Prognostički čimbenici u gastrointestinalnim stromalnim tumorima

Adžić, Gordan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:380630

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Gordan Adžić

Prognostički čimbenici u gastrointestinalnim stromalnim tumorima

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Borislava Beleva i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/18.

Mentor rada: doc. dr. sc. Borislav Belev.

POPIS OZNAKA I KRATICA

AFIP – Armed Forces Institute of Pathology

AUC – površina ispod krivulje *(od engl. area under curve)*

AURKA – Aurora kinaza A

CI – interval pouzdanosti *(od. engl. confidence interval)*

DOG1 – otkriven na GIST-u 1, anoktamin 1 *(od engl. discovered on GIST-1)*

E-GIST – ekstragastrointestinalni stromalni tumor

FDG-PET – fluorodeoksiglukoza-pozitron emisijska tomografija *(od engl. fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)*

GI – gastrointestinalni

GIST – gastrointestinalni stromalni tumor

HIF1α - hipoksijom inducibilni faktor 1 alfa *(od engl. hypoxia-inducible factor 1 alpha)*

HR – omjer hazarda *(od engl. hazard ratio)*

ICC – Cajalove intersticijske stanice *(od engl. interstitial cells of Cajal)*

IGF2 – inzulinu sličan faktor rasta 2 *(od engl. insuline-like growth factor 2)*

LI – indeks bojanja *(od engl. labeling indeks)*

MAPK – mitogenom aktivirane proteinske kinaze *(od engl. mitogen activated protein kinase)*

mikro-GIST – gastrointestinalni stromalni tumor manji od jednog centimetra

MSCT – višeslojna kompjuterizirana tomografija (*od engl. multislice computed tomography)*

MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

NIH – National Instutes of Health

NF1 – neurofibromatoza tipa 1 (von Recklinghausenova bolest)

OS – ukupno preživljenje *(od engl. overall survival)*

PDGFA – alfa čimbenik rasta trombocitnog podrijetla *(od engl. platelet derived growth factor alpha)*

PDGFRA – alfa receptor čimbenika rasta podrijetla trombocita *(od engl. platelet derived growth factor receptor alpha)*

PFS – vrijeme do progresije bolesti *(od engl. progression free survival)*

PI3K – fosfatidilinozitol-3-kinaza *(od engl. phosphatidylinositol-3-kinase)*

PKCθ – proteinska kinaza C theta *(od engl. protein kinase C theta)*

RECIST – kriteriji za evaluaciju odgovora solidnih tumora (*od engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)*

RFS – vrijeme do povrata bolesti *(od engl. recurrence free survival)*

RTK – receptorska tirozin kinaza *(od engl. receptor tyrosine kinase)*

SMA – glatkomišićni aktin *(od engl. smooth muscle actin)*

SCF – čimbenik matičnih stanica *(od engl. stem cell factor)*

SDH – sukcinat dehidrogenaza

TKI – inhibitor tirozin-kinaza *(od engl. tyrosine-kinase inhibitor)*

VEGF – vaskularni endotelni factor rasta *(od engl. vascular endothelial growth factor)*

VVP – vidno polje velikog povećanja *(od engl. high-power field)*

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORI 1

1.1. UVOD 1

1.2. EPIDEMIOLOGIJA 2

1.3. POSEBNI OBLICI 2

1.4. PATOGENEZA 4

1.5. KLINIČKA SLIKA 6

1.6. DIJAGNOSTIKA 7

1.6.1. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA 8

1.6.2. PATOHISTOLOŠKA I IMUNOHISTOKEMIJSKA DIJAGNOSTIKA 9

1.6.3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA 10

1.7. LIJEČENJE 11

1.7.1. KIRURŠKO LIJEČENJE 11

1.7.2. LIJEČENJE INHIBITORIMA TIROZIN-KINAZA 12

1.7.3. ADJUVANTNO LIJEČENJE INHIBITORIMA TIROZIN-KINAZA 13

2. PROGNOSTIČKI ČIMBENICI 14

2.1. MITOTSKI INDEKS 14

2.2. VELIČINA TUMORA 15

2.3. SIJELO TUMORA 15

2.4. RUPTURA TUMORA 16

2.5. MUTACIJE TIROZIN KINAZA 16

2.6. OSTALI PROGNOSTIČKI ČIMBENICI 17

3. PROGNOSTIČKI MODELI 19

3.1. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (FLETCHER) MODEL 19

3.2. ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY (MIETTINEN) MODEL 20

3.3. MODIFICIRANI NIH MODEL (JOENSUU) 22

3.4. TNM MODEL 23
3.5. KONTURNE KARTE 26
4. NOMOGRAMI 28
4.1. MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER NOMOGRAM 28
4.2. ROSSIJEV NOMOGRAM 30
4.3. BISCHOFOV NOMOGRAM 31
5. USPOREDBA TOČNOSTI PROGNOSTIČKIH MODELA I NOMOGRAMA 33
6. ZAKLJUČAK 34
7. ZAHVALE 35
8. POPIS LITERATURE 36
9. ŽIVOTOPIS 47

SAŽETAK

Prognostički čimbenici u gastrointestinalnim stromalnim tumorima

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) najčešće su mezenhimske neoplazme probavnog sustava. Smatra se da GIST potječe od Cajalovih intersticijskih stanica ili od zajedničkog prekursora. Najčešće se javlja u želudcu i tankom crijevu, a jedna od glavnih karakteristika GIST-a je posjedovanje mutacija u KIT ili PDGFRA genu. Znanstveni napredak u razumijevanju stanične biologije ovog tumora je GIST učinio paradigmom uspješne ciljane molekularne terapije.

GIST-ovi su klinički i morfološki vrlo heterogena skupina tumora sa biološkim ponašanjem koje varira od benignih oblika do izrazito malignih sarkoma. Jedan od glavnih problema u zbrinjavanju pacijenata s GIST-om je činjenica da gotovo svi imaju maligni potencijal, zbog čega je razvoj prognostičkih modela radi stratifikacije rizika od ključnog značaja. Najvažniji negativni nezavisni prognostički čimbenici GIST-a su mitotski indeks te veličina, sijelo i ruptura tumora. Na temelju navedenih čimbenika razvijeni su prognostički modeli koji stratificiraju pacijente prema riziku za povrat bolesti u nisko rizične, srednje rizične i visoko rizične skupine, od kojih su najvažniji NIH model, modificirani NIH model te AFIP model. Pacijenti koji spadaju u visoko rizičnu skupinu su kandidati za adjuvantnu primjenu imatiniba. Uz prognostičke modele, razvijeni su razni nomogrami i konturne karte čija je svrha individualizirana procjena rizika za povrat bolesti.

Iako svi navedeni modeli relativno dobro predviđaju pacijente s visokim rizikom za povrat bolesti, sposobnost diskriminacije između nisko rizičnih i srednje rizičnih pacijenata relativno je slaba. Zbog toga su potrebna daljnja istraživanja prognostičkih čimbenika kao i unaprjeđenje trenutnih prognostičkih modela i nomograma radi boljeg selekcioniranja pacijenata koji su kandidati za adjuvantnu primjenu imatiniba.

Ključne riječi: gastrointestinalni stromalni tumori, prognostički čimbenici, prognostički modeli, nomogrami

SUMMARY

Prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. They originate or share a common stem cell with the interstitial Cells of Cajal. They most commonly arise in the stomach or in the small intestine and one of their main characteristics is having a mutation in KIT or PDGFRA gene. Scientific advancement in understanding of their cell biology has made this tumor a paradigm for successful molecularly targeted therapy.

GISTs are clinically and morphologically very heterogeneous group of tumors. Their biological behavior ranges from benign lesions to overtly malignant sarcomas. One of the main issues in the management of patients with GISTs is the fact that almost every tumor has malignant potential and that makes the development of prognostic models for risk stratification highly important. The most important negative independent prognostic factors are mitotic rate, tumor size, location, and rupture. They served as a basis for development of prognostic models which stratify patients according to risk for disease recurrence to low risk, intermediate risk and high-risk groups. The most important prognostic models are NIH model, modified NIH model and AFIP model. Patients who are stratified into high-risk group are candidates for adjuvant imatinib therapy. Along with prognostic models, various nomograms and contour maps were developed. Their purpose is individualized risk assessment.

Although all models perform good in discrimination of high risk patients, their discriminatory ability in low risk and intermediate risk group is unsatisfactory. Further research is needed to determine the value of specific prognostic factors and to improve current prognostic models which will enable better selection of candidates for adjuvant imatinib therapy.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, prognostic factors, prognostic models, nomograms

1. GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORI

1.1. UVOD

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) su mezenhimske neoplazme koje nastaju u gastrointestinalnom (GI) traktu, uglavnom u želudcu ili u tankom crijevu. Iako ukupno čine manje od 1% tumora GI trakta, najčešća su skupina mezenhimalnih tumora probavnog sustava. (1) Povijesno gledajući, GIST je relativno nedavno definiran kao zaseban klinički entitet. 1983. Mazur i Clark uvode termin stromalni tumor da bi definirali skupinu mezenhimalnih tumora GI sustava za koje se smatralo da potječu od glatkih mišićnih stanica te su dotad uglavnom bili klasificirani kao leiomiomi, leiomiosarkomi ili leiomioblastomi, iako su imali različite ultrastrukturne i imunohistokemijske karakteristike od navedenih. (2) Najznačajnija prekretnica u povijesti GIST-a je otkriće Hirote i sur. da stanice GIST-a izražavaju CD117, odnosno C-KIT receptor na svojoj površini. (3) S obzirom da su jedine stanice GI sustava koje konstitucijski imaju izražen C-KIT receptor Cajalove intersticijske stanice (ICC), smatra se da GIST nastaje upravo iz ICC-a ili iz zajedničke matične stanice. ICC stvaraju kompleksnu mrežu unutar stjenke GI sustava između glatkomišićnih i živčanih stanica u kojoj djeluju kao regulatori peristaltike. (4) Ubrzo nakon toga je došlo i do otkrića Heinricha i sur. da tumori koji nisu KIT pozitivni posjeduju aktivirajuće mutacije u receptoru alfa čimbenika trombocitnog podrijetla (PDGFRA). (5)

GIST-ovi su klinički i morfološki vrlo heterogena skupina tumora sa izrazito varijabilnim biološkim ponašanjem, od klinički benignog do malignog zbog čega je razvoj kvalitetnih prognostičkih kriterija posebno značajan. (6) Sve do uvođenja ciljane molekularne terapije, prognoza uznapredovalih tumora bila je poprilično loša zbog njihove rezistencije na kemoterapiju i na radioterapiju. (7) Početkom prošlog tisućljeća došlo je do gotovo istodobnog otkrića onkogenih kinaznih mutacija i imatinib-mesilata, inhibitora tirozin-kinaza (TKI). Kao rezultat toga, GIST je od slabo definiranog te na terapiju otpornog tumora postao paradigma uspjeha ciljane molekularne terapije. (8)

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Kao što je već napomenuto, gastrointestinalni stromalni tumori su najčešći mezenhimski tumori gastrointestinalnog sustava, no unatoč tome, oni čine manje od 1% ukupnog broja tumora GI sustava. (9) S obzirom na činjenicu da je GIST relativno nedavno definiran kao klinički entitet te na dobroćudan karakter dijela tumora, postoji nedovoljan broj kvalitetnih, velikih populacijskih studija, kao i nedovoljan stupanj registriranosti u nacionalnim registrima za rak. Većina istraživanja je utvrdila incidenciju od 10-15 slučajeva na milijun stanovnika, dok je zabilježeni porast incidencije u odnosu na razdoblje prije 2000. g. vjerojatna posljedica odstupanja u kvalifikaciji bolesnika zbog prijašnje neujednačenosti dijagnostičkih kriterija. (10) Prema talijanskom istraživanju, dobno standardizirana incidencija iznosi 6.6 slučajeva na milijun stanovnika, dok se prema švedskom istraživanju prevalencija procjenjuje na 129 slučajeva na milijun stanovnika. (11,12) Iako je u literaturi opisano javljanje u širokom dobnom rasponu, u većini studija medijan dobi pri pojavljivanju je u šezdesetim godinama, uz približno jednaku učestalost javljanja u oba spola. (10)

Važno je napomenuti da su japanski istraživači u analizi 100 želudaca pacijenata gastrektomiranih zbog karcinoma želudca pronašli jedan ili više mikro-GIST-ova u 35 slučajeva. Tumori su većinom bili lokalizirani u gornjem dijelu želudca, imunohistokemijski (pozitivni na CD117, negativni na dezmin) te često mutacijama (KIT, PDGFRA) identični klinički značajnim oblicima GIST-a. Uzevši u obzir nisku incidenciju GIST-a, čini se da samo manji broj mikro-GIST-a progredira do klinički značajnih oblika te su potrebne daljnje studije koje bi razjasnile patogenetske mehanizme ključne za progresiju. (13,14)

1.3. POSEBNI OBLICI

Iako se smatra da većina tumora nastaje sporadično s obzirom da rizični čimbenici za nastanak nisu utvrđeni, manje od 5% GIST-a povezano je sa određenim sindromima kao što su neurofibromatoza tipa 1, Carneyeva trijada, Carney-Stratakisov sindrom te primarni obiteljski GIST. (1)

Incidencija GIST-a je značajno povećana kod pacijenata koji boluju od NF1. GIST-ovi povezani sa NF1 se javljaju u mlađoj dobi nego u općoj populaciji, uglavnom su multipli, lokalizirani u tankom crijevu te su u većini slučajeva klinički indolentnog tijeka. Mitotski su neaktivni, vretenaste morfologije te CD117 pozitivni. Uglavnom ne posjeduju KIT ili PDGFRA mutacije, što znači da bi alternativni genetski mehanizmi mogli biti uključeni u nastanak tumora. (15,16)

