

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Krzysztof Krzemieniecki

Zespół autorski:

**Piotr Rutkowski, Krzysztof Krzemieniecki, Marek Bębenek,
Jacek Fijuth, Urszula Grzesiakowska, Arkadiusz Jeziorski,
Konrad Ptaszyński, Janusz Ryś, Tomasz Świtaj**

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny 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.

Spis treści

| | |
|---|-----|
| Mięsaki tkanek miękkich..... | 459 |
| Epidemiologia i etiologia | 459 |
| Diagnostyka..... | 459 |
| Badanie podmiotowe i przedmiotowe | 459 |
| Badania obrazowe..... | 460 |
| Ocena patomorfologiczna | 460 |
| Czynniki rokownicze i ocena zaawansowania | 463 |
| Leczenie..... | 464 |
| Leczenie chirurgiczne | 465 |
| Uzupełniająca radioterapia..... | 467 |
| Uzupełniająca chemioterapia | 469 |
| Leczenie w stadium uogólnienia | 469 |
| Rehabilitacja..... | 470 |
| Obserwacja po leczeniu | 470 |
| Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego | 472 |
| Epidemiologia | 473 |
| Diagnostyka..... | 473 |
| Badanie podmiotowe i przedmiotowe | 473 |
| Badania obrazowe..... | 474 |
| Ocena patomorfologiczna | 474 |
| Leczenie..... | 474 |
| Pierwotne leczenie chirurgiczne | 475 |
| Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po pierwotnym leczeniu.... | 476 |
| Leczenie uzupełniające..... | 477 |
| Leczenie w stadium zaawansowanym | 478 |

Mięsaki tkanek miękkich

Istotny postęp w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (MTM), który dotyczy postępowania pierwotnego oraz stosowanego w przypadku nawrotu choroby, jest wynikiem prowadzenia w wyspecjalizowanych ośrodkach postępowania skojarzonego — połączenie leczenia chirurgicznego (metoda podstawowa) z radioterapią (RTH) i niekiedy chemioterapią (CTH) 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 wobec ok. 50% w latach 60.–70. XX wieku). 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 miesięcy).

Korzystne wyniki miejscowe dotyczą jedynie chorych na MTM po planowym (wcześniejsza biopsja) całkowitym wycięciu w granicach mikroskopowo wolnych od nowotworu (resekcja R0). W przypadku prawidłowej diagnostyki większość chorych po doszczętnej 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 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 (1,5–2 zachorowania na 100 000; poniżej 1000 przypadków rocznie). Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych. Większe 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).

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnej (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. Mięśaki 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

