UTJECAJ KARAKTERISTIKA TUMORA I BOLESNIKA S GIST-om NA PREŽIVLJENJE

Šeparović, Robert

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:845030

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Robert Šeparović

UTJECAJ KARAKTERISTIKA TUMORA I BOLESNIKA S GIST-om NA PREŽIVLJENJE

Doktorska disertacija

Osijek, 2014.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Robert Šeparović

UTJECAJ KARAKTERISTIKA TUMORA I BOLESNIKA S GIST-om NA PREŽIVLJENJE

Doktorska disertacija

Osijek, 2014.

Mentor rada: prof. dr. sc. Branko Dmitrović

Rad ima 90 listova.

Sadržaj

1. Uvod 1
   1.1. Povijest 2
   1.2. Epidemiologija 5
   1.3. Anamneza i fizikalni pregled 6
   1.4. Patofiziologija 7
   1.5. Diferencijalna dijagnoza 9
   1.6. Dijagnostička obrada 9
   1.7. Patohistološka dijagnoza 12
   1.8. Određivanje stadija GIST-a 16
   1.9. Liječenje GIST-a 16
   1.10. Prognoza 24
2. Cilj i svrha istraživanja 26
3. Materijali i metode 29
4. Rezultati 33
5. Rasprava 49
6. Zaključci 64
7. Sažetak 66
8. Summary 68
9. Literatura 70
10. Životopis 84

1. Uvod

Gastrointestinalni (GI) mezenhimalni tumori mogu se podijeliti u dvije glavne skupine. Prvu skupinu čine tumori koji predstavljaju jasne dijagnostičke entitete kod kojih nema dvojbi u postavljanju patohistološke dijagnoze (lipomi, lejomiomi, ganglioneurinomi, švanomi itd.). Drugu skupinu čine tumori koje nije jednostavno pripojiti niti jednoj staničnoj liniji jer sadržavaju preklapajuća obilježja nekoliko tipova tumora. Ti se tumori nazivaju gastrointestinalni stromalni tumori (GIST). Gastrointestinalni stromalni tumori mogu se pojaviti u bilo kojem dijelu probavnog trakta, posebice u želucu i tankom crijevu (1). Klasifikacija GIST-ova je izuzetno teška zbog više razloga:

- GIST-ovi čine od 0,1 % do 1 % svih malignih tumora probavnog trakta (2).
- GIST-ovi nemaju jasne stanične karakteristike koje bi omogućile jednostavnu klasifikaciju.
- GIST-ovi mogu sadržavati preklapajuće karakteristike nekoliko dijagnostičkih entiteta.
- GIST-ovi su heterogeni tumori te ponekad nalikuju glatkom mišićju, neuralnom, fibroblastičnom ili fibrohistiocitnom tumoru, a ponekad pokazuju karakteristike hemangiopericitoma (3,4). U jednom dijelu neoplazme mogu prevladavati karakteristike jedne vrste tumora, a u drugom dijelu nakon histološke pretrage može prevladavati drugi tip tumorskih stanica (2).

U zbrinjavanju GIST-ova postoji još jedan veliki problem, a to je procjena biološkog ponašanja. Iskustveno se zna da su najbolji prognostički čimbenici veličina tumora i broj mitoza. Naravno da postoje veliki tumori benignog tijeka i mali tumori izrazito malignog tijeka. Veličina tumora sama po sebi nije siguran prognostički čimbenik, ali u kombinaciji s drugim prognostičkim čimbenicima njezino značenje postaje vrlo važno.

Unatoč nabrojenim problemima većinu tumora gastrointestinalnog sustava je lako dijagnosticirati kao specifični entitet.

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST-ovi) najčešće su mezenhimalne neoplazme gastrointestinalnog trakta. GIST-ovi se također mogu pojaviti na mezenteriju i na omentumu. GIST-ovi su vrlo rijetki tumori i prema učestalosti nalaze se na trećem mjestu svih tumora koji se razvijaju u probavnom sustavu. U probavnom sustavu od GIST-ova se češće nalaze adenokarcinomi i limfomi. GIST-ovi su se prije klasificirali kao lejomiomi i lejomiosarkomi jer posjeduju obilježja glatkih mišića pri pregledu svjetlosnim mikroskopom.

Međutim, kada su 1983. godine Mazur i Clark u nomenklaturu uveli naziv GIST, laboratorijska istraživanja substanične i molekularne razine pokazala su da GIST-ovi ne pokazuju ultrastrukturalna i imunohistokemijska obilježja lejomioma i lejomiosarkoma (5). Stoga su GIST-ovi određeni kao tumori koji ne potječu iz glatkih mišićnih stanica, već iz drugih mezenhimalnih derivata poput vretenastih i epiteloidnih stanica.

Kindblom i suradnici su 1998. godine na temelju provedenih istraživanja objavili da je stvarno ishodište GIST-ova pluripotentna mezenhimalna matična stanica programirana da se diferencira u intersticijske Cajalove stanice. Te su stanice „pacemakeri" (pokretači) probavnog sustava i uvelike su odgovorne za pokretanje i usklađivanje motiliteta probavnog sustava. To je otkriće Kindbloma i suradnike motiviralo da osmisle pojam tumora stanica pokretača probavnog sustava (6). Ipak, najvažnije za prepoznavanje GIST-a kao jedinstvenog kliničkog entiteta je otkriće mutacija c-kit protonkogena (7).

Sve navedeno dovelo je do mogućnosti da se GIST doklasificira kao zasebni entitet neovisan o tumorima glatkih mišićnih stanica te je pomoglo rasvjetljenju etiologije i patogeneze na molekularnoj razini kao i razvoju ciljane molekularne terapije.

1.1. Povijest

Tijekom proteklih 60 do 70 godina iznesen je jasan stav na koji se način tumori vretenastih i epiteloidnih stanica GI trakta razvijaju iz stromalnih mezenhimalnih komponenti probavnog trakta.

Golden i Stout su prvi dali točan opis mezenhimalnih neoplazmi GI trakta (8). U to se vrijeme na stromalne tumore gastrointestinalnog trakta općenito gledalo kao na neoplazme glatkih mišića (izrazi koji su se upotrebljavali bili su „lejomiomi", „lejomiosarkomi", „lejomioblastomi" i „bizarni lejomiomi"). Tako je bilo sve do pojave ultrastrukturalnih istraživanja i imunohistookemijskih analiza (9).

Uvođenjem imunohistokemijske analize i elektronske mikroskopije na mnogim se takvim tumorima nije mogla dokazati jasna glatko mišićna diferencijacija.

Primjenom elektronske mikroskopije i imunohistokemijske analize krajem 60-ih i početkom 70-ih godina prošlog stoljeća pokazano je da samo rijetke od ovih neoplazmi pokazuju uvjerljive ultrastrukturne dokaze diferencijacije u smislu glatkih mišića. U ranim 80-im godinama prošlog stoljeća bilo je općenito prihvaćeno da kod mnogih od ovih neoplazmi nedostaju imunofenotipska obilježja diferencijacije u smislu glatkih mišićnih stanica (10,11),

što je dovelo do toga da su Mazur i Clark 1983. godine uveli više generičku oznaku „stromalni tumori" (5). Ovi su autori, kao i mnogi drugi istraživači, spoznali da bar neki stromalni tumori koji se razvijaju u gastrointestinalnom traktu izražavaju neuralne antigene kao što su S-100 i neuron specifična enolaza, a oni tumori koji su bili pregledani elektronskomikroskopski pokazivali su u nekim slučajevima švanomsku i neuroaksonalnu diferencijaciju. Podskupinu ovih neoplazmi koje su pokazivale jasan ultrastrukturni dokaz autonomne neuralne diferencijacije Herrera i sur. (1989) opisali su kao koncept „plexosarcoma" (12). Takvi su entiteti s vremenom preimenovani u gastrointestinalne autonomne živčane tumore (GANT-ovi) (13).

Do ranih 90-ih godina prošlog stoljeća vladala je određena konfuzija u vezi s linijama diferencijacije (histogeneza) koje pokazuju GIST-ovi. Postojala je misao da su neki bili jasno miogeni (glatki mišići), neki su bili neuralni, neki su pokazivali dvostruku diferencijaciju, a neki su pak imali „bezizražajni" fenotip (14).

Relativni udjeli u tim kategorijama bili su osporavani, što je najviše bilo posljedica različitih rezultata objavljivanih u različitim imunohistokemijskim studijama. Ubrzo je potom uslijedilo prihvaćanje činjenice da je značajni udio lezija vretenastih stanica i lezija epiteloidnog tipa pokazivao CD 34 imunopozitivitet te da je taj široko rasprostranjeni antigen jasno proglašen reproducibilnim biljegom GIST-a (15,16). Sljedećih je godina postalo očito da je 60 % do 70 % GIST-ova imunopozitivno na CD 34.

Neoplazme švanovih stanica i tumori glatkih mišićnih stanica također su pokazivali CD 34 pozitivnost.

Krajem 90-ih godina postojala su dva pristupa. Prema prvom pristupu grupirani su svi mezenhimalni tumori GI trakta pod generičkim nazivom „GIST" bez obzira na imunofenotipske razlike. Nedostatak je tog pristupa uključivanje pravih lejomioma i švanoma „pod kapu" GIST-ova. Drugi je pristup bio pokušaj striktnog prepoznavanja skupine mezenhimalnih tumora koji su isključivo pravi lejomiomi i švanomi, a u isto vrijeme imali su i određena histopatološka obilježja. Iako je drugi pristup bio bliži današnjem razmišljanju, dijagnostički reproducibilitet se nije mogao ostvariti zbog razlike na različitim razinama ekspertize i zbog nedostatka osjetljivih i relativno specifičnih dijagnostičkih biljega koji bi pouzdano mogli prepoznati nemiogene, nešvanomske stromalne tumore.

Ova zbunjujuća situacija bila je zrela za rasvjetljavanje i restrukturiranje. Spoznaja i razumijevanje KIT mutacije i KIT ekspresije omogućuju brzu transformaciju ovog područja (7, 17-21).

Iz mačjeg fibrosarkoma (HZ4.FeSV) izoliran je transformirajući retrovirus 1986. godine, a taj novootkriveni viralni onkogen nazvan je v-kit (22). Stanični homolog tog onkogena je c-kit koji kodira 145-kD receptor tirozin kinaze čiji je ligand poznat kao čimbenik matične stanice ili steem-čimbenik (23). KIT protein je biljeg površine stanice CD 117 (21). KIT ekspresija razlikuje GIST-ove od histološki sličnih entiteta poput lejomiosarkoma i pruža poseban terapeutski cilj GIST-u.

Otkriće da je KIT ekspresija jedan od ključnih događaja u GIST-u vodilo je otkriću podrijetla GIST-a. Kindblom i sur. sugerirali su da stanice GIST-a mogu imati podrijetlo od intersticijalnih Cajalovih stanica (ICCs) koje su poznate kao GI „pacemaker" stanice zbog njihove uloge u podržavanju motiliteta crijeva i u koordinaciji peristaltike (19). Ta je teorija temeljena na ultrastrukturalnim imunofenotipskim sličnostima između stanica GIST-a i ICCs-a, a o čemu su pisali Perez-Atayde i sur. (24). U Kindblomovoj studiji evaluirano je 78 GIST-ova od kojih su svi bili KIT pozitivni, a 72 % bilo je CD 34 pozitivno. Hirota i suradnici potvrdili su u svojoj studiji povezanost od 49 uzoraka GIST-ova koji su pokazali da stanice GIST-a i ICCs-a pokazuju ekspresiju KIT-a i CD 34 (7). Međutim, KIT ne pokazuje ekspresiju u drugim mezenhimalnim tumorima koji imaju podrijetlo u GI traktu uključivši lejomiome, lejomiosarkome, švanome i dezmoidne fibromatoze (25).

Iako KIT igra glavnu ulogu u patogenezi GIST-a, GIST također ima brojne citogenetske abnormalnosti koje su povezane s razvojem maligne bolesti.

Cajalove stanice imaju fenotipska i ultrastrukturalna obilježja i glatkih mišića i neuralne diferencijacije različitog stupnja, a služe regulaciji peristaltike (19). Čini se da većina mezenhimalnih lezija GI trakta spada u ovu „histogenetsku" kategoriju. Za razliku od spomenutog neoplazme glatkih mišića i Schwannove stanice u probavnom traktu ne pokazuju KIT mutaciju, a ne pokazuju ni pretjeranu izražajnost KIT proteina (CD 117), što je otkriveno imunohistokemijski. Na temelju onoga što se danas zna o intersticijskim Cajalovim stanicama ne iznenađuje da pažljivo definirani primjeri GANT-ova dijele molekularno genetički identitet s konvencionalnim oblicima GIST-ova s vretenastim stanicama ili oblicima GIST-ova s epiteloidnim stanicama, stoga GANT-ovi više ne mogu predstavljati odvojeni identitet (19).

GIST-ovi su došli u centar pozornosti patologa, kliničara i bolesnika kao rezultat nedavnog napretka u razumijevanju biologije GIST-ova, prepoznavanja središnje uloge aktivacije KIT mutacije, povezanosti izražaja KIT proteina u spomenutim lezijama te razvoja novih i učinkovitih oblika liječenja GIST-ova korištenjem inhibitora tirozin kinaze STI-571. National Institute of Health organizirao je radionicu o GIST-ovima u travnju 2001. godine čiji je cilj

bio razviti konsenzusni pristup dijagnosticiranju i prognozi na temelju morfologije. Ključni elementi konsenzusa, kao što će u radu biti opisano, su definiranje uloge imunopozitivnosti KIT-a u dijagnosticiranju i preporučenoj shemi procjene rizika pojave metastaza kod
GIST-ova na temelju veličine tumora i broja mitoza i uočavanje da nije osobito mudro upotrebljavati kao definitivni izraz „dobroćudni" za bilo koji GIST (26).
Nedavno je uvedeno novo ciljano liječenje sa STI-571 inhibitorom receptora tirozin kinaze koji inhibira aktivaciju KIT proteina i po prvi put osigurava učinkovito liječenje rekurentnih ili metastatskih GIST-ova (sarkoma). Uvođenje STI-571 u fazu II i III kliničkih istraživanja i u SAD-u i u Europi potaknulo je prihvatljiv interes za GIST-ove (također postoji interes da ista terapija može biti od koristi i kod drugih tipova solidnih tumora). GIST-ovi su dugo bili zanemarivani (osim u patološkoj literaturi) i na njih se gledalo kao na vrlo rijetke zbog nedostatka učinkovitog liječenja kada jednom dođe do relapsa bolesti. Na temelju nedavno objavljenih SEER podataka (National Cancer Institute's SEER data) sarkomi čine 2,2 % slučajeva raka želuca, 13,9 % slučajeva raka tankog crijeva i 0,1 % slučajeva svih kolorektalnih oblika raka (21).
Glavni klinički napredak bio je postignut relativno nedavnim prepoznavanjem središnje uloge aktivacije KIT mutacije u patogenezi GIST-a (17-19), što potom vodi izražaju KIT proteina (CD 117) i prepoznavanju novih i pouzdanih fenotipskih markera (biljega) ove neoplazme (20, 21).

1.2. Epidemiologija

U SAD-u je godišnje dijagnosticirano otprilike 10 do 20 novih slučajeva GIST-ova na milijun stanovnika. Međunarodni podatci o prevalenciji GIST-a slični su podatcima za SAD. Retrospektivne analize iz zapadne Europe, Azije i Afrike također pokazuju slične stope ove bolesti.
Ishod bolesnika s GIST-ovima uvelike ovisi o kliničkoj prezentaciji i histopatološkim obilježjima tumora. Stope petogodišnjeg preživljenja kreću se od 28 % do 60 %. Bolesnici se mogu stratificirati u dvije skupine – bolesnici s lokaliziranom primarnom bolesti i bolesnici s metastatskom ili rekurentnom (povratnom) bolesti. Medijan sveukupnog preživljenja prve skupine bolesnika je pet godina, a medijan preživljenja druge skupine bolesnika je otprilike 10 do 20 mjeseci. Veći GIST-ovi povezani su s komplikacijama kao što je krvarenje i opstrukcija probavnog trakta te perforacija crijeva.

Na temelju veličine i mitotske aktivnosti tumori se mogu klasificirati kao visokorizični i niskorizični.

Zabilježeno je tek diskretno više muškaraca oboljelih od GIST-ova iako brojni literaturni navodi ne nalaze spolnu predilekciju.

GIST-ovi se obično dijagnosticiraju između 55. i 65. godine života. Ponekad se mogu pojaviti i u mlađih osoba. U djece su izuzetno rijetki.

Neke studije pokazuju predominaciju kod muškog spola, a druge pokazuju podjednaku distribuciju među spolovima (27-29).

GIST-ovi su najčešći u želucu (60 % do 70 %), slijedi tanko crijevo (20 % do 30 %), debelo crijevo i rektum (5 %) te jednjak (< 5 %). Objavljeni su i primjeri sporadičnih primarnih GIST-ova u omentumu i mezenteriju (30). Primarno sijelo malignog GIST-a koji ekstenzivno zauzima trbušnu šupljinu teško se može odrediti.

GIST-ovi se mogu razviti bilo gdje unutar cijevi probavnog sustava, od jednjaka do rektuma. Posljednjih je godina također prihvaćeno da se identične neoplazme mogu pojaviti i na lokacijama van probavnog sustava, prije svega na mezenteriju, omentumu i u retroperitoneumu (31,32), a prikaz izražaja KIT-a u tim neoplazmama pomaže u vrednovanju njihova postojanja, osobito na neobičnim mjestima kao što su žučni mjehur (33) ili mokraćni mjehur (34). U smislu detaljne raspodjele neoplazmi spomenimo da se 50 % do 60 % neoplazmi razvija u želucu, 20 % do 30 % u tankom crijevu (35-37), 10 % u debelom crijevu (38,39), 5 % u jednjaku (40), a 5 % drugdje u trbušnoj šupljini. Postoje određene različitosti u morfologiji ovisno o smještaju neoplazmi. Epiteloidne neoplazme se znatno češće nalaze u želucu, a neoplazme vretenastih stanica nalaze se u tankom crijevu te pokazuju sklonost organoidnom izgledu poput paraganglioma i sadržavaju skenoidna vlakna (41).

Nije poznata rasna predilekcija GIST-ova. Međutim, Cheung je na temelju podataka iz SEER baze podataka, koja je obuhvatila 3795 bolesnika s dijagnozom mezenhimalnih tumora, pokazao da se nakon revizije 2000. godine u više od 88 % bolesnika radilo o GIST-ovima, a od toga su 53 % bili muškarci, 72,2 % bijelci, 15,6 % Afroamerikanci i 9,1 % Hispanoamerikanci (42).

1.3. Anamneza i fizikalni pregled

U do 75 % bolesnika GIST-ovi se dijagnosticiraju dok imaju promjer manji od 4 cm, kada su bez simptoma ili kada su povezani s nespecifičnim simptomima. Često budu slučajno

pronađeni tijekom endoskopskog ili kirurškog zahvata te tijekom radioloških pretraga koje se provode zbog raznolikih manifestacija bolesti probavnog trakta ili žurno zbog krvarenja ili opstrukcije probavnog trakta. Tumori veći od 4 cm češće su simptomatski. Najčešći su simptomi nejasna i nespecifična bol i nelagoda u trbuhu. Bolesnici također opisuju preuranjenu sitost i osjećaj punoće u trbuhu, a ponekad, iako rijetko, mogu se palpirati abdominalne tumefakcije.

Simptomi GIST-ova mogu biti posljedica kvarenja i opstrukcije. Krvarenje iz probavnog trakta posljedica je nekroze i ulceracije sluznice kao posljedice pritiska, što onda rezultira krvarenjem iz oštećenih krvnih žila. Bolesnici koji su imali značajan gubitak krvi mogu zbog anemije biti slabi, umorni i dispnoični tijekom napora. Opstrukcija probavnog trakta može biti posljedica intraluminalnog rasta endofitičnog tumora ili luminalne kompresije egzofitične lezije. Simptomi opstrukcije ovise o lokalizaciji (disfagija kod GIST-a jednjaka, opstipacija kod GIST-a kolorektuma, opstruktivna žutica kod tumora lokaliziranih u dvanaestercu). Ponekad GIST može biti neočekivano pronađen tijekom hitnog kirurškog zahvata provedenog zbog perforacije šupljeg organa.

Ne postoji jasan fizikalni nalaz koji bi uputio na postojanje GIST-a. Neki se bolesnici prezentiraju s palpabilnom tumefakcijom u trbuhu, a drugi mogu imati fizikalne znakove gubitka krvi iz probavnog trakta, opstrukcije ili perforacije crijeva te formacije apscesa. Bolesnici koji su imali značajno krvarenje iz probavnog trakta mogu imati nenormalne vitalne znakove ili biti u stanju hemoragičnog šoka. U drugih bolesnika test na okultno krvarenje u stolici može biti pozitivan. Fizikalni znakovi u vezi s crijevnom opstrukcijom uključuju distendiran, osjetljiv abdomen. Duodenalna opstrukcija koja zahvaća i ampulu povezana je sa žuticom i rijetko s distendiranim žučnjakom. Ako je već došlo do perforacije, prisutni su znakovi lokaliziranog ili difuznog peritonitisa.

1.4. Patofiziologija

Gastrointestinalni stromalni tumori mogu se razviti bilo gdje u probavnom traktu. Predstavljaju submukozne lezije koje najčešće rastu endofitično, paralelno s lumenom dijela cijevi probavnog trakta u kojem se razvijaju. GIST-ovi mogu rasti i kao egzofitične ekstraluminalne izrasline. Ti tumori mogu biti različite veličine (manji od 1 cm i veći od 40 cm u promjeru). Otprilike 50 % do 70 % GIST-ova razvija se u želucu. Drugo prema lokaciji najčešće mjesto je tanko crijevo gdje se razvija 20 % do 30 % GIST-ova. Rjeđa mjesta

razvoja GIST-ova su kolon i rektum (5 % do15 %) i jednjak (manje od 5 %). Primarno omentalni i mezenterični GIST-ovi su opisani, ali su vrlo rijetki.

Mutacije egzona 11 c-kit protonkogena kojima se aktivira navedeni gen povezane su s većinom GIST-ova. Te mutacije rezultiraju konstitutivnim pretjeranim izražajem i autofosforilacijom c-kita, što onda aktivira kaskadu unutarstaničnog signaliziranja koje vodi stanicu u proliferaciju ili je skreće s apoptotskih putova. To otkriće Hirote i suradnika bilo je znak rasvjetljavanja etiologije ove bolesti na molekularnoj razini (7). Većina je spomenutih mutacija „in-frame" (bilo koja mutacija koja se nalazi u području gena koji kodira protein, a koja rezultira zaustavljanjem okvira za očitavanje kodiranog proteina), a te mutacije dozvoljavaju očuvanje izražaja i aktivaciju c-kita. C-kit protonkogen smješten je na kromosomu 4q11-12 i kodira KIT koji je transmembranska tirozin kinaza. Čimbenik zametne stanice koji se još naziva steel-čimbenik ili čimbenik rasta mastocita ligand je za KIT i primarno postoji u formi dimera.

U normalnim uvjetima KIT aktivacija započne kada se čimbenik zametne stanice veže uz izvanstaničnu domenu c-kita, što onda rezultira homodimerizacijom inače inaktivnog c-kit monomera. Autofosforilacija unutarstanične domene zaostane umjesto da se ispravi. Posljedično dolazi do izlaganja mjesta za vezanje molekula koje prenose intracelularne signale. Ono što slijedi jest aktivacija kaskade signala koji uključuju fosforilaciju nekoliko nizvodnih ciljnih proteina uključujući MAP kinazu, RAS i druge. U konačnici je signal prenesen do jezgre, što rezultira mitogenom aktivnošću i transkripcijom proteina.

Posljedično je u većini GIST-ova KIT fosforiliran. U spomenutim okolnostima nema potrebe za čimbenikom zametnih stanica kako bi se započeo postupak c-kit homodimerizacije i autofosforilacije. Taj događaj naziva se aktivacija neovisna o ligandu. Pojačana transdukcija proliferativnih signala u jezgru pozitivno utječe na preživljenje stanica i replikaciju, a negativno na apoptozu i dormantno stanje stanica te vodi tumorogenezi, tj. razvoju tumora.

Postoje određeni literaturni podatci koji izvještavaju o maloj podskupini KIT-negativnih GIST-ova u kojima su otkrivene mutacije PDGFA (čimbenik rasta trombocita alfa), protein kinaza C i FLJ10261. Čini se da se ove i c-kit mutacije međusobno isključuju prema istraživanju Heinricha i suradnika (43). Spomenuti su autori u 14 od 14 ispitanika s GIST-ovima koji nisu imali c-kit mutaciju našli mutaciju PDGFA.

Mali broj GIST-ova povezan je s nekim nasljednim sindromom. Jedan od navedenih sindroma karakteriziran je mulitplim GIST-ovima sa ili bez prisutne hiperpigmentacije kože i sluznica, brojnim nevusima i „urticaria pigmentosa". Druga su obilježja tog sindroma disfunkcija mastocita i difuzna hiperplazija vretenastih stanica probavnog trakta.

GIST-ovi se nešto češće pojavljuju u bolesnika s neurofibromatozom tipa 1.
GIST-ovi su također obilježje rijetke Carneyeve trijade koja se uglavnom nalazi u mladih žena. Za tu su trijadu karakteristični epiteloidni gastrični stromalni tumori, plućni hondromi i ekstraadrenalni paragangliomi.

1.5. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze arteriovenske malformacije, dobroćudni tumori tankog crijeva, adenokarcinom debelog crijeva, intestinalni lejomiosarkomi, lipomi i zloćudne neoplazme tankog crijeva.

1.6. Dijagnostička obrada

Ne postoji laboratorijska pretraga kojom se može specifično potvrditi ili isključiti postojanje GIST-ova. Općenito, u bolesnika koji se prezentiraju nespecifičnom abdominalnom simptomatologijom – bol u trbuhu ili komplikacije poput krvarenja, opstrukcije ili perforacije – potrebno je učiniti laboratorijsku obradu koja uključuje kompletnu krvnu sliku, koagulacijski profil i biokemijske pretrage seruma (ureja i kreatinin, testovi jetrene funkcije, amilaze i lipaze, albumin).
Radiološke slikovne pretrage odnose se u prvom redu na nativnu rendgensku snimku abdomena koja je nespecifična, ali je neizostavni dio obrade u bolesnika koji se prezentiraju kao hitno stanje – moguća opstrukcija ili perforacija probavne cijevi. Na nalazu nativne rendgenske snimke abdomena mogu se uočiti nivoi, proširene vijuge crijeva ili slobodni zrak u abdomenu.
Nadalje, obrada se može nadopuniti rendgenskim snimkama s kontrastom s barijem na kojima se može prepoznati GIST kada naraste na veličinu koja izaziva simptome. Pretrage podrazumijevaju pasažu jednjaka, želuca i tankog crijeva te irigografiju. Ovisi o simptomima koja će se pretraga primijeniti. U bolesnika koji se prezentiraju disfagijom metoda izbora je pasaža jednjaka i želuca, a irigografija je metoda izbora u opstipiranih bolesnika koji imaju smanjeni kalibar stolice ili druge tegobe s debelim crijevom.
Yamashita i suradnici (44) pokazali su da se primjenom rendgenskih snimki s kontrastom GIST-ovi prikazuju kao jasno ograničen defekt punjenja koji je izdignut iznad okolne

sluznice. Tipično je kontura nadliježeće sluznice glatka osim u slučaju razvoja ulceracije kao posljedice pritiska zbog rasta podliježećeg tumora.

