

Европейско общество по медицинска онкология (ESMO): Насоки за добра клинична практика при диагностициране, лечение и проследяване на гастроинтестиналните стромални тумори

Публикувано – септември, 2014г – Oxford Journal of Oncology

Заболеваемост

Гастроинтестиналните стромални тумори (ГИСТ) са редки тумори с приблизително ниво на заболеваемост 1/100 000 случая годишно[1]. Това покрива заболеваемостта от ГИСТ само при клинично значими форми на заболяването, тъй като при изследване на патологични находки се установяват доста по-голям брой микроскопични лезии[2].

Средната възраст на заболелите е 60–65 години и варира в широк диапазон. При деца възникват рядко, като педиатричните ГИСТ представляват отделна популация, отличаваща се с превес при женския пол, липса на мутации в KIT и рецептор α на тромбоцитния растежен фактор (PDGFRA), мултицентрично разположение в стомаха и възможни метастази в лимфните възли.

С ГИСТ са свързани няколко синдрома:

- Синдром на триада на Carney при гастроинтестинален стромален тумор (с дефицит на субединица В на сукцинат дехидрогеназата), характеризиращ се със стомашни форми на гастроинтестинален стромален тумор, параганглиом и белодробни хондromи (които могат да се развият в различна възраст) [3].
- Синдром на Carney-Stratakis, характеризиращ се с герминативни мутации на субединици A, B, C и D на сукцинат дехидрогеназата, водещ до клиничната двойка от гастроинтестинален стромален тумор и параганглиом[4, 5].
- Неврофиброматоза тип 1, характеризираща се с "див тип" гастроинтестинален стромален тумор, който често е мултицентричен и е локализиран предимно в тънките черва[6].

Семейства с герминативни автозомно-доминантни мутации на KIT-гена, с картина на мултицентрични гастроинтестинални стромални тумори в ранна възраст, са рядко срещани.

Диагностика

Когато установените ГИСТ са представени от малки езофаго-гастрални или дуоденални възли <2 см, ендоскопската биопсия може да се

окаже трудна, така че лапароскопската/лапаротомичната ексцизия може да е единственият начин за поставяне на хистологична диагноза. Много от тези малки тумори, ако се диагностицират като ГИСТ, биха били с нисък риск и неопределено клинично поведение. Поради тази причина стандартният подход към такива пациенти е оценка посредством ендоскопско ултрасонографско изследване и последващо проследяване на годишна основа, като ексцизията се оставя за пациенти, при които туморът расте или има симптоматичен характер. Алтернативно, заедно с пациента може да се обсъди взимането на решение за хистологична оценка, но това зависи също и от възрастта, очакваната преживяемост и съпътстващите патологии. При взимане на решение за проследяване на тумора, не съществува оптimalна, базирана на доказателства политика за лекарски надзор. Логичен избор е да се направи краткосрочно (напр. на 3 месеца) първоначално контролно наблюдение и ако няма доказателства за растеж, да се избере по-свободен график за проследяване.

При хистологично доказан малък ГИСТ, стандартното лечение е ексцизия, освен ако не се очаква някаква голяма патология. И обратно, при наличие на нискорисков ГИСТ, с пациентта може да се обсъди решение за проследяване на лезията. Въпреки това стандартният подход към ректалните (или в ректовагиналното пространство) възли е биопсия/ексцизия след ултрасонографско изследване, независимо от размера на тумора, тъй като рисъкът от ГИСТ на даденото място е доста по-голям, а локалните усложнения са по-критични за хирургична намеса. Политиката на проследяване може да е вариант, който да се обсъди с пациента, но само в случай на малки лезии и според конкретния клиничен случай. Стандартният подход към възли над ≥ 2 см в диаметър е биопсия/ексцизия, тъй като ако се диагностицира ГИСТ, те се свързват с много по-голям рисък. В случай на патологично образувание (възел) в коремната кухина, което не подлежи на ендоскопска оценка, стандартният подход е лапароскопската/лапаротомичната ексцизия. При пациенти с масивни туморни образования,

