

Virškinimo trakto stromos navikų diagnostika ir gydymas*

Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors

Vytautas Lipnickas, Jurgita Adomavičiūtė, Valmontas Valiukėnas, Kęstutis Strupas

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius
El. paštas: vlipnick@takas.lt

Center of Abdominal Surgery, Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”, Santariškių str. 2, LT-08661
Vilnius, Lithuania
E-mail: vlipnick@takas.lt

Tikslai

Pirma, apžvelgti naujausią periodiniuose leidiniuose publikuotą medžiagą, kurioje aptariama virškinimo trakto stromos navikų (GIST) raidos mechanizmai, klinika, diagnostikos galimybės, biologinės elgsenos prognozavimas, gydymo taktika, pooperacinio pacientų stebėjimo ypatumai. Antra, pasidalyti VUL Santariškių klinikų specialistų patirtimi, gydant ligonius, sergančius įvairių lokalizacijų GIST.

Metodai

Naujausios literatūros, kurioje nagrinėjama GIST tema, apžvalga. Peržiūrėta 2002–2006 metų periodiniuose leidiniuose lietuvių ir anglų kalbomis publikuota medžiaga, kurioje nagrinėti GIST raidos mechanizmai, klinikos ypatumai, diagnostikos galimybės pasaulyje ir Lietuvoje, biologinės elgsenos prognozavimas, gydymo (operacinio, medikamentinio ir kombinuoto) taktika, pacientų stebėjimo ypatumai. Retrospektyvioji VUL Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centro pacientų, sirgusių GIST, ligos istorijų analizė.

Rezultatai

Virškinimo trakto stromos navikai – tai dažniausi neepiteliniai mezenchiminės kilmės virškinimo trakto navikai, sudarantys 1–3% visų diagnozuojamų piktybinių virškinimo trakto navikų. Literatūros duomenimis, diagnozuojamų GIST atvejų daugėja. Standartinis GIST diagnostikos metodas – kontrastinė KT. Iki imatinibo eros vienintelis gydymo būdas buvo operacinis. Tačiau vėlyvieji rezultatai net ir po radikalaus operacinio gydymo nebuvo džiuginantys, nes 90% GIST pasižymi polinkiu recidyvuoti. Imatinibo, veikiančio patogeneziskai molekuliniam lygmenyje, atradimas suteikė daug vilčių. Siekiant visiškos remisijos, taikomas kompleksinis gydymas: radikalus naviko šalinimas, derinamas su chemoterapija. Chemoterapija imatinibu kol kas dar tik eksperimentinio lygmens, nėra apibrėžtų tikslų indikacijų, gydymo trukmės, proble-

* Straipsnis parengtas remiantis pranešimu, skaitytu 2006 metų sausio 20 dieną vykusioje mokslinėje praktinėje konferencijoje „Virškinimo trakto stromos navikai – GIST: paplitimas, diagnostika, gydymas“, skirtoje Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto 225 metų jubiliejinei sukakčiai.

miška vertinti gydymo efektyvumą. Todėl išlieka gydymo taktikos neaiškumų: ar neoadjuvantinė terapija, ar adjuvantinė, chirurginių veiksmų panaudojimo galimybės, esant nevienodam ar daliniam atsakui į gydymą imatinibu ir lokalių metastazių atvejais. Atlikta retrospektyvioji 2001–2005 metais VUL Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre gydytų ligonių analizė. Šiuo laikotarpiu gydyti 33 pacientai; visi jie buvo operuoti. Dažniausia GIST lokalizacija yra skrandis – 18 (55%) pacientų, ir plonoji žarna – 12 (36%). Klinikoje vyravo kraujavimo iš virškinimo trakto simptomai – 11 (33%) atvejų; besimptomiai buvo 9 (27%) atvejai. Keturi (12%) pacientai operuoti skubos tvarka dėl didelio kraujavimo iš virškinimo trakto. Pagrindinė operacija tiek skrandžio, tiek plonosios žarnos GIST atvejais – radikalus naviko šalinimas apimant ir sveikus audinius. Skrandžio GIST iki 5 cm skersmens šalinami laparoskopu. VUL Santariškių klinikose atliktos trys tokios operacijos.

Išvados

GIST – dažniausias neepitelinės kilmės piktybinis virškinimo trakto navikas, kurį sunku diagnozuoti dėl lokalizacijos ir klinikos įvairovės, be to, daugelis GIST yra besimptomiai. Visi GIST gali supiktybėti ir metastazuoti, todėl rekomenduojama operaciniu būdu šalinti net ir mažus navikus. GIST diagnostika ir gydymas yra specifinis, todėl reikėtų vadovautis tarptautiniais standartais ir stengtis pacientus gydyti specializuotuose centruose.

Reikšminiai žodžiai: GIST, CD 117, CD 34, imatinibas

Objectives

First, to review the latest issues concerning the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST), the pathogenesis of these tumours, clinical manifestation, diagnostic possibilities, prognosis of biologic behaviour, management of treatment. Second, to analyse retrospectively the experience of patients with GIST treated at Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”.

Methods

The current issues of 2002–2006 on gastrointestinal stromal tumours in the Lithuanian and English languages have been reviewed. A retrospective study of patients with GIST at the Center of Abdominal Surgery of Vilnius University Hospital “Santariškių Klinikos” was done.

