

# Tumorile stromale gastrointestinale

## Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

P. G. Casali<sup>1</sup>, L. Jost<sup>2</sup>, P. Reichardt<sup>3</sup>, M. Schlemmer<sup>4</sup> & J.-Y. Blay<sup>5</sup>  
Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice \*

<sup>1</sup>Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland;

<sup>3</sup>Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, Helios Klinikum, Bad Saarow, Germany;

<sup>4</sup>III Medical Clinic and Polyclinic, Munich, Germany;

<sup>5</sup>INSERM U590, Claude Bernard University and Department of Oncology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

\*Corespondența se trimite la: ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland;

E-mail: [clinicalrecommendations@esmo.org](mailto:clinicalrecommendations@esmo.org)

Aprobat de Grupul de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice: Decembrie 2006, ultima actualizare Februarie 2009. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii35–ii38.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv64–iv67, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp131

### Incidență

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori rare, incidența anuală fiind estimată la 1,5/100.000.

### Diagnostic

Când prezentarea GIST este sub forma unui nodul eso-gastric sau duodenal cu diametrul  $\leq 2$  cm biopsierea poate fi dificilă, iar singura modalitate de a stabili un diagnostic histologic este excizia prin laparoscopie/laparotomie. În multe din aceste cazuri este vorba de forme GIST cu risc scăzut sau de tipuri histologice a căror semnificație clinică rămâne incertă.

Ca urmare, la acești pacienți abordarea standard constă în evaluare inițială prin ecografie endoscopică și ulterior monitorizare periodică, excizia fiind rezervată pentru cazurile în care dimensiunile tumorale cresc. Ca alternativă, se poate discuta cu pacientul despre obținerea unei evaluări histologice. Pe de altă parte, abordarea standard în caz de noduli  $> 2$  cm este biopsia/excizia, deoarece în aceste situații diagnosticul de GIST implică un risc mai mare. Abordarea standard în cazul nodulilor rectali (sau localizați în spațiul recto-vaginal) este biopsia/excizia după evaluare ecografică, indiferent de dimensiunile tumorii, deoarece riscul este mai mare și localizarea pune probleme mai mari de tratament chirurgical. Însă în cazul leziunilor de mici dimensiuni se poate discuta cu pacientul și se poate alege ca alternativă monitorizarea periodică. Când există un nodul intraabdominal care nu poate fi evaluat endoscopic, abordarea standard este excizia prin laparoscopie/laparotomie. Dacă formațiunea tumorală este mai mare, în special dacă excizia chirurgicală preconizată constă în rezecție multiviscerală, ar trebui practicate multiple biopsii excizionale. Această abordare îi permite chirurgului să determine cea mai bună abordare a cazului în conformitate cu diagnosticul histologic, iar uneori permite evitarea operației (ex. limfom, fibromatoză mezenterică, tumori cu celule germinative). Dacă procedura este realizată cu atenție, riscul de contaminare peritoneală este neglijabil. Leziunile cu risc crescut în această privință (ex. formațiunile chistice) ar trebui biopsiate în centre

specializate. În cazuri individuale se poate practica excizie imediată prin laparoscopie/laparotomie, în special dacă rezecția este limitată. Dacă pacientul se prezintă cu boală metastatică, biopsierea unei leziuni secundare este suficientă pentru confirmarea diagnosticului, fără a fi necesară laparotomia. Mostra tumorală ar trebui fixată în formalină (metoda Bouin de fixare ar trebui evitată, deoarece aceasta afectează negativ fezabilitatea analizelor moleculare). Este încurajată realizarea de arhive tisulare la gheață, deoarece în viitor pot deveni disponibile teste moleculare noi de care pacientul ar putea beneficia. Ar trebui obținut în avans consimțământul informat pentru efectuarea analizelor ulterioare, atât timp cât această abordare este permisă de contextul legislativ local și național.

