GIST – ryzyko nawrotu i rozsiewu na podstawie obserwacji własnych

GIST – risk of recurrence and dissemination

Stanisław Głuszek[1,2], Rafał Rylski[2], Marta Kot[2], Jerzy Stanisławek[3], Włodzimierz Karcz[4], Antoinette Urbaniak[5], Zbigniew Sosnowski[6], Bohdan Chmielnicki[7], Jerzy Błoński[6], Krzysztof Czerwonka[6], Adam Kabza[8], Włodzimierz Maciejewski[9], Marian Komendacki[10]

[1]Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
[2]Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach
[3]Oddział Chirurgii Szpitala Powiatowego w Ostrowcu
[4]Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Wojewódzkiego Specjalistycznego ZOZ Gruźlicy i Chorób Płuc w Kielcach, Szpital w Czerwonej Górze
[5]Zakład Patologii NZOZ w Kielcach
[6]Oddział Chirurgii Szpitala Specjalistycznego w Końskich
[7]Oddział Chirurgii Szpitala Powiatowego w Sandomierzu
[8]Oddział Chirurgii Szpitala Powiatowego w Opatowie
[9]Oddział Chirurgii Szpitala Powiatowego w Starachowicach
[10]Oddział Chirurgii Szpitala Powiatowego we Włoszczowie

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (4): 176–184

Słowa kluczowe: GIST – nowotwory zrębu przewodu pokarmowego, leczenie chirurgiczne, imatinib.
Key words: GIST – gastrointestinal stromal tumours, surgical treatment, imatinib mesylate.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek, Sekretariat Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel./faks +48 41 367 15 71

Streszczenie

Wstęp: GIST (ang. *gastrointestinal stromal tumors*) są rzadkimi nowotworami przewodu pokarmowego (ok. 1%) wywodzącymi się z jego zrębu. W ok. 30% przypadków to guzy złośliwe – naciekające i dające przerzuty, szczególnie do wątroby.
Cel: Ocena czynników wpływających na wystąpienie nawrotu lub rozsiewu choroby i niepowodzenie leczenia w grupie chorych leczonych chirurgicznie z powodu GIST.
Materiał i metody: Analizie poddano grupę 55 osób, w tym 26 mężczyzn i 29 kobiet, w wieku 43–89 lat (mężczyźni 44–83 lat, średnia 66,6 roku, kobiety 43–89 lat, średnia 66,6 roku) leczonych chirurgicznie, u których rozpoznano GIST na podstawie oceny histopatologicznej i histoimmunochemicznej preparatu pooperacyjnego. W badaniu uwzględniano lokalizację guza, agresywność zmiany, rodzaj wykonanego zabiegu, liczbę nawrotów, występowanie rozsiewu i liczbę zgonów.
Wyniki: U 37 chorych (12 mężczyzn, 25 kobiet) stwierdzono guzy żołądka, u 12 (7 mężczyzn, 5 kobiet) guzy jelita cienkiego, u 2 mężczyzn guzy dwunastnicy, u 2 mężczyzn guzy jelita grubego (okrężnicy), u 2 mężczyzn guz odbytnicy. Wyniki badania histopatologicznego wykazały doszczętność wycięcia

Abstract

Introduction: GIST (gastrointestinal stromal tumours) are a rare disease constituting less than 1% of digestive tract tumours. Approximately 30% of GIST show features of malignancy with infiltration and metastases.
Aim: Evaluation of patients subjected to surgical management due to GIST tumours. Treatment outcomes, probability of recurrence or dissemination are assessment criteria.
Material and methods: The study group comprised 55 patients, 26 men and 29 women, aged between 43 and 89 (M 44-83, average 66.6; W 43-89, average 66.6) subjected to surgical treatment. Analysis included tumour localization, malignancy, type of surgery, number of recurrences or disseminations and deaths.
Results: 37 patients had gastric tumours (W-25, M-12), 2 (M) duodenal tumours, 12 (M-7, W-4) small intestine tumours, 2 (M) colonic tumours, 2 (M) rectal tumours. 51 patients were operated radically, which was confirmed on histopathological examination. One patient had disseminated disease. 33 patients were found to develop tumours of ≥5 cm, 20 patients with high degree of malignancy, 8 with medium

guza u 51 osób. U jednego chorego śródoperacyjnie odnotowano rozsiew procesu nowotworowego, którego ognisko pierwotne znajdowało się w odbytnicy. U 33 badanych średnica guza wynosiła ≥5 cm. Wysoki stopień agresywności guza zaobserwowano u 20 operowanych, średni stopień agresywności u 8 chorych, w pozostałych przypadkach stwierdzono zmiany o niskim stopniu agresywności. Najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym była resekcja żołądka o różnej rozległości (36 chorych). W okresie pooperacyjnym zmarło 3 badanych – w 9., 21. i 31. dobie po operacji. Przyczyną zgonów były powikłania krążeniowo-oddechowe. W pozostałych 52 przypadkach nie odnotowano powikłań pooperacyjnych. W dalszej obserwacji zmarło 15 chorych, w tym 4 z powodu rozsiewu GIST. Nawrót choroby wystąpił u 3 osób, u których rozpoznano kolejno – przerzuty do wątroby, kośćca (Th10) i wątroby, guz w miednicy małej. Dwóch z tych pacjentów (chorego z przerzutami do wątroby i chorego z guzem miednicy małej) zakwalifikowano do leczenia imatinibem. Dwóch operowano powtórnie (z guzem odbytnicy i guzem w miednicy małej). Zarówno przypadki zgonów z powodu rozsiewu GIST, jak i przypadki nawrotu choroby dotyczyły osób z guzami o wysokim stopniu agresywności (średnica >5 cm, IM >5/50 HPF).

