

“Στρωματικοί όγκοι πεπτικού (GIST)”

Γεώργιος Στυλιανίδης
Διευθυντής ΕΣΥ Β΄ Χειρουργικού Τμήματος
ΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός – Οφθαλμιατρείο - Πολυκλινική”

Χειρουργική θεραπεία

Εισαγωγή

Οι στρωματικοί όγκοι του πεπτικού συστήματος, γνωστοί ως GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors), είναι μεσεγχυματικής προέλευσης όγκοι. Αναπτύσσονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal ή πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα. Ταξινομούνται στα σαρκώματα των μαλακών μορίων, των οποίων αποτελούν περίπου το 18%. Αντιπροσωπεύουν το 80% των σαρκωμάτων και το 1% (0,1%–3%) όλων των νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού συστήματος (1,2).

Εντόπιση – συχνότητα(1,2,3)

Εντόπιση	Συχνότητα
Στομάχι	60%–70%
Λεπτό έντερο	20%–35%
Δωδεκαδάκτυλο	4%–5%
Ορθό	4%
Παχύ έντερο, σκωληκοειδής	1%–2%
Οισοφάγος	<1%
Μεσεντέριο, επίπλουν, περιτόναιο	Σπάνια

Μεταστάσεις

Ήπαρ, Πνεύμονες
Οστά, Λεμφαδένες σπάνια

Κλινικές εκδηλώσεις(4,5,6)

Ασυμπτωματικοί – τυχαίο εύρημα
Πρώιμος κορεσμός
Εύκολη κόπωση
Καταβολή
Αναιμία
Κοιλιακή δυσφορία
Κοιλιακό άλγος
Μετεωρισμός
Ρήξη του όγκου – διάτρηση
Αιμορραγία πεπτικού
Ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία
Εντερική απόφραξη
Πόνος μιμούμενος σκωληκοειδίτιδα

Διάγνωση(1)

Ενδοσκόπηση άνω πεπτικού – βιοψία
Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS)
Κατευθυνόμενη με EUS βιοψία με λεπτή βελόνα
CT scan (IV & PO σκιαγραφικό)
MRI
Ενδοσκόπηση κάτω πεπτικού
Διορθικό υπερηχογράφημα (ΔΥ)
PET scan

TNM Σταδιοποίηση(7)

Πρωτοπαθής εστία (T)				
TX	Ο όγκος δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί			
T0	Απουσία ένδειξης όγκου			
T1	Όγκος $\leq 2\text{cm}$			
T2	$2\text{cm} < \text{Όγκος} \leq 5\text{cm}$			
T3	$5\text{cm} < \text{Όγκος} \leq 10\text{cm}$			
T4	Όγκος $> 10\text{cm}$			
Επιχώριοι λεμφαδένες (N)				
N0	Απουσία διήθησης επιχώριων λεμφαδένων*			
N1	Διήθηση επιχώριων λεμφαδένων			
Μεταστάσεις (M)				
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων			
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις			
Βαθμός κακοήθειας (G)[‡]				
GX	Δεν μπορεί να αξιολογηθεί			
G1	Χαμηλός: ρυθμός μιτώσεων ($\leq 5/50$ ΥΕΟΠ)			
G2	Υψηλός: ρυθμός μιτώσεων ($> 5/50$ ΥΕΟΠ)			
Εντόπιση/ Πρόγνωση				
Στάδιο	T	N	M	G
Στρωματικοί όγκοι στομάχου ^Δ				
IA	T1 ή T2	N0	M0	X
IB	T3	N0	M0	X
II	T1	N0	M0	Y
	T2	N0	M0	Y
	T4	N0	M0	X
IIIA	T3	N0	M0	Y
IIIB	T4	N0	M0	Y
IV	Κάθε T	N1	M0	Κάθε G
	Κάθε T	Κάθε N	M1	Κάθε G
Στρωματικοί όγκοι λεπτού εντέρου ^Δ				
I	T1 ή T2	N0	M0	X
II	T3	N0	M0	X
IIIA	T1	N0	M0	Y
	T4	N0	M0	X
IIIB	T2	N0	M0	Y
	T3	N0	M0	Y
	T4	N0	M0	Y
IV	Κάθε T	N1	M0	Κάθε G
	Κάθε T	Κάθε N	M1	Κάθε G

*Αν η κατάσταση των επιχώριων λεμφαδένων είναι άγνωστη χρησιμοποιείται το N0 όχι το NX

[‡] Ο βαθμός διαφοροποίησης αντικαθίσταται από τον ρυθμό μιτώσεων

X χαμηλός ρυθμός μιτώσεων, Y υψηλός ρυθμός μιτώσεων

^Δ Ισχύει και για το επίπλου

^Δ Ισχύει και για τον οισοφάγο, το κόλον, το ορθό, το μεσεντέριο και το περιτόναιο

Ο ρόλος της χειρουργικής(1)

Η χειρουργική καλείται να αντιμετωπίσει την πρωτοπαθή εστία, την υποτροπή και επιλεγμένες περιπτώσεις μεταστατικής νόσου του ήπατος και του περιτοναίου. Επίσης συμμετέχει στη αντιμετώπιση με εμβολισμό, χημειοεμβολισμό και καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες μη εξαιρέσιμων και ανθεκτικών στη χορήγηση ιματινίμπης ηπατικών μεταστάσεων.