Diagnosticul patologic de GIST are la bază teste morfologice și imunohistochimice. În general tumorile sunt pozitive pentru CD117, dar o parte din tumorile GIST (≈5%) sunt CD117 negative. Folosirea metodelor de restaurare a antigenicității poate conduce la rezultate fals-pozitive pentru CD117. Numărul de mitoze are valoare prognostică și ar trebui exprimat ca număr de mitoze per 50 câmpuri microscopice la amplificare înaltă. În caz de incertitudine, diagnosticul de GIST poate fi confirmat prin depistarea unor mutații cunoscute ale genelor care codifică KIT și PDGFRA (în special în cazurile CD117 negative). Mai mult, analiza mutațională are atât valoare predictivă pentru sensibilitatea tumorii la tratamentul cu imatinib cât și valoare prognostică, astfel încât este recomandată pentru toate formele de GIST. Efectuarea centralizată a acestor teste în cadrul unui program de asigurare externă a calității, care folosește un laborator cu expertiză în diagnosticarea GIST, reprezintă o modalitate de creștere a disponibilității analizei mutaționale.

### **Stadializare și evaluarea riscului**

Riscul de recădere poate fi estimat pe baza unor factori de prognostic, a căror analiză ar trebui să facă parte din abordarea standard: numărul de mitoze, volumul tumorii, localizarea tumorii, marginile de rezecție (precizându-se inclusiv dacă în cursul operației tumora a fost perforată). Volumul tumoral și numărul de mitoze sunt luate în considerare în cadrul determinării riscului pe baza Consensului din 2002. Corelația dintre acești factori și prognostic a fost dovedită de un studiu epidemiologic ce a arătat că pacienții incluși în categoria „risc înalt” au prognostic mult mai rezervat decât ceilalți pacienți. Prognosticul este foarte favorabil în cazul categoriilor „Risc foarte scăzut” și „Risc scăzut”. În majoritatea studiilor categoria „Risc intermediar” nu și-a dovedit utilitatea în ceea ce privește identificarea pacienților cu prognostic nefavorabil.

O metodă de evaluare a riscului propusă mai recent include și localizarea tumorii alături de numărul mitozelor și volumul tumoral. În particular, această metodă arată că GIST cu localizare gastrică au prognostic mai bun decât GIST cu localizare la nivelul intestinului subțire sau rectului. Noul sistem diferențiază mai bine diferitele niveluri de risc. Perforația tumorală, spontană sau produsă în momentul rezecției chirurgicale, ar trebui înregistrată deoarece are înaltă valoare prognostică negativă din cauza contaminării peritoneale. Nu este însă clar dacă acești pacienți trebuie considerați a avea boală metastatică. În caz de perforație tumorală intraoperatorie se poate lua în considerare lavajul abdominal. De mare importanță este explorarea chirurgicală în vederea depistării nodulilor tumorali de mici dimensiuni.

Investigațiile efectuate pentru stadializare sunt alese ținând cont de faptul că majoritatea recurențelor tumorale afectează peritoneul și ficatul. TC abdominală și pelviană cu substanță de contrast este modalitatea imagistică de elecție pentru stadializare și monitorizare ulterioară. Ca alternativă se poate folosi IRM. În cazul GIST rectale IRM oferă informații mai bune pentru stadializarea preoperatorie. Investigațiile de stadializare utilizate la pacienții asimptomatici mai includ TC/radiografie toracică și

analize sanguine de rutină. Evaluarea captării FDG folosind PET sau PET-TC/IRM este indicată în principal atunci când se dorește identificarea precoce a răspunsului la tratamentul cu imatinib.

## **Tratament**

Este necesară planificarea interdisciplinară a strategiei terapeutice (cu participarea specialiștilor în patologie, imagistică, chirurgie și oncologie medicală), așa cum se întâmplă în cazul centrelor de referință pentru tratamentul sarcoamelor și GIST și în rețelele de expertiză multidisciplinară în acest domeniu.

