

Odporúčania v liečbe gastrointestinálneho stromálneho tumoru (GIST)

Reid R, Bulusu R, Carroll N, et al.

(doplnené o odporúčania European Sarcoma Network Working Group)

Manažment

- Manažment týchto nádorov má vykonávať multidisciplinárny tím, ktorý má s týmto ochorením potrebné skúsenosti (C IV).

Diagnostika

- Nález má posúdiť patológ, ktorý má s týmto typom nádoru patričné skúsenosti (B III).
- Pri resekabilných nádoroch sa definitívna diagnóza zistí často až po operácii (C IV).
- Pacienti s neresekabilnými a/alebo metastázujúcimi nádormi majú podstúpiť biopsiu a definitívna diagnóza má byť jasná ešte pred začatím liečby (C IV).

Zobrazovacie vyšetrenia

- Endoskopická ultrasonografia (EUS) pažeráku, žalúdka, dvanástnika a konečníka môže potvrdiť diagnózu malých náhodných GIST-ov menších ako 2 cm (B III).
- Pri veľkých nádoroch sa odporúča CT hrudníka, brucha a panvy, aby sa tak posúdilo rozšírenie primárneho nádoru a určil stupeň metastáz (B III).
- Na určenie stupňa regionálneho šírenia anorektálnych nádorov je užitočná MR (B III).
- Ak je potrebná radikálna operácia dvanástnika, konečníka a pažeráku, môže pri posúdení konkrétneho stavu pomôcť PET-CT (C IV).
- CT s kontrastom je štandardným zobrazovacím vyšetrením pri posúdení odpovede na liečbu inhibítormi tyrozín-kinázy (B III).
- PET-CT môže byť užitočné pri monitorovaní odpovede na liečbu a na zistenie vzniku rezistencie. Výhodné je tiež pri diagnostickej neistote na CT, no nie je náhradou kontrastného CT vyšetrenia (B III).
- PET-CT skeny by mal prezrieť skúsený rádiológ so znalosťou týchto nádorov (C IV).
- Výsledky všetkých zobrazovacích vyšetrení by mali byť poskytnuté v štandardizovanej podobe a následne prehodnotené multidisciplinárnym tímom (C IV).

Histopatológia a imonohistochemia

- Resekovaný nádor je potrebné makroskopicky vyšetriť a odobrať adekvátne vzorky na histologické a imunohistochemické vyšetrenie (C IV).
- Vzorky tkaniva je potrebné odobrať z viacerých miest vrátane normálneho tkaniva (C IV).
- Laparoskopická biopsia sa môže zväziť vtedy, keď nie je možné získať vzorku tkaniva inými spôsobmi (C IV).
- Histologické rezy majú obsahovať normálnu žalúdočnú stenu a nádorové tkanivo, aby bolo možné priamo porovnať rozdiel v ich zafarbení (C IV).
- Ak sú morfológické a klinické vlastnosti nádoru zhodné s GIST, jeho diagnózu podporuje pozitívne imunohistochemické farbenie na CD117, ktoré je súčasťou panelu pre diagnostiku vretenobunkových nádorov GIT (B III).
- DOG1 je užitočným markerom v diagnostike GIST a mal by sa použiť súčasne s farbením na CD117 a CD34 (B III).

Predvídanie správania nádoru

- Všetky GISTy majú malígný potenciál, toto riziko je v prípade veľmi malých nádorov minimálne (B III).
- Prognostické kritéria posudzujúce riziko, ktoré navrhli Miettinen a Lasota v roku 2006, by mali nahradiť tie, ktoré odsúhlasil National Institutes of Health Consensus (B III).
- Všetky GISTy tenkého čreva a GISTy so stredným a vysokým rizikom majú mať vykonanú analýzu génových mutácií bez ohľadu na ich lokalizáciu (C IV).
- Analýza génových mutácií má zahŕňať aspoň posúdenie exónov 9 a 11 génu KIT a exónov 12 a 18 génu PDGFRA. Ak ide o divoký typ, je potrebné vyšetriť aj ďalšie exóny, aby sa tak vylúčili vzácne primárne mutácie (B III).
- Génové mutácie má analyzovať uznávané centrum, aby sa tak zabezpečila kontrola kvality (C IV).