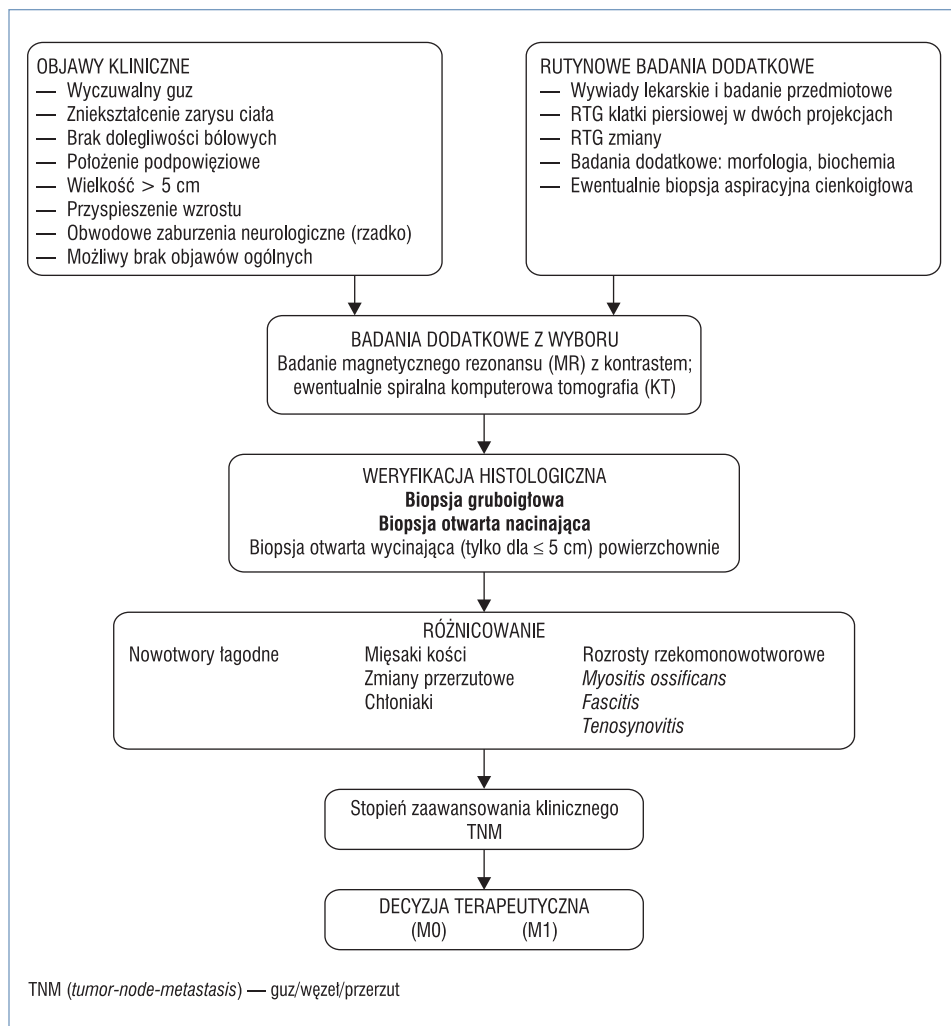
Badania obrazowe są wykonywane w pierwszym okresie diagnostyki (ryc. 1) w celu oceny zaawansowania miejscowego nowotworu i zaplanowania biopsji oraz oceny stopnia zaawansowania choroby, przeprowadzenia różnicowania i ustalenia wskazań do radykalnego leczenia chirurgicznego. Badania obrazowe obejmują:

- badanie rentgenograficzne (RTG) kości okolicy zmienionej chorobowo — różnicowanie głęboko położonego MTM od pierwotnego mięsaka kości z wtórnym naciekaniami tkanek miękkich i ocena naciekania kości oraz uwidocznienie zwapnień charakterystycznych dla niektórych typów MTM;
- badanie RTG klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodnej i bocznej) lub komputerową tomografię (KT) płuc i klatki piersiowej — wykluczenie przerzutów w ich najczęstszej lokalizacji (MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej);
- badanie magnetycznego rezonansu (MR) — badanie z wyboru w przypadku oceny MTM o lokalizacji kończynowej i powłok tułowiowych (zwłaszcza dynamiczne badanie MR z krzywą wybarwienia guza kontrastem), umożliwiające dokładne rozróżnienie struktur naczyniowo-nerwowych, a w projekcji strzałkowej i czołowej — pozwalające na trójwymiarowe obrazowanie przedziałów mięśniowych (badanie MR jest mało precyzyjne w ocenie ewentualnego nacieku kości przez MTM; alternatywę stanowi spiralna KT z kontrastem);
- spiralną KT z kontrastem podanym dożylnie i do przewodu pokarmowego — podstawowa metoda oceny MTM przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych [w niektórych typach MTM dodatkowa ocena np. regionalnych węzłów chłonnych w mięsaku nabłonkowym (*epithelioid sarcoma*), mięsaku maziówkowym (*synovial sarcoma*) lub jasnokomórkowym (*clear cell sarcoma*) oraz jamy brzusznej w tłuszczakomięsaku śluzowatym i okrągłokomórkowym (*myxoid/round cell liposarcoma*)].

Ocena patomorfologiczna

Po wykonaniu badań obrazowych należy zaplanować i wykonać biopsję, która powinna być przeprowadzona przez doświadczonego chirurga onkologa we współpracy z radiologiem i patologiem w referencyjnym ośrodku onkologicznym.

