

# Diagnostika gastrointestinálních stromálních tumorů

Vincent Zoundjiekpon<sup>1</sup>, Ondřej Urban<sup>1,2,3</sup>, Martin Rydlo<sup>2</sup>, Dušan Žiak<sup>4,5</sup>, Přemysl Falt<sup>1</sup>, Eva Kundrátová<sup>1</sup>, Martin Hanousek<sup>1</sup>, Petr Fojtík<sup>1</sup>, Otto Mikolajek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, pracoviště Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava

<sup>2</sup>Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>3</sup>Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>4</sup>Ústav patologie, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>5</sup>Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, pracoviště CGB laboratoř a.s., Ostrava

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jsou nejčastějšími mezenchymálními nádory trávicího traktu, většinou s maligním potenciálem. GIST vycházejí většinou z prekursorů Cajalových buněk, které často prezentují mutace genů KIT či PDGFRA. Dlouho byly GIST špatně diagnostikovatel-né a mylně považovány za leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom nebo schwannom. V současné době, díky rozvoji imunohistochemických metod a objevu tyrozinkinázových receptorů je jejich diagnóza snadnější a přesnější. Současně tvoří GIST samostatnou jednotku submukózních nádorů. Odhadnout přesný výskyt GIST je ale obtížné. Klinické příznaky u pacientů s GIST závisí hlavně na jejich lokalizaci, velikosti a eventuálně přítomnosti metastáz. Terapie a prognóza GIST závisí na správné a časně diagnóze, která by měla být provedena na základě morfologických, endoskopických (endosonografických), histologických, imunochemických dat a molekulární analýzy. Zobrazovací radiologické metody mají stále své místo v diagnostice a sledování GIST. Péče o pacienta s GIST od diagnózy k léčbě je mezioborová. Přes rychlý vývoj a významný pokrok v biologické léčbě inhibitory tyrozinkinázových receptorů zůstává chirurgická radikální resekce nádorů základní a neefektivnější léčbou GIST, hlavně u nádorů s minimálním maligním potenciálem, nebo nádorů symptomatických. Léčba imatinibem nebo sunitinibem je rezervovaná pro pacienty s CD117 pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními GIST. Adjuvantní léčba imatinibem je nedílnou součástí úspěšné biologické léčby některých vybraných gastrointestinálních stromálních nádorů. V případě progresu nádorů při léčbě imatinibem i sunitinibem se nabízí nové inhibitory tyrozinkinázy.

**Klíčová slova:** gastrointestinální stromální tumory, prekursorů Cajalových buněk, KIT (CD117), PDGFRA, chirurgická léčba, biologická léčba, tyrozinkinázové inhibitory, imatinib, sunitinib.

## Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are the most common gastrointestinal mesenchymal tumours, almost always with malignant potential. GIST arise almost always from precursor cells of Cajal, often presenting mutations in the genes KIT or PDGFRA. For a long time were GIST misdiagnosed and mistaken for leiomyoma, leiomyosarcoma, leiomyoblastoma or schwannoma. Nowadays represent GIST an independent unit of submucosal tumours, and their diagnosis is more and more precise because of the development of immunohistochemistry and the discovery of tyrosine kinase receptors. However it is difficult to estimate exactly their incidence. Clinical feature of GIST patients depends mainly on their location, size and the presence of metastases. Treatment and prognosis of GIST depend on their diagnosis due to morphological, endoscopic, histological, immunohistochemical examination and to molecular-genetical analysis. Radiological examinations have still their place in the diagnostic and surveillance of GIST. Management of GIST (from diagnosis to treatment) is cross-sectoral issue. Despite the rapid development and significant progress of the biological treatment by inhibitors of tyrosine kinase receptors, radical surgical resection of GIST remains the primary and most effective treatment for GIST, especially those with little malignant potential or symptomatics. Treatment with imatinib or sunitinib is reserved for patients with CD117 positive unresectable and/or metastatic malignant GIST. Adjuvant treatment with imatinib is an integral part of the successful biological treatments for some well-chosen gastrointestinal stromal tumors. In the case of tumor progression during treatment with imatinib and sunitinib, there is the opportunity to submit new tyrosine kinase inhibitors.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumours, precursor cells of Cajal, KIT (CD117), PDGFRA, management, surgical treatment, biological treatment, tyrosine kinase inhibitors, Imatinib, Sunitinib.

## Definice a obecné poznatky

Současná definice gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST) je složitá a není jednoznačná. Jednoduše je lze definovat jako subepiteliální, mezenchymální nádory vycházející z prekursorů Cajalových buněk, prezentující často mutace genů KIT či PDGFRA (platelet derived growth factor receptor, alpha), které kódují tyrozinkinázové receptory. GIST jsou ne-

epitelové, submukózní nádory (SMT) většinou s maligním potenciálem, tvořené vřetenitými a/nebo epitelioidními buňkami (1).

Dříve nebývaly GIST správně diagnostikovány a byly mylně považovány buď za tumory hladkého svalstva (leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom) nebo za tumory nervového systému (schwannom). Mazur a Clark poprvé v r. 1983 použili termín GIST, kdy GIST považovali

za samostatnou jednotku submukózních tumorů. Definovali je jako neepiteliální stromální tumory, které nevykazují neurogenní ani hladkosvalovou diferenciaci (2). Nová éra GIST přišla v r. 1998, kdy byla Hiroitou imunohistochemicky v nádorových buňkách GIST prokázána pozitivita markeru CD117 (KIT proteinu) (3). Mimořádný zájem o GIST byl vyvolán spektakulárním efektem inhibitoru KIT u pacientky s metastazujícím GIST