Γενικές αρχές χειρουργικής θεραπείας των στρωματικών όγκων του πεπτικού συστήματος(1,6,8)

1. Η εκτομή επί μικροσκοπικά υγιών ορίων με ακέραια την περιβάλλουσα τον όγκο ψευδοκάψα (R0 εκτομή) αποτελεί θεραπεία εκλογής των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος. Από τον κανόνα **εξαιρούνται ασθενείς με:**

- Μεταστατική νόσο
- Μη εξαιρέσιμη τοπική νόσο
- Οριακά εξαιρέσιμη τοπική νόσο. Απαιτείται
 - α. εκτεταμένη εκτομή του πάσχοντος οργάνου για να επιτευχθούν υγιή όρια εκτομής
 - β. εκτομή πολλών οργάνων
 - γ. σύνθετη εκτομή
- Όγκοι <2cm, ασυμπτωματικοί, του στομάχου ή του οισοφάγου
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου

2. Δεν απαιτείται προεγχειρητική βιοψία(1,6)

Ισχυρή υποψία στρωματικού όγκου
Εξαιρέσιμος όγκος
Χαμηλή οφειλόμενη στην επέμβαση νοσηρότητα
Ασθενής χαμηλού χειρουργικού κινδύνου

Προεγχειρητική ιστολογική τεκμηρίωση απαιτείται

Μεταστατική νόσος
Προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμπης (μη εξαιρέσιμοι, ή οριακής εξαιρεσιμότητας όγκοι)
Αμφίβολη διάγνωση, πιθανή τροποποίηση της θεραπείας (λέμφωμα, σκληρυντική μεσεντερίτις, όγκος βλαστικών κυττάρων)

- 3.** Πλήρης εκτομή επί υγιών ορίων (1–2 cm μακροσκοπικά υγιούς ιστού)
- 4.** Εκτομή ακέραιου του όγκου με ακέραια την ψευδοκάψα. Η ρήξη του όγκου αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα υποτροπής)
- 5.** Μείζων εκτομή του περιβάλλοντος τον όγκο υγιούς ιστού δεν προσφέρει στην επιβίωση
- 6.** Τμηματική εκτομή (μερική γαστρεκτομή, τμηματική εντερεκτομή, κολεκτομή) εκτελείται για να εξασφαλισθούν υγιή όρια εκτομής. Η τμηματική υπερέχει της τοπικής εκτομής διότι μειώνει την πιθανότητα υποτροπής
- 7.** Δεν απαιτείται λεμφαδενικός καθαρισμός
- 8.** Δεν απαιτείται μονοπαγής (en bloc) εκτομή των συμφυομένων με τον όγκο οργάνων, παρά μόνο επί στερρών συμφύσεων, διότι οι στρωματικοί όγκοι απωθούν και δεν διηθούν τους πέριξ αυτών ιστούς
- 9.** Έρευνα όλης της περιτοναϊκής κοιλότητας, ιδιαίτερα επισταμένη στα τοιχώματα και στο ήπαρ, όπου συνήθως εντοπίζονται οι μεταστάσεις

Στρωματικοί όγκοι του οισοφάγου(6,9,10)

- Αντιπροσωπεύουν το 1% των στρωματικών όγκων του πεπτικού. Έχουν όμοια κλινική, ενδοσκοπική και ακτινολογική εικόνα με τα λειομυώματα του οισοφάγου.
- Εμφανίζουν **μεγαλύτερη ενίσχυση** από τα λειομυώματα με τη χορήγηση **ενδοφλέβιου (ΕΦ) σκιαγραφικού στη CT**
- Επίσης παρουσιάζουν **πολύ υψηλή πρόσληψη FDG στο FDG-PET**
- **Η διάγνωση τίθεται αξιόπιστα με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) και κατευθυνόμενη με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα βιοψία με λεπτή βελόνα (EUS-FNA)**, ειδικά αν είναι εφικτός ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για το KIT
- **Χρήζει (EUS) και (EUS-FNA)**
 - ✓ Σαφώς περιγεγραμμένος, υποβλεννογόنيος όγκος
 - ✓ 2cm ή αυξανόμενος σε μέγεθος

✓ υψηλή πρόσληψη FDG στο FDG-PET
διότι οι χαρακτήρες αυτοί δεν είναι τυπικοί λειομώματος

Διαχείριση ασθενών με στρωματικό όγκο οισοφάγου (6,9,10)

