

- in a tertiary care center in Thailand: a 4-year study. *Clin Infect Dis* 2007;45:704–11.
114. *Seto WH, Ching TY, Chu YB, Fielding F.* Brief report: reduction in the frequency of needle recapping by effective education: a need for conceptual alteration. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:194–6.
 115. *Cromer AL, Hutsell SO, Latham SC i sur.* Impact of implementing a method of feedback and accountability related to contact precautions compliance. *Am J Infect Control* 2004;32:451–5.
 116. *Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR i sur.* Effect of handwashing on child health: A randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:225–33.
 117. *Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, McCann RM, Brower CA, Hall WJ.* Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:200–5.
 118. *Gould D, Gammon J, Donnelly M i sur.* Improving hand hygiene in community healthcare settings: the impact of research and clinical collaboration. *J Clin Nurs* 2000;9:95–102.
 119. *Bowen A, Ma H, Ou J i sur.* A cluster-randomized controlled trial evaluating the effect of a handwashing-promotion program in Chinese primary schools. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:1166–73.
 120. *Pittet D, Boyce JM.* Revolutionising hand hygiene in health-care settings: guidelines revisited. *Lancet Infect Dis* 2003;3:269–70.
 121. *Seto WH, Ching TY, Chu YB, Ng SH, Ong SG.* Evaluation of staff compliance with »influencing« tactics in relation to infection control policy implementation. *J Hosp Infect* 1990;15:157–66.
 122. *Wachter RM, Pronovost PJ.* The 100,000 Lives Campaign: a scientific and policy review. *Joint Commission J Qual Patient Safety* 2006;32:621–7.
 123. *Anonimno.* Patient safety alert 04: clean hands help to save lives. London, National Patient Safety Agency, 2004 (<http://www.npsa.nhs.uk/cleanyourhands/>, accessed 26 February 2009).
 124. *Donabedian A.* An introduction to quality assurance in health care. Oxford: Oxford University Press; 2003.
 125. *McVey D, Stapleton J.* Can anti-smoking television advertising affect smoking behaviour? controlled trial of the Health Education Authority for England's anti-smoking TV campaign. *Tob Control* 2000;9:273–82.
 126. *Seto WH, Ching PT, Fung JP, Fielding R.* The role of communication in the alteration of patient-care practices in hospital – a prospective study. *J Hosp Infect* 1989;14:29–37.
 127. *Seto WH.* Staff compliance with infection control practices: application of behavioural sciences. *J Hosp Inf* 1995;30(Suppl.):107–15.
 128. *Seto WH.* Training the work force – models for effective education in infection control. *J Hosp Inf* 1995;30(Suppl.):241–7.
 129. *Seto WH, Ching TY, Yuen KY, Chu YB, Seto WL.* The enhancement of infection control in-service education by ward opinion leaders. *Am J Inf Contr* 1991;19:86–91.
 130. *Ching TY, Seto WH.* Evaluating the efficacy of the infection control liaison nurse in the hospital. *J Advanc Nurs* 1990;15:1128–31.
 131. *Miyachi H, Furuya H, Umezawa K i sur.* Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by stepwise implementation of preventive strategies in a university hospital: impact of a link-nurse system on the basis of multidisciplinary approaches. *Am J Infect Control* 2007;35:115–21.
 132. *Pessoa-Silva CL, Hugonnet S, Pfister R i sur.* Reduction of health care associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. *Pediatrics* 2007;120:e382–390.
 133. *Won SP, Chou HC, Hsieh WS i sur.* Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:742–6.
 134. *Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N.* Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005;33:392–7.

PRIJEDLOG POSTUPNIKA ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE OBOLJELIH OD GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA

CONSENSUS GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

NADAN RUSTEMOVIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, BORISLAV BELEV,
BRANKA PETRIČEVIĆ, MATE ŠKEGRO, EMIL KINDA, GORAN AUGUSTIN, IRENA HRSTIĆ,
RAJKO OSTOJIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Gastrointestinalni stromalni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Postupnici; Hrvatska

Sažetak. Gastrointestinalni stromalni tumori najčešći su mezenhimalni tumori probavnog trakta. Klinički su uglavnom asimptomatski. Najčešće se slučajno otkrivaju prilikom endoskopskih i radioloških pregleda. Oko 80% GIST-ova pokazuje KIT (CD 117-antigen) gensku mutaciju većinom na lokaciji eksona 11, a rjeđe na eksonima 9, 13 ili 17, što rezultira nekontroliranim KIT-signalima. Saznanja o ovim mutacijama omogućila su razvoj efikasne sistemske terapije koja djeluje po tipu inhibicije aktivnosti receptora tirozin kinaze, a prototip joj je imatinib mesilat. S ciljem da se u Hrvatskoj osigura standardizirani pristup racionalnom i efikasnom dijagnostičkom postupku te liječenju organiziran je multidisciplinarni sastanak. Rezultati sastanka prikazani su u tekstu koji slijedi.

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; dr. sc. Irena Hrستیć, dr. med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Borislav Belev, dr. med.; dr. sc. Branka Petričević, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.), **Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mate

Škegro, dr. med.), **Zavod za gastrointestinalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (Emil Kinda, dr. med.; dr. sc. Goran Augustin, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Rustemović, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: nadan.rustemovic@zg.t-com.hr

Primljeno 9. veljače 2011., prihvaćeno 23. veljače 2011.

Descriptors: Gastrointestinal stromal tumors – diagnosis, pathology, therapy; Algorithms; Croatia

Summary. Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors in gastrointestinal tract. They are often asymptomatic and discovered incidentally during endoscopic or barium studies. About 80% GISTs have a KIT (CD 117 antigen) gene mutation. Most affect exon 11, less commonly exon 9,13 or 17, that results in uncontrolled KIT signaling. This led to effective systemic therapies in the form of small molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinase such as imatinib mesylate. With the purpose of providing standardized approach to rational and effective diagnostic and treatment algorithm in Croatia, a multidisciplinary session was organized. Results of the session are given in the form of Consensus guidelines.

Liječ Vjesn 2011;133:170–176

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) najčešći su mezenhimalni tumori probavnog trakta. Naziv »GIST« prvi su predložili 1983. godine¹ Mazur i Clark, a podrazumijevali su neepitelne tumore koji su se imunohistokemijski razlikovali od švanoma i nisu histološki nosili karakteristike glatkomišićnih stanica. Pravo podrijetlo tumora ostalo je nejasno do 1998. godine kada su Hirota i suradnici² imunohistokemijskim analizama povezali GIST s Cajalovim intestinalnim stanicama ili njihovim pretečama. Antigen CD 117 dio je KIT transmembranskog receptora tirozin kinaze (RTK) koji je produkt c-kit protoonkogena. U više od 80% GIST-ova postoji mutacija KIT-gena čime nastaju strukturalne promjene KIT-proteina, a u 15-ak% radi se o tzv. divljem tipu (engl. »wild-type«), odnosno oni koji ne nose detektibilne mutacije. U 5–8% KIT-negativnih GIST-ova nađena je mutacija PDGFRA-receptora (engl. »platelet derived growth receptor alfa«).³

Unatoč činjenici da su stromalni tumori najčešći mezenhimalni tumori probavnog sustava oni čine samo 1% ukupnih primarnih tumora probavnog trakta. Tri glavne epidemiološke studije upućuju na godišnju incidenciju GIST-a od 14,5/milijun u jugozapadnoj Švedskoj, 11/milijun na Islandu te 12,7/milijun u Nizozemskoj.⁴⁻⁶ Studija bazirana na SEER Registru (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) pokazuje godišnju incidenciju od 6,8/milijun u razdoblju od 1992. do 2000. godine.⁷ Isti Registar sugerira da je prosječna dob bolesnika u trenutku otkrivanja bolesti 63 godine te da se nešto češće otkriva u muškaraca (55%). Samo 3% GIST-ova otkrije se u dobi prije 21 godine života, dok se u djece nalazi iznimno rijetko.

GIST je klinički najčešće asimptomatski i otkriva se slučajno prilikom endoskopskih i radioloških pretraga. No, u trenutku otkrivanja bolesti 10–25% bolesnika ima metastaze. Najčešće primarno sjelo bolesti su želudac i tanko crijevo. Metastaze su gotovo redovito intraabdominalne (peritoneum, omentum, mezenterij – *per continuitatem*; jetra – hematogeno), dok su ekstraabdominalne izuzetno rijetke. Maligni potencijal varira od niskog (kod slučajno otkrivenih malih tumora) do visokog, poput sarkoma. Prema procjenama NIH-a u ukupnoj populaciji oboljelih od GIST-a njih 44% je visokog, 23,6% srednjeg ili intermedijalnog, dok je njih 32,4% niskog ili vrlo niskog rizika. Dakle, godišnja incidencija »visokorizičnih« malignih GIST-ova iznosi oko 5/milijun.

Ciljevi i način rada

U skladu s povećanim oprezom tijekom dijagnosticiranja, odnosno razvojem sofisticiranih slikovnih i molekularnih tehnika koje će mijenjati dijagnostičke kriterije valja očekivati da će se podaci u registratora za GIST bitno mijenjati u sljedećim godinama. Autori su, uz potporu stručnih društava [Hrvatsko gastroenterološko društvo, Hrvatsko društvo za

internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ), Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a, Hrvatsko društvo za digestivnu kirurgiju HLZ-a te Hrvatsko društvo radiologa HLZ-a] organizirali raspravu s ciljem donošenja prijedloga ovdje prikazanih smjernica za olakšani pristup prepoznavanju, dijagnosticiranju te liječenju i praćenju oboljelih s GIST-om. Radnu skupinu činili su predstavnici navedenih stručnih društava.

Dijagnostički algoritam

Slikovna i endoskopska dijagnostika

Sumnja na GIST postavlja se najčešće rutinskim transabdominalnim ultrazvukom ili gornjom endoskopijom probavnog trakta učinjenim zbog boli u trbuhu, palpabilne tumorske mase ili drugih nespecifičnih simptoma.

Dinamička spiralna kompjutorizirana tomografija (MSCT) široko je dostupna metoda koja uz aplikaciju peroralnog i intravenskog kontrasta s visokom točnošću otkriva tumorsku masu vezanu za crijeva. Nadalje, daje pouzdanu informaciju o eventualnim metastazama. Tipičan prikaz GIST-a ovom metodom je solidna masa unutar ili izvan lumena crijeva koja se jasno opacificira tijekom aplikacije intravenskog kontrasta. U velikih tumora (većih od 10 cm) česte su intratumorske nekroze ili kalcifikacije. MSCT posebno važnu ulogu ima u praćenju učinka liječenja (RECIST, v. kasnije). Uloga **PET CT** je važna jer mu je senzitivnost veća u slučajevima nejasnog primarnog sjela tumora ili pri sumnji na okultne metastaze. U praksi se najčešće rabi u praćenju terapijskog odgovora na inhibitore tirozin kinaze (TKI).

Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) daje vrlo korisne informacije o morfoloiji tumora. GIST se prikazuje kao submukozna tvorba, glatke površine s normalnom crijevnom sluznicom, često s centralnom umbilikacijom ili ulceracijom. Standardne biopsije endoskopskim kliještima najčešće nisu dijagnostičke s obzirom na to da se patološki supstrat nalazi submukozno. Makropartikularna biopsija omčom opasna je zbog rizika od perforacije.

Endoskopski ultrazvuk (Euz) najpouzdanija je metoda za razlikovanje leiomioma od GIST-a ponajprije zbog mogućnosti dobrog razlikovanja slojeva stijenke želuca i početnog dijela dvanaesnika. Leiomiomi potječu iz IV. hipohogenog sloja stijenke gastrointestinalnog trakta (*muscularis propria*), dok GIST polazi iz III. sloja. Benigne submukozne tvorbe jasno su ograničene, promjera do 3 cm te homogene ehostrukture. Značajke koje upućuju na maligni potencijal jesu neravne granice tumora, veličina tumora iznad 3 cm, inhomogena ehostruktura s arealima nekroze te periintestinalna limfadenopatija. Dodatnu informaciju o karakteru tumorskog tkiva daje **Euz elastografija**. Metoda se bazira na činjenici da maligna infiltracija tumore čini tvrdim, nekompresibilnim u odnosu na benigne tvorbe, što se može registrirati kvalitativno takozvanim »elasto scoreom«,

Tablica 1. Kliničke prezentacije koje su korisne u diferencijalnoj dijagnozi GIST-a

Table 1. Clinical presentations helpful in differential diagnosis of GIST

Pristupna kategorija Access category	Karakteristike GIST-a GIST characteristics
Klinička slika /Clinical picture	Podrijetlo iz GI trakta (>95%) /Origin from GI tract (>95%) Veliki tumori rastu između abdominalnih organa /Big tumors grow between abdominal organs Intraabdominalne metastaze česte (jetra) /Frequent intraabdominal metastases (liver) Odsutnost metastaza pluća i limfnih čvorova /Absence of lung and lymph node metastases
Histologija /Histology	Vretenaste, epiteloidne, pleomorfne stanice /Spindle, epithelioid, pleomorphic cells
Imunohistokemija /Immunohistochemistry	KIT (CD 117) pozitivan/positive (~95%) CD 34 pozitivan/positive (~70%) PKC-θ pozitivan (>70%) Desmin negativan/negative (>95%) S-100 negativan/negative (~95%)
Analiza genskih mutacija /Gene mutation analysis	KIT-mutacija detektabilna (~75-85%) /Detectable KIT mutation (~75-85%) PDGFRA-mutacija detektabilna (~5%) /Detectable PDGFRA mutation (~5%)
Terapijski odgovor /Therapeutic response	Kontrola TKI terapijom (~80-90%) /Control with TKI therapy Rijetko odgovor na konvencionalnu kemoterapiju /Rarely response to conventional chemotherapy (~5%)

odnosno kvantitativno histogramom ili »strain ratio scoreom«. Time je EUZ elastografija promovirana u obećavajuću dijagnostičku metodu blisku virtualnoj biopsiji. GIST se elastografski prezentira kao »hard tissue« s visokim »strain ratio«. S druge strane, EUZ omogućava siguran pristup submukoznim tvorbama putem **tankoiglene aspiracijske biopsije** ili »**trucut**« biopsije kojom dobivamo materijal za histološku analizu. U principu bi trebalo izbjegavati transabdominalnu biopsiju zbog mogućeg rasapa tumora u trbušnu šupljinu, što kasnije ima bitne implikacije na terapiju TKI, te preferirati endoskopski pristup. Dijagnostičke dileme prikazane su na tablici 1.

Napomena. Slikovne i endoskopske metode u inicijalnoj dijagnostici moguće je napraviti u svim bolnicama u Hrvatskoj. Za praćenje učinka liječenja preporučuje se kontrolne slikovne metode izvoditi u centrima koji imaju veće iskustvo u praćenju ovih bolesnika s obzirom na specifičnost praćenja (RECIST).

EUZ s punkcijom može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Zagreb, KB Dubrava, KB Sestre milosrdnice, KBC-a Rijeka te OB Zadar.

EUZ elastografija može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Zagreb.

Patohistološka i molekularna dijagnostika

Patohistološka dijagnostika GIST-a temelji se na analizi uzoraka tkiva dobivenih iglom ili tkiva dobivenog kirurškim pristupom. Svrha je osim postavljanja dijagnoze i određivanje prognostičkih čimbenika. Dijagnoza se postavlja preuzimanjem karakterističnih područja tumora u odnosu na dio probavne cijevi u kojoj je tumor smješten (prema sluznici i prema serozi organa) kao što su želudac, tanko ili debelo crijevo, te uzimanjem više preparata iz različitih područja ako se radi o intraabdominalnom tumoru koji nije u vezi s probavnom cijevi. Kod tumora smještenih u probavnoj cijevi treba makroskopski odrediti da li postoji ruptura tumora

Tablica 2. Klasifikacija stadija i određivanje rizika po Fletcheru, NIH, 2002.⁸Table 2. Classification of stages and risk determination according to Fletcher, NIH, 2002⁸

Rizik Risk	Veličina (cm) Size (cm)	Mitoze (VVP) Mitotic count (HPF)
Vrlo nizak rizik /Very low risk	<2	<5/50
Nizak rizik /Low risk	2-5	≤5/50
Srednji rizik /Intermediate risk	≤5 ili 6-10	6-10/50 ili/or ≤5/50
Visok rizik /High risk	>5, >10 ili bilo koja veličina >5, >10 or any size	>5/50 ili/or >10/50

iz stijenke probavne cijevi. Ruptura tumora nastala spontano ili tijekom kirurške disekcije svrstava tumor u visoki rizik od progresije bolesti, što je potpuno neovisan rizični čimbenik.

U histološkom nalazu moraju se opisati **veličina tumora, smještaj i dubina prodora** (prema sluznici i erozija sluznice), te prema dijelovima stijenke šuplje cijevi (debljina zahvaćanja mišićnog sloja ili prodor na serozu), eventualna **prisutnost nekroze** unutar tumora te odrediti **pretežni tip stanica** od kojih je tumor građen. Tri su morfološka tipa očitovanja tumora: vretenaste stanice, epiteloidne stanice ili miješane. Mitoze se broje na 50 polja velikoga vidnog povećanja (VVP) i prikazuju u nalazu kao apsolutni broj. Dodatno se radi imunohistokemijsko bojenje s paletom protutijela koja su važna u algoritmu dijagnostike: CD117 (c-kit), DOG1, SMA, S-100, dezmin, CD34, Ki-67 na temelju čijeg se izričaja postavlja dijagnoza. Tumori vretenaste histologije pokazuju češće ekspresiju CD117, dok su tumori epiteloidne i miješane morfologije češće DOG1-pozitivni. Broj jezgara pozitivnih na Ki-67/100 izbrojenih stanica prikazuje se kao Ki-67-»score«. Za svako protutijelo potrebno je napisati tip pozitiviteta (fokalno ili difuzno).

Što se mora napisati u histološkom nalazu?

Dijagnoza i klasifikacija tumora prema histološkom tipu stanica (vretenaste, epiteloidne, miješane)

Veličina tumora

Smještaj (prodor prema sluznici = nekroza epitela, dubina prodora prema serozi = ruptura)

Broj mitoz/50VVP

Proliferacijski indeks (Ki-67 u%)

c-KIT (fokalno/difuzno pozitivan, negativan, dot-like pozitivan u citoplazmi)

DOG1 (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

CD34 (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

Dezmin (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

SMA (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

S-100 (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

Ki-67 (% pozitivnih jezgara)

Napomena. Sve navedeno može se napraviti u većini patohistoloških laboratorija u Hrvatskoj. U slučaju nemogućnosti imunohistokemijska obrada može se napraviti u Kliničkom zavodu za patologiju KBC Zagreb

U nalazu je, osim navedenoga, tumor potrebno klasificirati prema jednoj od tri prihvaćene sheme na osnovi smještaja i veličine tumora te broju mitoz: klasifikacija

Tablica 3. Klasifikacija stadija i određivanje rizika po Miettinen, NCCN, 2006.⁹Table 3. Classification of stages and risk determination according to Miettinen, NCCN, 2006⁹

Mitose/ 50 VVP Mitotic count/ 50 HPF	Veličina (cm) Size (cm)	Želudac Stomach	Duodenum	Jejunum/ Ileum	Rektum Rectum
≤5	≤2	0	0	0	0
	2–5	1,9%	4,3%	8,3%	8,5%
	5–10	3,6%	24%	34%	57%
	>10	10%	52%	34%	57%
≥5	≤2	–	–	–	54%
	2–5	16%	73%	50%	52%
	5–10	55%	85%	86%	71%
	>10	86%	90%	86%	71%

Tablica 4. Klasifikacija stadija i određivanje rizika po Joensuu, 2008.¹⁰
Table 4. Classification of stages and risk determination according to Joensuu, 2008¹⁰

Mitose/50 VVP Mitotic count /50 HPF	Veličina Size	Mitose/50 VVP Mitotic count /50 HPF	Smještaj tumora Tumor site
Vrlo nizak rizik /Very low risk	<2,0	<5	Bilo koji/Any
Nizak rizik /Low risk	2,1-5,0	<5	Bilo koji/Any
Srednji rizik /Intermediate risk	2,1-5,0	>5	Želudac/Gastric
	<5,0	6-10	Bilo koji/Any
	5,1-10,0	<5	Želudac/Gastric
Visok rizik /High risk	Bilo koja /Any	Bilo koji broj /Any	Ruptura tumora /Tumor rupture
	>10	Bilo koji broj/Any	Bilo koji/Any
	Bilo koja /Any	>10	Bilo koji/Any
	>5,0	>5	Bilo koji/Any
	2,1-5,0	>5	Sve osim želuca /Nongastric
	5,1-10,0	>5	Sve osim želuca /Nongastric

prema Fletcheru (2002), Miettinen (2006) ili Joensuu (2008), tablica 2–4.^{8–10} Ove klasifikacije imaju svrhu u procjeni rizika od recidiva bolesti o čemu posebno ovisi primjena odgovarajućeg liječenja.

Dodatno je GIST potrebno klasificirati na osnovi rezultata molekularne dijagnostike kojom se određuje: c-kit-mutacija na eksonima 9, 11, 13, 17 te PDGFRA-mutacija na eksonima 12, 18, »wild-type«. Ova klasifikacija služi za ocjenu pojave progresije bolesti i procjene terapijskog učinka (tablica 5).

Molekularna dijagnostika

Prikazivanje mutacije c-kit = ekson 9, 11, 13, 17

Prikazivanje mutacije PDGFR = ekson 12, 18

Napomena: Molekularna dijagnostika za ove tumore može se napraviti u Zavodu za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb te u Zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Split

Tablica 5. Molekularna klasifikacija GIST-a
Table 5. Molecular classification of GIST

	Učestalost Incidence	Osjetljivost Sensitivity	Objektivni odgovor Objective response	Progresija bolesti Disease progression
KITE×8	<19%	Da	–	–
KITE×9	10%	Da	34–40%	17%
KITE×11	67%	Da	65–67%	3%
KITE×13	1%	Da	Rr	–
KITE×14	1%	Da	Rr	–
PDGFRA12	1%	Da	Rr	–
PDGFRA14	<1%	Da	–	–
PDGFRA18	5%	D842V No	Rr	D842V
Divlji tip Wild type	12–15%	Da	24–40%	19%

U starijoj literaturi pretpostavljalo se da pacijenti s prisutnom KIT-mutacijom imaju lošiju prognozu od onih s »wild« tipom KIT. Međutim, kasniji napredak u molekularnoj detekciji GIST-a nije istaknuo prisutnost ili odsutnost navedenih mutacija kao bitan negativni prognostički faktor.¹¹ Tumori s mutacijom KIT-gena na eksonu 11 nose veći rizik od razvoja metastaza, ali uglavnom vrlo dobro reagiraju na terapiju imatinibom u odnosu na druge GIST-ove koji imaju mutacije na drugim opisanim lokusima ili su bez mutacija.

Liječenje

U liječenju GIST-a u skladu s ESMO (engl. »European Society for Medical Oncology«) i NCCN (engl. »National Comprehensive Cancer Network«) smjernicama pristupa se multidisciplinarno, u suradnji patologa, kirurga, radiologa i onkologa.^{12,13}

Standardna terapija lokaliziranog GIST-a jest kompletno kirurško odstranjenje tumora, tzv. R0-ekscizija. Ako je izvršena R1-ekscizija, terapijski je izbor reekscizija, ako je ikako moguća. Ako po mišljenju kirurga kirurški zahvat previše mutilira, može se pokušati citoredukcijska kemoterapija. Nakon postizanja maksimalnoga tumorskog odgovora, uobičajeno nakon 6 do 12 mjeseci liječenja potrebno je učiniti kirurški zahvat. PET CT može biti koristan u određivanju terapijskog odgovora u kratkom vremenskom intervalu kako se mogući kirurški zahvat ne bi predugo odgađao.

Radioterapija ima vrlo ograničenu ulogu zbog njihove relativne radiorezistencije. Što se tiče kemoterapije prije pojave imatiniba nije bilo standardne terapije GIST-a. Doksorubicin i ifosfamid, dva vrlo učinkovita kemoterapeutika u liječenju sarkoma, u GIST-u imaju vrlo ograničeno djelovanje uz kratkotrajan terapijski odgovor. Prema retrospektivnim rezultatima MD Anderson centra za rak od 120 bolesnika liječenih takvom kombiniranom terapijom objektivni odgovor postignut je u samo 4 bolesnika (3,3%), a u Mayo klinici u samo 4,8% liječenih.^{14,15}

Imatinib mesilat (Glivec[®]) peroralni je selektivni inhibitor KIT, PDGFRA, ABL i BCR-ABL tirozin kinaza. Od 2000. godine rabi se u liječenju bolesnika s GIST-om. Učinkovitost mu je kasnije potvrđena i u metastatskoj bolesti u kliničkim ispitivanjima faze II, studija B2222 na 147 bolesnika te faze III, EORTC studija na 946 i SWOG S0033 studija na 746 bolesnika.^{16–18} Prema rezultatima navedenih kliničkih ispitivanja kontrola bolesti postignuta je u 85% bolesnika. Ukupno srednje preživljenje, koje je u preimati-

nipskoj eri iznosilo oko 19 mjeseci, povećano je na više od 50 mjeseci. Na ukupno 103 bolesnika primijenjena je viša doza lijeka (800 mg/dan), u oba klinička ispitivanja faze III na ispitanicima s metastatskom bolesti. Povišenjem doze nije zamijećena promjena profila neškodljivosti imatiniba. U 6 ispitanika postignut je djelomičan odgovor, dok je u 21 od njih postignuta stabilizacija bolesti čime ukupna klinička korist iznosi 26%.^{15,18}

Odgovor na terapiju imatinibom korelira s tipom mutacije primarnog tumora. Tumori s KIT-mutacijom na eksonu 11 odgovaraju najbolje na terapiju imatinibom. U njih 70–85% postiže se objektivni, bilo kompletan bilo parcijalni odgovor. U bolesnika s mutacijom na eksonu 9 objektivni odgovor postiže se u njih 25–48%. Terapijski odgovor još je slabiji u bolesnika s mutacijom na eksonu 13 i 17 ili u pojedinaca bez KIT-mutacije. Pojedinci s mutacijom na eksonu 9 imaju značajnu korist od povišenja doze na 800 mg na dan. Većina PDGFRA mutacija osjetljiva je na imatinib osim česte mutacije na eksonu 18 (D824V) koja je *in vitro* rezistentna na imatinib.^{15–19}

U terapiji uznapredovale/metastatske bolesti imatinib je standard liječenja. To se odnosi i na bolesnike s metastatskim tumorom kojima su metastatske promjene kirurški odstranjene. Standardna doza imatiniba je 400 mg na dan. Ako je moguće odrediti mutacije, preporuka je da se u bolesnika s KIT-mutacijom na eksonu 9 liječenje započne s 800 mg na dan. Liječenje se provodi trajno jer je poznato da prekid liječenja dovodi do brze progresije bolesti u svim slučajevima, čak i ako su metastaze kirurški odstranjene.¹⁶ Doza lijeka može se individualno korigirati (snižavati) ovisno o toksičnim nuspojavama. Učinak terapije potrebno je pažljivo pratiti. Eventualni kirurški zahvati u bolesnika s metastatskom bolesti ne smatraju se standardnim postupkom. Standardni je postupak u slučaju progresije tumora povišenje doze na 800 mg na dan.

Procjena odgovora na terapiju podrazumijeva praćenje promjene veličine (promjer) te promjenu karakteristika gustoće tumora MSCT-om ili MR-om te stoga primjena samo RECIST-kriterija nije dostatna.²⁰ PET CT također je visoko osjetljiv u ranom praćenju tumorskog odgovora, osobito u dvojbena slučajevima, kao i procjeni udaljene proširenosti.

Ne postoje jedinstvene smjernice praćenja nakon kompletnoga kirurškog odstranjenja tumora. Za bolesnike niskog rizika MSCT se preporučuje svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina. Nadalje, bolesnike visokog rizika potrebno je češće kontrolirati, što podrazumijeva MSCT svaka 3–4 mjeseca tijekom prve 3 godine, a potom svakih 6 mjeseci, do ukupno 5 godina.

U Hrvatskoj je imatinib odobren samo u liječenju inoperabilnog i/ili metastatskog KIT (CD 117)-pozitivnog GIST-a. Nakon postavljanja dijagnoze standardna doza lijeka je 400 mg na dan, uz praćenje terapijskog odgovora i nuspojava. Liječenje se provodi pod nadzorom onkologa, a odobrava se u kliničkim bolnicama. U slučaju jasne progresije doza se povisuje na 800 mg na dan (2×400 mg) uz redovito praćenje terapijskog odgovora. Trajanje liječenja je sve do progresije bolesti.

Za bolesnike s neoperabilnim/metastatskim GIST-om koji su rezistentni na liječenje, imaju progresiju ili ne podnose imatinib, sunitinib je jedini i provjereni lijek u drugoj liniji liječenja. U SAD-u i EU sunitinib je odobrena standardna terapija druge linije, dok u Hrvatskoj nije, te terapija druge linije ne postoji.

Sunitinib (Sutent®) oralni je višeciljni tirozin kinazni inhibitor: KIT-a, PDGFR α i β , VEGFR 1–3 (engl. »vascular endothelial growth factor receptor«), FLT3 (engl. »FMS-like tyrosin kinase 3 receptor«), RET-a (engl. »glial cell line-derived neurotrophic factor receptor – REarranged during transfection«) i CSF-1R (engl. »macrophage colony-stimulating factor 1 receptor«).²¹ U kliničkom ispitivanju faze III kontroliranom placebom odgovor na terapiju sunitinibom u drugoj liniji liječenja postignut je u 65% bolesnika, njih 7% imalo je parcijalni odgovor, a u njih 58% bolest je stabilizirana.²² Srednje vrijeme do progresije bolesti iznosilo je 27,3 tjedna. Pacijenti s mutacijom KIT-a na eksonu 9 i s tzv. »divljom varijantom« KIT-a imali su veću korist od terapije sunitinibom nego bolesnici s mutacijom na eksonu 11. Rezistencija je i dalje problem liječenja u drugoj liniji, što nije neočekivano s obzirom na to da, slično imatinibu, i sunitinib ima minimalnu učinkovitost prema mutacijama na eksonu 17 KIT-a i eksonu 18 PDGFRA.

Više lijekova novih generacija TKI-a i njihove kombinacije te drugi ciljani lijekovi u raznim su fazama kliničkih ispitivanja za liječenje neoperabilnog ili metastatskog GIST-a nakon rezistencije ili progresije na imatinib, odnosno sunitinib. Lijekovi u ispitivanju jesu: nilotinib (faza III), masitinib (faza III), dasatinib (faza II), sorafenib (faza II), vatalanib (faza II) te kombinacija imatiniba s RAD001 – everolimusom (faza II).^{23,24}

U **adjuvantnom liječenju** GIST-a objavljeni su pozitivni rezultati u ukupno četiri klinička ispitivanja: tri manja faze II i jedno veliko randomizirano ispitivanje faze III.^{25,26} Kliničko ispitivanje faze III (Z9001) na 773 bolesnika pokazalo je da je ukupno preživljenje bez recidiva bolesti nakon godine dana liječenja bilo značajno bolje za ispitanike na imatinibu (97,7%) nego u placeboj grupi (82,3%) čime je rizik od recidiva smanjen za oko 89%. Nadalje, pokazano je da korist od adjuvantnog liječenja imaju bolesnici visokog

Liječenje GIST-a

Multidisciplinarni pristup

Standardna terapija:

- Kompletno kirurško odstranjenje tumora (R0-ekscizija)
- Ako je učinjena R1-ekscizija, preporučuje se ponovna ekscizija ako je moguća

Liječenje inoperabilnog/metastatskog GIST-a:

- Imatinib 400 mg/dan
- Bolesnici s KIT-mutacijom na eksonu 9 (ako je moguće odrediti) = imatinib 800 mg/dan
- Progresija bolesti = povisiti dozu imatiniba na maksimalno 800 mg/dan
- U slučaju primarne rezistencije, nepodnošenja ili progresije na maksimalnu dozu imatiniba započeti sunitinib 50 mg/dan ili kontinuirano 37,5 mg

Adjuvantna terapija (prema NCCN ili ESMO preporukama):

- Bolesnici visokog i srednjeg rizika = imatinib 400 mg/dan tijekom 12 mjeseci
- Ne preporučuje se za bolesnike niskog ili vrlo niskog rizika

Hrvatska:

- imatinib je odobren samo u liječenju inoperabilnog i/ili metastatskog KIT (CD 117)-pozitivnog GIST-a.

Napomena. U Hrvatskoj nije odobreno adjuvantno liječenje niti sunitinib u gore navedenoj indikaciji.

ili eventualno srednjeg rizika, dok je bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom nemaju. Rizik se procjenjuje na temelju već navedenih klasifikacija rizika (tablice 2–4). S obzirom na rizik od povrata bolesti, prema ESMO i NCCN smjernicama, za bolesnike s visokim ili srednjim rizikom savjetuje se adjuvantna primjena imatiniba u dozi od 400 mg na dan tijekom 12 mjeseci. Za bolesnike niskog ili vrlo niskog rizika koji imaju vrlo dobru prognozu ova se terapija ne preporučuje.^{12,13} Adjuvantna terapija GIST-a u Hrvatskoj nije odobrena od HZZO-a te se stoga i ne provodi.

Kirurško liječenje

Kirurško liječenje GIST-a ima svoje specifičnosti s obzirom na to da se ovi tumori zbog više razloga ne ponašaju kao ostali poznati karcinomi:

1. metastaze se najčešće razvijaju u jetri i peritoneumu, vrlo rijetko u lokoregionalnim limfnim čvorovima,
2. GIST tipično pokazuje tendenciju rasta ekstraluminalno prema slobodnoj trbušnoj šupljini, a ne u lumen šupljeg organa,
3. čak i kad se radi o malignoj formi imaju tendenciju da pomiču (dislociraju) okolne organe, ali ih ne infiltriraju,
4. radi se o mekim, fragilnim tumorima koji mogu rupturirati u trbušnu šupljinu za vrijeme kirurškog zahvata sa značajnim rizikom od peritonealne diseminacije.

Cilj kirurškog liječenja je postizanje kompletne makroskopske resekcije tumora s negativnim histološkim rubovima. Najvažnija značajka kirurškog liječenja GIST-a u usporedbi s operativnim liječenjem ostalih gastrointestinalnih adenokarcinoma jest da ne zahtijeva ekstenzivnu limfadenektomiju. Ekstraluminalni rast ovog tumora daje mogućnost za primjenu minimalno invazivnih tehnika u njihovu liječenju.

Prema dostupnim podacima u trenutku postavljanja dijagnoze 50–60% tumora je lokalizirano. U 75% bolesnika s nemetastatskom bolesti moguće je postići kompletno odstranjenje tumora. S obzirom na navedeno kirurško liječenje primarnoga lokaliziranog GIST-a bez obzira na regiju koju zahvaća omogućuje izlječenje u 50% slučajeva. Nasuprot tomu, kod recidiva odnosno primarno metastatskog oblika GIST-a kurativna (R0) resekcija moguća je samo u malom postotku.

Dalje navedene kirurške smjernice u liječenju GIST-a izvedene su:

1. iz podataka dobivenih pretraživanjem literature PubMed od 1998. do 2006. koristeći se ključnim riječima: 'GIST', 'gastrointestinal stromal tumor' i 'surgery'
2. 2010 GIST GOLS (*Global Opinion Leader Summit*), Helsinki, Finska

Jednjak. Kod GIST-a jednjaka preporučuje se lokalna resekcija za male tumore (manje od 2 cm) uz uvjet da je moguće postići resekciju s negativnim rubovima. Veći tumori i oni lokalizirani blizu gastroezofagealnog spoja liječe se ezofagektomijom po Ivor-Lewisovom. Alternativna metoda je operacija Merendino koja uključuje ezofagektomiju s prezevacijom živca vagusa i želuca te interpozicijom vijuge jejunuma. Metoda se pokazala funkcionalno boljom u usporedbi s klasičnom Ivor-Lewisovom ezofagektomijom.

Želudac. Bolesnici s GIST-om želuca rijetko razvijaju lokoregionalni recidiv, što omogućuje ograničenu resekciju želuca s negativnim rubovima. Preporučena udaljenost od ruba tumora je 1–2 cm. Potrebno je pripaziti da se ne dogodi ruptura tumora, što je prognostički ekvivalent kirurški incompletne resekciji. Veličina tumora je najvažniji kriterij

za selekciju kirurškog postupka laparoskopskim ili otvorenim pristupom. Za tumore veće od 10 cm u promjeru preporučuje se otvoreni pristup (laparotomija), koja uključuje postupke:

1. proksimalnu gastrektomiju
2. distalnu gastrektomiju
3. klinastu resekciju.

Za tumore manje od 2 cm laparoskopska klinasta (»wedge«) resekcija sigurna je i onkološki adekvatna jer postoji malen rizik od rupture i peritonealne diseminacije.

Duodenum. Za tumore manje od 1 cm ako su udaljeni 2 cm od Vaterove ampule preporučuje se klinasta resekcija. Segmentalna duodenektomija preporučuje se za tumore veće od 3 cm smještene u D3 i D4-segmentu. Pankreatikoduodenektomija je najbolja opcija za periampularni GIST i velike tumore D1 i D2-segmenta.

Jejunum i ileum. Kod tumora tankog crijeva preporučuje se segmentalna resekcija bez limfadenektomije. Preporučena udaljenost od ruba tumora je 2–3 cm. Tehnički 'teška' resekcija očekuje se kod GIST-a smještenog u području gornjih mezenterijalnih krvnih žila i duodenojejunalnog prijelaza.

Kolon. Bez obzira na lokalizaciju preporučuje se segmentalna kolektomija bez limfadenektomije.

Rektum. Ovisno o smještaju tumora, kao i o udaljenosti tumora od analnog sfinktera indiciran je jedan od ovih kirurških zahvata: abdominoperinealna resekcija rektuma ili anteriorna resekcija rektuma. Ekstenzivnost kirurškog zahvata kod GIST-a rektuma do danas nije definirana s obzirom na to da se u gotovo 40% bolesnika ne postiže kompletna resekcija tumora, što posljedično dovodi do pojave lokoregionalnog recidiva. Za tumore manje od 3 cm alternativna metoda je transanalna ekscizija čiji je nedostatak otežana vizualizacija ekstrarektalne komponente (ekstenzije) tumora. Kod tumora većih od 5 cm alternativno se može rabiti posteriorni transsakralni pristup (Kraske) s klinastom »wedge« resekcijom rektuma koji daje odličnu preglednost bez potrebe za laparotomijom, uz izbjegavanje rizika od urogenitalne disfunkcije koja je moguća nakon totalne mezorektalne ekscizije. Slično, kod žena GIST smješten na prednjoj stijenci rektuma može se ukloniti transvaginalnim pristupom.

Metastatski GIST. Za razliku od primarnih lokalizacija tumora rezultati kirurškog liječenja kod metastatske bolesti su razočarali te je potreban multimodalni pristup. Kirurška resekcija rezidualne bolesti može pridonijeti boljemu tumorskom odgovoru na terapiju TKI, eliminirajući ili prevenirajući razvoj rezistentnih klonova.

Neoadjuvantna terapija. Neoadjuvantna terapija imatinibom bitna je kod bolesnika s tumorom smještenim u gastroezofagealnom prijelazu, periampularnom dijelu duodenuma te niskom rektumu da se postigne smanjenje tumorske mase (»down-sizing«) čime se omogućuje izvođenje manje ekstenzivnog kirurškog zahvata. Dokazano je da neoadjuvantna terapija ne povećava rizik od postoperativnih komplikacija, međutim, tijekom terapije u 14% slučajeva javljaju se komplikacije u smislu krvarenja ili perforacije šupljeg organa koje zahtijevaju hitnu kiruršku intervenciju.

Rizik od povrata bolesti i prognoza

Poznato je da GIST želuca ima znatno bolju prognozu od GIST-a tankog crijeva ili rektuma. Prema procjenama NIH-a u ukupnoj populaciji oboljelih od GIST-a njih 44% je visokog, 23,6% srednjeg ili intermedijalnog, a njih 32,4% niskog je ili vrlo niskog rizika.

Smjernice

Prijedlog hrvatskog postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od GIST-a izradila je radna skupina liječnika, različitih specijalnosti, involviranih u ovu problematiku, uz potporu svojih stručnih društava pri Hrvatskome liječničkom zboru. Prijedlog preporuka donesen je na osnovi suvremenih znanstvenih spoznaja i kliničkog iskustva članova radne skupine te njihovih suradnika. Ideja je da se ostvari djelotvornija i brža dijagnostika GIST-a te standardizira terapijski pristup u svim dijelovima Republike Hrvatske i šire regije. Svrha objavljivanja teksta je poticanje stručne rasprave o ovoj temi prije donošenja definitivnog usuglašenog teksta nacionalnih preporuka.

LITERATURA

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507–9.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y i sur. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–80.
- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 10):280–6.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM i sur. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821–9.
- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289–93.
- Goetsch WG, Bos SD, Breeckveldt-Postma N i sur. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868–72.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162–8.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C i sur. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459–65.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):70–83.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411–9.
- Corless CL, McGreevey L, Haley A i sur. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimetre or less in size. *Am J Pathol* 2002;160:1567–72.
- Casali PG, Jost L, Reichardt P i sur. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Supplement 4):iv64–iv67,doi:10.1093/annonc/mdp131.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma V.2.2010 www.nccn.org
- 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.
- Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors/GIST-The next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80:575–83.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J i sur. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364/9440:1127–34.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i sur. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002;347:472–80.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M i sur. Long-term results from a randomised phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620–5.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD i sur. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626–32.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
- Faivre S, Delbaldo C, Vera K i sur. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25–35.
- Demetri DG, van Oosterrom AT, Garrett CR i sur. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329–38.
- Blay JY. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev* 2010, doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.003.
- Joensuu H, Trent CJ, Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev* 2011;37:75–78.
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR i sur. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumours: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009;373/9669:1097–104.
- Nilsson B, Sjolund K, Kindblom LG i sur. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Br J Cancer* 2007;96:1656–8.

Vijesti News



Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2011. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja, najkasnije **do 31. listopada 2011. godine**, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 120. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 25. veljače 2012. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web- stranici HLZ-a: www.hlz.hr