Carneyeva trijada je združena pojava paraganglioma, GIST-a i plućnih hondroma, a smatra se varijantom multiple endokrine neoplazije (MEN). Značajke GIST-a u Carneyevoj trijadi su javljanje u mlađoj dobi, snažna predilekcija za ženski spol, lokaliziranost u želudcu, multifokalnost tumora, spor rast, česte metastaze u limfne čvorove kao i nedostatan odgovor na terapiju imatinibom. GIST-ovi povezani sa ovim sindromom također ne posjeduju KIT ili PDGFRA mutacije, a najčešća i najznačajnija promjena je delecija u 1pcen13-q21 regiji, u kojoj se nalazi gen za C podjedinicu sukcinat dehidrogenaze (SDHC). (17,18)

U Carney-Stratakisovom sindromu ili Carneyevoj dijadi dolazi do zajedničke pojave paraganglioma i GIST-a kao posljedica autosomno dominantne mutacije u genima za SDH podjedinice B, C ili D. (18)

Primarni obiteljski GIST uglavnom nastaje kao posljedica nasljednih mutacija u eksonu 11 KIT gena koji kodira jukstamembransku domenu KIT molekule. Opisano je nekoliko mutacija, a najčešće se radi o deleciji valina na 599. kodonu (V599del) ili o supstituciji valina alaninom na 599. kodonu (V599A). Osim mutacije u eksonu 11, opisane su i mutacije u eksonima 8, 13 i 17. Obiteljski GIST se uglavnom javlja multifokalno i prosječno 10 godina ranije od sporadičnog. Uz GIST, karakteristično se javljaju i hiperpigmentacija kože, urticaria pigmentosa i disfagija. (19,20)

Obiteljski GIST može nastati i kao posljedica mutacije PDGFRA gena. Opisana je autosomno dominantna mutacija u eksonu 12 koja uz GIST dovodi i do nastanka fibroidnih upalnih polipa. (21)

1.4. PATOGENEZA

Otkriće tzv. «gain of function» mutacije KIT gena u stanicama GIST-a Hirote i sur. 1998. godine predstavlja prekretnicu u shvaćanju patogeneze gastrointestinalnih stromalnih tumora. (3)

KIT je dio obitelji tirozin kinaznih receptora tipa III, kojoj pripadaju i PDGFRA, PDGFRB, CSF1R (receptor za faktor stimulacije rasta makrofaga) i FLT3. KIT je transmembranski protein, a sastoji se od izvanstanične, transmembranske i unutarstanične domene koja započinje s jukstamembranskom domenom, dijelom ključnim za regulaciju kinazne aktivnosti. Aktivacija receptora ima ulogu u preživljavanju, migraciji i proliferaciji stanice, ovisno o njenoj vrsti. Signalizacija ovisna o KIT-u ključna je za normalnu hematopoezu, fertilitet, pigmentaciju te motilitet GI sustava. Fiziološki ligand KIT-a je čimbenik matičnih stanica *(engl. stem cell factor, SCF)*, bivalentni protein koji vezanjem na KIT dovodi do homodimerizacije i aktivacije receptora i prijenosa signala nizvodno putem PI3, MAP i ostalih kinaza. (22)

70-80% GIST-ova posjeduje «gain of function» mutaciju u KIT genu koja dovodi do konstitutivne aktivacije receptora, neovisno o ligandu. Mutacije se, najčešće, u oko dvije trećine slučajeva, javljaju u eksonu 11 koji kodira jukstamembransku domenu KIT-a, a može se raditi o «in-frame» delecijama, supstitucijama, insercijama ili njihovoj kombinaciji. Jukstamembranska domena KIT-a djeluje inhibirajući dimerizaciju i aktivaciju receptora u odsutnosti liganda, a mutacije u eksonu 11 dovode do disrupcije tog procesa. (23) Oko 9% tumora posjeduje mutaciju u ekstracelularnoj domeni koja je kodirana eksonom 9. Smatra se da mutacije u eksonu 9 izazivaju promjenu u globalnoj konformaciji molekule, što dovodi do imitiranja vezanja liganda za receptor i posljedične dimerizacije i aktivacije receptora. Mutacije eksona 9 uglavnom se pronalaze u tumorima lokaliziranim u tankom i debelom crijevu, a iznimno rijetko u želudcu. (24,25) Mutacije u eksonu 17 dovode do trajne stabilizacije aktivne konformacije molekule, a smatra se da mutacije u eksonu 13 dovode do interferencije sa normalnom autoinhibitornom funkcijom jukstamembranske domene. (26) Iako su primarne mutacije eksona 13 i 17 rijetke, često se javljaju kao sekundarne mutacije u imatinib-rezistentnim tumorima. (23)

Druga molekula značajna za patogenezu GIST-a je PDGFRA. PDGFRA je dio obitelji tirozin kinaznih receptora tipa III i strukturno je homologna KIT molekuli. PDGFRA ima važnu ulogu u embrionalnom razvoju, cijeljenju rana i tumorskoj progresiji. Fiziološki ligandi PDGFRA su dimeri PDGFA, PDGFB i PDGFC koji dovode do homodimerizacije ili heterodimerizacije receptora i nizvodne aktivacije MAP, PI3 i drugih kinaza. (27)

PDGFRA mutacije se javljaju u 5-8% GIST-ova. Najčešća mutacija PDGFRA se javlja u eksonu 18 koji kodira aktivacijsku petlju. U 60% slučajeva se radi o točkastoj supstituciji D842V koja je povezana sa rezistencijom na imatinib. Uz mutaciju u eksonu 18, javljaju se još i mutacije u eksonu 12 koji kodira jukstamembransku domenu te u eksonu 14 koji kodira ATP vežuću domenu. (28) Većina GIST-ova s PDGFRA mutacijama lokalizirana je u želudcu, epiteloidne su morfologije, niskog mitotskog indeksa i povoljnog kliničkog tijeka. (29) KIT i PDGFRA mutacije su međusobno isključive, a zanimljivo je da PDGFRA mutirani tumori imaju identičnu nizvodnu signalnu kaskadu kao i KIT mutirani tumori putem proteinske kinaze B, MAPK i STAT proteina Stat1 i Stat3. (5)

10-15% tumora su KIT/PDGFRA «divlji tipovi», odnosno nemaju detektabilne mutacije ni KIT ni PDGFRA molekule. Većinom su multicentrični, lokalizirani u želudcu te indolentnog kliničkog tijeka. (30) Uglavnom se javljaju u mlađih osoba (oko 85% GIST-ova koji zahvaćaju djecu i adolescente su KIT/PDGFRA «divlji tipovi»), a povezuju se s mutacijama ili funkcionalnim gubitkom SDH. SDH sudjeluje u Krebsovom ciklusu oksidirajući sukcinat u fumarat, a sastoji se od 4 podjedinice (A, B, C i D). Točan patogenetski mehanizam u ovom slučaju nije poznat, ali smatra se da porast koncentracije sukcinata negativno regulira djelovanje prolil hidroksilaze. To dovodi do porasta koncentracije hipoksija inducibilnog faktora 1α (HIF1α) koji je transkripcijski aktivator inzulinu sličnog faktora rasta 2 (IGF2) i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF). (23) Studija Boikosa i sur. koja je analizirala molekularne podtipove KIT/PDGFRA «divljih tipova» ustanovila je mutacije SDHX u 66% slučajeva, hipermetilaciju promotora SDHC u 22% slučajeva, dok u 12% slučajeva nije bila utvrđena SDH mutacija. U SDH kompetentnih su utvrđene NF1 i BRAF V600E mutacije. (31) Aktivirani BRAF protein, kao i KIT i PDGFRA, dovodi do nizvodne aktivacije MAP kinaznog sustava, a uz GIST, ima poseban značaj u nastanku melanoma, kolorektalnog karcinoma i brojnih drugih tumora.

Iako sve navedene mutacije imaju važnu ulogu u nastanku tumora, određene kromosomske promjene su značajne za tumorsku progresiju. Delecije 22q, 14q, 1p, i 9p kromosoma su povezane sa malignom progresijom. Smatra se da je ključni gen na kromosomu 9q CDKN2A koji kodira važan regulator staničnog ciklusa i često je inaktiviran u GIST-u. Adicije na 8q i 17q kromosomima povezane su sa nastankom metastaza. (1)

1.5. KLINIČKA SLIKA

GIST je najčešće lokaliziran u želudcu (55.6%) i u tankom crijevu (31.8%), dok je lokaliziranost kolorektalno (6%) i u jednjaku (0.7%) znatno rjeđa. Oko 80% tumora je simptomatsko, dok se ostali otkriju slučajno, endoskopskim ili radiološkim pregledom ili pri obdukciji. (10)

Klinički simptomi povezani s GIST-om uključuju abdominalnu bol, umor, disfagiju, gubitak težine, osjećaj sitosti, opstrukciju i pojavu asimptomatske abdominalne mase. Pacijenti se mogu prezentirati sa kroničnim gastrointestinalnim krvarenjem koje uzrokuje anemiju, sa akutnim gastrointestinalnim krvarenjem uzrokovanim erozijom ili rupturom tumora koja dovodi do životno ugrožavajućeg intraperitonealnog krvarenja. (32) Pojava krvarenja, rupture tumora, perforacije ili opstrukcije crijeva indikacija je za hitnu operaciju. (1)

Ekstragastrointestinalni stromalni tumori (E-GIST) se javljaju izvan stjenke probavnog sustava, u omentumu, mezenteriju ili retroperitonealno, a čini se da je njihova incidencija relativno mala. Najčešći simptom E-GIST-a je rastuća abdominalna masa praćena neoštrom boli. (33)

Pojava metastaza je česta, a mogu se javiti i 10 do 15 godina nakon početne operacije što upućuje na značaj dugotrajnog praćenja pacijenata. Najčešće se razvijaju u jetri i peritoneumu, a iznimno rijetko u limfnim čvorovima i plućima koja su inače najčešće mjesto metastaziranja mekotkivnih sarkoma. (34) Klinički je važno razlikovati pacijente sa metastatskim tumorima od pacijenata sa multiplim primarnim tumorima koji boluju od posebnih oblika GIST-a (primarni obiteljski GIST, NF1 i sl.) (35)

Iako rijetka, pojava paraneoplastičnog sindroma je opisana u nekoliko slučajeva. Najčešće se radilo o hipotiroidizmu uzrokovanom povećanom ekspresijom jodotironin dejodinaze te o hipoglikemiji uzrokovanom prekomjernom produkcijom IGF2. (36,37)

1.6. DIJAGNOSTIKA

Iako se većina pacijenata prezentira sa simptomima, oko 20% tumora se slučajno otkrije prilikom dijagnostičkih ili terapijskih postupaka, dok se manji dio (oko 5%) otkrije prilikom obdukcije. (38)

Endoskopija je korisna metoda za davanje informacija o morfologiji tumora. GIST se najčešće prezentira kao submukozna masa sa glatkim rubovima koja protrudira u lumen želudca. Ponekad je vidljiva pojava centralne ulceracije. Za razliku od endoskopskog ultrazvuka, endoskopija ne pruža dovoljno informacija o ekstramuralnim tumorima. Na endoskopskom ultrazvuku, GIST je karakteristično lociran u četvrtom hipoehogenom sloju *(muscularis mucosae),* a rjeđe u drugom hipoehogenom sloju *(muscularis propriae).* Benigni tumori su karakterizirani pravilnim rubovima, veličinom manjom od 30 mm i homogenom ehostrukturom. Znakovi koji upućuju na malignitet su nepravilni rubovi, veličina veća od 30 mm te nehomogena ehostruktura s nekrotičnim arealima uz infiltraciju limfnih čvorova. (39)

Preoperativna biopsija nije preporučena za resektabilnu leziju za koju postoji izražena sumnja da se radi o GIST-u. Biopsija se preporuča za potvrdu dijagnoze ukoliko se sumnja na metatstatsku bolest ili se razmatra neoadjuvantna primjena imatiniba za dovoljno veliku lokalno uznapredovalu leziju. (40) Ukoliko se donese odluka o preoperativnoj biopsiji, preporuča se endoskopski pristup putem tankoiglene aspiracijske biopsije uz pomoć endoskopskog ultrazvuka umjesto transabdominalne biopsije zbog mogućeg rasapa tumora u peritonealnu šupljinu, iako prema istraživanju Erikssona i sur. nije dokazan lošiji ishod u pacijenata u kojih je učinjena klasična transabdominalna biopsija. (9,41)

1.6.1. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Metoda odabira u radiološkoj evaluaciji tumora je višeslojna spiralna kompjutorizirana tomografija (MSCT) uz primjenu oralnog i intravenskog kontrasta. S obzirom na činjenicu da GIST samo iznimno metastazira ekstraabdominalno, abdominalni MSCT je prikladan i za detekciju metastatske bolesti. (42) Većina GIST-ova se na MSCT-u manifestiraju kao ekstramuralne mase koje se umjereno do značajno opacificiraju nakon primjene kontrasta. Manje lezije se prikazuju homogeno, uz pravilne rubove, dok su velike lezije prikazuju heterogeno, nepravilnih rubova, često uz nekroze i kalcifikacije, dok u rjeđim slučajevima dolazi i do pojave fistula. (43) MSCT enterografija uz primjenu oralnog kontrasta je superiorna metoda nad konvencionalnim MSCT-om zbog mogućnosti prikaza potpune debljine stjenke tankog crijeva kao i boljeg prikaza dubokih ilealnih vijuga. (44)

MSCT se upotrebljava i za evaluaciju terapijskog odgovora kod primjene imatinib-mesilata. Konvencionalni morfološki kriteriji bazirani na promjenama veličine tumora poput RECIST kriterija *(od engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)* nisu prikladni za procjenu terapijskog odgovora s obzirom da je u određenih pacijenata moguć čak i rast tumora u početnim fazama terapije zbog pojave nekroze, intratumorskog krvarenja i miksoidne degeneracije, iako je terapijski odgovor zadovoljavajuć. Zbog toga je bilo potrebno razviti nove kriterije bazirane na drugim morfološkim značajkama, poput relativne gustoće izražene u Hounsfieldovim jedinicama, poput Choi kriterija. Dobru alternativu MSCT-u pruža upotreba fluorodeoksiglukoza-pozitron emisijske tomografije (FDG-PET) koja pokazuje promjene u metabolizmu tumora već nakon tjedan dana terapije imatinibom. (45)