Ultrazvučni prikaz GIST-a ovisi o njegovoj veličini te prisutnosti ili odsutnosti nekroze unutar tumorske mase. Nadalje, ulceracija ili nekroza nadliježeće sluznice mogu promijeniti ultrazvučne karakteristike tumora. Transkutana sonografija vjerojatno nije optimalna osim ako lezija nije dosegla priličnu veličinu, a i pretraga je ograničena zrakom u probavnoj cijevi. Najbolji ultrazvučni prikaz tih lezija je ako se pretraga obavlja tijekom endoskopskog pregleda.

Kompjuterizirana tomografija (CT) abdomena i zdjelice važna je radiološka pretraga koja omogućuje postavljanje dijagnoze i određivanje stadija bolesti. Daje informacije o veličini i smještaju tumora te o odnosu tumora i okolnih struktura. CT može omogućiti i prepoznavanje višestrukih tumora kao i metastatskog širenja bolesti. Ghanem i suradnici su 2003. godine učinili CT bolesnicima s potvrđenim primarnim (n = 20) ili rekurentnim (n = 16) GIST-ovima (45). Ti su autori opisali CT karakteristike GIST-ova te su ih podijelili u male (manje od 5 cm), intermedijarne (5 cm do 10 cm) i velike (veće od 10 cm) tumore. Mali su GIST-ovi bili oštro ograničene homogene mase koje su uglavnom pokazivale intraluminalni obrazac rasta. Intermedijarni GIST-ovi bili su nepravilnog oblika, heterogene gustoće, s intraluminalnim i ekstraluminalnim obrascem rasta te su pokazivali neke znakove biološke agresivnosti uključujući infiltraciju okolnih organa u devet primarnih i dvama rekurentnim slučajevima GIST-ova. Veliki GIST-ovi pokazivali su nepravilne rubove, heterogenu gustoću, lokalno agresivno ponašanje te udaljene i peritonealne metastaze.

Iste su godine i Tateishi i suradnici uspoređivali nalaz CT-a s histološkim gradusom i stopom smrtnosti (46). CT snimanje učinjeno je kod ukupno 44 bolesnika s GIST-om niskog gradusa i 25 bolesnika s GIST-om visokog gradusa. Uočeno je da su CT kriteriji u vezi s visokim histološkim gradusom i visokom smrtnosti bili: tumor veći od 11,1 cm s nepravilnom površinom i nejasnim rubovima, invazija okolnih organa, heterogena gustoća te jetrene i peritonealne metastaze.

Slično kao i CT i magnetska je rezonanca (MR) podjednako korisna u otkrivanju GIST-ova. Međutim, MR nije bio tako intenzivno istraživan kao CT. Shojaku i suradnici su 1997. godine opisali slabiju izražajnost GIST-a na T2 snimkama (47).

PET s 2-(F-18)-fluoro-2-deoksi-D-glukozom pokazao se odličnim za prepoznavanje metastatske bolesti. Također se upotrebljava u praćenju odgovora na liječenje. Stroobants i suradnici su 2003. godine opisali PET 21 bolesnice sa sarkomima mekih tkiva od kojih je 17 bolovalo od GIST-a. Pretraga je učinjena prije i osam dana nakon početka terapije imatinib

mesilatom (48). Odgovori na liječenje uočeni su kod 13 bolesnika s GIST-om. Nakon medijana praćenja od 8 tjedana bolesnicima je učinjen kontrolni CT, a CT dokaz odgovora na liječenje zabilježen je kod 10 od 13 spomenutih bolesnika. Kod bolesnika u kojih PET osam dana po početku terapije nije pokazao odgovor na terapiju CT-om verificirana je stabilna bolest ili progresija bolesti. Stoga su ovi autori zaključili da je PET osjetljiva metoda u prepoznavanju ranog odgovora na terapiju imatinib mesilatom.

Endoskopske se pretrage u obradi GIST-ova relativno rano učine ako su vodeći simptomi krvarenje ili opstrukcija probavnog trakta te abdominalna bol. Endoskopska obilježja GIST-ova upućuju na glatku, podsluzničnu masu koja dislocira nadliježeću sluznicu. U nekim se slučajevima nalazi ulceracija i krvarenje sluznice, što je posljedica nekroze izazvane pritiskom (49).

Dobivanje optimalnog bioptičkog uzorka u tradicionalnom smislu vrlo je teško zbog podsluzničkog smještaja GIST-ova. To je glavni razlog što se endoskopskom biopsijom do dijagnoze dođe u svega 50 % slučajeva. Ponavljanje biopsije na istom mjestu povećava dijagnostičku točnost biopsije. Endoskopskim ultrazvukom (EUS) moguće je odrediti lokalizaciju i karakterizirati leziju. Moguće je učiniti i citopunkciju koja je vođena endoskopskim ultrazvukom. GIST na EUS-u izgleda kao hipoehogena masa smještena u području „muscularis propriae". Chak i suradnici su 1997. godine opisali da na EUS-u maligni GIST-ovi izgledaju kao tumori veći od 4 cm, heterogene ehogenosti, cističnih područja unutar tumora i nepravilnih rubova na ekstraluminalnoj površini (50).

Belloni i suradnici su 2002. godine uspoređivali nalaze CT-a i endoskopske sonografije kod dijagnoze GIST-ova i proučavali u kojoj je mjeri moguće razlikovati dobroćudnu od zloćudne bolesti (51). Uočili su da je endoskopska sonografija točnija u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih GIST-ova, ali je CT sveobuhvatniji u evaluaciji tumora i njihova okruženja. Zaključno, istraživane pretrage međusobno su komplementarne i korisne u preoperativnoj pripremi.

Kim i suradnici primijetili su da je EUS-om moguće razlikovati GIST-ove želuca od lejomioma na temelju studije koja je obuhvatila 53 bolesnika (52). Čini se da su inhomogenost, hiperehogeni fokusi, marginalni halo i povišena ehogenost u usporedbi s okolnim mišićnim slojem češće uočljivi u GIST-ovima nego u lejomiomima ($p < 0,05$). Prisutnost barem dviju od navedenih četiriju karakteristika daje osjetljivost od 89,1 % i specifičnost od 85,7 % za prepoznavanje GIST-ova. Osim veličine tumora i nepravilnosti ruba većina obilježja GIST-ova uočena EUS-om nije bila korisna u predviđanju malignog potencijala GIST-ova. Multivarijatnom analizom jedino je maksimalni dijametar GIST-a bio

neovisni prediktor. Također je zaključeno da kada se posumnja u postojanje GIST-a, treba razmišljati o kirurškom zahvatu ako je veći od 3,5 cm.

Angiografija se rijetko upotrebljava u dijagnostičkoj obradi suspektnih GIST-ova. Može se primijeniti ako postoji dijagnostička dilema ili zbog hitnog terapijskog zbrinjavanja komplikacija poput krvarenja iz probavnog trakta. Općenito, literaturni se podatci svode na izvještaje o pojedinačnim slučajevima („case-report"). Ti izvještaji o primjeni angiografije u pojedinačnim slučajevima uglavnom govore da se angiografija upotrebljavala primarno radi otkrivanja atipičnih lokalizacija GIST-ova (53-56).

1.7. Patohistološka dijagnoza

Danas se postavlja pitanje može li ovaj način klasificiranja stromalnih/mezenhimalnih neoplazmi probavnog trakta, poduprijet i definiran molekularnim genetskim prepoznavanjem uloge KIT-a, biti uveden u svakodnevnu praksu. Postavlja se jednostavno pitanje može li se naziv „gastrointestinalni stromalni tumor" ograničiti samo na skupinu intraabdominalnih mezenhimalnih lezija koje pokazuju imunopozitivnost na KIT. Kao zaključak donesen na temelju već dokazanih činjenica pozitivna reakcija na KIT trebala bi postati zlatni standard u dijagnosticiranju GIST-a jer bi se na taj način prevladala ranije opisivana konfuzija, omogućila bi se reproducibilnost i jasnije bi se mogla primijeniti klasifikacijska shema za tumore vretenastih stanica probavnog trakta (tablica 1.1.) (57). Spomenuto bi moglo i olakšati razvoj učinkovitijih vidova prognoze bar za neke podskupine stromalnih/mezenhimalnih neoplazmi probavnog trakta.

Tablica 1.1. Imunohistokemijska shema za diferencijalnu dijagnozu tumora vretenastih stanica probavnog trakta

	KIT (CD 117)	CD 34	SMS	Desmin	S-100
GIST	+	+ (60 − 70 %)	+ (30 − 40 %)	vrlo rijetko +	+ (5 %)
tumor glatkih mišića	−	+ (10 – 15 %)	+	+	rijetko +
švanom	−	+ (obično Antoni B)	−	−	rijetke stanice +
fibromatoza	−	rijetko +	+	rijetke stanice +	−

Mišljenje većine autora jest da se izraz GIST treba odnositi samo na neoplazme koje pokazuju KIT imunopozitivnost s vrlo rijetkim izuzetcima. Ti izuzetci mogu uključivati neoplazme tipičnih citoarhitektonskih obilježja GIST-ova. Čini se:

- da su ti izuzetci KIT negativni, što je posljedica grešaka pri uzimanju uzoraka (zbog korištenja vrlo malih igala za biopsiju normalna je unutarnja kontrola bojenja na druge tumorske antigene, dok je distribucija KIT-a žarišna)
- da su ti izuzetci imunohistokemijski inertni (moguće uslijed artefakata u postupku fiksacije ili zbog ekscesivnog sušenja toplinom ili dugotrajnog čuvanja uskladištenih neobojanih rezova)
- da ti izuzetci pokazuju (u rijetkim slučajevima) prestanak izražaja KIT-a, što je posljedica određenog oblika klonalne evolucije, vjerojatno nakon terapije sa STI-571
- da tim izuzetcima u vrlo malom postotku (manje od 2 %) nedostaje mutacija KIT-a ili pretjerani izražaj KIT-a iako u svemu drugome imaju tipična obilježja tumora.

Tumore koji spadaju u gore navedene posebne kategorije treba označiti kao stromalne neoplazme vretenastih ili epiteloidnih stanica koje su u najbližem srodstvu s GIST-om. Veća je nedoumica treba li se ili ne treba KIT pozitivnost smatrati neophodnom u postavljanju dijagnoze GIST-a- Kliničko-patološka obilježja brojnih slučajeva GIST-ova u toj su mjeri karakteristična da se stručnjaci mogu osjećati sigurnima pri postavljanju dijagnoze bez korištenja imunohistokemije. Međutim, autori ipak smatraju da treba određivati KIT imunopozitivnost kao potvrdu (ako već ne kao dijagnostičko sredstvo) kako bi se olakšala smislena dijagnostička standardizacija i odredila pogodnost za liječenje sa STI-571. Treba naglasiti da se izolirana KIT imunopozitivnost ne smije uzimati kao jedini čimbenik u postavljanju dijagnoze GIST-a, već uvijek treba biti interpretirana u svjetlu morfološkog nalaza. I neki drugi tipovi sarkoma također pokazuju KIT pozitivnost iako je znatno češće KIT pozitivnost rezultat tehničkog artefakta (npr. kod pleomorfnog sarkoma vretenastih stanica).
Suspektna dijagnoza GIST-a se često postavlja na temelju histologije: tip vretenastih stanica (70 %), epiteloidni tip (20 %) ili miješani tip. Otprilike 5 % slučajeva pokazuje u različitoj mjeri izraženu miksoidnu stromu, neki slučajevi (osobito u tankom crijevu) pokazuju gnijezda koja nalikuju na paragangliome ili pokazuju karcinoidni uzorak rasta, a samo vrlo mali broj slučajeva (manje od 2 % do maksimalno 3 %) pokazuje uočljiv citološki pleomorfizam. Potonje obilježje međutim češće ukazuje na pravu neoplazmu glatkih mišića koja pokazuje svjetliju eozinofilnu citoplazmu. Prognostička vrijednost tipa stanica čini se vrlo ograničenom iako se u

prošlosti često naglašavalo da je prag zloćudnosti broja mitoza niži kod epiteloidnih tumora nego kod tumora vretenastih stanica (57).

GIST-ovi tipa vretenastih stanica sastoje se od tipično relativno uniformnih (jednolikih) eozinofilnih stanica organiziranih u kratke snopove i spirale. Tumorske stanice imaju svjetliju eozinofilnu citoplazmu nego neoplazme glatkih mišića, često su fibrilarnog sincicijskog izgleda (s nejasnim staničnim rubovima), jezgre se čine jednolikog izgleda i više su ovoidne i kraće nego citoplazme glatkih mišića i često je prisutan vezikularni kromatin. Naglašene jukstanuklearne citoplazmatske vakuole vide se u oko 5 % svih slučajeva i prije svega su obilježje želučanih tumora. Za upravo spomenuto se u prošlosti pogrešno smatralo da je obilježje glatkomišićne diferencijacije. Često se vide nuklearne palisade i mikrocistična stromalna degeneracija (što podsjeća na švanome). U većini je slučajeva stromalni kolagen minimalan, ali delikatne krvne žile tankih stijenki mogu biti izražene te je stromalno krvarenje uobičajeno obilježje ovih tumora.

GIST-ovi epiteloidnog tipa sastoje se od okruglih stanica različito eozinofilnih ili praznih citoplazmi, često retrahiranih eozinofilnih citoplazmi (što simulira izgled vakuola) koje se mogu vidjeti oko ili u dodiru s jezgrama tumorskih stanica. Epiteloidne lezije, slične lezijama vretenastih stanica, pokazuju jednoliko okrugle do ovoidne jezgre s vezikularnim kromatinom, a ova podskupina tumora pokazuje gnjezdastu arhitekturu češće nego lezije vretenastih stanica, što naglašava rizik zamjene s epitelnim ili melanocitičnim neoplazmama. Lezije miješanog tipa stanica pokazuju nagli prijelaz između područja vretenastih i epiteloidnih stanica (spomenuto zahtijeva pažljivo uzimanje uzoraka ako se oba uzorka rasta žele prepoznati ili pokazuju kompleksni prikaz izmiješanih različitih tipova stanica, što daje dojam intermedijarnog ovoidnog citološkog izgleda).

Podskupine tipa vretenastih i epiteloidnih stanica (u otprilike 10 % do 12 % slučajeva) najnaglašenije su kada su smještene u tankom crijevu, a povezane su sa stromalnim skenoidnim vlaknima (26). Riječ je o hijalinim ili fibrilarnim svijetlim eozinofilnim strukturama, sastavljenima od nodularnih nakupina kolagenih vlakana koja pokazuju tipičnu svijetlu PAS pozitivnost, a globularnog su ili izduženog izgleda. Iako se prije smatralo da su u vezi s neuralnom diferencijacijom, čini se da ove strukture nemaju histogenetsko značenje.

GIST-ovi se manifestiraju različitim kliničkim ponašanjem od sporo rastućih indolentnih tumora do agresivnih malignih neoplazmi koje su sklone invaziji u okolne organe, metastaziranju u jetra i lokalnom povratu bolesti u abdomen. Histološkom analizom bioptičkih ili operativnih uzoraka dolazi se do objektivnih podataka za postavljanje dijagnoze i predviđanje daljnjeg kliničkog ponašanja.

Morfološka obilježja koja se čine najboljim prediktorima ishoda i biološkog ponašanja su veličina tumora i broj mitoza. Nažalost, ne može se definitivno odrediti ponašanje GIST-ova jer ponekad čak i jako male lezije s malim brojem mitoza mogu metastazirati i pokazivati lokalno agresivno ponašanje.

U želji da se na temelju histološke slike odredi biološko ponašanje GIST-ova, Amin i suradnici su GIST-ove podijelili u tri kategorije (58):

- benigni/dobroćudni – manje od 5 mitoza na 50 HPF („high power field")/ VVP (vidno polje pod velikim povećanjem), tumor manji od 5 cm
- „boderline"/granični – manje od 5 mitoza na 50 HPF, tumor veći od 5 cm
- maligni/zloćudni – više od 5 mitoza na 50 HPF, bilo koja veličina tumora.

Slične pokušaje graduiranja gastrointestinalnih stromalnih tumora imali su Newman i suradnici (59):

- benigni/dobroćudni: 0 − 2 mitoze na 30 HPF, tip vretenastih stanica bez atipije ili 0 mitoza na 30 HPF, tip vretenastih stanica
- „boderline"/granični: 2 − 3 mitoze na 30 HPF, tip vretenastih stanica s blagom polimorfijom/hiperkromazijom ili 3 − 4 mitoze na 30 HPF, tip vretenastih stanica, bez atipije ili 1 mitoza na 30 HPF, epiteloidni tip lezija
- maligni/zloćudni: više od 5 mitoza na 30 HPF, tip vretenastih stanica, bez atipije ili više od 3 mitoze na 30 HPF, tip vretenastih stanica, polimorfizam i hiperkromazija ili više od 2 mitoze na 30 HPF, epiteloidne lezije.

Fletcher i suradnici su 2002. godine preporučili klasifikacijski sustav kako bi definirali relativni rizik malignog ponašanja GIST-ova. Skupina autora sakupila je vlastita iskustva i mišljenja te su definirali čimbenike (veličinu – predstavlja jednu dimenziju, najveći promjer može varirati ovisno o prefiksaciji i postfiksaciji, ali se može razlikovati i između promatrača; ovo je općeniti, ali slabo definiran dojam da je možda veličina prag agresivnog ponašanja u tankom crijevu, 1 do 2 cm manji nego na drugim lokacijama i broj mitoza – idealno bi bilo da broj mitoza bude standardiziran prema pregledavanoj površini; trebao bi se temeljiti na veličini vidnog polja velikog povećanja, ali u ovom smislu ne postoje dogovorene definicije; usprkos neizbježnoj subjektivnosti prepoznavanje mitoza i različitost površine vidnog polja velikog povećanja, broj mitoza još se uvijek smatra korisnim) koje smatraju rizičnim za agresivno ponašanje GIST-ova (57). Rizik agresivnog ponašanja bio je stratificiran na temelju veličine tumora i broja mitoza:

- vrlo niski rizik – tumori manji od 2 cm i manje od 5 mitoza na 50 HPF („high power field"), odnosno VVP (vidno polje pod velikim povećanjem)
- niski rizik – tumori od 2 cm do 5 cm i manje od 5 mitoza na 50 HPF
- intermedijarni rizik – tumori manji od 5 cm i 6 – 10 mitoza na 50 HPF ili tumori veličine od 5 cm do 10 cm i manje od 5 mitoza na 50 HPF
- visoki rizik – tumori veći od 5 cm i više od 5 mitoza na 50 HFP, tumori veći od 10 cm s bilo kojim brojem mitoza te tumori bilo koje veličine s više od 10 mitoza na 50 HPF.

GIST-ovi obično pokazuju intenzivan izražaj molekule CD 117 koja je epitop KIT-a. Za razliku od navedenog dezmoidi, švanomi (S-100 pozitivni, KIT negativni), lejomiomi i lejomiosarkomi (dezmin pozitivni, KIT negativni) ne pokazuju izražaj CD 117. Prema Fletcheru izražaj CD 117 pojavljuje se difuzno u citoplazmi kao točkasti ili kao golgiliki uzorak (57). Pozitivnu izraženost CD 34 pokazuje otprilike 60 % slučajeva GIST-ova.

1.8. Određivanje stadija GIST-a

Woodall i suradnici osmislili su sustav određivanja stadija GIST-ova na temelju podataka iz SEER baze podataka o 2537 bolesnika s GIST-om koji su zabilježeni između 1977. i 2004. godine (60). Osmišljen je TGM (tumor, gradus, metastaze) sustav određivanja stadija, a podatci o preživljenju analizirani su tako da su se upotrebljavale Kaplan-Meierove metode, log-rank analiza i Coxov regresijski model. Medijan praćenja bio je 21 mjesec, a 47,6 % bolesnika bili su muškarci. Medijan dobi bio je 64 godine života, 5 % bolesnika imalo je zahvaćene regionalne limfne čvorove, a 22,6 % bolesnika imalo je udaljene metastaze. Veličina primarnog tumora (T1 manji ili jednaki 7 cm, T2 veći od 7 cm; $p < 0,001$), gradus (G1, gradus I i II, G2 gradus III i IV; $p < 0,001$) kao i postojanje metastaza (M0 ne i M1 da, $p < 0,001$) značajno su statistički utjecali na sveukupno preživljenje. Kada se kombinira TGM sustav određivanja stadija, gradus i metastaze bili su čimbenici s najvećom prediktivnom vrijednosti.

1.9. Liječenje GIST-a

Istraživanja kemoterapijskog liječenja GIST-a (prije uvođenja imatinib mesilata) bila su praktički sva uniformno povezana s lošom prognozom. Stopa djelomičnog odgovora na

liječenja bila je postignuta kod 10 % bolesnika i manje (ovisno o istraživanju). Najbolji rezultati bili su postignuti primjenom protokola temeljenih na doksorubicinu uz dodatak dakarbazina te s dodatkom ili bez dodatka ifosfamida. Altman i suradnici su 1993. godine primjenom protokola s ifosfamidom postigli za 10 % veću stopu odgovora u odnosu na protokole koji nisu sadržavali ifosfamid (broj bolesnika bio je 60, a stopa odgovora na liječenje bila je 27 % vrs 17 %) (61). Elias i suradnici su 1989. godine na primjenu doksorubicina, dakrabazina i ifosfamida postigli sveukupnu stopu odgovora na liječenje od 47 %, ali su studijom bili obuhvaćeni različiti histološki tipovi sarkoma (62). Liječenje sustavnom kemoterapijom će u budućnosti eventualno doći u obzir kod bolesnika kod kojih će biološka terapija postati neučinkovita.

Intraperitonealna kemoterapija je u liječenje GIST-a bila uvedena zbog razočaravajućih rezultata sustavne kemoterapije. Ispitivani citostatici bili su cisplatin i doksorubicin te u nekim istraživanjima i mitoksantron. Poneki ohrabrujući rezultat bio je dobiven kod bolesnika s bolesti ograničenom na peritoneum (63,64). Također, takva terapija mogla bi postati jedna od „terapija spasa" nakon neuspjeha biološkog liječenja.

Terapija zračenjem nije standard u liječenju bolesnika s GIST-om. U literaturi postoje izvještaji o pojedinačnim slučajevima zračenja lezija fiksiranih za trbušni zid ili okolne organe. Međutim, postoji puno razloga zašto zračenje nije ili jest rijetko terapija izbora za bolesnike s GIST-om. Jedan od razloga je stalno kretanje crijeva kao i osjetljivost trbušnih organa na više doze zračenja (65).

Liječenje GIST-a zahtijeva multidisciplinarni pristup koji obuhvaća gastroenterologa, kirurga i internističkog onkologa.

Kirurško liječenje definitivno je liječenje bolesnika s GIST-om. Jedino radikalna i sveobuhvatna kirurška resekcija nudi mogućnost izliječenja. Kirurški zahvat je također indiciran kod bolesnika s lokalno uznapredovalom i metastatskom bolesti koji imaju simptome. Maksimalno kirurško odstranjenje većih tumorskih lezija korisno je kada se razmatra adjuvantna terapija imatinib mesilatom.

Besana-Ciani (66) i suradnici su 2003. godine objavili rezultate kirurškog liječenja 19 bolesnika s GIST-om. Kod 78,9 % bolesnika postignuta je kompletna resekcija tumora. Prosječna veličina tumora bila je 8,4 cm, a bolesnici su bili dugotrajno praćeni. Koristeći se Fletcherovom histološkom klasifikacijom (57), tumori su bili podijeljeni u dvije skupine. Tumori klasificirani kao vrlo niskorizični, niskorizični i intermedijarni bili su smješteni u jednu skupinu, a visokorizični tumori bili su smješteni u drugu skupinu. Petogodišnje preživljenje bolesnika u prvoj skupini bilo je 63 %, a u drugoj skupini 34 %. Kao što se moglo

i pretpostaviti, kompletna resekcija bila je snažan prediktor duljeg preživljenja u usporedbi s nepotpunom resekcijom. Dakle, i ovi su autori zaključili da jedino kompletna radikalna resekcija pruža mogućnost dugotrajnog preživljenja bolesnicima s GIST-om.

Jedina je učinkovita specifična nekirurška terapija u liječenju GIST-a imatinib mesilat.

Korištenje imatinib mesilata u liječenju zloćudnih bolesti je sigurno jedan od najvećih uspjeha translacijskih ispitivanja. Genetika i molekularna patologija pružile su osnovne uvide u tumorsku biologiju i stvorile temelje za razvoj nove ciljane terapije kronične mijeloične leukemije (CML) i GIST-a.

Imatinib mesilat (STI-571) je mala molekula, selektivni inhibitor koji specifično cilja na malenu obitelj tirozin kinaze uključujući ABL, ABL-2 (ABL-povezani gen), KIT i receptor čimbenika rasta koji stvaraju trombociti (PDGFR) kao i neki onkogeni mutanti navedenih proteina, primjerice, kimera BCR-ABL. Imatinib mesilat inhibira tirozin kinazu u submikromolarnim koncentracijama natječući se s transferom fosfata od adenozin-trifosfata do nizvodnih supstrata inhibirajući tako transdukciju signala. Na taj način imatinib mesilat blokira aktivnost kinaze povezanu s aktivnim mutantom (67-72). Imatinib mesilat se dobro apsorbira nakon oralne primjene, a metabolizira se u jetri sustavom citokroma P-450 izoenzima, CYP3A4. Njegovi metaboliti se većinom izlučuju stolicom. Klinička farmakologija imatinib mesilata evaluirana je kod skupine bolesnika sa stromalnim tumorima probavnog trakta (GIST) i s kroničnom mijeloičnom leukemijom (CML) kao i kod skupine zdravih dobrovoljaca.

Imatinib mesilat predstavlja revoluciju u razvoju antitumorskih lijekova jer je ciljano usmjeren na specifično promijenjenu molekulu.

Druker i suradnici su 1996. godine prvi put izvijestili o učinku imatinib mesilata u laboratorijskim pokusima (73). Druker, Talpaz i suradnici su 2001. godine predstavili rezultate kliničke studije u kojoj su postigli stopu kompletnih odgovora na liječenje za više od 90 % (74).

