

Dr. Bajor Judit, Dr. Beró Tamás

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály
Pécs

GIST kapcsolata más kórképekkel

A gastrointestinalis stromalis tumorok a gastrointestinum leggyakoribb mesenchymalis daganatai. Specifikus szöveti jellegzetességek mellett a c-kit pozitivitás képezi a diagnózis alapját. A betegség pathomechanizmusával kapcsolatos legújabb ismereteket Hirota (32), Rubin (33) Lasota (7) és Antonescu (30) áttekintő munkái foglalják össze.

GIST társulása más tumorokkal

A GIST tumorok harmada incidentálisan, más tumor miatt kivizsgálás vagy műtét kapcsán, máskor az ellenőrző vizsgálatok során kerül felismerésre. A társuló neoplasia syncron és metachron megjelenése egyaránt lehetséges. Leggyakrabban carcinomával észleljük együtt, de lymphoma, carcinoid, sarcoma, melanoma malignum mellett is előfordul.

A társuló tumorokat feldolgozó legnagyobb tanulmányt Agaimy és munkatársai állították össze (15). 4813 GIST esetet dolgoztak fel, saját anyagukat és az irodalmat áttekintve. A neurofibromatosis és a Carney triád asszociált eseteket kizárták. A betegek 13%-ában, 518 esetben találtak társuló tumort (irodalmi adatok 4,5-33% közötti előfordulást mutatnak). 26 betegben (6%) többszörös neoplasia volt jelen. A GIST mellett előforduló leggyakoribb tumor a gastrointestinalis carcinoma (47%). Prostata carcinoma 9%-ban, lymphoma/leukemia, emlőtumor, 7-7%-ban, vesetumor 6%-ban, tüdő tumor és nőgyógyászati tumor 5-5%-ban, carcinoid, sarcoma 3-3%-ban, melanoma malignum 2%-ban, seminoma 1%-ban volt igazolható. Három esetben a carcinoma és a GIST egy tumoron belül fordult elő. Más tumorról együtt észlelve a GIST jellemzően kis méretű, általában a gyomorban található, mitotikusan inaktív, korai stádiumú tumor. Az a tény, hogy a GIST leggyakoribb lokalizációja a gyomor, és gyakran társul gyomor adenocarcinomával, felveti a kérdést, véletlenszerű egybeesésről van-e szó, vagy közös ok (*Helicobacter pylori*, chronicus gastritis, nitrozaminok, aspirin, stressz) áll a háttérben. Ennek tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Hasonló feltételezésre jutottak Wronski és munkatársai: 28 GIST esetet vizsgáltak, 4 esetben (14%), mindannyiszor gyomor manifesztációhoz társulva észleltek más gastrointestinalis neoplasziát is: 1 colon adenocarcinómát, 1 gyomor adenocarcinómát, 2 gyomor lymphomát. A GIST-et valamilyen betegnél a műtétet követő szövettani feldolgozás során fedezték fel. Megállapításuk szerint a gyomor GIST-ek nagy százalékában (75%) van metachron tumor, ami gyakoribb, mint véletlenszerűen várható lenne. Feltételezik, hogy ugyanaz a carcinogen ágens több tumor kialakulását is elindíthatja (14).

Az elmúlt év során leírásra került néhány elsőként észlelt tumor társulás: Lin és munkatársai pecsétgyűrűsejtes korai gyomorrák (*Helicobacter* pozitív) és GIST előfordulást közölték. Inkább coincidenciának tartják, mint oki kapcsolatnak, de felvetik, hogy a *Helicobacter pylori* szerepe tisztázásra szorul (17).

Magyar szerzők, Kovács és munkatársai publikálták az első *Helicobacter* negatív MALT lymphomával társuló gyomor GIST esetet (18).

Jaworski és társai írták le az első hepatocellularis carcinoma – GIST előfordulást, melyet coincidenciának tartanak. Felhívják a figyelmet, hogy a solitaer máj térfoglalás megjelenése ismert GIST-ben differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet. A megjelenő képlet lehet GIST metastasis, lehet egy syncron tumor metastasisa, és – ritán – lehet primer májtumor is (19).

Elsőként írták le neurofibromatosisos betegben GIST, neurofibroma és pheocromocytoma társulását Lisewski és munkatársai (20).