Liečba – resekovateľný nádor

- Operácia je principiálnou liečbou GISTov a to, či je nádor vhodný na resekciu, by mal posúdiť príslušný špecialista v chirurgii (B III).
- Je potrebné zvážiť, či budú pacienti zahrnutí do klinických skúšok s neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou (C IV).

Zhodnotenie pred operáciou

- Pred operáciou je potrebné CT vyšetrenie hrudníka, brucha a panvy (B III).
- Endoskopická ultrasonografia môže poskytnúť užitočnú informáciu pred operáciou malých (< 2 cm) nádorov (B III).
- Samotná endoskopia nestačí na predoperačné posúdenie malých (< 2 cm) nádorov (C IV).
- Ak sa nádor považuje za resekabilný, nie je vhodná perkutánna biopsia (C IV).
- Neoadjuvantná liečba imatinibom je vhodná, ak sa nádor považuje za neresekabilný (B III).
- Odporúčaná počiatočná dávka imatinibu je 400 mg/deň (A Ib).

Princípy operačnej liečby

- Odporúča sa široká lokálna resekcia s makroskopickým a mikroskopickým odstránením celého nádoru (R0) (B III).
- Cieľom chirurga by malo byť zachovanie funkcie žalúdka, avšak nie na úkor R0 resekcie (B III).
- Ak sú lymfatické uzliny klinicky negatívne, nie je potrebná rozšírená lymfadenektómia (B III).
- Niektoré malé nádory sa môžu odstrániť laparoskopicky (B III).
- Ak sú postihnuté aj okolité orgány, odporúča sa en block resekcia. Pred takýmto zákrokom je potrebné zvážiť aj prítomnosť príslušného špecialistu v chirurgii (C IV).
- Endoskopická resekcia sa neodporúča (B III).

Liečba po resekcii nádoru

- Pacienti s vysokým rizikom recidívy majú podstúpiť adjuvantnú liečbu imatinibom po dobu 3 rokov (A Ib).
- Odporúčaná počiatočná dávka imatinibu v adjuvantnej liečbe je 400 mg/deň (A Ia).
- Nádory s mutáciou génu PDGFRA D842V nemajú dostať adjuvantnú liečbu kvôli ich nízkej senzitivite (A IV).

Sledovanie pacientov po resekcii nádoru

- Všetci pacienti po resekcii nádoru sa majú prehodnotiť multidisciplinárnym tímom (C IV).
- Všetci pacienti po resekcii nádoru sa majú sledovať lekármi podľa zváženia multidisciplinárneho tímu (C IV).
- CT je metódou prvej voľby v diagnostike recidívy, kvôli zníženiu dávky žiarenia sa môže zvažiť MRI v ročných intervaloch (C IV).
- Po základnom klinickom vyšetrení, pacienti s:
 - nádormi s veľmi nízkym rizikom – nie je potrebné žiadne zobrazovacie vyšetrenie.
 - nádormi s nízkym rizikom – kontrolné CT po 3 mesiacoch od operácie, potom stačí klinické sledovanie.
 - nádormi so stredným rizikom – kontrolné CT po 3 mesiacoch od operácie, potom každý polrok počas 2 rokov a následne každý rok počas piatich rokov.
 - nádormi s vysokým rizikom – kontrolné CT po 3 mesiacoch od operácie, následne každé 3 mesiace počas 2 rokov, neskôr každý polrok počas 2 rokov, a napokon raz ročne (C IV).
- Pacienti s adjuvantnou liečbou imatinibom majú mať kontrolné CT 3 mesiace po operácii, následne každý polrok počas 2 rokov, a napokon raz ročne počas piatich rokov (ako pacienti so stredným rizikom) (C IV).
- V prípade podozrenia na recidívu je potrebné CT vyšetrenie (B III).

Liečba neresekabilného a/alebo metastázujúceho nádoru

Pred operáciou:

- Základné vyšetrenie má zahŕňať:
 - anamnézu a fyzikálne vyšetrenie,
 - určenie stavu výkonnosti podľa WHO,
 - liekovú anamnézu,
 - otázky ohľadom tehotenstva a dojčenia,
 - testy pečenej funkcie,
 - krvný obraz,
 - zistenie telesnej hmotnosti,
 - pacient by mal byť zaradený do príslušného stupňa ochorenia na základe CT vyšetrenia s kontrastom (C IV).