Results

Gastrointestinal stromal tumours, being the most common nonepithelial mesenchymal tumours of gastrointestinal tract, account for only 1–3% of all gastrointestinal tract malignancies. According to the literature data, the tendency of GIST cases is increasing. Their clinical manifestation varies a lot, besides, there are up to 77% of asymptomatic cases, uncertain localization, all making the diagnosis difficult. Contrast-enhanced CT scan is a standard imaging for patients with suspected GIST. Until the era of Imatinib, surgery had been the only effective treatment. But even after apparently “curative” surgical resections the long-term results were poor, because up to 90% of cases GIST relapse. The liver is the most common site of recurrence (up to 70%). The discovery of Imatinib acting as a molecular target drug is hopeful. However, Imatinib chemotherapy is still at the experimental level, there are no exactly defined indications, duration of treatment, there are difficulties in evaluating tumour response to treatment. So there are unresolved questions in the management of GIST, such as neo-adjuvant or adjuvant therapy, the role of surgery in patients with differential or partial response to Imatinib, and the role of surgery in patients with isolated metastases. Between January 2001 and December 2005, 33 patients underwent surgical treatment for gastrointestinal stromal tumour at the Center of Abdominal Surgery of Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”. The main localization of tumour was stomach (18, or 55% of all cases) and small bowel (12, 36%). The most common clinical features were symptoms of gastrointestinal bleeding (11, 33%); 9 (27%) cases were asymptomatic; 4 (12%) patients underwent emergency surgery because of massive gastrointestinal bleeding. The main operation was wedge resection with clear margins for GIST of the stomach and the small bowel resection for small bowel GIST. In our opinion, tumours of the stomach up to 5 cm could be operated on by laparoscopic approach; there were three such operations at our center.

Conclusions

GIST is the most common mesenchymal malignant tumour of the gastrointestinal tract; its diagnosis is difficult because of the variety of clinical symptoms and uncertain localization; besides, many GIST are asymptomatic. We recommend surgery even for small tumours because of possible malignancy. GIST diagnosis and treatment are specific; so patients with suspected GIST should be concentrated at big medical centers.

Keywords: GIST, CD 117, CD 34, Imatinib

Įvadas

Literatūros duomenimis, diagnozuojamų GIST atvejų daugėja, diagnostikos ir gydymo standartuose dar yra nemažai neaiškumų, eksperimentiniame lygmenyje išlieka medikamentinis gydymas imatinibu, nėra pateiktų tikslių pooperacinio pacientų stebėjimo schemų. Lietuvoje statistikos apie sergamumą šia liga nėra, bet kai kurių centrų pateikiami duomenys leidžia manyti, kad Lietuva galėtų atitikti literatūroje nurodomus epidemiologinius rodiklius, t. y. 10–20 naujų atvejų 1 mln. gyventojų per metus. Vadinasi, Lietuvoje kiekvienais metais turėtų būti nustatoma maždaug 50–60 naujų ligos atvejų. Todėl GIST diagnostikos ir gydymo klausimai yra aktualūs ir įvairių specialybių Lietuvos gydytojams.

Pirmą kartą GIST terminas paminėtas 1983 m., tačiau tik atsiradus elektroninei mikroskopijai ir imunohistochemijai buvo suformuota išsamesnė naviko samprata ir atskleistas raidos mechanizmas. Tolesni tyrimai papildė GIST apibrėžimą vis naujais etiologiniais veiksniais. Tai virškinimo trakto navikų grupė, pasižyminti labai įvairialype klinika, be to, iki 77% atvejų jie yra besimptomiai, todėl dažnai diagnozuojami atsitiktinai, endoskopijos metu, kaip pogleivio darinys. Apie 40–60% atvejų kliniškai pasireiškia metastazių stadijos, kai radikalaus gydymo galimybės jau yra ribotos. Istoriskai taip susiklostė, kad pagrindinis ir vienintelis efektyvus tiek lokalaus, tiek lokalaus išplitusio naviko gydymo būdas buvo radikali chirurginė operacija. Tačiau turint omenyje tai, jog GIST polinkis recidyvuoti siekia 90%, gydymo rezultatai nebuvo džiuginantys. O tradicinė citotoksinė chemoterapija, radioterapija buvo neveiksminga ar mažai veiksminga ir toksiška. 2000 metais pirmą kartą klinikinėje praktikoje pavartotas imatinibo mezilatas, veikiantis patogeneziskai molekuliniam lygmenyje, teikia daug vilčių. Tačiau kol kas vyksta šio preparato klinikiniai tyrimai ir dar nėra jų rezultatų, todėl imatinibo mezilato klinikinis taikymas artimiausiu metu lieka tik eksperimentinio lygmens. Remiantis pasauliniais standartais ir šiandien kaip pirmo pasirinkimo metodas, esant pirminiam lokaliai ir išplitusiam rezektabiliam navikui, išlieka radikali chirurginė rezekcinio tipo operacija, kuri gali būti derinama su neoadjuvantine ar adjuvantine chemoterapija. Navikui

recidyvavus po radiklios chirurginės operacijos ar metastazinės ligos atveju šalia medikamentinio gydymo galėtų būti taikomi ir tokie modernūs, mažai invazyvūs metodai kaip radiodažninė abliacija (RFA). Vis dėlto ir tokio gydymo didelės praktikos rezultatų literatūroje nepavyko rasti. Šiame straipsnyje apžvelgiama 2002–2006 metais periodiniuose leidiniuose lietuvių ir anglų kalbomis publikuota medžiaga, aptariami GIST raidos mechanizmai, klinika, diagnostikos galimybės, biologinės elgsenos prognozavimas, gydymo taktika, tendencijos 2001–2005 metų VUL Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centro klinikiniame darbe.