Nadovezujući se na otkriće Hirote i suradnika koji su pokazali da su uloga mutacije c-kit protonkogena i aktivacija KIT tirozin kinaze važni za patogenezu GIST-ova, postavljena je hipoteza da bi inhibicija KIT-a mogla omogućiti uspješno liječenje GIST-ova. Druker i suradnici 1996. godine, Buchdunger i suradnici 1996. godine te Heinrich i suradnici 2000. godine su uistinu demonstrirali spomenutu aktivnost u laboratorijskim uvjetima na različitim staničnim linijama (43,73-75). Tuveson i suradnici su 2001. godine dokazali učinkovitost „in vivo" na humanim GIST stanicama ukazujući na to da imatinib mesilat izaziva arest staničnog ciklusa i apoptozu (76).

Imatinib mesilat (STI-571, tvorničkim imenom Gleevec; Novaartis, Basel, Švicarska) je prvotno bio ispitivan kao inhibitor fuzijskog proteina BCR-ABL koji potiče nekontroliranu aktivnost tirozin kinaze u CML-u.

Imatinib mesilat odobrila je US Food and Drug Administration (FDA) 2001. godine za liječenje bolesnika s CML-om i pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+), potom za liječenje bolesnika s Ph+ CML-om za vrijeme krize pojačanog stvaranja blasta nakon neuspješne terapije alfa-interferonom te za liječenje pedijatrijskih bolesnika s Ph+ kroničnom fazom CML-a koji imaju recidiv nakon transplantacije matičnih stanica ili u slučaju rezistencije na alfa-interferon.

Donedavno se liječenje GIST-a sastojalo od resekcije nakon koje je slijedilo praćenje eventualne pojave metastatske bolesti. Kemoterapija i zračenje bili su neučinkoviti. Metastaze GIST-a naječešće se nalaze u jetri i na peritoneumu (potrbušnici). Metastaze se mogu pojaviti i mnogo godina nakon inicijalne resekcije, a pojave se u više od polovice bolesnika u kojih je tumor u vrijeme resekcije bio okarakteriziran kao zloćudan ili visokorizičan. Neki su bolesnici imali značajne koristi od kirurške resekcije lokaliziranih metastaza GIST-a. Najvažnije je da razvoj metastatskog GIST-a više ne nosi isto obilježje beznadnosti kao prije pojave imatinib mesilata (77).

Rani rezultati kliničkih istraživanja s imatinib mesilatom pokazali su se vrlo ohrabrujućim, čak i u bolesnika s metastatskom bolesti.

Tako su Blanke i suradnici izvijestili da među 145 ispitanika niti u jednoga nije bio zabilježen kompletan odgovor na terapiju (78). Parcijalni terapijski odgovor postignut je kod 59 % bolesnika, a progresija bolesti zabilježena je kod 13 % bolesnika koji su primali imatinib mesilat u dozi od 400 do 600 mg na dan.

Autor van Oosterom i suradnici su 2002. godine objavili svoje rezultate na temelju liječenja 35 bolesnika s imatinib mesilatom u dozi od 400 do 1000 mg na dan. Parcijalni terapijski odgovor postignut je kod 54 % bolesnika, a stabilna bolest postignuta je kod sljedećih 37 % bolesnika. Najčešće nuspojave liječenja bile su periorbitalni edem (40 % bolesnika), periferni edemi (37 % bolesnika), umor (30 % bolesnika), osip (30 % bolesnika) te mučnina i povraćanje (25 % bolesnika). Neuobičajena je bila teška kasna mijelosupresija. Najviša doza koja se dobro podnosila bila je 400 mg dvaput na dan. Nakon minimalnog praćenja od 10 mjeseci 82 % bolesnika nastavilo je s terapijom, parcijalni odgovor na liječenje imalo je 51 % bolesnika, a stabilna bolesti zabilježena je kod 31 % bolesnika (79).

Imatinib mesilat odobren je 2002. godine za liječenje bolesnika s KIT pozitivnim uznapredovalim i/ili metastatskim GIST-om (67).

Wu (80) i suradnici su na temelju provedenog istraživanja zaključili da je jedino kompletna resekcija tumora s negativnim rubovima potencijalno kurativni oblik liječenja. Naime, objavili su svoje iskustvo s 57 bolesnika koji su bili kirurški liječeni od 1995. do 2002. godine. Njih 49 % (28/57) bilo je podvrgnuto kurativnom kirurškom zahvatu, a ostali su imali metastatsku bolest (29/57). Negativni rubovi bili su postignuti kod 79 % bolesnika, a kod tri bolesnika s metastatskom bolesti uspjela se u potpunosti odstraniti metastatska bolest zajedno s primarnim tumorom. Još se kod dvaju dodatnih bolesnika uspjela postići potpuna resekcija nakon dobrog odgovora na terapiju imatinib mesilatom. CD 117 bio je pozitivan u 96 % reseciranih tumorskih uzoraka.

Liječenje metastatskog GIST-a imatinib mesilatom povezano je s dobrim kliničkim odgovorom, ali tek će se dovršenjem velikih prospektivnih kliničkih studija moći govoriti o njegovoj stvarnoj terapijskoj vrijednosti.

Kliničko zbrinjavanje GIST-a može imati koristi od molekularne karakterizacije tumora prije i nakon liječenja imatinib mesilatom.

Još uvijek nije definirana optimalna doza tog lijeka u adjuvantnom i neoadjuvantnom liječenju.

Rink i suradnici (81) istraživali su izraženost gena koristeći se oligonukleotidnim mikroslijedom na uzorcima tumora prije i nakon terapije imatinib mesilatom. Trideset devet gena bilo je značajno slabije izraženo u bioptatima tumora koji su dobro odgovorili na liječenje prije terapije imatinib mesilatom koja je trajala 8 do12 tjedana, a kojom je postignuto smanjenje tumora za više od 25 %. Osamnaest od 39 navedenih gena kodiralo je domenu KRAB („Krueppel-associated box") koja sadržava represore transkripcije ZNF („zink finger"). Deset KRAB-ZNF gena bilo je mapirano na jedan lokus kromosoma 19p i za navedenu skupinu smatra se vjerojatnijim da pozitivno odgovori na terapiju imatinib mesilatom.

Uporaba imatinib mesilata u liječenju GIST-a predstavlja jedan od prvih ciljanih molekularnih agenata koji su vrlo učinkoviti u liječenju solidnih tumora, neovisno o ostatnoj bolesti i neuspjehu kemoterapije. Uloga tog lijeka u metastatskoj i inoperabilnoj bolesti dobro je poznata. Prikladno liječenje bolesnika s visokorizičnim (tj. zloćudnim) GIST-om, ali bez metastaza bilo je predmet mnogih rasprava u onkološkim društvima.Važno je definirati mogućnosti potencijalne aplikacije tog lijeka u adjuvantne ili druge svrhe. Kako bi se što bolje razumjela uloga imatinib mesilata u adjuvantne svrhe, provođena su brojna istraživanja pod pokroviteljstvom American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG). Primarni

cilj otvorenog istraživanja, nerandomizirane pilot studije u fazi II (poznata kao Z9000) bio je odgovor na pitanje mogu li bolesnici s tzv. visokorizičnim reseciranim primarnim GIST-om, a kod kojih je provedena adjuvantna terapija s imatinib mesilatom imati dulje preživljenje u odnosu na kontrolnu skupinu. Znanstveno rigoroznije bilo je istraživanje (ACOSOG Z9001) kojim je obuhvaćeno više od 60 lokacija u Sjevernoj Americi. Z9001 je placebom kontrolirana randomizirana faza III ispitivanja koja formalno testira hipotezu prema kojoj imatinib mesilat, dan kao adjuvantna terapija bolesnicima s potpuno reseciranim GIST-om srednjeg do visokog rizika, može poboljšati ukupno preživljenje (82).

Tri dodatna ispitivanja odnose se na istu problematiku. Potencijalna uloga imatinib mesilata istraživana je u multicentričnoj studiji faze II koju je koordinirala Radiation Therapy Oncology Group. Osnovni cilj te studije bio je ispitati udio objektivnih odgovora kod bolesnika s GIST-om liječenih imatinib mesilatom prije planiranog operativnog zahvata, tj. resekcije potencijalno operabilne tumorske mase koja po mogućnosti nije recidiv bolesti niti metastatski proces te proučiti koji je postotak bolesnika kod kojih je učinjena resekcija, ali nije nađeno znakova progresije bolesti tijekom praćenja (tzv. „follow-up"). Studija je imala znanstvenu komponentu, a odnosila se na daljnje definiranje uloge pozitronske emisijske tomografije i na identificiranje molekula koje omogućuju daljnji upliv u mehanizam aktiviranja imatinib mesilata (u liječenju GIST-a). EORTC je vodio fazu III ispitivanja (62024) adjuvantne terapije s imatinib mesilatom u dozi od 400 mg na dan tijekom 2 godine, a koja se uspoređivala samo s rezultatima praćenja. Joensuu i suradnici iz Scandinavian Sarcoma Group planirali su drugo adjuvantno ispitivanje na uzorku od 80 bolesnika s visokim i vrlo visokorizičnim GIST-om. Bolesnici su primali lijek u dozi od 400 mg na dan, a bili su randomizirani za dvanaestomjesečno ili tridesetšestomjesečno liječenje (83) .

S obzirom da imatinib mesilat inhibira i druge kinaze, uključujući i PDGFR, postojao je priličan interes za istraživanje mogućih primjena tog lijeka za liječenje drugih bolesti osim CML-a i GIST-a. Potencijalne indikacije koje su temeljene na specifičnom KIT molekularnom cilju PDGFR-a bile su: kronična mijelomonocitna leukemija, gliomi, karcinom prostate i dermatofibrosarkom protuberans (DFSP). DFSP je razmjerno rijetka mezenhimalna neoplazma iz skupine sarkoma sa srednjim i niskim stupnjem maligniteta, ali visokim stupnjem rizika od lokalnog ili lokoregionalnog recidiva (kirurški se teško postiže odstranjenje tumora „in toto"). Metastatski ili inoperabilni DFSP često je rezistentan na nekirurške metode liječenja. DFSP ima promjene na kromosomima: 17 i 22 (17q22q13q) koje involviraju gene za COL1A1 i PDGFβ.

Praćenjem bolesnika s GIST-om liječenih s imatinib mesilatom uočilo se da tumori koji su prvotno reagirali na liječenje s imatinib mesilatom kasnije na njega razviju rezistenciju. Farmakološka je podloga uporabe imatinib mesilata jasna jer imatinib mesilat snažno inhibira aktivnost KIT-a „in vitro". Poznato je da KIT signalni put regulira mnoge aspekte staničnog ponašanja uključujući i proliferaciju, apoptozu, adhezije i diferencijaciju. Trenutačno nije u potpunosti sigurno koji put određuje klinički odgovor na primjenu imatinib mesilata. Međutim, imatinib mesilat može smanjiti veličinu tumora, što ukazuje da odgovor GIST-a na imatinib mesilat nije isključivo citostatski. Unutar 8 sati od terapije s imatinib mesilatom na PET-u se mogu uočiti promjene unutar tumora, što je znak rapidnih metaboličkih promjena u tumorskim stanicama. Histološkim pregledom bolesnika liječenih s imatinib mesilatom dokazano je da su neki tumori prošli miksomatozne promjene, pri čemu su zaostale male piknotične jezgre i eozinofilna miksoidna pozadina (84).

Rani pokazatelji uloge imatinib mesilata u liječenju GIST-a mogu voditi onkologe i pacijente traženju CD 117 imunooznačenosti u drugim neoplazmama. U ovom trenutku ne postoje podatci koji bi podupirali ulogu imatinib mesilata u liječenju solidnih tumora koji nisu GIST-ovi, a pokazuju snažnu pozitivnost na CD 117 (npr. adenoidni karcinomi, seminomi, mikrocelularni rak pluća). Većina autora danas naglašava da otkrivanje KIT izražaja (imunohistokemijskim označavanjem s CD 117) ne znači automatsku aktivaciju KIT-a.

Međutim, postoje podatci koji podupiru i koji su omogućili registraciju imatinib mesilata za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornom Philadelphia kromosom pozitivnom akutnom limfoblastičnom leukemijom (Ph+ ALL). Imatinib mesilat je također odobren za liječenje djece s novodijagnosticiranom Philadelphia kromosom pozitivnom akutnom limfoblastičnom leukemijom (Ph+ ALL) u kombinaciji s kemoterapijom (85). S tim lijekom dokazano se mogu liječiti i odrasli bolesnici s mijelodisplastičnom/mijeloproliferativnom bolesti (MDS/MPD) povezanom s pregrađivanjem PDGFR gena (86-88), bolesnici s agresivnom sistemskom mastocitozom (ASM) bez D816V c-kit mutacije ili s nepoznatim mutacijskim statusom (89,90), bolesnici s hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (CEL) koji posjeduju FIP1L1-PDGFRα fuzijsku kinazu ili koji ne posjeduju FIP1L1-PDGFRα fuzijsku kinazu ili je status spomenute kinaze nepoznat (91) te bolesnici s neresktabilnim, rekurentnim i/ili metastatskim dermatofibrosarkomom protuberans (92,93).

U slučajevima uznapredovale inoperabilne bolesti sada postoji nada za dugoročno poboljšanje stanja. Taj je lijek sam po sebi postao inačica novog koncepta liječenja.

Otkriće multiplih tirozin kinaznih inhibitora ukazalo je na njihovo djelovanje u tumorskom rastu, patologiji angiogeneze i progresiji metastaza.

Sunitinib (Sutent) je multikinazni inhibitor koji je usmjeren na više inhibitora tirozin kinaza koje su uključene u rast tumora, patološku angiogenezu i metastaziranje. Sunitinib inhibira PDGFR-alfa i PDGFR-beta receptore za vaskularni endotelijalni čimbenik rasta (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptor za čimbenik rasta zametnih stanica (KIT), tirozin kinazu 3 koja nalikuje FMS-u (FLT-3), receptor za čimbenik stimuliranja kolonija tip 1 (CSF-1R) i receptor za neurotrofični čimbenik proizišao iz glijalne stanične linije (RET). Taj je lijek indiciran kod bolesnika koji su progredirali ili nisu podnosili liječnje imatinib mesilatom, a produžuje medijan vremena do progresije tumora.

Prema preporukama NCCN-a trebalo bi pokušati resecirati primarno resektabilne tumore tako da se postignu histološki negativni rubovi. S obzirom na ograničeno intramuralno širenje tumora, opsežne resekcije rijetko su kad indicirane. Obično nije potrebno raditi regionalne limfadenektomije jer GIST-ovi rijetko kad metastaziraju u limfne čvorove. GIST-ovi su obično jako osjetljivi na manipulacije i lako se drobe, stoga pri njihovu kirurškom odstranjivanju treba paziti da se ne ošteti pseudokapsula tumora i ne izazove intraabdominalni rasap bolesti. U slučajevima pozitivnih mikroskopskih rubova ne preporučuje se provođenje ponovne resekcije. Ako bi odstranjenje tumora zahtijevalo opsežnu resekciju više organa ili abdominoperinealnu resekciju kod nisko smještenih tumora rektuma, trebalo bi razmotriti preoperativnu, neoadjuvantnu terapiju s imatinib mesilatom. U navedenim slučajevima bolesnik uzima 400 mg imatinib mesilata na dan kontinuirano. Dokazano je da bolesnici s dokumentiranom mutacijom KIT egzona 9 mogu imati koristi od povećanja doze imatinib mesilata do 800 mg na dan (u dvjema dozama) uz prihvatljive nuspojave (94-96). Kod bolesnika s potpunom kirurškom resekcijom nakon provedene preoperativne terapije svakako treba nastaviti s primjenom imatinib mesilata. Duljina postoperativne primjene imatinib mesilata dosad nije bila ispitivana u randomiziranim studijama. Postoji samo jedna multiinstitucijska studija koja pokazuje benefit od primjene imatinib mesilata tijekom dvije godine nakon provedenog kirurškog zahvata (97-99).

Kod metastatskog GIST-a terapija prvog izbora je imatinib mesilat. Početna doza je 400 mg na dan, a bolesnici s dokazanom mutacijom KIT egzona 9, kao što je već rečeno, mogu imati koristi od eskalacije doze do 800 mg na dan (93-95). Dakle, ako se dokaže progresija bolesti, doza lijeka može se povisiti na 800 mg ako je bolesnik podnosi i nema značajnijih nuspojava (99). Ako je kod bolesnika ustanovljena progresija bolesti unatoč primjeni maksimalne doze imatinib mesilata ili je bolesnik ne podnosi, započinje se terapija sunitinibom prema shemi 50

mg na dan tijekom 4 tjedna pa potom 2 tjedna stanke (shema 4/2) ili u dozi od 37,5 mg kontinuirano (99,100).

Ako tijekom terapije sunitinibom dođe do daljnje progresije bolesti, treba razmotriti primjenu regorafeniba ili uključenje bolesnika u kliničku studiju ili maksimalnu suportivnu skrb. Oralni regorafenib je multikinazni inhibitor koji je u GRID studiji značajno produljio vrijeme bez progresije bolesti kod bolesnika s metastatskim GIST-om kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon dotad primijenjenih standardnih oblika liječenja. Ovo je prva klinička studija faze III koja je pokazala učinkovitost inhibitora kinaze u ovoj visoko refraktornoj skupini bolesnika (101).

Adjuvantnu primjenu imatinib mesilata tijekom barem 36 mjeseci treba razmotriti kod bolesnika s visokorizičnim tumorima.

1.10. Prognoza

Predominantni prognostički čimbenici kod bolesnika s GIST-om su veličina tumora i stopa mutacija. Uz navedeno treba dodati i mogućnost, odnosno nemogućnost postizanja negativnih rubova tijekom provođenja kirurškog liječenja.

Stopa petogodišnjeg preživljenja bolesnika s GIST-om je od 30 % do 60 % (79,102-104). Velika razlika postoji između bolesnika koji se inicijalno prezentiraju lokaliziranom primarnom bolesti (medijan preživljenja je 5 godina) i bolesnika koji se prezentiraju lokalnim povratom bolesti ili metastatskom bolesti (medijan preživljenja je 10 do 20 mjeseci).

Lokalizacija primarnog procesa također značajno utječe na preživljenje pa tako bolesnici s GIST-om želuca imaju mnogo bolju prognozu u odnosu na bolesnike s izvanželučanim GIST-om.

Prognoza GIST-a u određenoj mjeri ovisi o anatomskom smještaju, ali nije do kraja razjašnjen stupanj povezanosti s veličinom tumora i/ili histološkim tipom. Nedavni podatci govore da je anatomska lokacija prognostički čimbenik neovisan o veličini tumora, broju mitoza i životnoj dobi bolesnika (105), s tim da tumori tankog crijeva imaju najlošiju, a tumori jednjaka najbolju prognozu iako su temelji ovih razlika nesigurni. Neki autori imaju različita stajališta, primjerice, kada se u obzir uzimaju GIST jednjaka i debelog crijeva kao zloćudni (38,40). Ranija istraživanja gledala su na lezije jednjaka kao na manje agresivne (105). Čini se, međutim, da KIT pozitivne lezije jednjaka imaju izuzetno lošu prognozu (40). Nažalost, smještaj nije sigurni pokazatelj ishoda bolesti kod pojedinca.

Važnost broja mitoza kao prognostičkog čimbenika i prediktora malignog ponašanja ilustrirao je Dougherty 1991. godine (106). Čak i nakon kurativne resekcije u skupini bolesnika s više od 10 mitoza na 50 HPF medijan preživljenja bio je 18 mjeseci za razliku od skupine bolesnika s manje od 10 mitoza na 50 HPF u kojoj je 80 % bolesnika bilo bez znakova bolesti nakon osam godina. Bolesnike nakon dijagnosticiranja i liječenja primarnog GIST-a treba periodično pratiti kompjuteriziranom tomografijom kako bi se na vrijeme otkrila povratna ili udaljena metastatska bolest. Optimalno vrijeme ponavljanja CT-a tijekom praćenja bolesnika nije poznato i prepušteno je odluci nadležnog liječnika.

Probir PET-om (pozitronskom emisijskom tomografijom) indiciran je u praćenju bolesnika s GIST-om, osobito bolesnika koji su na terapiji imatinib mesilatom zbog nepotpuno reseciranog, povratnog ili metastatskog GIST-a.

2. Cilj i svrha istraživanja

Ponašanje GIST-ova je teško predvidjeti na temelju klasičnih patohistoloških kriterija kao i s pomoću histoloških i imunoloških metoda, DNK ploidije i ostalih parametara. Dugo vremena se liječenje uglavnom temeljilo na kirurškim zahvatima. Posljednjih godina GIST se istakao kao prototip neoplazme koja odgovara na tzv. ciljano liječenje. Iako je GIST kemorezistentna bolest, dosadašnja iskustva s imatinib mesilatom, inhibitorom tirozin kinaznog receptora, izrazito su ohrabrujuća.

Nekad se smatralo da je za potvrdu dijagnoze GIST-a potrebna pozitivnost CD 117 imunohistokemijskim bojenjem. Danas znamo da neki GIST-ovi koji ne pokazuju KIT mutaciju pokazuju mutaciju u području PDGFRA gena. Također se kod GIST-ova koji ne pokazuju CD 117 pozitivnost preporučuje imunohistokemijski određivati izraženost DOG1 proteina. Odsutnost KIT i PDGRFA mutacije ne isključuje dijagnozu GIST-a, već možemo govoriti o divljem tipu GIST-a u čijem se slučaju preporučuje genetska molekularna dijagnostika mutacija BRAF i SDH gena.

Opisana obilježja GIST-ova važna su radi predviđanja odgovora na liječenje. Poznato je da bolesnici s metastatskim GIST-om koji posjeduje mutaciju na egzonu 11 KIT gena u 90 % slučajeva imaju pozitivan terapijski odgovor na liječenje imatinib mesilatom. Za razliku od njih bolesnici s metastaskim GIST-om koji posjeduje mutaciju na egzonu 9 KIT gena u 50 % slučajeva imaju pozitivan odgovor na liječenje imatinib mesilatom. U potonjoj skupini liječenje treba započeti s imatinib mesilatom u dozi 800 mg na dan (dvostruko veća doza u odnosu na standardnu koja iznosi 400 mg na dan) jer je i učinak liječenja tom dozom bolji. Većina GIST-ova koji posjeduju PDGFRA mutaciju reagira na liječenje imatinib mesilatom s iznimkom D842V mutacije. Vjerojatnost odgovora na imatinib mesilat kod GIST-ova divljeg tipa je između 0 % i 45 %.

Cilj je ovog istraživanja bio imunohistokemijski analizirati ekspresiju CD 117 u GIST-ovima svih dostupnih bolesnika, što bi se moglo upotrijebiti u liječenju recidiva bolesti ili pojavi metastaza. Vjerujem da bi rezultati ovog istraživanja mogli razlučiti bolesnike kod kojih bi liječenje imatinib mesilatom moglo imati koristan učinak i poboljšati njihovu kvalitetu življenja i prognozu bolesti.

Cilj istraživanja bio je i procijeniti utjecaj određenih karakteristika samih gastrointestinalnih tumora obuhvaćenih ovim istraživanjem i karakteristika bolesnika na duljinu sveukupnog preživljenja.

Spomenuta imunohistokemijska te osobito molekularna ispitivanja se zbog skupoće vrlo rijetko provode u Republici Hrvatskoj. Možda bi se otkrića nekih drugih, jeftinijih prediktivnih i prognostičkih karakteristika GIST-a mogla upotrebljavati u svakodnevnom radu.

Dakle, primarno se na dostupnim uzorcima tumorskog tkiva GIST-ova uz CD 117 imunohistokemijski određivala i izraženost određenih dodatnih drugih proteina kao što su CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE-A1, MAGE-A3/4 i NY-ESO-1.

Na temelju patohistoloških karakteristika (broj mitoza i veličina tumora), koje su određene pregledom svjetlosnim mikoskopom, GIST-ovi su se klasificirali ovisno o njihovu malignom potencijalu prema Aminovoj, Newmanovoj i Fletcherovoj NIH klasifikaciji. Ideja je bila pokušati procijeniti koja od triju spomenutih klasifikacija GIST-ova (Aminova, Newmanova ili Fletcherova) najbolje predviđa duljinu preživljenja i vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika.

Prema Aminovoj klasifikaciji bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine prema osobinama tumora, a to su benigni, granični („borderline") i maligni tumori. Određivanje skupine u koju će pojedini tip tumora pripasti ovisilo je o veličini primarnog tumora i broju mitoza. Prema Newmanovoj klasifikaciji bolesnici su također bili podijeljeni u tri skupine (benigni, granični („borderline") i maligni tumori), a u koju će skupinu određeni tumor pripasti ovisilo je o broju mitoza i morfologiji tumorskih stanica (vretenaste, epiteloidne te miješane stanice sa ili bez izražene atipije). Prema NIH kriterijima bolesnici su bili podijeljeni u četiri skupine ovisno o procjeni rizika agresivnog ponašanja, a to su bili bolesnici s vrlo niskorizičnim, niskorizičnim, srednjerizičnim (intermedijarni rizik) i visokorizičnim tumorima.

Pokušalo se procijeniti kako karakteristike bolesnika kao što su životna dob i spol te karakteristike primarnih tumora kao što su lokalizacija primarnog tumora (GIST-a) i imunohistokemijska izraženost određenih molekula (CD 117, CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE-A1, MAGE-A3/4, NY-ESO-1) utječu na duljinu preživljenja bolesnika i na vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika.

U svim je tumorima imunohistokemijskom metodom određivana i vrijednost proliferacijskog indeksa Ki-67 i njegov utjecaj na duljinu preživljenja i na vjerojatnost smrtnog ishoda.

Na temelju rezultata ovog istraživanja pretpostavljali smo da ćemo moći odrediti koja od triju klasifikacija (Aminova, Newmanova ili Fletcherova) navedenih u uvodu može najbolje predvidjeti agresivno ponašanje tumora i kratko preživljenje.

Naša je hipoteza bila da duljinu preživljenja najbolje predviđa Flecherova klasifikacija jer se ona kao meritorna najčešće upotrebljava u literaturi.

Cilj istraživanja bio je procijeniti i utjecaj postojanja metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze na duljinu preživljenja i na vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika.

Korelacijom rezultata imunohistokemijske obrade, podataka o karakteristikama bolesnika i tumora i podataka koji govore o preživljenju možda bi se također mogle dati određene smjernice kako prepoznati visokorizične bolesnike s tumorima sklonim lokalnom povratu bolesti, metastaziranju i kraćem preživljenju. Na temelju spomenutih karakteristika mogle bi se prepoznati skupine bolesnika kod kojih bi imalo smisla provesti dodatno adjuvantno liječenje i učestalije kontrole.