особено когато хирургическа намеса вероятно ще се осъществи чрез мултивисцерална резекция, стандартният подход са множество тънкоиглени биопсии. Те могат да се направят под ендоскопски ултразвуков контрол или чрез перкутанен подход под ултразвуков/КТ контрол. Това дава възможност на хирурга за по-добро планиране на операцията според хистологичната диагноза, така че да се избегне оперативна намеса при заболявания, при които това не си заслужава (напр. лимфоми, мезентериална фиброматоза, герминативни тумори). Ако процедурата се извърши правилно, рискът от контаминации на перитонеалната кухина е незначителен. Освен това биопсията на лезии, които са рискови в това отношение (напр. кистозни маси), трябва да се извърши само в специализирани центрове. Решението за независима лапароскопска/лапаротомична ексцизия трябва да се взема индивидуално, особено когато възможностите за оперативна намеса са ограничени. Ако пациентът има явно метастазиране на тумора, тогава е достатъчна биопсия на метастазното огнище и обикновено не се изисква лапаротомия за диагностични цели. Пробите от тумора трябва да се фиксират в 4% буфериран формалин (фиксироването в течност на Bouin трябва да се избягва, тъй като не дава възможност за молекулярен анализ). Патологично-анатомичната диагноза на ГИСТ се прави на база морфология и имуноистохимичен анализ на CD117 и/или DOG1[7, 8]. Част от ГИСТ (около 5%) са CD117-отрицателни. Митотичният индекс има прогностично значение и трябва да бъде изразен като брой на митозите на поле с обща площ от 5 mm² (което замества предходните 50 последователни полета на микроскопско изследване). При съмнения в диагнозата (особено при случаи на CD117/DOG1 негативни предполагаеми ГИСТ), мутационният анализ на познатите мутации в гените KIT и PDGFRA, може да потвърди диагнозата ГИСТ. Мутационният анализ има предиктивна и прогностична стойност за чувствителност към прицелно молекулярната терапия, така че включването му в диагностичните изследвания на всички ГИСТ трябва да бъде стандартна практика (с възможно изключване на <2 см неректални ГИСТ, при които има малка вероятност за подлагане на медицинско лечение). От голяма полза би било съсредоточаването на мутационните анализи в лаборатории, включени във външни програми за оценка на качеството с експертен опит в заболяването.

При „див тип“ по отношение на гените KIT и PDGFRA ГИСТ, извършва се имуноистохимично изследване за SDHB (субединица В на сукцинат дехидрогенезата). Диагнозата трябва да бъде поставена или потвърдена от специалист патолог в референтен център.

Насърчава се вземането на преби от пресни/замразени тъкани, тъй като на по-късен етап и в интерес на пациента може да се направи анализ за молекулярна патология. От пациента трябва да се вземе информирано съгласие за съхраняване на пробата в туморна банка, което да дава възможност за по-късни анализи и проучвания, доколкото това е разрешено от местните и международни медицински стандарти.

Стадиране и оценка на риска

TNM класификацията има множество ограничения и затова не се препоръчва. Прогностичните фактори са митотичен индекс, размер на тумора и местоположение (локализация) на тумора (ГИСТ на stomаха са с по-добра прогноза от интестиналните или ректалните ГИСТ). Руптурата на тумора е друг, допълнителен неблагоприятен прогностичен фактор и трябва да се вземе предвид, независимо от това дали е настъпила по време на хирургичната операция или преди нея. Към момента, мутационните анализи не са част от нито една класификация на риска, въпреки, че някои генотипове са от различно естество, още повече, че всички – KIT, PDGFRA и „див тип“ ГИСТ имат специфично клинично поведение и развитие.

Предлагат се няколко класификации за оценяване на риска. Широко прилагана е класификацията на риска на Института на въоръжените сили по патология (*Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)*), която включва основната локализация на тумора, митотичния индекс и размера на тумора, които са трите основни прогностични фактора при локализиран ГИСТ[9, 10]. При други серии е била разработена номограма, използваща и трите критерия [11].