Η εγχειρητική του οισοφάγου παρουσιάζει δύο σημαντικές τεχνικές δυσκολίες

1. Απουσία ορογόνου
2. Ιδιαιτερότητες στην αιμάτωση που δεν επιτρέπουν την τμηματική οισοφαγεκτομή

Συστάσεις

- Όγκοι μικροί εντοπιζόμενοι στον περιφερικό οισοφάγο αντιμετωπίζονται με τοπική εκτομή εφόσον είναι δυνατή η επίτευξη υγιών ορίων εκτομής
- Όγκοι > 2cm και της ΚΟΣ οισοφαγεκτομή, αντιμετωπίζονται με οισοφαγογαστρεκτομή, με τη μικρότερη δυνατή εκτομή οισοφάγου
- Όγκοι < 2cm (11,12)
ESMO Παρακολούθηση και εκτομή επί αύξησης του μεγέθους ή/και εκδήλωσης συμπτωμάτων
Κατευθυντήριες οδηγίες Καναδά: Εκτομή ακόμη και των < 1cm

Στρωματικοί όγκοι στομάχου(6,13)

Αποτελούν το 1%–3% των νεοπλασμάτων του στομάχου, εντοπίζονται συχνότερα στο θόλο και είναι δυσανάλογα συχνότερα στους άνδρες.

Χαρακτηριστικά λειομωμάτων και στρωματικών όγκων στομάχου

Λειομύωμα	Στρωματικός όγκος
Ενδοαυλική ανάπτυξη Σχηματισμός αλτήρα	Εξωαυλική ανάπτυξη Όπως τα σαρκώματα
Πολλαπλά λειομώματα στο 18%–36%	Πολλαπλά σε κληρονομικά σύνδρομα (Carney, Carney–Stratakis)
Ασυμπτωματικά	Μικρά → Ασυμπτωματικά Μεγάλα → εξέλκωση → αιμορραγία (60%) ανορεξία, απώλεια βάρους, ναυτία, έμετος, πόνος, διάτρηση (σπάνια)

Διάγνωση: Ενδοσκόπηση, ενδοσκόπηση – βιοψία, EUS, EUS–FNA, CT scan

Διαχείριση ασθενών με στρωματικό όγκο στομάχου(2,6,11,12,13,14)

Στρωματικοί όγκοι $\geq 2\text{cm}$

- Εκτομή με λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία
- Τοπική εκτομή αν είναι δυνατή η επίτευξη υγιών ορίων
- Τμηματική γαστρεκτομή αν απαιτείται προκειμένου να εξασφαλισθούν τα υγιή όρια εκτομής

Ενδοσκοπική εκτομή

- Εκτομή όγκων 0,5 – 1cm
- Κίνδυνος διάτρησης, αιμορραγίας
- Οι στρωματικοί όγκοι είναι δυνητικά κακοήθης νόσος η οποία δεν μπορεί να αξιολογηθεί προεγχειρητικά