3. Materijali i metode

U ovom se istraživanju retrospektivno analizirao materijal dobiven nakon kliničke dijagnoze, operacijskog zahvata, patohistološke analize i imunohistokemijske potvrde dijagnoze GIST-a. S obzirom da je GIST rijedak tumor, za ovo se istraživanje upotrebljavao materijal Klinike za tumore, KBC „Sestre milosrdnice", sakupljen od 1. siječnja 1995. do zaključno 31. prosinca 2011. godine. Ukupan broj svih dostupnih bolesnika bio je 79, međutim njih 16 je nakon razvoja metastatske bolesti bilo liječeno imatinib mesilatom. S obzirom na mali uzorak i mogući utjecaj rezultata liječenja imatinib mesilatom na preživljenje i na vjerojatnost smrtnog ishoda u ovisnosti o ostalim ispitivanim parametrima, tih 16 bolesnika bilo je isključeno iz daljnje obrade. U konačnici je ukupno obrađen tumorski materijal 63 bolesnika.

Uzorak tumorskog tkiva dobiven tijekom kirurškog zahvata za patohistološku analizu bio je pripremljen s pomoću standardne rutinske patohistološke metode koja se sastojala od fiksacije u puferiranom 10 %-tnom formalinu, uklapanja tog tkiva u parafinske blokove, rezanja preparata na debljinu od 3 do 5 mikrometara te bojanja hemalaun eozinom. Preparati su pregledavani svjetlosnim mikroskopom. Kako bi se odredilo biološko ponašanje GIST-ova, bili su klasificirani prema kriterijima Amina i suradnika (58) te Newmana i suradnika (59) kao maligni, granični i benigni. Zbog činjenica da ponekad i male lezije (čak manje od 2 mm) te lezije s minimalnim brojem mitoza mogu metastazirati, većina istraživača smatra da je bolje GIST-ove podijeliti prema riziku agresivnog ponašanja. Prema konsenzus konferenciji GIST-ovi se dijele na tumore s vrlo niskim, niskim, intermedijarnim te vrlo visokim rizikom agresivnog ponašanja (57). Na temelju usporedbe triju navedenih klasifikacija GIST-ova dobiveni će rezultati pokazati koja je od njih najbolja za kliničku primjenu.

Svi GIST-ovi bili su imunohistokemijski analizirani, a za to se upotrijebilo osam dodatnih rezova tumorskog tkiva. Bili su obrađeni imunohistokemijskom metodom koja upotrebljava kompleks peroksidazu-protuperoksidazu (PAP kompleks) i ABC kompleks/HRP (avidin biotinilirajući kompleks peroksidazom iz hrena, DAKO NoK0355). PAP kompleks se sastoji od antigena, peroksidaze i protutijela na peroksidazu. Peroksidaza se preko veznog protutijela veže uz monoklonsko protutijelo vezano uz antigen. Ona katalizira reakciju između davatelja elektrona (diaminobenzidin tetrahidroklorid, DAB) i peroksidaze, pri čemu novonastali oksidirani davatelj postaje vidljiv kao tamnosmeđe obojenje. Peroksidaza je za tu reakciju prikladna zbog svoje stabilnosti za vrijeme primjene kao i zbog činjenice da radi svoje

veličine ne ometa vezanje kompleksa uz vezano protutijelo. Protutijela koja su bila korištena u imunohistokemijskoj analizi navedena su u tablici 3.1.

Tablica 3.1. Protutijela korištena u imunohisokemijskoj analizi

Protutijela	OPIS	Podrijetlo	Razrjeđenja
CD 117 N°A4502	Zečje poliklonsko protutijelo	Dako Danska	1 : 400
CD 34 N°M7165	Mišje monoklonsko protutijelo	Dako Danska	1 : 50
Ki-67 N°A047	Zečje monoklonsko protutijelo	Dako Danska	1 : 100
VIMENTIN N°M7020	Mišje monoklonsko protutijelo	Dako Danska	1 :100
glatko mišićni aktin N°M851	Mišje monoklonsko protutijelo	Dako Danska	1 : 50
S -100 N°Z311	Zečje monoklonsko protutijelo	Dako Danska	1 : 400
MAGE A1	Zečje monoklonsko protutijelo	Dr G. Spagnoli Research Laboratory, Basel Švicaraska	nerazrijeđeno
MAGE A3/4	Zečje monoklonsko protutijelo	Dr G. Spagnoli Research Laboratory, Basel Švicaraska	nerazrijeđeno
NY-ESO-1	Mišje monoklonsko protutijelo	Dr G. Spagnoli Research Laboratory, Basel Švicaraska	

Za imunohistokemijsko bojenje tumorsko tkivo u parafinskom bloku bilo je izrezano na debljinu od 5 mikrometara i deparafinirano inkubacijom stakalca u kiselini dva puta po 10

minuta. Kako bi se onemogućilo djelovanje endogene peroksidaze, rezovi su bili potapani u otopinu metanola i vodikova peroksida u trajanju od 30 minuta. Nakon toga slijedilo je ispiranje u destiliranoj vodi te kuhanje u citratnom puferu u mikrovalnoj pećnici tri puta po pet minuta. Tako se dodatno smanjio učinak endogene peroksidaze kao i reakcija okolnih struktura te se smanjilo bojanje pozadine preparata. Slijedilo je hlađenje i ispiranje u destiliranoj vodi nakon čega su dodavani normalan serum te specifična protutijela. Rezovi su se ostavljali preko noći u vlažnoj komori na temperaturi od 37 stupnjeva Celzijevih. Nakon toga preparati su bili ispirani u puferu tri puta po pet minuta te je slijedilo stavljanje univerzalnoga veznog protutijela (DAKO; No Eo453) u razrjeđenju 1 : 50 tijekom 20 minuta i ABC/HRP kompleksa (DAKO; No 03355) također tijekom 20 minuta. Za prikazivanje imunohistokemijske reakcije upotrijebljen je diaminobenzidin tetrahidroklorid, DAB (Sygma) tijekom 10 minuta, a zatim se kontrastno bojalo s hemalaunom. Preparati su se uklopili kanada balzamom kako bi se postigla trajnost tih preparata.

Rezultati imunohistokemijskog bojanja bili su izraženi semikvantitativnom metodom kako slijedi:

- negativna reakcija (−): nema obojenja u tumorskim stanicama
- slabo pozitivna reakcija (+): ≤ 10 % tumorskih stanica pozitivno
- umjereno pozitivna reakcija (++): 11 % − 50 % tumorskih stanica pozitivno
- jako pozitivna reakcija (+++): više od 50 % tumorskih stanica pozitivno.

Pozitivnom reakcijom smatrala se umjereno pozitivna reakcija (++), jako pozitivna reakcija (+++) i slabo pozitivna reakcija (+), a negativnom se smatrala negativna reakcija (−).

Za sve bolesnike prikupljeni su podatci o primarnom sijelu tumora, proširenosti osnovne bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze (postojanje metastaza ili ne), životnoj dobi u trenutku postavljanja dijagnoze, spolu, sveukupnom preživljenju, smrtnom ishodu te primijenjenom liječenju.

Svi navedeni podatci prikupljeni su iz arhive medicinske dokumentacije Klinike za tumore, KBC „Sestre milosrdnice”, Registra za rak Republike Hrvatske te arhive Ministarstva unutarnjih poslova Republike Hrvatske o umrlima.

Na početku istraživanja su iz arhive izvađene povijesti bolesti bolesnika operiranih zbog GIST-a u Klinici za tumore, KBC „Sestre milosrdnice” od 1. siječnja 1995. do zaključno 31. prosinca 2011. godine. Istodobno su izvađene tumorske kocke iz arhiva patologije. Nakon toga su se iz povijesti bolesti izvadili planirani podatci (dob bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze, spol, lokalizacija primarnog tumora i veličina primarnog tumora iz patohistološkog

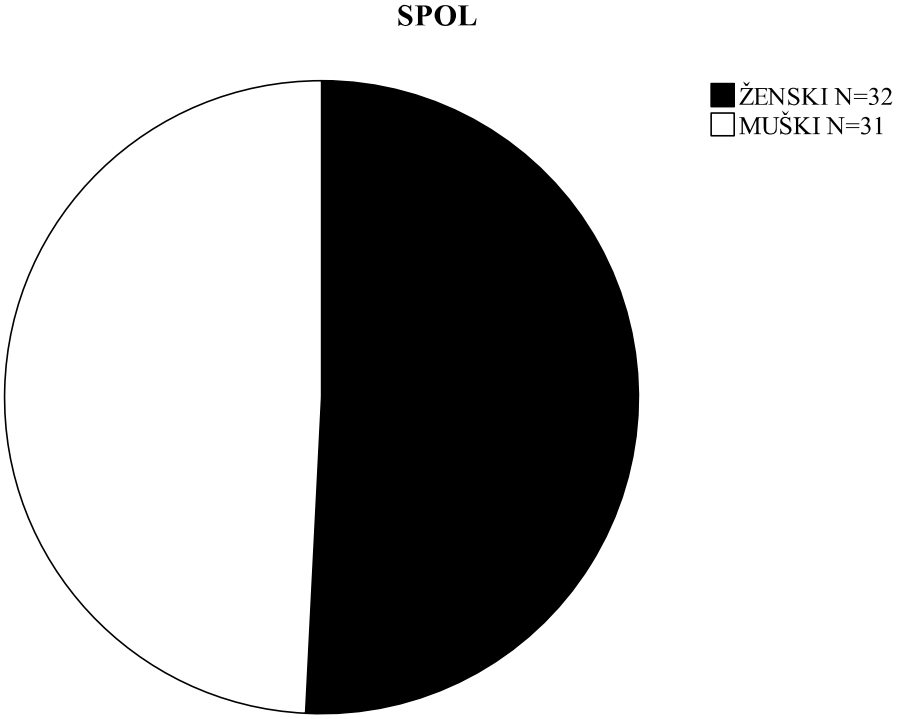
nalaza). Tumorske kocke obradile su se na način kako je opisano u materijalima i metodama te su se prikupljeni podatci također unijeli u tablice.

Podatci o preživljenju bolesnika dobiveni su izravnim telefonskim kontaktom sa samim bolesnicima ili članovima njihovih obitelji.

Svi su dobiveni rezultati statistički obrađeni. Podatci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti s pomoću SPSS 17 (IBM, Somers, New York) i MedCalc Software 12.2.1 (Mariakerke, Belgija). Normalnom raspodjelom kontinuirane varijable smatrala se svedenost i zaobljenost raspodjela manja od 1. Također se pravilnost raspodjele provjerila Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dvaju nezavisnih uzoraka pravilne raspodjele upotrijebljen je Studentov t test. Za utvrđivanje razlika između dvaju nezavisnih uzoraka nepravilne raspodjele upotrijebljen je Mann-Whitneyjev test. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između dvaju nezavisnih uzoraka upotrijebljen je χ^2 test, a za utvrđivanje više od dvaju uzoraka Pearsonov χ^2 test. Za utvrđivanje povezanosti uzoraka upotrijebljen je Kendallov tau b test za neparametrijsku analizu. Utjecaj skupine kovarijanci na preživljenje ispitanika ispitan je Coxovom regresijskom analizom, a za pojedinu varijablu Kaplan-Meierovim modelom. Statistička značajnost prihvaćena je uz $p < 0,05$. Na temelju dobivenih rezultata istraživanja provedena je rasprava i doneseni su zaključci.

4. Rezultati

Provedeno istraživanje obuhvatilo je 63 bolesnika s klinički i patohistološki dijagnosticiranim GIST-om zbog kojega su operirani u Klinici za tumore, KBC „Sestre milosrdnice”, Zagreb između 1. siječnja 1995. i 31. prosinca 2011. godine.
Od svih bolesnika 31 (49,2 %) bili su muškarci, a 32 (50,8 %) bilo je žena.



Slika 4.1. Raspodjela bolesnika prema spolu

Prosječna životna dob svih bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem bila je 58,7 godina (medijan 62, min. 16, maks. 80). Prosječna životna dob muškaraca s dijagnozom GIST-a bila je 59,4 godine (medijan 61, min. 18, maks. 79), a prosječna životna dob žena s istom dijagnozom bila je 57,9 godina (medijan 63, min. 16, maks. 80) bez statistički značajne razlike između spolova ($p = 0,700$).

Tablica 4.1. Vjerojatnost smrtnog ishoda ovisno o spolu

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Smrt ispitanika	Ne	N	23	26	49
		% od Smrt ispitanika	74,2 %	81,3 %	77,8 %
		% od Ukupno	36,5 %	41,3 %	77,8 %
	Da	N	8	6	14
		% od Smrt ispitanika	25,8 %	18,8 %	22,2 %
		% od Ukupno	12,7 %	9,5 %	22,2 %
Ukupno		N	31	32	63
		% od Smrt ispitanika	100 %	100 %	100 %
		% od Ukupno	49,2 %	50,8 %	100 %

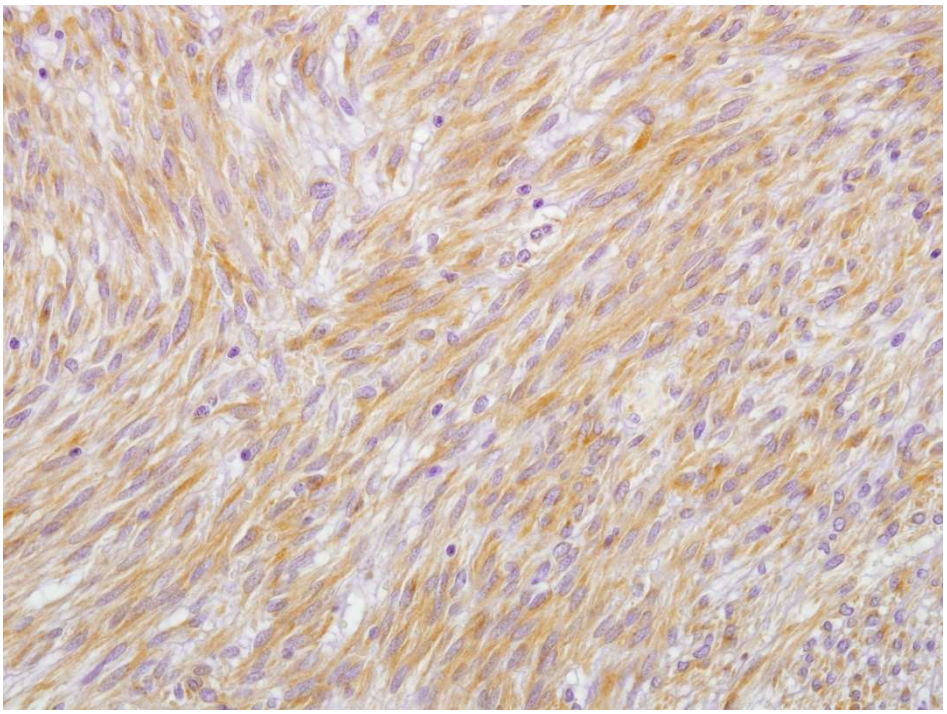
Nije postojala statistički značajna razlika između spolova kada se u obzir uzimala vjerojatnost smrtnog ishoda. Drugim riječima i muškarci i žene oboljeli od GIST-a imali su podjednaku vjerojatnost smrtnog ishoda ($\chi^2 = 0,454$; P = 0,501).

Sveukupno preživljenje svih bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem bilo je 74,5 mjeseci (medijan 71, min. 1, maks. 176), s tim da je prosječno preživljenje bolesnica s GIST-om bilo 70,0 mjeseci (medijan 87 mjeseci), a prosječno preživljenje bolesnika 78,3 mjeseca (medijan 61 mjesec) također bez statistički značajne razlike između spolova (p = 0,551).

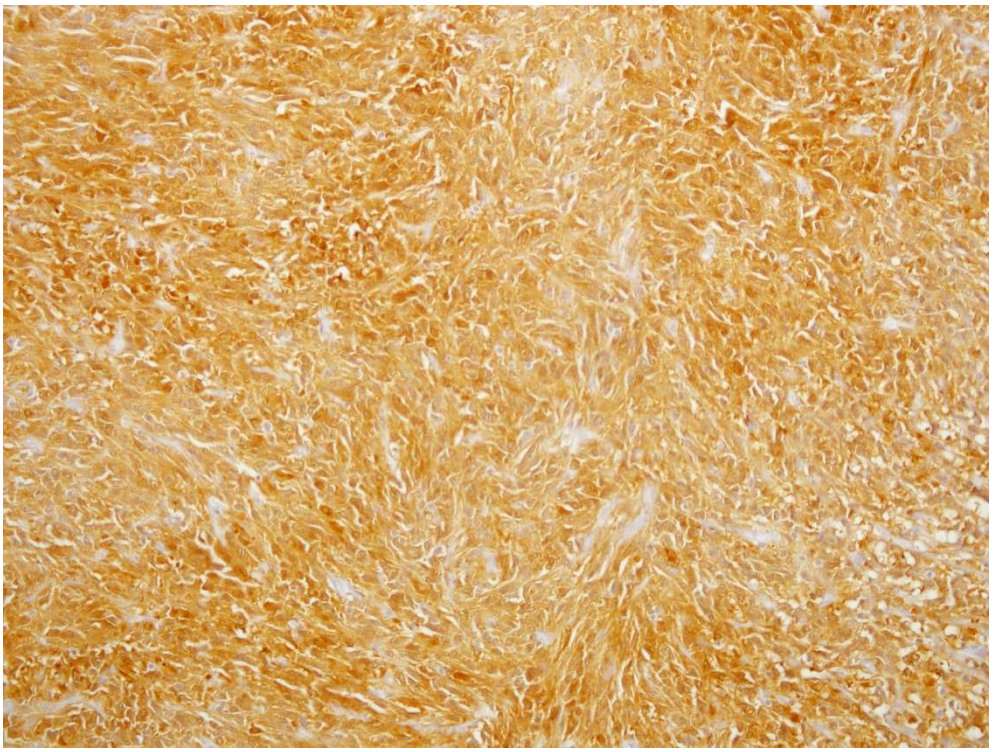
Prosječna veličina svih tumora koji su bili kirurški odstranjeni, a bili su obuhvaćeni ovim istraživanjem bila je 6,0 cm (medijan 5,0, min. 0,9, maks. 25).

U tablici 4.2. detaljno su prikazani i opisani tumori (GIST-ovi) bolesnika te je dan opis različitih karakteristika tumora. Tumori su prema lokalizaciji, smještaju primarnog tumora bili podijeljeni u pet skupina: tumori smješteni u jednjaku, želucu, tankom crijevu, debelom crijevu te na omentumu.

Na svim uzorcima primarnih tumora imunohistokemijski je određena izraženost CD 117, CD 34, vimentina, SMA, S-100, MAGE A1 (slika 4.2.), MAGE A3/4 i NY ESO 1 (slika 4.3.). Rezultati imunohistokemijskog bojanja bili su određeni na temelju korištenja semikvantitativne metode kao pozitivni ili kao negativni.



Slika 4.2. GIST, bojanje MAGE-1 pozitivan u svim tumorskim stanicama



Slika 4.3. GIST, NY-ESO pozitivan u svim tumorskim stanicama

Tablica 4.2. Raspodjela GIST-ova na temelju lokalizacije, smještaja primarnog tumora u probavnom sustavu te imunohistokemijske izraženosti CD 117, CD 34, vimentina, SMA, S100, MAGE A1, MAGE A/4 i NY ESO 1

Lokalizacija primarnog tumora	**Broj slučajeva**	
Jednjak	1 (1,6 %)	
Želudac	39 (61,9 %)	
Tanko crijevo	13 (20,6 %)	
Debelo crijevo	7 (11,1 %)	
Omentum	3 (4,8 %)	
Imunohistokemija	**Pozitivna izraženost**	**Negativna izraženost**
CD 117	63 (100 %)	0 (0 %)
CD 34	50 (79,4 %)	13 (20,6 %)
Vimentin	63 (100 %)	0 (0 %)
SMA	39 (61,9 %)	24 (38,1 %)
S-100	24 (37,1 %)	39 (61,9 %)
MAGE A1	22 (34,9 %)	41 (65,1 %)
MAGE A3/4	4 (6,3 %)	59 (93,7 %)
NY ESO 1	7 (11,1 %)	56 (88,9 %)

Kod bolesnika je provedena statistička analiza utjecaja lokalizacije primarnog tumora, GIST-a na vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika. Uočena je statistički značajna razlika u vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika ovisno o različitoj lokalizaciji primarnog tumora. Uočeno je da su bolesnici s primarnim GIST-om omentuma imali statistički značajno veću vjerojatnost umiranja u odnosu na bolesnike s primarnim tumorima smještenim u području želuca ($p = 0,003$) (tablica 4.3.).

Tablica 4.3. Vjerojatnost smrtnog ishoda i duljina sveukupnog preživljenja bolesnika ovisno o lokalizaciji primarnog GIST-a

			Smrtni ishod ispitanika		Ukupno
			Ne	Da	
Lokalizacija	Želudac (A)	N	34	5	39
		% od Lokalizacija	87,2 %	12,8 %	100 %
		% od Ukupno	54,0 %	7,9 %	61,9 %
	Ezofagus (B)	N	1	0	1
		% od Lokalizacija	100 %	0 %	100 %
		% od Ukupno	1,6 %	0 %	1,6 %
	Omentum (C)	N	0	3	3
		% od Lokalizacija	0 %	100 %	100 %
		% od Ukupno	0 %	4,8 %	4,8 %
	Debelo crijevo (D)	N	5	2	7
		% od Lokalizacija	71,4 %	28,6 %	100 %
		% od Ukupno	7,9 %	3,2 %	11,1 %
	Tanko crijevo (E)	N	9	4	13
		% od Lokalizacija	69,2 %	30,8 %	100 %
		% od Ukupno	14,3 %	6,3 %	20,6 %
Ukupno		N	49	14	63
		% od Lokalizacija	77,8 %	22,2 %	100 %
		% od Ukupno	77,8 %	22,2 %	100 %

Pearsonov $\chi^2 = 13,493$; P = 0,009

A:B post hoc $\chi^2 = 0,988$; P = 0,320

A:C post hoc $\chi^2 = 8,671$; P = 0,003

A:D post hoc $\chi^2 = 0,250$; P = 0,617

A:E post hoc $\chi^2 = 1,129$; P = 0,288

B:D post hoc $\chi^2 = 0,076$; P = 0,783

B:E post hoc $\chi^2 = 0,095$; P = 0,758

C:D post hoc $\chi^2 = 1,902$; P = 0,169

C:E post hoc $\chi^2 = 2,348$; P = 0,126

D:E post hoc $\chi^2 = 0,167$; P = 0,683

Kada se uspoređivala duljina sveukupnog preživljenja bolesnika i lokalizacija primarnog GIST-a, uočeno je da su bolesnici s primarnim tumorom lokaliziranim u području želuca imali u apsolutnim brojevima najduže sveukupno preživljenje, a bolesnici s primarnim sijelom tumora u području omentuma imali su najkraće sveukupno preživljenje gledano u mjesecima, ali bez statistički značajne razlike (p = 0,061) (tablica 4.4.).

Tablica 4.4. Duljina preživljenja ovisno o lokalizaciji primarnog GIST-a

		Preživljenje (mj.)			Statistika	
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Lokalizacija	Želudac	93	34	128	9,013	0,061
	Ezofagus	36	36	36		
	Omentum	2	1	39		
	Debelo crijevo	71	29	139		
	Tanko crijevo	32	27	93		

Za sve ovim istraživanjem obuhvaćene GIST-ove bila je patohistološki određena veličina primarnog tumora i broj mitoza. Bolesnici su s obzirom na spomenuta dva kriterija bili prvo klasificirani prema Aminovoj klasifikaciji u tri skupine kao dobroćudni, granično zloćudni i zloćudni (tablica 4.5.).

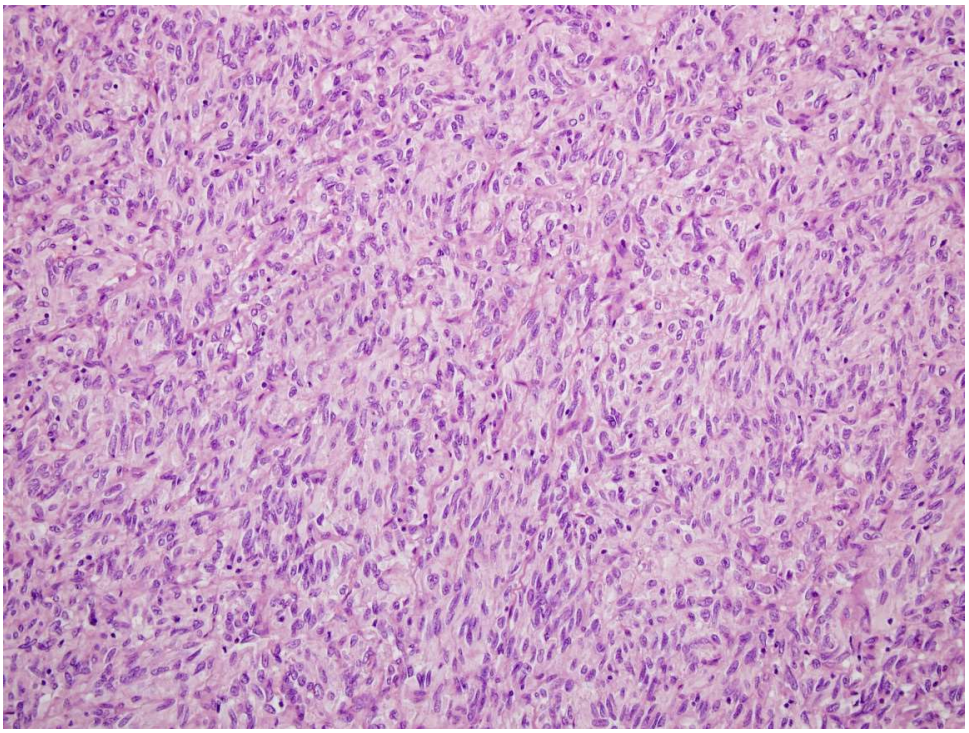
Tablica 4.5. Aminova klasifikacija GIST-ova, pregled vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika i sveukupnog preživljenja izraženog u mjesecima

Aminova klasifikacija				
Vrsta	**Broj slučajeva**	**Smrtni ishod bolesnika**		**Medijan sveukupnog preživljenja u mjesecima**
		Da	**Ne**	
Dobroćudni	24 (38,1 %)	3 (4,8 %)	21 (33,3 %)	87
Granični	18 (28,6 %)	2 (3,2 %)	16 (25,4 %)	120
Zloćudni	21 (33,3 %)	9 (14,3 %)	12 (19,0 %)	29

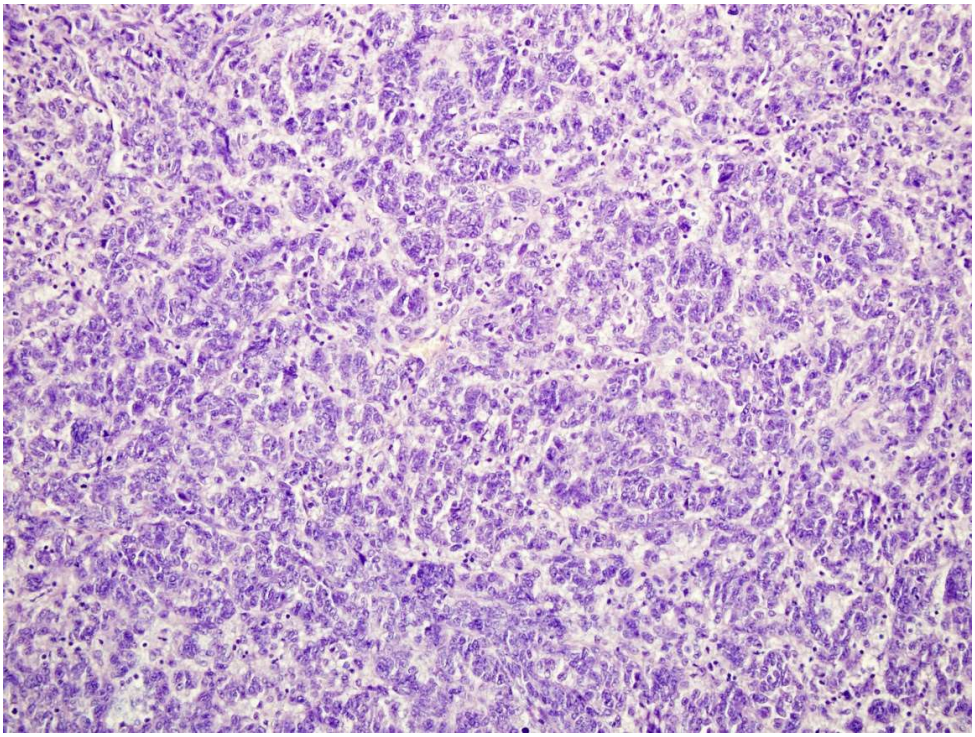
Potom su bolesnici s GIST-om bili podijeljeni u tri skupine prema Newmanovoj klasifikaciji uzimajući u obzir broj mitoza i morfologiju tumorskih stanica (vretenaste – slika 4.4., epiteloidne – slika 4.5. ili miješane lezije – tablica 4.6.).