Onkologie 2014; 8(6): 249–256

**Tabulka 1.** Riziko progresu GIST v závislosti na lokalizaci nádorů při stejné mitotické aktivitě a velikosti (podle 41, 42)

| Lokalizace                          | Velikost (cm) | Počet mitóz (HPF*) | Riziko progresu (%) |
|-------------------------------------|---------------|--------------------|---------------------|
| Žaludek                             | ≤ 2           | ≤ 5/50             | 0                   |
|                                     |               | > 5/50             | 0                   |
|                                     | > 2 a ≤ 5     | ≤ 5/50             | 1,9                 |
|                                     |               | > 5/50             | 16                  |
|                                     | > 5 a ≤ 10    | ≤ 5/50             | 3,6                 |
|                                     |               | > 5/50             | 55                  |
|                                     | > 10          | ≤ 5/50             | 12                  |
|                                     |               | > 5/50             | 86                  |
| Dvanáctník                          | ≤ 2           | ≤ 5/50             | 0                   |
|                                     |               | > 5/50             | -                   |
|                                     | > 2 a ≤ 5     | ≤ 5/50             | 8,3                 |
|                                     |               | > 5/50             | 50                  |
|                                     | > 5 a ≤ 10    | ≤ 5/50             | 34                  |
|                                     |               | > 5/50             | 86                  |
|                                     | > 10          | ≤ 5/50             | 34                  |
|                                     |               | > 5/50             | 86                  |
| Tenké střevo<br>(lačnick, kyčelník) | ≤ 2           | ≤ 5/50             | 0                   |
|                                     |               | > 5/50             | 50                  |
|                                     | > 2 a ≤ 5     | ≤ 5/50             | 4,3                 |
|                                     |               | > 5/50             | 73                  |
|                                     | > 5 a ≤ 10    | ≤ 5/50             | 24                  |
|                                     |               | > 5/50             | 85                  |
|                                     | > 10          | ≤ 5/50             | 52                  |
|                                     |               | > 5/50             | 90                  |
| Konečník                            | ≤ 2           | ≤ 5/50             | 0                   |
|                                     |               | > 5/50             | 54                  |
|                                     | > 2 a ≤ 5     | ≤ 5/50             | 8,5                 |
|                                     |               | > 5/50             | 52                  |
|                                     | > 5 a ≤ 10    | ≤ 5/50             | 57                  |
|                                     |               | > 5/50             | 71                  |
|                                     | > 10          | ≤ 5/50             | 57                  |
|                                     |               | > 5/50             | 71                  |

\*HPF – velké zvětšení (High Power Field).

v r. 2001 (4). O dva roky později byla popsána mutace PDGFRA u buněk GIST. V poslední dekádě bylo dosaženo úspěchů ve vývoji biologické léčby GIST.

Etiologie GIST není známá. Patogenetický význam mají mutace genu KIT a/nebo PDGFRA, které se vyskytují u více než 90 % GIST (5, 6). Okolo 10 % tvoří divoké „wild type“ GIST, které nevykazují ani KIT ani PDGFRA mutace. I když výskyt GIST je většinou sporadický (více než 95%), existuje i familiární predispozice pro vývoj GIST. Mutace u sporadicky se vyskytujících GIST jsou jen na úrovni DNA nádorových buněk a nejsou přenosné z rodičů na děti. U hereditárních forem GIST se jedná o autozomálně dominantní přenos. Riziko vzniku GIST je větší u některých

hereditárních chorob; například u neurofibromatózy I. typu (Recklinghausenovy choroby) je udáváno riziko vzniku asi v 5–25 % (1, 7).

### Epidemiologie, lokalizace a prognostické faktory GIST

GIST představují cca 60 % mezenchymálních tumorů gastrointestinálního traktu (GIT), tj. reprezentují cca 2–5 % ze všech gastrointestinálních malignit (8).

Incidence GIST není přesně známa, odhaduje se asi na 2 nové případy na 100 000 obyvatel za rok; nepřesnost incidence je dána nepřesnou diagnostikou GIST. Předpokládaná incidence v České republice se pohybuje mezi 300–350 případů ročně (9).

**Obrázek 1a.** Gastroskopický obraz s intaktní sliznicí na povrchu**Obrázek 1b.** Gastroskopický obraz GIST exulcerovaného GIST žaludku

Průměrný věk při stanovení diagnózy GIST se pohybuje mezi 63 a 69 lety a jen zřídka (5–20 %) je GIST diagnostikován ve věkové skupině do 40–45 let, u dětí je mimořádně vzácný. Výskyt u obou pohlaví se neliší. Neexistuje rasová predilekce, ale udává se horší prognostický vývoj u Afroameričanů (5).

Pokud jde o orgánovou lokalizaci, asi 50–60 % GIST se vyskytuje v žaludku, 20–30 % v tenkém střevě, 5–15 % v tlustém střevě a méně než 5 % v jícnu a rektu. Stromální tumory se mohou vyskytovat i mimo zažívací trakt, jedná se o extragastrointestinální stromální tumory – eGIST, které se nejčastěji vyskytují v mezenteriu, omentu (kolem 9 %) (10, 11), dále v retroperitoneu (3 %) a vzácně v pankreatu, žlučniku, močovém měchýři, prostatě a pochvě (11).

Biologické chování GIST je variabilní. Dle stupně rizika se dělí na GIST s velmi nízkým maligním potenciálem, s nízkým rizikem, se středním rizikem a GIST s vysokým rizikem. Extragastrické GIST mají horší prognózu i při menší velikosti (tabulka 1). K určení stupně rizika malignity GIST se používá velikost tumoru (V) a mitotická aktivita (MA) (tabulka 2). Dalšími faktory prognózy GIST je lokalizace nádoru, přítomnost ruptury či peritoneální diseminace nádoru, invaze do sliznice, věk a komorbidita pacienta. Hlavní faktory malignity GIST jsou V > 5 cm, MA > 5 mitóz/50 HPF, přítomnost