Wnioski: Dalsze własne obserwacje potwierdzają, że jelitowa lokalizacja guza, duże rozmiary (średnica >5 cm) i wysoki indeks mitotyczny (IM >5/50 HPF) są czynnikami niekorzystnie wpływającymi na dalszy przebieg choroby (rozsiew zmian, nawrót choroby). U większości pacjentów z nawrotem choroby i rozsiewem leczonych imatinibem obserwuje się stabilizację lub regresję choroby, przy stosunkowej dobrej jakości życia.

and others with low degree of malignancy. No significant complications were recorded during the postoperative course. 15 patients died during follow-up, 4 due to dissemination of disease. In 3 cases we noticed recurrence of disease; 1 liver metastasis, 1 bone metastasis and liver metastasis, and one small pelvis tumour. Both deaths due to dissemination and recurrences of disease were associated with high malignancy tumours (diameter >5 cm, IM >5/50 HPF).

Conclusions: Diameter of tumour >5 cm and high mitotic index (IM >5/50 HPF) are the main factors associated with bad outcome (dissemination, recurrence). In the majority of patients with recurrence of disease and dissemination, treated with imatinib, stabilization or regression of disease was observed with good quality of life.

Wstęp

Nowotwory zrębu przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumours* – GIST) są rzadko występującymi guzami i stanowią 0,1–3% wszystkich raków przewodu pokarmowego. Częstość zachorowań wynosi ok. 15/mln/rok.

Wywodzą się najprawdopodobniej z komórek nerwowych zwojów śródściennych, tzw. komórek Cajala, charakteryzujących się nadekspresją receptora kinazy tyrozynowej KIT [1–4]. Następstwem mutacji protoonkogenu C-KIT jest ekspresja błonowego białka receptorowego CD117, o aktywności kinazy tyrozynowej. Ekspresja białka CD117 występuje w 85–100% przypadków GIST. Jednak CD117 wykrywa się także immunohistochemicznie w komórkach macierzystych, melanocytach, komórkach tucznych, komórkach nowotworów, takich jak *angiosarcoma*, mięsak Ewinga, przerzuty czerniaka.

Również antygen CD34 jest dodatni immunohistochemicznie w wielu guzach pochodzenia mezenchymalnego (60–70% GIST). Brak antygenu CD34 w komórkach GIST ma być *predyktorem* łagodnego utkania.

Mutacje KIT odpowiedzialne za wzrost nowotworu GIST występują w eksonach 9, 11, 13, 17. Mutacje te występują jako pojedyncze. Rokowanie związane z umiejscowieniem mutacji jest dyskutowane, mutacja w obrębie eksonu 11 wiąże się z lepszą odpowiedzią na imatinib niż z mutacją w eksonie 9. Chorzy mający mutacje w eksonie 11 odpowiadają na leczenie dawką 400 mg/dobę imatinibu, a osoby z mutacją w eksonie 9 wymagają dawki 800 mg/dobę, gdyż słabiej reagują na dawkę 2-krotnie mniejszą [5]. Problem ten wymaga dalszych badań genetycznych. Guzy GIST najczęściej umiejscawiają się w żołądku (60%), następnie w jelicie cienkim (30%), odbytnicy i przełyku [6–8]. Około 30% GIST wykazuje cechy złośliwości z objawami naciekania i tworzeniem przerzutów, szczególnie wewnątrzotrzewnowych i do wątroby. Najczęstszymi objawami choroby są bóle brzucha (50–70%), krwawienie do światła przewodu pokarmowego (20–50%) oraz wyczuwalny palpacyjnie guz brzucha [6–10]. Wskaźnik resekcyjności GIST jest wysoki i oceniany na 70–80%. Węzły chłonne są rzadko zajęte, dlatego też resekcja z marginesem zdrowych tkanek 1–2 cm jest leczeniem adekwatnym [10].

W dotychczasowych badaniach wykazano, że przeżycia chorych bardziej zależą od wielkości guza i charakterystyki mikroskopowej niż rozległości resekcji. Żołądkowa lokalizacja GIST wydaje się być najlepiej rokująca. Większość GIST może być leczona bez stoso-

wania rozległych resekcji, poza sytuacjami np. guz ściany dwunastnicy przylegający do głowy trzustki. Taka lokalizacja wymaga operacji Whiple'a. Szczególnie w przypadkach GIST żołądka można użyć technik mało inwazyjnych, które są stosowane obecnie coraz częściej.

Różnorodność genetyczna, histopatologiczna, immunohistochemicza i kliniczna chorych na GIST, a także brak ostatecznej odpowiedzi na pytania: *jak leczyć, żeby uzyskać wyleczenie* i *jak zapobiegać nawrotom GIST* – prowokują do dalszych badań i analizy zebranego materiału.