Στρωματικοί όγκοι < 2cm

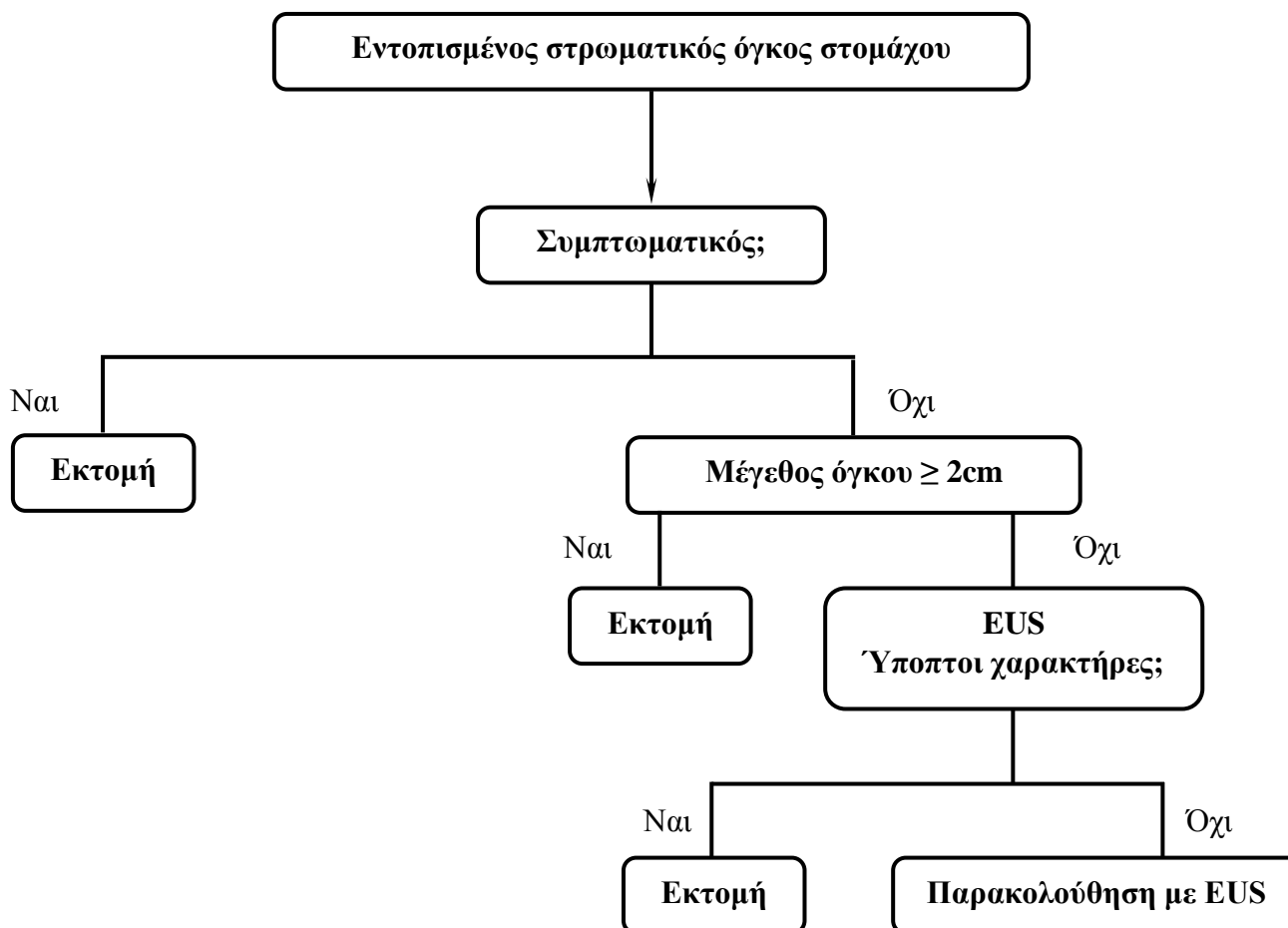
Καλοήθεις χαρακτήρες ενδοσκοπική παρακολούθηση ανά 6 – 12 μήνες
(με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς)

EUS

“κακοήθεις” χαρακτήρες (ακανόνιστα, ασαφή όρια, κυστική εκφύλιση, εξελκώσεις, υπερηχογενείς εστίες, ανομοιογένεια στην εμφάνιση) **χειρουργική εκτομή**

Κατευθυντήριες οδηγίες Καναδά: εκτομή ανεξάρτητα του μεγέθους

Αλγόριθμος διαχείρισης εντοπισμένων στρωματικών όγκων στομάχου(6,14)



Στρωματικοί όγκοι λεπτού εντέρου(6,15, 18)

Συχνότητα: Οι στρωματικοί όγκοι αποτελούν το 83%–86% των σαρκωμάτων του λεπτού εντέρου.

Είναι συχνότεροι στη νήστιδα, ακολουθεί ο ειλεός και το δωδεκαδάκτυλο.

Κλινική εικόνα: Παραμένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα, για αυτό και συχνά έχουν μεγάλο μέγεθος κατά τη διάγνωση. Αυξανόμενου του μεγέθους τους δυνατόν να εξελκωθούν, με αποτέλεσμα την εκδήλωση αιμορραγίας στον πεπτικό σωλήνα. Η αιμορραγία του κατώτερου πεπτικού, που μπορεί να είναι μαζική, αποτελεί τη συχνότερη κλινική εκδήλωση των στρωματικών όγκων του λεπτού εντέρου. **Άλλες κλινικές εκδηλώσεις** είναι πόνος, απώλεια βάρους, διάτρηση, ψηλαφητή μάζα και σπάνια εντερική απόφραξη λόγω της εξωαυλικής ανάπτυξης του όγκου. Η εντερική απόφραξη είναι συχνή σε λειομύωμα (ενδοαυλική ανάπτυξη του όγκου)

Χειρουργική θεραπεία: Τμηματική εντερεκτομή

Δεν απαιτείται λεμφαδενικός καθαρισμός.

Δεν συνιστάται τοπική εκτομή ή περιογική εκτομή λόγω της υψηλής πιθανότητας υποτροπής

Στρωματικοί όγκοι δωδεκαδακτύλου(6, 16,17)

Χειρουργική θεραπεία: Τοπική εκτομή. Δωδεκαδακτυλοπαγκρεατεκτομή εκτελείται μόνο επί αδυναμίας επίτευξης υγιών ορίων με τοπική εκτομή του όγκου. Σε όγκους οριακής εξαιρεσιμότητας χορηγείται προεγχειρητικά ιματινίμπη με στόχο την συρρίκνωση του όγκου

Στρωματικοί όγκοι παχέος εντέρου, σκωληκοειδούς, ορθού(2,3,6)

Είναι σπάνιοι και κακοήθεις στην πλειονότητα τους

Στρωματικοί όγκοι παχέος εντέρου

Είναι συχνότεροι από τα λειομυοσαρκώματα. Κλινικά εκδηλώνονται όπως οι αντίστοιχοι όγκοι του λεπτού εντέρου.