Tablica 4.6. Newmanova klasifikacija GIST-ova, pregled vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika i sveukupnog preživljenja izraženog u mjesecima

Newmanova klasifikacija				
Vrsta	**Broj slučajeva**	**Smrtni ishod bolesnika**		**Medijan sveukupnog preživljenja u mjesecima**
		Da	**Ne**	
Dobroćudni	25 (39,7 %)	2 (3,2 %)	23 (36,5 %)	97
Granični	17 (27,0 %)	4 (6,3 %)	13 (20,6 %)	68
Zloćudni	21 (33,3 %)	8 (12,7 %)	13 (20,6 %)	29



Slika 4.4. GIST, bojenje hemalaun eozinom, tumorske stanice vretenastog izgleda s brojnim mitozama



Slika 4.5. GIST, bojenje hemalaun eozinom, tumorske stanice epitelijalnog izgleda s brojnim mitozama

Svi bolesnici s GIST-om obuhvaćeni ovim istraživanjem su također na temelju broja mitoza i veličine primarnog tumora bili podijeljeni u četiri skupine rizika prema konsenzus kriterijima National Institute of Health (tablica 4.7.).

Tablica 4.7. Klasifikacija GIST-ova prema NIH konsenzus kriterijima, pregled vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika i sveukupnog preživljenja izraženog u mjesecima

Klasifikacija prema NIH konsenzus kriterijima				
Vrsta	**Broj slučajeva**	**Smrtni ishod bolesnika**		**Medijan sveukupnog preživljenja u mjesecima**
		Da	**Ne**	
Vrlo niski rizik	3 (4,8 %)	0 (0 %)	3 (4,8 %)	36
Niski rizik	22 (34,9 %)	3 (4,8 %)	19 (30,2 %)	95
Srednji rizik	17 (27,0 %)	2 (3,2 %)	15 (23,8 %)	94
Visoki rizik	21 (33,3 %)	9 (14,3 %)	12 (19,0 %)	29

Uočena je statistički značajna pozitivna povezanost vjerojatnosti smrtnog ishoda i stupnja zloćudnosti, odnosno razine rizika prema Aminovoj, Newmanovoj i Fletcherovoj NIH klasifikaciji. Drugim riječima, što je tumor pripadao zloćudnijoj skupini, tj. skupini višeg rizika (zloćudni tumori prema Aminovoj i Newmanovoj klasifikaciji te srednje i visokorizični tumori prema Fletcherovoj klasifikaciji), postojala je veća vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika (tablica 4.8.).

Tablica 4.8. Vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika ovisno o pripadnosti određenoj skupini unutar pojedinoga klasifikacijskog sustava

			Smrtni ishod bolesnika
Kendallov tau b test	Aminova klasifikacija	r	0,281
		P	0,019
		N	63
	Newmanova klasifikacija	r	0,291
		P	0,015
		N	63
	Klasifikacija prema NIH konsenzus kriterijima	r	0,290
		P	0,014
		N	63

Postoji statistički značajna pozitivna povezanost pripadnosti pojedinim klasifikacijskim skupinama unutar Aminove, Newmanove i Fletcherove NIH klasifikacije i duljine sveukupnog preživljenja. Bolesnici s dobroćudnim i niskorizičnim tumorima imaju statistički

značajno dulje preživljenje u odnosu na bolesnike s agresivnijim tipovima tumora (tablica 4.9.).

Tablica 4.9. Sveukupno preživljenje bolesnika podijeljenih u skupine unutar pojedinih klasifikacijskih sustava

		Sveukupno preživljenje u mjesecima			Statistika	
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P (post hoc)
Aminova klasifikacija	Dobroćudni (A)	87	38	101	11,360	0,003 A:B P = 0,058 A:C P = 0,046 B:C P = 0,001
	Granični (B)	120	68	140		
	Zloćudni (C)	29	15	68		
Newmanova klasifikacija	Dobroćudni (A)	97	61	128	7,532	0,023 A:B P = 0,098 A:C P = 0,010 B:C P = 0,256
	Granični (B)	68	30	93		
	Zloćudni (C)	29	18	100		
NIH rizik	Vrlo niski (A)	36	12	91	9,275	0,026 A:B P = 0,112 A:C P = 0,168 A:D P = 0,965 B:C P = 0,681 B:D P = 0,013 C:D P = 0,019
	Niski (B)	95	56	115		
	Srednji (C)	94	39	135		
	Visoki (D)	29	18	75		

Kada se uspoređivala učinkovitost spomenutih triju klasifikacijskih sustava (Aminova, Newmanova i Fletcherova NIH klasifikacija) (tablica 4.10.), u predviđanju smrtnog ishoda bolesnika nije zabilježena statistički značajna razlika između pojedinih klasifikacija (tablica 4.11.).

Stoga, primarna hipoteza koja je smatrala Fletcherovu NIH klasifikaciju najpouzdanijom u predviđanju prognoze bolesnika s GIST-om nije potvrđena, već slijedom rezultata mora biti odbačena.

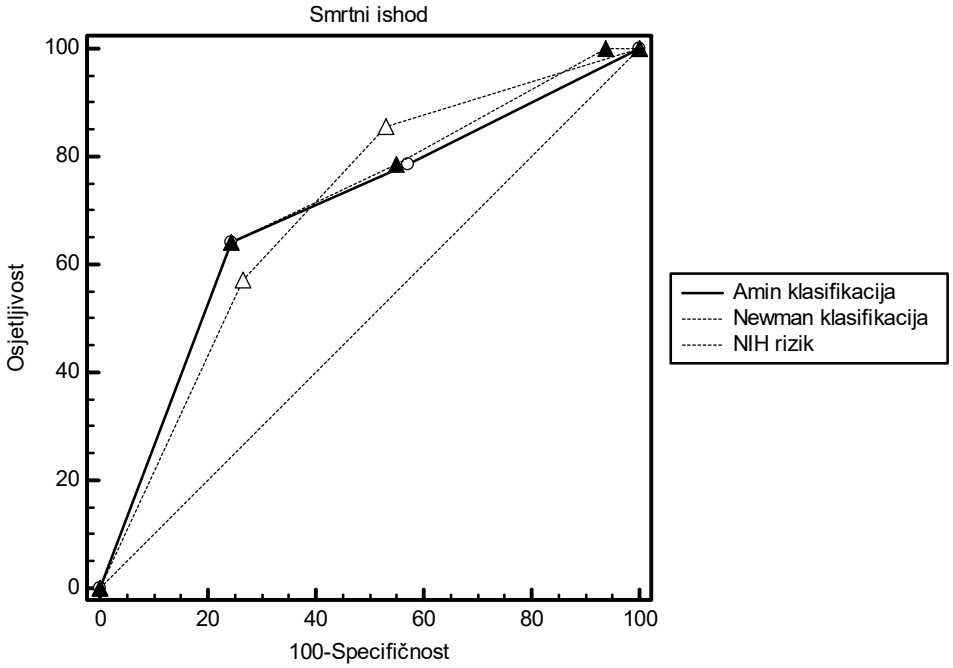
Tablica 4.10. Usporedba osjetljivosti i specifičnosti različitih klasifikacija s obzirom na smrtni ishod

	Površina ispod krivulja (AUC)	Stand. pogreška	95 % IP
Aminova klasifikacija	0,695	0,082	0,57 do 0,80
Newmanova klasifikacija	0,701	0,073	0,57 do 0,81
NIH rizik	0,705	0,078	0,58 do 0,81

Tablica 4.11. Međusobna usporedba površina ispod krivulje

Aminova klasifikacija ~ Newmanova klasifikacija	
Razlika u površinama	0,007
Standardna pogreška	0,040
95 %-tni interval pouzdanosti	−0,071 do 0,085
z vrijednost	0,165
Statistička značajnost	P = 0,869
Aminova klasifikacija ~ NIH rizik	
Razlika u površinama	0,010
Standardna pogreška	0,033
95 %-tni interval pouzdanosti	−0,054 do 0,074
z vrijednost	0,312
Statistička značajnost	P = 0,755
Newmanova klasifikacija ~ NIH rizik	
Razlika u površinama	0,004
Standardna pogreška	0,041
95 %-tni interval pouzdanosti	−0,076 do 0,083
z vrijednost	0,090
Statistička značajnost	P = 0,929

Na slici 4.6. prikazani su osjetljivost i specifičnost triju uspoređivanih klasifikacijskih sustava u predviđanju smrtnog ishoda bolesnika



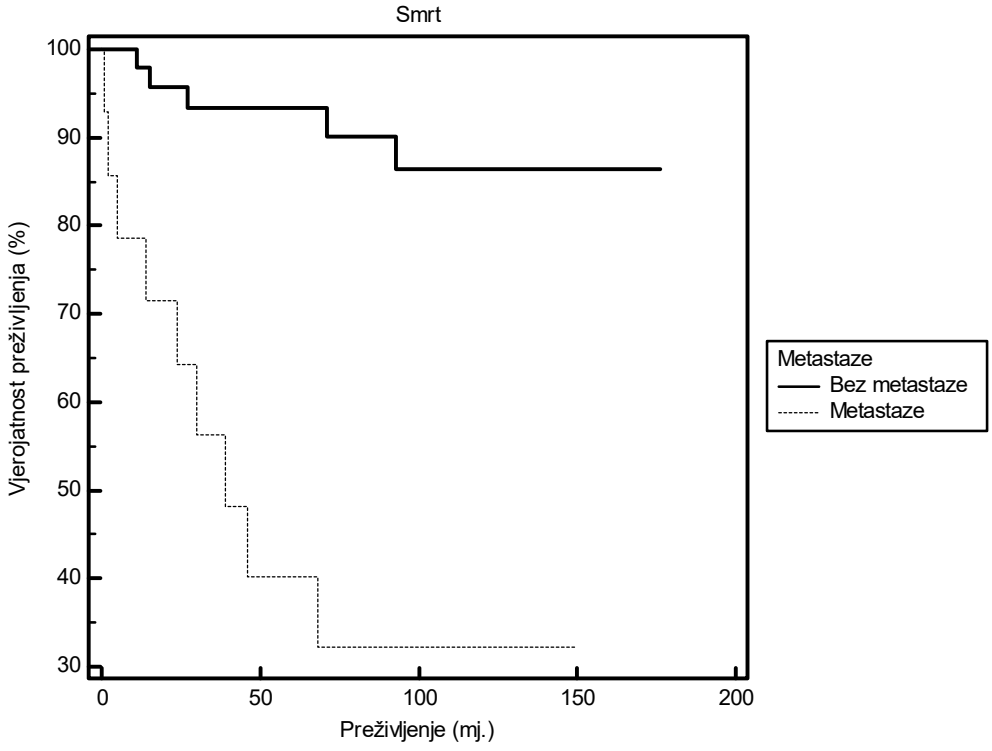
Slika 4.6. Osjetljivost i specifičnost triju klasifikacijskih sustava u predviđanju smrtnog ishoda bolesnika

U tablici 4.12. prikazana je raspodjela bolesnika ovisno o proširenosti bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. U istoj je tablici prikazana i vjerojatnost smrtnog ishoda kao i duljina preživljenja bolesnika ovisno o postojanju udaljenih metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze osnovne bolesti – GIST-a.

Tablica 4.12. Raspodjela bolesnika s GIST-om s obzirom na proširenost bolesti, vjerojatnost smrtnog ishoda i sveukupno preživljenje izraženo u mjesecima

Proširenost bolesti	**Broj slučajeva**	**Smrtni ishod bolesnika**		**Medijan sveukupnog preživljenja u mjesecima**
		Da	**Ne**	
Bez metastaza	37 (77,08 %)	5 (7,9 %)	44 (69,8 %)	92
Metastatska bolest	11 (22,92 %)	9 (14,3 %)	5 (7,9 %)	35

Prema Kaplan-Meierovoj analizi preživljenja bolesinici s metastatskom bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze živjeli su statistički značajno kraće u odnosu na bolesnike koji u trenutku postavljanja dijagnoze nisu imali dokazanu diseminaciju osnovne bolesti ($p < 0,001$) (slika 4.7.).



Slika 4.7. Sveukupno preživljenje bolesnika s metastatskom bolesti i bez metastatske bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze GIST-a; Kaplan-Meierova analiza preživljenja

Postoji statistički značajna povezanost između postojanja metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze i vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika ($r = 0,541$; $P < 0,001$).
Logistička binarna regresija utjecaja postojanja metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze osnovne bolesti na smrtni ishod ispitanika pokazala je kako ispitanik koji je u trenutku otkrivanja bolesti imao diseminiranu bolest ima oko 16 puta veću mogućnost smrtnog ishoda od ispitanika koji u trenutku postavljanja dijagnoze nije imao dokazanu metastatsku bolest ($p < 0,001$) (tablica 4.13.).

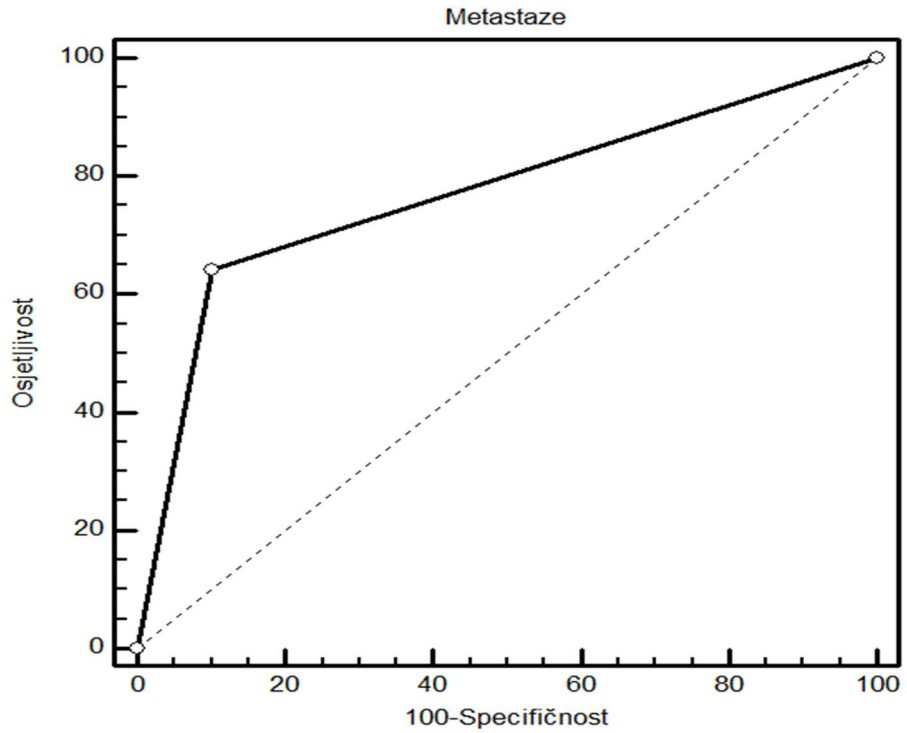
Tablica 4.13. Logistička binarna regresija utjecaja metastatske bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze na vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika

Varijabla	B	SP	P	OR	95 % IP od OR
Metastaze	2,763	0,731	<0,001	15,840	3,78 do 66,33

ROC krivuljom pokazana je osjetljivost i specifičnost testa, tj. prisutnost metastaza pri otkrivanju bolesti na smrtni ishod ispitanika (tablica 4.14. i slika 4.8.).

Tablica 4.14. Opis ROC krivulje

Površina ispod krivulje (AUC)	0,770
Standardna pogreška	0,070
95 %-tni interval pouzdanosti	0,647 do 0,867
z	3,866
P	<0,001



Slika 4.8. Osjetljivost i specifičnost postojanja metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze GIST-a u predviđanju smrtnog ishoda bolesnika

Osjetljivost testa postojanja metastaza pri dijagnosticiranju u predviđanju smrtnog ishoda ispitanika je 64,3 % (95 % IP 35,1 – 87,2), a specifičnost je 89,80 % (95 % IP 77,8 – 96,6). Pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost metastaza pri dijagnosticiranju i smrti bolesnika, tj. što su učestalije bile metastaze pri dijagnosticiranju, to je bio češći smrtni ishod ispitanika ($r = 0,541$; $P < 0,001$).

U tablici 4.15. prikazan je imunohistokemijski profil GIST-ova obuhvaćenih ovim istraživanjem. Prikazana je povezanost izraženosti određenih imunohistokemijskih markera s vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika i s duljinom sveukupnog preživljenja.

Tablica 4.15. Vjerojatnost smrtnog ishoda i sveukupno preživljenje bolesnika ovisno o imunohistokemijskom profilu primarnog GIST-a

Imunohistokemijska izraženost	**Broj slučajeva**	**Smrtni ishod bolesnika**		**Medijan sveukupnog preživljenja u mjesecima**
		Da (% od ukupno)	**Ne (% od ukupno)**	
CD 117 pozitivni	63 (100 %)	14 (22,2 %)	49 (77,8 %)	71
CD 117 negativni	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	NA
CD 34 pozitivni	50 (79,4 %)	12 (19 %)	38 (60,3 %)	70
CD 34 negativni	13 (20,6 %)	2 (3,2 %)	11 (17,5 %)	91
Vimentin pozitivni	63 (100 %)	14 (22,2 %)	49 77,8 %)	71
Vimentin negativni	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	NA
SMA pozitivni	39 (61,9 %)	8 (12,7 %)	31 (49,2 %)	92
SMA negativni	24 (38,1 %)	6 (9,5 %)	18 (28,6 %)	43
S-100 pozitivni	24 (38,1 %)	7 (11,1 %)	17 (27,0 %)	48
S-100 negativni	39 (61,9 %)	7 (11,1 %)	32 (50,8 %)	93
MAGE A1 pozitivni	22 (34,9 %)	4 (6,3 %)	18 (28,6 %)	80
MAGE A1 negativni	41 (65,1 %)	10 (15,9 %)	31 (49,2 %)	71
MAGE A3/4 pozitivni	4 (6,3 %)	0 (5 %)	4 (6,3 %)	81
MAGE A3/4 negativni	59 (93,7 %)	14 (22,2 %)	45 (71,4 %)	74
NY ESO 1 pozitivni	7 (11,1 %)	0 (0 %)	7 (11,1 %)	96
NY ESO 1 negativni	56 (88,9 %)	14 (22,2 %)	42 (66,7 %)	72

Uočeno je da su svi GIST-ovi obuhvaćeni ovim istraživanjem pokazivali pozitivnu izraženost CD 117 i vimentina. Od ukupno 63 bolesnika s GIST-om obuhvaćena ovim istraživanjem 79,4 % (50/63) ih je bilo CD 34 pozitivno, s tim da nije zabilježena statistički značajna razlika u vjerojatnosti smrtnog ishoda između CD 34 pozitivnih i CD 34 negaitvnih GIST-ova (χ^2 = 0,443; P = 0,506). SMA pozitivnost bila je zabilježena kod 61,9 % bolesnika (39/63) bez statistički značajne razlike u predviđanju smrtnog ishoda između SMA pozitivnih i SMA negativnih GIST-ova (χ^2 = 0,173; P = 0,677). S-100 bio je pozitivan kod 38,1 % bolesnika (24/63) također bez statistički značajne razlike u predviđanju smrtnog ishoda između S-100 pozitivnih i S-100 negativnih GIST-ova (χ^2 = 1,082; P = 0,298). MAGE A1 pozitivnost bila je zabilježena kod 34,9 % bolesnika (22/63), a MAGE A3/4 pozitivnost zabilježena je kod 4 (6,3 %) bolesnika. Nije zabilježena statistički značajna razlika u vjerojatnosti smrtnog ishoda niti između MAGE A1 pozitivnih i negativnih GIST-ova (P = 0,0,061) niti između MAGE A3/4 pozitivnih i negativnih GIST-ova (χ^2 = 1,220; P = 0,269). Kod 11,1 % bolesnika (7/63) postojala je pozitivna izraženost NY ESO 1, međutim nije zabilježena statistički značajna razlika u predviđanju smrtnog ishoda između NY ESO 1 pozitivnih i NY ESO 1 negativnih GIST-ova (χ^2 = 2,250; P = 0,134).

Kada se u obzir uzimala duljina sveukupnog preživljenja ovisno o imunohistokemijskoj izraženosti pojedinih proteina, uočeno je da su bolesnici s GIST-ovima koji su izražavali S-100 protein imali statistički značajno kraće sveukupno preživljenje u odnosu na bolesnike čiji tumori nisu pokazivali imunohistokemijsku izraženost tog proteina (48 mjeseci vs 93 mjeseca, p = 0,048). Nije zabilježena statistički značajna razlika u duljini preživljenja između bolesnika s tumorima koji su pokazivali pozitivnu izraženost SMA proteina i bolesnika s tumorima koji nisu pokazivali izraženost SMA proteina (92 mjeseca vs 43 mjeseca, p = 0,171). Također, nije zabilježena statistički značajna razlika u duljini preživljenja između MAGE A1 pozitivnih i negativnih tumora (80 mjeseci vs 71 mjesec, p = 0,565), između MAGE A3/4 pozitivnih i negativnih tumora (81 mjesec vs 74 mjeseca, p = 0,789) te između NY ESO 1 pozitivnih i negativnih tumora (96 mjeseci vs 72 mjeseca, p = 0,216). Nije zabilježena niti statistički značajna razlika u duljini preživljenja između bolesnika s CD 34 pozitivnim i CD 34 negativnim GIST-ovima (70 mjeseci vs 91 mjesec, p = 0,341).

Prosječna vrijednost proliferacijskog indeksa Ki-67 u ispitivanoj skupini GIST-ova bila je 7,4 % (medijan 4,0 %, min. 0,0 %, maks. 32,0 %).

Nadalje, pronađena je pozitivna povezanost razine proliferacijskog indeksa Ki-67 i veličine tumora s malim koeficijentom povezanosti (r_S = 0,315; P = 0,012). Naime, što je tumor bio većih dimenzija, bio je veći i proliferacijski indeks Ki-67.

Također je pronađena negativna povezanost vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki-67 i sveukupnog preživljenja sa srednje velikim koeficijentom povezanosti (r_S = −0,303; P = 0,016). Drugim riječima, što je bio veći postotak Ki-67, to je preživljenje bilo kraće.

Tablica 4.16. Utjecaj veličine tumora i Ki-67 na preživljenje bolesnika

		Smrt ispitanika					
		N	Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Veličina tumora (cm)	Ne	49	5,00	3,20	8,00	−0,480	0,631
	Da	14	4,95	3,50	7,00		
Preživljenje (mj.)	Ne	49	94	36	126	−3,713	<0,001
	Da	14	26	11	46		
Ki-67 (%)	Ne	49	4,00	2,00	8,00	−1,711	0,087
	Da	14	9,50	3,00	18,00		

Nije bilo statistički značajne razlike u veličini tumora između preživjelih i umrlih bolesnika. Isto tako, nije bilo statistički značajne razlike u duljini preživljenja bolesnika s visokim Ki-67 te bolesnika s niskim Ki-16. U tablici 4.16. je, s obzirom na smrtni ishod, prikazano preživljenje bolesnika i statistička značajnost.

Tablica 4.17. Povezanost smrti bolesnika i pojedinih varijabli

			Smrt ispitanika
Kendallov tau b test	Metastaze pri dijagnosticiranju	r	0,541
		P	<0,001
		N	63
	Aminova klasifikacija	r	0,281
		P	0,019
		N	63
	Newmanova klasifikacija	r	0,291
		P	0,015
		N	63
	NIH rizik	r	0,290
		P	0,014
		N	63
	CD 34	r	0,084
		P	0,509
		N	63
	S-100	r	0,131
		P	0,302
		N	63
	Ki-67 (%)	r	0,185
		P	0,087
		N	63

Koristeći Kendallov tau b (tablica 4.17.) koeficijent korelacije, pokazana je značajna dobra povezanost smrtnog ishoda i učestalosti metastaza u trenutku dijagnosticiranja bolesti (r = 0,541). Isto tako, pokazana je pozitivna povezanost učestalosti smrtnog ishoda i većih stupnjeva Aminove i Newmanove klasifikacije te NIH rizika. Naime, što je GIST bolesnika bio klasificiran kao onaj višeg rizika, imao je i veći rizik te je bio učestaliji smrtni ishod. Pronađena je pozitivna povezanost s dobrim koeficijentom učestalosti smrtnog ishoda i učestalosti pozitivnog CD 34, tj. što je češće CD 34 bio pozitivan, to je češći bio smrtni ishod (r = 0,509). Takva značajnost nije pronađena u slučaju pozitivnosti na S-100 protein te u skučaju visokog Ki-67.