Cel

Celem pracy jest prospektywna analiza grupy chorych leczonych chirurgicznie z powodu GIST w aspekcie czynników mających wpływ na wystąpienie nawrotu lub rozsiewu choroby i niepowodzenia leczenia. Choroba ta jest nowym problemem klinicznym, rozpoznaje się ją rzadko i doświadczenie w jej leczeniu okazuje się małe. Zbieranie doświadczeń w zakresie rozpoznawania i leczenia GIST oraz wyników leczenia jest istotne do wzbogacania wiedzy o tej jednostce chorobowej. Krytyczna analiza badań własnych może wnieść nowe przydatne elementy do postępowania diagnostyczno-leczniczego w tej chorobie.

Materiał i metody

Dane kliniczne, histopatologiczne oraz wyniki obserwacji (*follow-up*) przedstawiono na podstawie badań grupy 55 chorych na GIST operowanych na oddziałach chirurgii województwa świętokrzyskiego w latach 2000–2008, zgromadzonych w tzw. *Rejestrze świętokrzyskim GIST*, prowadzonym pod kierunkiem konsultanta wojewódzkiego ds. chirurgii ogólnej.

Dogłębnej analizie poddano dane demograficzne, objawy kliniczne przed zabiegiem operacyjnym, tryb leczenia chirurgicznego, rodzaj wykonanego zabiegu operacyjnego, ocenę zabiegu operacyjnego wg klasyfikacji RO, R1, R2, lokalizację anatomiczną GIST, jego wielkość, wyniki badania mikroskopowego z określeniem indeksu mitotycznego – IM, oraz badania immunohistochemicznego CD117 lub molekularnego badania receptora płytkowego czynnika wzrostu (ang. *platelet derived growth factor receptor* α – PDGFRA), a także przebieg pooperacyjny i wyniki odległe (*follow-up*). Oceny stopnia złośliwości dokonano na podstawie zasad [5], opierających się na ocenie wielkości guza oraz indeksu mitotycznego – guzy żołądka do 5 cm, a jelita cienkiego do 2 cm, mające <5 mitoz na 50 pól widzenia mikroskopu (powiększenie 400×), bez martwic są z reguły łagodne; guzy o średnicy >5 cm, ale o małej liczbie mitoz (<5 mitoz na 50 pól widzenia) zalicza się do kategorii guzów o niepewnym rokowaniu (ang. *uncertain malignant potential*); guzy duże o średnicy >10 cm nawet przy niskiej aktywności mitotycznej mogą z czasem dawać nawroty i przerzuty; guzy o wysokiej aktywności mitotycznej (>10 mitoz na 10 pól widzenia) zalicza się zawsze do guzów wysokiej złośliwości (ang. *high malignancy grade*), nawet jeśli w momencie rozpoznania mają one średnicę mniejszą niż 5 cm [5]. Na podstawie tej klasyfikacji prognozuje się przebieg kliniczny choroby. W wywiadzie uwzględniono występowanie u chorych innych nowotworów złośliwych i łagodnych. Badania kontrolne (*follow-up*) wykonuje się we wczesnym okresie pooperacyjnym przez pierwsze 3 mies. w odstępach miesięcznych, następnie co 3 mies. przez 2 lata. W następnych latach badania wykonuje się co 6 mies. Badanie polega na wykonaniu badania klinicznego, ultrasonograficznego (USG) i tomografii komputerowej jamy brzusznej, zdjęcia rentgenowskiego (RTG) klatki piersiowej, a także endoskopii górnego i/lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego 2 razy w roku oraz badania morfologicznego krwi raz w roku.

Tabela I. Lokalizacja guza
Table I. *Tumour localization*

Narząd	Liczba przypadków	Udział procentowy (%)
żołądek	37	67,2
dwunastnica	2	3,6
jelito czcze	2	3,6
jelito kręte	9	16,4
wstępnica	2	3,6
poprzecznica	1	1,8
odbytnica	2	3,6
razem	**55**	**100**

Wyniki

W badanej grupie było 55 chorych, w tym 26 mężczyzn i 29 kobiet, w wieku 43–89 lat, średnia w chwili rozpoznania GIST ogółem wynosiła 66,6 roku (mediana 68), dla mężczyzn kształtowała się na poziomie 66,6 roku (44–83), mediana 69, a dla kobiet średnia to również 66,6 roku (43–89), mediana 67. Planowe leczenie chirurgiczne zastosowano u wszystkich chorych, z tym że u 5 z nich tryb planowy był skrócony ze względu na nasilające się dolegliwości bólowe oraz cechy podniedrożności przewodu pokarmowego. U jednej chorej zabieg resekcyjny poprzedziła polipektomia endoskopowa.

Jak wiadomo z opublikowanych prac, większość GIST rozpoznaje się w materiale pooperacyjnym. Podobnie było w badanej grupie – tylko u 13 osób uzyskano weryfikację histopatologiczną GIST przed operacją. U 37 chorych GIST zlokalizowano w żołądku, u 11 w jelicie cienkim, u 2 w dwunastnicy, u 3 w okrężnicy i u 2 w odbytnicy (tab. I).

