) należy dokonywać okresowej oceny pod względem nawrotu choroby za pomocą badań obrazowych (z wyboru — badanie KT z kontrastem). Wartość badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w ramach obserwacji po leczeniu MTM nie jest ustalona. Istotne jest również poinformowanie chorego, że nawet po 10 latach od leczenia pierwotnego MTM mogą występować późne nawroty nowotworu lub rozwijać się nowotwory indukowane w wyniku zastosowania radioterapii w czasie leczenia skojarzonego.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Nowotwory GIST stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozsztukujących” Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, których nadekspresja w następstwie mutacji jest wysoce specyficzna dla GIST, a nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT — możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (IHC) ekspresji CD117 w preparatach histologicznych, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych [1, 42, 43]. Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian — od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów. Nowotwory te, dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej, są powszechnie rozpoznawane dopiero od kilku lat. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być leczenie GIST nieoperacyjnych i/lub przerzutów GIST w ramach wielospecjalistycznych zespołów mających doświadczenie w leczeniu MTM. Leczenie powinno być ograniczone do kilku wyspecjalizowanych ośrodków w Polsce, co uzasadnia niewielka liczba chorych kwalifikujących się do terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (ok. 200 rocznie).

Epidemiologia

Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postaci o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/

/rok/milion — w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i, przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na uogólnione GIST rocznie. Analiza Rejestru Klinicznego GIST (gist@coi.waw.pl; <http://gist.coi.pl>) wskazuje, że są to obecnie najczęściej rozpoznawane złośliwe nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego.

Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55–65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku.

W około 90% pierwotnym umiejscowieniem GIST jest przewód pokarmowy, znacznie rzadziej występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić umiejscowienia ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy (< 10%). Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w obrębie przewodu pokarmowego GIST występują najczęściej w żołądku (40–70%), następnie w jelicie cienkim (20–50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) czy przełyku (poniżej 5%).

Diagnostyka

Badania podmiotowe i przedmiotowe

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

Nawroty GIST po doszczętnej operacji ogniska pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. W ponad połowie przypadków występują przerzuty w wątrobie (izolowane lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30–40% chorych. Izolowane nawroty miejscowe są rzadkie.

Badania obrazowe

Badanie KT jamy brzusznej z kontrastem podawanym dożylnie i doustnie jest zalecaną metodą obrazowania w GIST i służy ocenie stopnia zaawansowania oraz zaplanowaniu postępowania chirurgicznego, łącznie z próbnym otwarciem jamy brzusznej i biopsją (R2). W przypadku GIST zlokalizowanych w odbytnicy w diagnostyce można alternatywnie wykorzystywać badanie MR, a przypadku podejrzenia GIST w badaniu endoskopowym pomocna jest USG endoskopowa.