Когато се използват тези средства е важно да се прецени, дали митотичният индекс и размерът на тумора са нелинейни продължителни променливи, така че праговете да се интерпретират със съответната осведоменост. Разработени са прогностични контурни карти чрез сбор от серии от пациенти с гастроинтестинален стромален тумор, които не са лекувани с адjuvantна

Таблица 1.(не присъства в оригиналния текст от 2014г.) Стойности на метастазите или свързана с тумора смърт при ГИСТ на stomаха или тънките черва, като туморите са групирани по митотичен индекс и размер на тумора^a

Група	Параметри на тумора		Процент пациенти поради рецидив			
	Размер	Митотичен индекс	ГИСТ на stomаха	ГИСТ на дебелото черво или илеума	Дуоденален ГИСТ	Ректален ГИСТ
1	≤ 2 см	≤ 5 на 50 HPF	0 няма	0 няма	0 няма	0 няма
2	$>2 \leq 5$ см	≤ 5 на 50 HPF	1,9 мн.нисък	4,3 нисък	8,3 нисък	8,5% нисък
3a	$>5 \leq 10$ см	≤ 5 на 50 HPF	3,6 нисък	24 среден		
3b	>10 см	≤ 5 на 50 HPF	12 среден	52 висок	34 висок ^b	57 ^c висок ^b
4	≤ 2 см	>5 на 50 HPF	0 ^c	50 ^c	d	54 висок
5	$>2 \leq 5$ см	>5 на 50 HPF	16 среден	73 висок	50 висок	52 висок
6a	$>5 \leq 10$ см	>5 на 50 HPF	55 висок	85 висок		
6b	>10 см	>5 на 50 HPF	86 висок	90 висок	86 висок ^b	71 висок ^b

^aНа база на предишни публикувани дългосрочни проследяващи изследвания на 1055 stomашни, 629 малки интестинални, 144 дуоденални и 111 ректални ГИСТ.

^bГрупи 3a и 3b или 6a и 6b са комбинация от дуоденални и ректални ГИСТ поради малкия брой случаи.

^cОтбележава категориите тумори с много малък брой случаи.

^dВ изследването не са включени тумори от тази категория. Отбележете, че малките интестинални и други интестинални ГИСТ показват забележимо по-лоша прогноза при множество категории митотични индекси и размери на тумора, отколкото при ГИСТ на stomаха.

ГИСТ: гастроинтестинален стромален тумор; HPF: high-power field (зрително поле с голямо увеличение).

терапия; тези карти включват митотичния индекс и размера на тумора като продължителни нелинейни променливи, докато руптурата на тумора се разглежда в допълнение към мястото на тумора [12]. Те са валидирани спрямо референтни серии.

Процедури по стадиране

При процедурите по стадиране се взема предвид факта, че повечето от рецидивите засягат перитонеума и черния дроб.

Предпочитаният метод за стадиране и последващо динамично наблюдение е усиlena с контраст компютърна томография (КТ) на коремната кухина и таза. Като алтернативен диагностичен метод може да се използват и магнитно-резонансната томография (МРТ) или контрастна ехография. При ректални ГИСТ, МРТ предоставя повече информация за предоперативна оценка и стадиране. КТ или рентгенография на гръденния кош, както и рутинните лабораторни изследвания, допълват диагностичните изследвания с цел стадиране на асимптоматичен пациент. Изследванията с определяне на натрупването на FDG (флуородеоксиглюкоза) при FDG-позитронно емисионно томографско сканиране (PET) или FDG-PET-КТ/МРТ е полезно основно когато се прави ранна детекция на туморния отговор на прицелна молекуларна терапия.

Лечение

Лечението е необходимо да се планира от

мултидисциплинарен екип (включващ патолог, рентгенолог, хирург и медицински онколог, както и гастроентеролог, специалист по нуклеарна медицина, а при необходимост и други) според методите които се прилагат в специализираните центрове за лечение на саркоми и ГИСТ и/или в рамките на референтните мрежи с експертен, мултидисциплинарен опит в лечението на голям брой пациенти.

локализирани форми на заболяването

Стандартното лечение на локализираните форми на ГИСТ е пълната хирургическа ексцизия, без дисекция на клинично негативните лимфни възли [III, A]. Ако е планирана лапароскопска ексцизия, техниката трябва да се придържа към принципите в онкологията [13] [III, A].

Лапароскопският подход твърдо не се препоръчва при пациенти, които имат големи тумори поради риска от руптура на тумора, което се свързва с много висок риск от рецидив. Цели се R0 ексцизия (без туморни клетки по края на резекцията).