Podstawę rozpoznania i oceny rokowania w MTM stanowi rezultat badania histologicznego materiału uzyskanego w wyniku biopsji diagnostycznej. Wykonanie biopsji decyduje o właściwym zaplanowaniu leczenia — należy ją przeprowadzić w sposób, który nie wpły-



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego dla mięsaków tkanek miękkich

wa negatywnie na radykalne leczenie miejscowe. Podstawowe metody pobrania materiału obejmują biopsję gruboigłową (pobranie kilku fragmentów tkankowych) oraz otwartą biopsję nacinającą. Miejsca po wykonaniu biopsji wycina się podczas operacji radykalnej. Jedynie w przypadku powierzchownych MTM o wielkości do 5 cm można zastosować biopsję wycinającą. Biopsja wycinająca, często równoważna z „wyluszczeniem” guza, jest przeciwwskazana we wszystkich guzach 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 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 łącznie w tym samym ośrodku. Błędy w rozpoznaniu, złe pobranie materiału, technicznie zła biopsja, nie-reprezentatywne 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. Aktualne pozostają następujące postulaty:

- biopsję diagnostyczną (nacinającą lub gruboigłową) 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 maksymalnej wielkości 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*) oraz zawierać ocenę stopnia złośliwości histologicznej. Ocena morfologiczna i immunohistochemiczna powinna być uzupełniona 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 „mięsaków 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

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

| Postać histologiczna mięsaka | Rodzaj translokacji | Gen fuzyjny | Gen wykorzystywany w badaniach FISH* |
|--|--|---|--------------------------------------|
| <i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> | t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) | <i>FUS/DDIT3</i> <i>EWSR1/DDIT3</i> | <i>DDIT3 (CHOP)</i> |
| <i>Synovial sarcoma</i> | t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;20)(p11;q13) | <i>SS18/SSX1</i> <i>SS18/SSX2</i> <i>SS18/SSX4</i> <i>SS18L/SSX1</i> | <i>SS18 (SYT)</i> |
| <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i> | t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13;q35) t(2;2)(q35;p23) | <i>PAX3/FOXO1A</i> <i>PAX7/FOXO1A</i> <i>PAX3/AFX</i> <i>PAX3/NCOA1</i> | <i>FOXO1A (FKHR)</i> |
| <i>Ewing's sarcoma/PNET</i> | t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(2;22)(q31;q12) t(16,21)(p11;q22) t(2,16)(q35;p11) | <i>EWSR1/FLI1</i> <i>EWSR1/ERG</i> <i>EWSR1/ETV1</i> <i>EWSR1/ETV4</i> <i>EWSR1/FEV</i> <i>EWSR1/SP3</i> <i>FUS/ERG</i> <i>FUS/FEV</i> | <i>EWSR1</i> |
| <i>Clear cell sarcoma</i> | t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12) | <i>EWSR1/ATF1</i> <i>EWSR1/CREB1</i> | <i>EWSR1</i> |
| <i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i> | t(7;16)(q34;p11) t(11;16)(p11;p11) | <i>FUS/CREB3L2</i> <i>FUS/CREB3L1</i> | <i>FUS</i> |
| <i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i> | t(17;22)(q22;q13) | <i>COL1A1/PDGFB</i> | – |

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

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:

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

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków tkanek miękkich według klasyfikacji AJCC/UICC z 2010 roku*

| | G | T | N | M | OS |
|--------|---------------|-------------------|----------|----------|-----------|
| IA, B | G1 | T1a, b; T2a, b | N0 | M0 | Okolo 90% |
| IIA, B | G2–3 G2 | T1a, b T2a, b | N0 | M0 | Okolo 70% |
| III | G3 Každy G | T2a, b Každy T | N0 N1 | M0 | Okolo 50% |
| IV | Každy G | Každy T | Každy 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 stopnia zaawansowania według UICC/AJCC obejmuje następujące typy mięsaków tkanek miękkich: mięsak pęcherzykowy (*alveolar soft-part sarcoma*), desmoplastyczny nowotwór drobnookrągłokomórkowy (*desmoplastic small round cell tumor*), włóknakiomięsak guzowaty skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma protuberans*); mięsak epiteliodny (*epithelioid sarcoma*); mięsak jasnokomórkowy (*clear cell sarcoma*); chrząstniakiomięsak pozakostny (*extraskkeletal chondrosarcoma*); mięsak kościopochodny pozakostny (*extraskkeletal osteosarcoma*); mięsak Ewinga/prymitywny nowotwór neuroektodermalny (PNET, *primitive neuroectodermal tumor*); włóknakiomięsak guzowaty skóry (*fibrosarcoma*); mięśniakiomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*); tłuszczakiomięsak (*liposarcoma*), mięsak histiocytarny włóknisty (MFH, *malignant fibrous histiocytoma*); mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (*malignant hemangiopericytoma*); złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*); mięśniakiomięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*); mięsak maziówkowy, maziówczak złośliwy (*synovial sarcoma*); naczyniakiomięsak (*angiosarcoma*); mięsak niezróżnicowany (*sarcoma, NOS, not otherwise specified*)