Apibrėžimas

Virškinimo trakto stromos navikai GIST (angl. *gastrointestinal stromal tumors*) – tai dažniausi neepiteliniai, mezenchiminės kilmės virškinimo trakto navikai [1–4]. Istoriskai taip susiklostė, kad iki 1970 m. GIST buvo kildinami iš lygiųjų raumenų ir vadinami lejomiomomis bei lejomiosarkomomis. Lygiųjų raumenų navikai su epitelioidinėmis ląstelėmis buvo vadinami lejomioblastomomis, vėliau – epitelioidinėmis lejomiomomis ar lejomiosarkomomis. Elektroninės mikroskopijos ir imunohistochemijos atsiradimas atskleidė šių navikų kompleksinę histologinę diferenciaciją [1, 2, 5]. 1983 m. Mazur ir Clark pasiūlė terminą „virškinimo trakto stromos navikai“ [2, 4, 6]. Taigi jau daugiau kaip 20 metų GIST sąvoka apima miogeninės, neurogeninės, miogeninės ir neurogeninės diferenciacijos bei nediferencijuojamus navikus [1]. Literatūros duomenys rodo GIST daugėjimo tendenciją [6, 7].

Epidemiologija

GIST dažnis Suomijoje yra 10–20 atvejų 1 mln. gyventojų, JAV – 2000–5000 naujų atvejų per metus [4, 5, 8]. GIST sudaro 1–3% visų diagnozuojamų piktybinių virškinimo trakto navikų [4, 8, 9]. Lietuvoje nėra duomenų apie GIST sergamumo dažnį [5].

GIST dažniausia diagnozuojamas 50–70 metų asmenims, retai serga jaunesni kaip 40 metų asmenys ar vaikai [5, 6]. Pasiskirstyme tarp lyčių akivaizdus dominavimo nėra. Europidai GIST serga dažniau [8].

Etiologija

Dabar manoma, kad protoonkogeno c-kit ar PDGFR α mutacija ar aktyvacija yra ankstyvas ir svarbiausias patogenezinis GIST atsiradimo veiksnys. Fiziologiškai protoonkogenas c-kit reguliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir apoptozę, be to, yra svarbus normaliai virškinimo trakto Cajalo ląstelių proliferacijai, hemopoezei ir mastocitinių ląstelių aktyvumui [4]. Neseniai įrodyta, jog GIST vystosi iš intersticinių Cajalo ląstelių, kurios yra virškinimo trakto mioenterinio rezginio „vedliai“, reguliuojantys virškinimo trakto judrumą. Šios ląstelės ir normaliai ekspresuoja ląstelės paviršiaus antigenus CD117 (KIT), CD34, o įvykus c-kit mutacijai, atsiranda minėtų antigenų hiperekspresija, kuri sėkmingai diagnozuojama imunohistocheminiais metodais [1, 2, 4, 6, 8]. KIT – transmembrinis tirozinkinazės proteininis receptorių – tai protoonkogeno c-kit produktas. CD34 – kraujodaros kamieninių ląstelių paviršiaus antigenas. Pirmą kartą c-kit mutacija nustatyta 1998 metais [8]. Įvykus c-kit mutacijai arba aktyvacijai, prasideda piktybinė transformacija, nulemianti nekontroliuojamą ląstelių proliferaciją ir pailgėjusį išgyvenamumą, t. y. naviko formavimąsi [1, 2, 10]. 2003 metais aprašyta trombocitų augimo faktoriaus receptoriaus α geno (PDGFR α) mutacija, nulemianti GIST. Ji nustatoma tais atvejais, kai esant GIST nėra c-kit mutacijos [2]. Pačios Cajalo ląstelės kildinamos iš bendrų žarnyno mezenchiminių ląstelių pirmtakų, iš kurių vystosi ir lygiųjų raumenų ląstelės, o tai galėtų paaiškinti histologinį GIST ir lygiųjų raumenų navikų panašumą [4, 5, 8]. Šių ląstelių pirmtakų yra ir pasaite, ir taukinėje, o tai paaiškina EGIST atsiradimą [11]. Literatūroje yra aprašyta keletas šeiminių GIST atvejų, kai mutacija yra įvykusi embrioninės eilės ląstelių c-kit protoonkogene. Tokių šeimų atstovams, be GIST, buvo odos pigmentacijos pokyčių [1].

Atlikus genetinį tyrimą, GIST atveju dažnai nustatoma 14 ir 22 chromosomos ilgojo peties iškrita (delecija) [8].

Nustatytas GIST ir neurofibromatozės-1 ryšys. Asmenys, sergantys neurofibromatoze, turi didesnę riziką susirgti GIST. Sergantiems neurofibromatoze-1 ligoniams GIST dažniausiai randamas plonojoje žarnoje, o bendroje populiacijoje dažniausia lokalizacija – skrandis [8].