Когато R0 резекцията предполага значителни функционални усложнения, а предоперативната лекарствена терапия не е помогнала или не може да бъде осъществена, то съвместно с пациента може да се вземе решение за R1 поле на резекция (резекция с поле, в което се съдържат туморни клетки) [IV, B]. Това е допустимо при туморни образувания с нисък рисков и единствено при липса на

каквото и да е данни, че R1 резекцията е свързана с по-нисък общ показател на преживяемост (OS).

Ако е извършена R1 ексцизия, повторната ексцизия може да е опция, само ако може да се намери първоначалната локализация на лезията и не се очакват големи функционални усложнения.

Рискът от рецидив може да бъде значителен, като се определя от наличните класификации. Резултатите от рандомизирано сравнително изпитване показват преживяемост без рецидиви и по-голям общ показател на преживяемост (OS) при адювантната терапия с иматиниб (imatinib) в продължение на 3 години в сравнение с 1-годишна терапия при високорискови пациенти [14]. Крайните резултати от предишно плацебо-контролирано изпитване, включващо пациенти с макроскопски пълна резекция на локализирани форми на ГИСТ с диаметър 3 или повече сантиметри, които са приемали иматиниб в продължение на 1 година при ограничено време за наблюдение, показват увеличаване на безрецидивната преживяемост [15]. Ето защо адювантната терапия с иматиниб за срок от 3 години е стандартното лечение при пациенти с висок риск от рецидив [I, A]. Не се предвижда адювантно лечение при ниска степен на риск. При средно ниво на риск, решението подлежи на обсъждане [16].

Мутационният анализ е изключително важен при вземане на клинично решение за адювантната терапия. Всъщност, съществува консенсус, че PDGFRA D842V-мутираните ГИСТ не трябва да се подлагат на адювантна терапия, поради липса на чувствителност на този генотип както *in vitro*, така и *in vivo* [IV, A].

Предвид данните, поддържащи използването на по-високи дози иматиниб (800 mg дневно) при пациенти с мутации на 9-тия ексон на KIT-гена и с напреднал ГИСТ, много от клиницистите предпочитат да използват именно тази доза дори и за адювантна терапия при този генотип [17–19]. Тази практика може да създаде регуляторни проблеми, тъй като не е подкрепена от контролирано изпитване на адювантна терапия при такава доза. Съществува консенсус относно избягването на адювантно лечение при гастроинтестинални стромални тумори свързани с неврофиброматоза тип 1, които са нечувствителни към иматиниб в напреднал стадий. От друга страна, по отношение на „дивия тип“ гастроинтестинални стромални тумори, които са сукцинат дехидрогеназа-отрицателни (SDHB - негативни), въпреки

ниската им чувствителност към иматиниб и специфичното им естествено развитие, което е по-бавно, няма консенсус сред специалистите, дали те да бъдат лекувани с адювантна терапия.

По този въпрос, наличните субгрupови рандомизирани проучвания са твърде ограничени за да дадат достатъчно научни доказателства. При изключително редките педиатрични ГИСТ, европейското и международното сътрудничество са изключително важни, за да се определят най-добрите практики.

В случай на руптура на тумора по време на хирургическата намеса има разпиляване на туморни клетки в перитонеалната кухина и затова трябва да се приеме, че има първично безсимптомно перитонеално заболяване [20]. Това поставя пациента в много висок риск от перитонеален рецидив. Ето защо при такъв пациент трябва да се предвиди терапия с иматиниб. Оптималната продължителност на лечението в такива случаи е неизвестна, като се има предвид несигурността дали те трябва да се считат на практика като метастатични.