Ocena patomorfologiczna

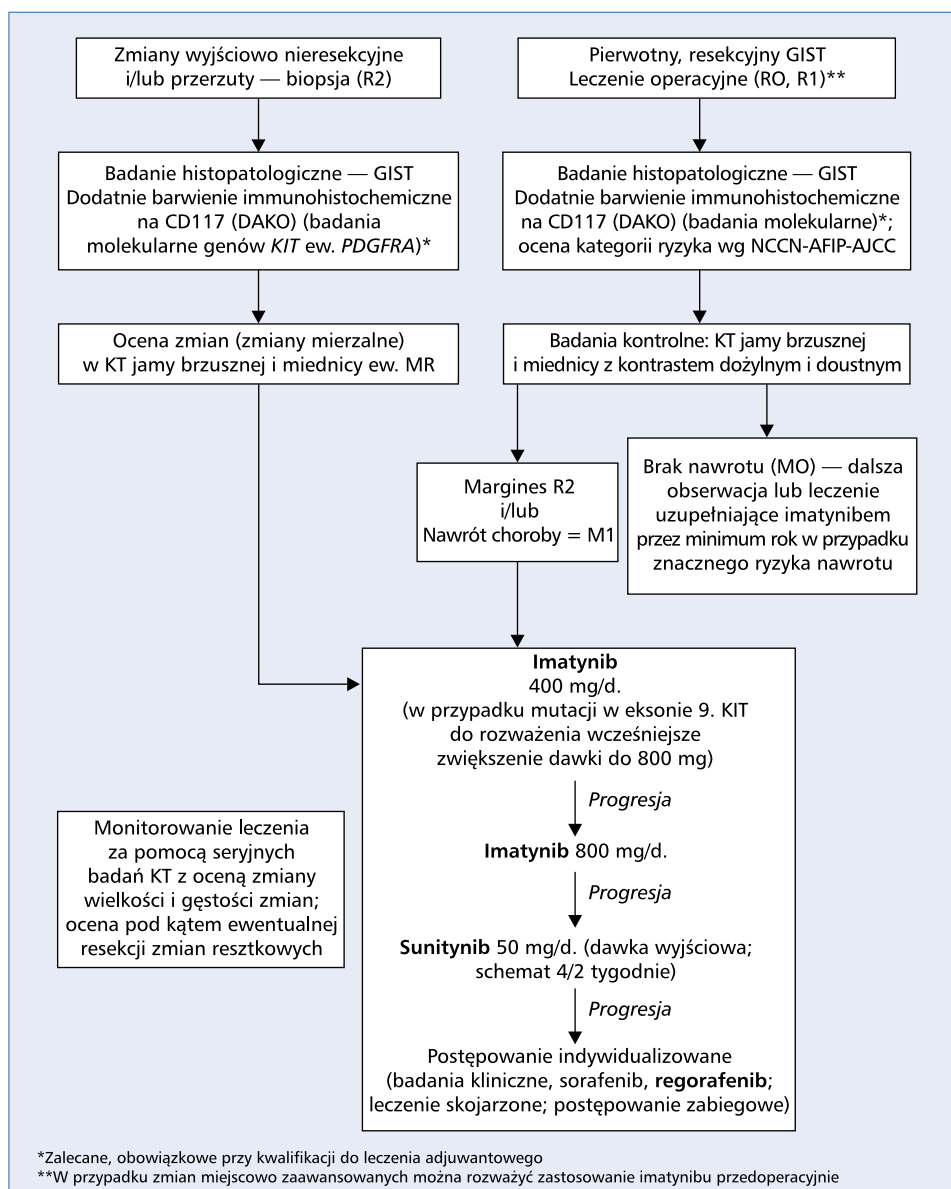
W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST, dysponując odpowiednimi warunkami technicznymi, można wykonywać biopsję igłową pod kontrolą USG endoskopowej, biopsję gruboigłową przez powłoki lub biopsję otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą); należy zachować część świeżego materiału do zamrożenia (temperatura ok. –80°C) w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych. W przypadku niewielkich zmian (≤ 2 cm) górnego odcinka przewodu pokarmowego jedynym postępowaniem może być kontrola endoskopowa, a ewentualne usunięcie zmiany można zarezerwować dla przypadków powiększających się w czasie obserwacji [IV, C].

Nowotwory GIST charakteryzuje utkanie mikroskopowe złożone z komórek epiteloidalnych lub wrzecionowatych oraz mieszane (wyjątkowo: pleomorficzne). Wszystkie mutacje w genach *KIT* lub *PDGFRA* mają charakter aktywujący receptor i w większości przypadków GIST występuje ekspresja antygenu CD117 (epitop białka produkowanego przez gen *KIT*) i/lub DOG1, którą można wykryć metodami immunohistochemicznymi. W nielicznych przypadkach (mniej niż 5%) nie stwierdza się ekspresji CD117 przy obecności mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA*. Nie stosuje się pojęcia „łagodnego” GIST. W nowotworach CD117-ujemnych niezbędne są badania obecności mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA* oraz ponowna konsultacja preparatów w zakładzie patologii mającym doświadczenie w rozpoznawaniu GIST. Materiałem badawczym może być tkanka guza z bloczka parafinowego lub (lepiej) mrożona tkanka.

Mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA*, kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej, mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują w obu genach jednocześnie) i aktywujący (tzn. receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem). Mutacje w GIST najczęściej obserwuje się w protoonkogenie *KIT* — większość (ok. 70%) występuje w eksonie 11., rzadziej są obecne w eksonie 9. (6–8%) i sporadycznie dotyczą eksonów 13. i 17. genu. W wielu GIST, w których nie stwierdza się mutacji *KIT*, występują mutacje w genie *PDGFRA* (głównie ekson 18. i, rzadziej, ekson 11.). Obecność zmutowanych genów *KIT* lub *PDGFRA* w GIST jest istotna w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie imatinibem — w każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia zaleca się przesłanie materiału (mogą to być bloczki parafinowe) do oznaczeń molekularnych [IV,B].

