

Pediatrický GIST

Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie FN a LF MU Brno

Pediatrický GIST patří mezi velmi vzácné nádory, liší se od GIST v dospělém věku molekulárně-genetickou analýzou, patogenezi a asociovanými syndromy, klinickým chováním a odpovědí na biologickou léčbu. Článek předkládá přehled molekulární klasifikace wild type pediatrického GIST a její význam pro klinickou praxi.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální nádor, pediatrický nádor, KIT/PDGFR exprese, wild-type nádor.

Pediatric GIST

Pediatric GIST is an extremely rare tumor that differs from the adult GIST its molecular-genetic analysis, pathogenesis and associated syndromes, clinical behavior and response to biology therapy. This article presents an overview of the molecular classification of wild type pediatric GIST and its importance for clinical practice.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, pediatric tumor, KIT/PDGFR exprese, wild-type tumor.

Úvod

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je nejčastější mezenchymální nádor zažívacího traktu u dospělých. Historicky byl GIST dlouhá léta hodnocen na základě světelného mikroskopu jako leiomyom nebo leiomyosarkom, ale v roce 1980 zavedením elektronového mikroskopu nebyla potvrzena diferenciaci z hladkého svalstva. V roce 1998 Hirota prokázal expresi KIT receptoru (CD117) a mutaci jeho juxtamembránové domény (exonu 11), která se stala klíčovou pro diagnostiku GISTu. Pozitivní imunohistochemickou expresi KIT má 85–95 % GIST. Většina GIST v dospělém věku má prokazatelnou mutaci KIT nebo PDGFRA (85 % a 15 %), pouze asi 10 % GIST je KIT/PDGFR negativních, tzv. wild-type (WT GIST) (1–4).

Pediatrický (nebo taky juvenilní) GIST je definován jako GIST vyrůstající u pacientů do 19 let věku a patří mezi velmi vzácná onemocnění. Od GIST v dospělém věku se liší v mnoha směrech. Rozdílná je epidemiologie, biologie, genová analýza, charakteristická klinická manifestace, možnosti léčby a prognóza. U více než 85 % pediatrických GIST není

prokazatelná mutace KIT a PDGFRA, jedná se tedy o KIT/PDGFR wild-type GIST. Rozdílný profil genové exprese pediatrických GIST vede k předpokladu, že pediatrický GIST má jiný původ než dospělý GIST. Na pediatrický wild-type GIST je nutno myslet u dospívajících dívek, s nádorem lokalizovaným v oblasti žaludku, multifokálním ve formě nodulů, epitelioidní morfologie s častým postižením lymfatických uzlin. I přes metastatické postižení je klinický průběh ve srovnání s dospělou populací obvykle méně agresivní až indolentní (1, 5–10) (tabulka 1).

Epidemiologie

GIST patří mezi vzácné typy nádorů, představuje méně než 1 % ze všech nádorů gastrointestinálního traktu (GIT). Incidence je dle různých registrů popisována přibližně 1–2/100 000 za rok (11). Vrchol výskytu je mezi 55–60 roky, obě pohlaví jsou postiženy stejně. GIST u dospělých může být lokalizován kdekoli v průběhu zažívacího traktu, nejčastěji v žaludku (60 %), 25 % v tenkém střevě, 10 % v tlustém střevě, ostatní lokalizace jsou vzácné

a představují kolem 5 % všech GIST (žlučník, appendix, jícen, rektum, omentum) (1, 3–5, 12–14).

Pediatrický GIST patří mezi extrémně vzácné nádory, jeho incidence celosvětově není přesně známá. Dle Britského národního registru dětských nádorů (UK National Registry of Childhood Tumors) je udávána meziroční incidence GISTu u dětí do 14 let věku kolem 0,02 : 1 milion, dle severoamerického SEER je incidence u dětí mladších 18 let 0,08 : 1 milion. Ze všech GIST v populaci tvoří pediatrický typ 0,5–2,5 %. Typický je u adolescentních dívek s mediánem věku 14 let, ale byly popsány i případy GIST u novorozenců (1, 4, 5, 9, 11, 15, 16).