Klasifikacija

Šiuo metu nėra sutarta, kokią klasifikaciją naudoti. Dažniausiai remiamasi vadinamųjų sutarimo konferencijų (*Consensus Conference*) priimtomis klasifikacijomis [6, 12]. GIST gali būti skirstomi įvairiai:

- Pagal piktybiškumą [9]: nepiktybiniai – 70–90%, piktybiniai – 10–30%.
- Pagal lokalizaciją [1, 2, 4–6, 8]: stemplės – labai reti, skrandžio – 52–70%, plonosios žarnos – 15–25% (blogesnė išgyvenamumo prognozė lyginant su skrandžio), storosios žarnos – <5%, tiesiosios žarnos – labai reti.
- Pagal augimo pobūdį [5]: egzofitiniai – 60%, subseroziniai – 30%, intramuraliniai – 10%.
- Pagal santykį su virškinimo traktu: GIST – kai pirminis navikas vystosi virškinimo trakte ir linkęs metastazuoti į pasaitą ar taukinę, EGIST – kai pirminis navikas auga pasaite, taukinėje ar retroperitoniniame tarpe. Tačiau abi šios rūšys pagal savo histologinę struktūrą ir imunohistochemines savybes yra panašios [11].

Klinika

GIST neturi būdingos klinikos, nėra pastebėta patogominių simptomų ar sindromų. Net iki 77% jų esti besimptomiai. Literatūroje nurodomi šie dažnesni klinikiniai reiškiniai: neaiškus pilvo skausmas – 40%, darinys pilve – 38%, kraujavimas iš virškinimo trakto – 30%. Rečiau būna pykinimas, vėmimas, anoreksija, svorio kritimas (būdingas didelės rizikos piktybinės biologinės elgsenos navikams), anemija, žarnų obstrukcijos simptomai, ypač retai – mechaninė gelta [3–5, 7, 8, 11]. 40–60% pacientų GIST ima reikštis, kai jau yra metastazių, dažniausiai – kepenyse [4].

Diagnostika

GIST diagnostika yra sudėtinga, nes klinika dažnai esti besimptomė. Diagnozė prieš operaciją gali būti nustatyta instrumentiniais, histologiniais arba genetiniais tyrimais.

Instrumentiniai tyrimai

Šiuo metu yra sutarta, kad pagrindiniai instrumentiniai tyrimai yra endosonoskopija (esant skrandžio

GIST) ir kompiuterinė tomografija su intraveniniu kontrastavimu (kitos lokalizacijos) [6, 13].

EFGDS (ezofagofibrogastrroduodenoskopija)

GIST matomas kaip spindį deformuojantis inkapsuluotas pogleivio darinys, kuriam būdingas centrinis išopėjimas. Didesnio dydžio navikams būdingi cistiškai, nekroziniai ir hemoraginiai pokyčiai [4]. Visų EFGDS metu matomų neaiškios genezės darinių tiksliausiai įvertinimui indikuojama endosonoskopija [1, 8].

Pilvo organų sonoskopija

Nėra jautrus ir informatyvus GIST diagnostikos metodas, tačiau būtinas kitos patologijos diferencinei diagnostikai, navikiniam išplitimui įvertinti, metastazių diagnostikai. Ascito radimas GIST atveju rodo, kad esama metastazių [4].

Endosonoskopija

Turėtų būti atliekama siekiant tiksliau įvertinti visus EFGDS metu pastebėtus neaiškios genezės darinius [1, 8]. Ji suteikia informacijos apie pogleivio darinio dydį, lokalizaciją, santykį su aplinkiniais audiniais, galimybę diferencijuoti ir vertinti piktybiškumą [7]. GIST traktuojamas kaip hipoechogeninis darinys. Visais atvejais, kai darinys yra nehomogeniškas, nelygiais kraštais, jo dydis yra >40 mm, didėja piktybiškumo tikimybė.

Literatūros pateikiami priešoperacinės biopsinės diagnostikos duomenys yra prieštaringi, todėl kiekvienu atveju sprendžiama individualiai. Yra rizika, kad biopsijos metu bus pažeista naviko kapsulė ir navikas išsisės. Biopsija endosonoskopu yra ne visada jautrus ir specifinis metodas, nes GIST yra pogleivyje. Biopsiją galima atlikti, kai navikas yra neoperabilus ir, patvirtinus diagnozę, gali keistis gydymo taktika [4, 8].

Kontrastinė kompiuterinė tomografija (KT)

Standartinis tyrimo metodas, įtariant ertminių pilvo darinių, nustatant stadiją ar planuojant patvirtinto GIST operacijos apimtį. Tyrimas yra labai svarbus, kai kontroliuojama ligonio būklė po radikalios operacijos [4, 6, 8].

Magnetinio branduolių rezonanso tomografija (MBRT)

Patariama atlikti, kai GIST yra mažajame dubenyje [6]. Tai nėra rutininis GIST diagnostikos būdas, kaip ir PET [6].

Fluoro-18-fluordeoksigliukozės (FDG) pozitronų emisijos tomografija (PET)

Labai informatyvus, jautrus, tačiau brangus ir šiuo metu sunkiai prieinamas tyrimo metodas, suteikiantis daug vertingos informacijos metastazėms identifikuoti ir chemoterapijos efektyvumui vertinti [6]. Deja, šis diagnostikos būdas Lietuvoje kol kas netaikomas.

Histologija

GIST diagnozė patvirtinama histologiniu tyrimu. Nustatomos trys morfologinės formos: a) šėivinių ląstelių – 70% atvejų; b) epitelioidinių ląstelių – 20% atvejų; c) mišrus – 10% atvejų [5, 6]. Labai tiksli, tačiau brangesnė yra imunohistocheminė diagnostika: a) CD 117 – labai specifiškas, 95% atvejų teigiamas; b) CD 34 – 70–81% atvejų teigiamas; c) aktinas (lygiųjų raumenų miocitų) – 40% atvejų teigiamas [6].