Najczęstszym objawem u chorych przed zabiegiem operacyjnym były bóle brzucha, o krótkim wywiadzie. Cechy przemijających zaburzeń drożności przewodu pokarmowego wystąpiły u 6 osób. Czworo badanych zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego na podstawie obrazu endoskopowego guza żołądka, bez ostatecznego rozpoznania histopatologicznego przed zabiegiem operacyjnym, w tym jedną kobietę z guzem żołądka, u której wystąpiły bóle brzucha i żółtaczka. Przedoperacyjne endoskopowe biopsje błony śluzowej żołądka w większości przypadków nie wykazywały specyficznych zmian, poza określeniem zmian zapalnych błony śluzowej żołądka. Wszystkich chorych operowano w znieczuleniu ogólnym przez laparotomię. U 37 z nich stwierdzono guz żołądka umiejscowiony śródściennie, o średnicy 1–17 cm, u pozostałych 12 guzy jelita cienkiego o średnicy 1–23 cm (tab. II).

Najczęściej wykonywaną operacją były częściowe resekcje żołądka oraz resekcje odcinkowe jelita (po 17 chorych), w tym u jednej kobiety dodatkowo usunięto uszypułowany guz z krezki esicy, który okazał się przerzutem GIST. W 2 przypadkach wykonano całkowite wycięcie żołądka. Wszystkie zabiegi resekcyjne były makroskopowo doszczętne (tab. III).

Tabela II. Wielkość guza
Table II. *Tumour size*

Największy wymiar (cm)	Liczba przypadków	Udział procentowy (%)
<5	22	40
5–10	18	32,8
11–15	12	21,8
16–20	2	3,6
>20	1	1,8
razem	**55**	**100**

Wyniki badania mikroskopowego również wykazały doszczętność wycięcia guza u tych chorych (zabiegi RO – resekcja lecznicza). U 2 osób z zaawansowanymi zmianami obciążeniami kardiologicznymi wykonano zespolenia omijające żołądkowo-jelitowe. U 83-letniej chorej na żółtaczkę stwierdzono – poza guzem żołądka – kamicę żółciową z wodniakiem pęcherzyka żółciowego. Wobec braku przejścia cewnikiem do dwunastnicy wykonano – poza wycięciem guza z marginesem ściany – zespolenie przewodowo-dwunastnicze. Pozostałe

Tabela III. Zakres wykonywanych operacji GIST w obrębie układu pokarmowego
Table III. *Type of surgery operation*

Rodzaj operacji	Liczba operacji	Udział procentowy (%)
gastrektomia	1	1,6
resekcja sposobem Rydygiera	10	16,4
resekcja sposobem Billroth II	2	3,2
resekcja sposobem Maki	2	3,2
resekcja subtotalna Roux-en-Y	2	3,2
górna resekcja (+ bisegmentektomia lewego płata wątroby)	1	1,6
górna resekcja	1	1,6
resekcja *rękawowa*	1	1,6
wycięcie guza + pyloroplastyka	1	1,6
wycięcie guza z marginesem ściany żołądka	15	24,6
zespolenie omijające żołądkowo-jelitowe	2	3,2
polipektomia endoskopowa	1	1,6
pankreatoduodenektomia sposobem Longmire-Traverso	1	1,6
resekcja jelita cienkiego	13	21,3
resekcja poprzecznicy	3	4,9
hemikolektomia prawostronna	1	1,6
wycięcie transanalne	1	1,6
laparotomia	1	1,6
laparotomia + *anus bioralis sigmoideus*	1	1,6
zespolenie jelitowo-jelitowe	1	1,6
suma	**61**	**100**

Tabela IV. Dodatkowe zabiegi operacyjne
Table IV. *Additional surgery operation*

Rodzaj operacji	Liczba operacji
usunięcie pęcherzyka żółciowego	4
usunięcie śledziony	2
usunięcie wyrostka robaczkowego	1
zespolenie przewodowo-dwunastnicze	1

Tabela V. Stopień agresywności guza
Table V. *Degree of malignancy*

Stopień agresywności	Wielkość guza	IM	Liczba przypadków	Udział procentowy (%)
bardzo niski	<2 cm	<5/50 HPF	4	7,3
niski	2–5 cm	<5/50 HPF	10	18,3
średni	<5 cm	6–10/50 HPF	–	
	5–10 cm	<5/50 HPF	8	14,5
wysoki	>5 cm	> 5/50 HPF	1	1,8
	>10 cm	każdy	14	25,5
	każda	>10/50 HPF	5	9,09
nieokreślony			13	24
razem			**55**	**100**

rodzaje wykonanych zabiegów operacyjnych przedstawiono w tab. IV. U 33 chorych (60%) średnica guza była ≥5 cm, w 28 przypadkach (50,9%) liczba mitoz <5, w 10 przypadkach (18,2%) >5, w 17 przypadkach (30,9%) – nieoznaczona. U 4 osób (7,3%) stopień agresywności guza oceniono jako bardzo niski (o średnicy <2 cm, IM <5/50 HPF), u 10 (18,3%) – jako niski (o średnicy 2–5 cm, IM <5/50 HPF), a w 8 przypadkach (14,5%) stopień agresywności był średni (średnica guza 5–10 cm, IM <5/50 HPF). W większości przypadków (20 chorych – 36,4%) GIST miały wysoki stopień agresywności (o średnicy >10 cm lub wysoki IM >10/50 HPF). U 13 chorych (23,6%) nie udało się określić stopnia agresywności guza ze względu na brak określenia rozmiarów guza oraz oznaczenia IM (tab. V).

