

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Gastrointestinális Stromális Tumorok (GIST)

Készítette: A Sebészeti Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció

A Gastrointestinális stromális tumorok lágyszöveti szarkómák, melyek a gastrointesztinális traktus mezenchimális szövetéből fejlődnek ki. A leggyakoribb nem epiteliális mesenchimális tumorok

1.1. Kiváltó tényezők

Egyelőre nincs olyan környezeti faktor, amivel a GIST kialakulását összefüggésbe hozták volna. Háttérben az öröklődés szerepe sem merült fel. Egyes adatok azt mutatják, hogy GIST-es betegekben az egyéb gastrointestinális daganatok előfordulása gyakoribb a normál populációnál, ennek oka ismeretlen.

2. Panaszok, tünetek, általános jellemzők

A panaszok és tünetek nem specifikusak, elsősorban a daganat méretétől és lokalizációjától függenek. Leggyakoribb tünet a hasi diszkomfort, hasi fájdalom. Az esetek felében gastrointestinális vérzéssel hívja fel magára a figyelmet a daganat, 10-30%-ban gastrointestinális obstrukció tünete miatt kerül a beteg orvoshoz és az esetek kb. 20%-a tünetmentes, ezekre más okból végzett ultrahang, CT vagy exploratív laparotómia derít fényt.

2. A betegség leírása

2.1. Érintett szervrendszerek

Tekintettel arra, hogy a GIST a gastrointestinális pacemaker Cajal sejttel közös ősből fejlődik a gastrointestinális tractus bármely részén keletkezhet. Leggyakoribb a gyomorban majd a vékonybélben, ritkább a rectumban, mesenteriumban, nyelőcsőben, colonban. Áttétet elsősorban a májba, és a peritoneumra ad, ritkábban nyirokcsomókba, tüdőbe, csontokba.

2.2. Genetikai háttér

Családi halmozódást egyelőre nem mutattak ki GIST esetén, így általánosan elmondható hogy a GIS tumor sporadicusan keletkezik valamely szomatikus mutáció(k) talaján. A leggyakoribb mutáció, mely a GIST hisztológiai diagnózisának majdhogynem sine qua non-jává vált a c-kit gént érinti. A c-kit gén terméke a KIT fehérje egy transzmembrán receptor-tirozinkináz molekula. Számos c-kit mutációt írtak le GIS tumorokban, melyek abban egyformák, hogy mind a c-kit molekula korlátlan aktivációjához vezetnek. A GIS tumorok 92%-ban van jelen a KIT fehérjét aktiváló c-kit mutáció. A c-kit mutáció a GIS tumorigenezis korai lépése. Számos citogenetikai abnormalitást írtak még le GIS tumorokban, ezek száma nagyobb az invazív, még nagyobb a metasztatizáló tumorokban, nagyrészt azonban még tisztázatlan mely gének sérülnek illetve aktiválódnak GIST kialakulása során.

2.3. *Epidemiológia Magyarországon*

A GIST ritka daganat. Legpontosabb adatok Svédországról állnak rendelkezésre, ahol az incidencia 14,5 új eset /év/1.000.000 lakos, a prevalencia 129/1.000.000 lakos. Magyarországi adatok csak becsülhetők, az összes gastrointestinalis daganatok 0,2-1 %-át teszik ki a gastrointestinalis stromális tumorok. A betegség közölt letalitása az adatbázis típusától függ. Amelyek csak malignitásra jellemző viselkedést mutató daganatokkal foglalkoznak 28-54%-os vagy rosszabb 5 éves túlélésről számolnak be. Ahol a kis méretű incidentálisan felfedezett daganatokat is tartalmazza a felmérés 70% feletti az 5 éves túlélés.

2.4. *Jellemző életkor*

Előfordulás 40-80 éves (átlag 58) életkorra jellemző. A metasztatizáló illetve priméren multiplex esetek életkora fiatalabb.

2.5. *Jellemző nem*

A férfi nő arány 1-1,7:1. Megint csak jellemzően különböznek a teljes adatbázisok a metasztatikus és vagy kiújult daganatokat feldolgozó adatoktól, az előbbieken 1:1, az utóbbiakban 1,26-1,7:1 arányokat ismertetve, ami arra utalhat, hogy férfiakban rosszabb indulatú ez a betegség. A legmegbízhatóbbnak tűnő friss adat egy svéd populáció-alapú felmérés 1:1 férfi : nő arányt ismertet.