GIST szindrómák

Carney triád

A Carney triád ismeretlen etiológiájú ritka szindróma, 1977-es első leírása óta kb. 80 esetet diagnosztizáltak. Általában fiatal nőkben jelentkezik, gyomor GIST, extra-adrenalis paraganglioma, pulmonalis chondroma jellemzi, melyhez nyelőcső leiomyoma társulhat. A különböző tumorerő megjelenése időben különböző lehet, a leghosszabb időintervallum az első és a második tumor megjelenése között 26 év. Familiáris, de a genetikai háttere nem ismert. C-kit vagy PDGFRA mutáció nem mutatható ki. A betegség prognózisa viszonylagosan jó, a mortalitás 13%. Imatinibbel eddig két beteget kezeltek, non-responderek voltak.

Knop és társai új Carney triád esetet írtak le. A 22 éves nőbetegnél gyomor GIST-et, pulmonalis chondromát találtak, majd 2 évvel később nyelőcső leiomyomát távolítottak el (27).

Perry és társai közölték 3 jejunális GIST eset funkcionáló paragangliomával történő előfordulást. Felmerült az inkomplett Carney triád lehetősége, bár pulmonalis manifesztáció egyik esetben sem volt észlelhető, ez később is megjelenhet (25).

Familiáris GIST

Lasota és Miettinen észleltek egy új familiáris GIST esetet: egy 58 éves nő családjának számos tagja 2 generáción keresztül halt meg GIST tumor következtében (28). Az index beteg 16 éve él, jelenleg imatinib terápiában részesül. A C-kit 11 exonjának mutációját (579 codon deléció) találták, amit sporadikus és familiáris GIST-ben is leírtak már. Az irodalomban eddig 12 GIST család került közzésre.

Antonescu részletesen foglalkozik a familiáris GIST pathogenezisével (30). Autosomalis dominánsan öröklődik, 11 családban c-kit, 1 családban PDGFRA csírasejt mutáció áll a háttérben. A szignáltranszdukciós utak: Ras/MAP kináz, Rac/Rho-JNK, PI3K/AKT, SFK/SAT a sporadikus GIST-hez hasonlóan aktiválódnak.

Az esetek egy részében a c-kit aktiváció más tünetei – hyperpigmentáció, urticaria pigmentosa – is észlelhetők. A gastrointestinalis tractus érintettségének jeleként motilitászavar, vékonybél diverticulumok, dysphagia, GERD társul. Gyakori a multiplex megjelenés és a diffuse GIST. A familiáris GIST-ben mindig jelenlévő polyclonalis Cajal sejt proliferáció mellett újabb genetikai események szükségessé a malignus transzformáció, a monoclonalis expansió létrejöttéhez. Ez a betegek felénél 50 éves kor előtt megtörténik. A familiáris GIST viselkedése általában indolens, de sarcomatosus elfajulás sem ritka. A szövödményként fellépő bélvérzés növelheti a mortalitást. Az imatinib terápia hatékony ebben a betegcsoportban. Felmerül a kérdés, hogy nem csak a terápiában, hanem a betegség kifejlődésének megelőzésében is szerepe lehet (6, 17, 30, 31).

Neurofibromatosis

Az I. típusú neurofibromatosis (NF1) más néven Recklinghausen kór gyakori genetikai rendellenesség, incidenciája 1:3000. Az esetek felében a betegség új mutáció következménye. Autosomalis domináns módon öröklődik, az NF1 tumorsupressor gén működésének kiesése következtében a betegekben életük során számos benignus és malignus daganat fejlődik ki. Gastrointestinalis manifesztáció az esetek 25%-ban észlelhető, leggyakrabban GIST. Az irodalomban jól ismert a két betegség szoros asszociációja, de ennek oka még nem tisztázott. Neurofibromatosisos betegek 7%-ában alakul ki GIST, és a GIST betegek között az NF1 előfordulása 150-180-szoros az átlagpopulációhoz képest. A neurofibromatosishoz társuló GIST külön entitás, a sporadikus GIST-től eltérően általában multiplex és szinte mindig a vékonybélben fordul elő. Enyhe női túlsúllyal, általában kissé fiatalabb korban jelenik meg. Szövet-

tani jellemzői közül az orsósejtes típus, a skeinoid testek jelenléte (85%) és a gyakori S100 pozitivitás (60%) emelhető ki. Mitotikus aktivitása alacsony, általában a prognóza is kedvezőbb.