Iako upotreba magnetske rezonance ima sličnu dijagnostičku vrijednost kao i upotreba MSCT-a, s obzirom na cijenu i dugotrajnost postupka primjena postupka je relativno ograničena. Indicirana je u pacijenata u kojih je upotreba MSCT-a i kontrasta kontraindicirana, za planiranje kirurških postupaka u slučaju lokaliziranog rektalnog GIST-a, kao i evaluaciju jetrenih lezija. (46)

1.6.2. PATOHISTOLOŠKA I IMUNOHISTOKEMIJSKA DIJAGNOSTIKA

Makroskopski, GIST-ovi se najčešće prezentiraju kao dobro ograničene, svijetlosive ili svijetloružičaste tvorbe sa područjima cistične degeneracije, krvarenja ili nekroze. Veličinom variraju od 1 cm do 40 cm, a prosječno su veliki oko 5 cm. (47)

Citomorfološki, GIST-ove možemo podijeliti na tri glavna podtipa. 70% slučajeva čine tumori građeni od vretenastih stanica. Vretenaste stanice imaju blago eozinofilnu citoplazmu, ovoidnu jezgru i slabo definirane međustanične granice pa često podsjećaju na sincicij. Stanice su većinom poredane u snopove, dok se u rjeđim slučajevima mogu pronaći i palisadno poredane jezgre. 20% tumora je građeno od epiteloidnih stanica koje su okrugle, eozinofilne do prozirne citoplazme te oblikuju gnijezda. 10% tumora pokazuje mješovitu citomorfologiju te su sastavljeni i od vretenastih i od epiteloidnih stanica. (32)

Navedena citomorfološka struktura relativno je slična drugim tumorima koji zahvaćaju probavni trakt, poput lejomioma, lejomiosarkoma, sarkomatoidnih karcinoma, pa čak i metastatskog melanoma. Zbog toga se za potvrdu dijagnoze koriste imunohistokemijske pretrage. (1) Ključna imunohistokemijska značajka GIST-a je pozitivnost na receptorsku tirozin kinazu (RTK) Kit (CD117), koja se očituje u više od 90% tumora. Iako je pozitivnost na Kit glavna i definirajuća značajka GIST-a, nije apsolutni kriterij za postavljanje dijagnoze nego se može smatrati kao konstitucijska karakteristika, a ne kao posljedica mutacije. Pozitivnost na Kit je tipično jaka i pojavljuje se kao pancitoplazmatsko obojenje, uz moguća pojačanja u području membrana i Golgijevog aparata. (48)

Drugi koristan imunohistokemijski marker je DOG1 (discovered on GIST 1, anoktamin 1). DOG1 je osjetljiviji i specifičniji marker od CD117. S obzirom da je izražen gotovo svim GIST-ovima, neovisno o RTK mutacijama, ima značajnu ulogu i u dijagnostici posebnih oblika GIST-a. Citoplazmatsko obojenje je naglašenije u vretenastih stanica, dok je membransko obojenje naglašenije u epiteloidnih stanica. (49) Manje od 3% GIST-a je dvostruko negativno (DOG1 i Kit). U tim slučajevima je preporučeno korištenje metoda molekularne dijagnostike kao i mutacijska analiza tumora. (50) Iako je proteinska kinaza C theta (PKCθ) generalno osjetljiv imunohistokemijski marker, dijagnostička korisnost je ograničena zbog niske osjetljivosti u Kit-negativnim GIST-ovima, kao i zbog relativno

niske specifičnosti. (51) 80-85% želudčanih, 50% tankocrijevnih i gotovo 100% ezofagealnih i rektalnih GIST-ova su pozitivni na CD34, antigen hematopoetske progenitorske stanice koji je izražen i u brojnim endotelnim stanicama, određenim fibroblastima, kao i u mnogim tumorima povezanim s navedenim stanicama, što ukazuje na nisku specifičnost. (48) Sve do otkrića CD117, CD34 je bio korišten kao marker za diferenciranje GIST-a od lejomioma i lejomiosarkoma. Glatkomišićni aktin (SMA) se očituje u oko 30% tumora, a zanimljivo je da je na određenim anatomskim lokacijama primijećena recipročna izraženost u odnosu na CD34. (52) Imunohistokemijska pozitivnost na dezmin i S-100 protein je rijetka i obično se javlja u manje od 5% slučajeva, predominantno u tumorima građenim od epiteloidnih stanica. (53)

1.6.3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

S obzirom na citomorfološke karakteristike, brojni tumori ulaze u diferencijalnu dijagnozu GIST-a. U obzir dolaze lejomiomi, lejomiosarkomi, švanomi, tumori ovojnica perifernih živaca, dezmoidni tumori (solitarni fibrozni tumori), inflamatorni miofibroblastični tumori, inflamatorni fibroidni polipi, metastatski melanomi, sarkomatoidni karcinomi, nediferencirani sarkomi i drugi. Lejomiomi i lejomiosarkomi se razlikuju od GIST-a po imunohistokemijskoj pozitivnosti na SMA i dezmin i negativnosti na Kit. Za razliku od GIST-a, švanomi, tumori ovojnica perifernih živaca i metastatski melanomi su prominentno pozitivni na S100. Dezmoidni tumori ponekad mogu biti pozitivni na CD117, ali su također pozitivni i na β-katenin, što kod GIST-a nije slučaj. (48)

Potrebno je napomenuti da se uz GIST, imunohistokemijska Kit pozitivnost javlja i u mnogim drugim tumorima. U njih ubrajamo sarkome (angiosarkom, Ewingov sarkom, sinovijalni sarkom), karcinome (sitnostanični karcinom pluća, adenoidni cistični karcinom, kromofobni karcinom bubrega, karcinom timusa), mastocitom, seminom i ekstramedularni mijeloidni tumor. (54)

1.7. LIJEČENJE

1.7.1. KIRURŠKO LIJEČENJE

Kirurška resekcija je standardna terapija lokaliziranog primarnog GIST-a. Cilj operacije je potpuna resekcija (negativni mikroskopski i makroskopski rubovi) uz izbjegavanje rupture tumora i ozljede pseudokapsule. Ukoliko su rubovi pozitivni, mogući modaliteti liječenja uključuju reeksciziju, pažljivo čekanje i praćenje te primjenu imatiniba. S obzirom da su limfni čvorovi krajnje rijetko zahvaćeni, profilaktička disekcija limfnih čvorova nije preporučena osim u specifičnim slučajevima poput SDH-pozitivnih pacijenata sa uvećanim limfnim čvorovima ili kod pacijenata mlađih od 40 godina. (55)

Laparoskopska operacija je povezana sa smanjenim intraoperativnim gubitkom krvi, kraćim boravkom u bolnici te sa lakšim i kraćim postoperativnim oporavkom. Resekcija tumora većih od 5 cm laparoskopskim pristupom nije preporučena radi mogućeg rizika od rupture. (56,57)

Ukoliko kirurg smatra da bi potpuna resekcija bila manje mutilirajuća ili sigurnija (manji rizik krvarenja i rupture tumora) uz citoredukcijsku terapiju, standardni postupak je neoadjuvantna primjena imatiniba, uz određivanje mutacijskog statusa i praćenje tumorskog odgovora. Nakon postizanja maksimalnog tumorskog odgovora, uglavnom nakon 6 do 12 mjeseci, pristupa se kirurškom zahvatu. (58)

Analiza podataka gotovo 2500 pacijenata je procijenila petogodišnje preživljenje bez povrata bolesti na 70.5%, a petnaestogodišnje preživljenje bez povrata bolesti na 59.9% kod pacijenata tretiranih samo operativnim zahvatom. S obzirom da se kod većine pacijenata povrat bolesti javlja u prvih pet godina, to upućuje da je značajan dio njih vjerojatno izliječen operativnim zahvatom i nema potrebu za primjenom adjuvantne terapije iako treba imati na umu da je povrat bolesti u određenim slučajevima detektiran i nakon 20 godina. (59)

1.7.2. LIJEČENJE INHIBITORIMA TIROZIN-KINAZA

Sve do pojave imatiniba, nije postojala standardna kemoterapija GIST-a. Doksorubicin i ifosdamid, dva inače vrlo učinkovita kemoterapeutika u liječenju sarkoma su kod GIST-a pokazala vrlo ograničeno djelovanje (postotak odgovora manji od 5%) uz kratkotrajan terapijski odgovor. (9) Imatinib je razvijen početkom 1990-tih godina kao lijek za kroničnu mijeloičnu leukemiju zbog svoje sposobnosti da inhibira aktivnost fuzijskog onkoproteina BCR-ABL. Otkriće da djeluje i na KIT kinazu vezujući se na tirozin-kinaznu domenu receptora i inhibirajući prijenos fosfata s adenozin-trifosfata na supstrat je donijelo revoluciju u liječenju GIST-a. (47)

Imatinib je lijek prve linije za inoperabilne, metastatske ili rekurentne GIST-ove. Standardna doza iznosi 400 mg/dan. Potrebno je učiniti i mutacijsku analizu tumora radi prilagodbe terapije. Kod pacijenata s KIT-mutacijom na eksonu 9 preporučena doza iznosi 800 mg/dan jer dokazano produžuje vrijeme do progresije bolesti (PFS, od engl. progression free survival), dok su pacijenti sa specifičnim mutacijama poput PDGFRA-mutacije eksona 18 (D842V) li KIT-mutacije eksona 17 (D816V) rezistentni na imatinib. (55) Preporučena je i adjuvantna primjena imatiniba u pacijenata koji se smatraju visokorizičnima za povrat bolesti jer imatinib i u toj skupini dokazano produžuje PFS. (44) U usporedbi sa konvencionalnom kemoterapijom, imatinib se generalno dobro podnosi, a najčešće nuspojave uključuju pojavu slabosti, mučnine, povraćanja, proljeva i edema. (60) Nakon početnog dobrog odgovora na terapiju, u većine pacijenata se s vremenom razvije sekundarna rezistencija. Sekundarna rezistencija je uglavnom posljedica dodatnih KIT ili PDGFRA mutacija koje ometaju vezanje lijeka za aktivno mjesto na molekuli. (23)

U slučaju progresije bolesti ili nepodnošenja nuspojava imatiniba preporučeno je korištenje sunitiniba. Kod primarnih mutacija, pacijenti sa KIT-mutacijom eksona 9 imaju bolji odgovor od onih sa KIT-mutacijom eksona 11 (za razliku od imatiniba), dok kod sekundarnih mutacija, pacijenti sa mutacijama u ATP vežućoj domeni pokazuju bolji odgovor od onih sa mutacijama u aktivacijskoj petlji. (61,62)

Regorafenib je preporučeni lijek treće linije. (55)

1.7.3. ADJUVANTNO LIJEČENJE INHIBITORIMA TIROZIN-KINAZA

Istraživanje American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z9001 randomiziralo je 713 pacijenata sa tumorima ≥3 cm u dvije skupine. (63) Jedna skupina ispitanika je primala 400 mg/dan imatiniba, dok je druga skupina primala placebo. Adjuvantna primjena imatiniba značajno je poboljšala RFS (vrijeme do povrata bolesti, od engl. recurrence free survival). Skupina koja je primala imatinib je u prvoj godini imala 98% RFS, dok je skupina koja je primala placebo imala 83% RFS (omjer hazarda (HR), 0.35; 95 % interval pouzdanosti (CI) 0.22-0.53; $p < 0.0001$). Iako nije opažena značajna razlika u ukupnom preživljenju, adjuvantna terapija je imala izražen utjecaj na RFS u pacijenata sa visokim rizikom (veličina ≥10 cm, visok mitotski indeks). Većina povrata bolesti u ovom istraživanju se dogodila nakon završetka adjuvantne terapije. U 50% pacijenata sa tumorom ≥10 cm povrat se dogodio u prve tri godine nakon randomizacije što je dovelo do razmatranja činjenice da bi određeni pacijenti mogli imati korist od dužeg trajanja terapije. Scandinavian Sarcoma Group/Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie XVIII (SSG XVIII/AIO) istraživanje je randomiziralo 400 pacijenata nakon resekcije primarnog tumora u dvije skupine. (64) Jedna skupina je primala 400 mg/dan imatiniba 12 mjeseci, a druga 36 mjeseci. Skupina koja je primala imatinib 36 mjeseci imala je značajno duži petogodišnji RFS od skupine koja je primala imatinib 12 mjeseci (65.6 vs. 47.9% RFS; HR 0.46; 95% CI 0.32-0.65; $p < 0.0001$), uz duže petogodišnje ukupno preživljenje (OS, 92 vs. 82%; HR 0.45; 95 % CI, 0.22-0.89; $p = 0.02$).

Iako navedene činjenice upućuju na korisnost adjuvantne primjene imatiniba, pitanje koje se postavlja je koji su točno pacijenti pod najvećim rizikom za povrat i nepovoljan ishod bolesti, a koji pacijenti su izliječeni samo operacijom. Zbog potrebe za klasifikacijom pacijenata u različite skupine, ovisno o riziku, razvijeni su brojni prognostički modeli i nomogrami, predstavljeni u nastavku teksta.

