

Chirurgická léčba gastrointestinálních stromálních nádorů

Martin Oliverius¹, Martin Varga¹, Eva Honsová²

¹Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

²Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jsou nejčastějším mezenchymálním nádorem trávicího traktu s incidencí kolem 7–19 případů na 1 milion. Vyskytují se v celém zažívacím traktu, s predilekční lokalizací v žaludku (65 %), tenkém střevě (25 %), tlustém střevě a konečníku (5–10 %) a výjimečně v jícnu a jiných lokalizacích (5 %). Incidence v České republice není přesně známa, ale odhaduje se na 300–350 nových případů za rok. Jejich léčba je primárně chirurgická. Na rozdíl od zhoubných epiteliálních nádorů GIT, které mají vysokou tendenci k metastazování a vyžadují kromě radikálního odstranění i velmi radikální spádovou lymfadenektomii, chirurgická léčba GIST je ve většině případů omezena na radikální odstranění nádoru do zdravé tkáně. Rozsáhlá ložiska někdy vyžadují multiorgánové resekce, ale základní podmínkou úspěchu je jejich odstranění bez porušení celistvosti. Způsoby chirurgické léčby jsou dány zkušenostmi pracoviště a zahrnují jak klasický otevřený přístup, tak stále častěji používané miniinvasive laparoskopické metody. Prognóza onemocnění se odvíjí od radicality operace a maligního potenciálu, který je dán velikostí nádoru a mitotickým indexem. Adjuvantní léčba GIST je v kompetenci specializovaného onkologického oddělení a ve většině případů spočívá v podávání molekulárně cílené biologické terapie. Zavedení cílené biologické léčby v podobě imatinib mesylátu představuje obrovský pokrok s dramatickým zlepšením výsledků přežívání i pokročilých a metastatických forem onemocnění. V současné době jsou k dispozici i další tyrozinkinázové inhibitory jako sunitinib malát, sorafenib, nilotinib, masitinib aj. Ačkoli jsou silné indicie proto, že by neoadjuvantní léčba mohla mít přínos v léčbě pokročilých stadií GIST, k dispozici zatím nejsou „evidence based“ údaje, které by opravňovaly její použití. V současné době probíhají v Německu a Kanadě studie fáze 2., které na tyto otázky přinesou odpověď.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální nádory, chirurgická léčba, chemoterapie, imatinib, tyrozinkinázové inhibitory, biologická léčba, gastrointestinální mezenchymální nádor.

Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common gastrointestinal mesenchymal tumours with an incidence of about 7–19 cases per one million population. They occur in the whole gastrointestinal tract; the predilection sites include the stomach (65 %), small intestine (25 %), large intestine and rectum (5–10 %) and rarely the oesophagus and other sites (5 %). The incidence in the Czech Republic is not exactly known but it is estimated to be 300–350 new cases per year. The treatment is primarily surgical. Unlike malignant epithelial GIT tumours that are very likely to metastasize and require, in addition to being removed radically, a very radical sentinel lymphadenectomy, the surgical treatment for GIST is mostly restricted to radical resection of the tumour from healthy tissue. Extensive foci sometimes require multiorgan resection but success is mainly determined by their removal without disrupting integrity. The methods of surgical treatment depend on the experience of the workplace and include both the classic open approach technique as well as the more increasingly used mini-invasive laparoscopic procedures. The disease prognosis depends on the radicality of surgery and the malignant potential which is determined by the size of the tumour and mitotic index. Adjuvant treatment for GIST is provided by a specialized oncological centre and, in most cases, consists in administering molecular-targeted biological therapy. The introduction of targeted biological therapy using imatinib mesylate represents a tremendous progress with a dramatic improvement in survival outcomes for both advanced and metastatic forms of the disease. Currently, other tyrosine kinase inhibitors, such as sunitinib malate, sorafenib, nilotinib or masitinib, are available. Although there are strong suggestions that neoadjuvant therapy might be beneficial in treating advanced stages of GIST, no evidence-based data are available to date that would warrant its use. At present, phase II trials are under way in Germany and Canada that will resolve these issues.

Key words: gastrointestinal stromal tumours, surgical treatment, chemotherapy, imatinib, tyrosine kinase inhibitors, biological therapy, gastrointestinal mesenchymal tumour.