Genetiniai (molekuliniai) tyrimai

Jais nustatomos KIT ar PDGFRA mutacijos. Ši molekulinė analizė turi būti atliekama, kai įtariamas GIST, tačiau imunohistochemiškai CD 117 – neigiamas. Tikėtina, jog ateityje šis tyrimas taps įprastu diagnozuojant GIST [6]. Lietuvoje dar nėra galimybių atlikti šį tyrimą [5].

Piktybiškumo kriterijai

Svarbiausi potencialaus piktybiškumo kriterijai yra pirminio naviko dydis ir mitozijų skaičius 50-yje didelio padidėjimo regos laukų (1 lentelė). Atsižvelgiant į šiuos kriterijus, naviko piktybiškumo rizika skirstoma (2 lentelė) į labai mažos rizikos, mažos rizikos, vidutinės rizikos ir didelės rizikos kategorijas [8, 12].

Yra ir kitų požymių, kurie padeda įtarti GIST supiktybėjimą. Radiologiniai piktybiškumo kriterijai yra tokie: darinio dydis >50 mm, centrinė darinio nekro-

1 lentelė. GIST biologinės elgsenos prognozė [4, 13]

Kriterijai	Nepiktybinis	Piktybinis
Dydis, mm	<50	>50
Mitozių skaičius 50-yje DPRL	<2	>5
Pleocitozė	Nėra	Yra
Nekrozė	Nėra	Yra
Branduolių polimorfizmas	Nėra / minimalus	Dominuojantis
c-kit mutacija	Nėra	Dažniausiai yra

DPRL – didelio padidėjimo regos laukas

2 lentelė. GIST piktybinės biologinės elgsenos rizikos vertinimo algoritmas (Fletcher, 2002)

Piktybiškumo rizika	Pirminio naviko dydis, cm	Mitozių skaičius 50-yje DPRL
Labai maža	<2	<5
Maža	2–5	<5
Vidutinė	2–5 5–10	6–10 <5
Didelė	5–10 >10 bet koks dydis	>5 bet koks mitozų skaičius >10

zė, cistiniai pokyčiai, hemoragijos, neaiškios darinio ribos, naviko išplitimas į aplinkinius audinius, metastazės [3, 4, 8]. Taip pat gali būti reikšmingi ir tokie malignizacijos rizikos veiksniai: histologinis piešinys – epitelioidinės morfologijos pasižymi piktybiška elgsena; GIST lokalizacija – plonojoje žarnoje esančių darinių eiga yra piktybiškesnė [1, 2, 6]. Pažymėtina, kad 90% GIST turi polinkį atsinaujinti. Tipiškos recidyvavimo lokalizacijos: kepenys (iki 70%) ir pilvaplėvė. Labai retos metastazės pleuroje, plaučiuose, kituose minkštuosiuose audiniuose, ypač retos – limfmazgiuose [1, 4, 6, 8].

Gydymas

Chirurginis

Tai diagnostinė ir gydomoji procedūra, skiriasi tik operacinio būdo parinkimas [1, 2]. Nelygu proceso išplitimas ir stadija – taikomas radikalus ar paliatyvus operacinis gydymas. Operacinio gydymo indikacija – pirminis ar pirminis išplitęs rezektabilus GIST. Radikalaus GIST operacinio gydymo etalonas – visiška makroskopinių ir mikroskopinių pakitimų rezekcija

apimant sveikus audinius, stengiantis išvengti naviko kapsulės plyšimo ir intraabdominalinės navikinės diseminacijos [6, 7]. Adekvačiam chirurginiam skrandžio GIST gydymui rekomenduojama kraštinė rezekcija, žarnų – segmentinė rezekcija, stemplės, dvylikapirštės žarnos ir tiesiosios žarnos GIST atveju dėl techninių sunkumų – plačios rezekcijos [4, 6, 8], EGIST atveju – „en bloc“ matomų pokyčių rezekcija [6, 11]. Esant aplinkinių audinių makroskopinei naviko infiltracijai turi būti atliekama „en bloc“ naviko ir aplinkinių organų rezekcija, vengiant pažeisti naviko kapsulę. Kadangi, kaip jau minėta, GIST labai retai metastazuoja į sritinius limfmazgius, tai limfadenektomija turėtų būti atliekama tik esant aiškiam navikiniam limfmazgių pažeidimui [4, 6, 8]. Pagrindiniai kriterijai laparotomijai ar laparoskopijai pasirinkti yra naviko dydis ir lokalizacija (skrandis). Mažesnių nei 5 cm dydžio navikų, kai jie techniškai prieinami, laparoskopinės operacijos turėtų būti atliekamos visose gerai laparoskopinę techniką įvaldžiusiose klinikose. Laparoskopinėms operacijoms galioja bendri GIST operaciniai principai, siekiant atlikti rezekciją apimant sveikus audinius ir vengiant pažeisti kapsulę [1, 3, 7,

14]. Kadangi dabar GIST traktuojamas kaip potencialus piktybinis navikas, tai rekomenduojama operuoti ir nedidelius, mažesnius kaip 2 cm dydžio, intramuralinius navikus [1, 2, 6].