### ***Tratamentul bolii limitate***

Tratamentul standard pentru GIST localizate constă în rezecția chirurgicală completă, cu sau fără extirparea limfoganglionilor clinic negativi [IV, A]. Când se utilizează abordarea laparoscopică trebuie respectate principiile chirurgiei oncologice. În cazul pacienților cu tumori voluminoase metoda laparoscopică nu este recomandată. Scopul intervenției este excizia R0. În caz de excizie R1 se poate reintervenii, cu condiția ca patul tumoral inițial să poată fi identificat și să nu existe riscul de apariție a unor sechele funcționale majore. Când realizarea rezecției R0 implică sechele funcționale majore, iar tratamentul neoadjuvant nu este disponibil sau este ineficace, se poate discuta cu pacientul despre posibilitatea unei excizii R1, în special în cazul tumorilor cu risc scăzut, dată fiind absența confirmării formale a faptului că rezecția R1 conduce la supraviețuire mai mică. Ar trebui luată în considerare îndrumarea pacientului către un centru specializat, iar rezecția R0 ar trebui considerată standardul de referință. Când aceasta nu este fezabilă, sau poate fi realizată printr-o intervenție mai puțin mutilantă în caz de citoreducție, se recomandă tratamentul neoadjuvant cu imatinib [IV, A]. Această abordare este indicată când medicul chirurg consideră că tratamentul chirurgical este mai sigur după citoreducție (ex. scade riscul de sângerare sau de perforație tumorală). Se așteaptă obținerea răspunsului maximal, în general după 6-12 luni de tratament, după care se intervine chirurgical. Analiza mutațională este utilă pentru a evita administrarea de imatinib pacienților cu mutații care conferă rezistență. Evaluarea prin PET sau PET-TC/IRM se folosește pentru identificarea rapidă a răspunsului la tratament (în primele câteva săptămâni), astfel încât la pacienții care nu răspund operația să nu fie amânată prea mult.

Riscul de recădere poate fi substanțial, în funcție de numărul de mitoze, volumul tumoral și localizarea bolii. Dată fiind eficacitatea imatinibului împotriva acestui tip de tumori, au fost conduse studii de evaluare a tratamentului adjuvant. Datele despre supraviețuire nu sunt încă disponibile, dar un studiu clinic randomizat în cadrul căruia pacienții din brațul de control au primit placebo a arătat că administrarea de imatinib timp de 1 an prelungeste supraviețuirea fără recurență a bolii în cazul GIST localizate cu diametrul > 3 cm și complet rezecate. Este necesară o monitorizare cu durată mai lungă pentru a putea trage concluzii definitive referitoare la rata absolută de recurență după un interval de timp suficient de lung, timpul până la apariția recurențelor și timpul până la instalarea rezistenței secundare la tratamentul cu imatinib administrat pacienților cu recurență. În prezent nu este deschis nici un studiu clinic care să evalueze tratamentul adjuvant cu imatinib. Pe plan global nu există consens în ceea ce privește adoptarea ca standard terapeutic a tratamentului adjuvant cu imatinib la pacienții cu forme localizate de GIST. Fiind aprobat de EMEA și FDA, tratament adjuvant cu imatinib poate fi propus ca opțiune terapeutică la pacienții cu risc crescut de recurență, însă dată fiind absența datelor clare referitoare la eficacitate decizia trebuie luată împreună cu pacientul [II, C]. Pe lângă evaluarea riscului, analiza

mutațională ajută la selectarea pacienților cu șansele cele mai mari de a răspunde la tratament. Dacă se decide inițierea tratamentului adjuvant cu imatinib, datele disponibile în prezent susțin administrarea timp de maxim un an. Se așteaptă rezultatele unui studiu clinic care compară un an cu trei ani de tratament adjuvant.

