

Virškinimo trakto stromos navikų chirurginio gydymo principai*

Principles of surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors

Raimundas Lunevičius¹, Michitaka Fujiwara², Juozas Stanaitis¹

¹ *Vilniaus universiteto Bendrosios ir plastinės chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos klinika, Šiltnamių g. 29, LT-04130*

² *Nagojos universitetas, 2-asis chirurgijos skyrius, Endoskopinės chirurgijos centras, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japonija*
El. paštas: rlunevichus@yahoo.com

¹ *Vilnius University, Clinic of General and Plastic Surgery, Orthopedics and Trauma Surgery, Šiltnamių str. 29, LT-04130 Vilnius, Lithuania*

² *Nagoya University, 2nd Department of Surgery, Section of Endoscopic Surgery, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japan*
E-mail: rlunevichus@yahoo.com

Įvadas / tikslas

Chirurginis gydymas yra pagrindinis siekiant išgydyti virškinimo trakto stromos navikais sergančius ligonius. Straipsnio tikslas – apibūdinti šios ligos chirurginio gydymo indikacijas, principus ir vėlyvus rezultatus.

Apžvalga

Kertiniai klausimai, į kuriuos turi atsakyti klinicistas siekdamas nustatyti GIST chirurginio gydymo indikacijas, yra tokie: (i) ar tai pirminis lokalus chirurgiškai radikaliai pašalinamas GIST; jei taip – tai yra indikacija operuoti visais atvejais; (ii) ar tai yra lokaliai ar atokiai išplitęs GIST (kai naviko radikalaus pašalinimo galimybės yra labai ribotos arba jų nėra); jei taip – tai yra indikacija skirti neoadjuvantinę terapiją imatinibo mezilatu. Tokiu atveju chirurginio gydymo galimybės iš naujo vertinamos praėjus 3, 6, 9 mėn. ir daugiau nuo nepertraukiamo gydymo vaistais pradžios. Tai lemia naviko atsakas į gydymą vaistais. Virškinimo trakto stromos naviko operacijos tikslas – visiškas naviko pašalinimas apimant nepažeistus audinius. Atstumas nuo naviko kraštų turi būti ne mažesnis kaip 1–2 cm. Sisteminė sritinė limfadenektomija nedaroma arba daroma labai retai, tai yra tais atvejais, kai yra metastazių sritiniuose limfmazgiuose. Nustačius recidyvinį ar metastazavusį virškinimo trakto stromos naviką, klinicistui keliami tokie uždaviniai: pirma, išsiaiškinti chirurginės rezekcijos

* 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.

galimybes; antra, pagrįsti imatinibo mezilato skyrimo būtinumą. GIST dvinaris skirstymas į mažo piktybiškumo ir didelio piktybiškumo navikus kliniciškai yra priimtinas.

Išvada

Siekiant pagerinti GIST gydymo rezultatus, būtini tolesni aktyvūs GIST diagnostikos ir gydymo tyrimai.

Reikšminiai žodžiai: virškinimo trakto stromos navikai (GIST), chirurginis gydymas, imatinibo mezilatas

Background / objective

Surgical resection is the main choice of reliable recovery for GIST patients. The purpose of the article is as follows: to define indications for surgery, the principles of operations due to GIST, and late follow-up results.

Review

Most important points in defining indications for surgery are the following: (i) is it a primary localized resectable GIST? If yes, it is an absolute indication for surgery; (ii) is it a locally or distantly outspread GIST when the possibilities of surgical resection are very restricted or there are no them; if yes, it is an indication for neoadjuvant imatinib mesylate therapy. There is a need for re-consideration of indications for surgery after 3, 6, 9 and more months after permanent neoadjuvant therapy, depending on response of the tumor to medication. An operation should be aimed to perform complete *en block* removal of the tumor and the surrounding 1–2 cm length of tissue. A systematic regional lymphadenectomy is not recommended routinely. It is warranted only for evident regional nodal involvement. In case of a recurrent or metastatic disease, there is a necessity to determine the following: first, are there still any possibilities for surgical resection; second, to motivate the necessity for imatinib mesylate therapy. Binary categorization of GIST into low and high malignant potential tumors is acceptable to clinicians.