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 biopsyjnego. 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) — 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 nieobecności 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 włóknakiowatości (*fibromatosis*), w tym typu głębokiego (*desmoid*), GIST oraz MTM wywodzących się z opony twardej, mózgu, narządów mięszo- wych lub posiadających światło (przewód pokarmowy, układ oddechowy).

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).

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 szansę wprowadzenia koncepcji radykalnej resekcji całego mięśnia lub grupy mięśni wraz z guzem nowotworowym (tzw. operacja z szerokim marginesem lub przedziałowa wg Ennekinga), co zależy przede wszystkim od uzyskania szerokiego marginesu 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 poblizsze przyczepów ścięgniastych do kości mięśni wchodzących w skład operowanego przedziału kończyny.

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

| |
|--|
| I. Zasady ogólne: |
| <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 (od przyczepu do przyczepu) — wycięcie naczyń i nerwów objętych naciekiem nowotworowym w odległości 3–5 cm od guza <p>Uwaga: w długiej osi kończyny radykalność zwykle jest zachowana; należy zwracać uwagę na odpowiedni margines tkankowy w poprzecznym wymiarze kończyny</p> |
| II. Zasady szczegółowe: |
| <ul style="list-style-type: none"> — staranne osłanianie owrzodzeń nowotworowych lub uszkodzonych fragmentów mięsaka — unikanie zbędnego uciskania guza — szybkie i dokładne podwiązanie naczyń krwionośnych, stosowanie klipsów naczyniowych — unikanie krwiaków i „nadzianki krwawej” w obrębie rany operacyjnej — operowanie w makroskopowo zdrowych tkankach (tzn. „wycinać mięsaka, nie widząc go”) — najważniejsze zadanie wykonywanej operacji to radykalne wycięcie mięsaka, a dopiero później należy rozważać problem ewentualnej rekonstrukcji — płukanie rany operacyjnej |

Mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Najbardziej pożądana jest resekcja (w jednym bloku z nacieczno-nymi/sąsiadującymi narządami), 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 nerwia), 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 makroskopowo 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 możliwe jest uzyskanie właściwych marginesów 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 obecnie są 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 skojarzenie 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 prądkowanokomórkowego (*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 przedoperacyjną 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.

Tabela 4. Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanek miękkich

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

*Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych, z wyjątkiem uzupełniającej RTH pooperacyjnej lub RTH paliatywne
? — indywidualizacja postępowania