II. Diagnózis

1. Anamnézis

Az anamnesztikus adatokban nincs olyan jellemző korábbi betegség, gyógyszereszedés, ártalmas expozíció, ami GIST kialakulásával összefüggésbe hozható. A panaszok gasztrointesztinális panaszok, melyek nem GIST-re specifikusak, hanem elsősorban a daganat lokalizációjára. Hasi diszkomfort érzést, fájdalmat elsősorban a gyomorban, mesenteriumban, vékonybélben található daganatok okoznak. Nagy méret esetén a beteg panaszolhatja a has méretbeli növekedését, táplálkozásakor jelentkezhet korai teltségérzet. Gastrointestinalis vérzéssel a gyomorban, vékonybélben, végbélben növekedő GIS tumorok jelentkezhetnek, előbbiek hemateméssal, melenával, utóbbiak hematokéziával. Elsősorban a vékonybélben ülő daganatok subileuszos, ileuszos panaszokat okozhatnak, akár sürgős műtétre is szorulhatnak. A rectum daganatai székelési ingerrel illetve inkomplett evacuatio érzését okozhatják. Az esetek nem elhanyagolható része teljesen panaszmentes, ezek véletlenül, rutin hasi ultrahang vizsgálat, vagy más okból végzett hasi műtét kapcsán kerülnek felfedezésre.

2. Fizikális vizsgálatok

Fizikális vizsgálatnál a nagy méretű daganat esetleg tapintható. Obstruáló daganatnál mechanikus ileus fizikális jelei észlelhetők. Rectum daganat digitális vizsgálatnál kemény, sima felszínű kerek terimeként írható le.

3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

Nincs GIST-re specifikus laboratóriumi eltérés. Anémia vérző daganatnál jellemző vashiánnyal vagy anélkül. Kísérleti stádiumban van a szérumból a KIT és a KIT

ligand össejt-faktor kimutatása, nem elsősorban primer diagnosztikai célból, hanem az imatinib (Glivec) kezelés monitorozására.

3.2. *Képalkotó vizsgálatok*

Hasi UH vizsgálat kerek esetleg súlyzó alakú homogén, a nagyobb daganatoknál esetleges belső nekrozisok jelenlétekor inhomogén terimének írja le, a bélfalhoz való viszonyáról ritkán tud érdemben nyilatkozni, gyomorfallal elváltozás sokszor a máj és a gyomor között elhelyezkedőnek látszik, esetleg máj eredetűnek véli a vizsgáló.

Hasi CT vagy MRI vizsgálatokkal precízebben megadható az elhelyezkedés, méret, esetleges metasztázisok. Az imatinib (Glivec) hatását vizsgáló EORTC tanulmány kapcsán megállapították, hogy a GIST elsősorban perifériás, szolid elváltozás, jelentős kontrasztanyag halmozással és centrális nekrozissal. A metasztázisok elsősorban a májban találhatók, oválisak vagy kerek, élesen elhatárolódnak a májszövetből, centrumokban nekrozissal. MRI-n az áttétek T1 súlyozott felvételen alacsonyabb, T2 súlyozott képen magasabb intenzitásúak a májban. Nem találtak olyan radiomorfológiai jellemzőt, mely a GIST tumorokat elkülönítené más mezenchimális daganatoktól, így könnyítve meg a diagnózist.

3.3. *Endoscopia, biopszia*

Feltétlenül elvégzendő vizsgálat, ha a daganat a felső vagy alsó endoscopia számára elérhető helyen van. A GIST tumorokra jellemző, hogy intramuralis daganatok, a lumenbe domborodnak ugyan, de ép nyálkahártya borítja őket éppen ezért a biopsziás mintavétel nem könnyű és a szövettani vizsgálat gyakran csak ép nyálkahártyát igazol. Bizonyos méret felett a daganatok kifelé nyúlnak, ilyenkor áttörnek a nyálkahártyát és véreznek. A mintát – szemben a carcinomákkal – a fekélyből kell venni, akkor nagyobb eséllyel találjuk el a mezenchimális daganatot. A nyelőcső esetén az ép nyálkahártyával borított kis intramuralis daganatból nem szabad a biopsziát megkísérelni, mert a nyálkahártyát a daganathoz hegesíti és megnehezíti a későbbi sebészi enucleációt.