Obecność dodatniej reakcji immunohistochemicznej CD117 stwierdzono u 38 chorych oraz PDGFRA u 22 osób. U 3 badanych wszystkie elementy oceny mikroskopowej wskazywały na rozpoznanie histopatologiczne GIST, ale reakcja CD117 i PDGFRA była ujemna. U 14 chorych nie oznaczono CD117. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że guzy o średnicy >5 cm mogą warunkować duże ryzyko agresywnego przebiegu schorzenia.

W obrębie żołądka występowała postać wrzecionowatokomórkowa i epitelioidna oraz splotowata. W guzach wrzecinowatokomórkowych występowały komórki z wakuolami okołojądrowymi lub palisadowatość jąder. Guzy jelita cienkiego zawierały kulkowate i wydłużone skupienia kolagenu. Nowotwór podścieliskowy jelita grubego prawie zawsze był wrzecionowatokomórkowy.

Czas obserwacji grupy 55 chorych wynosił 1–105 mies. (mediana 58 mies.), u kobiet 11–73 mies., u mężczyzn 1–105 mies. Bezpośredni okres pooperacyjny w większości przypadków był niepowikłany, chociaż w 3 przypadkach wystąpiły zgony okołooperacyjne. Wszyscy chorzy, którzy zmarli w tym czasie, to osoby starsze (pierwszy chory, lat 80, z guzem odbytnicy o średnicy >10 cm, drugi chory na guz jelita cienkiego zmarł w 12. dobie po reoperacji z powodu odcinkowej martwicy jelita cienkiego i trzecia chora, lat 81, z guzem wstępnicy o średnicy >10 cm). W analizowanym czasie zmarło 15 chorych – 4 z powodu rozsiewu GIST, jeden z powodu glejaka mózgu, 7 z przyczyn nienowotworowych, 3 w okresie okołooperacyjnym. W grupie zmarłych 9 osób było w podeszłym wieku: 1) 73 lata (mężczyzna, średnica guza 7 cm, IM nieokreślony, zgon z powodu rozsiewu GIST), 2) 76 lat (mężczyzna, średnica guza 7 cm, IM <1, zgon z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej), 3) 84 lata (kobieta, średnica guza 13 cm, IM 6,5, zgon z powodu niewydolności krążenia), 4) 89 lat (kobieta, średnica guza 12 cm, IM 3, zgon z powodu rozsiewu GIST), 5) 73 lata (mężczyzna, średnica guza 2 cm, IM nieokreślony, zgon z powodu niewydolności krążenia w leczeniu imatinibem), 6) 79 lat (mężczyzna, średnica guza 4,5 cm, IM?, zgon z powodu niewydolności krążenia), 7) 76 lat (mężczyzna, średnica guza 7 cm, IM 15), 8) 80 lat (mężczyzna, średnica guza >10 cm, IM?), 9) 81 lat (kobieta, średnica guza >10, IM?) (tab. VI).

U 2 chorych w kontrolnych badaniach metodą tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej stwierdzono podejrzenie przerzutu w wątrobie, u 1 osoby podejrzenie przerzutu do kości, u 1 kobiety wznowę w postaci dużego guza w miednicy. Chorą z przerzutami do wątroby i chorą ze wznową w miednicy poddano zabiegom operacyjnym i paliatywnemu usunięciu przerzutów i wznowy. Chore zakwalifikowano do leczenia imatinibem.

Podczas 2-letniej obserwacji zmarło 6 chorych (17%), a w ciągu 3 lat zmarło 8 badanych (23%). Przeżycie 3-letnie wynosiło 77%, a 5-letnie 66,7%, natomiast śmiertelność w czasie obserwacji (105 mies.) 30%, a nawrotowość 13%, włączając chorych z rozsiewem. Osoby

Tabela VI. Podsumowanie obserwacji (*follow-up*)
Table VI. *Observation conclusion* (*follow-up*)