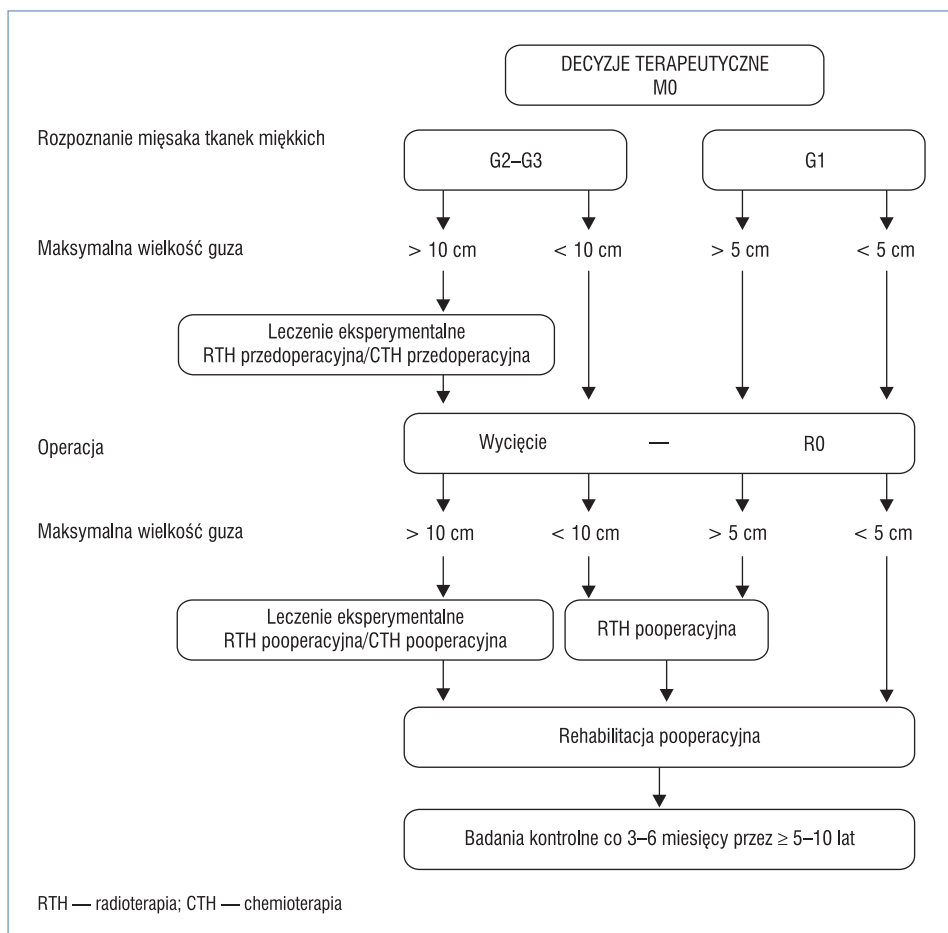
Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na MTM przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania (tab. 4):

- wyłącznie 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 (uzasadnia to podejmowanie leczenia MTM wyłącznie w 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) — 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, MO), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi;
- postępowanie analogiczne do prowadzonego w leczeniu pierwotnym — wszystkie wznowy (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 RO) 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. Nie ma zgody na temat sekwencji napromieniania i leczenia chirurgicznego, nie ustalono też ostatecznej metody RTH (tele- lub brachyterapia). Wyniki badania klinicznego III fazy prowadzonego przez Kanaadyjski 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



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

komórek MTM w ranie operacyjnej, łatwiejsze wykonanie operacji oszczędzających) znacząco ograniczają powikłania w gojeniu rany. Dawki zalecane w ramach pooperacyjnej RTH uzupełniającej MTM wynoszą 60–70 Gy, a leczenie trwa 7–8 tygodni.

Wskazania do uzupełniającej RTH (technika konformalna) u chorych na MTM różnią się w przypadku stosowania:

- 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 późniejszej — wycięcie wznowy potwierdzonej mikroskopowo).

Uzupełniająca chemioterapia

Uzupełniająca CTH u dorosłych chorych z rozpoznaniem MTM (z wyjątkiem MTM drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi standardowej metody leczenia. Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na MTM poddawanych pooperacyjnej CTH z użyciem doksorubicyny wykazały poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamienna) oraz czasu przeżycia całkowitego o około 6% (różnica nieznamienna). Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po zastosowaniu uzupełniającej CTH, 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*) lub skojarzeniu CTH z hipertermią (wyniki badania z randomizacją chorych wykazały poprawę czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby).

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

W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii.

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). Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz trabectedyna w ramach drugiej linii leczenia. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i schematy wielolekowe (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można jedynie rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości. Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy — *angiosarcoma*; gemcytabina ± docetaksel — *leiomyosarcoma*; trabectedyna — *myxoid/round cell liposarcoma* lub *leiomyosarcoma*; ifosfamid — *synovial sarcoma*; imatynib — *dermatofibrosarcoma protuberans*; sunitynib — *alveolar soft part sarcoma*; inhibitory mTOR — *PEC-oma/lymphangioliomyomatosis*; kryzotynib — *inflammatory myofibroblastic tumor* z obecnością translokacji ALK). Ostatnio zarejestrowanym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż *liposarcoma*) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib — wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji wynoszącą 3 miesiące. Określenie wskazań do stosowania pazopanibu wymaga dalszych badań.

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 |
| DFSP | Imatynib | PDGFRB |
| <i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i> | Trabectedyna | ? NER/mniejszy rowek spirali DNA |
| Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii | Pazopanib | VEGFR, PDGFR |

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

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.

Rehabilitacja

Rehabilitację należy rozpoczynać 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.