5. Rasprava

U provedenom istraživanju, kada se u obzir uzimala distribucija bolesnika s GIST-om ovisno o spolu, nije zabilježena statistički značajna predominacija niti jednog spola. Od svih 63 bolesnika obuhvaćenih istraživanjem 49,2 % (31/63) bili su muškarci, a 50,8 % (32/63) bilo je žena.

Prema rezultatima jednog nacionalnog multicentričnog istraživanja, koje je obuhvatilo više od 1100 slučajeva GIST-ova, omjer bolesnika prema spolu bio je 1,22 na račun muškaraca, a prosječna životna dob bila im je 56,7 godina, što je u suglasju s rezultatima provedenog istraživanja (107).

Literatura ukazuje na to da su GIST-ovi nešto učestaliji kod muškaraca nego kod žena, međutim postoje i brojni literaturni navodi koji ne nalaze spolnu predilekciju, a čiji su navodi u skladu s rezultatima provedenog istraživanja (108-111).

GIST-ovi se najčešće dijagnosticiraju kod bolesnika koji su u drugoj polovici šestog i prvoj polovici sedmog desetljeća života (55 – 65 godina života) (109,110). Rijetko se kad GIST-ovi dijagnosticiraju kod mladih odraslih.

Prosječna životna dob u Caovoj studiji bila je 58 godina, a 56,4 % bolesnika bili su muškarci (110).

U jednom je drugom istraživanju udio žena koje su bolovale od GIST-a bio 51 %, a udio muškaraca bio je 49 %, s tim da je prosječna dob svih bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem bila 54 godine (112) – ovi rezultati visoko su podudarni s rezultatima provedenog istraživanja.

Prosječna životna dob svih bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem bila je 58,7 godina, prosječna životna dob svih bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem bila je 59,4 godina, a prosječna životna dob svih bolesnica bila je 57,9 godina bez statistički značajne razlike između spolova ($p = 0,700$).

Dakle, rezultati provedenog istraživanja u potpunosti su sukladni literaturnim podatcima.

Jedno drugo hrvatsko istraživanje koje je proveo Giljača 2012. godine na području sjevernog Jadrana pokazalo je nešto veću zastupljenost žena u sveukupnom uzorku bolesnika (54,8 %), a zastupljenost muškaraca bila je 46,7 %. Prosječna životna dob bolesnika u spomenutom istraživanju bila je 61,9 godina. U odnosu na druge literaturne navode u ovom je istraživanju

zabilježeno nešto asimptomatskih slučajeva u trenutku postavljanja dijagnoze. Bolesnici su se obično prezentirali bolom u trbuhu, anemijom, krvi u stolici ili melenom (113).

Prosječno preživljenje svih bolesnika obuhvaćenih provedenim istraživanjem bilo je 74,5 mjeseci, a prosječno preživljenje bolesnica – žena obuhvaćenih provedenim istraživanjem bilo je 70,01 mjeseci i bilo je nešto kraće u odnosu na bolesnike – muškarce čije je preživljenje bilo 78,25 mjeseci, ali bez statistički značajne razlike između spolova ($p = 0,551$), što je u suglasnosti s nekim literaturnim navodima (110,111).

Drugi literaturni podatci pokazuju da je u nekim studijama muški spol bio povezan sa statistički značajno lošijom prognozom (114-118).

Pregledom literature nađeno je da je distribucija GIST-ova sljedeća: najčešće se nalaze u želucu (50 % − 60 %), tankom crijevu (20 % − 30 %) (119,120) te debelom crijevu i rektumu (10 %), vrlo se rijetko nalaze u jednjaku u manje od 5 % slučajeva, a u 5 % slučajeva smješteni su na drugim mjestima unutar trbušne šupljine. Sporadično se kao primarno sijelo bolesti može naći omentum, mezenterij i retroperitoneum (26,33-35,77,121-126).

Najčešća je lokalizacija GIST-ova u provedenom istraživanju želudac (61,9 %) nakon čega je slijedilo tanko crijevo (20,6 %) i debelo crijevo (11,1 %) – slična distribucija uočena je i u nekim drugim provedenim istraživanjima GIST-ova (108,110,111).

U provedenom turskom multicentričnom istraživanju u kojem je bilo uključeno 28 centara i više od 1100 bolesnika s GIST-om zabilježena je sljedeća distribucija prema primarnom sijelu bolesti: želudac 45,0 %, tanko crijevo 32,0 %, omentum-peritoneum 12,6 %, debelo crijevo 9,3 % i jednjak 1,1 % (107).

Fisher je u svojem istraživanju 2013. godine uočio da je najčešće primarno sijelo bolesti želudac kod 75,6 % bolesnika (127).

U jednoj drugoj studiji je najčešća lokalizacija primarnog GIST-a želudac kod 59,1 % bolesnika, potom je slijedilo debelo crijevo i rektum kod 7,7 % bolesnika, tanko crijevo kod 5,0 % bolesnika te druga sijela poput omentuma i mezenterija (110).

U Zhangovoj studiji 59,1 % tumora bilo je smješteno u želucu, 28,2 % u tankom crijevu, a 12,7 % u kolorektumu i drugim primarnim sijelima (111).

U Hassanovoj studiji primarna sijela GIST-ova distribuirana su na sljedeći način: 54 % iz želuca, 36 % iz tankog crijeva, a 10 % iz debelog crijeva i rektuma (128).

U mnogim je studijama uočeno da bolesnici s GIST-ovima koji nisu podrijetlom iz želuca imaju statistički značajno lošije i kraće preživljenje (110,111,114-117).

Rutkowski je u svojem istraživanju 2011. godine pronašao da bolesnici s GIST-ovima podrijetlom iz želuca i omentuma imaju bolju prognozu u odnosu na bolesnike s drugim

primarnim lokalizacijama gastrointestinalnih stromalnih tumora koji nisu podrijetlom iz želuca i omentuma, već su podrijetlom iz tankog crijeva. U objema skupinama bolesnika najvažniji prognostički čimbenici u predviđanju preživljenja bez povrata bolesti bili su veličina primarnog tumora i mitotska aktivnost (129).

Provedeno istraživanje obuhvatilo je ukupan broj od 63 bolesnika s GIST-om. Kada su se analizirale imunohistokemijske karakteristike prikupljenih uzoraka tumorskog tkiva, uočeno je da su svi bili CD 117 i vimentin pozitivni. SMA je bio pozitivan kod 61,9 % bolesnika (39/63) i negativan kod 38,1 % bolesnika (24/63). S-100 je bio pozitivan kod 38,1 % bolesnika (24/63) i negativan kod 61,9 % bolesnika (39/63). Nadalje, 50/63 (79,4 %) bolesnika bilo je CD 34 pozitivno, a 13/63 (20,6 %) bolesnika bilo je CD 34 negativno. Također valja spomenuti da je 22/63 (34,9 %) bolesnika pokazivalo pozitivnu izraženost MAGE A1, a 41/63 (65,1 %) bilo je MAGE A1 negativno. MAGE A3/4 bio je pozitivno izražen kod 4/63 (6,3 %) bolesnika i bio je negativan kod čak 59/63 (93,7 %) bolesnika. NY ESO 1 bio je pozitivan kod 7/63 (11,1 %) bolesnika i bio je negativan kod 56/63 (88,9 %) bolesnika s GIST-om.

U Zhnagovoj studiji CD 117 bio je izražen kod 94,5 % bolesnika, a CD 34 kod 86,2 % bolesnika (111).

U Caovoj studiji udio imunohistokemijski KIT protein pozitivnih GIST-ova bio je 94,5 % (171/181), a udio CD 34 pozitivnih GIST-ova bio je 86,2 % (156/181) (110).

Lin je 2003. godine pronašao da je 89 % (81/91) uzoraka tumorskog tkiva bilo CD 117 pozitivno te da je također 72,8 % (59/91) uzoraka bilo CD 34 pozitivno, što je komparabilno s rezultatima provedene studije. U Linovoj je studiji SMA bio pozitivan kod 16 % (13/91) bolesnika, a S-100 bio je pozitivan kod 14,8 % (12/91) bolesnika (130).

U Perezovoj studiji CD 117 bio je pozitivan kod 71 % bolesnika (25/35), CD 34 kod 54 % bolesnika (19/35) i S-100 kod 37 % (13/35) bolesnika (131). S-100 pozitivnost u Perezovoj studiji bila je komparabilna s rezultatima provedenog istraživanja.

GIST-ovi bolesnika obuhvaćeni Chirieacovim istraživanjem pokazivali su sljedeću imunohistokemijski određenu sliku izraženosti određenih proteina: CD 34 bio je pozitivan kod 75 % bolesnika, SMA kod 56 % bolesnika, a S-100 kod 32 % bolesnika. Ti su rezultati u potpunosti usporedivi s rezultatima provedenog istraživanja (pozitivnost CD 34 kod 79,4 % bolesnika, SMA kod 61,9 % bolesnika te S-100 kod 38,1 % bolesnika) (132).

Barreda Bolaños je u svojem istraživanju 2010. godine našao sljedeći imunohistokemijski profil GIST-ova: CD 117 bio je pozitivno izražen kod 94,8 % bolesnika, CD 34 kod 70,35 % bolesnika, a S-100 kod 57,6 % bolesnika (112).

Jedno multicentrično istraživanje obuhvatilo je 1160 bolesnika s GIST-om. Imunohistokemijski profil sakupljenih GIST-ova je sljedeći: CD 117 bio je pozitivno izražen kod 95,3 % bolesnika, CD 34 kod 74,9 % bolesnika, SMA kod 45,9 % bolesnika i S-100 kod 19,1 % bolesnika (107). Izraženost CD 34 u ovom istraživanju komparabilna je s rezultatima provedenog istraživanja.

U jednom istraživanju provedenom 2008. godine zabilježena je pozitivnost MAGE A1 kod 14 % bolesnika, a pozitivnost NY ESO 1 zabilježena je kod 20 % bolesnika (133).

Perez je u svojem istraživanju 2011. godine zabilježio pozitivnu izraženost MAGE A4 kod 9 % bolesnika, MAGE A3 kod 13 % bolesnika, MAGE A1 kod 9 % bolesnika i NY ESO 1 kod 12 % bolesnika (134). Ti rezultati komparabilni su s rezultatima provedenog istraživanja za MAGE A3/4 koji je bio pozitivan kod 6,3 % bolesnika te za NY ESO 1 koji je bio pozitivan kod 11,1 % bolesnika, ali ne i za MAGE A1 koji je u provedenom istraživanju bio pozitivan kod 34,9 % bolesnika.

Pozitivna izraženost MAGE A3 ($p = 0,018$) i NY ESO 1 ($p = 0,001$) bila je statistički značajno povezana s većom vjerojatnosti rane progresije bolesti na primjenu terapije imatinib mesilatom (134).

Izraženost CD 117 važna je zbog ciljane terapije imatinib mesilatom koji je inhibitor tirozin kinaze KIT-a i ima važnu ulogu u liječenju GIST-ova (110).

Provedena je statistička analiza utjecaja lokalizacije primarnog tumora – GIST-a na vjerojatnost smrtnog ishoda bolesnika te je uočeno da su bolesnici s primarnim GIST-om omentuma imali statistički značajno veću vjerojatnost umiranja u odnosu na bolesnike s primarnim tumorima smještenim u području želuca ($p = 0,003$).

Nadalje, kada se uspoređivala duljina sveukupnog preživljenja i lokalizacija primarnog GIST-a, uočeno je da su bolesnici s primarnim tumorom želuca imali u apsolutnim brojevima najduže preživljenje, a bolesnici s primarnim tumorom omentuma najkraće sveukupno preživljenje, ali bez statistički značajne razlike ($p = 0,061$).

Liu je 2012. godine uočio da GIST-ovi podrijetlom iz različitih dijelova probavnog trakta imaju različitu prognozu i različite stope preživljenja. Petogodišnja stopa preživljenja bolesnika s primarnim GIST-om želuca (103 slučaja) bila je 93 %, bolesnika s primarnim GIST-om tankog crijeva 75 %, a bolesnika s GIST-om izvan probavne cijevi 30 % sa statistički značajnom razlikom između skupina ($p < 0,05$) (135). Navedeni rezultati su u suglasnosti s rezultatima provedenog istraživanja – najbolju prognozu imaju bolesnici s primarnim GIST-om želuca, a najlošiju bolesnici s primarnim sijelom GIST-a u području omentuma, dakle izvan probavne cijevi.

Rutkowski je 2007. godine uočio da između ostalog (mitotski indeks > 5 mitoza / 50 VVP, veličina primarnog tumora > 5 cm, muški spol, R1 resekcija primarnog tumora ili ruptura tumora) na duljinu preživljenja bez bolesti negativno utječe smještaj primarnog tumora – GIST-a izvan želuca (p = 0,02) (115).

Iako bolesnici s GIST-om tankog crijeva imaju lošiju prognozu (128,135,136), treba napomenuti da GIST koji se razvija u području duodenuma ima dobru prognozu (135, 137).

Duodenalni GIST-ovi su neuobičajene neoplazme s dobrom prognozom i dugotrajnim preživljenjem nakon kurativne resekcije. Na potencijalno lošiji ishod više utječe mitotska aktivnost nego veličine primarnog tumora i stupanj rizika. Međutim, sve bolesnike s duodenalnim GIST-om potrebno je dugoročno pratiti jer se kasni povrat bolesti može dogoditi čak i ako je tumor imao niski maligni potencijal (137).

GIST-ovi su u provedenom istraživanju bili klasificirani ovisno o svojoj agresivnosti određivanoj prema jasno definiranim kriterijima u sklopu triju klasifikacijskih sustava (Aminova, Newmanova i Fletcherova NIH klasifikacija).

Prema Aminovoj klasifikaciji bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine ovisno o broju mitoza i veličini primarnog tumora – GIST-a na dobroćudne, granične i zloćudne. U skupini dobroćudnih bilo je 38,1 % (24/63), u skupini graničnih 28,6 % (18/63), a u skupini zloćudnih 33,3 % (21/63) bolesnika.

Prema Newmanovoj klasifikaciji bolesnici su također bili podijeljeni u tri skupine ovisno o broju mitoza i morfologiji tumorskih stanica na dobroćudne, granične i zloćudne. U skupini dobroćudnih bilo je 39,7 % (25/63), u skupini graničnih 27,0 % (17/63), a u skupini zloćudnih 33,3 % (21/63) bolesnika.

Kada su se bolesnici klasificirali prema Fletcherovoj NIH klasifikaciji ovisno o veličini primarnog tumora i broju mitoza, bili su podijeljeni u četiri skupine: vrlo niskorizični, niskorizični, srednjeg rizika i visokorizični GIST-ovi. U skupini vrlo niskog rizika bilo je 4,8 % (3/63) bolesnika, u skupini niskog rizika 34,9 % (22/63) bolesnika, u skupini srednjeg rizika 27,0 % (17/63) bolesnika, a u skupini visokog rizika 33,3 % (21/63) bolesnika.

Fisher je 2013. godine na seriji od 156 bolesnika kategorizirao tumore prema Fletcherovoj klasifikaciji kao vrlo niskorizične, niskorizične, srednjeg rizika i visokorizične, a kod 3,2 % bolesnika rizik nije bio poznat. Bilo je kategorizirano 24,4 % vrlo niskorizičnih tumora, 35,9 % niskorizičnih tumora, 12,2 % tumora srednjeg, intermedijarnog rizika i 24,4 % visokorizičnih tumora (127).

U drugoj je studiji distribucija GIST-ova prema NIH kriterijima sljedeća: 8,3 % bolesnika imalo je vrlo niskorizične tumore, 26,5 % bolesnika imalo je niskorizične tumore, 28,7 %

bolesnika imalo je tumore srednjeg rizika i 36,5 % bolesnika imalo je tumore visokog rizika (110).

U Hassanovoj studiji 54 % bolesnika imalo je tumore visokog rizika prema Fletcherovoj klasifikaciji, 22 % bolesnika imalo je tumore srednjeg rizika, 18 % bolesnika imalo je tumore niskog rizika i 8 % bolesnika imalo je tumore vrlo niskog rizika (128).

Zhang je na temelju provedenog istraživanja zaključio da je Fletcherova klasifikacija jednostavna i učinkovita u procjenjivanju ponašanja i prognoze GIST-ova (111).

NIH klasifikacijski sustav bio je primijenjen i u jednom turskom multicentričnom istraživanju. U spomenutoj studiji 6,1 % bolesnika imalo je tumore vrlo niskog rizika, 19,3 % bolesnika imalo je tumore niskog rizika, 19,3 % bolesnika imalo je tumore srednjeg rizika i 53 % bolesnik imalo je tumore visokog rizika (107).

Sva tri klasifikacijska sustava pokazala su statistički značajnu pozitivnu povezanost između stupnja agresivnosti i vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika. Što je bolesnik bolovao od agresivnijeg tumora (zloćudni prema Aminovoj ($p = 0,019$) i Newmanovoj klasifikaciji (0,015) te srednje i visokorizični prema Fletcherovoj klasifikaciji ($p = 0,014$)), to je bila veća vjerojatnost smrtnog ishoda.

Kada su bolesnici bili klasificirani u sklopu Aminove klasifikacije, medijan preživljenja je u skupini dobroćudnih tumora (skupina A) bio 87 mjeseci, u skupini graničnih tumora (skupina B) 120 mjeseci, a u skupini zloćudnih tumora 29 mjeseci (skupina C). Između navedenih skupina postojala je statistički značajna razlika u medijanu preživljenja (A : B, $p = 0,058$; A : C, $p = 0,046$, B : C, $p = 0,001$).

Isto tako, kada su bolesnici bili klasificirani prema Newmanovoj klasifikaciji, medijan preživljenja je u skupini dobroćudnih tumora bio 97 mjeseci (skupina A1), u skupini graničnih tumora 68 mjeseci (skupina B1), a u skupini zloćudnih tumora 29 mjeseci (skupina C1). Postojala je statistički značajna razlika u duljini peživljenja između skupine dobroćudnih i zloćudnih tumora (A1 : C1, $p = 0,01$), ali ista nije zabilježena između skupine dobroćudnih i graničnih tumora (A1 : B1, $p = 0,098$) te graničnih i zloćudnih tumora (B1 : C1, $p = 0,256$).

Kada su bolesnici bili klasificirani prema Fletcherovoj klasifikaciji, medijan preživljenja u skupini niskorizičnih tumora bio je 36 mjeseci (skupina B2), u skupini vrlo niskorizičnih tumora 95 mjeseci (skupina A2), u skupini tumora srednjeg rizika 94 mjeseca (skupina C2), a u skupini visokorizičnih tumora 29 mjeseci (skupina D2). Postojala je statistički značajna razlika u medijanu preživljenja između skupine niskog i visokog rizika (B2 : D2, $p = 0,013$) te između skupine srednjeg i visokog rizika (C2 : D2, $p = 0,019$). Nije zabilježena statistički značajna razlika u duljini preživljenja između skupine vrlo niskog rizika i niskog rizika

(A2 : B2, p = 0,112), između skupine vrlo niskog rizika i srednjeg rizika (A2 : C2, p = 0,168) te između skupine vrlo niskog rizika i visokog rizika (A2 : D2, p = 0,965) kao niti između skupine niskog i srednjeg rizika (B2 : C2, p = 0,681).

Kada se u obzir uzimalo sveukupno preživljenje, tj. kada su se uspoređivali bolesnici koji su pripadali različitim skupinama u navedenim klasifikacijskim sustavima, zabilježena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja – sveukupno preživljenje bolesnika koji su bolovali od tumora klasificiranih kao agresivniji bilo je kraće.

U provedenom istraživanju nije zabilježena statistički značajna razlika između primijenjenih triju klasifikacijskih sustava (Aminov, Newmanov i Fletcherov NIH klasifikacijski sustav) u predviđanju prognoze i duljine sveukupnog preživljenja bolesnika. Niti jedan od navedenih klasifikacijskih sustava nije bolje predviđao duljinu preživljenja niti je bolje predviđao lošu prognozu u odnosu na drugi.

Dugoročno preživljenje bolesnika s reseciranim GIST-om želuca i tankog crijeva najbolje predviđa Fletcherova klasifikacija GIST-ova prema riziku. Čini se da je mitotska aktivnost u vezi s veličinom primarnog tumora i mlađom životnom dobi bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze (138). U istom istraživanju mutacijski status gena, koji su važni u nastanku i razvoju GIST-a, nije utjecao na obilježja tumora i kliničke slike.

Imatinib mesilat je 2007. godine bio uveden u adjuvantno liječenje GIST-ova, što je potaknulo rasprave oko točnosti NIH kriterija rizika. U univarijatnoj analizi je grupa visokog i srednjeg rizika, mitotički indeks > 5/50 VVP, veličina primarnog tumora > 5 cm, lokalizacija primarnog tumora izvan želuca, muški spol, R1 resekcija, rupture tumora, patološka morfološka slika podtipa epiteloidnih ili miješanih stanica je negativno utjecala na preživljenje bez bolesti. Mnogi su autori na temelju provedenih istraživanja zaključili da je NIH klasifikacija jednostavna i učinkovita u procjeni ponašanja i prognoze GIST-ova (110,111).

Korejski autor Cho zaključio je da je klasifikacija GIST-ova na temelju lokalizacije primarnog tumora, njegove veličine i broja mitoza točnija u odnosu na NIH kriterije u predviđanju preživljenja bolesnika s GIST-om, međutim potrebno je još definirati prateće mehanizme (116).

Vjerojatno bi neka vrsta modifikacije ovih sustava mogla biti korisna u predviđanju prognoze i odlučivanju koje bi tumore trebalo liječiti adjuvantnom terapijom.

Hassan je 2008. godine zaključio na temelju rezultata provedenog istraživanja da su visokorizični gastrointestinalni tumori unatoč kompletnoj kirurškoj resekciji povezani s

visokom stopom povrata bolesti i kraćim sveukupnim preživljenjem. Ti će bolesnici imati posebne koristi od adjuvantne primjene inhibitora tirozin kinaze (128).

Ako izostane primjena terapije inhibitorima tirozin kinaze, povrat bolesti će u primarno kompletno reseciranim GIST-ovima ovisiti o mitotskom indeksu, veličini primarnog tumora i sijelu te lokalizaciji primarnog tumora (136).

Prema rezultatima jednog nedavno provedenog istraživanja uočilo se da GIST-ovi koji su bili klasificirani kao tumori niskog ili vrlo niskog rizika progresije bolesti bili su povezani s vrlo dobrom prognozom i praktično su svi bolesnici s takvim tumorima preživjeli pet godina od trenutka postavljanja dijagnoze. Kod bolesnika čiji su tumori pripadali skupini visokog rizika ili su u trenutku postavljanja dijagnoze imali proširenu bolest petogodišnja prognoza bila je značajno lošija. Najbolja terapijska mogućnost za liječenje GIST-ova je kirurško odstranjenje tumora (resekcija ili široka ekscizija). Lijekovi koji su se pokazali dobrim terapijskim mogućnostima za bolesnike s malignim formama GIST-a su inhibitori tirozin kinaze. Iako se trenutačno imatinib mesilat primjenjuje u liječenju metastatskih ili inoperabilnih GIST-ova, moguće je da će se spomenuto u budućnosti promijeniti na temelju određivanja mutacijskog statusa koji se nalazi u podlozi razvoja bolesti (139).

Rutkowski i suradnici istraživali su utjecaj nove modifikacije NIH konsenzus kriterija (Joensuu kriteriji rizika), NCCN-AFIP-a, nekoliko kliničkih i patoloških čimbenika te rupture tumora na preživljenje bez povrata bolesti na temelju prospektivno sakupljenog registra tumora koji se sastojao od serije od 640 slučajeva CD 117 pozitivnih GIST-ova.

Prema Joensuu kriterijima napravljena je univarijatna analiza skupine visokog rizika koju čine sljedeći čimbenici: broj mitoza u tumoru > 5/50 VVP, veličina tumora > 5 cm, smještaj tumora izvan želuca, ruptura tumora i muški spol. Čimbenici te skupine predstavljaju neovisno loše prognostičke parametre. Joensuu kriteriji koji uključuju četiri prognostička čimbenika (veličinu tumora, lokalizaciju primarnog tumora, broj mitoza i rupturu tumora) pokazali su se pouzdanima u procjeni prognoze operabilnih GIST-ova. Joensuu kriteriji mogu osobito dobro prepoznati visokorizične bolesnike koji bi mogli biti kandidati za adjuvantno liječenje (114).

Chen je 2013. godine uspoređivao tri sustava klasificiranja GIST-ova: Fletcherovu NIH klasifikaciju, modifikaciju NIH klasifikacije – NIH2008 i Miettinenovu klasifikaciju. Zaključio je da je Fletcherova klasifikacija jednostavna i lako primjenjiva, ali da u određenim slučajevima može pogrešno procijeniti prognozu GIST-ova. Miettinenov klasifikacijski sustav mogao bi biti dodatak NIH klasifikaciji u procjeni rizika pojedinog GIST-a (140).

Provedeno istraživanje obuhvatilo je ukupno 63 bolesnika s GIST-om. Od toga je njih 22,9 % (11/63) u trenutku postavljanja dijagnoze imalo proširenu metastatsku bolest, a lokalnu ograničenu bolest imalo je 77,1 % (52/63) bolesnika.

Ti su rezultati usporedivi s rezultatima jednog istraživanja iz 2013. godine u kojem je od ukupnog broja bolesnika obuhvaćenih istraživanjem 69,9 % u trenutku postavljanja dijagnoze imalo lokalnu bolest, a 30,1 % imalo je metastatsku bolest (141).

U provedenom istraživanju postojanje metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze bilo je značajno pozitivno povezano s vjerojatnim smrtnim ishodom bolesnika. Ispitanik koji je u trenutku otkrivanja bolesti imao diseminiranu bolest ima oko 16 puta veću mogućnost smrtnog ishoda od ispitanika koji u trenutku postavljanja dijagnoze nije imao dokazanu metastatsku bolest ($p < 0,001$).

Slično je našao i Bertin 2007. godine kada je objavio da bolesnici koji u vrijeme laparotomije imaju metastaze imaju značajno nižu stopu petogodišnjeg preživljenja (142).

Prema Kaplan-Meierovoj analizi preživljenja bolesinici s metastatskom bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze živjeli su statistički značajno kraće u odnosu na bolesnike koji u trenutku postavljanja dijagnoze nisu imali dokazanu diseminaciju osnovne bolesti ($p < 0,001$).

Demir je 2013. godine u svojem istraživanju također našao da su bolesnici s metastatskim GIST-om u trenutku postavljanja dijagnoze živjeli statistički značajno kraće u odnosu na bolesnike s resektabilnom ograničenom bolesti (44,7 mjeseci vs 95,2 mjeseca, $p = 0,007$) (143).