2. PROGNOSTIČKI ČIMBENICI

Biološko ponašanje GIST-a vrlo je varijabilno. Iako se u povijesti dio tumora smatrao benignim s obzirom na svoje histopatološke karakteristike, dugogodišnjim praćenjem je postalo jasno da gotovo svi GIST-ovi imaju maligni potencijal, čak i oni manji od 2 cm. S obzirom na općeprihvaćeni konsenzus da se radi u malignim tumorima varijabilnog malignog potencijala, kao i činjenicu da su određeni pacijenti pod rizikom povratka bolesti ili pojave metastaza dugi niz godina nakon uspješne resekcije, bilo je potrebno utvrditi adekvatne prognostičke čimbenike te razviti precizne modele za procjenu rizika kako bi se ustanovilo koji bi pacijenti imali koristi od adjuvantne primjene imatiniba nakon resekcije tumora. (40,65)

2.1. MITOTSKI INDEKS

Nekoliko različitih studija utvrdilo je multivarijantnom analizom da je mitotski indeks jedan od najvažnijih, ako ne i najvažniji, nezavisni prognostički čimbenik GIST-a. (53,59,66–70) Mitotski indeks veći od 5/50 VVP (vidno polje velikog povećanja) povezan je sa lošijim ishodom bolesti i kraćim RFS-om. Prema istraživanju Miettinena i sur., mortalitet povezan s tumorom kod GIST-a sa mitotskim indeksom manjim od 5/50 VVP prosječno je iznosio 11%, dok je kod onih sa mitotskim indeksom većim od 5/50 VVP prosječno iznosio 46%. Kod tumora većih od 10 cm mitotski indeks postiže «točku saturacije» sa jednako lošom prognozom za svaku vrijednost iznad 10/50 VVP. Potrebno je napomenuti da je u manjeg broja pacijenata, oko 2-3% s relativno malim tumorima i niskom mitotskom aktivnošću moguća progresija bolesti i nastanak metastaza dugo godina nakon operacije.

Kao alternativa mitotskom indeksu nameće se korištenje Ki-67 LI (indeks bojanja, od engl. labeling index). Ki-67 je protein povezan sa staničnom proliferacijom. Izražen je u aktivnim fazama staničnog ciklusa (G_1, S, G_2, mitoza), a odsutan u G_0 fazi te njegova izraženost korelira sa kliničkom prognozom tumora. (71) Postoje naznake da je korištenje Ki-67 LI pouzdanije i praktičnije od brojanja mitoza radi manje varijabilnosti između različitih

promatrača *(engl. interobserver variability)*. (68) Iako je jasno utvrđena vrijednost Ki-67 LI, kao prognostičkog čimbenika, u praktičnoj primjeni problem predstavlja nedovoljna definiranost «cut-off» vrijednosti između niskorizičnih i visokorizičnih pacijenata koja pokazuje znatnu varijabilnost (od 2 do 20%) između različitih studija te zbog toga Ki-67 LI i dalje nije uključen u prognostičke modele. (72)

2.2. VELIČINA TUMORA

Kao i kod mitotskog indeksa, nekoliko različitih studija je utvrdilo da je veličina tumora jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika GIST-a. (53,59,66–70) Kod tumora manjih od 2 cm progresija bolesti je iznimno rijetka, dok su tumori maksimalnog promjera većeg od 5 cm povezani sa lošijim ishodom i kraćim RFS-om. Prema istraživanju Miettinena i sur. iznenađujuća je dobra prognoza pacijenata sa velikim tumorima (>10 cm) i niskim mitotskim indeksom (<5/50 VVP); tek 12% ih je razvilo metastaze nakon relativno dugog perioda od 5 do 15 godina. (53) Veličina tumora manje je bitan prognostički faktor kod tumora sa izrazito visokim mitotskim indeksom (>10/50 VVP) jer u tom slučaju i manji tumori mogu biti povezani sa lošijom prognozom. Kao i mitotski indeks, i veličina tumora je podložna varijabilnosti između promatrača, koja poglavito ovisi o mjerenju maksimalnog promjera tumora prije ili poslije fiksacije uzorka. (73)

2.3. SIJELO TUMORA

Utjecaj sijela tumora na ishod bolesti dugo je vremena bio nejasan. Iako je bilo opaženo da GIST-ovi lokalizirani u želudcu imaju povoljniji tijek bolesti od onih u tankom crijevu, samo manji broj istraživanja je uspio multivarijantnom analizom dokazati sijelo tumora kao nezavisni prognostički čimbenik. (67) Ipak, istraživanja Miettinena i sur. pokazala su značajne razlike u metastatskom potencijalu i ishodu bolesti ovisno o tumorskom sijelu. Intermedijarna skupina GIST-ova želudca većih od 10 cm sa niskim mitotskim indeksom (<5/50 VVP), kao i oni manjih od 5 cm sa visokim mitotskim indeksom (>5/50 VVP) je

imala relativno nisku stopu metastaziranja (12%), dok je usporediva skupina GIST-ova tankog crijeva imala visoku stopu metastaziranja (>50%) uz gotovo dvostruko veću stopu mortaliteta povezanog s tumorom (39%). (53,70) S obzirom na da su GIST-ovi na drugim sijelima (jednjak, kolon, rektum) rijetki, teško je procijeniti utjecaj njihove lokalizacije na prognozu bolesti, ali čini se da imaju sličnu prognozu kao i tankocrijevni GIST-ovi. E-GIST-ovi se povezuju sa nepovoljnim ishodom bolesti, ali treba imati na umu da se u određenom dijelu E-GIST-ova može raditi o metastazama tumora nepoznatog primarnog sijela što može rezultirati lošijom prognozom. (59)

2.4. RUPTURA TUMORA

S obzirom da najčešće rupturiraju veliki tumori nepovoljnih kliničko-patoloških karakteristika, značaj rupture tumora kao nezavisnog prognostičkog faktora bio je kontroverzno pitanje. Iako nije uključena u većinu prognostičkih modela te je relativno rijetka pojava (<5%), ruptura tumora za vrijeme operacije kao i spontana ruptura značajan je nezavisni prognostički čimbenik koji negativno utječe na RFS. (65) Ruptura tumora povećava vjerojatnost nastanka intraabdominalnih metastaza te je zbog toga sa kirurškog stajališta potreban izrazit oprez pri intraoperativnoj manipulaciji GIST-om, pogotovo pri laparoskopskim operacijama. Prema istraživanju Hohenbergera i sur., 94% pacijenata koji nisu primali adjuvantnu terapiju imatinibom nakon rupture tumora je razvilo povrat bolesti uz medijan od 19 mjeseci. (74)

2.5. MUTACIJE TIROZIN KINAZA

Značaj mutacija tirozin kinaza kao nezavisnog prognostičkog čimbenika i dalje je nejasan. Iako se prema starijoj literaturi smatralo da pacijenti s KIT mutacijama imaju lošiju prognozu od pacijenata koji su KIT «divlji tipovi», nije jasno je li prisutnost ili odsutnost KIT mutacije «per se» prognostički faktor zbog toga što varijabilna osjetljivost tumora na imatinib koja ovisi o mutaciji može biti čimbenik zabune. (40) Trenutno, tip mutacije nije

uključen u prognostičke modele za stratifikaciju rizika, kako zbog navedenog razloga, tako i zbog činjenice da je utvrđeno postojanje nekoliko stotina različitih mutacija koje se javljaju u GIST-u te ne postoji dovoljno velika studija sa adekvatnim razdobljem praćenja koja bi procijenila učinak mutacija na ishod bolesti. (59)

Unatoč tome, čini se da su određeni tipovi mutacija povezani sa lošijim ishodom bolesti. Prema istraživanju Debiec-Rychter i sur., pacijenti sa mutacijama KIT eksona 9 imali su znatno veći relativni rizik od smrtnog ishoda (171%) za vrijeme praćenja od pacijenata sa mutacijama eksona 11. (75) Istraživanje Martina i sur. na pacijentima sa potpuno reseciranim tumorima bez adjuvantne primjene imatiniba pokazalo je da pacijenti sa delecijama na KIT eksonu 11 imaju kraći petogodišnji RFS za razliku od pacijenata bez tih delecija (44% vs 76%), dok su pacijenti sa «in-frame» delecijama kodona 557 i 558 imali izrazito loš petogodišnji RFS (23%). (76) S druge strane, čini se da su aktivacijske mutacije PDGFRA eksona 18, poglavito A842V mutacija, povezane sa tumorima niskog metastatskog potencijala i kao takve povoljan prognostički čimbenik. (77)

2.6. OSTALI PROGNOSTIČKI ČIMBENICI

Iako su mitotski indeks, veličina, sijelo i ruptura tumora svakako najznačajniji prognostički čimbenici, određena istraživanja na manjem broju pacijenata su pronašla i druge potencijalne prognostičke čimbenike. Istraživanje Miettinena i sur. utvrdilo je muški spol kao prognostički čimbenik negativno povezan sa RFS-om (HR 1.38, 95% CI 1.07–1.77; p=0.013), isto kao i istraživanje Bischof i sur., uz nešto viši HR (HR 3.71, 95% CI: 1.66–8.30; p<0.05). (59) Istraživanje Rossi i sur. povezalo je dob pri dijagnozi veću od 65 godina sa lošijim ukupnim preživljenjem (HR 2.86, 95% CI 2.29-3.59; p<0.0001). (78) Istraživanje Hassana i sur. na 146 pacijenata sa potpuno reseciranim tumorima pokazalo je da pacijenti koji se prezentiraju sa simptomima imaju lošiji RFS (HR 2.4, 95% CI 1.1-5.1; p=0.02) kao i veći mortalitet povezan s bolešću (HR 2.9, 95% CI 1.3-6.5; p=0.008) od asimptomatskih pacijenata. (79) Uz simptomatsku prezentaciju, i patohistološke karakteristike GIST-a mogu biti povezane s ishodom bolesti. Istraživanje Singera i sur. pokazalo je da pacijenti s tumorima mješovite citomorfologije, kao i pacijenti sa tumorima

epiteloidne citomorfologije imaju znatno nepovoljniji petogodišnji RFS od pacijenata sa tumorima vretenaste citomorfologije. Pacijenti sa mješovitim tipom tumora imali su petogodišnji RFS od 23%, oni sa epiteloidnim tipom 33% za razliku od pacijenata sa vretenastim tipom tumora kojima je petogodišnji RFS iznosio 61%. (80) I ostale kliničko-patološke značajke poput visoke celularnosti, ulceracije tumora, limfocitne invazije tumora, invadiranja sluznice kao i izraženosti S-100, određenih faktora rasta, BCL-2, p53, COX-2, p16(INK4A), IGF-1 i 2, HIF-1α, p14(ARF), MDM2, c-myc i brojnih drugih su bile povezane sa lošijim ishodom bolesti u studijama sa manjim brojem pacijenata. Problem utvrđivanja važnosti ovih kliničko-patoloških karakteristika kao prognostičkih faktora proizlazi iz više razloga. Uz mali uzorak te retrospektivnu narav studija, većina navedenih značajki bila je povezana sa ostalim prognostičkim čimbenicima visokog rizika, poput visokog mitotskog indeksa ili većeg promjera tumora, što smanjuje osjetljivost i mogućnost detekcije njihove nezavisne prognostičke vrijednosti. (65)

Kao obećavajuća metoda javila se CINSARC (Complexity Indeks in Sarcomas) analiza genskog izražaja. CINSARC analizira 67 gena koji su uključeni u kontrolu mitoze i kromosomskog integriteta. Prema istraživanju Lagarde i sur., ova metoda je bila uspješna u razdvajanju 60 pacijenata sa operabilnim GIST-om u nisko rizičnu i visoko rizičnu skupinu za povrat bolesti. (81) Nisko rizična skupina pacijenata se sastojala od 32 pacijenta, od kojih nijedan nije razvio udaljene metastaze ili povrat bolesti za vrijeme praćenja, dok je visoko rizična skupina od 28 pacijenata imala 5-godišnju stopu preživljenja bez nastanka metastaza od samo 38%. Kao nezavisan prognostički čimbenik izdvojio se Aurora kinaza A (AURKA) gen koji kodira mitotičku centrosomalnu proteinsku kinazu. Prejaka ekspresija te kinaze povezana je s duplikacijom i segregacijom centrosoma što dovodi do aneuploidije, i utječe na kraći 5-godišnji MFS. (HR 11.9, 95% CI 1.6–1406; p= 0.009).

3. PROGNOSTIČKI MODELI

Kao što je već napomenuto, točna procjena rizika od povrata bolesti kod pacijenata sa reseciranim primarnim tumorom je ključna za odabir pacijenata kojima bi adjuvantna primjena imatiniba najviše koristila. S obzirom da pojedinačno promatranje navedenih prognostičkih čimbenika nije dovoljno precizno, razvijeni su brojni prognostički modeli bazirani na više varijabli koji stratificiraju pacijente u različite skupine, ovisno o riziku za povrat bolesti. Varijable koje su najčešće uključene u prognostičke modele su mitotski indeks te veličina, sijelo i ruptura tumora.