Etiologie a patogeneze

GIST vyrůstá z prekurzorových buněk, které se později diferencují do intersticiálních buněk Cajalových v myenterickém plexu, fungujících jako pacemaker regulující střevní peristaltiku. Imunohistochemicky až 95 % buněk GIST exprimuje receptor tyrozinkinázy KIT (CD117) a CD34 (1–4, 10, 12, 17, 18). GIST se může vyskytovat sporadicky nebo v asociaci



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Viera Bajčiová, CSc., vbajciova@fnbrno.cz

Klinika dětské onkologie FN a LF MU Brno, Černopolní 9, 613 00 Brno

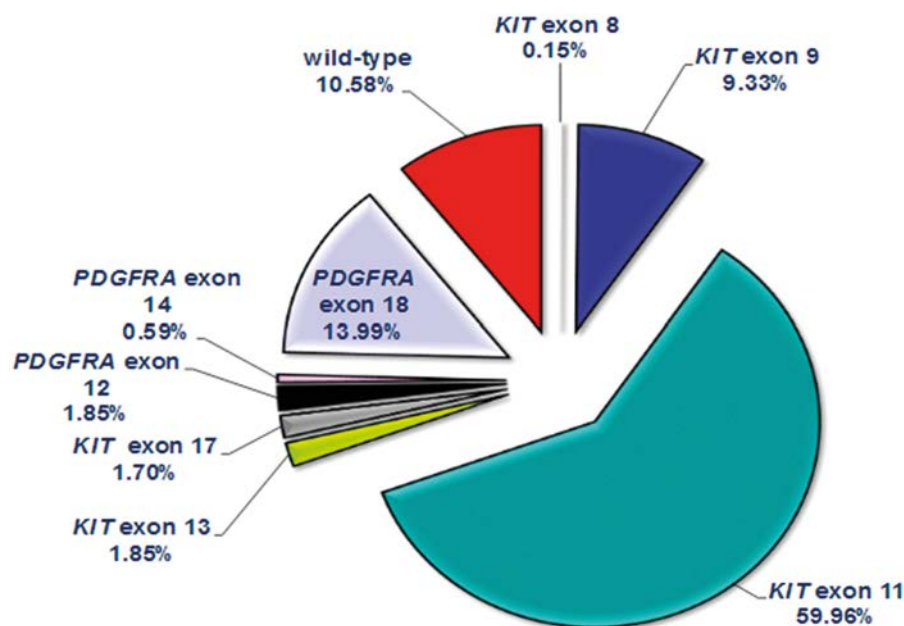
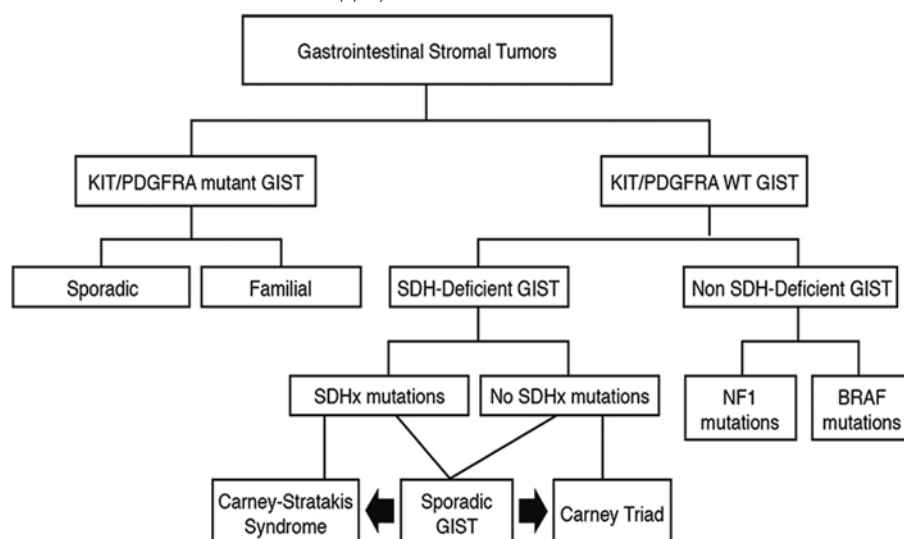
Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(5): 218–223

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2016

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2016

Tab. 1. Rozdíly mezi adultním a pediatrickým typem GIST (Bajčiová)

Adultní GIST	Pediatrický GIST
vzácné	extrémně vzácné
KIT/PDGFRA mutace pozit. > 80–85 %	KIT/PDGFRA wild type
mírná převaha mužů	adolescentní dívky
většinou unifokální	multifokální
vřetenobuněčný podtyp	epiteloidní podtyp
kdekoliv v GIT	lokalizace žaludek > 90 %
metastázy do LU vzácné	metastázy do LU časté
agresivní biologické chování	indolentní biologické chování
SDH non-deficientní	SDH deficientní

Obr. 1. Frekvence genetických alterací u GIST (ESMO Sarcoma and GIST konference, únor 2016)**Obr. 2.** Molekulární klasifikace GIST (2, 11)

se specifickými genetickými syndromy (14, 16, 19, 20).