3.4. *Percutan biopszia*

Az endoscopiával nem elérhető (nem domborodik a lumenbe vagy a vékonybélre lokalizált) daganatok esetén felmerül a percutan mintavétel lehetősége, amit nem ritkán el is végeznek. Fontos, hogy azokban az esetekben, melyekben mindenképpen műtétre kerül sor (ilyen az esetek nagyobb része) ne végezzünk előzetes percutan mintavételt, mert a beteget feleslegesen tesszük ki tumor szóródásnak, ami a nagyobb, sokszor velős, széteső tumoroknál reális veszély.

3.5. *Szövettani vizsgálat*

A GIST diagnózisát a szövettani vizsgálat mondja ki. A fénymikroszkópia szokatlanul homogén daganatot mutat, orsósejtes, epitheloid sejtes vagy kevert morfológiával, nagyobb daganatokban nekrotikus részekkel. A szövettani vizsgálat része az immunhisztokémia, melynek segítségével elkülöníthető a többi gastrointestinalis mezenchimális daganattól (1. táblázat). A c-kit pozitívitas mezenchimális gastrointestinalis daganat esetén egyenlő a GIST diagnózisával, azonban a GIST tumorok 1-2%-a nem c-kit pozitív, ilyenkor a desmin és az S-100 expresszió hiánya segít. Szövettani vizsgálat szükséges a legfontosabb prognosztikus index, a Fletcher-féle rizikó felméréséhez is (2. táblázat), amely a méretet és a mitózis számot figyelembe véve – az összes vizsgált prognosztikus faktorok közül legmegbízhatóbban – jelzi a daganat viselkedését.

1. táblázat

	KIT	SMA	Desmin	S100	CD34
GIST	> 95%	30-40%	1-2%	5%	60-70%
Leiomyogén tumorok	-	+	+	-	10-15%
Neurogén tumorok	-	-	-	+	+

SMA (smooth muscle actin): simaizom aktin

2. táblázat

Fletcher féle rizikó	Méret	Mitózis szám
Nagyon alacsony rizikó	< 2 cm	< 5/50 HPF
Alacsony rizikó	2-5 cm	< 5/50 HPF
Közepes rizikó	< 5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	< 5/50 HPF
Magas rizikó	> 5 cm	> 5/50 HPF
	> 10 cm	Bármely mitózis szám
	Bármely méret	> 10/50 HPF

HPF (high power field): nagy nagyítású látómező

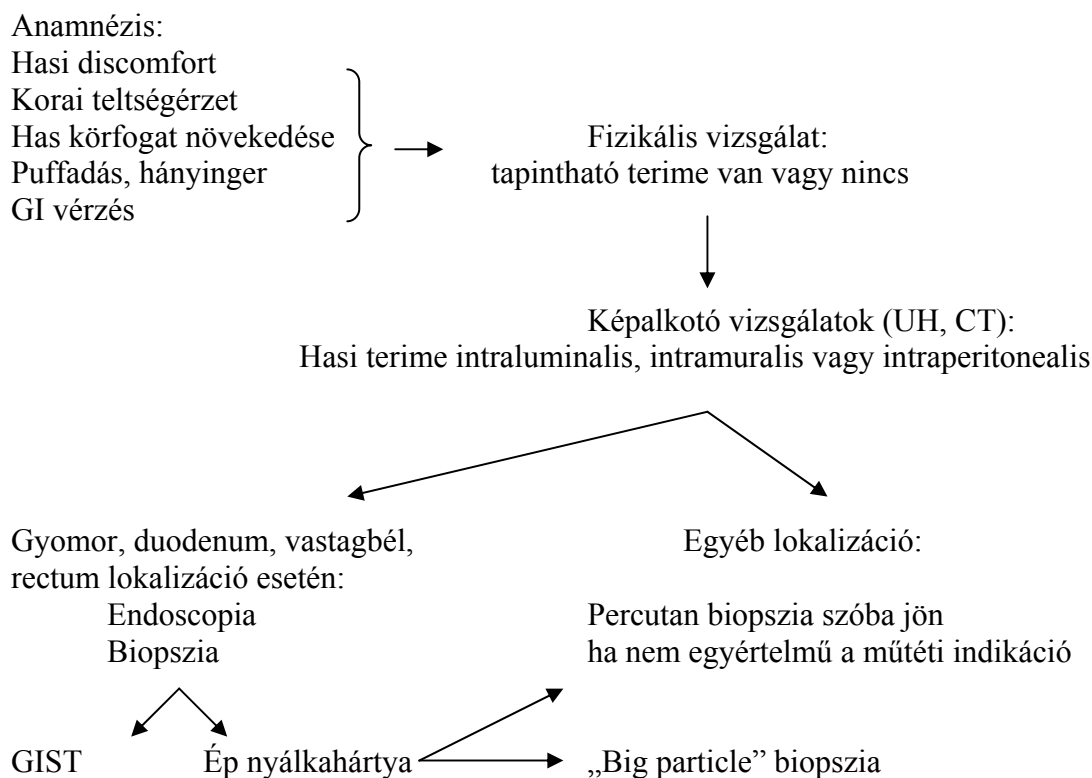
4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