Conclusion

To optimize results of GIST management, a further active research and consensus are needed.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors (GIST), surgery, imatinib mesylate

Įvadas

Pripažinus imatinibo mezilato (*Glivec*) teigiamą reikšmę gydant didelio piktybiškumo išplitusius virškinimo trakto stromos navikus (angl. *Gastrointestinal tract stromal tumors*, GIST), kompleksinis gydymas tapo įprastine klinicine ir moksline praktika universitetiniuose ir onkologijos centruose. Kiekvieno gydymo būdo indikacijos ir vieta yra nurodomi gydymo algoritmuose. Minėtini šie:

1. *National Comprehensive Cancer Network Sarcoma Guidelines* (skyrius „GIST“, 2005 metai) (<http://www.nccn.com>). Tai penkių algoritmų rinkinys, kuriuo apibūdinami ištyrimo principai ir gydymo taktika pagal penkis tyrimo ir gydymo etapus: pradinio ištyrimo, pradinio gydymo, tolesnio gydymo, pooperacinio gydymo, progresuojančios ligos [1].
2. *European Consensus Conference Recommendations* (Lugano, 2004) [2].

3. Ženevos universiteto ligoninės algoritmas (<http://www.smw.ch>) [3].

Tačiau būtina pabrėžti, kad chirurginis gydymas – naviko pašalinimas – yra pagrindinis tiek gydant neišplitusiu, tiek išplitusiu (esant galimybėms) virškinimo trakto stromos naviku sergančius pacientus [1–3]. Pastaruoju atveju nėra paprasta atsakyti į klausimus, kada operuoti, kaip operuoti, ką daryti ir ko tikėtis po operacijos. Darbo tikslas – remiantis selektyviai atrinktais straipsniais šia tema, apibūdinti GIST chirurginio gydymo indikacijas, principus ir vėlyvuosius rezultatus.

Priešoperacinė biopsija

Aiškiaus susitarimo šiuo klausimu nėra. Įprastai priešoperacinė endoskopinė ar perkutaninė biopsija neatliekama dėl naviko išsivystymo ir kraujavimo rizikos. Ji rekomenduojama tokiais atvejais [1, 2, 4]:

- dėl naviko – labai tikėtino GIST – nerezektabilumo ligonis tampa kandidatu skirti neoadjuvantinį gydymą imatinibo mezilatu, arba jį įtraukiant į klinikinį tyrimą arba ne; abiem atvejais būtina GIST verifikacija;
- didelė kitos histogenezės naviko, pavyzdžiui, limfomos, tikimybė (t. y. diferenciacijai).

Endoskopijos metu nustačius besimptomius pogleivio navikus, gana dažnai pasitaikančius vyresnio amžiaus ligoniams (teigiama, kad kas antram ≥ 50 metų amžiaus), morfologinė jų verifikacija išlieka problemiška, nes *a priori* vertinti, kad kiekvienas virškinimo trakto pogleivio navikas yra GIST (o tai reiškia sarkomą), negalima. Siūlymas tokiais atvejais atlikti aspiracinę punkciją plona adata, įvertinti ląstelių bloką imunohistochemiškai ir elektroniniu mikroskopiju yra pagrįstas [5]. Tiesa, tam turi būti tinkamos klinikinės, radiologinės ir patologinio tyrimo sąlygos, pavyzdžiui, galimybė atlikti endoskopinę sonoskopiją ir kontrastinę kompiuterinę tomografiją, jei pogleivio navikas nustatytas skrandyje ar dvylikapirštėje žarnoje, ar magnetinio rezonanso tomografiją, jei pogleivio navikas diagnozuojamas tiesiojoje žarnoje [2]. Pabrėžiama, jog virškinimo trakto stromos navikai pasižymi didele morfologine įvairove [5, 6–9]. Tačiau vien tik matomas branduolių pleomorfizmas retai turi ryšį su galimybe supiktybėti [5].