Dėl tolesnės gydymo taktikos atsinaujinus GIST po radikalaus chirurginio gydymo ar esant metastazių yra diskutuojama: ar atlikti pakartotinę rezekciją, ar naviką mažinančią operaciją, ar destruktinę procedūrą (pvz., RFA), ar chemoterapiją. Kiekvienu atveju yra sprendžiama individualiai [7].

Chemoterapija

Literatūros duomenimis, GIST yra atsparūs tradicinei chemoterapijai [6]. Šiuo metu GIST gydyti vartojamas preparatas – imatinibo mezilatas (Europoje vadinamas *Glivec*, o Amerikoje – *Gleevec*). Pirmą kartą šis vaistas klinikinėje praktikoje GIST gydyti pavartotas 2000 metais. Tai tirozinkinazės receptoriaus antagonistas, blokuojantis GIST sukeliančių c-kit ir PDGFRA proonkogenų aktyvumą. Šiuo metu nėra sutarimo, ar naudoti neoadjuvantinę ar adjuvantinę imatinibo terapiją.

Neoadjuvantinė terapija imatinibu – tai priešoperacinė chemoterapija, siekiant citoredukcijos ir išsaugoti organo funkciją. Kad nepasireikštų pirminis atsparumas dėl gydymo imatinibu efektyvumo sudėtingo vertinimo ir mažos klinikinės patirties, preparatas skiriamas tik išskirtiniais atvejais, dažniausiai esant dideliems stemplės ar tiesiosios žarnos navikams, kai techniškai sunki ar neįmanoma radikali rezekcija (pvz., dėl didelės operacijos apimties gali būti pažeista organo funkcija). Gydymo efektyvumas vertinamas KT ar PET metodu. Operacija planuojama ne anksčiau kaip po 4–6 mėn. nuo neoadjuvantinės terapijos pradžios.

Adjuvantinė terapija imatinibu apibrėžiama kaip terapija po lokalaus naviko radikalaus pašalinimo. Šiuo metu tai yra klinikinių tyrimų sritis, Europoje yra atliekami du adjuvantinės terapijos imatinibu klinikiniai tyrimai (II, III fazės). Taigi keletą artimiausių metų, kol nebus šių tyrimų rezultatų, adjuvantinė terapija imatinibu bus eksperimentinio lygmens. Tačiau literatūroje aprašomi nerezektabilūs GIST atvejai, kai vartojant imatinibą pasiekama dalinė remisija ar augimo stabilizacija.

Iki imatinibo eros lokaliai ar metastaziniams GIST recidyvui gydyti taikyta citotoksinė chemoterapija, ne-radikali paliatyvi operacija. Esant tokiai ligos stadijai, nepaisant naviko rezektabilumo, dabar rekomenduojama chemoterapija imatinibu, nes kitu atveju visiška remisija neįmanoma.

Optimali imatinibo dozė šiuo metu laikoma 400 mg per parą. Skiriamas tol, kol atsiranda intolerancija, atsparumas ar ligonis atsisako tolesnio gydymo [6]. Dažniausi gydymo terapijos imatinibu šalutiniai poveikiai: pykinimas, viduriavimas, nuovargis, edema, dauginės mialgijos, anemija. Dažniausiai šie reiškiniai nėra labai stiprūs: <2% pacientų dėl šių reiškinų reikia gydyti stacionare; ~0,5–2% pasireiškia mielotoksiškumas, hepatotoksiškumas, kraujavimas, dėl to ligonis gali mirti. Jei auglys didelis, dažnai atsiranda intraabdominalinis ar virškinimo trakto kraujavimas [2].

Kol kas nėra duomenų, įrodančių chirurginio gydymo, radiodažninės abliacijos ar lokalsios chemoterapijos efektyvumą, jei atsiranda atsparumas imatinibui. Tokiais atvejais bandoma didinti imatinibo dozę ar skirti kitą tirozinkinazės inhibitorių [6].

Radioterapija

Kai kuriais atvejais gali būti naudojama. Tačiau GIST jautrumas jai labai mažas, o toksiškumas pilvaplėvės ertmės organams didelis.

Pooperacinis stebėjimas

GIST yra linkę recidyvuoti. Netgi po radikalos GIST rezekcijos tik 10% ligonių ilgalaikio stebėjimo metu nenustatyta recidyvo. Vidutinė recidyvavimo trukmė – dveji metai, tačiau literatūroje aprašyta atvejų, kai recidyvas diagnozuotas praėjus 11 metų po operacijos. Dažniausia recidyvo lokalizacija – kepenys (66–70%; 53% – tai buvo vienintelė recidyvo lokalizacija). Kitais atvejais GIST recidyvavo lokaliai ir pilvaplėvėje. Manoma, kad recidyvavimo į pilvaplėvę priežastis – intraabdominalinė navikinė diseminacija, o į kepenis – hematogeninis būdas. Ekstraabdominalinio metastazavimo neaptikta [4, 8].

Po pirminio naviko pašalinimo ESMO (angl. *European Society for Medical Oncology*) rekomenduoja stebėti pacientus (3 lentelė), atliekant kontrastinę KT tam tikrais laiko tarpais, nes gali atsirasti naujų intraabdominalinių darinių ir metastazių [6].