Leczenie

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach GIST przedstawiono na rycinie 3 — zaleca się leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz



Rycina 3. Algorytm postępowania u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

włączanie nowych przypadków tego typu do prospektywnych badań klinicznych.

Pierwotne leczenie chirurgiczne

Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalna terapia chirurgiczna z zamiarem wyleczenia (35–65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby), która polega na otwartej resekcji żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub guza śródtrzewnowego/zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek (tab. 8).

W przypadku GIST żołądka najczęściej stosuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej wykonywana jest resekcja częściowa lub totalna (rozległość resekcji żołądka nie ma znaczenia dla ryzyka nawrotu nowotworu),

Tabela 8. Zasady leczenia chirurgicznego pierwotnych nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego

Resekcja guza w granicach zdrowych tkanek (margines 1–2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe)

Unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza

Z reguły nie jest konieczna limfadenektomia

Rola laparoskopii jest niepewna (metoda przeciwwskazana w przypadku większych guzów)

Dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej)

Rozważenie wstępnego leczenia imatynibem zamiast okaleczających operacji w miejscowo zaawansowanych przypadkach

Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych

a kolejne reoperacje nawrotów GIST nie prowadzą do wyleczenia chorych. 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 w węzłach chłonnych występują u chorych na GIST sporadycznie (stanowią mniej niż 3%). W przypadku resekcji R1 (resekcja mikroskopowo nieradykalna) można rozważyć wykonanie ponownego wycięcia, pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji pierwotnej zmiany i braku poważnych następstw resekcji 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 techniki chirurgiczne o mniejszej inwazyjności (np. resekcja laparoskopowa i techniki endoskopowe). Metoda miejscowego wycięcia przez odbytnicę może znaleźć zastosowanie w usuwaniu niewielkich GIST o niskim stopniu agresywności i lokalizacji odbytniczej. W czasie operacji szczególne znaczenie ma niedopuszczenie do uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, gdyż jest to uznany niekorzystny czynnik rokowniczy.

U chorych na zaawansowany miejscowo GIST (graniczna operacyjność) powinno się unikać wykonywania rozległych resekcji wielonarządowych (np. amputacja brzuszno-kroczoowa lub pankreatoduodenektomia), a szczególnie niewskazane są reoperacje nawrotów (rozpoznanie GIST jest ustalone już po pierwszej operacji). W wymienionych sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatynibem (dobowa dawka: 400 mg) pod ścisłą kontrolą KT wykonywaną co 2 miesiące, z możliwością postępowania chirurgicznego w przypadkach maksymalnej odpowiedzi na imatynib, zwykle po 6–12 miesiącach terapii neoadjuwantowej [II, A] [44].

Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po pierwotnym leczeniu

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji *National Comprehensive Cancer Network-Armed Forces Institute of Pathology-American Joint Committee on Cancer* (NCCN-AFIP-AJCC), która stanowi podstawę dla klasyfikacji stopni zaawansowania według AJCC z 2010 roku (tab. 9) [45]. Najistotniejsze czynniki ryzyka nawrotu po wycięciu nowotworu pierwotnego obejmują wartość wskaźnika mitotycznego, wielkość i lokalizację guza oraz stan marginesów chirurgicznych (zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza) [46] [I, A]. 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 są 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 guza pierwotnego, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. Te same odstępy badań kontrolnych dotyczą chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku (tab. 10).

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 rocznego stosowania leku (badanie SSGXVIII) [II, A] [47]. Wcześniejsze wyniki badania *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z9001, w którym stosowano uzupełniająco imatynib przez rok, doprowadziły do jego rejestracji w leczeniu pooperacyjnym u chorych na GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. W odniesieniu do obecnej wiedzy chorzy o bardzo niskim lub niskim ryzyku nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia uzupełniającego imatynibem. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po wycięciu ogniska pierwotnego powinno trwać 3 lata. Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie stanu mutacji — nie jest wskazane stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na ten lek (PDGFRA D842V lub stan prawidłowy — *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).