Στρωματικοί όγκοι ορθού

Είναι οι συχνότεροι μεσεγχοματικοί όγκοι του ορθού. Συνήθως ανακαλύπτονται τυχαία σε κλινική εξέταση, σαν σκληρά οζίδια <1cm. Επί μεγάλου μεγέθους **δυνατόν να μμηθούν καρκίνο:** δυσκοιλιότητα, κοιλιακός φόρτος, αιμορραγία από το ορθό.

Στρωματικοί όγκοι σκωληκοειδούς

Ασυμπτωματικοί. Δυνατόν να εκδηλωθούν ως οξεία σκωληκοειδίτιδα

Χειρουργική θεραπεία στρωματικών όγκων παχέος εντέρου, σκωληκοειδούς(6,18,19)

Στρωματικοί όγκοι παχέος εντέρου

- Στρωματικός όγκος με χαρακτήρες κακοήθειας ή που δεν μπορεί να αποκλεισθεί κακοήθεια εκτέμνεται ανεξάρτητα του μεγέθους του.
- Συστήνεται η τυπική εκτομή ως επί καρκίνου, χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό.
- Τοπική εκτομή αποτελεί εναλλακτική λύση για τα λειομύματα του παχέος εντέρου.
- Η μετεγχειρητική νοσηρότητα είναι η ίδια για τοπική εκτομή και κολεκτομή

Στρωματικοί όγκοι σκωληκοειδούς

- Σκωληκοειδεκτομή

Χειρουργική θεραπεία στρωματικών όγκων ορθού(6,18,19)

- Τοπική εκτομή
- Αν λόγω μεγέθους και θέσης απαιτείται μείζων επέμβαση για την επίτευξη υγιών ορίων, όπως ΚΠΕ ορθού συνιστάται η προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμπης με την προοπτική συρρίκνωσης ή εκφύλισης του όγκου.
- Τα διηθημένα όρια εκτομής είναι σημαντικός παράγοντας κακής πρόγνωσης για GIST του ορθού
- Γενικά προεγχειρητικά η ιματινίμπη χορηγείται σε ασθενείς με όγκο >5cm

Πρόγνωση(2,14,20)

Η πρόγνωση καθορίζεται από:

- ✓ Μέγεθος όγκου
- ✓ Ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού (μιτώσεις/50 ΥΜΟΠ)*
- ✓ Εντόπιση του όγκου (οι στρωματικοί όγκοι του λεπτού εντέρου έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους στρωματικούς όγκους του στομάχου)
- ✓ Πληρότητα της εκτομής

Προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες αξιολόγησης του κακοήθους δυναμικού των στρωματικών όγκων του στομάχου(2,14)

T (cm)	Ρυθμός μιτώσεων Μιτώσεις /50ΥΕΟΠ*	Προβλεπόμενη βιολογική συμπεριφορά Ρυθμός μεταστάσεων/σχετιζόμενη με τον όγκο θνητότητα (%)
T≤2	≤5	0
2<T≤5	>5	16
2<T≤10	≤5	<4
5<T≤10	>5	55
5<T≤10	>5	12 – 15
T≤5	>5	
T>10	>5	86

* Υψηλής Ευκρίνειας Οπτικά Πεδία

Προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες αξιολόγησης του κακοήθους δυναμικού των στρωματικών όγκων του λεπτού εντέρου(2,14)

T (cm)	Ρυθμός μιτώσεων Μιτώσεις /50ΥΕΟΠ*	Προβλεπόμενη βιολογική συμπεριφορά Ρυθμός μεταστάσεων/σχετιζόμενη με τον όγκο θνητότητα (%)
T ≤ 2	≤ 5	0
2 < T ≤ 5	≤ 5	2
2 < T ≤ 5	> 5	73
5 < T ≤ 10	≤ 5	25
5 < T ≤ 10	> 5	85
T > 10	> 5	50 – 90

