

Molekulární mechanizmy primární a sekundární rezistence, molekulárně-genetické znaky a vlastnosti KIT/PDGFRa nemutovaných GIST

Alena Kalfusová, Roman Kodet

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

SOUHRN

Gastrointestinální stromální nádory (GIST) tvoří nejčastější mezenchymální nádory gastrointestinálního traktu. Velká část z nich vzniká na základě aktivačních mutací v genech *KIT* (75 - 85 %) nebo *PDGFRA* (méně než 10 %). Identifikace aktivačních mutací v genech *KIT* a *PDGFRA*, které kódují příslušné receptorové tyrozinkinázy (RTK), znamenala významný průlom v cílené terapii metastatických, neoperabilních nebo recidivujících GIST. Primární a/nebo sekundární rezistence je významným problémem biologické terapie imatinib mesylátem (IM) u pacientů s GIST. Oba typy rezistence vedou ke snížené terapeutické odpovědi na IM, případně k selhání této léčby a progresi onemocnění. Hlavním mechanismem sekundární rezistence je vznik sekundárních mutací. Problémem progresu onemocnění je kromě primární a sekundární rezistence také selhání úplné eradikace nádorových buněk i při dlouhotrvající terapii inhibitory RTK. GIST bez přítomnosti mutací v genech *KIT/PDGFRa* tvoří u dospělých 10 - 15 %, u pediatrických GIST je to až 85 % případů. *KIT/PDGFRa* nemutované GIST tvoří heterogenní skupinu nádorů s několika molekulárně-genetickými i morfológickými odlišnostmi. Molekulárně se *KIT/PDGFRa* nemutované GIST liší např. mutacemi v genech *BRAF*, *KRAS*, *NF1* nebo defekty v sukcinát dehydrogenázových (SDH) podjednotkách. GIST s nemutovanými geny *KIT/PDGFRa* vykazují nižší citlivost na cílenou terapii IM v porovnání s mutovanými GIST. Terapeutické možnosti se ve skupině *KIT/PDGFRa* nemutovaných GIST soustřeďují na BRAF inhibitory, inhibitory PI3K dráhy (mTOR), nebo na inhibitory receptorů IGF1R a VEGFR.

Klíčová slova: GIST – primární a sekundární rezistence – *KIT/PDGFRa* nemutované GIST – SDH komplex – BRAF mutace – IGH systém

Molecular mechanisms of primary and secondary resistance, molecular-genetic features and characteristics of KIT/PDGFRa non-mutated GISTs

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Most of them arise due to activating mutations in *KIT* (75 - 85 %) or *PDGFRA* (less than 10 %) genes. Identification of the activating mutations in *KIT* and *PDGFRA* genes, which code for receptor tyrosine kinases (RTKs), has improved the outcome of targeted therapy of metastatic, unresectable or recurrent GISTs. Primary and/or secondary resistance represents a significant problem in the targeted therapy by Imatinib mesylate (IM) in patients with GIST. An important mechanism of the secondary resistance is the evolution of secondary mutations. Except for primary and secondary resistance, there is another problem of disease progression - a failure of tumor cells eradication even in the long term therapy of tyrosine kinase inhibitors. GISTs without mutations in *KIT/PDGFRa* genes constitute 10 - 15% GISTs in adults, and a majority (85 %) of pediatric GISTs. *KIT/PDGFRa* wild-type GISTs represent a heterogeneous group of tumors with several molecular-genetics and/or morphologic differences. *KIT/PDGFRa* wild-type GISTs are different in their molecular features, for example in mutations in the *BRAF*, *KRAS*, *NF1* genes or defects of succinate dehydrogenase (SDH) subunits. *KIT/PDGFRa* wild-type GISTs are generally less sensitive to targeted therapy by tyrosine kinase inhibitors in comparison with *KIT/PDGFRa* mutated GISTs. Inhibitors of BRAF, PI3K (mTOR) or inhibitors of IGF1R and VEGFR receptors provide alternative therapeutic strategies.

Keywords: GIST – primary and secondary resistance – *KIT/PDGFRa* non mutated GISTs – SDH complex – BRAF mutations – IGH system

Cesk Patol 2017; 53(4): 167–173

Většina gastrointestinálních stromálních nádorů (GIST) vzniká na podkladě aktivačních mutací v genech *KIT* (75 - 85 %) nebo *PDGFRA* (méně než 10 %). Mutace jsou navzájem exkluzivní a často heterozygotní. Ve vzácných případech familiálních GIST se onemocnění rozvine na základě vrozených autozomálně dominantních mutací v genech *KIT* nebo *PDGFRA*. Mutované GIST mají podobné charakteristiky. Morfológicky jsou tvořeny vřetenobuněčnými nebo epiteloidními

buněkami. V zastoupení pohlaví nejsou patrné rozdíly. Tyto GIST postihují pacienty nad 50 let věku a mohou se vyskytovat kdekoli v rámci gastrointestinálního traktu, méně často v omentu, mesenteriu, retroperitoneu nebo v oblasti malé pánve (1). Souvislost anatomické lokalizace nádoru s přítomností některých mutací v genech *KIT* a *PDGFRA* můžeme vysvětlit rozdílným původem intersticiálních Cajalových buněk (Interstitial cells of Cajal, ICC). Nádory s mutacemi v exonu 9 genu *KIT* se kupříkladu přednostně vyskytují v tenkém střevě. Tím se liší od nádorů s mutacemi v exonu 18 genu *PDGFRA* (D842V), které se nacházejí pouze v žaludku, mesenteriu a v omentu. Důvodem je, že nádory s mutacemi v exonu 9 genu *KIT* vznikají z odlišné podskupiny ICC buněk. Mutace v exonu 11 genu *KIT*, které se vyskytují nejčastěji, nacházejí naproti tomu v průběhu celého gastrointestinálního traktu (GIT). Možným vysvětlením je, že pocházejí z tzv. ubikvitního podtypu ICC buněk (2).

✉ Adresa pro korespondenci:

Mgr. Alena Kalfusová
Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol
tel.: 224 435 622, 224 435 650
email: alena.kalfusova@fnmotol.cz