Leczenie w stadium zaawansowanym

Zaawansowane GIST (brak możliwości resekcji lub uogólnienie nowotworu) są odporne na konwencjonalną CTH. Wartość RTH nie jest ostatecznie ustalona, ale wyniki paliatywnego napromieniania zmian niemożliwych do wycięcia (np. umiejscowionych w miednicy mniejszej) lub przerzutów w kościach są zachęcające. Obecnie standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [I, A].

Tabela 9. Klasyfikacja TNM (*tumor/node/metastasis*) stopni zaawansowania nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (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

Wyniki dotychczasowych prospektywnych badań klinicznych I–III fazy w leczeniu imatynibem nieoperacyjnych lub rozsianych GIST wykazały, że całkowite odpowiedzi są rzadko obserwowane (ok. 5–7%), najczęściej występują częściowe remisje (ok. 50%) oraz stabilizacja choroby (ok. 36%), a sporadycznie odnotowuje się pierwotną i wczesną oporność (ok. 10%) i w uzyskaniu odpowiedzi nie ma znaczenia liczba przerzutów [48, 49]. Dłuższe stosowanie imatynibu w zaawansowanych GIST zwiększa odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją stwierdzoną w pierwszych miesiącach leczenia, ale jednocześnie jest związane z większym odsetkiem progresji. Odległe wyniki badania II fazy (obserwacja > 4 lat) wykazały, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wynosi około 5 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wielośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST. Obecnie przyjmuje się powszechnie, że leczenie imatynibem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdyż zaprzestanie terapii może powodować szybką progresję choroby.

Działania niepożądane występują u większości chorych, ale zwykle mają nasilenie w stopniach I lub II według skali WHO — do najczęstszych należą: niedokrwistość, obrzęki, zwłaszcza tkanek oczodołów, osłabienie, biegunka, nudności, granulocytopenia, kurcze mięśniowe i wysypka skórna. Część objawów może ustępować samoistnie i bez konieczności przerwania leczenia, a znacznego stopnia niedokrwistość, z koniecznością uzupełniania niedoborów krwi, występuje rzadko ($< 15\%$ chorych). Przed rozpoczęciem terapii

Tabela 10. Kryteria kwalifikacji chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) do leczenia imatynibem

Rozpoznanie patomorfologiczne GIST
Dodatni wynik badania immunohistochemicznego CD117
Zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu KT bądź MR
Zmiany mierzalne w badaniu KT (MR)
Stan sprawności 0–3 według Światowej Organizacji Zdrowia
Zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego
Odpowiednia wydolność nerek i wątroby
Uzyskanie pisemnej zgody chorego

należy wykonać badania morfologii i biochemicznych wskaźników krwi, ocenić stan wydolności według WHO, a w czasie stosowania leku konieczne jest monitorowanie chorego pod kątem toksyczności, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia (co 2–4 tygodnie przez pierwszy miesiąc, co miesiąc przez kolejne 6 miesięcy i następnie, w przypadku uzyskania odpowiedzi oraz dobrej tolerancji, co 3 miesiące). Chory powinien systematycznie stosować imatynib w zalecanej dawce dobowej. Podczas leczenia imatynibem należy uwzględnić interakcje z wieloma innymi lekami (zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby).

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatynibem obejmują nawroty po leczeniu chirurgicznym w postaci przerzutów w wątrobie i/lub rozsiewu śródtrzewnowego oraz nieresekcyjne ogniska pierwotne i/lub wznovy miejscowe (tab. 10).

Tabela 11. Postępowanie w przypadku progresji podczas leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego imatynibem

W przypadku oporności wczesnej sprawdzenie rozpoznania (w tym molekularna diagnostyka)
Zwiększenie dobowej dawki imatynibu do 800 mg (przynajmniej stabilizacja choroby u ok. 30% chorych) i sprawdzenie innych leków przyjmowanych przez chorego (np. działających na układ enzymatyczny w wątrobie i stężenie leku w surowicy)
W przypadku ograniczonej progresji rozważenie leczenia chirurgicznego lub ablastycznego (kontynuowanie leczenia imatynibem w przypadku kontroli większości ognisk nowotworu)
Zastosowanie sunitynibu w ramach II linii leczenia
W przypadku dalszej progresji regorafenib (opcjonalnie sorafenib — lek niezarejestrowany w tym wskazaniu) w III linii i włączenie chorego do prospektywnych badań klinicznych z nowymi lekami