Podsumowanie	Liczba
bez cech wznowy, rozsiewu	27
los nieznany	10
cechy wznowy/rozsiewu (endoskopia, USG, TK, MR)	**3** **1** – wątroba [kobieta, lat 53, operacja 14.03.2003, ∅ 7 cm, żołądek, IM 12–16 (stopień agresywności wysoki), termoresekcja, kuracja GLIVEC, ostatnie badanie 6.07.2007 – bez cech progresji] **1** – kości + wątroba (Th10) [kobieta, lat 69, operacja 28.07.2004, ∅ 6,5 cm, żołądek, IM 11 (stopień agresywności wysoki), ostatnie badanie 25.11.2004 – bez cech progresji] **1** – guz miednicy [kobieta, lat 57, operacja 23.01.2003, ∅ 15 cm, jelito kręte, IM 6 (stopień agresywności wysoki), reoperacja 6.06.2005, kuracja GLIVEC, ostatnie badanie 12.07.2007 – bez cech wznowy]
zgon	**15** **6** – niewydolność krążenia/mięśnia sercowego (w wywiadzie choroba niedokrwienna serca) [mężczyzna, lat 76, operacja 18.03.2002, zmarł 07.2004, ∅ 4 cm, żołądek, IM <1 (stopień agresywności niski)] [kobieta, lat 84, operacja 29.08.2002, zmarła 30.08.2004, ∅ 13 cm, żołądek, IM 6,5 (stopień agresywności wysoki)] [kobieta, lat 73, operacja 24.09.2002, zmarła 2003, ∅ 15 cm, żołądek, IM 16 (stopień agresywności wysoki)] [mężczyzna, lat 79, operacja 24.06.2004, zmarł 05.2007, ∅ 4,5 cm, żołądek, IM? (stopień agresywności niski?)] [mężczyzna, lat 73, operacja 2003, zmarł 25.03.2008, ∅ 2 cm, odbytnica, IM? (stopień agresywności niski?), reoperacja 2003, powtórna wznowa 2004, obserwacja, ostatnie badanie 15.08.2007 – bez cech progresji] [kobieta, lat 72, operacja 18.03.2004, zmarła 24.12.2006, ∅ 3 cm, żołądek, IM 1, (stopień agresywności niski) **1** – niewydolność krążeniowo-oddechowa w przebiegu POChP [mężczyzna, lat 50, operacja 06.08.1999, zmarł 31.10.2000, ∅ 2 cm, dwunastnica, IM? (stopień agresywności niski)] **1** – glejak mózgu [kobieta, lat 66, operacja 19.09.2002, zmarła 27.11.2005, ∅ 6 cm, żołądek, IM? (stopień agresywności średni?)] **4** – rozsiew GIST (*meta ad hepar*) [kobieta, lat 89, operacja 05.02.2003, zmarła 05.05.2004, ∅ 12 cm, żołądek, IM 3 (stopień agresywności wysoki)] [mężczyzna, lat 73, operacja 16.05.2001, zmarł 03.12.2004, ∅ 7 cm, jelito cienkie, IM? (stopień agresywności wysoki)] [mężczyzna, lat 74, operacja 27.10.2003, ∅ 17 cm, żołądek, IM 2 (stopień agresywności wysoki), ostatnie badanie 29.10.2004] [kobieta, lat 67, operacja 6.03.2000, zmarła 7.11.2007, ∅ 23 cm, jelito kręte, IM 7 (stopień agresywności wysoki)] **3** – zgon okołooperacyjny [mężczyzna, lat 76, operacja 21.11.2005, reoperacja 30.11.2005 z powodu objawów rozlanego zapalenia otrzewnej w wyniku odcinkowej martwicy jelita cienkiego, zmarł 12.12.2005, ∅ 7 cm, jelito cienkie, IM 15 (stopień agresywności wysoki), ARDS – *acute respiratory distress syndrome*, NZK – nagłe zatrzymanie krążenia] [mężczyzna, lat 80, operacja 04.03.2007, zmarł 13.03.2007, ∅ >10 cm, odbytnica, IM? (stopień agresywności wysoki?), operowany z powodu narastających objawów niedrożności; niewydolność krążeniowo-oddechowa] [kobieta, lat 81, operacja 29.07.2005, zmarła 28.08.2005, ∅ >10 cm, kątnica, IM? (stopień agresywności?), operowana z powodu objawów niedrożności]

bez nawrotu choroby są w dobrym stanie zdrowia i podlegają systematycznym badaniom kontrolnym.

Omówienie

Niespecyficzne objawy GIST oraz trudności z uzyskaniem materiału histopatologicznego ze względu na podsurowicówkowy i podśluzówkowy wzrost powodują, że najczęściej rozpoznaje się je w wyniku badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego. Ostateczne rozpoznanie GIST musi być potwierdzone badaniem immunohistochemicznym z użyciem przeciwciała CD117 i/lub badaniami molekularnymi wykrywającymi mutacje w genach Kit i PDGFRA. W analizowanej grupie w większości przypadków rozpoznanie ustalono na podstawie badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego.

Pomocnym diagnostycznie narzędziem jest endosonografia z biopsją cienkoigłową. Czułość ultrasonografii endoskopowej analizowali Ando i wsp. [1], opisując badania w grupie 23 chorych (22 z guzem w żołądku i jednym w dwunastnicy, 6 GIST było złośliwych, a 17 łagodnych). Czułość endosonografii w połączeniu z biopsją aspiracyjną cienkoigłową wynosi 66,7%. Za pomocą endosonografii można ocenić rozległość guza, a także jego charakter oraz określić liczbę mitoz na podstawie materiału pobranego do badania cytologicznego. Ocena ta posłużyła autorom cytowanego badania [1] do rozpoznania złośliwej postaci GIST.

Proponowany przez NIH (*National Institutes of Health*) podział GIST wg stopnia agresywności wyróżnia guzy o bardzo niskiej oraz o pośredniej i wysokiej agresywności. Podział ten uwzględnia wielkość guza oraz liczbę mitoz na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu (400×). W rokowaniu znaczenie mają również umiejscowienie guza (najlepiej rokująca jest lokalizacja w żołądku), atypia komórkowa, komórkowość guza i obecność martwic [3, 8–10].

Guzy o średnicy >10 cm zalicza się do guzów o wysokiej złośliwości, natomiast guzy o wysokiej aktywności mitotycznej >10/50 pól widzenia (niezależnie od wielkości guza) zawsze do guzów o wysokim stopniu agresywności.

Najskuteczniejszym sposobem postępowania w przypadku GIST jest leczenie operacyjne. Doszczętne leczenie chirurgiczne daje 42–80% przeżyć 5-letnich [3, 11], natomiast zabieg niedoszczętny (R1 – mikroskopowo niedoszczętny, R2 – makroskopowo niedoszczętny) tylko 0–8% [3, 12]. DeMatteo i wsp. [13] opisali grupę 200 chorych na GIST, u których po zabiegu doszczętnym średnie przeżycie wynosiło 66 mies., a po zabiegu niedoszczętnym 22 mies.