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. 6).

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) najczęściej są 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*, *sarcoma epithelioides*, *clear*

Tabela 6. Schemat badań kontrolnych chorych na mięsaki tkanek miękkich

| Rodzaj badania | Lata po leczeniu | | | | |
|--|------------------|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Wywiady | 4 × | 4 × | 3 × | 2 × | 2 × |
| Badanie przedmiotowe (w tym masa ciała chorego) | 4 × | 4 × | 3 × | 2 × | 2 × |
| Stopień sprawności (skala WHO) | 4 × | 4 × | 2 × | 2 × | 2 × |
| RTG klatki piersiowej* | 4 × | 4 × | 3 × | 2 × | 2 × |
| Badania rozszerzone krwi** | ? × | ? × | ? × | ? × | ? × |
| Scyntygrafia kośćca i USG wątroby | ? × | ? × | ? × | ? × | |
| Badania obrazowe miejsca po wyciętym mięsaku*** | ? × | ? × | ? × | ? × | ? × |

*Badanie KT klatki piersiowej należy rozważyć jako badanie kontrolne u chorych na mięsaki o dużym ryzyku rozsiewu; **morfologia z rozmazem, płytki krwi, mocznik, elektrolity, kreatynina, bilirubina, AP, AspAT, AlAT, GGTP, LDH; 4 × — co 3 miesiące; 3 × — co 4 miesiące; 2 × — co 6 miesięcy; 1 × — raz w roku; ? × — w razie potrzeby; ***KT, MR, USG — rozważać w zależności od ryzyka nawrotu (mięsaki o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, wycięcie marginalne) oraz trudności oceny danej lokalizacji w badaniu przedmiotowym (np. przestrzeń zaotrzewnowa, śródtrzewnowo)

cell sarcoma lub *synovial sarcoma*, a przerzuty w narządach jamy brzusznej są spotykane w przebiegu *liposarcoma myxoides*. W MTM przestrzeni zaotrzewnowej lub trzewi najczęściej obserwuje 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 wyciętym 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 wyciętym guzie pierwotnym. Żadne stosowane dotąd badania laboratoryjne nie prowadzą do skutecznego wykrycia nawrotu MTM. W przypadku umiejscowień trudno dostępnych w badaniu 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 „rozmusznikowych” 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* jest 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. Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian — od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowo-

tworów 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.waw.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%) i jelicie cienkim (20–50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) i przełyku (poniżej 5%). Kliniczne bazy danych o chorych wykazują, że leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych jest najbardziej wskazane w GIST jelita cienkiego i grubego.

Diagnostyka

Badanie 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”). Niewielkie 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