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatynibu stosowanej doustnie jednorazowo w ciągu doby. Obecnie zaleca się zwiększanie dawki do 800 mg (2×400 mg/d.) w przypadku wystąpienia progresji choroby. W przypadkach wystąpienia toksyczności III–IV stopnia dawkę należy zmniejszyć do 600 mg (2×300 mg/d.). Dostępne są wyniki badań, które wskazują na konieczność rozpoczynania leczenia od dobowej dawki 800 mg w przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9. genu *KIT* ze względu na lepsze przeżycia wolne od progresji choroby.

Skuteczność leczenia imatynibem monitoruje się wyłącznie na podstawie wyników badania KT jamy brzusznej z kontrastem dożylnym i doustnym (badanie USG nie jest przydatne). Pierwsze badanie KT wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia, a następne należy wykonywać co 2 miesiące przez pierwsze pół roku terapii i później co 3–4 miesiące. U części chorych korzyści kliniczne następują powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: 4 miesiące), a pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na terapię należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu (co najmniej) kolejnych 2 badań kontrolnych KT. Podstawowymi ocenianymi parametrami są wielkość zmian nowotworowych według kryteriów oceny odpowiedzi nowotworów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) — ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych — oraz określenie gęstości zmian (tzw. kryteria Choi). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie, co ma szczególne znaczenie w różnicowaniu między stabilizacją (zahamowaniem progresji) a rzeczywistą progresją, gdyż pacjenci ze stabilizacją choroby oce-

nianą według klasycznych kryteriów RECIST odnoszą znaczną korzyść z leczenia (efekt zbliżony do obserwowanego u chorych z częściową odpowiedzią na terapię). Ostrożność wynika z faktu, że w początkowym okresie leczenia zmniejszenie gęstości zmian nowotworowych (np. mnogich przerzutów w wątrobie) może powodować fałszywy obraz „ujawniania się” nowych zmian lub pozornego zwiększenia wielkości już występujących, co nie odpowiada progresji choroby, jest zaś wyrazem odpowiedzi na leczenie. Najszybszą ocenę odpowiedzi na terapię można uzyskać za pomocą badań PET-KT.

W trakcie leczenia imatynibem u części pacjentów stwierdza się progresję choroby związaną z opornością na lek (tab. 11). Niewielka część chorych (ok. 10–15%) spośród prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność w okresie początkowych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania terapii, może się pojawić wtórna (nabyta) oporność na imatynib. Szacuje się, że w czasie 2–3 lat leczenia imatynibem około 40–50% pacjentów wykazuje cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych może występować ograniczona postać progresji (np. progresja 1–2 zmian przy utrzymującej się regresji pozostałych przerzutów lub pojawienie się rosnącego guzka w obrębie martwiczo zmienionego przerzutu — tzw. objaw guzka w obrębie guza). Przeważnie jednak obserwuje się objawy progresji wieloogniskowej. Stwierdzono, że oporności pierwotnej i wtórnej, która pojawia się w czasie leczenia imatynibem, towarzyszą prawdopodobnie różne mechanizmy. Najczęściej wtórna oporność jest wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej bądź dodatkowych mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA*, które doprowadzają do zmiany konformacji receptora i braku możliwości wiązania się z imatynibem. Uwzględniając pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11 *KIT* (kodującym wewnątrzkomórkową okolicę przybłonową przezbłonowego receptora *KIT*), znacznie zaś gorsze wyniki dotyczą mutacji w eksonie 9. lub braku mutacji w genie *KIT* (niekiedy wiąże się to z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*, zwłaszcza D842V) [50] [I, A].