Endosonographia: Az endoscopos ultrahang ideális vizsgálati módszer GIST diagnózisában, ahol elérhető. Ezzel a módszerrel nagy biztonsággal igazolható a daganat intramuralis volta.

5. Differenciál diagnosztika

A gastrointestinális stromális tumorokat elsősorban egyéb gastrointestinális daganatoktól kell elkülöníteni, ennek eszközei a képalkotó eljárások, endoscopia, biopszia és szövettani vizsgálat. A nyelőcsőben a GIST-et az annál gyakoribb leiomyomáktól kell elkülöníteni, gyomorban az adenomáktól, adenocarcinomáktól, vékonybélben a ritka egyéb tumorfélésegektől (adenocarcinoma, leiomyoma, melanoma, lipoma), rectumban is hasonló tumoroktól illetve prolapszusoktól. Heveny prezentáció esetén a gastrointestinális vérzés differenciál diagnosztikája illetve a bélelzáródás differenciál diagnosztikája mérvadó.

6. Diagnosztikai algoritmusok



III. Terápia

1. Nem gyógyszeres kezelés (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

A GIS tumoros beteg prognózisát életmódi tanácsokkal, diétával, egyéb nem gyógyszeres és nem sebészi kezelési modalitásokkal nem lehet befolyásolni. Ezek a gyógyszeres illetve sebészi kezeléshez történő alkalmazkodásban kapnak esetleg szerepet.

2. Gyógyszeres kezelés (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

2.1. Ajánlott gyógyszeres kezelés

A GIST kezelésében az elsődleges szerep a sebészetnek jut. Sebészileg nem eltávolítható, vagy sebészi kezelést követően kiújuló illetve metasztázáló daganatok esetén jön szóba más kezelés. A GIS tumorok nem sugár-érzékenyek és a közelmúltig nem volt olyan chemotherápiás szer sem, amely jelentősen befolyásolta a betegség kimenetelét. 2002-ben Demetri közölte a N Eng J Med-ben metasztaticus GIST jól reagáló esetét imatinib mesilát (Glivec) kezelésre. A korábban főképp leukémia kezelésére használt szert azóta számos GIST betegen alkalmazták, sikerrel. Imatinib (Glivec) kezelés elfogadott indikációja jelenleg a metastaticus vagy irreszekábilis GIST. Dózisa napi 400-600 mg imatinib mesilate (Glivec) per os. A kezelés hatására a betegek közel felében regresszió, 5%-ban komplett remisszió alakul ki és további 20%-ban megáll a progresszió és stabil betegség alakul ki. A gyógyszert a beteg élethosszig szedi, jó válasz esetén épp úgy, mintha időközben progresszió jelenne meg, ugyanis a gyógyszer elhagyása a daganat progresszióját jelentősen felgyorsítja. Reszekábilis tumorok kezelésére adjuváns formában (EORTC 64024, ACOSOG