Magyar szerzőktől egy korábbi közlés történt, neurofibromatosishoz társuló GIST és epeelfolyási zavart okozó ductus choledochus neurofibroma ritka esetét ismertették (34).

Lasota és Miettinen több közleménye is foglalkozik az NF1 asszociált GIST-tel (2, 6, 7). Lényeges különbség, hogy a sporadikus GIST-re jellemző c-kit és PDGFRA mutáció igen ritkán fordul elő, ami összhangban van a hypothesis-sal, hogy az NF1-GIST pathogenesis nem c-kit függő. C-kit és PDGFRA mutációt 2 esetben írtak le, feltételezik, hogy a tumorigenesis késői lépéseként alakul ki.

Miettinen és munkatársai 45 GIST-NF1 esetet dolgoztak fel, egyben sem találtak sporadikus GIST-re jellemző mutációt (2). Ezekben az esetekben a NF1 gén inaktivációja játszhat szerepet a pathogenesisben. A Ras szignáltranszdukciós kaszkád aktivációja alternatív úton, kit receptortól függetlenül jön létre.

Nemoto és kollégái egy 53 éves Japán férfiban észlelt új NF1 gén mutációt közöltek. Úgy vélik, ez a mutáció tehető felelőssé a betegben a neurofibromatosis mellett megjelenő GIST, pheocromocytoma és astrocytoma kialakulásáért (5).

Maertens és társai is taglalják a neurofibromatosisos betegekben kialakuló GIST molekuláris pathomechanizmusát. Három eset hét tumorát vizsgálták, aktiváló c-kit vagy PDGFRA mutációt nem találtak. Silent mutációt 1-1 esetben észleltek. Az irodalomban 113 GIST neurofibromatosis társulás ismert, ebből 8 esetben írtak le kit/PDGFRA mutációt. Anyagukban hét tumorból hatban találtak somaticus NF1 mutációt, és ez csak a tumorban fordult elő. Mind a sporadikus, mind az NF1 asszociált GIST-ben a közös szignáltranszdukciós út a MAP kináz út aktiválódása, de különbözik az aktiválás módja. Cytogenetikai abnormalitások gyakran észlelhetők mindkét GIST típusban, ezek általában másodlagosan alakulnak ki (14q és 22q deléción – tumorsuppressor gének elvesztésével jár). Kérdés marad, hogy vajon a neurofibromatosisos betegek nagyobb részében miért nem fejlődik ki GIST. Miért multiplex és miért a vékonybélre lokalizálódik? Az, hogy egy betegben különböző somaticus NF1 mutációkat találtak, felveti, hogy a multiplex tumorok valójában különálló tumorok lehetnek. Ezt támogatja, hogy míg az NF1 inaktivációjához sokféle genetikai mechanizmus vezet, a kit aktivációját kevés, limitált hatás éri el (1). C-kit negatív esetekben az imatinib terápia hatékonysága megkérdőjelezhető (5), bár egy esetben Lee és munkatársai leírtak jól reagáló c-kit negatív metastaticus NF1-GIST-et (3).

Raedt és munkatársai egy neurofibromatosisos családban új mutációt találtak, mely a PDGFRA receptor konstitucionális aktivációját eredményezi. Dominánsan öröklődik, a családtagokban intestinalis tumorok jönnek létre. Feltételezi, hogy az intestinalis neurofibromatosis a familiaris GIST egy formája, ami a PDGFRA mutáció következtében alakul ki (4).

Az elmúlt év közleményeiből lemérhető, hogy a GIST-hez társuló betegségek között a ritka asszociációk mellett a neurofibromatosisos betegekben észlelt GIST kialakulása foglalkoztatja a szakmát. Ezek a c-kit negatív tumorok az imatinib terápiára rosszul reagálnak, a betegség molekuláris mechanizmusának megismerésével azonban várhatóan új terápiás eljárások fejleszthetők ki.

Irodalom:

1. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M. et al.: Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet* 2006;15 (6):1015-1023.
2. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1. A clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30 (1):90-96.