### ***Tratamentul bolii extensive***

Imatinibul este tratamentul standard pentru pacienții cu GIST local-avansate inoperabile și cu boală metastatică [IV, A]. Această abordare este valabilă și la pacienții cu boală metastatică descoperită după extirparea completă a tumorii primare. Doza standard de imatinib este 400 mg/zi [I, A]. Există date care arată că evoluția pacienților care au tumori cu mutații la nivelul exonului 9 al genei KIT au supraviețuire fără progresia bolii mai bună dacă se administrează o doză mai mare, adică 800 mg/zi, acesta fiind tratamentul standard la acest subgrup [III, A]. Tratamentul ar trebui continuat indefinit, deoarece întreruperea conduce în general de progresia relativ rapidă a tumorii, chiar și în cazurile tratate chirurgical [II, B]. Efectele secundare trebuie tratate cât mai bine, astfel încât intensitatea dozei să poată fi menținută, iar pentru cazurile de toxicitate excesivă trebuie să existe un plan adecvat de reducere a dozelor sau de întrerupere a tratamentului. Pe tot parcursul tratamentului ar trebui continuată monitorizarea atentă a răspunsului, deoarece există întotdeauna riscul de progresie secundară a bolii.

S-a dovedit că excizia completă a leziunilor metastatice reziduale se asociază cu prognostic favorabil, cu condiția ca pacientul să răspundă la tratamentul cu imatinib, dar nu este clar dacă acest aspect se datorează intervenției chirurgicale sau unei erori sistematice legate de selecția pacienților evaluați. Ca urmare, tratamentul chirurgical al leziunilor metastatice la pacienții care răspund la tratament este considerat în prezent în curs de evaluare.

Abordarea standard în caz de progresie tumorală constă în creșterea dozei de imatinib la 800 mg/zi [III, B]. Aceasta poate fi utilă în următoarele situații: GIST cu mutații la nivelul exonului 9 al genei KIT, dacă pacientul a primit inițial 400 mg/zi; modificări de farmacocinetică produse în cursul tratamentului (care pot fi evaluate și constituie obiectivul unor studii în curs); sau posibil în cazul unor modificări moleculare secundare. De asemenea, ar trebui exclusă contribuția pacientului la ineficacitatea tratamentului, precum și diferitele interacțiuni medicamentoase. În caz de progresie a bolii sau intoleranță la imatinib, tratamentul standard de linia a doua constă în administrarea de sunitinib [II, B]. Administrat conform unui regim tip „4 săptămâni tratament, 2 săptămâni pauză”, acest medicament s-a dovedit eficace în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii. Există date care arată că tratamentul oral continuu prin administrarea zilnică a unor doze mai mici este eficace și bine tolerat, însă nu au fost realizate evaluări comparative în cadrul unor studii clinice. Ca urmare, acest regim poate fi ales numai în cazuri selectate.

După eșecul terapiei cu sunitinib ar trebui luată în considerare includerea pacienților cu GIST metastatice într-un studiu clinic care evaluează agenți sau combinații terapeutice noi. Datele publicate arată că extirparea chirurgicală a leziunilor care progresează nu conduce la rezultate mai bune, dar tratamentul chirurgical în caz de progresie limitată (ex. apariția unui nodul în cadrul unei mase tumorale) pare a crește intervalul fără progresia bolii la fel ca și tratamentul de linia a doua cu sunitinib. Ca urmare, în cazurile de progresie limitată această abordare poate fi o opțiune adecvată de tratament paliativ. Se pot folosi și metode non-chirurgicale (ex. tratamente locale, cum sunt ablațiile). Ocazional este posibil ca la pacienții care au progresat sub tratament cu imatinib să se obțină un beneficiu dacă se reia administrarea acestui medicament. În mod similar, dacă nu există alte opțiuni, continuarea tratamentului cu

un agent anti-tirozin-kinazic chiar dacă s-a produs progresia bolii poate conduce la o evoluție mai lentă comparativ cu oprirea tratamentului. Ca urmare, reluarea sau continuarea tratamentului cu un agent anti-tirozin-kinazic pe care pacientul l-a mai primit poate fi uneori luată în considerare. Pe de altă parte, utilizarea în combinație a medicamentelor cu acest mecanism de acțiune nu este recomandată în afara studiilor clinice, din cauza riscului de apariție a reacțiilor toxice severe.