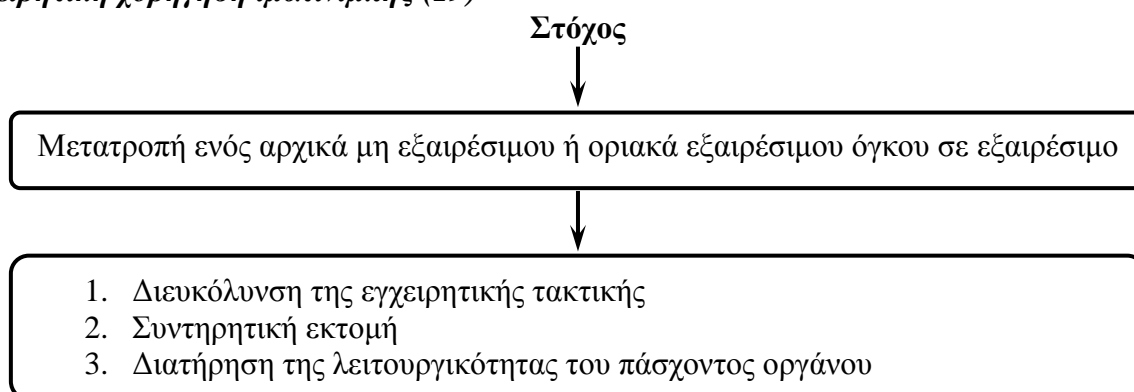
* Υψηλής Ευκρίνειας Οπτικά Πεδία

Ποσοστό ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης των ασθενών με GIST στομάχου, λεπτού εντέρου και ορθού, κατά ρυθμό μιτώσεων και το μέγεθος του όγκου(2)

Μέγεθος όγκου (cm)	Ρυθμός μιτώσεων (ΥΕΟΠ)	Ελεύθερη πρόοδος νόσου επιβίωση (%)			
		Στομάχι	Νήστιδα/ειλεός	Δωδεκαδάκτυλο	Ορθό
≤ 2	≤ 5/50	100	100	100	100
2 – 5	≤ 5/50	98,1	95.7	91.7	91.5
5 – 10	≤ 5/50	96,4	76	66*	43*
> 10	≤ 5/50	88	48		
≤ 2	> 5/50	100 [‡]	50 [‡]	–	46
2 – 5	> 5/50	84	27	50	48
5 – 10	> 5/50	45	15	14*	29*
> 10	> 5/50	14	10		

ΥΕΟΠ: Υψηλής ευκρίνειας οπτικά πεδία *Όγκοι >5 cm ‡ Μικρός αριθμός περιπτώσεων Miettinen M, et al. Semin Diagn Pathol 2006

Προεγχειρητική χορήγηση ματινίμπης (19)



Ενδείξεις προεγχειρητικής χορήγησης ιματινίμπης (6, 14,19,20)

- ✓ Μη εξαιρέσιμη ή οριακής εξαιρεσιμότητας τοπικά προχωρημένη νόσος
- ✓ Δυνητικά εξαιρέσιμος όγκος για την εκτομή του οποίου απαιτείται εκτεταμένη ή σύνθετη εκτομή οργάνων
- ✓ Ευμεγέθεις όγκοι του οισοφάγου, ΚΟΣ, δωδεκαδακτύλου, περιφερικού ορθού ώστε να επιτευχθεί ριζική (R0) εκτομή με συντηρητικές επεμβάσεις

Προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα(6)

- Χορήγηση ιματινίμπης για 6–12 μήνες (λιγότερους αν το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι στάσιμο)
- Συχνή απεικονιστική μελέτη
- Περιοδική επανεκτίμηση της εξαιρεσιμότητας

Χειρουργική στη μεταστατική νόσο (6,21,22,23,24)

Έχει θέση η χειρουργική στη μεταστατική νόσο;

- Η ιματινίμπη ελέγχει τη νόσο στο 80% των ασθενών αλλά σπάνια επιτυγχάνει πλήρη ύφεση
- Ανάπτυξη αντοχής στην ιματινίμπη λόγω μεταλλάξεων στο KIT (διάμεσος χρόνος προόδου της νόσου 2 χρόνια)
- Τα 2^{ης} (Sunitinib) και 3^{ης} (Regorafenib) γραμμής φάρμακα έχουν χαμηλότερη και λιγότερο σταθερή ανταπόκριση
- Η εκτομή της υπολειμματικής νόσου
 - ✓ Ενδεχομένως καθυστερεί ή αποτρέπει την εμφάνιση ανθεκτικών κλώνων μειώνοντας το φορτίο του όγκου
 - ✓ Πιθανόν επιμηκύνει το ελεύθερο προόδου της νόσου χρονικό διάστημα
 - ✓ Ήπαρ και περιτόναιο είναι οι συχνότερες θέσεις μεταστάσεων οι οποίες είναι εξαιρέσιμες σε 25%–30% των ασθενών

Ενδείξεις μεταστασεκτομής (6,20)

Μεταστασεκτομή ενδείκνυται σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη χορήγηση ιματινίμπης και συγκεκριμένα σε ασθενείς με:

- Μερική ανταπόκριση
- Στάσιμη νόσος
- Εστιακή πρόοδο νόσου
- Απομονωμένες εστίες προόδου της νόσου

Η μεταστασεκτομή δεν ενδείκνυται σε:

- ✓ Γενικευμένη νόσο
- ✓ Μη ανταπόκριση στη ιματινίμπη

Επιλογή χρόνου επέμβασης

Η καλύτερη ανταπόκριση στην ιματινίμπη συμβαίνει 3, 5 μήνες από την έναρξη της θεραπείας

Μετά τους 9 μήνες θεραπείας παρατηρείται οριακή μεταβολή του όγκου

Ο χρόνος της επέμβασης καθορίζεται από τη σχέση:

Βέλτιστη ανταπόκριση στην ιματινίμπη

Εξαιρεσιμότητα της μετάστασης/εων

Αν και δεν υπάρχει σαφής ομοφωνία, συστήνεται

- | | |
|--------------------------------------|-------------|
| ✓ Χορήγηση ιματινίμπης | 6 – 9 μήνες |
| ✓ Απεικονιστικός έλεγχος | ανά 3 μήνες |
| ✓ Αν όγκος χαρακτηριστεί εξαιρέσιμος | Εκτομή |

Απαιτείται διακοπή της χορήγησης ιματινίμπης τουλάχιστον μία (1) εβδομάδα πριν την επέμβαση.

Ηπατικές μεταστάσεις (24,25,26,27)

Στο ήπαρ εντοπίζεται το 67% των μεταστάσεων των στρωματικών όγκων του πεπτικού.
Αν η μεταστατική νόσος εντοπίζεται μόνο στο ήπαρ συνιστάται

Χορήγηση Ιματινίμπης → Ηπατεκτομή → Χορήγηση Ιματινίμπης

Η προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμπης αποσκοπεί:

- Βιολογική επιλογή
- Μείωση της έκτασης της ηπατεκτομής

Περιοδικός έλεγχος ανταπόκρισης στη θεραπεία

- ✓ Αλλαγή στην πυκνότητα (κυστική εκφύλιση)
- ✓ Μείωση αγγείωσης
- ✓ Μείωση της πρόσληψης FDG στο PET- SCAN
- ✓ Τα κριτήρια RECIST δεν είναι αξιόπιστα

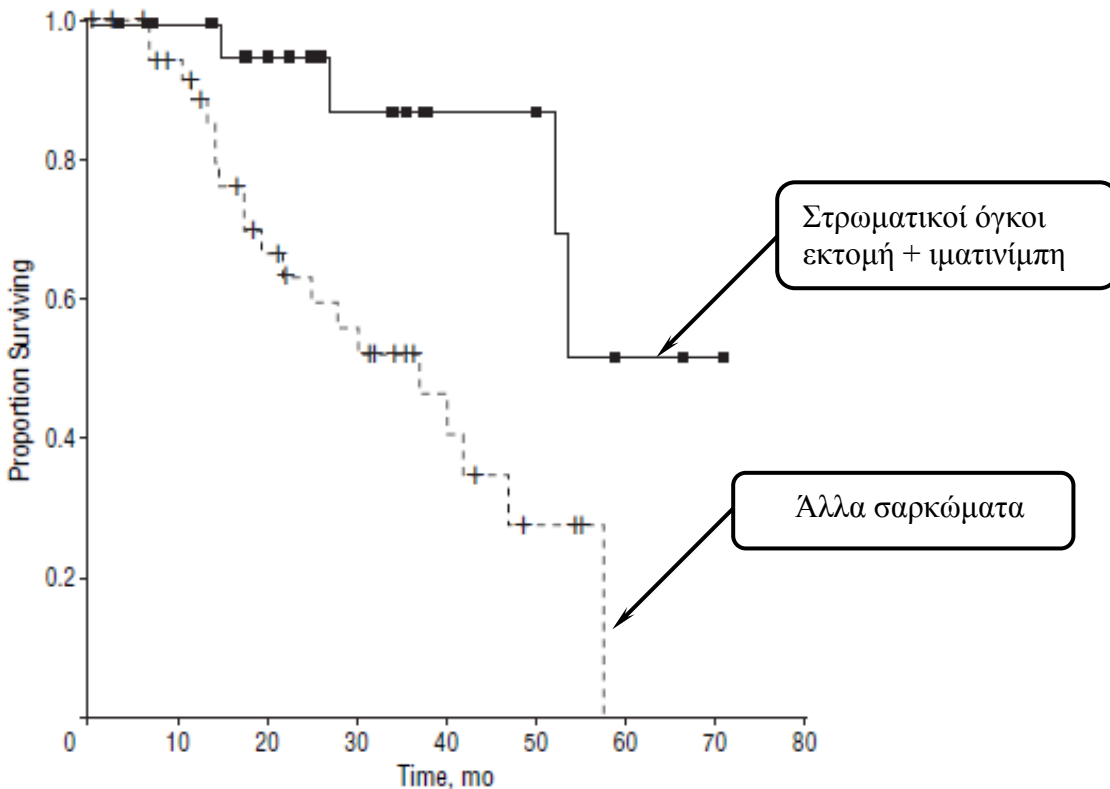
Αν και ο ιδανικός χρόνος επέμβασης είναι άγνωστος, η καλύτερη ανταπόκριση στην ιματινίμπη 3 – 9 μήνες