Onkologie 2010; 4(1): 9–12

Úvod

Termín GIST použil poprvé Mazur v roce 1983 pro neepiteliální tumor gastrointestinálního traktu, který neměl imunohistochemické známky Schwannových buněk ani buněk hladkých svalů (1). Gastrointestinální stromální tumory jsou nejčastější mezenchymální nádory trávicího traktu s incidencí kolem 7–19 případů na 1 milion (2).

Vyskytují se od jícnu až po anus a sporadicky také i mimo gastrointestinální trakt (3). Nejčastěji postihují žaludek (65 %), tenké střevo (25 %), tlusté střevo a konečník (5–10 %) a zcela vzácně i jiné lokalizace jako jícen, pankreas, omentum (5 %) (4). Některé GIST jsou více maligní než jiné. Vzhledem k tomu, že v současné době neexistuje spolehlivý marker, který by toto odlišoval, musíme považovat

všechny GIST za potenciálně maligní. Klinické příznaky počátečních stadií jsou necharakteristické a odvíjí se většinou od lokalizace a velikosti nádoru. Nejčastěji se projevují krvácením či útlakem. Diagnostika je založena na zobrazovacích metodách, především CT nebo MR. Velký přínos zejména v diagnostice recidiv má CT/PET. Vzhledem k predilekční lokalizaci v žaludku upřednostňujeme

využití endosonografie. Definitivní diagnóza je založena na histologickém obraze s imunohistochemickým průkazem KIT proteinu, event. PDGFRA, který kóduje transmembránové proteiny zařazené do III. třídy receptorových tyrozin kináz (5). Léčba je primárně chirurgická a jako jediná dává naději na vyléčení. Základním principem léčby je radikální odstranění nádoru do zdravé tkáně bez narušení jeho povrchu. Radikální lymfadenektomie na rozdíl od epitelových nádorů nejsou standardem léčby. Podle radikality operace (R0 či R1, R2 resekce), velikosti nádoru a mitotického indexu je indikována adjuvantní léčba onkologická. Základem této léčby je dnes imatinib mesylát. U lokálně pokročilých a metastatických nádorů je primární léčba onkologická. Neoadjuvantní terapie zatím není standardem. Prognóza pacientů u malých nádorů s nízkým a středním rizikem po radikální resekci je výborná. Metastatické nádory, nádory s vysokým rizikem a nemocní po neradikální operaci mají naproti tomu pětileté přežívání od 0–30% (6).

Definice, incidence a epidemiologie GIST

Gastrointestinální stromální nádory byly jako nosologická jednotka definovány až v roce 1983 Mazurem a Clarkem. Do této doby většina nádorů spadala pod definice leiomyom, leiomyosarkomů apod. Jde o nejčastější mezenchymální nádor vyskytující se predilekčně v gastrointestinálním traktu, ačkoli jsou popisovány vzácné lokalizace v retroperitoneu či vagině. Jejich původ se předpokládá v kmenových buňkách, které se diferencují směrem k Cajalovým intersticiálním buňkám, které představují jakýsi střevní pacemaker regulující peristaltiku. Ale i tato teorie je v některých pracích zpochybňována.

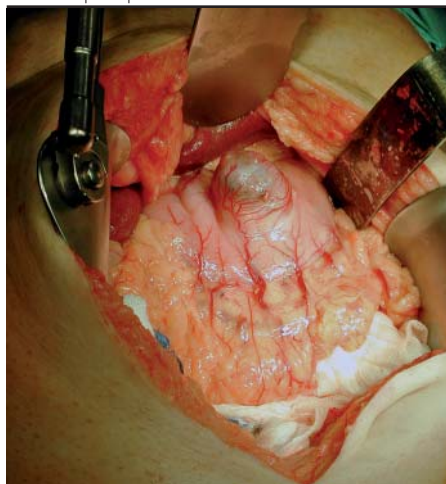
Incidence a epidemiologie není přesně známa, ale odhaduje se na 7–19 případů na milion obyvatel (7, 8). Předpokládaná incidence v České republice se pohybuje mezi 300–350 případy ročně. Vzhledem k nepřesné definici a klasifikaci nádoru nelze incidenci přesně určit (9). Podíl mužů a žen je přibližně stejný s mírnou prevalencí pro mužskou populaci (10). Nádor postihuje převážně dospělou populaci, ačkoli existují kazuistická sdělení o jeho výskytu v dětském věku.