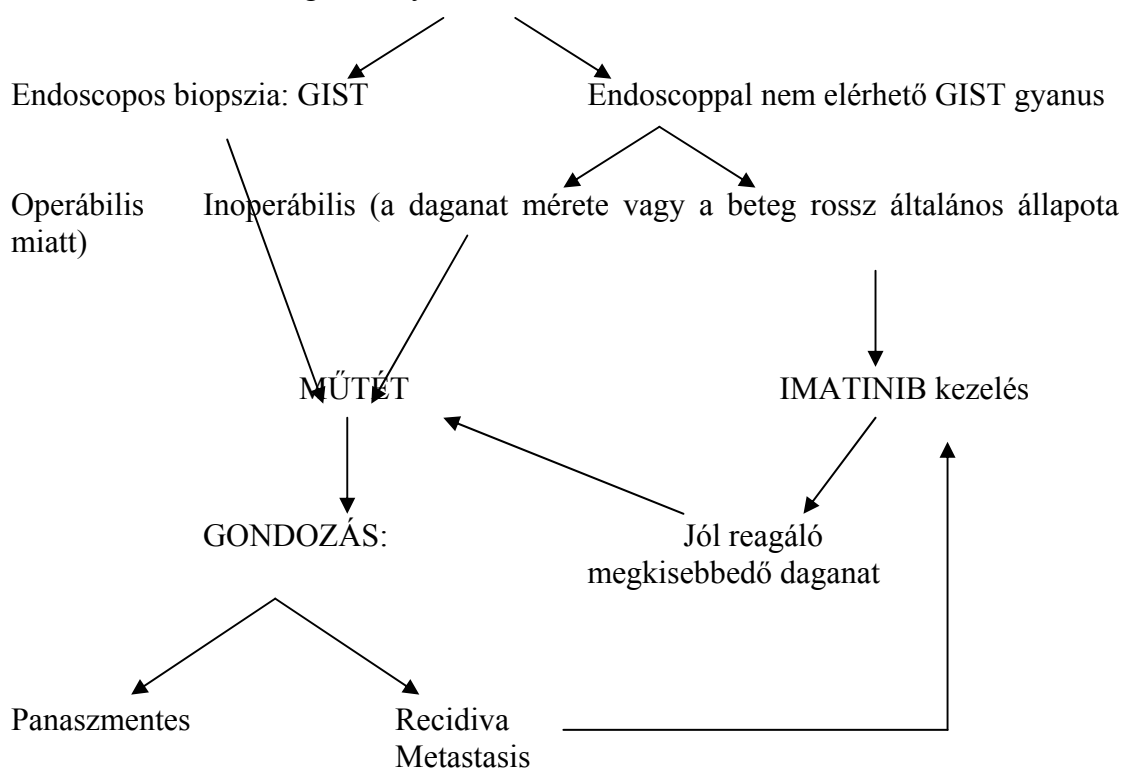
Z9000 és Z9001 tanulmány) valamint neoadjuváns formában (RTOG S0132) számos tanulmány folyik, ezek között placebo kontrollált is van, mely választ fog adni arra a kérdésre, hogy van-e értelme az imatinib adjuváns adásának R0 reszekált GIST eseteiben.

2.1.1. Toxicitás, mellékhatás

Eddigi tapasztalatok alapján a betegek az imatinib kezelést jól tolerálják. Leggyakoribb mellékhatások a hányinger és az oedema. Ritkábban jelentkezhetnek izomgörcsök, hasmenés, hányás.

2.2. Terápiás algoritmusok

Gastrointestinalis térfoglaló folyamat



3. Műtét

3.1. Sebészeti kezelés

A GIST kezelésében a sebészet a vezető szerep. Sikeres radikális sebészi eltávolítás esetén további kezelés nem, hanem a beteg követése ajánlott. Inoperabilitás, inkomplett reszekció vagy kiújulás esetén imatinib (Glivec) kezelés indokolt.

3.1.1. Műtéti indikáció

GIST diagnózisa egyet jelent a műtéti indikációval. Nem ritkán azonban a diagnózis a műtét utáni szövettani vizsgálatból derül ki: GIST-re gyanús gastrointestinalis térfoglalás is egyenlő a műtéti indikációval. Számos GIST miatt végzett műtét indikációját a daganat okozta szövődmény – ileusz, vérzés – képezi.

3.1.2. *Műtéti előkészítés*

A műtéti előkészítés nem specifikus GIST-re, hanem az adott szervre amelynek reszekciójával az eltávolítást tervezzük. Gyomor és vékonybél esetén kisebb, vastag és végbél reszekció tervénél nagyobb mennyiségű, nem exsikkáló hashajtót adunk a műtétet megelőző estén. Thrombo-embolia és ulcus elleni prevenciót alkalmazunk a perioperatív időszakban.

3.1.3. *Műtéti érzéstelenítés*

A műtétet – a nagy hasi műtéteknek megfelelően -intubációs narcosisban, relaxált betegen végezzük. A perioperatív fájdalomcsillapításban hatékony szerepet vállal az epidurális kanülön adott bucaïn-fentanyl koktél, ennek hiányában kábító fájdalomcsillapítók, non-steroidok stb. jönnek szóba.