Ако не може да се постигне R0 резекция или тя не може да се извърши с по-малко увреждаща/щадяща функционалността операция за циторедукция (това включва тотална гастректомия и всички други значителни процедури), предоперативното лечение с иматиниб е стандарт [21, 22] [IV, A]. Предоперативната терапия с иматиниб се прилага също и когато хирургът преценя, че провеждането на хирургичната операция ще бъде по-безопасно след циторедукция (напр. намален риск от кървене и руптура на тумора). Хирургичната намеса се извършва с достигане на максимален отговор на тумора на терапията с иматиниб, обикновено след 6-12 месеца. Мутационният анализ е особено важен, тъй като може да помогне нечувствителните и резистентните генотипи (напр. PDGFRA D842V мутации) да се изключат от терапията с иматиниб, както и да даде възможност за използване на подходящата доза при мутации на KIT ексон 9. Ранната оценка на туморния отговор е задължителна, тъй като в случай, че туморът е нечувствителен към терапията с иматиниб, оперативното лечение не бива да се отлага. При липса на мутационен анализ, образната диагностика, дава възможност за бърза оценка на туморния отговор – в рамките на няколко седмици. Има ограничени данни, които да насочат лекаря колко време преди операцията да спре лечението с иматиниб. Въпреки това, иматиниб може да се спре

няколко дни, или дори 1 ден преди операцията, а приемът да продължи след като пациентът се възстанови от операцията.

метастатично заболяване

При неподлежащи на операция пациенти с локално разпространени форми на заболяването и пациенти с метастази се препоръчва стандартно лечение с иматиниб [23–26] [III, A], дори и те да са провели адювантно лечение без рецидив по време на него. Това се отнася също и до пациенти с метастази, при които лезиите са били изцяло отстранени по хирургичен път, макар че при метастазирали ГИСТ не се препоръчва хирургическа намеса като основен подход. Стандартната доза иматиниб е 400 mg дневно [I, A]. Данните обаче показват, че при пациенти с мутации в 9 екзон на KIT-гена, показателите по отношение на преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS) са далеч по-добри при по-високо ниво на дозата - напр. 800 mg дневно, така че това е стандартното лечение за тази група [27] [III, A].

Лечението трябва да продължава без да спира, тъй като прекъсването му е последвано от относително бързо прогресиране, дори и когато лезиите са били изцяло отстранени по хирургичен път [28] [II, B]. При започване на лечението пациентът трябва да се предупреди за това колко е важно да спазва предписанието, както и за взаимодействията със съпътстващи терапията лекарства и храни, а също и за правилното овладяване на страничните реакции. Интензивността на дозата трябва да се поддържа с правилна терапевтична тактика за овладяване на нежеланите реакции, както и да се прилага правилна политика на намаляване на дозата и прекъсвания, в случай на упорито персистираща токсичност. Ретроспективните данни показват, че субоптималните плазмени нива иматиниб, се свързват с по-лош изходен резултат. Необходими са допълнителни изпитвания, които да го потвърдят проспективно [29]. Освен потенциалната ѝ употреба за индивидуална настройка на дозата иматиниб, оценката на концентрацията на иматиниб в кръвната плазма може да бъде полезна в случай на: (I) пациенти, които приемат съпътстваща терапия, което ги поставя в риск от големи лекарствени взаимодействия или пациенти претърпели вече хирургична резекция в състояние да понижи плазмените нива; (II) наблюдавани неочаквани нива на токсичност; (III) прогресирането при 400 mg, което

рационално кара лекаря да увеличи дозата на 800 mg дневно.

Щателен мониторинг на туморния отговор трябва да се извърши още в ранната фаза на лечението. Проследяването продължава през целия му период, тъй като има постоянен риск от вторична прогресия. Пълната ексцизия на остатъчни метастазириали тумори се свързва с добра прогноза, при условие че пациентът реагира на иматиниб, но остава да се покаже дали това се дължи на самата хирургическа намеса или на подбора на пациенти [30–32]. В това отношение, с изключение на някои малки позитивни проучвания в които всички пациенти са били с перитонеано разпространение на болестта [33], няма рандомизираните изпитвания, които да доказват целесъобразността на този подход. За сега, мнението на хирурга трябва да е индивидуално, а в случай на неопределено, решението да се взема съвместно с пациента [III, C]. По данни от ред публикации хирургичната ексцизия на прогресиращи тумори не е успешен вариант на лечение, но хирургичното отстраняване на туморите при ограничено прогресиране на болестта, като при „малък възел в туморната маса“, се свързва с увеличен интервал преди прогресиране, което е съпоставимо с ефективността на терапията на втора линия със сунитиниб. Ето защо оперативното лечение може да се разглежда като палиативна мярка при отделни пациенти с ограничено прогресиране на заболяването, като междувременно се продължава терапията с иматиниб [V, C]. Като опция могат да бъдат избрани и нехирургичните процедури (локално лечение като абляция и др.). В случай на туморна прогресия по време на лечение с 400 mg иматиниб, възможна опция би могло да бъде повишаване на дневната доза иматиниб на 800 mg [23–26] [III, B], с изключение евентуално на нечувствителните мутации (лекувани с по-ниска доза). Постепенното увеличаване (ескалацията) на дозата е особено подходящо при пациенти с ГИСТ при мутации в ексон 9 на KIT-гена (ако по-високата доза не е избрана още в самото начало). Възможно е ефективността на по-високата доза да се дължи на промяната на фармакокинетиката на препарата или на вторични молекуларни изменения. При установяване на прогресия с образна диагностика, трябва да се изключи фалшивата прогресия поради особеностите във вида на отговора (вж. по-долу). Като възможна причина за прогресирането на тумора, трябва да се изключи също и неспазването от страна на пациента на предписанията за