3.1. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (FLETCHER) MODEL

Jedan od najranijih prognostičkih modela razvili su Fletcher i sur. pod vodstvom National Institutes of Health (NIH) još 2001. godine. NIH model klasificira pacijente kao vrlo nisko rizične, nisko rizične, srednje rizične i visoko rizične za povrat bolesti ovisno o veličini tumora i mitotskom indeksu, kao što je prikazano u tablici 1. (82) Iako NIH model nije razvijen na temelju kliničkih podataka nego konsenzusom stručnjaka, retrospektivnim studijama potvrđena je njegova praktična važnost u određivanju visoko rizičnih skupina pacijenata. Prema istraživanju Mucciarini i sur. petogodišnji RFS iznosio je 100% u vrlo nisko rizičnoj, 90.1% u nisko rizičnoj, 93.2% u srednje rizičnoj i 61.5% u visoko rizičnoj skupini (uz isključivanje pacijenata sa metastazama), a prema istraživanju Martin i sur. 94% u nisko rizičnoj, 85% u srednje rizičnoj i 44% u visoko rizičnoj skupini. (11,76) Iako relativno dobro određuje pacijente u visoko rizičnoj skupini, NIH model ima određene nedostatke. Uz slabo diferenciranje između vrlo nisko rizične, nisko rizične i srednje rizične skupine, NIH model ne uključuje niti sijelo niti rupturu tumora kao prognostički čimbenik. Stratifikacija na temelju mitotskog indeksa se bazira na manje ili na više od 5 mitoza na 50 VVP, međutim nije opisano kako klasificirati tumore sa točno 5 mitoza na 50 VVP, niti su definirane metode brojanja mitoza, mjerenja veličine tumora kao niti točna definicija jednog VVP. (65)

Tablica 1. NIH prognostički model. Prema Fletcher i sur., uz dopuštenje izdavača (82)

	Veličina (cm)	Mitotski indeks (50 VVP)
vrlo nisko rizični	<2	<5/50
nisko rizični	2-5	<5/50
srednje rizični	<5	6-10/50
	5-10	<5/50
visoko rizični	>5	>5/50
	>10	bilo koji
	bilo koja	>10/50

3.2. ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY (MIETTINEN) MODEL

Miettinen i sur. su 2006. godine razvili Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) prognostički model na temelju podataka dobivenih dugotrajnim praćenjem 1765 pacijenata oboljelih od GIST-a. (53,70,83) Za razliku od NIH modela, uz mitotski indeks i veličinu tumora, AFIP model uključuje i sijelo tumora (želudac, duodenum, jejunum/ileum i rektum) kao prognostički čimbenik te klasificira pacijente u 6 različitih grupa, kao što je prikazano u tablici 2. Također, AFIP model donosi definiciju područja za brojanje mitoza (5 mm^2).

Tumori grupe 1 se smatraju benignima, grupe 2 i 3a vjerojatno benignima, grupe 4 niskog malignog potencijala, grupe 3b i 5 niskog do umjerenog malignog potencijala dok se tumori grupe 6 smatraju tumorima visokog malignog potencijala. Upravo je uključivanje sijela tumora najveća prednost AFIP modela nad NIH modelom. Prema navedenim istraživanjima, skupina pacijenata sa GIST-om lokaliziranim u želudcu koji je veći od 10 cm i sa mitotskim indeksom manjim od 5/50 VVP bi prema NIH modelu bila okarakterizirana kao visokorizična, iako je progresija bolesti nastupila u samo 12%

pacijenata. Jednako tako, rizik pacijenata sa ekstragastričnim sijelom bi prema NIH modelu mogao biti podcijenjen jer je poznato da je rizik za nepovoljni ishod bolesti znatno češći u GIST-ova tankog crijeva za razliku od usporedivih skupina GIST-ova želudca. (65)

Tablica 2. AFIP prognostički model. Prema Miettinen i sur., uz dopuštenje izdavača (83)

	Karakteristike tumora		**% pacijenata sa progresijom bolesti za vrijeme praćenja uz rizik progresije**			
Grupa	Veličina (cm)	Mitotski indeks (50 VVP)	Želudac	Jejunum/ileum	Duodenum	Rektum
1	≤2	≤5	0	0	0	0
2	2-5	≤5	1.9 (vrlo nizak)	4.3 (nizak)	8.3 (nizak)	8.5 (nizak)
3a	5-10	≤5	3.6 (nizak)	24 (umjeren)		
3b	>10	≤5	12 (umjeren)	52 (visok)	34‡ (umjeren)	57†‡ (visok)
4	≤2	≥5	0†	50† (visok)	§	54 (visok)
5	2-5	≥5	16 (umjeren)	73 (visok)	50 (visok)	52 (visok)
6a	5-10	≥5	55 (visok)	85 (visok)		
6b	>10	≥5	86 (visok)	90 (visok)	86‡ (visok)	71‡ (visok)

† - grupe sa malim brojem slučajeva

‡ - grupe 3a i 3b te 6a i 6b su spojene kod duodenalnog i renalnog GIST-a zbog malog broja slučajeva

§ - u istraživanju nije bilo slučajeva u navedenoj grupi

Istraživanje Rutkowskog i sur. na 640 pacijenata je pokazalo da je skupina pacijenata sa vrlo niskim rizikom prema AFIP modelu imala petogodišnji RFS od 94%, skupina sa niskim rizikom 92%, skupina sa umjerenim rizikom 59%, dok je petogodišnji RFS u skupini pacijenata sa visokim rizikom iznosio 21% što ukazuje na praktičnu vrijednost primjene AFIP modela. (84)

3.3. MODIFICIRANI NIH MODEL (JOENSUU)

2008. Joensuu je predložio modifikaciju NIH modela. (65) Za razliku od originalnog NIH modela, Joensuuov model uključuje sijelo i rupturu tumora kao prognostičke čimbenike te definira klasifikaciju pacijenata sa mitotskim indeksom od točno 5/50 VVP. Glavna razlika od AFIP modela je postavljanje dvije «cut-off» vrijednosti za mitotski indeks što stratificira pacijente u tri različite grupe (≤5, 6-10, >10 cm), kao i činjenica da je Joensuuov model primjenjiv neovisno o primarnom sijelu, što kod AFIP modela nije slučaj. Važno je uočiti da Joensuuov model s pacijente sa malim (≤5 cm), ekstragastričnim GIST-ovima sa mitotskim indeksom većim od 5/50 VVP i ekstragastrične GIST-ove veličine od 5.1 do 10 cm sa mitotskim indeksom manjim od 5/50 VVP klasificira kao visoko rizične za povrat bolesti, za razliku od originalnog NIH modela gdje su klasificirani kao srednje rizični. Joensuuov model također klasificira sve pacijente sa rupturom tumora kao visoko rizične za povrat bolesti.

Prema gore navedenom istraživanju Rutkowskog i sur., skupina pacijenata koja je po Joensuuovom modelu klasificirana kao vrlo nisko rizična imala je petogodišnji RFS od 94%, isto kao i skupina pacijenata klasificirana kao nisko rizična. Skupina pacijenata klasificirana kao srednje rizična imala je petogodišnji RFS od 86% dok je skupina pacijenata klasificirana kao visoko rizična imala petogodišnji RFS od 29%. Navedeni podaci ukazuju da je potencijalno ograničenje Joensuuovog modela slaba diskriminacija između pacijenata sa vrlo niskim, niskim i srednjim rizikom, za razliku od AFIP modela za kojeg se čini da vrlo dobro odvaja skupinu pacijenata umjerenog rizika. (84) S druge strane, Joensuu to smatra prednošću modela. Koristeći ovaj model, pacijenti srednje rizične skupine imaju slične ishode kao i pacijenti nisko rizične skupine, što kandidatima

za adjuvantnu primjenu imatiniba ostavlja samo pacijente koji spadaju u skupinu visokog rizika. Na taj način se zaobilazi problem zbrinjavanja pacijenata koji spadaju u skupinu onih sa srednjim rizikom za povrat bolesti, s obzirom da za njih trenutno ne postoji adekvatna strategija dugotrajnog zbrinjavanja. (85)

Tablica 3. Modificirani NIH model. Prema Joensuu., uz dopuštenje izdavača (65)

Rizik	Veličina tumora (cm)	Mitotski indeks (50 VVP)	Primarno sijelo
vrlo nizak	<2	≤5	bilo koje
nizak	2.1-5	≤5	bilo koje
srednji	2.1-5	>5	želudac
	<5	6-10	bilo koje
	5.1-10	≤5	želudac
visok	bilo koja	bilo koji	ruptura tumora
	>10	bilo koji	bilo koje
	bilo koja	>10	bilo koje
	>5	>5	bilo koje
	2.1-5	>5	osim želudca
	5.1-10	≤5	osim želudca

3.4. TNM MODEL

8. izdanje TNM klasifikacije malignih tumora UICC-a (Union for International Cancer Control) objavljeno je 2017. godine. (86) TNM model klasifikacije metoda je označavanja proširenosti tumora koja ovisi o veličini primarnog tumora (T), regionalnom zahvaćanju limfnih čvorova (N), postojanju metastaza u udaljenim organima (M) te o patohistološkom gradusu (G) koji je u slučaju GIST-a određenim mitotskim indeksom. Navedeni model

prikazan je u tablici 4. Za razliku od dosad navedenih modela koji predviđaju rizik za povrat bolesti, kombinacijom navedenih parametara se dobiva klinički stadij, kao što je prikazano u tablici 5. Prema smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO) za liječenje i dijagnostiku GIST-a iz 2014. godine, upotreba TNM klasifikacije iz 2010. godine nije preporučena radi određenih nedostataka. (58) Nejasna je prognostička važnost zahvaćenosti limfnih čvorova, koja je relativno česta u pedijatrijskih pacijenata i u onih sa posebnim oblicima GIST-a, dok je vrlo rijetka u starijih pacijenata. (87) S obzirom da trenutno izdanje TNM klasifikacije ne donosi značajne promjene od prethodnog izdanja, mala je šansa da će upotreba ovog modela bitno zaživjeti u kliničkoj praksi.

Tablica 4. TNM model. Prema UICC., uz dopuštenje izdavača. (86)

T - primarni tumor	
TX	postojanje ili odsutnost primarnog tumora nije moguće dokazati
T0	nema dokazanog primarnog tumora
T1	≤2 cm
T2	>2 cm ≤5 cm
T3	>5 cm ≤10 cm
T4	>10 cm
N – regionalni limfni čvorovi	
N0	nema zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova ili nepoznato zahvaćanje
N1	zahvaćeni regionalni limfni čvorovi
M – udaljene metastaze	
M0	nema udaljenih metastaza
M1	postoje udaljene metastaze
G - mitotski indeks	
nizak	≤5/50 VVP
visok	>5/50 VVP

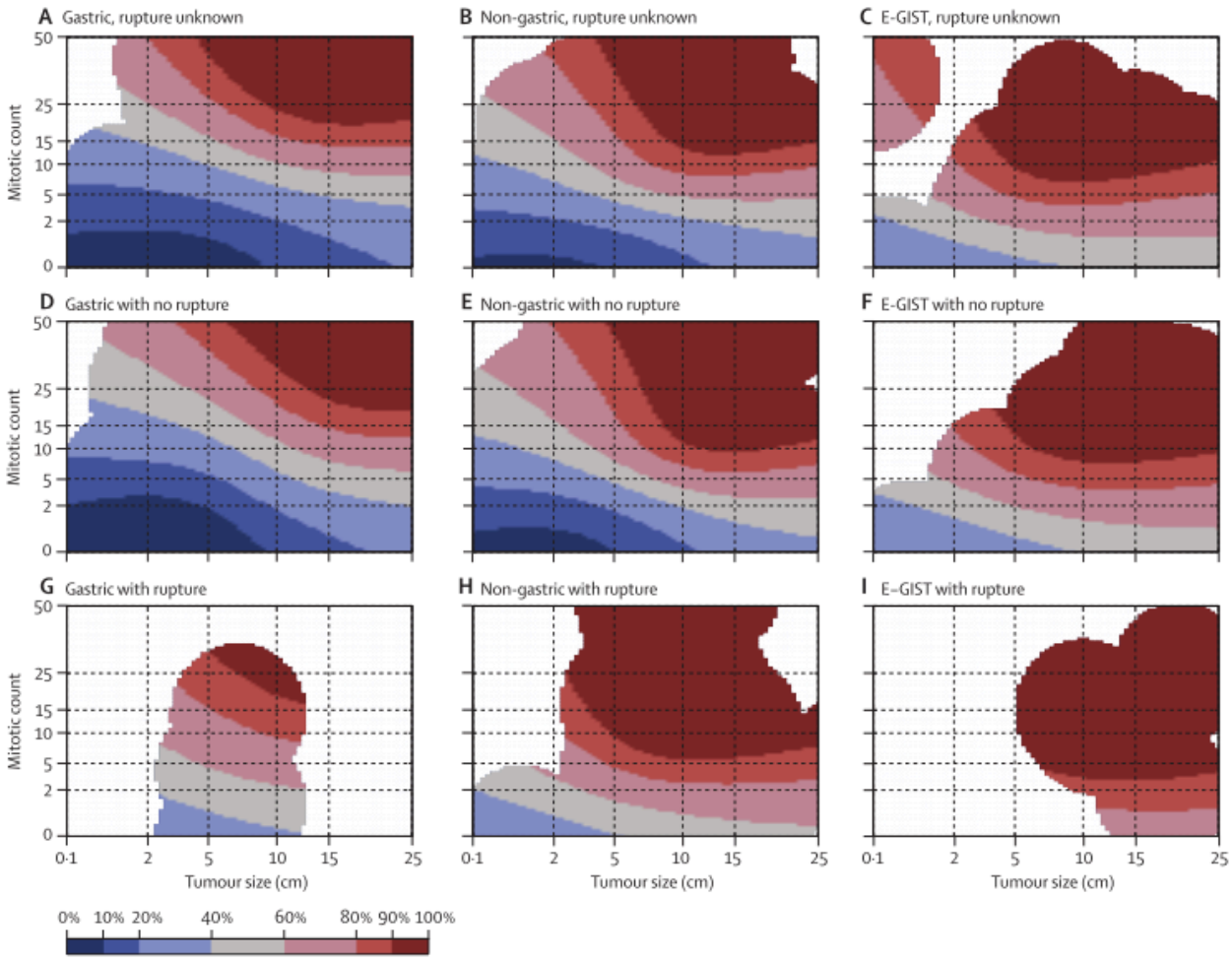
Tablica 5. Stadij bolesti po TNM modelu. Prema UICC, uz dopuštenje izdavača. (86)

GIST želudca i omentuma				
T	N	M	Mitotski indeks	Stadij
T1/T2	N0	M0	nizak	IA
T3	N0	M0	nizak	IB
T1	N0	M0	visok	II
T2	N0	M0	visok	II
T4	N0	M0	nizak	II
T3	N0	M0	visok	IIIA
T4	N0	M0	visok	IIIB
bilo koji	N1	M0	bilo koji	IV
bilo koji	bilo koji	M1	bilo koji	IV
GIST tankog crijeva, jednjaka, kolona, rektuma, mezenterija i peritoneuma				
T	N	M	Mitotski indeks	Stadij
T1/T2	N0	M0	nizak	I
T3	N0	M0	nizak	II
T1	N0	M0	visok	IIIA
T4	N0	M0	nizak	IIIA
T2	N0	M0	visok	IIIB
T3	N0	M0	visok	IIIB
T4	N0	M0	visok	IIIB
bilo koji	N1	M0	bilo koji	IV
bilo koji	bilo koji	M1	bilo koji	IV

3.5. KONTURNE KARTE

Joensuu i sur. su 2012. godine proveli zajedničku analizu podataka 2560 pacijenata iz različitih studija kojima je reseciran primarni GIST bez primjene adjuvantnog ili neoadjuvantnog imatiniba. (59) Analiza podataka utvrdila je da su mitotski indeks, veličina tumora, sijelo i ruptura tumora te muški spol nezavisni prognostički čimbenici. Međutim, za razliku od dotadašnjih prognostičkih modela koji su utjecaj mitotskog indeksa i veličine tumora na ishod bolesti promatrali koristeći linearno-logaritamsko modeliranje, i veličina tumora i mitotski indeks su pokazali nelinearnu povezanost sa logaritmom hazarda za povrat bolesti. Nelinearna povezanost je bila znatno jača po mjernoj jedinici varijable (po jednom cm ili po jednoj mitozi na 50 VVP) pri nižim vrijednostima (npr. kada je veličina tumora ili mitotski indeks manji) nego pri višim vrijednostima. Kada su nelinearni statistički modeli (Gaussov proces i Coxov model) bili primijenjeni na podatke, dobivene su konturne karte prikazane na slici 1 koje predviđaju desetogodišnji rizik za povrat bolesti. Karte su konstruirane uz korištenje mitotskog indeksa te veličine, sijela i rupture tumora kao prognostičkih čimbenika, uz napomenu da su veličina tumora i mitotski indeks razmatrani kao kontinuirane nelinearne varijable.