W przypadku zdiagnozowanego przedoperacyjnie GIST żołądka stosuje się najczęściej miejscową resekcję guza wraz z fragmentem ściany żołądka, rzadziej resekcję częściową czy całkowitą. Rozległość resekcji żołądka wydaje się nie mieć znaczenia dla pojawienia się nawrotu choroby, natomiast reoperacje nie prowadzą do wyleczenia. Mogą natomiast prowadzić do zaburzeń wchłaniania z przewodu pokarmowego i utrudnić leczenie imatinibem, który występuje tylko w postaci doustnej.

Z kolei Aparicio i wsp. [14] stwierdzili, że zdecydowanie wyższe szanse na przeżycie odległe daje chirurgia narządowa z odpowiednimi marginesami (segmentarna) w porównaniu z resekcją *okołoguzkową*. Czas przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*) był znacznie wyższy po resekcji *segmentarnej* i wynosił 63 mies. w stosunku do 11 mies. po resekcji *okołoguzkowej*.

W przypadku jelitowego umiejscowienia GIST można zastosować resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię. Wykonywanie limfadenektomii okazuje się być nieuzasadnione, gdyż przerzuty do węzłów chłonnych występują sporadycznie.

Istotne podczas operacji jest unikanie uszkodzenia guza, gdyż jego pęknięcie może prowadzić do rozsiewu śródotrzewnowego.

Wśród badaczy toczy się dyskusja na temat operowania guzów GIST sposobem laparoskopowym. Coraz więcej autorów przekonuje się o zaletach zabiegu laparoskopowego, uznając tę metodę za bezpieczną, skuteczną oraz mniej obciążającą dla chorego, pozwalającą skrócić czas hospitalizacji [12, 15–17]. Metoda laparoskopowa ma swoje ograniczenia i powinna być stosowana alternatywnie do chirurgii otwartej, szczególnie w niewielkich guzach o dobrej dostępności. Natomiast duże guzy i te o trudniejszej lokalizacji powinny być operowane w sposób klasyczny.

Sexton i wsp. [15] opisali grupę 61 chorych (31 mężczyzn, 30 kobiet) w średnim wieku 59,1 roku operowanych laparoskopowo z powodu GIST zlokalizowanego głównie w żołądku. Uśredniona wielkość guza wynosiła 3,8±1,8 cm, natomiast powikłania okołooperacyjne 16,4%, w tym 1 zgon z powodu niewydolności oddechowej. W czasie obserwacji trwającej 15±21,8 mies. u 3 chorych z 9 o wysokim stopniu złośliwości stwierdzono przerzuty. U wszystkich pozostałych nie odnotowano progresji choroby, co utwierdziło autorów [15] w przekonaniu, że laparoskopowe usunięcie guzów GIST jest wykonalne u wybranych chorych [15, 18].

W GIST stwierdzono ekspresję glikoproteiny P (GpP) oraz białka MRP1 (ang. *multidrug resistant protein*). Mają one wpływ na oporność GIST na chemioterapię opartą na antracyklinach.

W leczeniu nieoperacyjnego lub rozsianego GIST stosuje się terapię celowaną imatinibem, czyli selek-

tywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych, który można zastosować u chorych z dodatnim wynikiem badania immunohistochemicznego na CD117. Rezultaty terapii imatinibem w dotychczasowych prospektywnych badaniach klinicznych [19–21] przedstawiają się następująco – u 7% badanych całkowita odpowiedź, u 40% częściowa remisja, u 36% stabilizacja choroby, a u 15% wczesna oporność na leczenie. Monitorowanie leczenia polega na wykonywaniu badań kontrolnych za pomocą tomografii komputerowej co 2–3 mies.

Wraz z długością trwania terapii obserwuje się narastanie oporności wtórnej na leczenie imatinibem. Zaleca się wtedy zwiększenie dawki z 400 do 800 mg/dobę, co powoduje zahamowanie progresji u ok. 20–30% chorych. Zaprzestanie leczenia imatinibem może prowadzić natomiast do szybkiej progresji choroby. Trwają badania mające na celu poszukiwanie skuteczniejszych od imatinibu leków w terapii GIST. Najbardziej zaawansowane są badania nad multiinhibitorem kinaz tyrozynowych – sunitinibem. Stosuje się go z obiecującymi rezultatami jako lek II rzutu w przypadkach opornych na leczenie imatinibem. W czasie badań klinicznych testuje się kolejne leki, takie jak nilotinib. Częstość nawrotów GIST wynosi 40–80%. Przeważają przerzuty do wątroby i nawroty miejscowe. Wśród autorów toczy się dyskusja na temat celowości usuwania przerzutów w wątrobie. Istnieją prace donoszące o korzyściach płynących z doszczętnej resekcji przerzutów [22]. Stosuje się również termoablację przerzutów w wątrobie [23].