3 lentelė. Pacientų stebėjimas po operacijos

Piktybiškumo rizika	Stebėjimo intervalai
Labai mažos ir mažos	KT kas 6 mėn. 5 metus
Vidutinės ir didelės	KT kas 3–4 mėn. pirmus 3 metus KT kas 6 mėn. paskesnius 2 metus KT 1 kartą per metus likusį laikotarpį

Tačiau literatūroje nėra duomenų, kad būtent šie stebėjimo intervalai yra optimalūs. Esant vidutinei ir didelei skrandžio navikų piktybiškumo rizikai, dėl didelės radiacijos pirmus trejus metus būtų tikslinga KT atlikti pakaitomis su gastrokopija ir sonoskopija [6].

VUL Santariškių klinikų patirtis gydant GIST

Retrospektyviai nagrinėtos 2001–2005 metais VUL Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre gydytų nuo GIST pacientų ligos istorijos. Šiuo laikotarpiu iš viso gydyti 33 pacientai. Moterų ir vyrų santykis 1,4:1. Dėl gerėjančios diagnostikos pastebėta GIST daugėjimo tendencija. Ligonų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pateikiamas diagramoje (1 pav.).

Dažniausi pacientų nusiskundimai – kraujavimas 11 (33%), pilvo skausmas – 11 (33%), besimptomų buvo 9 (27%). Dažniausia GIST lokalizacija: skrandis – 18 (55%); plonoji žarna – 12 (36%), tiesioji žarna – 1 (3%), taukinė – 1 (3%), užpilvaplėvinis tarpas – 1 (3%). Visi pacientai operuoti. Keturiems (12%) pacientams teko atlikti skubią operaciją dėl ūminio kraujavimo iš virškinimo trakto.

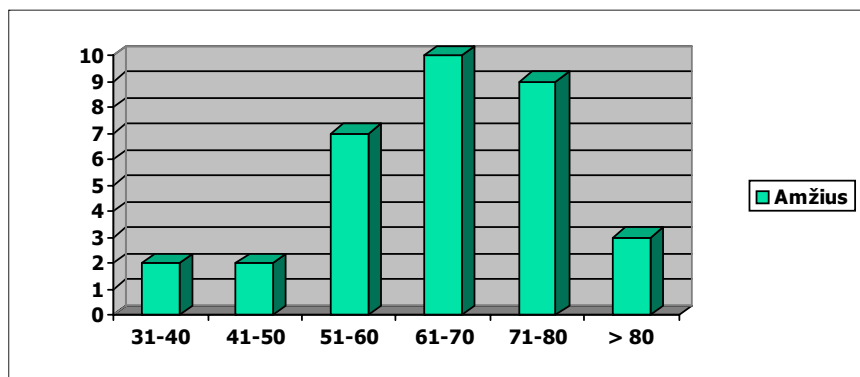
Esant skrandžio GIST atliktos tokios operacijos: 12 (36%) – naviko pašalinimas (eksicizija) laparotomijos būdu, 4 (12%) – naviko pašalinimas laparoskopu, 1 (3%) – skrandžio rezekcija Billroth-1 metodu, 1 (3%) – gastrektomija su splenektomija ir kasos uodegos rezekcija. Esant kitų lokalizacijų GIST, atliktos šios operacijos: 12 (36%) pacientų – segmentinės žarnų rezekcijos, 1 (3%) – priekinė tiesiosios žarnos rezekcija, 2 (6%) – užpilvaplėvinio tarpo ir taukinės GIST ekstirpacijos.

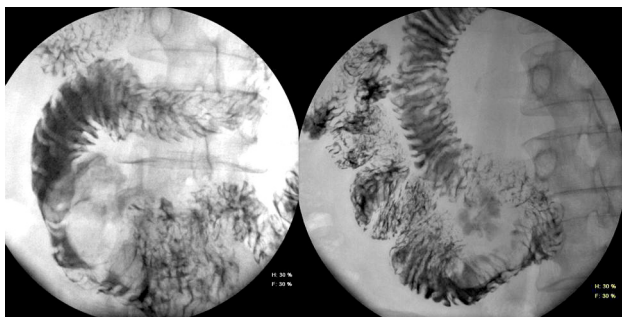
Nustatytos šios pooperacinės komplikacijos: žaizdos supūliavimas – 2 (6%), pilvo ertmės infiltratas – 2 (6%), pneumonija – 1 (3%). Po operacijos mirė 1 (3%) pacientas. Šis 85 metų amžiaus vyras operuotas skubos tvarka įtarus kraujavimą į pilvaplėvės ertmę po didelio naviko biopsijos, atliktos kontroliuojant sonoskopu; 20 cm navikas sėkmingai pašalintas atliekant priekinę tiesiosios žarnos rezekciją, tačiau ligonis mirė antrą pooperacinę parą dėl gretutinės ligos.

Piktybinis GIST diagnozuotas 9 (27%) ligoniams. Po operacijos pacientai VUL Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre stebimi pagal jau minėtas ESMO rekomendacijas. Chemoterapija netaikyta nė vienam ligoniui.