Prognostička točnost nelinearnog modela i konvencionalnih prognostičkih modela bila je uspoređena koristeći ”receiver operating characteristic” analizu krivulje. Nelinearni model najbolje je procijenio desetogodišnji rizik povrata bolesti. Površina ispod krivulje (AUC) nelinearnog modela iznosila je 0.88 (AUC 0.88, 95% CI 0.86–0.90), NIH modela 0.79 (AUC 0.79, 95% CI 0.76–0.81; $p<0.0001$), modificiranog NIH modela 0.78 (AUC 0.78, 95% CI 0.75–0.80; $p<0.0001$), dok je AUC AFIP modela iznosila 0.82 (AUC 0.82, 95% CI 0.80–0.85; $p<0.0001$). Rezultati su ostali slični i kad je rizik povrata bolesti bio baziran na 5 ili 15 godina praćenja, dok spol i dob nisu utjecali na prognozu ishoda prema gore navedenim statističkim modelima koji su korišteni u izradi konturnih karti.



Slika 1. Konturne karte za procjenu rizika povrata bolesti nakon operacije. Prema Joensuu i sur., uz dopuštenje izdavača. (59)

Karte A, B i C se koriste kad je status rupture tumora nepoznat, Karte D, E i F se koriste kad do rupture tumora nije došlo, dok se karte G, H i I koriste kad je tumor rupturirao. Crvena područja predočuju veći rizik, plava manji rizik povrata bolesti, dok bijela područja naznačuju nedostatak podataka. Postotci povezani sa svakom bojom pokazuju rizik povrata u prvih 10 godina praćenja. Na primjer, mapa D pokazuje da desetogodišnji rizik povrata bolesti pacijenta sa nerupturiranim GIST-om želudca veličine 10 cm i mitotskog indeksa 5/50 VVP iznosi 20-40%, dok desetogodišnji rizik povrata bolesti pri tumoru sličnih karakteristika uz mitotski indeks 10/50 VVP iznosi 40-60%.

4. NOMOGRAMI

Uz prognostičke modele, rizik za povrat bolesti je moguće utvrditi i korištenjem nomograma. Nomogram je grafičko sučelje statističkog modela koje koristi varijable aditivne prognostičke važnosti radi točnog utvrđivanja ishoda za individualnog pacijenta. Široko su korišteni za prognozu karcinoma, primarno radi mogućnosti svođenja statističkih prediktivnih modela na individualiziranu numeričku procjenu vjerojatnosti pojedinog događaja, poput smrti ili povrata bolesti. Tipično su nomogrami točniji od tradicionalnih prognostičkih modela poput TNM klasifikacije. Grafičko sučelje prilagođeno korisnicima, kao i široka dostupnost putem interneta olakšava korištenje i primjenu nomograma u kliničkoj praksi, kako liječnicima, tako i pacijentima. Međutim, statistički temelji i razina nesigurnosti procjene nomograma zahtijevaju pažljivu pozornost pri korištenju ovog modela. (73,88)

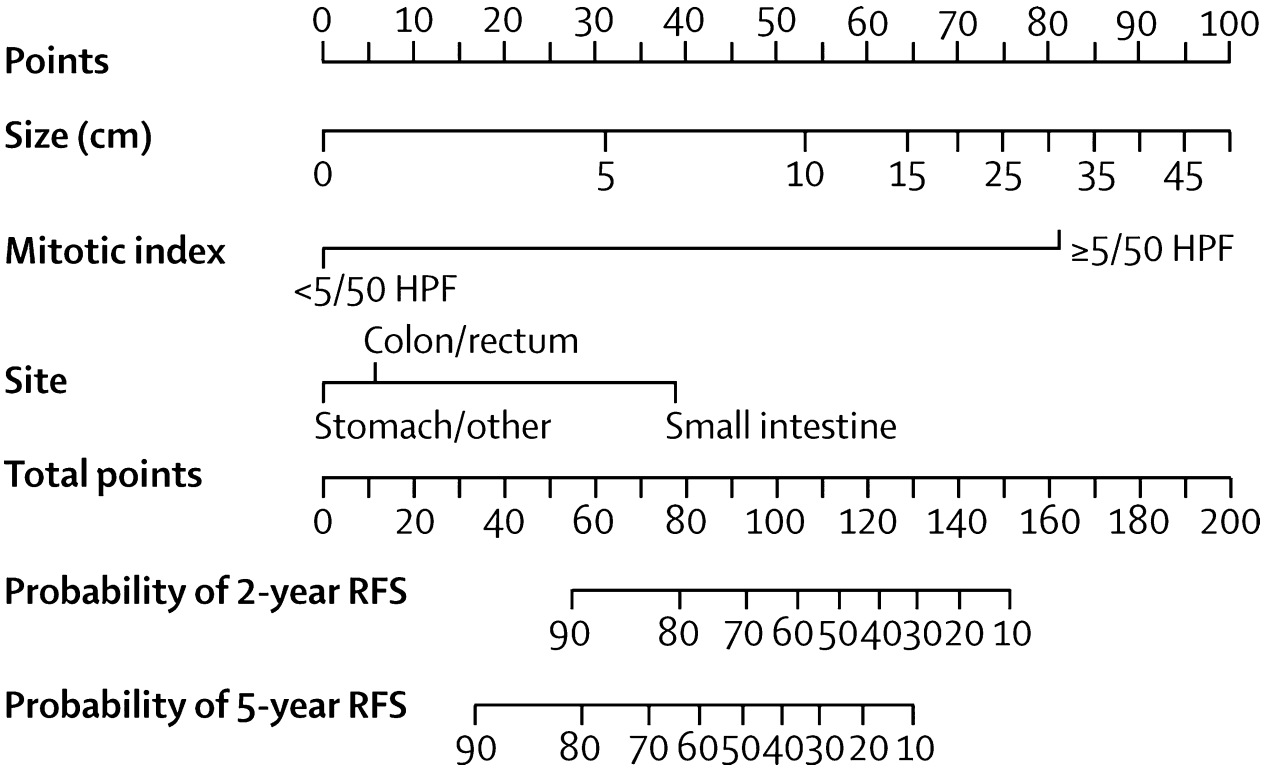
4.1. MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER NOMOGRAM

Gold i sur. su 2009. godine razvili Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram za procjenu dvogodišnjeg i petogodišnjeg RFS na temelju retrospektivne analize podataka 127 pacijenata liječenih u MSKCC prikazan na slici 2. (73) Važno je uočiti da dosad spominjani prognostički modeli procjenjuju rizik za povrat bolesti nakon resekcije primarnog GIST-a bez primjene imatiniba, dok MSKCC nomogram procjenjuje RFS.

MSKCC nomogram je konstruiran koristeći mitotski indeks (<5 ili ≥5 mitoza po 50 VVP), veličinu tumora i sijelo tumora kao prognostičke varijable. Bodovi za veličinu tumora su dodijeljeni promatrajući veličinu kao kontinuiranu i nelinearnu varijablu. Ukupni zbroj bodova određuje vjerojatnost dvogodišnjeg i petogodišnjeg RFS-a. Vjerojatnost podudarnosti MSKCC nomograma iznosi 0.78, odnosno, nomogram točno predviđa

konkordanciju (pacijent s nižim rizikom – duži RFS) između dva nasumično odabrana pacijenta u 78% slučajeva. Prognostička vrijednost nomograma je eksterno validirana koristeći podatke 212 pacijenata iz Španjolskog nacionalnog registra te podatke 148 pacijenata iz Mayo klinike. MSKCC nomogram bio je precizniji u predviđanju ishoda od klasičnog NIH modela (konkordancija 0.72, $p<0.01$ u usporedbi s nomogramom) i barem jednako precizan kao AFIP model, iako pri usporedbi sa AFIP modelom nije postignuta statistička značajnost (konkordancija 0.76, $p<0.33$ u usporedbi s nomogramom). Remodeliranje nomograma radi uključivanja prisutnosti ili vrste KIT ili PDGFRA mutacije nije poboljšalo diskriminatornu sposobnost samog nomograma.

Bodovi se dodjeljuju za veličinu, sijelo i mitotski indeks crtajući okomitu liniju prema gore od odgovarajuće vrijednosti svake varijable do retka ”Points” koji označava bodove. Zbroj bodova iz te tri kategorije se označava na retku ”Total points”. Okomita linija sa retka ”Total points” prema dolje siječe retke ”Probability of 2-year RFS” i ”Probability of 5-year RFS” koji daju postotnu procjenu dvogodišnjeg i petogodišnjeg RFS-a.



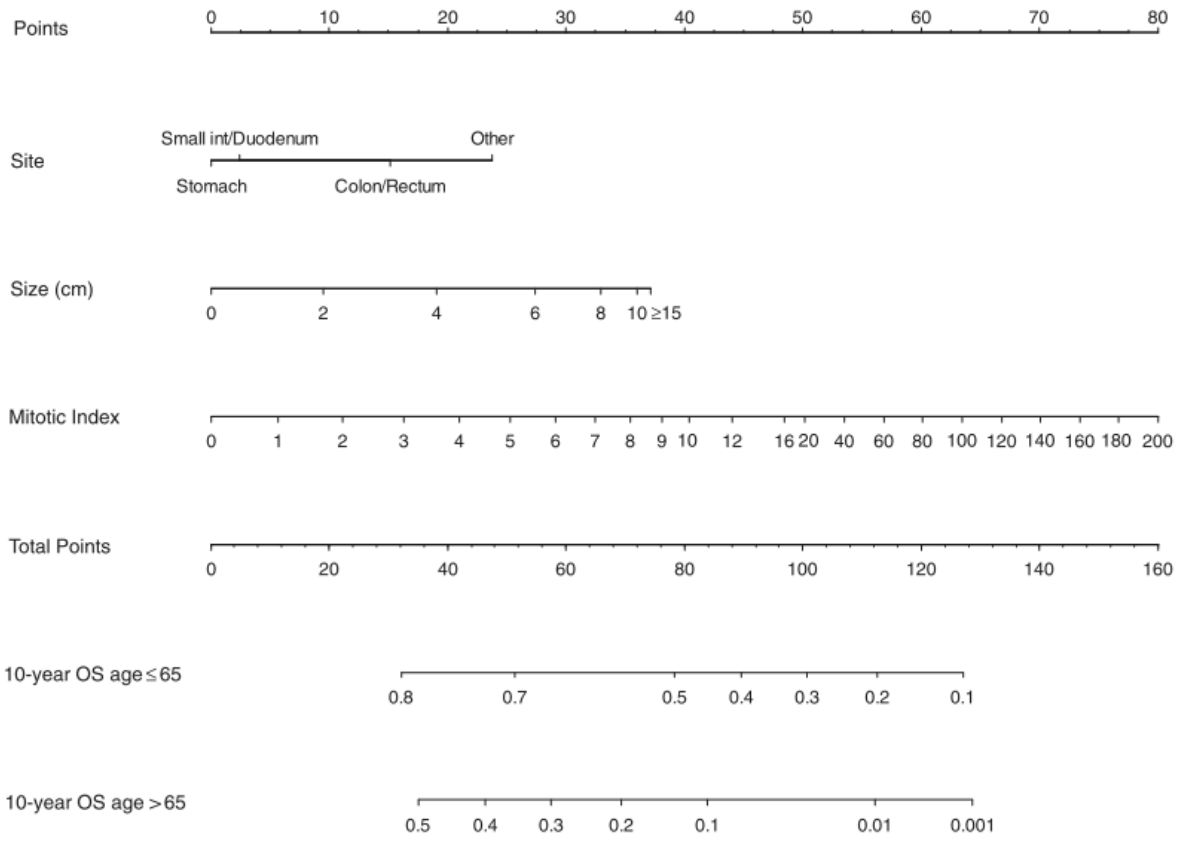
Slika 2. MSKCC nomogram. Prema Gold i sur., uz dopuštenje izdavača. (73)

4.2. ROSSIJEV NOMOGRAM

Rossi i sur. su 2011. godine razvili prognostički nomogram na temelju retrospektivne analize podataka 929 pacijenata liječenih u 35 talijanskih institucija, prikazan na slici 3. (78) Za razliku od MSKCC nomograma koji predviđa RFS, Rossijev nomogram predviđa desetogodišnje ukupno preživljenje (OS, od engl. overall survival) pacijenata kojima je reseciran primarni tumor bez neoadjuvantne ili adjuvantne primjene imatiniba.