GIST v současnosti není chápán jako jedna nemoc, ale jako heterogenní skupina podobných nebo příbuzných nemocí. V patogenezi GIST hrají zásadní roli mutace a genetické alterace několika genů: KIT (exony 8, 9, 11, 13, 17),

PDGFRA (exony 12, 14 a 18), SDHA – D komplex (buď v podobě inaktivační mutace nebo epigenetické SDHC dysregulace), KRAS, BRAF V600E a NF1 (18, 21, 22) (obrázek 1).

Alterace zúčastněných genů mají význam nejenom v pochopení patogeneze, ale jsou zásadní pro přesnější klasifikaci GIST, což má

klinický význam v managementu a rozhodování o nejvhodnějším způsobu biologické léčby. Rovněž slouží jako prediktory odpovědi na léčbu (6, 23, 24). U wild-type (WT) KIT/PDGFRA GIST se na patogenezi podílí alterace především SDHA-D komplexu (sumárně SDHx), méně RAS, BRAF a NF1 genů (8).

WT GIST je klasifikován do 2 velkých skupin dle imunohistochemické pozitivní exprese SDHB podjednotky na SDH deficientní skupinu a non-SDH deficientní skupinu. Do každé skupiny jsou klasifikovány další podjednotky (2, 25–28) (obrázek 2).

SDH (sukcinátdehydrogenáza) je enzym Krebsova cyklu lokalizovaný na vnitřní membráně mitochondrií a metabolizující konverzi sukcinátu na fumarát. Ztráta/deficit SDH vede ke hromadění sukcinátu, což následně vede ke snížené degradaci, a tím k aktivaci hypoxií indukovaného faktoru 1 (HIF-1), který upreguluje transkripci VEGF a IGF1 a vede ke stimulaci buněčného růstu (2, 11, 21, 27).

Frekvence výskytu jednotlivých podtypů WT GIST pro jejich raritní výskyt není přesně známá. Non syndromové SDH deficientní sporadické GIST jsou typické pro dětský věk s predominancí u dívek, multinodulární růst s lokalizací v žaludku, častou lymfovaskulární invazí a metastázami do lymfatických uzlin a indolentním klinickým průběhem. Příčinou mohou být epigenetické mutace SDHC, ale i de novo inaktivační mutace SDHA, SDHB, SDHC nebo SDHD genů. Častá je rovněž overexprese IGF1 receptoru (5, 7–9).

Syndromologické WT GIST jsou pravděpodobně častější než se obvykle myslí, protože další typy nádorů v rámci Carneyova triády (CT) nebo Carney-Stratakisova syndromu (CSS) se nemusí projevit v dětském věku, ale až za mnoho let později (1, 11, 28).

Pokud je imunohistochemicky negativní exprese SDHB, je doporučeno vyšetřit i expresi SDHA. Mutace SDHA podjednotky je asociována se ztrátou exprese SDHA imunohistochemicky, je častá u WT GIST u mladých dospělých pacientů kolem 30 let věku, s klinickými charakteristikami pediatrického WT GIST (převaha dívek, lokalizace žaludek, epiteloidní morfologie, časté metastázy v uzlinách a indolentní klinický průběh) (2, 4, 11, 27, 28, 29).

WT GIST SDH non-deficientní s pozitivními mutacemi BRAF/RAS nebo NF1 jsou někdy referovány jako RAS-p (RAS-pathway) mutantní GIST (2, 17).

Tab. 2. Klinicko-patologické charakteristiky WT GIST (11)

	Carney trias	Carney-Stratakis syndrom	Sporadický WT GIST	NF1 GIST	BRAF + GIST
pohlaví	F	M : F = 1 : 1	F	M : F = 1 : 1	M : F = ?
věk (medián)	14 let	30–35 let	15 let	45–50 let	> 60 let
lokalizace	žaludek	žaludek	žaludek	tenké střevo	tenké střevo
histologie	epiteliální	epiteliální	epiteliální	vřetenobuněčný	
růst	multifokální	multifokální	multifokální	multifokální	unifokální
mts do LU	časté	časté	časté	vzácné	vzácné
dědičnost	sporadický	AD	sporadický	AD	sporadický
SDHB (IHC)	negat.	negat.	negat.	pozit.	pozit.
IGF1R	pozit.	pozit.	pozit.	negat.	negat.
SDHx mutace	ne	ano	ano (SDHA)	ne	ne
mitot. aktivita	nízká	variabilní	variabilní	variabilní	variabilní

U WT GIST byla rovněž prokázána výrazná exprese IGF1R (inzulin growth factor receptor) u téměř 2/3 pacientů (1, 5, 8, 10, 28).

Carneyho triáda

Carneyho triádu (CT) tvoří WT SDH negativní GIST, paragangliom a plicní chondrom. Mohou se vyskytnout i další mnohočetné neoplazie (esofageální leiomyomy, nefunkční adrenální kortikální adenomy, feochromocytom). U více než 70% pacientů se prezentuje s inkompletním CT, časový interval mezi prezentací jednotlivých typů nádorů může být několik let až desetiletí. CT je non hereditární, vyskytuje se sporadicky, příčinou je primární (de novo) aberantní epigenetická hypermetylace SDHC. Většina pacientů jsou dívky s mediánem věku 14–18 let, GIST s lokalizací v žaludku, obvykle multifokálně s epitelioidní morfologií. Proliferační aktivita je spíše nízká s indolentním klinickým průběhem. Až u čtvrtiny pacientů se rozvine metastatické postižení lymfatických uzlin (1, 2, 4, 5, 9–12, 16, 19, 21, 28).

Carney–Stratakis syndrom

Tento hereditární syndrom je charakterizován přítomností gastrického WT SDH negativního GIST a paragangliomu. Příčinou je germinální mutace SDHB (10%), SDHC (80%) nebo SDHD (10%) genů, dědičnost je autozomálně dominantní s inkompletní penetrancí. Klinická prezentace a biologické chování WT GIST je podobné jako u Carneyho triády, pouze není převaha žen a medián věku je 19 let (1, 2, 4, 5, 9–12, 16, 21, 28).

GIST asociovaný s neurofibromatózou typ 1

Pacienti s neurofibromatózou typ 1 (NF1) s prokázanou autozomálně dominantní ge-

rminální mutací NF1 genu lokalizovaného na 17q11.2 mají zvýšené riziko vzniku různých typů nádorů (především neurofibromů, low grade gliomů CNS, desmoidů, neuroendokrinních nádorů atd.). Prevalence WT GIST (SDH non-deficientního) asociovaného s NF1 se pohybuje kolem 7%. NF1 asociovaný GIST tvoří kolem 1,5% ze všech GIST v populaci. Typický věk je mezi 45–50 let, s lokalizací v duodenu a tenkém střevě, nádor má vřetenobuněčný charakter, je často multifokální. NF1 GIST neexprimuje IGF1R (2, 4, 9, 11, 21, 26).

GIST s BRAF, KRAS a PIK3CA mutací

Mutace BRAF, KRAS a PIK3CA vede k aktivaci RAS-RAF-ERK signální dráhy, která reguluje buněčný cyklus cestou aktivace MAPK dráhy. BRAF mutovaný GIST je extrémně vzácný se sporadickým výskytem, u dětí se prakticky nevyskytuje, typický je pro starší věk (medián 59 let) s lokalizací v tenkém střevě, buňky mají vřetenobuněčnou morfologii, vysokou proliferativní aktivitu. Průběh může být indolentní (2, 11, 26).

Klinicko-patologické charakteristiky KRAS mutovaného GIST nejsou přesně objasněny. PIK3CA mutovaný GIST se obvykle prezentuje velkou nádorovou masou s agresivním klinickým chováním (tabulka 2).

Quadru wild-type GIST

Je klasifikován jako KIT/PDGFR/SDH/RAS negativní GIST. Tvoří méně než 5% ze všech GIST. Imunohistochemicky je SDHB negativní, IGF1R je rovněž negativní. Jeho patogeneze zatím zůstává nejasná. Pravděpodobně se může vyskytovat v kterémkoli věku (zatím nejsou dostatečné informace pro extrémně raritní výskyt), bez rozdílu pohlaví a v kterékoli části GIT (17, 22, 25).