Převážná většina nádorů je lokalizována v žaludku, následuje tenké střevo, tlusté střevo a konečník (11). Lokalizace v retroperitoneu (včetně např. postižení slinivky) či jiných orgánů (vagina) jsou vzácné.

Klinické projevy

Většina malých nádorů, které mají největší naději na vyléčení, je zcela asymptomatických a je

Obrázek 1. Náhodný nález GIST na přední stěně žaludku při operaci



často náhodným nálezem při operaci či vyšetření z jiných příčin (obrázek 1). Větší nádory se projevují v závislosti na své lokalizaci. Nejčastějším příznakem bývá krvácení, případně tlakové obtíže. Krvácení je důsledkem tlakové eroze méně často prorůstání nádoru do slizničních vrstev. Projevuje se typickým obrazem náhlé příhody břišní s hematemézou a melénou (12). Tlakové obtíže se prezentují u větších nádorů. Bohužel až padesát procent nemocných se prezentuje až v době metastatického postižení. Nejčastější lokalizací metastáz jsou játra nebo plíce.

Diagnostika GIST

Gastrointestinální stromální nádory se prezentují ve většině případů jako exofyticky rostoucí masa nádorové tkáně s relativně dobrým ohraničením, někdy s vytvořenou pseudokapsulou. Vzhledem k tendenci ke krvácení může být jejich vzhled modifikován prokrvácením, nekrotickými či jizevnatými změnami. V případě postižení GIT zejména žaludku je až v polovině případů přítomna ulcerace (obrázek 2). Ultrazvukové vyšetření má pro časný záchyt léze limitovaný přínos, nicméně zachytí většinu velkých nádorů a je citlivé v diagnostice jaterních metastáz. Pro topografickou diagnostiku je rozhodující CT nebo magnetická rezonance. Obě vyšetření jsou navíc nezbytná pro stanovení stagingu onemocnění. Vzhledem k vysoké metabolické aktivitě nádoru je nejcitlivější CT/PET s vysokou senzitivitou pro případné metastatické postižení (13). Dvě třetiny nádorů jsou lokalizovány do horní části GIT. Dle našich zkušeností je pro diagnostiku vysoce přínosné endosonografické vyšetření doplněné o biopsii (FNAB- fine needle aspiration biopsy). Její efektivita byla potvrzena v několika studiích s přesností 80–85% (14). Oproti tomu perkutánní biopsie není doporučo-

Obrázek 2. Mnohočetné krvácející povrchové ulcerace – GIST žaludku

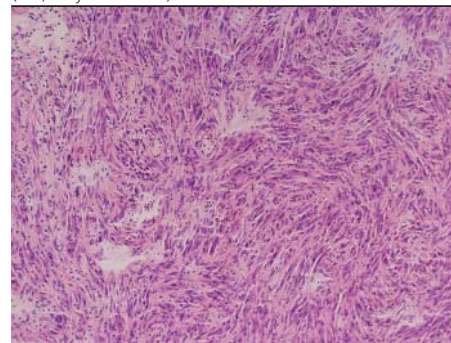


vána pro vysoké nebezpečí diseminace nádoru (15). Diferenciální diagnostika spočívá v odlišení od velkého množství nádorů gastrointestinálního traktu a přesné určení není vždy jednoduché. Z praktického hlediska je nutné odlišit zejména epitelové zhoubné nádory, které vyžadují z pohledu chirurgické léčby jiný přístup spočívající v rozsáhlé lymfadenektomii spádové oblasti.

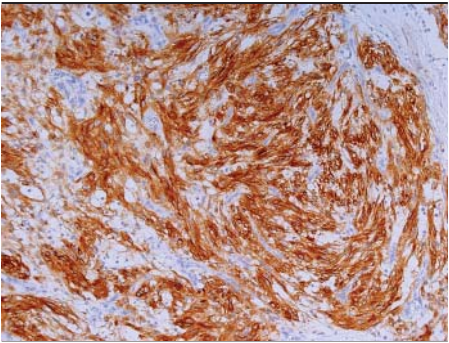
Histopatologie a prognostické faktory

V histologickém obraze se nádory projevují jako vřetenobuněčný 70%, epiteloidní 20% nebo smíšený typ 10% (obrázek 3). Základem diagnostiky těchto nádorů je imunohistochemický průkaz KIT proteinu (CD 117) viz obrázek 4 (16), případně mutace genu PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alpha) (17). Nicméně heterogenita celé skupiny stoprocentně nevylučuje nepřítomnost těchto znaků, a proto může být diagnóza stanovena také „per exclusionem“ po vyloučení ostatních nádorů (18). Pro praxi jsou podstatné histopatologické prognostické faktory, které jsou dané velikostí nádoru a mitotickou aktivitou na padesát rozlišovacích polí (HPF – high power

Obrázek 3. Histopatologická diagnóza GISTu: vřetenobuněčný tumor z relativně uniformních elementů, s minimálními stromálními změnami (HE, objektiv 10x)



Obrázek 4. Histopatologická diagnóza GISTu: imunohistochemický průkaz CD117 difúzně pozitivní v nádorových buňkách (CD117, objektiv 20x)



fields). Tyto příznaky rozdělují nádory do čtyř základních skupin viz tabulka 1. Jako další prognostický faktor je uváděna lokalizace nádoru, kdy GIST žaludku mají lepší prognózu než nádory střevní a jiných lokalizací (19, 20).

Léčba GIST

Primární léčba je chirurgická. Jako jediná dává naději na úplné vyléčení případně prodloužení bezpříznakového období (20, 21). V praxi lze rozeznávat dvě situace. Léčba lokalizovaného onemocnění a léčba pokročilého či metastatického onemocnění.

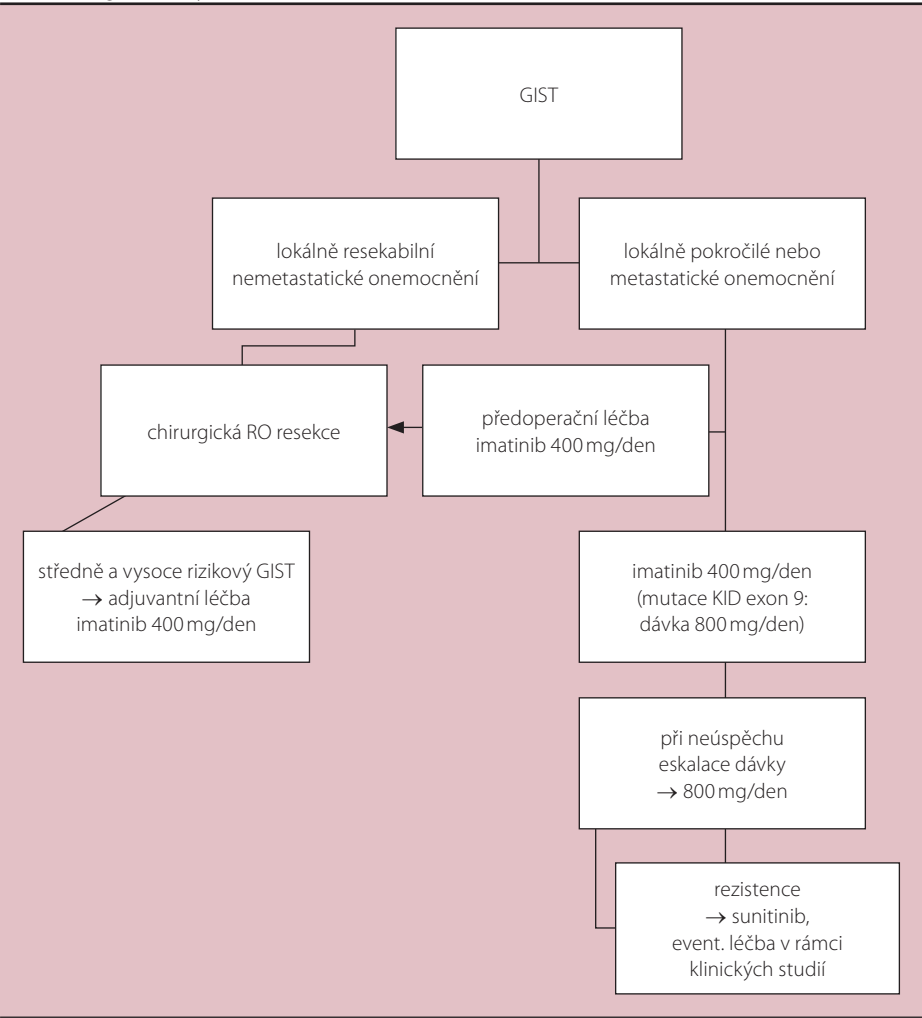
Lokalizované onemocnění

Léčba spočívá v radikálním odstranění celého nádoru bez narušení jeho kontinuity do zdravé tkáně. Přesná definice minimálního okraje zdravé tkáně pro definici R0 resekce, jak ji známe např. v chirurgii karcinomu kolorekta či hepatobiliární chirurgii, není známa. Obecně se doporučuje odstranění nádoru do zdravé tkáně bez porušení jeho celistvosti. Extenzivní resekce ani rozsáhlejší lymfadenektomie nejsou indikovány ani u pokročilých stadií onemocnění vzhledem k nízkému výskytu metastáz ve spádových uzlinách (22). Způsoby chirurgické resekce jsou dány možnostmi a zkušenostmi daného pracoviště. V poslední době se stále více uplatňuje podíl miniinvasivní chirurgie na léčbě těchto nádorů (23). Hlavní zásada laparoskopické, ale i otevřené metody spočívá v „non-touch technic“, tj. snaha o minimální kontakt s vlastním nádorem. To platí zejména v případě laparoskopie, kdy je nezbytné uchopit tkáň grasperem v dostatečné vzdálenosti od vlastního nádoru tak, aby se zamezilo jeho traumatizaci a především ruptuře s následnou diseminací (24, 25). Miniinvasivní přístup nachází místo i u akutních stavů, jako je krvácení či obstrukce (26). Nicméně i u R0 operovaných pacientů dochází k recidivě onemocnění ve 40–90 % (27).

Tabulka 1. Prognostické faktory GIST v závislosti na velikosti a mitotické aktivitě nádoru

Kategorie rizika malignity	Velikost nádoru	HPF (počet mitóz/50 HPF)
Velmi nízké riziko	< 2 cm	< 5
Nízké riziko	2–5 cm	< 5
Střední riziko	< 5 cm	6–10
Vysoké riziko	> 5 cm	> 5

Graf 1. Diagram léčby GIST



Primárně neresekabilní nebo metastatické onemocnění

Téměř polovina nemocných je diagnostikována s pokročilým nádorem nebo přítomnými metastázami. Chirurgická intervence nachází uplatnění pouze v akutních případech krvácení, perforace nádoru nebo symptomů způsobených obstrukcí. Ve většině případů ji považujeme za paliativní s vysokým počtem recidiv. V japonské studii, do které bylo zařazeno 18 pacientů, kteří podstoupili resekci jater pro metastázy GIST, došlo k recidivě u 94 % nemocných (28). Resekce metastatického onemocnění není všeobecně akceptována a dle doporučení ESMO zůstává v oblasti klinického experimentu (29). Jsou však práce, které dokumentují přínos této léčby u recidivujícího

onemocnění po absolvování adjuvantní cílené biologické terapie (30).

Léčba onkologická

Jako u většiny mezenchymálních tumorů je klasická chemoterapie nebo radioterapie málo účinná. Objev tyrozinkinázového receptoru c-KIT (CD117) a mutace genu PDGFRA vytvořily podmínky pro výzkum v oblasti cílené biologické léčby. Zavedení protein kinázového inhibitoru imatinib mesylátu (Gleevec®, Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland) do léčby GIST na přelomu století znamenalo zásadní přelom v prognóze pacientů (31). Účinnost této léčby v adjuvantní a paliativní léčbě byla dokladována desítkami dobře dokumentovaných studií fáze I–III (32–34). Léčebné režimy

ve standardním dávkování 400–800 mg/den vedou až k trojnásobnému prodloužení přežívání. U pacientů s primární rezistencí na imatinib (10 %) nebo u sekundárně vzniklé rezistence (67 %) jsou indikovány další léky ze skupiny cílené biologické léčby zaměřené na různé receptory (FLT3; VEGFR 1, 2, 3; PDGFR alfa a beta; KIT; p38 alfa), jako je sunitinib (Sutent®, Pfizer, Inc., La Jolla, CA, USA), sorafenib (Nexavar®, Bayer Pharmaceuticals, West Haven, CT, USA) (35). Další paleta těchto léků je ve stadiu vývoje či klinického zkoušení. Indikaci k léčbě a zvolení vhodného režimu provádí a v našich poměrech indikuje onkolog v rámci Komplexního onkologického centra. Podrobnější informace přesahují rozsah tohoto sdělení.

Velká účinnost biologické léčby v adjuvantní a paliativní léčbě vyvolává pochopitelně otázku, zda by neměla být indikována v neoadjuvantní terapii lokálně pokročilých nádorů. Některé práce prokázaly, že u pokročilého nebo metastatického onemocnění měla resekce předcházená léčbou tyrozin-kinázovým inhibitorem vliv na četnost recidiv a celkové přežití pacientů (36, 37). Na základě doporučení ESMO je neoadjuvantní terapie imatinibem indikována u pacientů, kde resekce s negativním okrajem není možná nebo je příliš mutilující. Nicméně v našich poměrech tento postup zatím není standardem.

Doporučený algoritmus léčby GIST shrnuje graf 1.

Závěr

Gastrointestinální stromální nádory jsou nesourodou skupinou mezenchymálních novotvarů s různým stupněm malignity. I přes rozsáhlé znalosti na úrovni subcelulární biologie dosud nelze zcela spolehlivě předpovědět jejich chování z hlediska odpovědi na léčbu a metastatického potenciálu. Chirurgická léčba nadále zůstává první metodou volby u nemetastatického onemocnění. Zavedení cílené biologické terapie představuje zásadní zlom v prognóze nemocných. Vývoj nových léků a výsledky současně probíhajících studií pravděpodobně přinesou změny dosavadních algoritmů léčby.

Literatura

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(6): 507–519.
2. Mucciariini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007; 7: 230.
3. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smo-

oth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(9): 1109–1118.

4. Papaetis GS, Syrigos KN. Targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors: current status and future perspectives. *Cancer Metastasis Rev Mar*; 29(1): 151–170.

5. Daum O, Vaněček T, Šíma R, Michal M. Gastrointestinální stromální tumor: současný pohled. *Klinická Onkologie* 2006; 19(4): 203–211.

6. Stamatakis M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 61.

7. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. 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): 821–829.

8. Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS* 2006; 114(3): 192–200.

9. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 162–168.

10. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: its incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci* 2005; 20(6): 977–984.

11. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(10): 1466–1478.

12. Třeška V, Ludvíková M, Šimánek V. Stromální nádor tenkého střeva – příčina masivního gastrointestinálního krvácení. *Rozhl Chir* 2001; 80(3).

13. Basu S, Mohandas KM, Peshwe H, Asopa R, Vyawahare M. FDG-PET and PET/CT in the clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *Nucl Med Commun* 2008; 29(12): 1026–1039.

14. 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* 2000; 231(1): 51–58.

15. Jamali FR, Darwiche SS, El-Kinge N, Tawil A, Soweid AM. Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy. *Oncologist* 2007; 12(4): 438–442.

16. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11(8): 728–734.

17. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shimomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125(3): 660–667.

18. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12(1): 44–56.

19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(2): 70–83.

20. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) --update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(Suppl 2): S1–29; quiz S30.

21. Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2009; 96(6): 567–578.

22. van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104(9): 1781–1788.

23. Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, Sing RF, Pratt BL, Answini GA, et al. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2002; 16(5): 803–807.

24. Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M, et al. Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surgery* 2009 Dec 11.

25. Sokolich J, Galanopoulos C, Dunn E, Linder JD, Jeyarajah DR. Expanding the indications for laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *JSL* 2009; 13(2): 165–169.

26. Alam I, Kheradmand F, Alam S, Jamil A, Wilson I, Hurley M. Laparoscopic management of acutely presenting gastrointestinal stromal tumors: a study of 9 cases and review of literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17(5): 626–633.

27. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer* 2003; 107(2): 171–176.

28. Nunobe S, Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Kosuge T. Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(6): 338–341.

29. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): 64–67.

30. Schurr P, Kohrs D, Reichelt U, Kaifi J, Vashist Y, Bachmann K, et al. Repeated surgery improves survival in recurrent gastrointestinal stromal tumors: a retrospective analysis of 144 patients. *Dig Surg* 2009; 26(3): 229–235.

31. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1052–1056.

32. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8(10): 3034–3038.

33. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358(9291): 1421–1423.

34. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9440): 1127–1134.

35. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544): 1329–1338.

36. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24(15): 2325–2331.

37. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245(3): 347–352.

MUDr. Martin Oliverius

Klinika transplantační chirurgie IKEM
Videňská 1 958/9, 140 00 Praha 4
martin.oliverius@ikem.cz