Chirurginio gydymo indikacijos

Kertiniai klausimai, į kuriuos turi atsakyti klinicistas siekdamas nustatyti GIST chirurginio gydymo indikacijas, yra tokie [1, 2, 10, 11]:

- ar tai pirminis lokalus chirurgiškai radikaliai pašalinamas GIST; jei taip – tai yra indikacija operuoti visais atvejais;
- ar tai išplitęs GIST – lokaliai / atokiai, t. y. kai radikalaus GIST pašalinimo galimybės yra labai ribotos arba jų nėra; jei taip – tai yra indikacija skirti neoadjuvantinę terapiją imatinibo mezilatu. Chirurginio gydymo galimybės iš naujo vertinamos praėjus 3, 6, 9 ir daugiau mėnesių nuo nepertraukiamo gydymo vaistais.

Nustačius pirminį GIST išsiaiškinama, ar nėra atokių metastazių, pirmiausia kepenyse ir pilvaplėvėje. Jų randama dažnai: sinchroniniai navikai (metastazės)

nustatomos apie 15% ligonių, pirminio naviko invazija į šalia esančius organus ir audinius – <40% ligonių. Radikaliai pašalinti GIST galima apie 80% ligonių [3, 7].

Aktualios problemos:

- GIST verifikacija;
- stemplės ir kai kurių tiesiosios žarnos mažų, t. y. mažo piktybiškumo, GIST (≤ 2 cm) gydymo ar aktyvaus stebėjimo taktikos pasirinktis (dėl didelės apimties operacijų rizikos; išimtis – transanalinės endoskopinės tiesiosios žarnos operacijos);
- mažų matmenų (≤ 2 cm) besimptomų pogleivio navikų chirurginio gydymo pagrįstumas, jei ligoniai vyresni (nesant galimybių verifikuoti GIST).

Operacijos principai

Virškinimo trakto stromos naviko operacijos tikslas – visiškas naviko pašalinimas apimant ir jo nepažeistus audinius [2, 3, 7, 11]. Atstumas nuo naviko kraštų turi būti ne mažesnis kaip 1–2 cm. Sistemine sritinė limfadenektomija nedaroma arba daroma labai retai, tai yra tais atvejais, kai yra metastazių sritiniuose limfmazgiuose. Kalbant apie mezenchiminės kilmės navikus, tarp jų ir GIST, epitelinės kilmės piktybinių navikų (karcinomų) klasifikacijos netaikomos, o operacijų radikalumą apibrėžiantys terminai nėra būtini (angl. *Dissection D0, D1, D1+ α , D1+ β , D2, D3; Curability A, B, C; Resectability R0, R1, R2*).

Kraštinė rezekcija (angl. *wedge resection*) arba segmentinė rezekcija yra adekvačios operacijos. Proksimalinė skrandžio rezekcija, distalinė skrandžio rezekcija yra skrandžio segmentinių rezekcijų pavyzdžiai. Jų pasirinktį lemia GIST lokalizacija.

Operacijos atliekamos padarius laparotomiją arba laparoskopiniu būdu. Laparoskopinė skrandžio operacija rekomenduojama, jei skrandžio stromos navikas ne didesnis kaip 2 cm. Yra pagrįstų nuomonių, kad tokia operacija gali būti daroma, jei GIST ≤ 5 cm (Nagojos universiteto patirtis, su kuria supažindinta mokslinėje praktinėje konferencijoje Vilniuje 2006 m. sausio 20 d.). Laparoskopinė operacija gali būti atliekama nustačius ≤ 2 cm dydžio naviką ir dvylikapirštėje žarnoje. Jei dvylikapirštės žarnos GIST

yra didelių matmenų, reikia atlikti laparotomiją ir didelės apimties kompleksinę rezekcinę operaciją (imtinai iki pankreatoduodeninės rezekcijos). Plati rezekcinė operacija gali būti atliekama ir tiems ligoniams, kuriems GIST nustatytas stemplėje ar tiesiojoje žarnoje. Ekstraintestininių GIST atvejais (taukinė, pasaitas, užpildvaplėvinio tarpo audiniai) operacijos principas vienodas – navikas pašalinamas apimant ir sveikus audinius. Operacijos apimtį lemia naviko vieta. Bendra visoms tokio pobūdžio operacijoms yra tai, kad reikia vengti naviką dengiančios kapsulės pažeidimo.