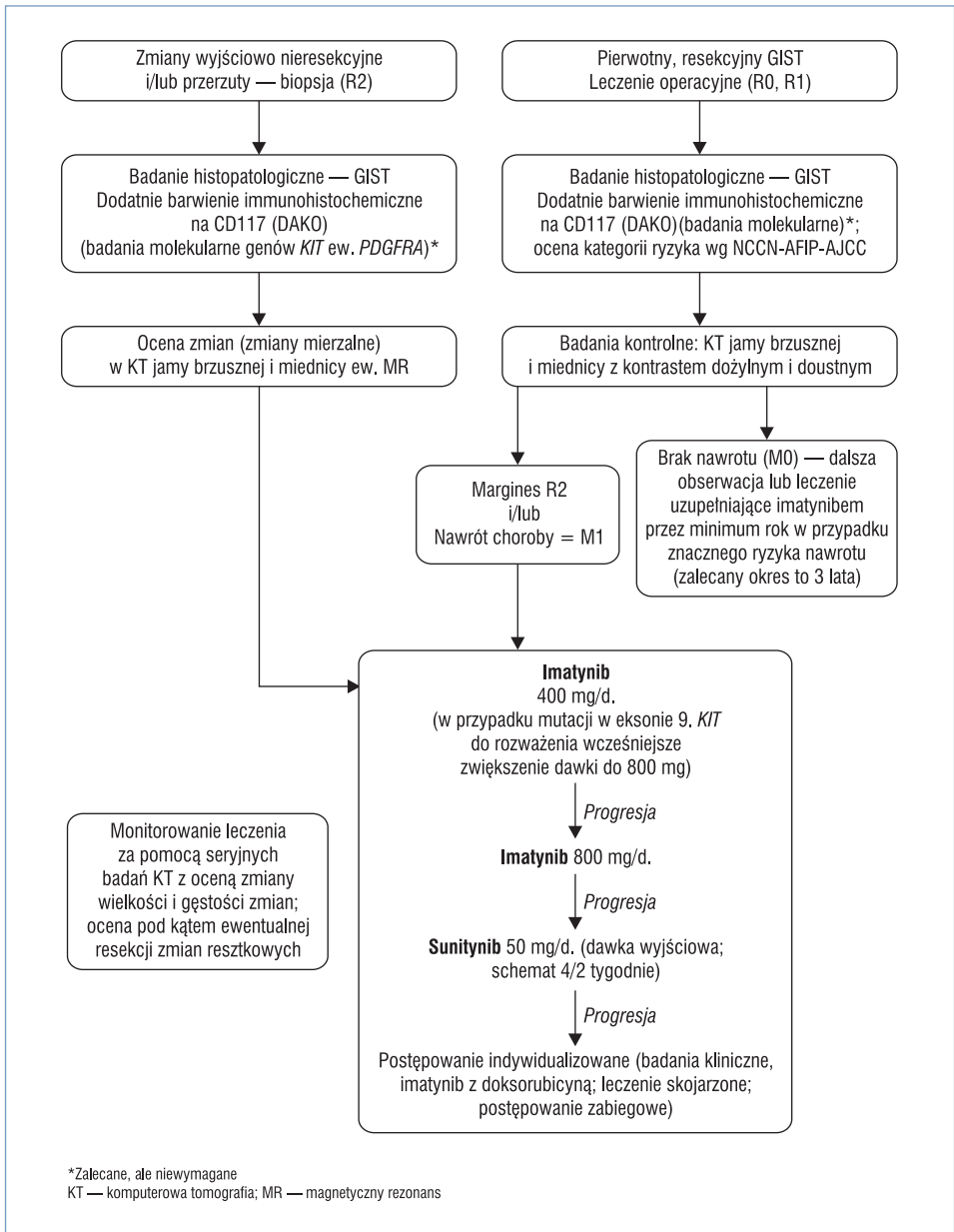
W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST, dysponując odpowiednimi warunkami technicznymi, można wykonywać biopsję igłową pod kontrolą USG endoskopowej, biopsję gruboigłową przez powłoki lub biopsję otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą); należy zachować część świeżego materiału do zamrożenia (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.

Nowotwory GIST charakteryzuje utkanie mikroskopowe złożone z komórek epitelioidnych 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 zmutowanego genu *KIT* lub *PDGFRA* w GIST jest istotna w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie imatynibem — w każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia zaleca się przesłanie materiału (najlepiej świeżo zamrożonego, ale mogą to być również bloczki parafinowe) do oznaczeń molekularnych.

Leczenie

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięśniakach GIST przedstawiono na rycinie 3 — zaleca się leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz włączanie nowych przypadków tego typu do prospektywnych badań klinicznych.



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

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 śródbrzuszowego/zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek (tab. 7).

Tabela 7. 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 |

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), 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 rozważać 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 odbyt w przyszłości 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, 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.

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. 8). Najistotniejsze czynniki ryzyka nawrotu po wycięciu no-

Tabela 8. Klasyfikacja TNM stopni zaawansowania nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

| GIST żołądka/sięci | | | | | GIST jelita (+ krezki, przełyku, śródtrzewnowy) | | | | |
|--------------------|-----------|---------|----|--------|--|-----------|---------|----|--------|
| Stopień | T | N | M | IM | Stopień | T | N | M | IM |
| IA | T1 lub T2 | NO | M0 | Niski | I | T1 lub T2 | NO | M0 | Niski |
| IB | T3 | NO | M0 | Niski | II | T3 | NO | M0 | Niski |
| II | T1 | NO | M0 | Wysoki | IIIA | T1 | NO | M0 | Wysoki |
| | T2 | NO | M0 | Wysoki | | T4 | NO | M0 | Niski |
| | T4 | NO | M0 | Niski | IIIB | T2 | NO | M0 | Wysoki |
| IIIA | T3 | NO | M0 | Wysoki | | T3 | NO | M0 | Wysoki |
| IIIB | T4 | NO | 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 (NO — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów); M — przerzuty odległe (M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów); TNM (*tumor-node-metastasis*) — guz/węzeł/przerzut

wotworu pierwotnego obejmują wartość wskaźnika mitotycznego, wielkość i lokalizację guza oraz stan marginesów chirurgicznych (zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza). 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. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

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). Wcześniejsze wyniki badania 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 — dyskusyjne jest 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).