Klinikinis atvejis

Aprašysime mūsų klinikoje pasitaikiusį atvejį, kuris puikiai iliustruoja GIST klinikos įvairovę ir sudėtingą diagnostiką. 54 metų pacientei daugiau kaip 10 metų epizodiškai pasirodydavo juodos išmatos, pastaraisiais metais – maždaug du kartus per mėnesį, skundėsi bendru silpnumu. Daug kartų gydyta chirurgijos bei terapijos skyriuose, tačiau kraujavimo priežas-

**1 pav.** Ligonų pasiskirstymas pagal amžių (metais)



2 pav. Rentgenokontrastinis žarnyno tyrimas – prisipildymo defektas plonosios žarnos kilpoje



3 pav. Hipervaskuliarizuotas darinys (angiografinis vaizdas)



4 pav. Plonosios žarnos stromos navikas

tis nenustatyta. Objektīvūs duomenys: pilvas kiek išsipūtęs, palpuojant minkštas, neskausmingas. *Per rectum* – juodos išmatos. Kraujo tyrimas – I laipsnio anemija (Hb – 96 g/l, Hct – 0,28), ENG (pagal Westergreną) – 20 mm/h. Atlikti instrumentiniai tyrimai: EFGDS – patologijos nerasta; pilvo organų bei inkstų sonoskopija – patologijos nerasta, rentgenokontrastinis žarnyno tyrimas – matomas prisipildymo defektas plonosios žarnos kilpoje (2 pav.).

Selektyvinė *a. mesenterica superior* arteriografija parodė hipervaskuliarizuotą darinį tuščiosios žarnos dalyje su plačiomis maitinančiomis ir drenuojančiomis kraujagyslėmis (3 pav.)

Planinės operacijos metu antroje tuščiosios žarnos kilpoje rastas standus, stambiai grublėtas, 3,5 cm dydžio, spindį deformuojantis, išopėjęs navikas (4 pav.). Atlikta plonosios žarnos rezekcija, pašalinta apie 15 cm ilgio plonosios žarnos dalis, apimant ir sveikus audinius. Pjūvyje – navikas su kalcifikacijos židiniiais, gleivinėje – 0,5 × 0,5 cm dydžio išopėjimas (5 pav.). Pooperacinė patloginė histologinė diagnozė: plonosios žarnos GIST; agresyvios biologinės elgsenos tikimybė maža: dydis >2 cm, bet <5 cm; mitozinis aktyvumas <5/50-yje didelio padidėjimo regos laukų. Pooperacinis laikotarpis buvo sklandus, be komplikacijų. Pacientė stebima 18 mėn., naviko atsinaujinimo požymių nėra.



5 pav. Plonosios žarnos išopėjęs stromos navikas: pooperacinis makropreparatas

Išvados

GIST – tai dažniausias neepitelinės kilmės virškinimo trakto navikas, pasižymintis įvairia klinika, polinkiu metastazuoti, supiktybėti ir recidyvuoti. Diagnozuojamas endoskopinių arba radiologinių tyrimų būdu, patvirtinamas atlikus histologinį ir imunohistocheminį ištyrimą. Pagrindinis diagnostikos būdas – kontrastinė KT. Operuojami turėtų būti visi, net ir mažesni kaip 2 cm dydžio GIST. Operacinis

metodas pasirenkamas atsižvelgiant į pirminio naviko dydį: mažesni kaip 5 cm skrandžio navikai šalinami laparoskopiskai, didesni – atliekant laparotomiją. Principas – naviko pašalinimas apimant sveikus audinius. Esant išplitusiam nerezekuojamam ar metastaziniam GIST, taikoma chemoterapija imatinibu. Po operacijos pacientas stebimas – tam tikrais laiko tarpais kartojama kontrastinė KT pagal piktybiškumo riziką.

LITERATŪRA

1. Yano H, Kimura Y, Iwasawa T, Takemoto H, Imasato M, Monden T, Okamoto Sh. Hand-assisted laparoscopic surgery for a large gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Gastric cancer* 2005; 8: 186–192.
2. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui Sh, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol* 2005; 40: 775–780.
3. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, Ueda K, Ishida K, Naka T, Ono K, Yamaue H. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2006; 30: 28–35.
4. Nowain A, Bhakta H, Pais Sh, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20: 818–824.
5. Plečkaitis M, Mickys U, Rimkevičius A. Gastrointestinal stromal tumors: the present attitude and diagnostics. *Lithuanian Surgery* 2005; 3(3): 176–183.
6. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Ritche M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendorn PCW, Joensuu H, Le Cesne A, Mac Clure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, Van Glabbeke M, Van Oosterm A, Demetri GD. Consensus meeting for management of gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Oncology* 2005; 16: 566–578.
7. Otani Y, Kitajima M. Laparoscopic surgery for GIST. *Gastric Cancer* 2005; 8: 135–136.
8. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson I. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-Imatinib era. *Surg* 2005; 75: 165–172.
9. Lunevičius R. Upper gastrointestinal stromal tumors: changes in definition and terms. *Lithuanian Surgery* 2003; 1 (1): 6–11.
10. Blanke Ch. GIST: not just surgeons anymore. *World J Surg* 2005; 29: 362.
11. Nakagawa M, Akasaka Y, Kanai T, Takabayashi T, Miyazawa N. Clinicopathological and immunohistochemical features of extragastrointestinal stromal tumors: report of two cases. *Surg Today* 2005; 35: 336–340.
12. Fletcher Christopher DM et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33 (5): 459–465.
13. Arici C, Dincer D, Gurkan A, Dinckan A, Mesci A, Ogunc G. Mesenchymale stromatumoren des magens: retrospektive analyse von 9 patienten. *Chir gastroenterol* 2005; 21: 285–288.
14. Ke ZW, Zheng ChZh, Hu MG, Chen DL. Laparoscopic resection of submucosal tumor on posterior wall of gastric fundus. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2850–2853.

Gauta: 2006-02-28

Priimta spaudai: 2006-04-10