Skubus histologinis pašalinto preparato įvertinimas operacijos metu

Tam tikrais atvejais klinicisto sprendimu (abejojant dėl operacijos radikalumo) pašalintas preparatas skubos tvarka turėtų būti įvertinamas histologo. Gavus patvirtinimą, jog mezenchiminės kilmės navikas pašalintas apimant sveikus audinius, operacija baigiama. Patvirtinus, jog pašalintas mezenchiminės kilmės navikas, bet abejojant rezekcinės operacijos radikalumu, sprendžiama dėl rezekcijos tikslingumo ir būdo. Tačiau, jei patologas patvirtina ar įtaria adenokarcinomos diagnozę, tai operacijos apimtis plečiama pagal įprastus du epitelinės kilmės piktybinių navikų chirurginio gydymo principus: pirminio naviko radikalus šalinimas + sisteminė sritinė limfadenektomija (pvz., D1, D1+ α , D1+ β , D1 ir didesnės apimties dalinė D2, visiška D2, visiška D2 ir dalinė D3, visiška D3; tai labai naviko išplitimo ypatumai) [12,13].

Galutinis GIST įvertinimas atliekamas remiantis 2002 metų sutarimo teiginiais [9].

Išgyvenamumas pašalinus pirminį GIST

Vienas iš veiksnių, lemiančių penkerių metų išgyvenamumą, nesant ligos atkryčio (angl. *recurrence free survival, disease free survival, cancer free survival*), yra GIST dydis. Kai pašalinamas <5 cm dydžio navikas, šis rodiklis siekia 75%, pašalinus 5–10 cm dydžio naviką – 60%, pašalinus didesnę nei 10 cm dydžio naviką – 30%. Tačiau bendras išgyvenamumas (*overall survival*) po pirminio GIST pašalinimo yra mažesnis. Jo priklausomybė nuo GIST dydžio yra tokia: kai paša-

linamas <5 cm dydžio navikas – šis rodiklis siekia 70%, pašalinus 5–10 cm dydžio naviką – 50%, pašalinus didesnę nei 10 cm dydžio naviką – 20% [3, 6, 8].

GIST piktybiškumas yra kitas veiksnys, lemiantis gydymo sėkmę. Suskirsčius visus GIST į didelio piktybiškumo ir mažo piktybiškumo, paaiškėjo, kad po radikalaus didelio piktybiškumo GIST operacijos bendras 5 metų išgyvenamumas yra tik 10%, o atlikus radikalią mažo piktybiškumo GIST operaciją – 95%. Bendras 5 metų išgyvenamumas visoje GIST sergančių ir radikaliai operuotų ligonių grupėje, neskirstant nei pagal naviko dydį, nei pagal jo piktybiškumą, – 50–65% [3].

Recidyvinio ir metastazinio GIST chirurginio gydymo galimybės

Nurodoma, kad >50% visų GIST yra lokaliai išplitę, recidyviniai ar metastaziniai, o po pirminio radikalaus GIST pašalinimo recidyviniai ar metastaziniai navikai diagnozuojami 40–90% ligonių [4]. Dažniausiai tai pasitaiko ligoniams, sergantiems didelio piktybiškumo GIST. Vidutinis laikas iki ligos atkryčio pasireiškimo – 7–24 mėnesiai. Recidyvinių GIST nebus tik 10% pacientų, dažniausiai sergančių mažo piktybiškumo virškinimo trakto stromos navikais [3, 4].

Diagnozavus recidyvinį ar metastazavusį virškinimo trakto stromos naviką, klinicistui keliami tokie uždaviniai:

- nustatyti, ar yra chirurginės rezekcijos galimybės,
- pagrįsti būtinumą skirti imatinibo mezilato.

Šiuolaikinis pasirinkimas nesant radikalaus chirurginės rezekcijos galimybės – neoadjuvantinė arba adjuvantinė terapija imatinibo mezilatu. 400 mg geriamojo imatinibo mezilato dozė laikoma standartinė. Tyrimai, kuriais įvertinama didesnė dozė (800 mg), dar tebevyksta. Nuolat skiriant imatinibo mezilatą nustatyta [10]:

- dalinis teigiamas atsakas – 83%,
- naviko regresija – iki 50%,
- teigiamo atsako trukmė – apie 12 mėn.,
- optimalus laikas operacijai, jei konstatuojama naviko ar navikų regresija – 3–6 mėn.,
- reprogresija dėl antrinių KIT mutacijų.

