

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1. 3. 2023
	Počet stran:	6
	Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba gastrointestinálního stromálního tumoru		
Schválili:		
Garant standardu:	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Klinika onkologie a radioterapie		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
II. interní gastroenterologická klinika		
Přednostka kliniky	Doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.	
Chirurgická klinika		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Miroslav Sirový, MBA	

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 mm².

- Nízký mitotický index - do 5 mitóz na 50 HPF (5 mm²)
- Vysoký mitotický index - nad 5 mitóz na 50 HPF (5 mm²)

Obligaturní 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
- je-li indikována systémová terapie, mutační analýza genů: KIT, PDGFR, SDH, BRAF, NF1 a fúze FGFR a NTRK (panel RNA)
- CT břicha a pánve
- Genetické testování je nutné u všech pacientů s SDH-deficientním GIST a GIST s mutací NF1 nebo SDH.
- 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, schwanomomy 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 resekci musí být zhodnoceno riziko další progresse 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. rozpad – ruptura nádoru v dutině břišní během operace apod, případně R1 resekce. Rupturu nádoru je nutné pokládat vždy za vysoké riziko relapsu onemocnění. Naproti tomu samotná R1 resekce neovlivňuje další léčebný postup (není prokázáno vyšší riziko recidivy/relapsu).
- Při vysokém riziku progresse je indikována adjuvantní terapie imatinibem na 3 roky (úhrada maximálně 36 měsíců!) v dávce 400 mg/den. Při středním riziku je možné adjuvantní léčbu na 3 roky zvážit, podmínkou je schválení úhrady zdravotní pojišťovnou.
- Při mutaci KIT exon 9 je možné zvážit adjuvantní léčbu v dávce 800 mg/den (nutný souhlas ZP)
- Adjuvantní terapie imatinibem není indikována v případě prokázané mutace PDGFRA D842V, při NF1 mutaci a negativní SDH, a při BRAF mutaci či NTRK fúzní mutaci.

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 progresse po resekci GIST dle mitotické aktivity, velikosti nádoru a lokality (podle Miettina 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., při mutaci KIT exon-9 možno primárně 800 mg/den)
 - 2. linie: sunitinib 50 mg p.o. / den vždy 4 týdny, následně 2 týdny bez medikace
 - 3. linie: regorafenib 160 mg p.o. / den vždy 3 týdny, následně 1 týden bez medikace
 - 4. linie: ripretinib 150 mg p.o. /den (schválení RL ZP)
 - GIST s mutací PDGFRA D842V: avapritinib 300mg p.o. /den (schválení RL ZP)
 - GIST s mutací BRAF: možno zvážit kombinaci BRAF a MEK inhibitoru (schválení RL ZP)
 - GIST s mutací NTRK: možno zvážit TRK inhibitor (schválení RL ZP)

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
- Casali PG, et al.; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33:20-33.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>