W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg [II, A], należy zastosować inhibitory kinazy tyrozynowych II linii. Zastosowanie innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11 *KIT*, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem. Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib, który jest tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora *KIT*, *PDGFR*, naczynio-

wo-śródłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular-endothelial growth factor receptor*) i FLT3. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib, zwłaszcza w przypadku obecności pierwotnej mutacji w eksonie 9, lub nieobecności mutacji w genie *KIT* (np. GIST u dzieci). Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [I, A] [51, 52]. W przypadku leczenia sunitynibem terapię należy rozpocząć od dobowej dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie (4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy). W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dobowej dawki sunitynibu do 37,5 lub 25 mg, a także wydłużenie przerwy w schemacie leczenia. Coraz powszechniej akceptowany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie bez przerw), który wydaje się bardziej uzasadniony w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych. Działania niepożądane o nasileniu w stopniach III–IV są częstsze niż w przypadku leczenia imatynibem i obejmują głównie występowanie: zespołu ręka–stopa, zmęczenia, neutropenii, trombocytopenii, biegunki, nudności, zapalenia błon śluzowych, nadciśnienia tętniczego oraz niedoczynności tarczycy.

W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym dobozem chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie przeżyć wolnych od progresji przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib i obecnie lek ten stanowi zarejestrowaną

opcję w ramach III linii postępowania [I, A] [53]. W Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych) [II, A] [54]. W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. BLU-285, DCC-2618, crenolanib), które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji *PDGFRA D842V*.

W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkiej sytuacji przerzutów w kościach należy rozważyć zastosowanie paliatywnej RTH. W wybranych przypadkach można również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem).

Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie leczenia imatynibem, a jednocześnie rosnący z czasem odsetek chorych z progresją wskutek występowania wtórnych mutacji i klinicznie późnych oporności skłaniają do indywidualizowanego zastosowania metod postępowania chirurgicznego w celu poprawy wyników leczenia

Tabela 12. Rekomendowane badania kontrolne u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Etapy leczenia	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym GIST o niskim i bardzo niskim ryzyku nawrotu choroby (stopień I)	Nie ma bezwzględnych wskazań do regularnej kontroli, można rozważyć badanie ultrasonografii lub TK jamy brzusznej i miednicy raz w roku. Chory musi być poinformowany o istniejącym niewielkim ryzyku nawrotu choroby po długim czasie od leczenia	Raz na rok
Po leczeniu radykalnym GIST o pośrednim ryzyku nawrotu (stopień II)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, standardowo TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania indywidualizowane i zależne np. od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy dla GIST odbytnicy, TK klatki piersiowej w GIST przełyku)	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, co 6–12 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i raz w roku po upływie 5 lat
Po leczeniu radykalnym GIST o wysokim ryzyku nawrotu (stopień III)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, standardowo TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania indywidualizowane i zależne np. od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy dla GIST odbytnicy, TK klatki piersiowej w GIST przełyku)	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i raz w roku po upływie 5 lat (w przypadku leczenia uzupełniającego imatynibem schemat taki obowiązuje od zakończenia terapii adjuwantowej)
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych — z reguły TK lub MR jamy brzusznej i miednicy	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego, podczas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych badania kontrolne zalecane są 2–3 miesiące

imatynibem. Leczenie chirurgiczne w trakcie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych należy planować u chorych z początkowo wyraźną częściową odpowiedzią i następnie stabilizacją zmian w 2 kolejnych badaniach KT (tzn. przez 4–6 miesięcy) oraz pod warunkiem możliwości resekcji zmian [III, C] [55]. Jednocześnie konieczna jest kontynuacja leczenia imatynibem i/lub sunitynibem po wycięciu (w tym — doszczętnym) zmian resztkowych. Nie należy stosować leczenia chirurgicznego w przypadkach wieloogniskowej progresji GIST podczas stosowania imatynibu lub sunitynibu.

W tabeli 12 przedstawiono rekomendowane badania kontrolne u chorych na GIST.