**Tabulka 2.** Kritéria určující riziko agresivity GIST (podle 39, 43)

| Stupeň rizika      | Parametry                                                                                                                         |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velmi nízké riziko | $V < 2 \text{ cm}$ a $MA < 5/50\text{HPF}$                                                                                        |
| Nízké riziko       | $2 \text{ cm} \leq V \leq 5 \text{ cm}$ a $MA < 5/50\text{HPF}$                                                                   |
| Střední riziko     | $V < 5 \text{ cm}$ a $MA$ mezi 6 a 10/HPF, nebo $5 \text{ cm} \leq V \leq 10 \text{ cm}$ a $MA < 5/50\text{HPF}$                  |
| Vysoké riziko      | $V > 5 \text{ cm}$ a $MA > 5/50\text{HPF}$ nebo $V > 10 \text{ cm}$ při jakékoliv $MA$ nebo $MA > 10$ při jakékoliv velikosti $V$ |

$V$  = velikost tumoru,  $MA$  = mitotická aktivita tumoru

**Tabulka 3.** Diferenciální diagnostika submukózních tumorů pomocí imunohistochemického vyšetření

|               | cKit     | DOG-1          | CD34       | SMA        | Desmine | pS100     |
|---------------|----------|----------------|------------|------------|---------|-----------|
| GIST          | + (95 %) | + (téměř 100%) | + (60–70%) | + (30–40%) | +/-     | + (5–10%) |
| Leiomyom      | -        |                | -          | -          | +       | -         |
| Leiomyosarkom | -/+      |                | -/+        | +          | +       | -         |
| Schwannom     | -        |                | -/+        | -          | -       | +         |
| Lipom         |          |                |            |            |         |           |
| Malt Lymfom   | -        | -              | -          | -          | -       | -         |
| Adenokarcinom | -        | -              | -          | -          |         |           |

nekrózy, výskyt metastáz, invaze do lymfatických uzlin (LU), celularita a přítomnost eGIST.

Ve více než 50 % mají GIST sklon k recidivám nebo metastazování. GIST metastazují většinou lokálně, do jater (60 %) a do peritonea (20 %). Vzácně metastazují do kostí, plic, pleury, CNS nebo do LU (kromě jícnových GIST, které mohou metastazovat do mediastinálních LU) (11). Po resekci GIST s nízkým rizikem bývá 5leté přežití asi 95 % a 20 % po resekci GIST s vysokým rizikem. V době stanovení diagnózy má skoro 20–50 % GIST již vzdálenou metastázu (11).

## Diagnostika GIST

Diagnostika GIST je mezioborová záležitost (praktického lékaře, endoskopisty-gastroenterologa, chirurga, radiologa, patologa a onkologa). I přes velký pokrok v diagnostice GIST v poslední dekádě, počet nepoznaných GIST stále roste; tato skutečnost je dána tím, že neexistuje jednoznačný a jednoduchý doporučený postup pro optimální diagnostiku GIST. Chybí obecná informovanost o výskytu GIST. Je nutno rozšířit informovanost o GIST mezi praktickými lékaři, kteří stojí většinou na začátku diagnostického procesu. Právě praktický lékař bývá první informován o nespecifických příznacích a rozhoduje o včasném odeslání pacienta na endoskopické či radiologické vyšetření. Vzhledem ke skutečnosti, že GIST se více vyskytuje v horním zažívacím traktu (hlavně v žaludku), prezentujeme jednoduchý algoritmus při diagnostice a managementu GIST horního trávicího traktu (Flow diagram). Diagnóza GIST by měla být provedena na základě morfologických, endoskopických, histologických, imunochemických dat a molekulární analýzy. Zobrazovací radiologické metody mají stále své místo v diagnostice GIST. I pečlivá

anamnéza a klinický stav pacienta mohou hrát určitou roli při (časné) diagnóze GIST.

## 1. Klinika

Klinické příznaky u pacientů s GIST závisí hlavně na lokalizaci, velikosti nádoru a eventuálně přítomnosti metastáz (5, 11, 12). Mnohé GIST mohou být řadu let asymptomatické a jsou náhodně zjištěny při jiných vyšetřeních (UZ, CT, MRI, jícnová echokardiografie atd.) nebo při chirurgických výkonech z jiného důvodu.

Příznaky GIST jsou většinou nespecifické (jako abdominální dyskomfort, bolesti břicha, nauzea, nechutenství, dysfagie, rychlé nasycení, zvracení atd.). Gastrointestinální stromální nádory mohou působit akutní krvácení do gastrointestinálního traktu – GIT (enteroragie, meléna, hemateméza), které se vyskytují ve 40 % (5).

Doba mezi prvním symptomem a úplnou diagnózou GIST je průměrně 4–6 měsíců (11).

## 2. Paraklinika Laboratoř

Specifické onkomarkery nebo rutinní laboratorní vyšetření ke stanovení diagnózy GIST neexistují (11). Lze však pozorovat pokles v hemogramu nebo jiné běžné laboratorní odchylky při krvácení do zažívacího traktu v případě ruptury či exulcerace GIST.

## Endoskopie

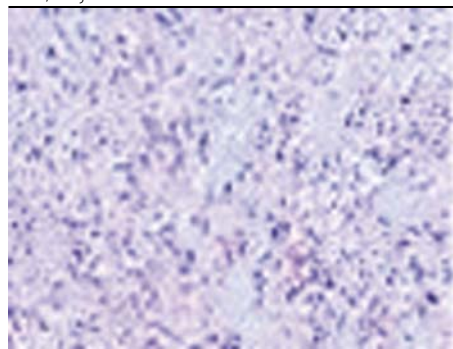
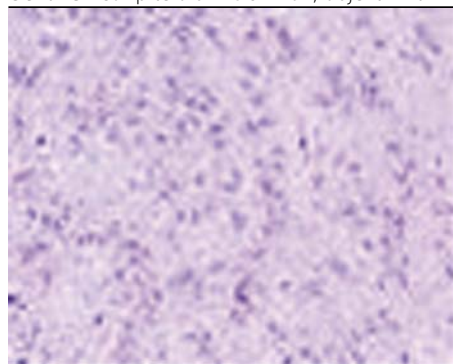
Morfologicky (videoendoskopicky) se GIST prezentují jako kulatá dobře ohraničená podslizniční masa rostoucí navenek, vyklenující se většinou do lumenu a krytá intaktní sliznicí (obrázek 1a). Může docházet i k exulceraci formace (obrázek 1b). Méně časté jsou polypoidní a endofytické formy GIST.

Endosonografické (EUS) vyšetření je klíčovým vyšetřením GIST horního GIT (13, 14). Jde o vyšetření první volby při gastrokopicky vysloveném podezření na GIST. EUS bezpečně určí, zda se vůbec jedná o submukózní formaci, jestli jde o intramurální či extramurální nádor. Endosonograficky se GIST prezentují jako hypoechogenní léze vycházející většinou ze IV. echovrstvy (obrázek 2) (14). Senzitivita a specifita EUS diferenciace submukózních tumorů a útlaku zvenku je 92 % a 100 %. Přesnost v diagnóze submukózních tumorů a extramurálních kompresí je 100 % u EUS oproti 22 % pro UZ a 28 % pro CT (13). EUS se dnes jeví jako nejpreciznější a vysoce přesnější oproti radiologickým metodám v diagnóze submukózních tumorů (včetně GIST). Dle některých studií je možnost diagnostikovat submukózní nádory pomocí CT či UZ jen v 16 % případů oproti 100 % pro EUS. EUS určí velikost, vztah GIST k okolním orgánům a může v rámci diferenciální diagnostiky vyloučit event. lymfadenopatii (13). EUS může i predikovat stupeň malignity GIST (dle zkušenosti endosonografisty). Je ale nutno podotknout, že nemůžeme stanovit konečnou diagnózu GIST pomocí EUS. Nezbytné je histologické a imunohistochemické vyšetření (viz. níže) (6, 12, 15). Nezastupitelnou úlohu má EUS i při endosonograficky navigované biopsii (EUS-FNA, EUS-TCB) (16).

Zvláště v posledním období hrají důležitou roli v diagnostice GIST tenkého střeva pokroky a vývoj v oblasti videokapslové endoskopie a enteroskopie (push/balónková), hlavně u pacientů se skrytým či nejasným krvácením do GIT. Nejčastějším zdrojem krvácení v této skupině pacientů jsou neoplasie tenkého střeva, z nichž více než 50 % představují GIST.

Videokapslová endoskopie je neinvazivní metoda explorační tenkého střeva, užívaná převážně u pacientů s okultním anebo s neobjasněným krvácením do GIT. Je nutno zdůraznit, že ani senzitivita videokapslové endoskopie není stoprocentní a i při tomto vyšetření mohou být některé léze (včetně malých GIST) přehlédnuty. Další limitací kapslové endoskopie je nemožnost

**Obrázek 2.** Endosonografický obraz GIST

**Obrázek 3.** EUS-FNA**Obrázek 4.** Biopsie klíčovou dírkou**Obrázek 5.** Vřetenobuněčný (fuziformní) GIST H&E, objektiv 40x**Obrázek 6.** Epiteloidní GIST H&E, objektiv 40x

cíleného bioptického odběru i eventuální riziko retence kapsle v tenkém střevě.

Enteroskopie představuje již invazivnější metodu explorační tenkého střeva a to včetně většího rizika možných komplikací (jako např. perforace střeva anebo v případě balónekové enteroskopie i akutní pankreatitida). Enteroskopie umožňuje jednak detekci menších lézí (snáze přehlédnutelných kapslovou

endoskopií), jednak možnost označení lézí pro případné endoskopické či chirurgické řešení. Při enteroskopii je i možnost provést „biopsii klíčovou dírkou“ dle velikosti a dostupnosti nádorů. Limitace této metody je jednak nemožnost explorační celého tenkého střeva a jednak obtížná dosažitelnost některých GIST (např. rozměrných tumorů) zvláště pokud větší tumor vede k fixaci střeva (17).

Dle metaanalýzy je možnost diagnostikovat léze tenkého střeva (u pacientů s okulním nebo neobjasněným krvácením do GITu) pomocí kapslové enteroskopie v 63 %, zatímco pomocí push enteroskopie je tato možnost ve 28 %. Dle jiné metaanalýzy je diagnostický úspěch dvojbalónekové enteroskopie (60 %) dobře srovnatelný se senzitivitou videokapslové enteroskopie (57 %) při vyšetření pacientů s krvácením nejasné lokalizace (17).

Intraoperační enteroskopie je důležitá metoda umožňující provést diagnostické, přesné a i cílené terapeutické (např. resekční) výkony, aniž by byly zbytečně resekovány nepostižené části tenkého střeva.

### Radiologie

V diagnostice GIST neexistuje žádná specifická a doporučitelná radiologická metoda (12). Určitou roli může hrát kontrastní radiologie, CT vyšetření a magnetická rezonance v diagnóze GIST, i když jejich senzitivita a specifita jsou výrazně nižší než EUS (13, 18). Velký přínos má abdominální CT v diagnostice velkých GIST tenkého střeva (17) a PET/CT v „surveillanci“ a v diagnostice recidiv stromálních tumorů (12, 18, 19, 20).

### Histologie a imunohistochemie

Terapie a prognóza gastrointestinálních stromálních tumorů závisí na jejich správné diagnóze, která spočívá v histologickém a imunohistochemickém vyšetření. Histologická diagnostika je však z klasické klešťové biopsie odebrané při endoskopii téměř nemožná. Optimální doporučená endoskopická metoda k získání dostatečného množství vzorku nutného k správné histologické i imunohistochemické diagnóze GIST t.č. neexistuje. V různých studiích však byl prokázán přínos a úspěšnost odběrů tkáňových vzorků pomocí EUS-navigované biopsie (EUS guided Fine Needle Aspiration – EUS-FNA a EUS guided trucut biopsy – EUS-TCB) (16). EUS-FNA (obrázek 3) umožňuje získat reprezentativní materiál pro cytologické zhodnocení v 70–84 % případů SMT. Diagnostická úspěšnost vyšetření závisí na získaném množství materiálu. Provedení EUS-TCB je omezeno lokalizací a velikostí submukózních tumorů ( $V > 2$  cm vzhledem k délce trucutu jehly). U vzorku získa-

ného pomocí EUS-navigované biopsie (FNA/TCB) není možné spolehlivě stanovit mitotický index a tím predikovat maligní potenciál GIST (20). Definitivní diagnóza je u submukózních nádorů vyšetřených pomocí EUS-FNA předpokládána mezi 80–92 % (16, 21, 22). Další metodou je biopsie klíčovou dírkou – Key Hole Biopsy (KHB) (obrázek 4), což je odběr vzorku pod zrakovou kontrolou (bez EUS navigace); ve sliznici submukózních formací se vytvoří incize (klíčová díрка) s následnou hlubokou klešťovou biopsií (23). Tato metoda umožňuje, dle našich zkušeností, získat více bioptického materiálu než endosonograficky navigovaná biopsie, a tím představuje alternativu, která umožňuje bezpečnou histologickou a imunohistochemickou diagnostiku submukózních tumorů (23, 24); a v případě GIST někdy umožňuje (i když pouze orientačně) stanovit předoperačně mitotický index. Současně neexistuje žádná práce zkoumající vliv těchto bioptických metod na další management pacientů s GIST. V současnosti probíhají studie o srovnání přesnosti a efektivity EUS-FNA a KHB při diagnostice submukózních tumorů v horním GITu (24). Výsledky budou předmětem dalšího našeho sdělení.

Histopatologickou diagnózu GIST stanovuje patolog běžným vyšetřením ve světelném mikroskopu. Elektronová mikroskopie nemá v současné době žádný diagnostický, prognostický ani prediktivní význam v diagnostice GIST (1).

\* Histologicky se GIST rozděluje na:

- **Vřetenobuněčný (fuziformní) GIST** (obrázek 5): tvoří cca 70–80 % všech GIST, existuje několik různých subtypů.
- **Epiteloidní GIST** (obrázek 6): tvoří cca 20–30 % všech případů, je popsáno několik subtypů.
- **Směšený typ**: obsahuje vřetenovité i epiteloidní buňky.

\* Imunohistochemické markery, které potvrzují diagnózu GIST a používají se v rutinní diagnostice, jsou následovné:

- **CD117 (cKIT)** je pozitivní u 90–95 % případů, jde o marker s vysokou senzitivitou a specificitou, který představuje zlatý standard v diagnostice GIST (přestože existují i KIT negativní GIST a stejně tak může být CD117 pozitivní u non GIST tumorů). Expresí CD117 bývá difúzní a silně pozitivní u typů GIST s vřetenovitými buňkami a naopak obvykle fokální a slabě pozitivní u typů GIST s buňkami epiteloidními.
- **CD34** je pozitivní u 60–70 % GIST. Expresí CD34 může být však pozitivní také u jiných mezenchymových nádorů. Přibližně u 30–40 % GIST je marker CD34 negativní.

**Obrázek 7.** Diferenciální diagnostika submukózních nádorů, vypadají stejně ale nejsou stejné

**Obrázek 7a.** GIST žaludku



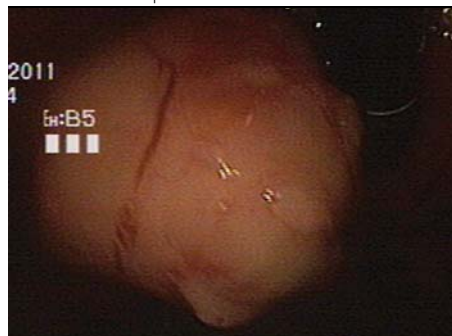
**Obrázek 7b.** MALT lymfom žaludku



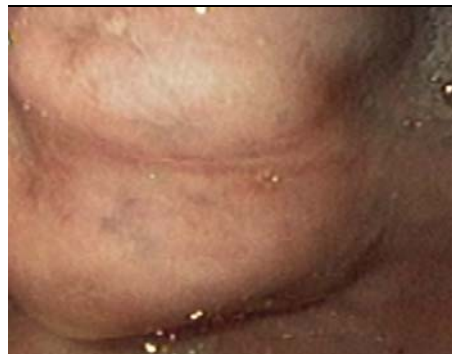
**Obrázek 7c.** Leiomyom žaludku



**Obrázek 7d.** Lipom žaludku



**Obrázek 7e.** Varix žaludku



- **DOG1** (Discovered On GIST-1) je přítomen u všech GIST, ale stejně jako PKC theta nejde o rutinně používaný marker.
- **PDGFRA** (platelet-derived growth factor receptor-alpha). Nyní je známo, že přibližně u 5 % GIST neprobíhá aktivace přes KIT, ale přes strukturálně příbuzné kinázy známé jako PDGFRA. Toto bylo dalším pozitivním klíčovým momentem v poznání GIST.
- **SMA** (smooth muscle actin) – hladkosvalový marker. Je pozitivní cca ve 40 %. SMA jsou většinou pozitivní u leiomyosarkomů stejně jako desmin.
- **Vimentine** 90–100 % pozitivní u GIST.
- **Dálší** jako **PKC-theta** (Protein kináza C theta, pozitivní u většiny GIST, ale i u schwannomů), **S100 proteiny**, atd.

Histologický i imunohistochemický obraz GIST záleží na typu mutace. Třeba GIST s mutací genu PDGFRA mají epiteloidní či smíšené buňky.

### Geneticko-molekulární analýza

Téměř 75–80 % GIST vykazuje KIT mutace, které jsou většinou v exonu 11 (v 65–70 %), méně často v exonu 9 (cca 10 %) a vzácně v exonch 13, 17 atd. Expresí KIT už není nezbytnou podmínkou k diagnóze GIST (1), protože téměř 5–10 % GIST nevykazují c-kit mutaci. Skoro 5 % KIT negativních GIST, jsou GIST vykazující mutaci PDGFRA, tyto mutace jsou častěji v exonch 18, 12 a 14. Frekvence mutace těchto genů je v jednotlivých exonch různá a záleží na lokalizaci GIST. Díky molekulární analýze je dnes známo, že existují tzv. „wild type“ GIST, které nevykazují ani KIT ani PDGFRA mutace. Mechanismus onkogeneze těchto „divokých“ GIST není zatím znám (18). Molekulární klasifikace GIST je důležitá hlavně kvůli systémové terapii. Znalost genotypu GIST umožňuje minimálně predikovat odpověď nádorů na určitou terapii, neboť všechny GIST nereagují stejně na systémovou terapii, jak bylo prokázáno v několika studiích (25–28). Genotypizace by měla být provedena u všech pacientů s GIST před systémovou terapií (18). Genotypizace umožňuje identifikovat KIT a PDGFRA imunohistochemicky negativní GIST. Genotypizace není nutná u tumorů menších než 2 cm.

### Diferenciální diagnostika

Diagnóza GIST není tak jednoznačná, jak by se mohlo zdát na první pohled. Nejčastějšími submukózními nádory imitující GIST jsou leiomyom, leiomyosarkom, schwannom, lipom, vzácně i MALT lymfom (24, 29), adenokarcinom (24, 30–32) i nenádorové léze jako varixy (obrázek 7), (tabulka 3).

### Dnešní terapeutické možnosti

Terapie a management GIST by měly být multidisciplinární (33) a prováděny ve speciálních centrech se zkušenostmi s léčbou GIST (8). Multidisciplinární skupina zabývající se péčí o pacienty s GIST by měla být složena z chirurga, onkologa, gastroenterologa, radiologa a patologa.

### Chirurgické řešení

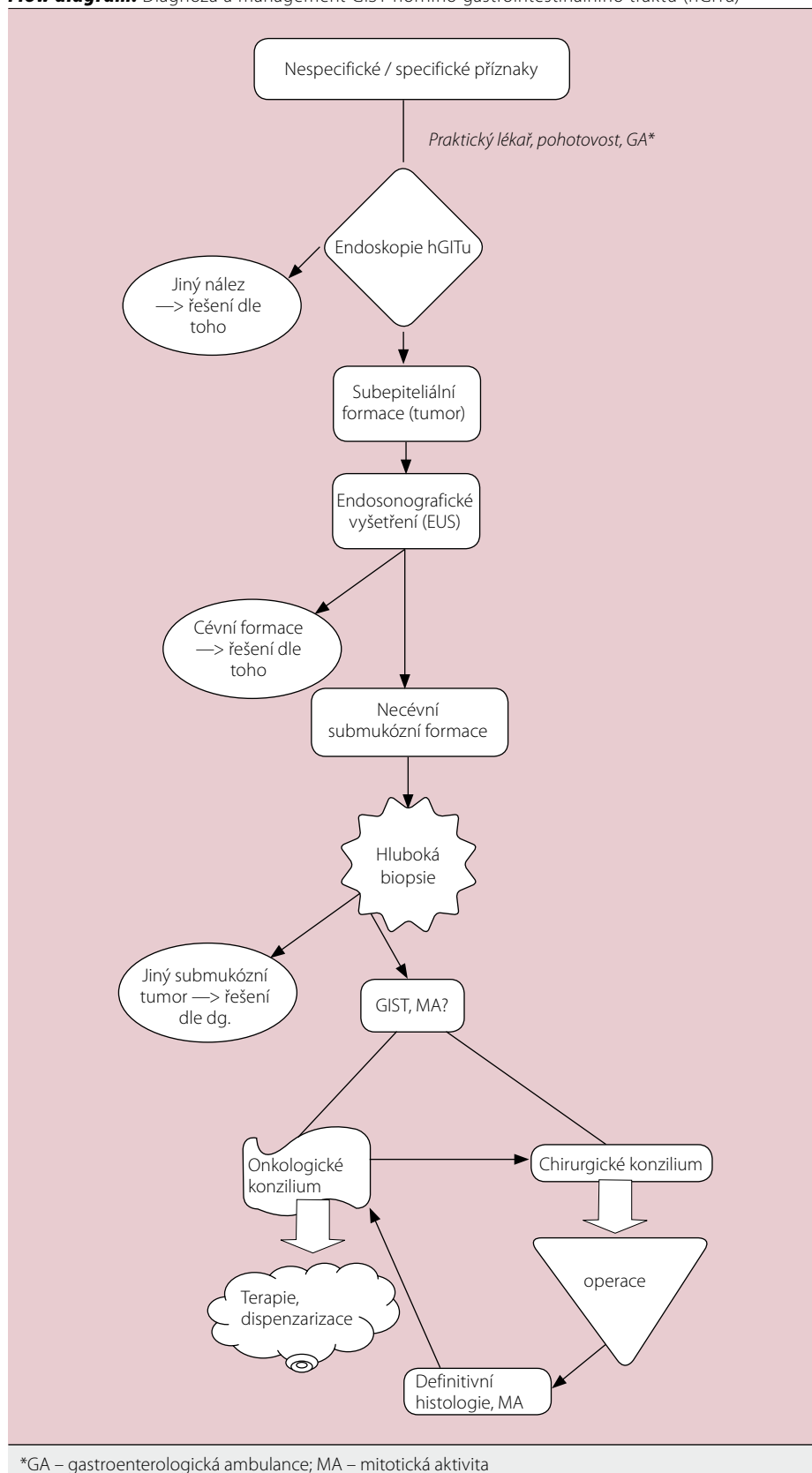
**Resekce nádoru** zůstává základní neefektivnější léčbou GIST, hlavně u nádorů s minimálním maligním potenciálem. R0 resekce (i bez regionální lymfadenektomie) je nejdůležitějším faktorem pro přežití pacienta. Důležitým opatřením při resekci GIST je zabránit vzniku implantačních metastáz. Pětileté přežití po úplné chirurgické resekci je asi 50–65 %. Primární chirurgická léčba metastazujících GIST je vyhrazena pro pacienty se symptomatickými nádory (s krvácením či obstrukcí) (12, 34). U pacientů s hraničně nebo hůře resekalibilními GIST, s extrémním rizikem malignity nebo u pacientů se závažným operačním rizikem, tedy u pacientů zařazených mezi inoperabilní, je doporučeno zahájit terapii imatinibem (35–37). Po resekci vysoce rizikových GIST je doporučeno podat adjuvantní léčbu imatinibem (8, 12, 38).

### Farmakoterapie

GIST jsou typické příklady solidních tumorů efektivně léčených specifickým antionkogenem (anti KIT) (8, 12, 35–39).

\* **Imatinib mesylát** působí na tyrozinkinázové receptory. Zavedení tyrozinkinázových inhibitorů přineslo revoluci v léčbě i prognóze GIST. Léčba imatinibem je indikována u pacientů s CD117 pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními GIST a nově i při adjuvantním podávání. Od zavedení imatinibu je 5leté přežití asi 50 % u pacientů s metastázou. Počáteční dávka imatinibu je 400 mg/den. Při progresi nádoru v průběhu terapie imatinibem v dávce 400 mg, lze dávku zvýšit na 800 mg denně (18). Byla však i popsána rezistence na imatinib mesylát, hlavně u pacientů s metastatickými GIST. Divoké „wild type“ GIST většinou nereagují na imatinib optimálně.

\* Při selhání léčby imatinib mesylátem, tj. při rezistenci či při intoleranci imatinibu je indikována léčba jinými inhibitory tyrozinkinázových receptorů (39). Jeden z nich je **sunitinib malát** známý jako SU11248 a který je perorální, multitargetový tyrozinkinázový inhibitor. Standardní dávkování je 50 mg/den po dobu čtyř týdnů s následnou 2týdenní pauzou. V případě závaž-

**Flow diagram.** Diagnóza a management GIST horního gastrointestinálního traktu (hGITu)

nějších nežádoucích účinků se snižuje dávka sunitinibu (např. na 37,5 mg/den). Sunitinib má interakce s jinými léčivými (12, 40).

Při léčbě imatinibem či sunitinibem je doporučeno pravidelně monitorovat léčebnou odpověď pomocí UZ, CT, MRI, PET/CT,

pravidelně sledovat celkový stav pacientů, monitorovat TK, hladinu TSH, krevní obraz, jaterní testy atd. (12).

\* Nové inhibitory tyrozinkinázy lze podat v případě progresu nebo absence odpovědi na terapii předchozími léky.

### Komentář k Flow diagramu

Popis endoskopického nálezu by měl být maximálně možné přesný (například subepiteliální formace, lokalizovaná... , s intaktní sliznicí na povrchu, velikosti cca...atd.). Vzhledem k širší diferenciální diagnostiky obdobných formací nemůže být endoskopická diagnóza zcela přesná, ale pacientovi by mělo být navrženo další upřesňující vyšetření – např. endosonografické, včetně odběru vzorků na histologické a cytologické vyšetření. Bohužel se stává, že léze je „automaticky“ diagnostikována jako leiomyom či lipom s dalším „pasivním“ sledováním, což pro pacienta může mít fatální následky.

Endosonografické vyšetření (EUS) provedené zkušeným endosonografistou je považováno za rozhodující část diagnostického procesu. Endosonografickým vyšetřením je nutno vyloučit submukózní cévní formace (varixy!!), zjistit z jaké vrstvy stěny GIT vychází popisovaný submukózní tumor, atd. Pokud není kontraindikace (koagulopatie, trombocytopenie, věk pacienta, atd.), měla by následovat hluboká biopsie (EUS navigovaná biopsie nebo biopsie „klíčovou dírkou“).

Zásadní podíl při diagnostice GIST představuje samozřejmě histologické vyšetření. Od výsledku histologického vyšetření závisí další léčebný postup. Po vyslovení diagnózy GIST patologem, by mělo následovat vyjádření onkologa k dalšímu postupu. Onkolog by měl být součástí dalšího rozhodování (obserpace, chirurgická léčba, systémová léčba, etc...). Domníváme se, že management GIST bez konzultace s onkologem je chybný postup. Protože existují GIST, které mohou mít mikrometastázu již v době operace, nemusí léčba GIST být omezena jen na resekci nádoru. Pacient musí být po operaci dále sledován onkologem, role onkologa je při dispenzarizaci pacienta rozhodující. Follow up je nutné a závisí na typu provedené léčby a stavu pacienta.

**Chemoterapie a radioterapie:** GIST jsou rezistentní na chemo a radioterapii (5, 12).

### Závěr

Existuje několik typů submukózních nádorů. Jedním z nich jsou GIST, které reprezentují nejčastější mezenchymální nádory trávicího traktu a většinou s maligním potenciálem. Terapie a prognóza GIST závisí na správné ačasné diagnóze, která hlavně spočívá v histologickém a imunohistochemickém vyšetření. Tato vyšetření jsou předoperačně nemožná při klasické kleš-

ťové biopsii, proto je žádoucí „hluboká“ biopsie (deep biopsy) i když v současnosti neexistuje žádná práce zkoumající vliv těchto bioptických metod na další management pacientů s GIST. Klíčovou úlohu hraje EUS v diagnostice GIST horního trávicího traktu. Péče o pacienta s GIST je mezioborová. V poslední dekádě bylo dosaženo značných úspěchů v geneticko-molekulární analýze a ve vývoji biologické léčby GIST.