Operácia:

- Konvenčná cytotoxická chemoterapia a rádioterapia sa neodporúčajú (B III).
- Neexistuje dôkaz, že operácia znižujúca nádor má pre pacienta prínos, s výnimkou urgentnej operácie, ako napríklad pri odstránení črevnej obštrukcie alebo zastavení krvácania (B III).
- Imatinib sa má použiť ako liečba prvej voľby pri neresekabilných a/alebo metastázujúcich nádoroch (B III).
- Odporúčaná počiatočná dávka imatinibu 400 mg/deň sa môže v prípade potreby zvýšiť na 800 mg/deň (A Ia).

Sledovanie:

- Pacienti majú byť prvý mesiac po operácii vyšetrení každé 2 týždne, následne jedenkrát v treťom mesiaci a potom každé 3 mesiace v závislosti od odpovede na liečbu a jej znášanlivosti (C IV).

- Testy pečeňových funkcií sa majú vyšetrovať pri každej návšteve lekára (C IV).
- Pri každom vyšetrení sa má zisťovať prípadná toxicita liečiv (C IV).
- CT sa má vykonať aspoň na začiatku každé 3 mesiace kvôli posúdeniu liečebnej odpovede (C IV).
- Počas dlhodobého sledovania sa nemá PET vykonávať rutinne, môže sa zvážiť pri nejasnosti na CT (C IV).
- Ak sa nádor stane resekabilným, je potrebné zvážiť chirurgickú resekciu (C IV).
- Liečba má pokračovať až do rádiologicky potvrdenej a symptomatickej progresie (A I).
- Choi kritéria sa môžu použiť na meranie odpovede choroby na liečbu ako alternatíva ku konvenčným kritériám (napríklad RECIST) (B II).
- Nárast veľkosti nádoru neznamená vždy progresiu ochorenia a ani to, že sa má liečba ukončiť (B II).
- Pri pacientoch s progresívnym ochorením je potrebné zvážiť zvýšenie dávky imatinibu na 800 mg/deň (B III).
- Pacienti s potvrdenou mutáciou na exóne 9 génu KIT môžu profitovať z okamžitej eskalácie dávky imatinibu na 800 mg/deň od začiatku liečby (B III).
- Prerušenie liečby imatinibom po progresii ochorenia sa v prípade chýbania iných terapeutických možností neodporúča z dôvodu rizika generalizácie tumoru (B II).

Manažment po liečbe imatinibom

- Multidisciplinárny tím má zvážiť a určiť ďalší liečebný postup na základe individuálneho prípadu (C IV).
- Operácia má úlohu v akejkoľvek fáze manažmentu pacienta a má sa zvážiť v prípade lokalizovanej progresie ochorenia (t.j. menej ako 3 postihnuté miesta) (B II).
- Iné intervencie ako napríklad zavedenie stentu, rádiodrekvenčná ablácia, embolizácia a lokálna endoskopická liečba môžu mať prínos (C IV).
- Ak sa po zvýšení dávky imatinibu zistí progresia, je potrebné zvážiť liečbu sunitinibom (A Ia).
- Odporúčaná počiatočná dávka sunitinibu je 50 mg/deň počas 4 týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka (6-týždňový intermitentný cyklus) (A Ia).
- Pacienti, ktorí majú príznaky toxicity pri vyššej dávke imatinibu, alebo prejavy rozšírenia nádoru pri intermitentnom dávkovaní, môžu dostať kontinuálne 37,5 mg sunitinibu/deň (B II).
- Pacienti, ktorých zdravotný stav aj napriek liečbe sunitinibom progreduje, sú vhodní na zaradenie do štúdie (C IV).
- Pacienti, ktorých zdravotný stav po liečbe sunitinibom progreduje, majú podstúpiť liečbu regorafenibom v dávke 160 mg/deň po dobu 3-4 týždňov (B I).
- V prípade, že nie je k dispozícii žiadna iná možnosť, je možné sa vrátiť k liečbe imatinibom za účelom zmiernenia symptómov ochorenia (B III).

Špeciálne skupiny pacientov

- Všetkým pacientkam sa odporúča antikoncepcia na zabránenie otehotnenia počas užívania imatinibu/sunitinibu v liečbe GIST (B III).
- Pacienti so zníženou funkciou obličiek alebo pečene nevyžadujú zmenu v dávkovaní imatinibu (B II).