лечение, както и лекарственото взаимодействието на иматиниб с други препарати.

В случай на прогресиране на тумора или рядка непоносимост към иматиниб (след опит да се овладеят нежеланите странични реакции и по съвет на специалист, след използване на възможностите от редуциране на дневната доза и евентуална оценка на плазмените нива), стандартната терапия на втора линия е сунитиниб [34] [I, В]. Лекарственото средство е доказано ефективно по отношение на преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS) при режим „4 седмици прием, 2 седмици почивка“. По предоставените данни продължителният дневен перорален прием на по-ниска доза (37,5 mg) може да бъде ефективен и се понася добре, макар и да не е правено сравнение в рандомизирано клинично изпитване. Тази схема може да се счита за опция на индивидуална основа [35] [III, В].

След потвърдена прогресия на заболяването при приложение на сунитиниб, проспективно плацебо-контролирано рандомизирано проучване е доказало, че регоррафениб, в доза от 160 mg дневно за три от всеки четири седмици, може значително да увеличи периода на преживяемост без прогресия на тумора (PFS)[36]. Тази терапия, става част от клиничната практика, следователно е стандартна за целна терапия от трета линия при пациенти с прогресия или неуспешно повлияване от приложение на иматиниб и сунитиниб [I, В].

Пациенти с метастатичен гастроинтестинален стромален тумор трябва да бъдат обсъдени за включване в клинични проучвания на нови терапии или терапевтични комбинации. Съществуват контролирани доказателства, че пациенти, които вече са показали подобрене при лечение с иматиниб могат да се повлият добре при повторно прилагане на същото лекарство [37]. Също така съществуват доказателства, че поддържането на лечение с антитирозин киназен медикамент, дори в случай на напредващо заболяване, може да забави прогресията му спрямо спиралирането й (ако не съществува друга възможност в дадения момент).

Следователно, повторното прилагане или продължаването на лечението с антитирозин киназен медикамент, с който пациентът вече е бил лекуван, е възможност при пациенти с прогресия [V, В]. От друга страна използването на комбинации от антитирозин киназни медикаменти извън клиничните изпитвания не трябва да се настърчава, тъй

като съществува значителен потенциал от токсичност

Оценка на отговора

Оценяването на отговора е комплексно и специално ранната прогресия трябва да се потвърди от опитен екип. При повечето пациенти противотуморната активност се изразява в намаляване на размера на тумора, но в някои случаи тя се изразява само в промяна на плътността на тумора, което е видно от данните от томографските (КТ) изследвания или пък тези изменения могат да предшестват намаляването на размера на тумора. Тези изменения на рентгенологичните признания трябва да се считат за туморен „отговор“ на лечението. И по-конкретно, дори и известното увеличаване на размера на тумора може да е индикация за ефективност на лечението, ако според резултатите от КТ туморът е намалил плътността си. [38]. Дори и „появата“ на нови лезии при КТ може да се дължи на това, че се виждат по-добре, тъй като губят от плътността си. Ето защо като критерии за ефективност на лечението (туморен „отговор“) се разглеждат както размерът на тумора, така и неговата плътност при КТ изследване, или постоянните изменения при МРТ или при контрастна ехография. FDG-PET (ФДГ-ПЕТ) сканирането има доказана висока чувствителност при ранна оценка на туморния отговор, така че може да бъде полезно в недефинирани случаи, или когато ранната прогноза на туморния отговор има много важна роля (напр. предоперативно циторедуктивно лечение). Липсата на туморна прогресия след 6-месечно лечение [39], също може да се счита за туморен отговор. От друга страна, туморната прогресия може да не бъде съпътствана от промени в размерите на тумора. На практика, увеличение на туморната плътност в туморната лезия, може да бъде индикация за туморна прогресия. Типична картина на прогресията е „малък възел в туморната маса (nodule within the mass, при което част от преди това реагиращото на лечение туморно образование придобива по-голяма плътност. [40].