3.1.4. *Műtét*

A műtét célja a GIS tumor széles reszekciója (R0 reszekció) megfelelő ép széllal. Gyomorban található daganat esetén ez a wedge reszekciótól a total gastrectomiáig magában foglalja a palettát. Total gastrectomiára nagy illetve multiplex daganatnál kerülhet sor. Vékonybél és vastagbél esetén segment resectiot végzünk. A daganatot a mesenteriumban is az épben vesszük ki, de jelentős draináló nyirokrendszer eltávolításra, kiterjesztett nyirokcsomó disszekcióra sem itt, sem a gyomornál nincs szükség. Rectum daganatnál Dixon szerinti anterior reszekció vagy abdominoperinealis exstirpatio jön szóba. Mesenterium daganatnál az érintett mesentériumú bélrészlet reszekciója többnyire szükséges a radikális eltávolításhoz. Nyelőcsőben a solid intramuralis daganatok jelentős része leiomyoma, ezeket enucleációval távolítjuk el, a nyálkahártya megnyitása nélkül, kívülről. Ha mégis GIST-et igazol a szövettani vizsgálat, ennek agresszivitásától függően szóba jöhet nyelőcsőreszekció.

A műtéti teendőkkal kapcsolatosan fontos hogy a reszekciós speciment natívan küldjük vizsgálatra, ez megkönnyíti a különböző markerek vizsgálatát.

Ha csak lehet, R0 reszekcióra kell törekedni. Amikor azonban R0 reszekcióra nincs lehetőség – mert a daganat nagyereket fog, multiplex a teljes peritonealis felszínen elszóródva stb. – javasolt a debulking műtét. Így az imatinib kezelésnek kisebb tumor-masszával kell megküzdenie. A debulking nem csak priméren irrezekábilis, de recidív daganatok, metastasisok esetén is javasolt.

3.1.5. *Posztoperációs teendők*

A szonda, dráinek eltávolításának, a táplálás bevezetésének időpontja az operált szervtől függ.

3.2. **Fizikai aktivitás**

Korai mobilizálás javasolt. A terhelhetőség szintje a posztoperatív szakban a szükséges műtéti beavatkozástól függően igen változó. A műtétből felgyógyulva a beteg visszatérhet munkájához, szokásos napi tevékenységéhez.

3.3. **Diéta**

A diéta az operált szervtől függ. Rész-reszekciók esetén (gyomor wedge reszekció, vékonybél illetve vastagbél szegment reszekció) a műtét utáni 6 héttől nem kell diétát tartani, a beteg visszatérhet szokványos táplálkozásához. Nagyobb reszekciónál az ott ismertettek szerint kell eljárni.

IV. Rehabilitáció

IV Gondozás

A GIST miatt operált beteget élete végéig gondozni kell. Rendszeres – eleinte három havonkénti, majd félévenkénti – staging vizsgálatokat kell végezni a kiújulás, áttét időben történő detektálására. Elfogadható a hasi ultrahang és mellkasröntgen vizsgálat, bár nyugati centrumok három havonkénti CT vizsgálatot javasolnak. Recidiva, áttét észlelésekor, ha az eltávolíthatónak tűnik, műtét javasolt. Ha irreszekábilisnek tűnik is, szóba jön debulking műtét, ami a gyógyszeres kezelés kilátásait jelentősen javíthatja. Ilyen esetekben műtét után illetve annak hiányában imatinib kezelés javasolt.

VI. Irodalomjegyzék

1. Fletcher CD, Bermann JJ, Corless C: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002, 33: 459-465.
2. Demetri GD, Mehren M, Blanke CD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New Eng J Med* 2002, 347: 472-480
3. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF: Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000, 231: 51-58.
4. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM et al: Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib era. *Cancer* 2005, 106:821-9.
5. Verveij J, Casali PG, Zalcberg J et al: Progression free survival in gastrointestinal stromal tumors with high dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004, 364:1127-134.
6. Bono P, Krause A, von Mehren M et al: Serum KIT and KIT ligand levels in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib. *Blood* 2004, 103: 2929-2935.
7. Jost D, Stroszczyński C, Chmelik P et al: Morphology of gastrointestinal stromal tumors in advanced stages of the disease: baseline findings before chemotherapy with imatinib. *ROFO* 2003, 175: 791-8.
8. Eckhardt S, Pápai Zs, Bodoky Gy et al: Effect of imatinib treatment of gastrointestinal stromal tumors *Orv Hetil* 2003, 144: 2207-2212.
9. Kalmár K, Tornóczy T, Potó L, Illényi L, Kalmár NK, Kassai M, Kelemen D, Horváth ÖP: Gastrointestinal tumours in a single institute: is there an association to other gastrointestinal malignancies? *Magyar Sebészet* 57: 251-256, 2004.

A szakmai protokoll érvényesége: 2008. december 31.