Tradicinė citotoksinė terapija (doksorubicinu, ifosfamidu, mitomicinu, cisplatina) yra neveiksminga [4].

Recidyvinio ar metastazinio GIST chirurginio gydymo indikacijos yra dvi:

1. Lokalus virškinimo trakto arba lokalus peritoninis recidyvinis navikas (rezektabilumas – apie 50%).
2. Naviko metastazė ar kelios lokaliaios metastazės kepenyse, kai galima atlikti kepenų rezekcinę operaciją. Pirmenybė teikiama neanatominei kepenų rezekcijai. Penkerių metų išgyvenamumas po lokalių kepenų metastazių pašalinimo – apie 30%. Iš viso metastazių kepenyse atsiranda apie 30% ligonių.

Dėl sunkios ligonio būklės negalint atlikti kepenų rezekcinės operacijos, gali būti skiriama GIST metastazės radiodažninė termodestrukcija arba selektyvi kepenų arterijos embolizacija. Vis dėlto šie gydymo metodai išlieka diskusijos objektas, nes jų nauda dar nėra aiškiai įrodyta [2].

Stebėjimas po pirminio naviko chirurginio pašalinimo

Didelės ir vidutinės rizikos atveju (kai GIST dydis >5 cm arba esant mitozės indeksui >5/50) rekomenduojama tokia stebėjimo schema:

- pirmieji treji metai – kompiuterinė tomografija (KT) kas 3–4 mėn.;

- ketvirtieji ir penktieji metai – KT kas 6 mėn.;
- nuo šeštųjų metų – KT kartą per metus.

Mažos ir labai mažos rizikos atveju (kai GIST dydis <5 cm arba esant mitozės indeksui <5/50) sutarimo dėl stebėjimo schemų nėra. Vienas iš galimų stebėjimo schemos variantų yra toks: KT kas 6 mėn. penkerius metus.

Šias keturias rizikos grupes galima skirstyti ir dvinariniu principu – į didelio piktybiškumo GIST ir mažo piktybiškumo GIST [3]. Klinikistui toks skirstymas yra priimtinas.

Išvados

1. Įtarus GIST turi būti atliekama chirurginė rezekcija apimant sveikus audinius (1–2 cm); sisteminė sritinė limfadenektomija nėra būtina kiekvienos operacijos dalis.
2. Kadangi chirurginis GIST pašalinimas yra pagrindinis gydymo būdas, jo galimybės turi būti įvertinamos kiekvieno lokalaus recidyvinio ar metastazinio GIST atveju, tiek prieš skiriant imatinibą, tiek po gydymo kurso.
3. GIST dvinaris suskirstymas į mažo piktybiškumo ir didelio piktybiškumo navikus klinikistui yra priimtinas.
4. Siekiant pagerinti GIST gydymo rezultatus, būtina toliau aktyviai tirti GIST diagnostiką ir gydymą.

LITERATŪRA

1. National Comprehensive Cancer Network Sarcoma Guidelines. GIST, 2005; <http://www.nccn.com>
2. Blay JY, Bonvatol S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn 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 Oosterom A, Demetri GD. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20–21 March 2004, under auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 566–578.
3. Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 145–153.
4. DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a

tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 831–839.

5. Tamiolakis DJ, Venizelos ID, Cheva AD, Lambropoulou MC, Nikolaidou SA, Jivannakis TE, Tzatzairis TC, Gaitanidis CS, Papadopoulos NE. Fine needle aspiration cytology diagnosis of gastrointestinal stromal tumors utilizing scanning electron microscopy. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(2): 117–122.

6. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 15; 20(18): 3898–3905.

7. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic beha-

rior, and management. *Annals of Surgical Oncology* 2000; 7(9): 700–712.

8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of Surgery* 2000; 231(1): 51–58.

9. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–465.

10. Loughrey MB, Mitchell C, Mann GB, Michael M, Wa-

ring PM. Gastrointestinal stromal tumour treated with neoadjuvant imatinib. *J Clin Pathol* 2005 Jul; 58(7): 779–781.

11. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Annals of Surgical Oncology* 2001; 8(1): 50–59.

12. Japanese gastric cancer association. Japanese classification of gastric carcinoma – 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10–24.

13. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002; 5: 1–5.

Gauta: 2005-03-10

Priimta spaudai: 2005-04-20