Rossijev nomogram također uključuje mitotski indeks, veličinu i sijelo tumora kao prognostičke varijable, uz napomenu da su i veličina tumora i mitotski indeks prikazani kao kontinuirane, nelinearne varijable. S obzirom da je točan uzrok smrti bio nepoznat u više od pola pacijenata u ovoj studiji, kao i činjenicu da su informacije za vrijeme praćenja često netočnije u retrospektivnim studijama, autori su odredili OS kao ishodišnu točku ovog nomograma. Uz klasične prognostičke čimbenike, ovo istraživanje utvrdilo je i da je dob pri dijagnozi iznad 65 godina povezana sa lošijim desetogodišnjim OS pa je stoga i dob pri dijagnozi uključena u ovaj nomogram. Značajna razlika ovog i MSKCC nomograma je predviđanje ishoda pacijenata sa GIST-om kolona ili rektuma. Prema MSKCC nomogramu, pacijenti sa GIST-om kolona ili rektuma imaju duži RFS od onih sa GIST-om tankog crijeva, dok Rossijev nomogram njihov OS predviđa kraćim. Diskriminativna sposobnost Rossijevog nomograma mjerena Harrellovom C statistikom iznosila je 0.72 (C=0.72), za razliku od NIH modela čija je diskriminativna sposobnost prema ovom istraživanju iznosila 0.64 (C=0.64) te AFIP modela čija je diskriminativna sposobnost iznosila 0.63 (C=0.63). Rossijev nomogram nije validiran drugim istraživanjima.

Bodovanje je slično kao i kod MSKCC nomograma. Bodovi se dodjeljuju za veličinu, sijelo i mitotski indeks crtajući okomitu liniju prema gore od odgovarajuće vrijednosti svake varijable do retka ”Points” koji označava bodove. Zbroj bodova iz te tri kategorije se označava na retku ”Total points”. Okomita linija sa retka ”Total points” prema dolje siječe retke ”10-year OS age ≤65” i ”10-year OS age >65” koji pružaju postotnu procjenu desetogodišnjeg OS, ovisno o dobi pacijenta pri dijagnozi.



Slika 3. Rossijev nomogram. Prema Rossi i sur., uz dopuštenje izdavača. (78)

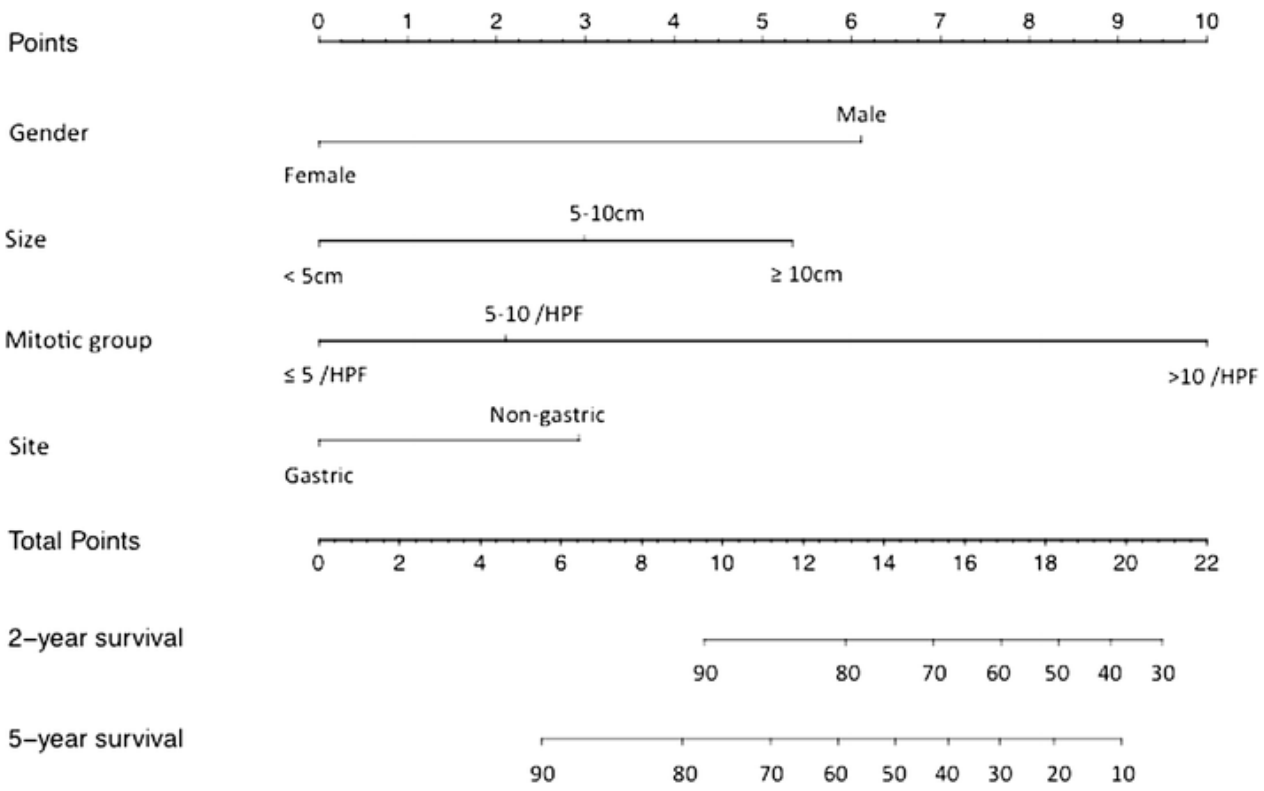
4.3. BISCHOFOV NOMOGRAM

Bischof i sur. su 2014. godine razvili nomogram na temelju retrospektivne analize podataka 609 pacijenata koji su liječeni u 7 različitih institucija u SAD-u i Kanadi, prikazan na slici 4. (89)

Za razliku od dva prethodno navedena nomograma, Bischofov nomogram uz klasične prognostičke čimbenike (mitotski indeks, veličina i sijelo tumora) koristi i muški spol kao prediktor negativnog ishoda. Također, ovaj nomogram prikazuje i veličinu tumora i mitotski indeks kao kategorijske varijable, dok sijelo tumora kategorizira samo kao gastrično i ekstragastrično. Diskriminativna sposobnost ovog nomograma mjerena Harrellovom C

statistikom iznosi 0.77 (C=0.77). U usporedbi sa ostalim prognostičkim modelima koji su također bili evaluirani u ovoj studiji, Bischofov nomogram se pokazao superiornim. Diskriminativna sposobnost NIH modela iznosila je 0.73 (C=0.73), modificiranog NIH modela 0.71 (C=0.71), MSKCC nomograma 0.71 (C=0.71), dok je diskriminativna sposobnost AFIP modela bila usporediva sa Bischofovim nomogramom te je iznosila 0.78 (C=0.78). Kao i Rossijev nomogram, i Bischofov nomogram nije validiran u drugim istraživanjima.

Bodovanje je slično kao i u ostala dva nomograma. Bodovi se dodjeljuju za spol, sijelo, mitotski indeks i veličinu tumora crtajući okomitu liniju prema gore od odgovarajuće vrijednosti svake varijable do retka ”Points” koji označava bodove. Zbroj bodova iz te četiri kategorije se označava na retku ”Total points”. Okomita linija sa retka ”Total points” prema dolje siječe retke ”2-year survival” i ”5-year survival” koji pružaju postotnu procjenu petogodišnjeg preživljenja bez bolesti.



Slika 4. Bischofov nomogram. Prema Bischof i sur., uz dopuštenje izdavača. (89)

5. USPOREDBA TOČNOSTI PROGNOSTIČKIH MODELA I NOMOGRAMA

S obzirom na postojanje brojnih prognostičkih modela i nomograma, potrebno je utvrditi koji je najpreciziniji u predviđanju rizika radi optimalnog zbrinjavanja pacijenata. Prema istraživanju Miettinena i sur., u kohorti od 920 pacijenata u kojoj je validirana prognostička točnost konturnih karti, konturne karte (AUC 0.80, 95% CI 0.76-0.83) su bile neznatno preciznije od NIH modela (AUC 0.76, 95% CI 0.73-0.79; p=0.001), modificiranog NIH modela (AUC 0.76, 95% CI 0.73-0.79; p=0.001) i AFIP modela (AUC 0.77, 95% CI 0.73-0.80; p=0.003) u predviđanju 10-godišnjeg RFS-a. (59) Istraživanje Schmeidera i sur. uspoređivalo je preciznost prognostičkih modela koji se najčešće koriste. (90) Najbolje predviđanje smrti, povrata bolesti ili metastaze pružio je AFIP model, iako radi preklapanja intervala pouzdanosti, nijedan model nije bio superioran. Zanimljiva je i činjenica da prema ovom istraživanju, nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju ovisno o rizičnoj skupini, izuzev u AFIP modelu. Istraživanje Yanagimota i sur. uspoređivalo je osjetljivost i specifičnost različitih prognostičkih modela u odabiru visoko rizičnih pacijenata koji su kandidati za adjuvantnu primjenu imatiniba. (91) Najosjetljivijim se pokazao modificirani NIH (93%, p<0.0001), dok je najspecifičniji bio TNM klasifikacijski model (83%, p<0.0001). Iako modificirani NIH model najbolje identificira kandidate kojima je adjuvantna terapija uistinu potrebna, također uključuje i veliki broj pacijenata koji zapravo nisu pod rizikom. Zbog toga je preporučena dodatna individualna procjena rizika nomogramima. Studija Choka i sur. uspoređivala je točnost MSKCC nomograma sa ostalim prognostičkim modelima. (92) AUC za 2-godišnji RFS MSKCC nomograma iznosila je 0.87 (AUC 0.87, 95% CI 0.82-0.91) kao i za 5-godišnji RFS (AUC 0.87, 95% CI 0.83-0.92), uz statistički značajnu preciznost u usporedbi sa NIH i modificiranim NIH modelom (p<0.001). AUC AFIP modela (AUC 0.85, 95% CI 0.81-0.88) također je bila statistički značajno bolja u usporedbi sa NIH modelom (AUC 0.80, 95% CI 0.76–0.84; p<0.001) i modificiranim NIH modelom (AUC 0.77, 95% CI 0.73-0.81; p<0.001). Rossijev i Bischofov nomogram nisu eksterno validirani te u ovom trenu ne postoji literatura koja uspoređuje njihovu preciznost sa drugim prognostičkim modelima. (78,89)

6. ZAKLJUČAK

Iako su rijetke mezenhimske neoplazme, gastrointestinalni stromalni tumori su zauzeli važno mjesto u onkologiji kako radi definiranosti stanične biologije, tako i zbog izvrsnog odgovora na ciljanu molekularnu terapiju. S obzirom na svoje intrigantno biološko ponašanje, koje varira od benignih lezija do malignih sarkoma, ključan korak u zbrinjavanju pacijenata s operabilnim primarnim GIST-om je stratifikacija prema riziku za povrat bolesti radi ispravnog ordiniranja adjuvantne terapije. Stratifikacija je moguća analiziranjem prognostičkih čimbenika, od kojih su najvažniji mitotski indeks, veličina, sijelo i ruptura tumora, svrstavanjem u rizične skupine putem raznih prognostičkih modela (NIH, modificirani NIH, AFIP, TNM) ili individualiziranim pristupom putem nomograma (MSKCC, Rossi, Bischof), a u novije vrijeme i putem konturnih karti (Miettinen). Kao vodeće pitanje, nameće se pitanje značajnosti i točnosti navedenih pristupa u ispravnom stratificiranju rizika i određivanju ishoda. Iako svi prognostički modeli relativno dobro predviđaju visoko rizične pacijente, stratifikacija nisko rizičnih i srednje rizičnih pacijenata je i dalje pod povećalom, kao i pitanje načina zbrinjavanja onih pacijenata koji spadaju u srednje rizične skupine. Iako optimalan model za adekvatan odabir pacijenata koji bi imali najviše koristi od adjuvantne primjene imatiniba i dalje nije pronađen, čini se da je trenutno najbolji pristup u procjeni rizika za povrat bolesti korištenje nekog od prognostičkih modela uz naknadnu individualiziranu procjenu rizika putem MSKCC nomograma ili konturnih mapa.

U budućnosti se može očekivati razvoj novih, poboljšanih prognostičkih modela i nomograma, kao i šira upotreba metoda analize genske ekspresije poput CINSARC-a, koje bi trebale razjasniti brojna pitanja i nedoumice koja se vežu uz ovaj vrlo zanimljiv klinički entitet.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Borislavu Belevu, na ukazanoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

8. POPIS LITERATURE

1. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet [Internet]. 2013.;382(9896):973–83. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60106-3
2. Mazur M, Clark H. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol. 1983.;7(6):507–19.
3. Hirota S. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. Science. 1998.;279(5350):577–80. Dostupno na: http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.279.5350.577
4. Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function. Physiol Rev. 2014.;94(3):859–907.
5. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C, Joseph N, i ostali. PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. Science (80-). 2003.;299(5607):708–11.
6. Tanimine N, Tanabe K, Suzuki T, Tokumoto N, Ohdan H. Prognostic criteria in patients with gastrointestinal stromal tumors: a single center experience retrospective analysis. World J Surg Oncol [Internet]. 2012.;10(1):43. Dostupno na: http://www.wjso.com/content/10/1/43
7. Dematteo RP, Heinrich MC, El-rifai WAELM, Demetri G. Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and After STI-571. Hum Pathol. 2002.;33(5):466–77.
8. Chaudhry UI, Dematteo RP. Management of Resectable Gastrointestinal Stromal Tumor. Hematol Oncol Clin North Am. 2009.;23(1):79–96.
9. Rustemović N, Jakić-Razumović J, Belev B, Petričević B, Škegro M, Kinda E, i ostali. Prijedlog postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od gastrointestinalnih stromalnih tumora. Liječnički Vjesn. 2011.;133:170–6.
10. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global

epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol [Internet]. 2016.;40:39–46. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031

11. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, i ostali. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. BMC Cancer [Internet]. 2007.;7(1):230. Dostupno na: http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-7-230

12. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, i ostali. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era - A population-based study in western Sweden. Cancer. 2005.;103(4):821–9.

13. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, i ostali. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol. 2006.;37(12):1527–35.

14. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, i ostali. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST Tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. Am J Surg Pathol. 2007.;31(1):113–20.

15. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom LG. NF1-Associated Gastrointestinal Stromal Tumors Have Unique Clinical, Phenotypic, and Genotypic Characteristics. Am J Surg Pathol. 2005.;29(9):1170–6.

16. Miettinen M, Fetch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1 - A clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. Am J Surg Pathol. 2006.;30(1):90–6.

17. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. Am J Surg Pathol. 2010.;34(1):53–64.

18. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney – Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. J Intern Med. 2009.;266(1):43–52.

19. Postow MA, Robson ME. Inherited gastrointestinal stromal tumor syndromes: mutations, clinical features, and therapeutic implications. Clin Sarcoma Res [Internet]. 2012.;2(16):1–7. Dostupno na: Clinical Sarcoma Research

20. Li FP, Fletcher JA, Heinrich MC, Garber JE, Sallan SE, Curiel-lewandrowski C, i ostali. Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. J Clin Oncol. 2005.;23(12):2735–43.

21. Raedt T de, Cools J, Debiec-Rychter M, Brems H, Mentens N, Sciot R, i ostali. Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial GIST and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. Gastroenterology. 2006.;131(6):1907–12.

22. Lennartsson J, Rönnstrand L. Stem cell factor receptor/c-KIT: from basic science to clinical implications. Physiol Rev. 2012.;92:1619–49.

23. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. Nat Rev Cancer [Internet]. 2011.;11(12):865–78. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/nrc3143

24. Kunstlinger H, Huss S, Merkelbach-Bruse S, Binot E, Kleine MA, Loeser H, i ostali. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 9 mutations: update on genotype-phenotype correlation and validation of a high-resolution melting assay for mutational testing. Am J Surg Pathol. 2013.;37(11):1648–59.

25. Yuzawa S, Opatowsky Y, Zhang Z, Mandiyan V, Lax I, Schlessinger J. Structural basis for activation of the Receptor Tyrosine Kinase KIT by Stem Cell Factor. Cell. 2007.;130(2):323–34.

26. Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Sciot R, Wardelmann E, i ostali. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. Mod

Pathol. 2008.;21(4):476–84.

27. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev. 2008.;22(10):1276–312.

28. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, i ostali. PDGFRA Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: Frequency, Spectrum and In Vitro Sensitivity to Imatinib. J Clin Oncol. 2005.;23(23):5357–64.

29. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. Lab Invest. 2004.;84(7):874–83.

30. Pappo A, Janeway K. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2009.;23(1):15–34.

31. Boikos S, Pappo A, Killian JK, LaQuaglia M, Weldon C, George S, i ostali. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors. JAMA Oncol. 2016.;2(7):922–8.

32. Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumors. Virchows Arch. 2010.;456:111–27.

33. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Ph D, Weiss SW. Extragastrointestinal (Soft Tissue) Stromal Tumors: An Analysis of 48 Cases with Emphasis on Histologic Predictors of Outcome. Mod Pathol. 2000.;13(5):577–85.

34. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg [Internet]. 2000.;231(1):51–8. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636102%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1420965

35. Agaimy A, Märkl B, Arnholdt H, Wünsch P, Terracciano L, Dirnhofer S, i ostali. Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumours arising at different gastrointestinal sites: pattern of involvement of the muscularis propria as a clue to independent primary GISTs. Virchows Arch. 455(2):101–8.

36. Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, Dorfman DM, Raut CP, Yassa L, i ostali. Thyroid Hormone Inactivation in Gastrointestinal Stromal Tumors. N Engl J Med. 2014.;370(14):1327–34.

37. Pink D, Schoeler D, Lindner T, Thuss-Patience P, Kretzschmar A, Knipp H, i ostali. Severe Hypoglycemia Caused by Paraneoplastic Production of IGF-II in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report of Two Cases. J Clin Oncol. 2005.;23(27):6809–11.

38. Caterino S, Lorenzon L, Petrucciani N, Iannicelli E, Pilozzi E, Romiti A. Gastrointestinal stromal tumors : correlation between symptoms at presentation , tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients Gastrointestinal stromal tumors : correlation between symptoms at presentation , tumor location and prognosti. World J Surg Oncol [Internet]. 2011.;9(13):1–10. Dostupno na: http://www.wjso.com/content/9/1/13

39. Riphaus A, Pech O, Steckstor M, Adam B. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) – Endoscopic Image, Endoscopic Ultrasound, and Value of Endoscopic-Guided Fine-Needle Aspiration. Video J Encycl [Internet]. 2013.;1(1):183–4. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70076-1

40. Morgan J, Raut CP, Duensing A, Keedy VL. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal stromal tumors (GIST) [Internet]. 2018. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-stromal-tumors-gist?source=search_result&search=gist&selectedTitle=1~75#H26

41. Eriksson M, Reichardt P, Sundby K, Cameron S, Hohenberger P, Bauer S, i ostali. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? Eur J Cancer. 2016.;59:128–33.

42. Gutierrez JC, Oliveira LOP De, Perez EA, Rocha-Lima C, Livingstone AS, Koniaris LG. Optimizing Diagnosis, Staging, and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. J Am Coll Surg. 2007.;205(3):479–91.

43. Gong J, Kang W, Zhu J, Xu J. CT and MR imaging of gastrointestinal stromal tumor of stomach : a pictorial review. Quant Imaging Med Surg. 2012.;2(4):274–9.

44. Lanke G, Lee JH. How best to manage gastrointestinal stromal tumor. World J Clin Oncol [Internet]. 2017.;8(2):135. Dostupno na: http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v8/i2/135.htm

45. Dimitrakopoulou-Strauss A, Ronellenfitsch U, Cheng C, Pan L, Sachpekidis C, Hohenberger P, i ostali. Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT and MRI: a systematic review. Clin Transl Imaging. 2017.;5(3):183–97.

46. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib. Radiographics. 2006.;26(2):481–96.

47. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? Mod Pathol [Internet]. 2014.;27(S1):S1–16. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.173

48. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors - Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006.;130(10):1466–78.

49. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CDM. Monoclonal Antibody DOG1.1 Shows Higher Sensitivity Than KIT in the Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors, Including Unusal Subtypes. Am J Surg Pathol. 2009.;33(3):437–46.

50. Miettinen M, Wang Z, Lasota J. DOG1 Antibody in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Study of 1840 Cases. Am J Surg Pathol. 2009.;33(9):1401–8.

51. Lee HE, Kim MA, Lee HS, Lee BL, Kim WH. Characteristics of KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and diagnostic utility of protein kinase C theta immunostaining. J Clin Pathol. 2008.;61(6):722–9.

52. 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 [Internet]. 2000.;13(10):1134–42. Dostupno na: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/modpathol.3880210

53. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol [Internet]. 2005.;29(1):52–68. Dostupno na: http://meta.wkhealth.com/pt/pt-core/template-journal/lwwgateway/media/landingpage.htm?issn=0147-5185&volume=29&issue=1&spage=52%5Cnpapers3://publication/uuid/E722E5F6-90C0-4A0C-BCB9-64423095A1A7

54. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): A Review on Expression in Normal and Neoplastic Tissues, and Mutations and Their Clinicopathologic Correlation. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2005.;13(3):205–20.

55. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. Gastric Cancer. 2016.;19(1):3–14.

56. Ohtani H, Maeda K, Noda E, Nagahara H, Shibutani M, Ohira M, i ostali. Meta-analysis of Laparoscopic and Open Surgery for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor. Anticancer Res. 2013.;33(11):5031–42.

57. Hohenberger P, Eisenberg B. Role of surgery combined with kinase inhibition in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST). Ann Surg Oncol [Internet]. 2010.;17(10):2585–600. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407930

58. European Society for Medical Oncology. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014.;25(3):iii21-iii26.

59. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, i ostali. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol. 2012.;13(3):265–74.

60. Schlemmer M, Schütte R, Hartmann J, Bokemeyer C, Hosius C, Reichardt P. Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a german multicenter trial. Eur J Med Res. 2011.;16:206–12.

61. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, i ostali. Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor. J Clin Oncol. 2008.;26(33):5352–5359.

62. Demetri GD, Oosterom AT Van, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, i ostali. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006.;368:1329–38.

63. Dematteo RP, Ballman K V, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, i ostali. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Lancet. 2009.;373(9669):1097–104.

64. Joensuu H, Eriksson M, K SH, al et. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. JAMA [Internet]. 28. ožujak 2012.;307(12):1265–72. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.347

65. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol. 2008.;39(10):1411–9.

66. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Limon J, i ostali. Risk Criteria and Prognostic Factors for Predicting Recurrences After Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. Ann Surg Oncol. 2007.;14(7):2018–27.

67. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Kui HL, Maki RG, i ostali. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer. 2008.;112(3):608–15.

68. Wong NACS, Young R, Malcomson RDG, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, i

ostali. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. Histopathology. 2003.;43(2):118–26.

69. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, i ostali. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. Cancer. 2014.;120(15):2325–33.

70. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 2006.;30(4):477–89.

71. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 Protein: From the Known and Unknown. J Cell Physiol. 2000.;182(3):311–22.

72. Belev B, Brčić I, Prejac J, Golubić ZA, Vrbanec D, Božikov J, i ostali. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2013.;19(4):523–7.

73. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A. Development and Validation of a Prognostic Nomogram for Recurrence-Free Survival after Complete Surgical Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Retrospective Analysis. Lancet Oncol. 2009.;10(11):1045–52.

74. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Wardelmann E, Reichardt P. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. Br J Surg. 2010.;97(12):1854–9.

75. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, Oosterom AT Van, i ostali. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer. 2006.;42(8):1093–103.

76. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero J, García del Muro J, i ostali. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal

tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). J Clin Oncol. 2005.;23(25):6190–8.

77. Wardelmann E, Büttner R, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus H-U. Mutation analysis of gastrointestinal stromal tumors : increasing significance for risk assessment and effective targeted therapy. Virchows Arch. 2007.;451(4):743–9.

78. Rossi S, Miceli R, Messerini L, Bearzi I, Mazzoleni G, Capella C, i ostali. Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. Am J Surg Pathol [Internet]. 2011.;35(11):1646–56. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21997685

79. Hassan I, You N, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH, i ostali. Surgically Managed Gastrointestinal Stromal Tumors: A Comparative and Prognostic Analysis. Ann Surg Oncol. 2007.;15(1):52–9.

80. Singer S, Rubin B, Lux M, Chen C, Demetri G, Fletcher C, i ostali. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2002.;20(18):3898–905.

81. Lagarde P, Perot G, Kauffmann A, Brulard C, Dapremont V, Hostein I, i ostali. Mitotic Checkpoints and Chromosome Instability Are Strong Predictors of Clinical Outcome in Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Cancer Res. 2012.;18(3):826–38.

82. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, i ostali. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. Hum Pathol. 2002.;33(5):459–65.

83. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006.;33(2):70–83.

84. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, i ostali. 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.;37(10):890–6.

85. Joensuu H. Adjuvant Therapy for High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumour. Drugs. 2012.;72(15):1953–63.

86. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors. Eight Edit. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, urednici. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

87. Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. Sv. 3, International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2010. str. 461–71.

88. Iasonos A, Schrag D, Raj G V, Panageas KS. How To Build and Interpret a Nomogram for Cancer Prognosis. J Clin Oncol. 2008.;26(8):1364–70.

89. Bischof DA, Kim Y, Behman R, Karanicolas PJ, Quereshy FA, Maithel SK, i ostali. A Nomogram to Predict Disease-Free Survival After Surgical Resection of GIST. J Gastrointest Surg. 2015.;18(12):2123–9.

90. Schmieder M, Henne-Bruns D, Mayer B, Knippschild U, Rolke C, Schwab M, i ostali. Comparison of different risk classification systems in 558 patients with gastrointestinal stromal tumors after R0-resection. Front Pharmacol. 2016.;7(DEC):1–12.

91. Yanagimoto Y, Takahashi T, Muguruma K, Toyokawa T, Kusanagi H, Omori T, i ostali. Re-appraisal of risk classifications for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after complete resection: indications for adjuvant therapy. Gastric Cancer. 2015.;18(2):426–33.

92. Chok A-Y, Goh BKP, Koh Y-X, Lye W-K, Allen JR JC, Quek R, i ostali. Validation of the MSKCC Gastrointestinal Stromal Tumor Nomogram and Comparison with Other Prognostication Systems : Single-Institution Experience with 289 Patients. Ann Surg Oncol. 2015.;22(11):3597–605.

9. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:	Gordan Adžić 14.09.1993., Požega, Republika Hrvatska gordan.adzic@student.mef.hr	
Obrazovanje:	OŠ Ivan Goran Kovačić, Velika (2000-2008) XV. gimnazija, Zagreb (2008-2012) Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2012-2018)	
Nagrade:	Dekanova nagrada za najboljeg studenta četvrte godine (ak. god. 2015/16)	
Izvannastavne aktivnosti:	**Demonstrator:**	Anatomija (2013-2015) Temelji neuroznanosti (2014-2016) Klinička propedeutika (2016-2018)
Jezici:	Aktivno poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu	