

Molekulární diagnostika gastrointestinálních stromálních tumorů ve vztahu k predikci terapeutické odpovědi na cílenou biologickou léčbu

Augustiňáková A., Kodet R.

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Cílená biologická léčba založená na inhibici receptorových tyrosinkináz přinesla průlom v terapii pacientů s metastatickým, recidivujícím nebo inoperabilním gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST). Aktivační mutace genů *KIT* a *PDGFRA*, které kódují příslušné receptorové tyrozinkinázy, jsou jedním z hlavních faktorů maligní transformace stromálních buněk trávicího ústrojí. Přesná lokalizace mutací rovněž určuje odezvu nádoru na cílené terapeutikum. Molekulární diagnostika primárních mutací se v tomto ohledu stává důležitým nástrojem pro určení citlivosti respektive rezistence nádoru na terapii. Význam molekulární analýzy navíc spočívá v detekci sekundárních mutací zodpovědných za získanou rezistenci nádoru k biologické terapii. Mutační analýza v tomto případě umožňuje vysvětlit selhávání terapie a poskytuje příležitost pro volbu alternativní léčby.

Klíčová slova: GIST – receptorové tyrozinkinázy – *KIT* – *PDGFRA* – cílená biologická terapie – molekulární analýza

Gastrointestinal stromal tumor molecular diagnostics in relation to the prediction of a therapeutic response to targeted biological therapy

SUMMARY

Targeted therapy based on the inhibition of the receptor tyrosine kinases has improved the outcome of patients with metastatic, recurrent and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GIST). Activating mutations of *KIT* and *PDGFRA* genes, which code for receptor tyrosine kinases, play an important role in the malignant transformation of stromal cells in the gastrointestinal tract. The response to targeted therapy is associated with the presence and type of mutations. Molecular identification of the primary mutational status became an important tool in predicting the response to therapy (sensitivity/resistance). The identification of secondary mutations occurring in patients treated with targeted therapy may explain the cause of acquired, secondary resistance of GIST. In these cases, mutational analysis represents a tool to explain failure of the therapy and provides a rationale for alternative therapeutic strategies.

Keywords: GIST – receptor tyrosine kinases – *KIT* – *PDGFRA* – targeted therapy – molecular analysis

Cesk Patol 2011; 47(4): 148–152

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) patří mezi nejčastější mezenchymální nádory gastrointestinálního traktu (GIT) (1).

Morfologicky tvoří heterogenní skupinu nádorů, u které se setkáváme s odlišnostmi a rozdíly v rámci jednoho nádoru, stejně jako s odlišnostmi mezi jednotlivými nádory v rámci této skupiny onemocnění. Nádor je nejčastěji složen z vrетенitých buněk (přibližně 70 %). Méně častá je epiteloidní varianta (20 %) s polygonálními buňkami a s relativně uniformními jádry kulatého až oválného tvaru (2). Existují i varianty smíšené (10 %) (3).

GIST mohou vzniknout kdekoli v trávicí trubici od jícnu až po rektum. Jejich nejčastější lokalizací je však žaludek (40–60 %) a tenké střevo (30–40 %). S přítomností nádoru v dalších intraabdominálních orgánech, tj. v jícnu, tlustém střevu, rektu nebo apendixu se setkáváme ojediněle (u méně než 10 % případů) (2,4). Možný, i když vzá-

ný, je výskyt tohoto typu nádoru ve tkáních a orgánech mimo trávicí trakt. Jedná se o tzv. extragastrointestinální stromální tumory (EGIST) lokalizované v mesenteriu, retroperitoneu, v močovém měchýři, žlučniku, játrech, prostatě, vagině, děloze, ale i na plevře.

HISTOPATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA GIST

Histopatologická diagnostika GIST je založena na stanovení charakteristických morfologických a imunofenotypových znaků nádorových buněk. Kromě již zmíněného základního morfologického obrazu je typickým a diagnosticky významným znakem GIST exprese transmembránového proteinu *KIT* (povrchová molekula CD117), který je u GIST detekován přibližně v 95 % (5).

Dalšími diferenciálně diagnosticky hodnotnými vyšetřeními je imunohistochemický průkaz exprese molekuly CD34 (60–70 %) a markerů svalové, případně neuroektodermální, diferenciace, zpravidla hladkosvalového aktinu (30–40 %), proteinu S100 (5 %) a desminu (1–2 %). Pozitivita CD117 je obvykle silná a difúzní, s cytoplazmatickou, membránou nebo perinukleární (bodovou) distribucí. Některé případy CD117 negativních nádorů jsou charakteristicky spojeny s epiteloidní morfologií, lokalizací v žaludku, omentu či v retroperitoneu a s přítomností mutací v genu *PDGFRA* (3).

✉ Adresa pro korespondenci:

Mgr. Alena Augustiňáková
Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
tel: 224 435 622, fax: 224 435 620
e-mail: alena.augustinakova@fnmotol.cz