Проследяване

Няма публикувани данни, които да указват оптimalна рутинна политика на проследяване при пациенти, преминали хирургично лечение на локализирания ГИСТ.

Рецидивите най-често възникват в черния

дроб и/или перитонеума (други места на метастази, включително костни лезии, са рядкост). Митотичният индекс вероятно се отразява на скоростта, с която възникват рецидивите. Оценката на риска, базирана на митотичния индекс, размера на тумора и локализацията на тумора може да бъде полезна при избор на рутинна политика по проследяване. Обикновено високорисковите пациенти имат рецидив до 1-3 години след края на адювантната терапия. При нискорисковите пациенти рецидивът може да се появи и по-късно, но е малко вероятно. Може да се каже, че в отделните болници има различни стандарти за проследяваща терапия. Оптимален график за проследяване не е установен. Само за пример, в някои болници проследяването на високорисковите пациенти включва КТ сканиране или МРТ на всеки 3-6 месеца по време на адювантната терапия (попълният график се дължи на необходимостта от овладяване на страничните ефекти от адювантната терапия), освен ако няма противопоказания, а след прекратяване на адювантната терапия – на всеки 3 месеца през следващите 2 години, а после на всеки 6 месеца до навършване на 5 години от спирането на адювантната терапия, а впоследствие – веднъж годишно през следващите 5 години.

Не е известна ползата от проследяването при нискорисковите тумори, но ако се избере такова поведение, то се извършва посредством изследване с КТ или МРТ на всеки 6-12 месеца за 5 годишен период.

Много нискорискови ГИСТ вероятно не изискват рутинно проследяване, макар че трябва да се има предвид, че рисъкът все пак не е нулев. Излагането на рентгеново облъчване е фактор, който не бива да се пренебрегва, особено когато става въпрос за пациенти с нисък рисък, затова, МРТ на абдомен, може да се обсъди като алтернатива на КТ.

Забележка:

Нивото на доказателственост и степента на препоръка са прилагани на базата на системата показана в Таблица 2. При твърдения, извън утвърдените степени на препоръчване са взети предвид стандарти, потвърдени в клиничната практика на експертната група.

Таблица 2. Нива на доказаване и степени на препоръчване(адаптирано от Системата за степенуване на Службата за обществено здраве на Съединените щати и Американското дружество по инфекциозни болести^a)

Нива на доказаване:

- I. Доказателства от най-малко едно широко рандомизирано проучване с добро методологично качество (нисък потенциал на предразположение) или метаанализ на добре контролирани проучвания без хетерогенност.
- II. Малки рандомизирани проучвания или големи рандомизирани проучвания със съмнение за предразположение (ниско методологично качество) или метаанализи на такива проучвания с демонстрирана хетерогенност.
- III. Проспективни серийни изследвания.
- IV. Ретроспективни серийни изследвания или изследвания на контролирани случаи.
- V. Изследвания без контролна група, истории на заболяването и мнения на експерти.