Klinické příznaky

Dominantním příznakem WT GIST je chronická mikrocytární anémie (85%) způsobená pomalými ztrátami a krvácením do GIT, převážně u dívek s mediánem věku 14 let. U pediatrického GIST je to často jediný příznak. Nespecifické bolesti břicha udává kolem 20% pacientů. Méně časté jsou nauzea, zvracení (10%), hmatný tumor je přítomen u méně než 15% pacientů, vzácné jsou příznaky střevní obstrukce. Hubnutí nepatří mezi typické příznaky pediatrického WT GISTu. Vzácně se může GIST projevit ascitem při pokročilém onemocnění a masivním metastatickým postižením jater a lymfatických uzlin. Systémové příznaky nejsou přítomny (1, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 20, 30).

Diagnostika pediatrického GISTu

Diagnostika a management GIST, a to nejen pediatrických, by měla být prováděna ve specializovaných onkologických centrech s dostatečnou zkušeností a laboratorním zázemím včetně molekulárně-genetických vyšetření. Ty jsou dnes pro diagnostiku a klasifikaci GIST klíčové. Zásadní je na základě klinických, patologických a molekulárně-genetických dat rozoznat, do které skupiny GIST pacient patří (3, 9).

Při podezření na WT GIST je nutné věnovat pozornost klinickým faktorům (pohlaví, věk, klinická prezentace) a anamnestickým údajům (jiné nádory u pacienta, jiné typy nádorů v rodině).

Vstupní diagnostický work-up pediatrického WT GIST se zásadně neliší od standardního diagnostického postupu v dospělé onkologii, i když v současnosti neexistují žádné všeobecně doporučené postupy a guidelines pro pediatrické pacienty (1, 3, 5, 9, 10).

Zobrazovací metody (ultrazvuk, počítačová tomografie nebo magnetická rezonance) jsou zásadní při určení primární lokalizace a velikosti nádoru a diagnostice metastatické nemoci. U GIST žaludku je přínosné endosonografické vyšetření, které zobrazí velikost a lokalizaci nádorových lézí lokalizovaných ve stěně žaludku. Dle lokalizace GIST v diagnostice lze použít i endoskopické vyšetřovací metody (1, 3–5, 14, 31) (obrázek 3).

18 FDG PET je indikován k monitoraci odpovědi na biologickou léčbu (odliší vitální nádor od fibrotické tkáně či nekrózy), detekuje mikrometastázy, především při postižení

Obr. 3. Zobrazovací metody u GIST žaludku (materiál KDO FN Brno)



peritonea. Senzitivita PET u GIST je 86–100 % (4, 10). Může být nápomocné při rozhodování o případné cytoreduktivní léčbě a diagnostice progresu nádoru. U syndromologických GIST pomáhá v diagnostice dalších nádorů.

Morfologické vyšetření diferencuje 3 typy GIST (morfologie epiteloidní, vřetenobuněčná a smíšená) a podporuje diagnózu WT GIST, i když proliferativní aktivita (Ki67 index) nemá u pediatrického WT GIST tak průkaznou prognostickou hodnotu jako u dospělých (13, 14).

Pro definitivní diagnózu podtypů WT GIST je nutná genová analýza (KIT, PDGFRA, NF1, BRAF, KRAS, SDHx). Při podezření na hereditární nádor je nutné genetické vyšetření pacienta i jeho rodiny (3, 4, 10, 32).

Pro staging WT GIST není relevantní TNM klasifikace, a proto se v současnosti rutinně nedoporučuje pro tuto skupinu pacientů (10, 23, 24, 33).

V diferenciální diagnostice je nutné odlišit jiné typy primárních mezenchymálních nádorů GIT (inflamatorní myofibroblastický nádor, desmoid, vzácněji synoviální sarkom či schwannom), jiných solidních nádorů GIT (karcinomy, neuroendokrinní nádory, lymfomy) a metastatické postižení GIT (3, 11, 31).

Možnosti léčby pediatrického GISTu

Léčba pediatrického WT GIST je multidisciplinární a měla by být poskytována ve specializovaném centru dětské onkologie s dostatečnými zkušenostmi a možnostmi aplikace moderní biologické léčby (9, 10).