3. Lee JL, Kim JY, Ryu MH. et al: Response to imatinib in KIT-and PDGFRA-wild type gastrointestinal stromal associated with Neurofibromatosis type 1. *Dig Dis Sci* 2006;51 (6):1043-1046.
4. Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M. et al: Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial GIST and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. *Gastroenterology* 2006;131:1907-1912.
5. Nemoto H, Tate G, Schirinz A. et al.: Novel NF1 gene mutation in a Japanese patient with neurofibromatosis type 1 and a gastrointestinal stromal tumor. *J Gastroenterol* 2006;41:378-382.
6. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
7. Lasota J, Miettinen M: KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006;23:91-102.
8. Stewart AE, Heslin MH, Arch J et al.: Cyclooxygenase-2 expression and clinical outcome in gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2006;10 (2):315-319
9. Deeks ED, Keating GM: Sunitinib. *Drugs* 2006, 66 (17):2255-2566.
10. Min KW, Leabu M: Intestinal cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations and myths. *J Cell Mol* 2006;10 (4): 995-1013
11. Kang HJ, Koh KH, Yang E, et al.: Differentially expressed proteins in gastrointestinal stromal tumors with KIT and PDGFRA mutations. *Proteomics* 2006;6 (4):1151-1157.
12. Jung SW, Kim CD, Chun HR, et al.: GI stromal tumor diagnosed by capsule endoscopy in a patient with neurofibromatosis type 1. *Gastrointest Endoscopy* 2006;64 (1):127-128.
13. Dow N, Giblen G, Sobin LH, Miettinen M: Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Pathol Diagn* 2006;23:111-119.
14. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, et al.: Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2006;12 (33):5360-5362.
15. Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, et al.: Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:120-129.
16. Rauf F, Ahmad Z, Muzzafar S, Hussaini AS: Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumor and gastric adenocarcinoma: a case report. *J Pak Med Assoc* 2006;56 (4):184-186.
17. Lin YL, Tzeng JE, Wei CK, Lin CW: Small gastrointestinal stromal tumor concomitant with and early gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:815-817.
18. Kovács F, Gyökerez T, Takács IG, és mtsai: Gastrointestinalis stromatumor és MALT-lymphoma együttes előfordulása *Helicobacter pylori*-negatív betegeknél. *LAM* 2006; 16 (10):855-859.
19. Jaworski R, Jastrzebski T, Swierblewski M, et al.: Coexistence of hepatocellular carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12 (4):665-667.
20. Losewski D, Ryan S, Lim EM, et al.: Concomitant composite adrenal pheochromocytoma, multiple gastric stromal tumours and pseudohermaphroditism in a patient with von Recklinghausen's disease. *International Seminars in Surgical Oncology* 2006;3:11
21. Lim JC, Wojcik EM: Fine-needle aspiration cytology of papillary renal cell carcinoma: the association with concomitant secondary malignancies. *Diagn Cytopathol* 2006;34 (12):797-800.
22. Kau W, Stessel U, Schollnast H: Gastric stromal tumor in a childhood – a rare diagnosis with an initial consideration of Hodgkin's disease. *Rofo* 2006;178 (1):112-114.
23. Lanzafame S, Minutolo V, Caltabiano R, et al.: About a case of GIST occurring during pregnancy with immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor and progesterone receptor. *Pathol Res Pract* 2006;202 (2):119-123.
24. M'Sakni I, Rammeh S, Chelbi E, et al.: Adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor: fortuitous association or a single carcinogenic agent? A case report of 2 cases. *Ann Chir* 2006;131 (8):464-467
25. Perry CG, Young WF, McWinney SR, et al.: Functioning paraganglioma and gastrointestinal stromal

- tumor of the jejunum in three women. Syndrome or coincidence. *Am J Surg Pathol* 2006;30 (1):42-49.
26. Young WF: Paragangliomas. *Ann NY Acad Sci* 2006;1073:21-29.
27. Knop S, Schupp M, Wardelmann E, et al.: A new case of Carney triad: Gastrointestinal stromal tumours and leiomyoma of the oesophagus do not show activating mutations of KIT and platelet-derived growth factor receptor α . *J Clin Pathol* 2006;59:1097-1099.
28. Lasota J, Miettinen M: A new familial GIST identified. *Am J Surg Pathol* 2006;30 (10):1342.
29. Dow N, Giblen G, Sobin LH, Miettinen M: Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Pathol Diagn* 2006;23:111-119.
30. Antonescu CR: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal model. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:63-69.
31. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466-1478.
32. Hirota S, Isozaki K: Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Path International* 2006;56:1-9.
33. Rubin BP: Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology* 2006;48:83-96.
34. Bajor J, Garamszegi M, Grexa E és mtsai: Epeúti obstrukciót okozó neurofibroma Recklinghausen-kóros betegben. *Orv Hetil* 2002;143 (33):1947-1950.