Степени на препоръчване:

- A. Силни доказателства за ефикасността със значителна клинична полза (силно се препоръчва).
- B. Силни или умерени доказателства за ефикасност, но с ограничена клинична полза (обикновено се препоръчва).
- C. Недостатъчно доказателства за ефикасност или полза, които не надвишават риска или недостатъците (неблагоприятни събития, разходи, ...) (възможно е)
- D. Умерени доказателства срещу ефективността или за неблагоприятен изход (обикновено не се препоръчва)
- E. Силни доказателства срещу ефективността или за нежелан изход (не се препоръчва в никакъв случай)

^aС позволението на Американското дружество по инфекциозни болести [41]

Експертна група – ESMO 2014

Тези насоки за клиничната практика са разработени в процеса на съгласуване, на събитие, специално организирано за целта от ESMO в Милано, Италия, през декември 2013 г. Участваха експерти от европейски групи за изследване на саркомите, мрежи за усъвършенстване по въпросите на саркомата, факултета на ESMO. По-долу са указаны техните имена. Текстът отразява най-общо консенсуса между тези експерти, макар и да не отговаря напълно на възгледите на всеки един от тях. Групата специалисти е работила по текста на насоките на ESMO от предишни години, така че трябва да изкажем благодарност и на техните автори.

- Paolo G. Casali, Италия
- Jean-Yves Blay, Франция
- Alexia Bertuzzi, Ирландия
- Stefan Bielack, Германия
- Bodil Bjerkehagen, Норвегия
- Sylvie Bonvalot, Франция
- Ioannis Boukovinas, Гърция
- Paolo Bruzzi, Италия
- Angelo Paolo Dei Tos, Италия
- Palma Dileo, Великобритания
- Mikael Eriksson, Швеция
- Alexander Fedenko, Русия
- Andrea Ferrari, Италия
- Stefano Ferrari, Италия
- Hans Gelderblom, Белгия
- Robert Grimer, Великобритания
- Alessandro Gronchi, Италия
- Rick Haas, Холандия
- Kirsten Sundby Hall, Норвегия
- Peter Hohenberger, Германия
- Rolf Issels, Германия
- Heikki Joensuu, Финландия
- Ian Judson, Великобритания
- Axel Le Cesne, Франция
- Saskia Litière, Белгия
- Javier Martin-Broto, Испания
- Ofer Merimsky, Израел
- Michael Montemurro, Великобритания
- Carlo Morosi, Италия
- Piero Picci, Италия
- Isabelle Ray-Coquard, Франция
- Peter Reichardt, Германия
- Piotr Rutkowski, Полша
- Marcus Schlemmer, Германия
- Silvia Stacchiotti, Италия
- Valter Torri, Италия
- Annalisa Trama, Италия
- Frits Van Coevorden, Холандия
- Winette Van der Graaf, Холандия

- Daniel Vanel, Италия
- EvaWardemann, Германия

Относно изказаните благодарности и бележки за конфликт на интереси, моля, посетете интернет страницата на ESMO или Oxford Journal, където ще намерите оригиналния текст.

<http://annonc.oxfordjournals.org/>

Референции:

1. Nilsson B, Bunning P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence clinical course, and prognostication in the pre-imatinib mesylate era—a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
2. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 15–34.
3. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr et al. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 53–64.
4. Pasini B, McWhinney SR, Bei T et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 79–88.
5. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24: 147–151.
6. Miettinen M, Fetisch JF, Sabin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 90–96.
7. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165–170.
8. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2010; 57: 259–270.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–1478.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
11. Gold JS, Gönen M, Gutierrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045–1052.
12. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265–274.
13. Ohtani H, Maeda K, Noda E et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33: 5031–5041.
14. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265–1272.
15. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.
16. Gronchi A, Judson I, Nishida T et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009; 45: 1103–1106.
17. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103.

18. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5360–5367.
19. 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: 4342–4349.
20. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2010; 97: 1854–1859.
21. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.
22. 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: 412–419.
23. 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: 620–625.
24. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
25. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
26. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757.
27. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
28. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–949.
29. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–3147.
30. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–2331.
31. Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1074–1080.
32. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/ metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010; 21: 403–408.
33. Du CY, Zhou Y, Song C et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic GIST: is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1772–1778.
34. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
35. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–1968.
36. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. on behalf of all 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: 295–302.
37. Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1175–1182.
38. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753–1759.
39. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3969–3974.
40. Shankar S, van Sonnenberg E, Desai J et al. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 2005; 235: 892–898.
41. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

Този текст, е достъпен на български език, благодарение на „Сдружение на пациентите с ГИСТ в България” – www.gist-bg.com и със съдействието на Агенция ИНК.