Multivarijatna analiza koju je proveo Barreda Bolaños 2010. godine pokazala je da je najznačajniji čimbenik koji ukazuje na vjerojatnost napredovanja bolesti i smrtni ishod bolesnika postojanje metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze ($p = 0,007$) (112).

Uočeno je da su svi GIST-ovi obuhvaćeni provedenim istraživanjem pokazivali pozitivnu izraženost CD 117 i vimentina. Nije zabilježena statistički značajna razlika u vjerojatnosti smrtnog ishoda između CD 34 pozitivnih i CD 34 negativnih GIST-ova ($\chi^2 = 0,443$; $P = 0,506$), između SMA pozitivnih i SMA negativnih GIST-ova ($\chi^2 = 0,173$; $P = 0,677$) te između S-100 pozitivnih i S-100 negativnih GIST-ova ($\chi^2 = 1,082$; $P = 0,298$). Također, nije zabilježena statistički značajna razlika u vjerojatnosti smrtnog ishoda niti između MAGE A1 pozitivnih i negativnih GIST-ova ($\chi^2 = 1,850$; $P = 0,174$) niti između MAGE A3/4 pozitivnih i negativnih GIST-ova ($\chi^2 = 1,220$; $P = 0,269$). Statistički značajna razlika nije zabilježena niti u predviđanju smrtnog ishoda između NY ESO 1 pozitivnih i NY ESO 1 negativnih GIST-ova ($\chi^2 = 2,250$; $P = 0,134$). Kada se u obzir uzimala duljina sveukupnog preživljenja ovisno o imunohistokemijskoj izraženosti pojedinih proteina, uočeno je da su bolesnici s

GIST-ovima koji su izražavali S-100 imali statistički značajno kraće sveukupno preživljenje u odnosu na bolesnike čiji tumori nisu pokazivali imunohistokemijsku izraženost tog proteina (48 mjeseci vs 93 mjeseca, p = 0,048). Međutim, Demir je na temelju rezultata svojeg istraživanja zaključio da izraženost S-100 ne igra ulogu u duljini preživljenja bolesnika s GIST-om (143).

Nije zabilježena statistički značajna razlika u duljini preživljenja između bolesnika s tumorima koji su pokazivali pozitivnu izraženost SMA proteina i bolesnika koji nisu pokazivali izraženost SMA proteina (92 mjeseca vs 43 mjeseca, p = 0,171).

U Demirovu istraživanju bolesnici sa SMA pozitivnim GIST-ovima imali su statistički značajno dulje preživljenje bez povrata bolesti u odnosu na bolesnike sa SMA negativnim GIST-ovima (37,7 mjeseci vs 15,9 mjeseci, p = 0,002) (143).

Također, nije zabilježena statistički značajna razlika u duljini preživljenja između MAGE A1 pozitivnih i negativnih tumora (80 mjeseci vs 71 mjesec, p = 0,565), između MAGE A3/4 pozitivnih i negativnih tumora (81 mjesec vs 74 mjeseca, p = 0,789) te između NY ESO 1 pozitivnih i negativnih tumora (96 mjeseci vs 72 mjeseca, p = 0,216).

Poznato je da MAGE A1, MAGE A3/4 i NY ESO 1 pripadaju skupini rak-testis antigena.

Rak-testis antigeni izraženi su u brojnim malignim tumorima, ali ne i u normalnim, zdravim tkivima odraslih osim u zametnim stanicama i posteljici. Perez je u svojem istraživanju 2008. godine uočio da ako je bio izražen ijedan rak-testis antigen u sakupljenim visokorizičnim slučajevima GIST-a (MAGE A, MAGE A3, MAGE A4 ili NY ESO 1), povrat bolesti dogodio se u 100 % slučajeva (25/25) (133).

Bolesnici s CD 34 pozitivnim GIST-ovima imali su statistički značajno dulje preživljenje do progresije bolesti u odnosu na bolesnike s CD 34 negativnim tumorima (50,8 mjeseci vs 29,8 mjeseci, p = 0,045) (143). U provedenom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju bolesnika s GIST-ovima koji su pokazivali pozitivan izražaj CD 34 u odnosu na bolesnike čiji tumori nisu pokazivali izražaj CD 34 (70 mjeseci vs 91 mjesec, p = 0,341).

S obzirom na mali uzorak i mogući utjecaj rezultata liječenja imatinib mesilatom na duljinu preživljenja i vjerojatnost smrtnog ishoda u ovisnosti o drugim ispitivanim parametrima, u provedenom smo istraživanju isključili bolesnike koji su njime bili liječeni. Od ukupno prikupljenih podataka o 79 bolesnika iz daljnje analize bilo je isključeno njih 16 koji su bili liječeni imatinib mesilatom. Dakle, glavni razlog isključenja skupine bolesnika koja je bila liječenja imatinib mesilatom bio je moguće kompromitiranje ostalih rezultata.

Dokazano je da mnogi slučajevi uznapredovalog ili metstatskog GIST-a imaju koristi od liječenja imatinib mesilatom iako su zabilježeni i slučajevi rezistencije na isti.

Prepoznati su i neki biološki čimbenici poput lošeg općeg stanja (ECOG ≥ 2), visokog broja neutrofila prije početka liječenja (<5x10^9/l), mutacije KIT-a neegzonskog 11 te vrijednosti mitotskog indeksa > 10/50 VVP koji negativno utječu na očekivani dugotrajni dobar učinak terapije imatinib mesilatom (144).

U drugim su istraživanjima neke druge karakteristike tumora i bolesnika povezane s duljim preživljenjem kao što je ženski spol, mutacija egzona 11 KIT-a i uredne vrijednosti albuminai neutrofila. Više od 50 % bolesnika liječenih imatinib mesilatom u spomenutoj studiji bilo je živo dulje od pet godina neovisno o dozi imatinib mesilata kojom je započeto liječenje uznapredovalog GIST-a (145).

Terapija imatinib mesilatom se obično započinje dozom od 400 mg na dan. Dvije studije faze III potvrdile su da je optimalna početna doza za većinu bolesnika s GIST-om 400 mg na dan. Međutim, dvije skupine bolesnika imale su koristi od liječenja s imatinib mesilatom u dozi 800 mg na dan: bolesnici čija je bolest progredirala na terapiju standardnom dozom 400 mg na dan te bolesnici čiji su tumori pokazivali mutaciju na egzonu 9 KIT gena. Početno liječenje s 800 mg na dan imatinib mesilata (dvaput dnevno po 400 mg na dan može se razmatrati kod bolesnika s mutacijom egzona 9 KIT gena (146).

GIST-ovi su karakterizirani ekspresijom KIT-a (CD 117) te mutacijama KIT-a i PDGFRA, što se nalazi u otprilike 85 % slučajeva. Opisano je više od 150 različitih tipova mutacije. One su odgovorne za konstitutivnu aktivaciju tirozin kinaznih receptora u odsutnosti njihovih specifičnih liganda. Prepoznavanje spomenutih mutacija može pomoći u potvrđivanju dijagnoze i evaluaciji pognoze. Mutacije također imaju i prediktivnu ulogu. Bolesnici s metastatskim GIST-om i mutacijom egzona 9 KIT-a trebaju primati 800 mg imatinib mesilata na dan podijeljenog u dvije doze. Treba naglasiti da su bolesnici s metastatskim GIST-om s p.D V mutacijom PDGFRA rezistentni na primjenu imatinib mesilata (147).

Stiekema je našao da preoperativna primjena imatinib mesilata smanjuje veličinu primarnog GIST-a želuca (148).

Adjuvantno liječenje srednje i visokorizičnih GIST-ova nakon kirurškog zahvata imatinib mesilatom produžuje sveukupno preživljenje (149).

Poznato je da se imatinib mesilat primjenjuje u adjuvantnom liječenju gastrointestinalnih stromalnih tumora koji imaju visok rizik povrata bolesti nakon kirurškog zahvata. Preporuke za liječenje GIST-ova su kirurška ekscizija iako postoji značajan rizik povrata bolesti nakon kirurškog zahvata. Točno određivanje stadija bolesti važno je u prepoznavanju bolesnika kod kojih postoji značajan rizik povrata bolesti nakon kirurškog zahvata, a provodi se kombiniranjem saznanja o veličini tumora, stopi mutacija i lokalizaciji primarnog tumora. U

određivanju prognoze važnu ulogu imaju i ruptura tumora kao i postojanje mutacija KIT i PDGFRA gena. Brojne studije faze II pokazale su da adjuvantna primjena imatinib mesilata tijekom godine dana u dozi 400 mg na dan značajno smanjuje stopu povrata bolesti nakon kirurškog zahvata i produžuje preživljenje bez povrata bolesti. Studija SSGXVIII/AIO dokazuje da produljeno adjuvantno liječenje imatinib mesilatom tijekom 3 godine dodatno produžuje preživljenje bez povrata bolesti te sveukupno preživljenje. Trenutačno se provode dvije kliničke studije EORTC 62024 i PERSIST-5 kojima je cilj ojačati dokaze koji bi opravdali produljenje adjuvantne terapije imatinib mesilatom dulje od jedne godine, što bi onda dodatno smanjilo stopu povrata bolesti i produljilo sveukupno preživljenje. Zaključno, imatinib mesilat u adjuvantnom liječenju značajno produžuje preživljenje i smanjuje stopu povrata bolesti (150,151).

An je 2013. godine našao da citoredukcija tumora prije terapije imatinib mesilatom ne utječe pozitivno na prognoze, tj. ne produžuje preživljenje (152).

Chirieac je na temelju rezultata provedenog istraživanja zaključio da imunohistokemijska izraženost CD 34, SMA ili S-100 ne utječe na preživljenje do pojave progresije bolesti nakon provedene terapije imatinib mesilatom (132).

Prosječna vrijednost proliferacijskog indeksa Ki-67 u ispitivanoj skupini GIST-ova bila je 7,4 % (medijan 4,0 %, min. 0,0 %, maks. 32,0 %).

Nadalje, pronađena je pozitivna povezanost razine proliferacijskog indeksa Ki-67 i veličine tumora s malim koeficijentom povezanosti (r_S = 0,315; P = 0,012). Naime, što je tumor bio većih dimenzija, bio je veći i proliferacijski indeks Ki-67.

Također je pronađena negativna povezanost vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki-67 i sveukupnog preživljenja sa srednje velikim koeficijentom povezanosti (r_S = −0,303; P = 0,016). Drugim riječima, što je bio veći postotak Ki-67, to je preživljenje bilo kraće.

Wu je 2006. godine u svojem istraživanju našao da je niski proliferacijski indeks Ki-67 < 10 % dobar prediktivni čimbenik dugoročnog preživljenja bez povrata bolesti i prognostički čimbenik dugoročnog sveukupnog preživljenja za bolesnike s GIST-om tankog crijeva (153).

U drugom je istraživanju uočeno da je imunohistokemijski određena vrijednost Ki-67 < 5 % povezana s duljim preživljenjem specifičnim za GIST-ove s primarnom lokalizacijom u želucu i tankom crijevu (154).

U provedenom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u veličini tumora između preživjelih i umrlih bolesnika. Isto tako, nije bilo statistički značajne razlike u duljini preživljenja bolesnika s visokim Ki-67 te bolesnika s niskim Ki-67.

Nedavno objavljeni rezultati jednog istraživanja GIST-ova pokazali su da brojni čimbenici utječu na sveukupno preživljenje bolesnika s GIST-om. Na temelju univarijatne analize dokazano je da na duljinu vremena proteklog do pojave povrata bolesti kod primarno lokaliziranog GIST-a statistički značajno utječu veličina primarnog tumora, broj mitoza Ki-67 i tip d-KIT distribucije (citoplazmatski vs membranski/točkasti). U multivarijatnoj analizi bolesnika koji su u trenutku postavljanja dijagnoze imali lokaliziranu bolest svega su dva parametra utjecala na pojavu povrata bolesti – Ki-67 ($p < 0,001$) i SMA ($p < 0,034$). Srednja vrijednost Ki-67 kod bolesnika s lokaliziranom bolesti bila je 2,5, a kod bolesnika s povratnom/metastatskom bolesti 10, što je bilo statistički značajno ($p < 0,0001$).

Vrijednost Ki-67 od 6 % predstavlja prag statističke značajnosti u slučajevima povrata bolesti (155).

U Demirovu istraživanju visoki Ki-67 (≥ 30 %) bio je povezan sa statistički značajno kraćim sveukupnim preživljenjem (34 mjeseca vs 95,2 mjeseca, $p = 0,001$). CD 34 negativni GIST-ovi bili su statistički značajno povezani s nižim vrijednostima proliferacijskog indeksa (Ki-67 < 10 %) ($p = 0,026$) (143).

Koristeći se Kendallovim tau b koeficijentom korelacije pokazana je znakovita dobra povezanost smrtnog ishoda i učestalosti metastaza u trenutku dijagnosticiranja bolesti ($r = 0,541$). Isto tako, pokazana je pozitivna povezanost učestalosti smrtnog ishoda i većih stupnjeva Aminove i Newmanove klasifikacije te NIH rizika. Naime, što je GIST bio klasificiran kao onaj višeg rizika, imao je i viši rizik te je bio učestaliji i smrtni ishod. Pronađena je pozitivna povezanost s dobrim koeficijentom učestalosti smrtnog ishoda i učestalosti pozitivnog CD 34, tj. što je češće CD 34 bio pozitivan, to je češći bio smrtni ishod ($r = 0,509$). Takva značajnost nije pronađena u slučaju S-100 pozitivnosti te visokog Ki-67.

Demir je u svojem istraživanju zaključio da visoki Ki-67 i izraženost CD 34 imaju negativnu prognostičku i prediktivnu vrijednost, ali da su potrebna dodatna istrtaživanja koja bi potkrijepila ove tvrdnje (143).

Jedno istraživanje iz 2006. godine pokazalo je da slabo izražena celularnost, mali broj mitoza i niski proliferacijski indeks Ki-67 koji ukazuju na niski rizik predviđaju povoljno i dugo preživljenje bez povrata bolesti kod bolesnika s GIST-om tankog crijeva koji su bili podvrgnuti kurativnoj resekciji. Nadalje, odsutnost perforacije tumora uz mali broj mitoza i slabo izraženu celularnost, što ukazuje na niski rizik može ukazivati na dugoročno sveukupno preživljenje bolesnika s gastrointestinalnim stromalnim tumorima tankog crijeva koji su bili podvrgnuti kurativnoj resekciji (153).

Liangovo istraživanje iz 2012. godine pokazalo je da PTEN ≥ 50 %, Ki-67 ≤ 5 % te pozitivna izraženost CD 34 omogućuju točnu i povoljnu prognozu za gastrointestinalne tumore koji su se razvili u želucu kao sijelu primarne bolesti. Nadalje, PTEN ≥ 50 % i Ki-67 ≤ 5 % u GIST-ovima tankog crijeva imaju isto značenje za prognozu bolesti. Vrijednost Ki-67 pojačava prognostičku i prediktivnu vrijednost Fletcherove NIH klasifikacije (154).

Treba napomenuti da je u jednom istraživanju, iako nije nađena statistički značajna razlika u izraženosti CD 117 i lokalizaciji primarnog tumora, uočena statistički značajna razlika u izraženosti Ki-67, CD 34 i SMA u tumorima – GIST-ovima s različitim primarnim sijelima bolesti i u različim rizičnim skupinama koje su bile određivane prema NIH kriterijima Fletcherove klasifikacije (107).

Kirurška resekcija još uvijek predstavlja glavni način liječenja gastrointestinalnih stromalnih tumora, a ciljane terapije već igraju važnu ulogu u njihovu liječenju, a u budućnosti će vjerojatno imati sve važniju ulogu u prognozi (111).

Svakao treba naglasiti ulogu agresivnog kirurškog pristupa zbrinjavanju GIST-ova kako bi se bolesnicima omogućio najprimjereniji pristup za postizanje dugoročnog preživljenja. Rosa i suradnici su u svojoj studiji iz 2012. godine pokazali da je čak kod 52 % bolesnika nakon kirurškog zahvata s kurativnom namjerom bila primijenjena adjuvantna terapija. Kod 8 % bolesnika došlo je do povrata bolesti. Visok mitotski indeks, tumor veći od 10 cm i ruptura tumora bili su jedini prognostički značajni negativni čimbenici koji su utjecali na sveukupno preživljenje bolesnika na temelju rezultata multivarijatne analize (156).

Postoji nekoliko terapijskih mogućnosti kod bolesnika s metastatskim ili neresektabilnim gastrointestinalnim stromalnim tumorima nakon objektivne progresije na primjenu odobrenih inhibitora tirozin kinaze. Ideja nedavno provedenog istraživanja bila je procijeniti učinkovitost imatinib mesilata u spomenutoj skupini bolesnika. Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje bolesnika s uznapredovalim GIST-om koji su prethodno primali imatinib mesilat u prvoj liniji liječenja i koji su pokazali početni pozitivni odgovor na liječenje ili stanje stabilne bolesti barem tijekom ≥ 6 mjeseci te koji su progredirali barem na imatinib mesilat ili i na imatinib mesilat i na sunitinib. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1 : 1 na optimalnu potpornu skrb uz primjenu imatinib mesilata u dozi 400 mg na dan ili na optimalnu potpornu skrb uz placebo. Nakon progresije bilo je dozvoljeno otkrivanje vrste terapije te ako je bolesnik bio u skupini placebo, omogućeno mu je da naknadno primi imatinib mesilat. Kang i suradnici su na temelju rezultata zaključili da GIST-ovi kod bolesnika refraktorni na liječenje inhibitorima tirozin kinaze nastavljaju proizvoditi klonove

tumorskih stanica koji su osjetljivi na primjenu kinaznih inhibitora. Dakle, kontinuirana supresija kinaza može usporiti, ali ne i zaustaviti progresiju bolesti (157).

Zaključno, gastrointestinalni stromalni tumori (GIST-ovi) prepoznati su kao biološki jedinstveni entitet tumora koji se razlikuje od tumora glatkih mišića i živčevlja podrijetlom iz gastrointestinalnog trakta. GIST-ovi predstavljaju najčešće mezenhimalne tumore probavnog sustava i poznato je da su refraktorni na primjenu konvencionalne kemoterapije i na zračenje. Definiraju se i dijagnosticiraju na temelju ekspresije proteina mutiranih protoonkogena koji se određuju imunohistokemijski i ključni su u postavljanju dijagnoze i u odluci o daljnjim terapijskim postupcima. Prepoznavanje spomenutih mutacija rezultiralo je boljim razumijevanjem onkogenih mehanizama u razvoju GIST-ova. Značajni antitumorski učinak postignut je otkrivanjem molekularne terapije – inhibitora tirozin kinaze imatinib mesilata. U liječenju GIST-ova primjenjuje se i klasična i minimalno invazivna kirurgija koje se upotrebljavaju kako bi se odstranilo tumorsko tkivo s minimalnim morbiditetom i odličnim perioperativnim ishodom. Revolucionarne, specifične ciljane terapije poput imatinib mesilata smanjuju učestalost povrata bolesti kada se primjenuju u adjuvantnom liječenju nakon kompletne resekcije. Neoadjuvantno liječenje ovim terapijskim agensima čini se stabilizira bolest kod većine bolesnika, a može i smanjiti tumorsku masu te smanjiti opsežnost kirurške resekcije koja se naknadno provodi u svrhu potpunog odstranjenja tumora. Međudjelovanje molekularne genetike u GIST-ovima i odgovora na ciljano liječenje upotrebljava se kao model i u istraživanju ciljanog liječenja drugih solidnih tumora. Trenutačne spoznaje i nedavni napretci koji se odnose na histogenezu, patologiju i molekularnu biologiju temelj su novih pristupa ciljanom liječenju raka i trenutačno dokazanom učinkovitom zbrinjavanju GIST-ova (158).

6. Zaključci

1. Raspodjela bolesnika prema spolu bila je ravnomjerna: 49,2 % (31/63) bili su muškarci, a 50,8 % (32/63) bilo je žena. Kada se uspoređivala prosječna životna dob muškaraca i žena (59,4 mjeseca vs 57,9 mjeseci), nije zabilježena statistički značajna razlika između spolova (p = 0,700). I muškarci i žene oboljeli od GIST-a imali su podjednaku vjerojatnost smrtnog ishoda (χ^2 = 0,454; P = 0,501). Kada se uspoređivalo sveukupno preživljenje, nije zabilježena statistički značajna razlika između spolova (muškarci 78,3 mjeseca vs žene 70,0 mjeseci), (p = 0,551).

2. Prosječna veličina tumora obuhvaćenih ovim istraživanjem bila je 6,0 cm. Najčešće su se nalazili u želucu 61,9 % (39/63), a najrjeđe na omentumu 4,8 % (3/63). Svi su bili CD 117 i vimentin pozitivni, CD 34 je bio pozitivan kod 79,4 % bolesnika (50/63), SMA kod 61,9 % bolesnika (39/63), S-100 kod 37,1 % bolesnika (24/63), MAGE A1 kod 17,6 % bolesnika (9/63), MAGE A3/4 kod 6,3 % bolesnika (4/63), a NY ESO 1 kod 11,1 % bolesnika (7/63).

3. Zaključno, bolesnici s primarnim GIST-om omentuma imali su statistički značajno veću vjerojatnost umiranja u odnosu na bolesnike s primarnim tumorima smještenim u području želuca (p = 0,003), ali bez statistički značajne razlike u duljini preživljenja (p = 0,061).

4. Uočena je statistički značajna pozitivna povezanost vjerojatnosti smrtnog ishoda i stupnja zloćudnosti, odnosno razine rizika prema Aminovoj, Newmanovoj te Fletcherovoj NIH klasifikaciji. Dakle, što je tumor pripadao zloćudnijoj, tj. skupini višeg rizika, postojala je veća vjerojatnost smrtnog ishoda. Također, dokazano je da bolesnici s dobroćudnim i niskorizičnim tumorima imaju statistički značajno dulje preživljenje u odnosu na bolesnike s agresivnijim tipovima tumora.

5. Nije zabilježena statistički značajna razlika između triju klasifikacijskih sustava (Aminove, Newmanove i Fletcherove NIH klasifikacije) u predviđanju smrtnog ishoda i duljine preživljenja bolesnika.

6. Postojanje metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze najlošiji je prognostički čimbenik. Bolesnik koji je u trenutku otkrivanja bolesti imao diseminiranu bolest ima oko 16 puta veću vjerojatnost smrtnog ishoda od ispitanika s lokaliziranom bolesti ($p < 0,001$). Nadalje, bolesnici s metastatskom bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze živjeli su statistički značajno kraće u odnosu na bolesnike koji nisu imali dokazanu diseminaciju ($p < 0,001$).

7. Imunohistokemijska izraženost niti jednog ispitivanog proteina (CD 117, CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE A1, MAGE A3/4, NY ESO 1) nije statistički značajno bila povezana sa smanjenom ili povećanom vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika.

8. Bolesnici sa S-100 pozitivnim GIST-ovima imali su statistički značajno kraće sveukupno preživljenje u odnosu na bolesnike čiji tumori nisu pokazivali imunohistokemijsku izraženost S-100 proteina (24 mjeseca vs 39 mjeseci, $p = 0,034$). Nije zabilježena statistički značajna razlika u preživljenju između bolesnika s tumorima koji su pokazivali pozitivnu izraženost SMA proteina i bolesnika koji nisu pokazivali izraženost SMA proteina ($p = 0,171$).

9. Uočena je pozitivna povezanost razine proliferacijskog indeksa Ki-67 i veličine tumora s malim koeficijentom povezanosti ($r_S = 0,315$; $P = 0,012$). Što je tumor bio veći, veći je bio i proliferacijski indeks Ki-67. Također je pronađena negativna povezanost vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki-67 i sveukupnog preživljenja sa srednje velikim koeficijentom povezanosti ($r_S = -0,303$; $P = 0,016$). Što je Ki-67 bio veći, to je preživljenje bilo kraće.

7. Sažetak

CILJ

Primarni cilj provedenog istraživanja bio je procijeniti kako karakteristike bolesnika i primarnih tumora utječu na prognozu te koja od triju klasifikacija GIST-ova (Aminova, Newmanova ili Fletcherova) najbolje predviđa prognozu.

NACRT STUDIJE

Studija je obuhvatila bolesnike koji su zbog GIST-ova probavnog sustava kirurški liječeni u Klinici za tumore od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2011. godine. Procjenjivalo se kako karakteristike bolesnika (životna dob, spol) i primarnih tumora (lokalizacija, imunohistokemijska izraženost CD 117, CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE A1, MAGE A3/4, NY ESO 1) utječu na duljinu preživljenja i vjerojatnost smrtnog ishoda.

ISPITANICI I METODE

Ukupno 63 bolesnika s GIST-om bilo je klasificirano prema spolu i životnoj dobi. Tumori su bili klasificirani prema lokalizaciji i prema Aminovoj, Newmanovoj i Fletcherovoj klasificikaciji te je na svima imunohistokemijski određena izraženost određenih proteina (CD 117, CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE A1, MAGE A3/4, NY ESO 1).

REZULTATI

Raspodjela prema spolu bila je ravnomjerna (49,2 % (31/63) muškarci vs 50,8 % (32/63) žene) bez značajne razlike u prosječnoj životnoj dobi, duljini preživljenja i vjerojatnosti smrtnog ishoda.

Bolesnici s primarnim GIST-om omentuma imali su veću vjerojatnost umiranja u odnosu na bolesnike s primarnim tumorima želuca ($p = 0,003$) bez značajne razlike u duljini preživljenja ($p = 0,061$).

Uočena je pozitivna povezanost vjerojatnosti smrtnog ishoda i stupnja zloćudnosti prema Aminovoj, Newmanovoj te Fletcherovoj klasifikaciji. Što je tumor pripadao zloćudnijoj skupini, postojala je veća vjerojatnost smrtnog ishoda. Bolesnici s dobroćudnim i niskorizičnim tumorima su značajno dulje živjeli u odnosu na bolesnike s agresivnijim tumorima.

Nije zabilježena značajna razlika između triju klasifikacijskih sustava (Aminove, Newmanove i Fletcherove klasifikacije) u predviđanju smrtnog ishoda i duljine preživljenja.

Postojanje metastaza u trenutku dijagnoze najlošiji je prognostički čimbenik. Imunohistokemijska izraženost niti jednog ispitivanog proteina (CD 117, CD34, vimentin, SMA, S-100, MAGE A1, MAGE A3/4, NY ESO 1) nije bila povezana sa smanjenom ili povećanom vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesnika.
Bolesnici sa S-100 pozitivnim GIST-ovima značajno su kraće živjeli u odnosu na bolesnike s negativnim S-100 GIST-ovima (24 mjeseca vs 39 mjeseci, p = 0,034).
ZAKLJUČAK
Prognoza GIST-ova može se odrediti na temelju njihovih morfoloških i lokalizacijskih karakteristika, a bez uporabe skupih i složenih imunohistokemijskih obrada.

