

Wstęp: Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumor; GIST) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego przewodu pokarmowego, najczęściej występują w żołądku (40-70%), jelicie cienkim (20-40%), znacznie rzadziej w jelicie grubym (5-15%) oraz rzadko (>5%) w przełyku i śródtrzewnowo. Podstawowym sposobem leczenia GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne. Niestety u 40%-50% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby głównie pod postacią przerzutów do wątroby i do otrzewnej. Obecnie, leczeniem z wyboru, miejscowo zaawansowanych, nieresekcyjnych lub przerzutowych GIST jest zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych m.in. imatynibu. GIST stanowią grupę nowotworów o różnych cechach morfologiczno-patologicznych oraz molekularnych i różnym przebiegu klinicznym, dlatego ich przebieg biologiczny jest trudny do określenia. Niemniej, dysponujemy obecnie 5 klasyfikacjami, które oceniają ryzyko nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym. Celem pracy jest analiza czynników rokowniczych w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby oraz przeżyć całkowitych, jak również porównanie wiarygodności klinicznej opracowanych dotychczas klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu z próbą przedstawienia nowej klasyfikacji uwzględniającej genotyp pierwotnego GIST.

Materiał i metody: Materiał stanowiła grupa 697 chorych na pierwotny GIST leczonych z intencją wyleczenia, zgromadzona prospektywnie w ramach rejestru klinicznego GIST prowadzonego w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich Kości Czerniaków COI. Wszystkich chorych sklasyfikowano na podstawie 5 istniejących klasyfikacji ryzyka nawrotu.

Przeprowadzono analizę jedno- i wieloczynnikową dla takich parametrów jak czas wolny od nawrotu choroby (DFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS). Oceniono zależność w/w parametrów od takich czynników jak: płeć, wiek, lokalizacja, status mutacji w guzie pierwotnym, wielkość guza pierwotnego, liczba mitoz /50HPF, marginesy chirurgiczne oraz pęknięcie guza. Kolejna analiza dotyczyła porównania dokładności istniejących klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu. Analizy dokonano za pomocą krzywych ROC oraz zaproponowano nowy model klasyfikacyjny z uwzględnieniem analizy mutacji, jak również takich czynników jak płeć i wiek dla wybranych istniejących już modeli oceny ryzyka nawrotu.

Wyniki: Analiza jednoczynnikowa wykazała istotność statystyczną zmiennych takich jak: płeć męska ($p=0,02$), indeks mitotyczny 5-10/50 HPF i >10/50 HPF

($p < 0,001$), wielkość 5-10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), lokalizacja poza żołądkiem ($p < 0,001$), resekcja R1 ($p < 0,001$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) oraz obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11 obejmującej delecję 557-558 oraz genu *KIT* w eksonie 9 ($p = 0,009$) jako negatywnych czynników prognostycznych mających wpływ na nawrót choroby. Pięcioletnie przeżycia bez nawrotu choroby w badanej grupie wynosiły 57,3 %. Mediana czasu wolnego od nawrotu wyniosła 76 miesięcy. Negatywne czynniki prognostyczne dla przeżyć całkowitych to: wiek < 40 ($p = 0,045$), index mitotyczny 5-10 / 50 i $> 10/50$ HPF ($p < 0,001$), pierwotny rozmiar guza 5-10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), operacja R1 lub pęknięcie guza ($p < 0,001$). Czynniki te potwierdzono również jako statystycznie istotne w analizach wieloczynnikowych. Wszystkie istniejące klasyfikacje ryzyka wykazały wartość prognostyczną do oceny różnic w DFS i OS, nie znaleziono istotnych różnic między poszczególnymi klasyfikacjami oceny ryzyka nawrotu. Ponadto poprawiono wiarygodność wszystkich tych klasyfikacji, dodając płeć/wiek i status mutacji. Wartość dodana statusu mutacji dla lepszej oceny ryzyka była najbardziej znacząca, gdy zastosowano ją w grupach pośredniego ryzyka według różnych klasyfikacji ($p < 0,01$).

Wnioski: Wszystkie obecnie stosowane klasyfikacje oceny ryzyka nawrotu GIST pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu. Mutacje obejmujące delecje (557-558) w eksonie 11 genu *KIT* są najczęściej obecne w grupie o wysokim ryzyku nawrotu, co powinno warunkować podjęcie leczenia uzupełniającego. Chorzy u których potwierdzono obecność mutacji w eksonie 18 genu *PDGFRA* oraz u których stwierdzono wariant wild-type nie powinni otrzymywać leczenia uzupełniającego, gdyż obecność tych wariantów molekularnych ma korzystne działanie rokownicze. Wiarygodność istniejących klasyfikacji do oceny ryzyka nawrotu choroby po resekcji GIST można poprawić, dodając status mutacji, szczególnie w grupach o pośrednim ryzyku nawrotu, co powinno ułatwić podjęcie decyzji terapeutycznych w kontekście leczenia uzupełniającego, ale również leczenia choroby zaawansowanej i/lub przerzutowej.