

Gastrointestinální stromální tumor (GIST): pokroky do roku 2013

Ondřej Daum^{1,2}, Monika Šedivcová²

¹ Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

² Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

SOUHRN

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je v současné době vnímán jako skupina molekulárně geneticky-heterogenních nádorů, které spojuje obdobná morfolgie, imunoexprese proteinu KIT a pravděpodobný původ z tkáňového prekursoru intersticiálních Cajalových buněk. GISTy lze dělit podle imunoexprese beta podjednotky sukcinátdehydrogenázy (SDHB) na SDHB-pozitivní (zahrnující GISTy s mutací KIT, PDGFRA, NF1) a SDHB-deficientní (zahrnující syndrom Carneyho a Stratakisové, Carneyho triás a některé sporadické dětské i adultní GISTy). Jednotlivé molekulární podtypy se od sebe liší jak biologickým chováním, tak odezvou na terapii inhibitory tyrozinkináz, která je indikována v případě metastatického rozsevu nebo v případě nádoru s vysokým rizikem agresivního chování. I přes existenci několika prognostických systémů však dosud není algoritmus indikace pacienta k systémové terapii jednoznačně stanoven. Farmakogenomika slaví úspěchy ve vývoji látek účinných v terapii GISTů primárně rezistentních na imatinib (GISTy se substitucí Asp842Val v exonu 18 genu PDGFRA nebo SDHB-deficientní GISTy), ale i v překonávání sekundární rezistence způsobené sekundární mutací, která může postihovat jak geny kódující receptorové tyrozinkinázy, tak další molekuly v postižené signální kaskádě. Prospektivně se počítá s racionálním molekulárním cílením terapie na základě komplexního molekulárně-genetického vyšetření tumoru. Pro detekci sekundárních mutací, které mohou být přítomné pouze v některých buněčných klonách, lze využít analýzy DNA cirkulující v periferní krvi.

Klíčová slova: GIST – KIT – PDGFRA – SDH – stromální tumor

Gastrointestinal stromal tumor (GIST): Advances in 2013

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are currently regarded as a heterogenous group of tumors sharing common histological appearance, KIT immunopositivity and supposed origin from tissue progenitor cells capable of differentiation into the phenotype of Cajal interstitial cells. GISTs can be divided according to immunorepresentation of the beta subunit of mitochondrial enzyme succinate dehydrogenase (SDHB) to SDHB-positive (encompassing KIT, PDGFRA and NF1 mutated GISTs), and SDHB-deficient GISTs (including Carney-Stratakis syndrome, Carney triad, sporadic pediatric GISTs, and a small subset of sporadic adult GISTs). The individual molecular subtypes differ in biological behavior and in their response to systemic targeted therapy, which is indicated in metastatic GISTs or in tumors with high risk of recurrence. Although several risk-stratification classifications have been developed, strictly defined criteria to identify patients at risk are still lacking. Pharmacogenomics have been successful in designing drugs to overcome not only the primary resistance of GISTs to the action of imatinib (e.g. GISTs with a substitution of Asp842Val in exon 18 PDGFRA or SDHB-deficient GISTs), but also the secondary resistance caused by secondary mutation of a gene encoding either the receptor tyrosine kinase or other molecules involved in the respective signalling cascade. Future directions concentrate on rational molecular targeting for systemic therapy based on complex genetic investigation of the tumor. Peripheral blood is planned to be used as a source of information for genetic events responsible for the secondary resistance of metastatic tumors.

Keywords: GIST – KIT – PDGFRA – SDH – stromal tumor

Cesk Patol 2014; 50(2): 76-80

Vzhledem k tomu, že vyčerpávající shrnutí nejdůležitějších poznatků o molekulární diagnostice GISTu bylo na stránkách tohoto časopisu publikováno před dvěma lety, klade si tento příspěvek za cíl pouze informovat o nových pohledech a objevech, které ovlivnily diagnostiku do konce roku 2013 (1).

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

tel.: +420377402523

fax.: +420377402634

e-mail: DAUM@fnplzen.cz

Za zcela zásadní lze považovat objasnění role mitochondriálního enzymu sukcinátdehydrogenázy v kategorii GISTů bez mutací v genech kódujících receptorové tyrozinkinázy (RTK) KIT a PDGFRA (tzv. *KIT/PDGFRA* wt GISTů). Tento poznatek vedl ke změně klasifikace GISTů, které dnes již nejsou považovány za jeden typ nádoru, ale spíše za skupinu nádorů charakterizovaných podobnou morfolgií, expresí proteinu KIT (ve většině případů) a pravděpodobným původem ze stejného buněčného prekursoru.

Klasifikační změny se promítly i do vývoje nových terapeutických postupů umožňujících systémovou terapii i u tumorů neodpovídajících na dnes již běžnou terapii inhibitory RTK (TKI). I v kategorii „klasických“ GISTů se však dále na základech molekulární genetiky rozvíjejí farmakologické postupy pro překonání primární či sekundární rezistence vůči klasické terapii imatinibem.