Ključne riječi: gastrointestinalni stromalni tumor, imunohistokemija, klasifikacija, metastaze, prognoza, ukupno preživljenje

8. Summary

Influence of tumor and GIST patients' characteristics on survival

AIM

Primary study aim was to estimate how patients' and tumors' characteristics influence prognosis and which of GISTs' classification systems (Amin's, Newman's, Fletcher's) is optimal in predicting prognosis.

STUDY DESIGN

Study comprised patients surgically treated for gastrointestinal GISTs at the Unversity Hospital for Tumors since 01.01.1995. untill 31.12.2011. Estimation of tumors' (localization, immunohystochemical expression of CD 117, CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE A1, MAGE A3/4, NY ESO 1) and patients' characteristics (age, gender) influence on survival and possibility of dying was done.

PATIENTS AND METHODS

Study comprised 63 GIST patients. Patients were classified according to age and gender. Tumors were classified according to localization. Considering pathohystological characteristics which defined malignant potential of tumors, they were classified according to Amin's, Newman's and Fletcher's classification. All tumors specimens were immunohystochemically stained with CD 117, CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE A1, MAGE A3/4, NY ESO 1.

RESULTS

Patients' distribution according to gender was even (49,2 % (31/63) men vs 50,8 % (32/63) women), with no significant difference in average age, survival or possibility of dying.

Patients with primary omental GISTs had greater possibility of dying then patients with primary gastric GISTs ($p = 0,003$), with no significant difference in survival lenght ($p = 0,061$).

Positive correlation between possibility of dying and malignancy grade according to Amin's, Newman's and Fletcher' classification was observed. The higher malignancy grade was correlated with higher possibility of dying. Patients with benign and low risk tumors lived significantly longer in comparison with patients with more aggressive tumors.

There was no difference between three classification systems in predicting survival and possibility in dying.

The existance of metastatic disease at diagnosis is the worst prognostic factor.
Immunohystochemic expression of none of investigated proteins (CD 117, CD 34, vimentin, SMA, S-100, MAGE A1, MAGE A3/4, NY ESO 1) was associated with diminished or increased possibility of dying.
Patients with S-100 positive GISTs lived significantly shorter comparing to those with S-100 negative tumors (24 vs 39 months, p = 0,034).
CONCLUSION
GISTs prognosis can be deteremined considering morphologic characteristics and localization of tumors, with no additional need for expensive and complicated immunohystochemical studies.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, immunohistochemistry, classification system, metastases, prognosis, overall survival

9. Literatura

1. Fenoglio-Preiser CM, Perzin K, Pascal RR. Tumors of the large and small intestine. U: Atlas of Tumor Pathology, Fascicle, 2nd series. Washington, DC, 1990: Armed Forces Institute of Pathology.
2. Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, Beahrs OH. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. Cancer. 1978;42:1375.
3. Ma CK, Amin MB, Kintanar E. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stroma tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. Mod Pathol. 1993;6:139.
4. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors, An immunohistochemical study of cellular differentiation. Am J Clin Pathol. 1988;89:601.
5. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol. Sep 1983;7(6):507-19.
6. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol. May 1998;152(5):1259-69.
7. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. Jan 23 1998;279(5350):577-80.
8. Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. Surg Gynecol Obstet. 1941;73:784-810.
9. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumours of the stomach. Cancer. 1967;15:400-9.
10. Ricci A, Ciccarelli O, Cartun RW, Newcombe P. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 patients with small intestinal leiomyosarcomas. Limited utility of phenotyping. Cancer. 1987;60:1790-9.
11. Welsh RA, Meyer T. Ultrastructure of gastric leiomyomas. Arch Pathol. 1969;87:71-81.
12. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, Sack J, Grizzle WE, Pollack WJ et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors «plexosarcomas». Arch Pathol. 1989;113:846-55.
13. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. Am J Surg Pathol. 1993;17:887-97.

14. Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathologic features. J Pathol. 1991;164:107-17.
15. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, Ma CK, Gown AM. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. Appl Immunohistochem. 1994;2:89-93.
16. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. Am J Surg Pathol. 1995;19:207-16.
17. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CDM. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. Int J Surg Pathol. 2000;8:5-10.
18. Lux ML, Rubin BP, Biase TL. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal sumors. Am J Pathol. 2000;156:791-5.
19. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrintestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol. 1998;152:1259-69.
20. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. Mod Pathol. 1998; 11:728-34.
21. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Drugs. 2003;63:513-22.
22. Besmer P, Murphy JE, George PC. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. Nature. 1986; 320:415-21.
23. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. EMBO J. 1987;6:3341-51.
24. Perez-Atayde AR, Shamberger RC, Kozakewich HW. Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in the Carney triad: an ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol. 1993;17:706-14.
25. Rubin BP, Singer S, Tsao C. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res. 2001;61(22):8118-21.
26. Berman J, O'Leary T J. Gastrointestinal Stromal Tumor Workshop. Human Pathology Workshop 2001. volumen 32, No6 578:582
27. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). Mod Pathol. 2000;13:1134-42.

28. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Expression of KIT in angiosarcomas and fetal endothelial cells and lack of mutations in exons 11 and 17 of KIT. Mod Pathol. 2000; 13:536-41.
29. Lerma E, Oliva E, Tugues D, Prat J. Stromal tumours of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. Virchows Arch. 1994;424:19-24.
30. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors/GISTs in the omentumand mesentery – clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am J Surg Pathol. 1999;22:1109-18.
31. Reith JD, Goldblum JR, Lytes RH. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: An analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. Mod Pathol. 2000;13:577-85.
32. Weiss SW, Goldblum JR. Extragastrointestinal stromal tumors in Weiss SW, Goldblum JR (eds): Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 4. izd. St.Louis, Mo, Mosby, 2001. str. 749-68.
33. Ortiz-Hidalgo C, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of intestinal cells of Cajal. A previously unrecognized neoplasm. Am J Surg Pathol 2000;24:420-3.
34. Lasota J, Carlson JA, Miettinen M. Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotypic and genotypic features of gastrointestinal stromal tumor. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:894-7.
35. Emory TS, Sobin LH, Lukes L. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: Dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol. 1999;23:82-7.
36. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum: A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. Am J Surg Pathol.1995;19:71-80.
37. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP. Stromal tumors of the jejunum and ileum. Mod Pathol. 1997;10:200-9.
38. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW. Stromal tumors of the abdominal colon: A clinicopathologic study of 20 cases. Am J Surg Pathol. 1999;23:937-45.
39. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW. Stromal tumors of the anorectum: A clinicopathologic study of 22 cases. Am J Surg Pathol. 1999;23:946-54.
40. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. Esophageal stromal tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 17 cases and

comparison with esophageal leiomyomas and laiomyosarcomas. Am J Surg Pathol. 2000; 24:211-22.

41. Appelman HD. Mesenchymal tumors of the gut: Historical perspectives, new approaches, new results and does it make any difference? Monogr Pathol. 1990;31:220-46.
42. Cheung MC, Zhuge Y, Yang R, Koniaris LG. Disappearance of racial disparities in gastrointestinal stromal tumor outcomes. J Am Coll Surg. Jul 2009;209(1):7-16.
43. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. Blood. Aug 1 2000;96(3):925-32.
44. Yamashita F, Sasatomi E, Kiyama M, Fukumori K, Yano Y, Kato O, et al. Radiographic observation of a case of gastrointestinal stromal tumor in stomach. Kurume Med J. 2001;48(3):233-6.
45. Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, Winterer J, Schafer O, Springer O, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. Eur Radiol. Jul 2003;13(7):1669-78.
46. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. J Comput Assist Tomogr. Sep-Oct 2003;27(5):792-8.
47. Shojaku H, Futatsuya R, Seto H, Tajika S, Matsunou H. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: radiologic-pathologic correlation. Radiat Med. May-Jun 1997;15(3):189-92.
48. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). Eur J Cancer. Sep 2003;39(14):2012-20.
49. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol. Oct 2000;7(9):705-12.
50. Chak A, Canto MI, Rosch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. Gastrointest Endosc. Jun 1997;45(6):468-73.
51. Belloni M, De Fiori E, Mazzarol G, Curti A, Crosta C. Endoscopic ultrasound and Computed Tomography in gastric stromal tumours. Radiol Med (Torino). Jan-Feb 2002;103(1-2):65-73.

52. Kim GH, Park do Y, Kim S, Kim DH, Kim DH, Choi CW. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS?. World J Gastroenterol. Jul 21 2009;15(27):3376-81.
53. Gordon BM, Herlong J, Uflacker R, Gordon L. Recurrent lower gastrointestinal hemorrhage: ileal neoplasm diagnosed by scintigraphy with Tc 99m red blood cells and angiography. South Med J. Dec 1996;89(12):1204-7.
54. Au VW, Peh WC. Clinics in diagnostic imaging (16). Lower gastrointestinal bleeding caused by ileal tumour. Singapore Med J. Aug 1996;37(4):434-7.
55. Nakagawa M, Akasaka Y, Kanai T, Yamashita T, Kuroda M, Takayama H, et al. Extragastrointestinal stromal tumor of the greater omentum: case report and review of the literature. Hepatogastroenterology. May-Jun 2003;50(51):691-5.
56. Suzuki K, Kaneko G, Kubota K, Horigome N, Hikita H, Senga O, et al. Malignant tumor, of the gastrointestinal stromal tumor type, in the greater omentum. J Gastroenterol. 2003;38(10):985-8.
57. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. May 2002;33(5):459-65.
58. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. Am J Clin Pathol. 1993;100:428-32.
59. Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumours: Correlation of imunophenotype with clinico pathological features. J Pathol. 1991;164:107-17.
60. Woodall CE 3rd, Brock GN, Fan J, Byam JA, Scoggins CR, McMasters KM. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. Arch Surg. Jul 2009;144(7):670-8.
61. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol. Jul 1993;11(7):1276-85.
62. Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman KH. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. J Clin Oncol. Sep 1989;7(9):1208-16.

63. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D, Sugarbaker PH. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer*. Mar 1999;35(3):413-9.
64. Eilber FC, Rosen G, Forscher C, Nelson SD, Dorey F, Eilber FR. Recurrent gastrointestinal stromal sarcomas. Surg Oncol. Aug 2000;9(2):71-5.
65. Corbin KS, Kindler HL, Liauw SL. Considering the role of radiation therapy for gastrointestinal stromal tumor. Onco Targets Ther. 2014 May 12;7:713-8.
66. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). Scand J Surg. 2003;92(3):195-9.
67. Dagher R, Cohen M, Williams G. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors, Clin Cancer Res. 2002; 8:3034-8.
68. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. Int J Clin Oncol. 2001; 6:1-5.
69. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatmant of gastrointestinal stromal tumors. Drugs. 2003; 63:513-22.
70. Manley PW, Cowan-Jacob SW, Buchdunger E. Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. Eur J Cancer. 2002; 38(suppl 5): S19-27.
71. Capdeville R, Silberman S, Dimitrijevic S. Imatinib: the first 3 years. Eur J Cancer 2002; 38(suppl 5): S77-82.
72. Carroll M, Ohno-Jones, Tamura S. StnthCGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. Blood. 1997;90:4947-52.
73. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med. May 1996;2(5):561-6.
74. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. Apr 5 2001;344(14):1031-7.
75. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. Cancer Res. Jan 1 1996;56(1):100-4.

76. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher CD, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. Oncogene. Aug 16 2001;20(36):5054-8.
77. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M. Brief report: Effect of the tyrosine kinase inhibitor SIT-571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med. 2001;344:1052-56.
78. Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al.; Presented at: American Society of Clinical Oncology 37th Annual Meeting, In: Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing C-KIT. Vol 20. San Francisco, Calif; 2001: abst 2.
79. van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, Stroobants S, Dumez H, Donato di Paola E, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer. Sep 2002;38 Suppl 5:S83-7.
80. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. Surgery. Oct 2003;134(4):656-65; discussion 665-6.
81. Rink L, Skorobogatko Y, Kossenkov AV, Belinsky MG, Pajak T, Heinrich MC. Gene expression signatures and response to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor. Mol Cancer Ther. Aug 2009;8(8):2172-82.
82. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, Blackstein ME, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, von Mehren M, Patel S, McCarter MD, Owzar K, DeMatteo RP. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. J Clin Oncol. 2014 May 20;32(15):1563-70.
83. Dileo P, Desai J, Deneetri GD (2004) Identification and Clinical Menagement of patients With Gastrointestinol Stromal Tumors in the Era of Imatinib mesylate: Incorporatingthe newest N 2 9-14 information into Practice. Monographs in Gastrointestimal Stromal Tumors vol 1
84. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Ballman KV, Leinonen M, DeMatteo RP,

Reichardt P. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. Cancer. 2014 Aug 1;120(15):2325-33.

85. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2003;98(7):1337-1354.
86. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, Russell-Jones R, Bain BJ, Baxter EJ et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. N Engl J Med. 2002 Aug;347(7):481-7.
87. David M, Cross NC, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. Blood. 2007 Jan 1;109(1):61-4. Epub 2006 Sep 7.
88. Magnusson MK, Meade KE, Nakamura R, Barrett J, Dunbar CE. Activity of STI571 in chronic myelomonocytic leukemia with a platelet-derived growth factor beta receptor fusion oncogene. Blood. 2002 Aug 1;100(3):1088-91.
89. Hein MS, Hansen L. Aggressive systemic mastocytosis: a case report and brief review of the literature. S D J Med.2005;58(3):95-100.
90. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. Leuk Res. 2003;27(7):635-641.
91. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management.Am J Hematol. 2012 Sep;87(9):903-14. doi: 10.1002/ajh.23293.
92. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. Cancer. 2000;88(12):2711-2720.
93. Checketts SR, Hamilton TK, Baughman RD. Congenital and childhood dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2000;42(5 Pt 2):907-913.
94. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5360-7. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4284. Epub 2008 Oct 27.

95. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer. 2006 May;42(8):1093-103. Epub 2006 Apr 18.
96. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: meta-analysis of 1,640 patients. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1247-53.
97. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, Fayette J, Ray-Coquard I, Bui B et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. BMC Cancer. 2011 Feb 15;11:72. doi: 10.1186/1471-2407-11-72.
98. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). Eur J Surg Oncol. 2009 Jul;35(7):739-45. doi: 10.1016/j.ejso.2008.11.005. Epub 2008 Dec 24.
99. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, Choi H, Qiao W, Thall P et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. Ann Surg Oncol. 2009 Apr;16(4):910-9. doi: 10.1245/s10434-008-0177-7. Epub 2008 Oct 25.
100. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur JCancer. 2009 Jul;45(11):1959-68.
101. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295-302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1. Epub 2012 Nov 22.
102. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol. May 2002;33(5):466-77.
103. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. Mayo Clin Proc. Jun 1999;74(6):543-52.

104. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables.Ann Surg Oncol. Jan 1995;2(1):26-31.
105. Emory TS, Sobin LH, Lukes L. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: Dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol. 1999;23:82-7.
106. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. Ann Surg. Nov 1991;214(5):569-74.
107. Bülbül Doğusoy G; Turkish GIST Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: A multicenter study of 1160 Turkish cases. Turk J Gastroenterol. 2012 Jun;23(3):203-11.
108. Hartley RJ, Becker JH, Van der Walt H, Luvhengo T. Gastro-intestinal stromal tumours (GISTs) – the Pretoria experience and a literature review. S Afr J Surg. 2011 Aug 31;49(3):128-31.
109. Nieto AE, Aufroy LA, Pórtulas DE, Cladera RP, Fernández OR, Martín DA et al. Gastrointestinal stromal tumors: experience in 49 patients. Clin Transl Oncol. 2006 Aug;8(8):594-8.
110. Cao H, Zhang Y, Wang M, Shen DP, Sheng ZY, Ni XZ et al. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease. Chin Med J (Engl). 2010 Jan 20;123(2):131-6.
111. Zhang Y, Cao H, Wang M, Shen DP, Shen ZY, Ni XZ et al. [Analysis of clinicopathology and prognosis in 181 patients with gastrointestinal stromal tumors]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2009 Mar;12(2):150-4.
112. Bolaños BF, Bejarano LH, Sánchez Lihon J, Aliaga LI, Sánchez Rodríguez Z. [Survival factors in 152 patients with gastrointestinal stromal tumors]. Rev Gastroenterol Peru. 2010 Oct-Dec;30(4):305-23.
113. Giljača V, Grohovac D, Kovač D, Štimac D. Gastrointestinal stromal tumors characteristics in Croatian Northern Adriatic region. Hepatogastroenterology. 2012 Nov-Dec;59(120):2512-5.
114. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour – the impact of tumour rupture on patient outcomes. Eur J Surg Oncol. 2011 Oct;37(10):890-6.
115. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg Oncol. 2007 Jul;14(7):2018-27.

116. Cho MY, Sohn JH, Kim JM, Kim KM, Park YS, Kim WH et al. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004. J Korean Med Sci. 2010 Jun;25(6):853-62.
117. Rutkowski P, Debiec-Rychter M, Nowecki ZI, Wozniak A, Michej W, Limon J et al. Different factors are responsible for predicting relapses after primary tumors resection and for imatinib treatment outcomes in gastrointestinal stromal tumors. Med Sci Monit. 2007 Nov;13(11):CR515-522.
118. Attili SV, Ananda B, Mandapal T, Anjaneyulu V, Sinha S, Reddy OC. Factors influencing progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with special reference to pathologic features, cytogenetics, and radiologic response. Gastrointest Cancer Res. 2011 Sep;4(5-6):173-7.
119. Somerhausen Nde S, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: an update. Sarcoma. 1998;2(3-4):133-41.
120. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch. 2001 Jan;438(1):1-12.
121. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am J Surg Pathol. 1999 Sep;23(9):1109-18.
122. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. Mod Pathol. 2000 May;13(5):577-85.
123. Weiss SW, Goldblum JR. Extragastrointestinal stromal tumors. In Weiss SW, Goldblum JR (eds): Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, (4th edition, St.Louis, Mo, Mosby, 2001).
124. Lai EC, Lau SH, Lau WY. Current management of gastrointestinal stromal tumors-a comprehensive review. Int J Surg. 2012;10(7):334-40.
125. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. Hum Pathol. 2002 May;33(5):484-95.
126. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and

comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. Am J Surg Pathol. 2000 Feb;24(2):211-22.

127. Fisher SB, Kim SC, Kooby DA, Cardona K, Russell MC, Delman KA et al. Gastrointestinal stromal tumors: a single institution experience of 176 surgical patients. Am Surg. 2013 Jul;79(7):657-65.

128. Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. Ann Surg Oncol. 2008 Jan;15(1):52-9.

129. Rutkowski P, Wozniak A, Dębiec-Rychter M, Kąkol M, Dziewirski W, Zdzienicki M et al. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection. Cancer. 2011 Nov 1;117(21):4916-24.

130. Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang TI, Liu ZL, Shiay RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2003 Dec;9(12):2809-12.

131. Perez D, Demartines N, Meier K, Clavien PA, Jungbluth A, Jaeger D. Protein S100 as prognostic marker for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological risk factor analysis. J Invest Surg. 2007 May-Jun;20(3):181-6.

132. Chirieac LR, Trent JC, Steinert DM, Choi H, Yang Y, Zhang J et al. Correlation of immunophenotype with progression-free survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate. Cancer. 2006 Nov 1;107(9):2237-44.

133. Perez D, Herrmann T, Jungbluth AA, Samartzis P, Spagnoli G, Demartines N et al. Cancer testis antigen expression in gastrointestinal stromal tumors: new markers for early recurrence. Int J Cancer. 2008 Oct 1;123(7):1551-5.

134. Perez D, Hauswirth F, Jäger D, Metzger U, Samartzis EP, Went P et al. Protein expression of cancer testis antigens predicts tumor recurrence and treatment response to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. Int J Cancer. 2011 Jun 15;128(12):2947-52

135. Liu LC, Xu WT. [Prognosis analysis of 216 cases of gastrointestinal stromal tumor]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2012 Mar;15(3):255-8.

136. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer. 2008 Feb 1;112(3):608-15.

137. Yang F, Jin C, Du Z, Subedi S, Jiang Y, Li J et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics, surgical outcomes, long term survival and predictors for adverse outcomes. Am J Surg. 2013 Sep;206(3):360-7.
138. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Gudlaugsson E, Mangseth K, Haugland HK. Tyrosine-kinase mutations in c-KIT and PDGFR-alpha genes of imatinib naïve adult patients with gastrointestinal stromal tumours (GISTs) of the stomach and small intestine: relation to tumour-biological risk-profile and long-term outcome. Clin Transl Oncol. 2012 Aug;14(8):619-29.
139. Kostka R, Gürlich R, Koldová L. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a single center experience. Acta Chir Belg. 2012 Jan;112(1):33-9.
140. Chen T, Liu H, Hu Y, Yu J, Mou T, Li G. [Value of three risk-stratification criteria in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2013 Jun;33(6):918-22.
141. Selcukbiricik F, Yalçın S, Tural D, Erdamar S, Demir G, Doğusoy G et al. Gastrointestinal stromal tumors in Turkey: experiences from 3 centers. Onkologie. 2013;36(1-2):18-24.
142. Bertin M, Angriman I, Scarpa M, Mencarelli R, Ranzato R, Ruffolo C et al. Prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Hepatogastroenterology. 2007 Jan-Feb;54(73):124-8.
143. Demir L, Ekinci N, Erten C, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I et al. Does Immunohistochemistry Provide Additional Prognostic Data in Gastrointestinal Stromal Tumors? Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(8):4751-8.
144. Rutkowski P, Nowecki ZI, Debiec-Rychter M, Grzesiakowska U, Michej W, Woźniak A et al. Predictive factors for long-term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). J Cancer Res Clin Oncol. 2007 Sep;133(9):589-97.
145. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):620-5.
146. Patel S, Zalcberg JR. Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: lessons from the phase 3 trials. Eur J Cancer. 2008 Mar;44(4):501-9.
147. Emile JF. [Gastrointestinal stromal tumors (GIST): at the forefront of targeted therapies]. Med Sci (Paris). 2013 Jun-Jul;29(6-7):630-6.

148. Stiekema J, Kol S, Cats A, Yazdi AT, van Coevorden F, van Sandick JW. Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors Located in the Stomach in the Imatinib Era. Am J Clin Oncol. 2013 Sep 21.
149. Ning L, Zhang DF, Zhou YB, Jiao XL, Cao SG. [Prognosis analysis of 247 cases of gastrointestinal stromal tumor]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2013 Mar;16(3):247-50.
150. López RL, del Muro XG. Management of localized gastrointestinal stromal tumors and adjuvant therapy with imatinib. Anticancer Drugs. 2012 Jun;23 Suppl:S3-6.
151. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA. 2012 Mar 28;307(12):1265-72.
152. An HJ, Ryu MH, Ryoo BY, Sohn BS, Kim KH, Oh ST et al. The Effects of Surgical Cytoreduction Prior to Imatinib Therapy on the Prognosis of Patients with Advanced GIST. Ann Surg Oncol. 2013 Sep 20.
153. Wu TJ, Lee LY, Yeh CN, Wu PY, Chao TC, Hwang TL et al. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate. BMC Gastroenterol. 2006 Oct 24;6:29.
154. Liang YM, Li XH, Li WM, Lu YY. Prognostic significance of PTEN, Ki-67 and CD44s expression patterns in gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2012 Apr 14;18(14):1664-71.
155. Belev B, Brčić I, Prejac J, Golubić ZA, Vrbanec D, Božikov J et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2013 Jan 28;19(4):523-7.
156. Rosa F, Alfieri S, Tortorelli AP, Di Miceli D, Papa V, Ricci R et al. Gastrointestinal stromal tumors: prognostic factors and therapeutic implications. Tumori. 2012 May-Jun;98(3):351-6.
157. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct 17.
158. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. World J Gastrointest Oncol. 2013 Jun 15;5(6):102-12.

10.Životopis

Datum i mjesto rođenja: 26. veljače 1968., Pakrac, Hrvatska

Adresa: Odjel za internističku onkologiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice", Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb

Akademski stupanj: 1995. doktor medicine

Zaposlenje i stručno usavršavanje:

od 1995. zaposlen u Klinici za tumore

2002. položio specijalistički ispit iz interne medicine

2008. položio ispit iz internističke onkologije

2009. upisao Poslijediplomski doktorski studij biomedicine i zdravstva, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku.

Članstvo: Hrvatsko društvo za internističku onkologiju, European Society for Medical Oncology

Publikacije:

1. GISTs' classifications in predicting aggressive behavior: a single institution experience. Šeparović Robert; Silovski Tajana; Pavlović Mirjana; Silovski Hrvoje; Dmitrović Branko; Kurbel Sven. COLLEGIUM ANTROPOLOGICUM. 37(2013),3;977-984
2. Isolated Splenic Metastasis from Colorectal Carcinoma in a High Risk Patient: A Case Report. Pavlovic Mirjana; Separovic Robert; Vukelic-Markovic Mirjana; et al. Source: COLLEGIUM ANTROPOLOGICUM Volume: 35 Issue: 4 Pages: 1307-1310 Published: DEC 2011
3. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 cancer/testis antigens in medullary breast cancer: retrospective immunohistochemical study. Matkovic Bozica; Juretic Antonio; Spagnoli Giulio C.; Separovic Viktor; Gamulin M, Separovic Robert et al. CROATIAN MEDICAL JOURNAL Volume: 52 Issue: 2 Pages: 171-177 DOI: 10.3325/cmj.2011.52.171 Published: APR 2011
4. Immunohistochemical analysis of ER, PR, HER-2, CK 5/6, p63 and EGFR antigen expression in medullary breast cancer. Matkovic Bozica; Juretic Antonio; Separovic Viktor; Novosel I, Separovic R; et al. TUMORI Volume: 94 Issue: 6 Pages: 838-844 Published: NOV-DEC 2008

5. Expression of cancer/testis tumor associated antigens in cervical squamous cell carcinoma. Sarcevic B; Spagnoli GC; Terracciano L; Schultz-Thater E; Heberer M; Gamulin M; Krajina Z; Oresic T; Separovic R; Juretic Al. ONCOLOGY Volume: 64 Issue: 4 Pages: 443-449 DOI: 10.1159/000070305 Published: 2003
6. Parachordoma: A case report. Separovic R; Glumbic I; Pigac B; et al. TUMORI Volume: 87 Issue: 3 Pages: 207-210 Published: MAY-JUN 2001
7. Prognostic value of prominent DCIS component in the breast-conserving therapy of stage I and II invasive ductal breast cancer. Separovic V; Sarcevic B; Separovic R; et al. BREAST Volume: 8 Issue: 2 Pages: 72-76 DOI: 10.1016/S0960-9776(99)90003-6 Published: APR 1999
8. Unusual features of metastatic atypical carcinoid of the larynx. Alujevic A; Juric G; Separovic R; et al. EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY Volume: 255 Issue: 6 Pages: 318-321 DOI: 10.1007/s004050050068 Published: JUN 1998