Piśmiennictwo

- Rutkowski P (ed.) Mięsaiki tkanek miękkich. Via Medica, Gdańsk 2015.
- Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2012 roku. Nowotwory. Journal of Oncology. 2013; 63(3): 197–216, doi: [10.5603/njo.2013.0001](https://doi.org/10.5603/njo.2013.0001).
- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25 Suppl 3: iii102–iii112, doi: [10.1093/annonc/mdu254](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu254), indexed in Pubmed: [25210080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210080/).
- Fletcher GDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC. 2013.
- Lasota J. Molecular genetics in soft tissue tumors. In: Miettinen M. ed. Modern soft tissue pathology. Tumors and non-neoplastic conditions. University Press, Cambridge 2010: 127–180.
- Soft tissue sarcoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. ed. AJCC Cancer Staging Manual. Springer, New York 2010: 291–296.
- Amin MB, Edge S, Greene FA. Cancer Staging Manual, 8th edition. Springer International Publishing, Cham 2017.
- Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. Ann Surg Oncol. 2010; 17(6): 1507–1514, doi: [10.1245/s10434-010-1057-5](https://doi.org/10.1245/s10434-010-1057-5), indexed in Pubmed: [20393803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393803/).
- Gronchi A, Miceli R, Colombo C, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. Ann Oncol. 2012; 23(4): 1067–1073, doi: [10.1093/annonc/mdr323](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr323), indexed in Pubmed: [21765179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21765179/).
- Alektiar K. Soft-Tissue Sarcoma. Clinical Radiation Oncology. 2016: 1345–1372.e4, doi: [10.1016/b978-0-323-24098-7.00065-4](https://doi.org/10.1016/b978-0-323-24098-7.00065-4).
- Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G, et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue Cancer NETwork (CONTICANET). Ann Oncol. 2013; 24(6): 1685–1691, doi: [10.1093/annonc/mdt031](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt031), indexed in Pubmed: [23446092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446092/).
- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1982; 196(3): 305–315, indexed in Pubmed: [7114936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7114936/).
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol. 1998; 16(1): 197–203, doi: [10.1200/JCO.1998.16.1.197](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197), indexed in Pubmed: [9440743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440743/).
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 1996; 14(3): 859–868, doi: [10.1200/JCO.1996.14.3.859](https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.859), indexed in Pubmed: [8622034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8622034/).
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet. 2002; 359(9325): 2235–2241, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9), indexed in Pubmed: [12103287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12103287/).
- Kosela-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. Eur J Surg Oncol. 2014; 40(12): 1641–1647, doi: [10.1016/j.ejso.2014.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.05.016), indexed in Pubmed: [25282099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282099/).
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008; 113(3): 573–581, doi: [10.1002/ncr.23592](https://doi.org/10.1002/ncr.23592), indexed in Pubmed: [18521899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18521899/).
- Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2012; 30(8): 850–856, doi: [10.1200/JCO.2011.37.7218](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7218), indexed in Pubmed: [28499583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499583/).
- Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol. 2017; 18(6): 812–822, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30334-0), indexed in Pubmed: [28499583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499583/).
- Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG), European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 2010; 11(6): 561–570, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70071-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70071-1), indexed in Pubmed: [20434400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434400/).
- Trabulsi NH, Patafalvi L, Nassif MO, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. J Surg Oncol. 2012; 106(8): 921–928, doi: [10.1002/jso.23200](https://doi.org/10.1002/jso.23200), indexed in Pubmed: [22806575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22806575/).
- Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol. 1993; 11(7): 1276–1285, doi: [10.1200/JCO.1993.11.7.1276](https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1276), indexed in Pubmed: [8315425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8315425/).
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(4): 415–423, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70063-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70063-4), indexed in Pubmed: [24618336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618336/).
- Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. J Clin Oncol. 2007; 25(19): 2755–2763, doi: [10.1200/JCO.2006.10.4117](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4117), indexed in Pubmed: [17602081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602081/).
- Demetri GD, von Mehren M, Jones RL. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. J Clin Oncol. 2016; 34(8): 786–793.
- van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 379(9829): 1879–1886, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60651-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60651-5), indexed in Pubmed: [22595799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595799/).
- Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue/Bone Sarcoma Group, Southwest Oncology Group. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. J Clin Oncol. 2010; 28(10): 1772–1779, doi: [10.1200/JCO.2009.25.7899](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7899), indexed in Pubmed: [20194851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194851/).
- Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. Eur J Cancer. 2014; 50(6): 1137–1147, doi: [10.1016/j.ejca.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.012), indexed in Pubmed: [24512981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512981/).
- Cesne ALe, Blay JY, Cupissol D, et al. Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS). Annals of Oncology. 2016; 27(suppl_6), doi: [10.1093/annonc/mdw388.02](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw388.02).
- Le Cesne A, Blay JY, Domont J, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(3): 312–319, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70031-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70031-8), indexed in Pubmed: [25680558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680558/).
- Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2016; 387(10028): 1629–1637, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01283-0), indexed in Pubmed: [26874885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874885/).

32. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 388(10043): 488–497, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30587-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30587-6), indexed in Pubmed: [27291997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291997/).
33. Gounder MM, Stacchiotti S, Schöffski P, et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with INI1 negative epithelioid sarcoma (NCT02601950). *J Clin Oncol*. 2017; Suppl(abstr 11058).
34. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast*. 2011; 20(3): 199–204, doi: [10.1016/j.breast.2011.02.016](https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.02.016), indexed in Pubmed: [21398126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398126/).
35. Bousquet G, Confavreux C, Magné N, et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol*. 2007; 85(3): 355–361, doi: [10.1016/j.radonc.2007.10.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.10.015), indexed in Pubmed: [18023492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023492/).
36. Rutkowski P, Spiewankiewicz B, Koseta H, et al. Sarcoma of the uterus: diagnostic and therapeutic recommendations. *Current Gynecologic Oncology*. 2013; 11(1): 24–32, doi: [10.15557/cgo.2013.0002](https://doi.org/10.15557/cgo.2013.0002).
37. McMeekin DS. Sarcoma of the uterus. In: DiSaia P, Creasman W. ed. *Clinical gynecologic oncology*. Eight edition Elsevier 2013: 175–188.
38. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008; 44(6): 808–818, doi: [10.1016/j.ejca.2008.01.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.019), indexed in Pubmed: [18378136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378136/).
39. Gronchi A, Colombo C, Pechoux CLe, et al. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non-metastasising neoplasm—a position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. *Annals of Oncology*. 2013; 25(3): 578–583, doi: [10.1093/annonc/mdt485](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt485).
40. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Desmoid Working Group. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise — a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer*. 2015; 51(2): 127–136, doi: [10.1016/j.ejca.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.11.005), indexed in Pubmed: [25434922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434922/).
41. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. *Memo*. 2014; 7(2): 92–96, doi: [10.1007/s12254-014-0146-8](https://doi.org/10.1007/s12254-014-0146-8), indexed in Pubmed: [25089160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089160/).
42. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001; 438(1): 1–12, indexed in Pubmed: [11213830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213830/).
43. ESMO/European Sarcoma Network Working Group, ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 7: vii49–vii55, doi: [10.1093/annonc/mds252](https://doi.org/10.1093/annonc/mds252), indexed in Pubmed: [22997454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997454/).
44. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(9): 2937–2943, doi: [10.1245/s10434-013-3013-7](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3013-7), indexed in Pubmed: [23760587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760587/).
45. Rutkowski P, Wozniak A, Dębiec-Rychter M, et al. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection. *Cancer*. 2011; 117(21): 4916–4924, doi: [10.1002/cncr.26079](https://doi.org/10.1002/cncr.26079), indexed in Pubmed: [21456019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456019/).
46. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(7): 2018–2027, doi: [10.1245/s10434-007-9377-9](https://doi.org/10.1245/s10434-007-9377-9), indexed in Pubmed: [17473953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17473953/).
47. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(3): 244–250, doi: [10.1200/JCO.2015.62.9170](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.9170), indexed in Pubmed: [26527782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527782/).
48. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. 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, doi: [10.1200/JCO.2007.13.4403](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4403), indexed in Pubmed: [18235121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235121/).
49. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347(7): 472–480, doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461), indexed in Pubmed: [12181401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181401/).
50. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4342–4349, doi: [10.1200/JCO.2003.04.190](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190), indexed in Pubmed: [14645423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645423/).
51. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9544): 1329–1338, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4), indexed in Pubmed: [17046465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/).
52. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 2015; 121(9): 1405–1413, doi: [10.1002/cncr.29220](https://doi.org/10.1002/cncr.29220), indexed in Pubmed: [25641662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641662/).
53. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863): 295–302, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1), indexed in Pubmed: [23177515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177515/).
54. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013; 49(5): 1027–1031, doi: [10.1016/j.ejca.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.009), indexed in Pubmed: [23140824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140824/).
55. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(4): 412–419, doi: [10.1016/j.ejso.2013.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.12.020), indexed in Pubmed: [24491288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491288/).