W przedstawionej grupie chorych na GIST tylko u 13 uzyskano histopatologiczne jego potwierdzenie przed operacją. Wśród objawów dominowały bóle brzucha i objawy podniedrożności przewodu pokarmowego. Rozpoznanie GIST uzyskiwano z materiału operacyjnego. Wszystkie przeprowadzone zabiegi resekcyjne były mikroskopowo radykalne (R0), a dodatnie CD117 stwierdzono u 33 chorych. Guz o średnicy >5 cm warunkujący dużą agresywność stwierdzono u 34 osób. Przebieg pooperacyjny w badanej grupie osób był w większości niepowikłany. Czas obserwacji wynosił 1–105 mies., 27 badanych żyje bez nawrotów choroby, los 10 osób jest nieznany. Podczas 2-letniej obserwacji zmarło 6 chorych (17%), a w 3-letniej 8 osób (23%). Przeżycie 3-letnie wynosiło 77%, 5-letnie 66,7%, śmiertelność w czasie obserwacji (105 mies.) 30%, nawrotowość 13%, włączając chorych z rozsiewem. Wyniki przeżyć 3-letnich i 5-letnich w badanej grupie są zbliżone do wyników innych autorów.

Istotnym problemem jest wzrost częstości progresji choroby wraz z wydłużeniem się czasu obserwacji u leczonych imatinibem z powodu nieoperacyjnego/rozsianego GIST, stąd próby łączenia imatinibu z radykalnym leczeniem operacyjnym. Radykalne leczenie chirurgiczne zmian resztkowych można przeprowadzić u ok. 15–20% chorych leczonych tym preparatem [22, 24]. Nawet po doszczętnym leczeniu chirurgicznym w przypadku wysokiej i średniej agresywności należy kontynuować leczenie imatinibem.

Wnioski

Dalsze obserwacje własne potwierdzają, że jelitowa lokalizacja guza, duże rozmiary (średnica >5 cm) i wysoki indeks mitotyczny (IM >5/50 HPF) są czynnikami mającymi niekorzystny wpływ na dalszy przebieg choroby (rozsiew, nawrót). U większości chorych z nawrotem choroby i rozsiewem leczonych imatinibem obserwuje się stabilizację lub regresję choroby, przy stosunkowej dobrej jakości życia. Zgromadzenie większej liczby informacji na temat GIST i wyników leczenia umożliwi opracowanie bardziej precyzyjnych zasad oceny stopnia zaawansowania i złośliwości.

Piśmiennictwo

1. Ando N, Goto H, Niwa Y i wsp. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc 2002; 55: 37-43.
2. Cheuk W, Lee KC, Chan JK. c-kit immunocytochemical staining in the cytologic diagnosis of metastatic gastrointestinal stromal tumor. A report of two cases. Acta Cytol 2000; 4: 679-85.
3. Crosby JA, Catton CN, Davis A i wsp. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. Ann Surg Oncol 2001; 8: 50-9.
4. Miettinen M, Sarlomo-Rikala, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors. Am J Surg Pathol 2000; 24: 211-22.
5. Dębiec-Rychter M, Sciot R, le Cesne A i wsp. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. Eur J Cancer 2006; 42: 1093-103.
6. Czupryniak L, Sporny S, Kuroszczyk J, Drzewoski J. Cystic gastrointestinal stromal tumor. Med Sci Monit 1999; 5: 770-3.
7. Nowerski S, Sporny S, Wierzchniewska-Ławska A. Złośliwy stromalny guz żołądka z nietypowym przerzutem. Pol Przegl Chir 2001; 73: 471-5.
8. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z i wsp. Imatinib mesilate – inhibitor kinazy tyrozynowej w leczeniu nowotworów zrębu przewodu pokarmowego – gastrointestinal stromal tumors (GIST). Współ Onkol 2002; 6: 562-9.
9. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W i wsp. Risk criteria and prognostic factors for predictingg recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2018-27.
10. Ruka W, Dębiec-Rychter M, Rutkowski P i wsp. Aktualne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). Nowotwory 2007; 57: 2181-9.
11. Bucher P, Egger J-F, Gervaz P i wsp. An audit of surgical managment of gastrointestinal stroma tumors (GIST). Eur J Surg Oncol 2006; 32: 310-4.

12. Sanjoy B, Sam B, Bennett DH, Davies N. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) and laparoscopic resection. Surg Endosc 2007; 21: 1685-9.
13. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D i wsp. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231: 51-8.
14. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC i wsp. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 1098-103.
15. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ i wsp. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. Surg Endosc 2008 Mar 6 [Epub ahead of print].
16. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P i wsp. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. J Gastrointest Surg 2008; 12: 561-8.
17. Privette A, McCahill L, Borrazzo E i wsp. Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location. Surg Endosc 2008; 22: 487-94.
18. Schäfer H, Schneider PM, Baldus SE i wsp. Combined laparoscopic/endoscopic treatment of gastric stroma tumors. Zentralbl Chir 2006; 131: 206-9.
19. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced GIST. N Eng J Med 2002; 347: 472-80.
20. Trent JC, Benjamin RS. New developments of gastrointestinal stromal tumor. Curr Opin Oncol 2006; 18: 386-95.
21. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J i wsp. Progresion-free survival in GIST with high-dose imatinib: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127-34.
22. Eisenberg BL, Judson J. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuwant and neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2004; 11: 465-75.
23. Dileo P, Randhawa R, Vansonnenberg E i wsp. Safety and efficacy of percutaneous radio-frequency ablation (RFA) in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) with clonal evolution of lesions refractory to imatinib mesylate (IM). J Clin Oncol 2004; 22: 9024.
24. Scaife CL, Hunt KK, Patel SR i wsp. Is there a role of surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? Am J Surg 2003; 186: 665-9.