RECIST :Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Προσοχή !(26)

1. Η πλήρης εκτομή της μεταστατικής νόσου ή της υποτροπής ΔΕΝ ΑΠΑΛΕΙΦΕΙ την ανάγκη χορήγησης ιματινίμπης
2. Η ελεύθερη νόσου επιβίωση είναι σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή με ιματινίμπη μετά την μεταστασεκτομή
3. Η ιματινίμπη μπορεί να χορηγηθεί για απροσδιόριστο χρονικό διάστημα

Ηπατεκτομή + Ιματινίμπη



Σχέση ιστολογικού τύπου σαρκώματος και της χορήγησης ιματινίμπης σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους που αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση ιματινίμπης (συνεχής γραμμή) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλα σαρκώματα ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο του

σαρκώματος και την χορήγηση χημειοθεραπείας (διακεκομμένη γραμμή). Pawlik TM et al. Arch Surg 2006 (26)

Εμβολισμός και χημειοεμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας (28,29)

Δυνατόν να εφαρμοσθεί σε μη εξαιρεσίμη και ανθεκτική στην ιματινίμη ηπατική νόσο

Η πλειονότητα των ασθενών εκδηλώνει το **σύνδρομο μετά εμβολισμό**: κοιλιακό άλγος, πυρετός, ναυτία, έμετος. **Σοβαρές επιπλοκές εκδηλώνονται στο 23% των ασθενών**: θάνατος, αναπνευστική δυσχέρεια, καταστολή μυελού, χολοκυστίτιδα, σήψη, πνευμονική εμβολή, πλευριτική συλλογή, σπασμοί από υπονατριαιμία.

Αποτελέσματα

Μερική ανταπόκριση	14%
Στάσιμη νόσος	74%
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση	8,2 μήνες
Συνολική επιβίωση	17,2 μήνες

Cancer 2006

	6 μήνες	1 χρόνο	3 χρόνια
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση	78,7%	31,4%	31,4%
Συνολική επιβίωση	78,7%	45,8%	45,8%
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση*	7 μήνες		
Συνολική επιβίωση*	9,7 μήνες		

* Διάμεση επιβίωση

Am J Clin Oncol 2009

Βιβλιογραφία

1. Raut CR, Pawlik TM. Gastrointestinal stromal tumors in Cameron JL, Cameron AM (ed) Current Surgical Therapy, Saunders an imprint of Elsevier, China 2014, pp 96 – 103. Available in www.clinicalkey.com
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23:70–83
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis, and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003; 54:3–24
4. Demetri, GD, Benjamin, RS, Blanke, CD, et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)- Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5(2 suppl):S1–S29
5. Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135:1298–310
6. Demetri GD, Morgan J, Raut CP. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. In Savarese DMF Gastrointestinal mesenchymal neoplasm. Available in www.uptodate.com
7. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. Pp 175 – 180
8. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:1098 – 103
9. Winant AJ, Gollup MJ, Shia J et al. Imaging and clinicopathologic features of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *AJR* 2014; 203:306 – 14
10. Blum MG, Billmoria KY, Wayne JD et al. Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1717 - 23
11. The ESMO / European sarcoma network working group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 suppl7:vii 49 – 55

12. Blackstein ME, Blay JY, Corless C et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 157 – 63
13. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:52 – 68
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Soft tissue sarcoma. Version 1.2015. Available on www.nccn.org Assessed February 09, 2015
15. Billmoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD et al. Small bowel cancer in the United States: Changes in the epidemiology treatment and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249:63–71
16. Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: review on clinical and surgical aspects. *Int J Surg*. 2012; 10:46 –5
17. Yang F, Jin C, Du Z, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics, surgical outcomes, long term survival and predictors for adverse outcomes. *Am J Surg*. 2013; 206:360–7
18. Huang CC, Yang CY, Lai IR, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a clinicopathologic study of 70 cases in the postimatinib era. *World J Surg*. 2009; 33: 828–34
19. Theodoropoulos DG. Gastrointestinal tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg*. 201; 24: 161–70
20. Jakob J, Mussi C, Ronellenfitsch U, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:586–92
21. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8, Suppl 2:S1-41; quiz S42-4.
22. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Inter J Cancer* 2005; 117: 316–325
23. Antonescu CR, besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4182–90
24. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg*. 2007; 245:347–52
25. DeMatteo RP¹, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231:51–8
26. Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla E, et al. Results of a single centre experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg* 2006; 141: 537–43
27. Turley R, Peng PD, Reddy SK et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitory era. *Cancer* 2012; 118: 3571 – 8
28. Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival and prognostic factors. *Cancer* 2006; 107: 2833 – 41
29. Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol*. 2009; 32:574 – 81