## Literatura

1. Däum O, Linke Z, Vaněček T, et al. Gastrointestinální stromální tumory (GIST), [www.gist.nadory.cz](http://www.gist.nadory.cz).
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(6): 507–519.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279: 577–580.
4. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052–1056.
5. Feldman M, Friedman SL, Brandt JL, et al. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 9th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: 461–473.
6. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura 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.
7. Levy AD, Patel N, Abbott RM, et al. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis: imaging features with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1629–1636.
8. Zezulová M, Melichar B. Adjuvantní terapie u gastrointestinálních stromálních tumorů. *Onkologie* 2010; 4(5): 318–321.
9. Oliverius M, Varga M. Chirurgická léčba gastrointestinálních stromálních nádorů. *Onkologie* 2010; 4(1): 9–12.
10. Sakurai S, Hishima T, Takawaza Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors and KIT – positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol. Int.* 2001; 51(7): 524–531.
11. Peter Reichardt und Peter Hohenberger, gastrointestinale stromatumoren (GIST), 1. Auflage- Bremen, UNI-MED 2006.
12. Bucher P, Villiger P, Egger JF. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment, *Swiss Med WKLY* 2004; 134: 145–153, [www.smw.ch](http://www.smw.ch).
13. American society for gastrointestinal endoscopy (ASGA): role of EUS, Guideline. *Gastrointestinal endoscopy* 2007; 66(3): 427–428.
14. Palazzo L, Landi B, Barthet M. Écho-endoscopie digestive- chapitre tumeurs sous-muqueuses de l'estomac, Springer Paris Berlin Heidelberg New York, 125–143.
15. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 338: 1–12.
16. Fernández-Esparrach G, Sendino O, Solé M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010; 42: 292–299.
17. David R, Cave, et al. Enteroscopy, Gastrointestinal endoscopy clinics of north America, Volume 19, Number 3, Philadelphia: Elsevier, 2009, 461–474, ISSN 1052–5157, ISBN- 13: 973- 1 4377–1221- 6, ISBN – 10: 1–4377–1221–5.
18. Montemurro M, Dirnhofer S, Borner M, Burkhard R, Demartines N, Furrer M, Guillou L, et al. Diagnostic et traitement des GIST, *Forum Med Suisse*, 8(30–31): 544–549.
19. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, et al. Comparison of PET, CT, and dual – modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2002; 45: 357–365.
20. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computer tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1753–1759.
21. Yoshida S, Yamashita K, Yokozawa M, et al. Diagnostic findings of ultrasound-guided-fine-needle aspiration cytology for gastrointestinal stromal tumors: proposal of a combined cytology with newly defined features and histology diagnosis. *Pathol Int* 2009; 59: 712–719.
22. Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis, *Gastrointestinal endoscopy* 2002; 55(1): 37–43.
23. Grubel P. Keyhole biopsy: an easy and better alternative to fine-needle aspiration or trucut biopsy of submucosal gastrointestinal tumors, *Endoscopy* 2010; 42: 685.
24. Zoundjiekpon V, Zezulová K, Kliment M, Falt P, Fojtík P, Kundrátová E, Mikolajek O, Hanousek M, Reiterová K, Urban O. Endosonography – guided fine – needle aspiration versus Key- hole biopsy in diagnostics of gastric submucosal tumors – A randomized study, *UEGW* 2013, October 12–16, Berlin, ABS-2913, P1065.
25. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52–68.
26. Kawagishi J. Structure, organization, and transcription units of the human alpha-platelet-derived growth factor receptor gene, *PDGFRA*. *Genomics* 1995; 30: 224–232.
27. Debiec – Rychter M, Sciot R, Dumez H, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
28. Debiec – Rychter M, Dumez H, Sciot R, et al. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004; 40: 689–695.
29. Däum O, Šedivcová M. Gastrointestinální stromální tumory (GIST): pokroky do roku 2013. *Cesk Patol* 2014; 50(2): 76–80.
30. Zoundjiekpon V. Subepiteliální MALT Lymfom, *Gastroent hepatol* 2013; 67(6): 460 a 518, Kvíz.
31. Matsushita M, Shiroeda O, Inokushi H. A case of early gastric cancer manifesting as a submucosal tumor. *Dig Endosc* 1994; 6: 269–274.
32. Kume K, Yoshikawa I, Yamazaki M, et al. Gastric cancer with features of submucosal tumor, *Gastrointestinal endoscopy*, 2001; 53(2): 247–249.
33. Melichar B, Zezulová M, Procházková – Študentová H. Multidisciplinární přístup v léčbě gastrointestinálních stromálních nádorů. *Onkologie* 2011; 5(4): 226–228.
34. Hassan I, You YN, Shyyan R, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(1): 52–59.
35. Blay JY, Bonvalot S, Casalip P, et al. consensus meeting for the management of GIST, ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
36. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, 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.
37. Casali PG, Blay J – Y, for the ESMO/CONTICANET/EUROBENET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v98–v102.
38. DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V, et al. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: Safety results from the U.S. Intergroup Phase II trial ACO-SOG Z9000; ASCO Annual Meeting 2008.
39. Linke Z, Prausová J. Léčba pokročilého gastrointestinálního stromálního nádoru, *přehledové články, Onkologie*, 2010; 5(4): 207–212.
40. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, 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: 1329–1338.
41. Miettinen M, et al. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Senin Diag Pathol.* 2006; 23(2): 70–83.
42. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39(10): 1411–1419.
43. Flecher CDM, Berman JJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 459–465.

Článek přijat redakcí: 2. 10. 2014

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2014

## MUDr. Vincent Zoundjiekpon

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava  
Zalužanského 1192/15, 703 84 Ostrava – Vítkovice  
[vincent.zoundjiekpon@vtn.agel.cz](mailto:vincent.zoundjiekpon@vtn.agel.cz)