

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>		<b>Platnost od:</b>	<b>1.7.2020</b>
		<b>Počet stran:</b>	<b>6</b>
		<b>Přílohy:</b>	<b>nejsou</b>
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>		<b>Verze</b>	<b>2020.1</b>
<b>Protokol pro léčbu gastrointestinálního stromálního tumoru</b>			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>II. interní gastroenterologická klinika</b>			
Přednostka kliniky	Prof. MUDr. Marcela Kopáčková, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.		
<b>Chirurgická klinika</b>			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hroch		

## **I. Úvod**

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro gastrointestinální tumor (GIST). Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Protokol nezahrnuje ovšem všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

## **II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť**

**Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění:** II. interní gastroenterologická klinika

**Endoskopická léčba:** II. interní gastroenterologická klinika

**Chirurgická léčba:** Chirurgická klinika

**Systémová léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Poléčebné sledování:** Klinika onkologie a radioterapie, II. interní gastroenterologická klinika

## **III. Staging onemocnění**

### **Klinická stadia onemocnění**

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha 2018).

### **T – Primární nádor**

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	nádor do 2 cm
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm, ne však více než 10 cm v největším rozměru
T4	nádor větší než 10 cm v největším rozměru

**N – Regionální mízní uzliny** (Regionální mízní uzliny odpovídají regionálním uzlinám klasifikace pro karcinomy jednotlivých lokalit)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	Metastázy v regionálních mízních uzlinách

### **M – Vzdálené metastázy**

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

### **pTNM patologické klasifikace**

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

## Grading GIST

Grading je u GIST závislý na mitotickém indexu, hodnoceném jako počet mitóz na 50 zorných polí ve velkém zvětšení (highpowerfields; HPF). 50 HPF odpovídá ploše 5 mm<sup>2</sup>.

- Nízký mitotický index - do 5 mitóz na 50 HPF (5 mm<sup>2</sup>)
- Vysoký mitotický index - nad 5 mitóz na 50 HPF (5 mm<sup>2</sup>)

### **Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:**

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- základní hematologické a biochemické vyšetření
- endoskopické vyšetření
- cytologické nebo histologické vyšetření, stanovení C-KIT (CD 117) a DOG1 pomocí IHC
- mutační analýza genů KIT a PDGFR, je-li indikována systémová terapie
- CT břicha a pánve
- Fakultativně: endosonografie (vhodná hlavně při náhodně nalezených lokalizovaných nádorech), laparoskopie, PET/CT a další vyšetření s ohledem na rozsah onemocnění, symptomatologii či další nálezy.

## IV. **Léčebné postupy**

- Gastrointestinální stromální tumory jsou mesenchymální nádory, vycházející ze stěny trávicího traktu. Původ nádoru je zřejmě v progenitorových buňkách, diferencujících se směrem ke Cajalovým intersticiálním buňkám. Dříve se tyto nádory diagnostikovali jako leiomyomy, leiomyblastomy, leiomyosarkomy, neurogenní tumory, schwanomy apod. Termín GIST je stále relativně nový. Biologické chování může být od benigního, kdy jsou relativně malé lokalizované nádory s minimální mitotickou aktivitou nacházeny spíše náhodně, po maligní. GIST metastazují takřka výhradně v oblasti dutiny břišní (implantační metastázy peritonea a do jater). Většina GIST bývá nalézána ve stěně žaludku a tenkého střeva. Lokalizace:
  - jícen: vzácně
  - žaludek: 60 % případů
  - duodenum 5 %
  - jejunum a ileum: 30 % případů
  - tlusté střevo: 4 %
- Náhodné objevené GIST (obvykle ve stěně žaludku) s velikostí do 2 cm bez rizikových faktorů na endoskopii a endosonografii (ulcerace, nepravidelné hranice tumoru, nehomogenní struktura tumoru – cysty, echogenní ložiska) je možné pouze sledovat (endosonografie á 6-12 měsíců)
- U ostatních operabilních lokalizovaných nádorů je základní léčbou s kurativním cílem je chirurgická resekce. Po chirurgické resekcí musí být zhodnoceno riziko další progresu nemoci podle Miettina na základě lokality nádoru, velikosti nádoru a mitotické aktivity (viz tabulka 1). Kromě uvedených je třeba brát v úvahu i další

rizikové faktory, např. R1 resekce, rozpad nádoru v dutině břišní během operace apod. Při středním a vysokém riziku progresu je indikována adjuvantní terapie imatinibem na 3 roky v dávce 400 mg/den. Cave: úhrada je stanovena pouze pro vysoké riziko na maximálně 12 balení á 90 tbl., při středním riziku je třeba žádat na §16.

Počet mitóz	Velikost	Lokalizace nádoru			
		Žaludek	Jejunum/ileum	Duodenum	Rektum
≤ 5 na 50 HPF	≤ 2 cm	žádné 0%	žádné 0%	žádné 0%	žádné 0%
	>2 cm a ≤ 5cm	velmi nízké 1,9%	nízké 4,3%	nízké 8,3%	nízké 8,5%
	> 5 cm a ≤ 10 cm	nízké 3,6%	střední 24%	velmi vysoké 34%	velmi vysoké 57%
	> 10 cm	střední 12%	velmi vysoké 52%		
> 5 na 50 HPF	≤ 2 cm	žádné 0%	velmi vysoké 50%	neznámé	velmi vysoké 54%
	>2 cm a ≤ 5cm	střední 16%	velmi vysoké 73%	velmi vysoké 50%	velmi vysoké 52%
	> 5 cm a ≤ 10 cm	velmi vysoké 55%	velmi vysoké 85%	velmi vysoké 86%	velmi vysoké 71%
	> 10 cm	velmi vysoké 86%	velmi vysoké 90%		

Tab. 1: Riziko progresu po resekci GIST dle mitotické aktivity, velikosti nádoru a lokality (podle Miettinen a Lasoty, Seminars in Diagnostic Pathology 2006)

- Operabilitu je potřeba zvážit i u lokalizovaných metastáz
- U inoperabilních pokročilých a metastatických nádorů při PS 0-2 je indikována paliativní systémová léčba:
  - 1. linie: imatinib 400mg p.o. /den (poznámka – při progresi na dávce 400mg p.o. možno navýšit dávku na 800mg p.o.)
  - 2. linie: imatinib 800 mg p.o. / den (při mutaci KIT exon-9 možno primárně 800 mg/den)
  - 3. linie: sunitinib 50 mg p.o. / den vždy 4 týdny, následně 2 týdny bez medikace
  - 4. linie: regorafenib 160 mg p.o. / den vždy 3 týdny, následně 1 týden bez medikace

## **V. Sledování po léčbě**

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

### **Ambulantní návštěvy:**

- do 2 let á 3-6 měsíců
- 3.-5. rok á 6-12 měsíců
- dále 1x ročně, možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty

### **Zobrazující a laboratorní vyšetření:**

- CT břicha, případně UZ břicha, do pěti let á 6-12 měsíců, u high risk tumorů do třech let á 3-6 měsíců.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)
- Casali PG, et al.; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29(Supplement\_4):iv267.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>