Na podstawie dotychczasowych wyników badań u chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego imatynibem.

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. Do niedawna rokowanie u chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami było złe (mediana przeżycia < 12 miesięcy). Przełomem było wprowadzenie do praktyki klinicznej metanosulfonianu imatynibu, który jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej (m.in. KIT, PDGFR) o potwierdzonej skuteczności w przewlekłej białaczkę szpikowej, GIST rozsianym i/lub nieoperacyjnym oraz w zaawansowanym włóknakiomięsaku guzowatym skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma protuberans*).

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. 40%) oraz stabilizacja choroby (ok. 36%), a sporadycznie odnotowuje się pierwotną i wczesną oporność (ok. 10–15%) i w uzyskaniu odpowiedzi nie ma znaczenia liczba przerzutów. 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 wyniosła niemal 5 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa 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 stopniu 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 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 uwzględniać interakcje z wieloma innymi lekami (zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby).

Tabela 9. 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 WHO |
| Zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego |
| Odpowiednia wydolność nerek i wątroby |
| Uzyskanie pisemnej zgody chorego |

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. 9).

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 następnie 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 RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) — 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 ocenianą 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. 10). Niewielka część chorych (ok. 10–15%) spośród prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność

Tabela 10. 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 ablacyjnego (kontynuowanie leczenia imatynibem w przypadku kontroli większości ognisk nowotworu) |
| Zastosowanie jabłczanu sunitynibu w ramach II linii leczenia |
| W przypadku dalszej progresji włączenie chorego do prospektywnych badań klinicznych z nowymi lekami |

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 obrazy 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. (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).

W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz 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 jabłczan sunitynibu, który jest tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, naczyniowo-śródbłonkowego 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. W przypadku leczenia sunitynibem terapię należy rozpoczynać 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 daw-

kowania 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 przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami. W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie przeżyć wolnych od progresji przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib i po zarejestrowaniu lek ten może być opcją w ramach III linii postępowania.

W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważać 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 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. 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.

Zalecane piśmiennictwo

- Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. i wsp. Long-term results from a randomized phase II trial of standard — versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 620–625.
- Casali P.G., Jost L., Reichardt P. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl. 4): 64–67.
- Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. i wsp. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4188–4196.
- Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 472–480.
- Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. i wsp. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
- Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K. i wsp. 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* 2012; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
- Fletcher C.D.M., Rydholm A., Singer S. i wsp. Soft tissue tumours: epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. W: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (red.). WHO classification of tumour. Tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon 2002; 14–15.

- van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. i wsp. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879–1886.
- Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. i wsp. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4342–4349.
- Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K. i wsp. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265–1272.
- Lasota J. Molecular genetics in soft tissue tumors. W: Miettinen M. (red.). *Modern soft tissue pathology. Tumors and non-neoplastic conditions.* University Press, Cambridge 2010; 127–180.
- McCarter M.D., Jaques D.P., Brennan M.F. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2002; 11: 11–22.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438: 1–12.
- O’Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. i wsp. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 2235–2241.
- Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. i wsp. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–581.
- Reichardt P., Blay J.Y., von Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10: 221–232.
- Ruka W., Rutkowski P., Krzakowski M. i wsp. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 198–210.
- Rutkowski P., van Glabbeke M., Rankin C.J. i wsp. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1772–1779.
- Rutkowski P., Kulig J., Krzakowski M. i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 181–194.
- Rutkowski P., Nowecki Z.I. (red.). *Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — monografia.* Medical Tribune, Warszawa 2009.
- Rutkowski P., Nowecki Z.I., Michej W. i wsp. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 2018–2027.
- Rutkowski P., Wozniak A., Dębiec-Rychter M. i wsp. 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: 4916–4924.
- The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): 92–99.