### ***Evaluarea răspunsului la tratament***

La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se manifestă prin reducerea dimensiunilor tumorii, dar unii pacienți prezintă numai modificări ale densității tumorale obiectivate tomografic, sau apariția acestor modificări precede reducerea dimensiunilor tumorale. Aceste schimbări ale aspectului imagistic tumoral trebuie considerate răspuns la tratament. În particular, chiar și în prezența creșterii tumorii se poate considera că există răspuns la tratament, cu condiția ca densitatea tumorală să scadă. Uneori, apariția de leziuni „noi” este condiționată de faptul că acestea devin mai vizibile atunci când densitatea lor scade. Ca urmare, criteriile de răspuns tumoral ar trebui considerate atât dimensiunile cât și densitatea tumorală la evaluarea TC, precum și modificările persistente identificate prin IRM. Evaluarea prin FDG-PET s-a dovedit a avea sensibilitate înaltă pentru evaluarea precoce a răspunsului și poate fi utilizată în cazurile incerte sau când este utilă decelarea rapidă a răspunsului (ex. în caz de tratament preoperatoriu cu scop citoreductiv). De asemenea, se consideră că tumora răspunde la tratament dacă nu progresează timp de câteva luni. Pe de altă parte, este posibil ca progresia tumorală să nu fie însoțită de creșterea volumului tumoral. De fapt, creșterea densității tumorale pare a fi un indicator de progresie. Un aspect tipic pentru evoluție este cel de „nodul apărut în cadrul altui nodul”, care corespunde creșterii densității tumorale într-o porțiune a tumorii inițial responsive.

### **Monitorizare**

Pentru pacienții cu boală localizată tratați chirurgical nu există un program standard de monitorizare. Recurențele tumorale afectează de obicei peritoneul sau ficatul. Intervalul până la apariția recurențelor depinde în mare măsură de intensitatea diviziunilor mitotice. Pentru stabilirea unui program adecvat de monitorizare este utilă evaluarea riscului pe baza numărului de mitoze, volumului tumoral și localizării tumorii primare. În general, la pacienții cu risc crescut recurențele apar după 2-3 ani, iar la cei cu risc scăzut apar mai tardiv și sunt mai puțin probabile. Ca urmare, programele de monitorizare diferă de la o instituție la alta. De exemplu, unele instituții recomandă ca pacienții cu risc intermediar sau crescut să fie evaluați prin TC la fiecare 3-4 luni timp de 3 ani, apoi la 6 luni până la 5 ani, iar ulterior anual; în cazul tumorilor cu risc scăzut se efectuează evaluări TC la intervale de 6 luni timp de 5 ani. Probabil că pentru formele de GIST cu risc foarte scăzut monitorizarea nu este necesară, deși trebuie avut în vedere că riscul nu este nul.

### **Note**

În parantezele pătrate sunt trecute nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A-D], așa cum sunt utilizate în cadrul Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO). Recomandările în dreptul cărora nu este trecut un grad de recomandare au fost considerate adecvate pentru practica clinică de către autorii experți și membrii consiliului director al ESMO.

Aceste recomandări clinice reprezintă actualizări ale celor formulate în 2008 în urma unui consens stabilit la Lugano în octombrie 2007, în cadrul unei întâlniri organizată de ESMO. Aceste actualizări efectuate la începutul anului 2009 au fost realizate de aceiași specialiști membri ai grupurilor europene de cercetare a sarcoamelor sau afiliați unor centre de referință pentru tratamentul sarcomului localizate în afara Europei. Numele acestora sunt trecute la finalul acestei note. Acest document reflectă consensul general între acești specialiști, dar pot exista discrepanțe față de atitudinile terapeutice individuale. Acest proces a fost susținut de rețeaua de excelență CONTICANET (Rețeaua pentru Cancerele Țesutului Conjunctiv), finanțată de UE.