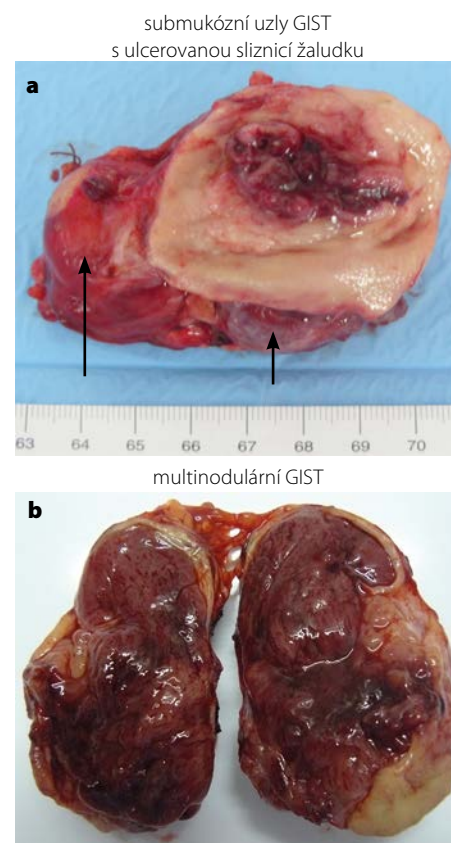
Chirurgická léčba s mikroskopicky negativními okraji (R0 resekce) je standardní léčbou lokalizovaného GIST kterékoli genetické skupiny a zůstává jediným kurativním léčebným postupem a prediktorem prognózy. U dětí nejsou pro vysokou morbiditu doporučeny mutilující zákroky (gastrektomie), spíše široká resekce a parciální gastrektomie (obrázek 4). Při lokalizaci GIST ve střevě je doporučena segmentální resekce a end-to-end anastomóza. Biopsie není doporučována pro vysoké riziko krvácení, ruptury nádoru a intraabdominálního rozsevu. Biopsii lze zvážit u velkých nádorů, u kterých radikální operace není možná a je zvažována neoadjuvantní léčba. Iniciální lymfadenektomie u dětí není indikována, pouze při potvrzeném postižení lymfatických uzlin (1, 4, 5, 9, 10).

Chemoterapie a radioterapie: GIST je nádor, který všeobecně neodpovídá na léčbu chemoterapií, proto dle guidelines dospělé onkologie není konvenční cytotoxická chemoterapie doporučena ani u WT GIST u dětí a dospívajících (2–5, 10, 23, 24, 31, 33). Radioterapii lze použít v paliativní indikaci, není součástí standardních léčebných postupů.

Biologická cílená léčba: GIST je prototypem nádoru s použitím personalizovaného přístupu. Klinická odpověď na inhibitory tyrozinkináz silně koreluje s typem mutace. U KIT/PDGFRA mutovaného GIST vysokého rizika recurence a/nebo pokročilé nemoci je léčbou 1. linie imatinib 400 mg/den. V případě selhání imatinibu a/nebo progresu je v 2. linii doporučen multikinázový inhibitor sunitinib, ve 3. linii regorafenib. Volba biologické léčby u WT GIST závisí od genetické klasifikace, i když standardizovaná doporučená léčba pro každý specifický molekulární podtyp GIST zatím chybí (3, 4, 10, 19, 23, 24, 26, 33, 34).

U lokalizovaného WT GIST kterékoli genetické skupiny po kompletní resekci není indikována adjuvantní léčba, pacient je pouze sledován (1, 5, 10). WT GIST není senzitivní k léčbě imatinibem jako jiné typy GIST s KIT mutací, proto imatinib není doporučen jako

Obr. 4a, b. Resekce GIST žaludku u 14leté dívky (materiál KDO FN Brno)



léčba 1. linie u pokročilého pediatrického WT GIST. U dětských pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým WT SDHB negativním GIST, kteří jsou symptomatictí, prokázal efekt v 1. linii multikinázový inhibitor sunitinib. Další multikinázové inhibitory (regorafenib, dasatinib, nilotinib) jsou ve stadiu výzkumu (1, 2, 9, 10, 16, 21, 35). Všichni pediatričtí pacienti indikováni k biologické léčbě by měli být zařazeni a léčeni v rámci klinických studií. Problémem je, vzhledem k raritnímu výskytu WT GIST, téměř absolutní absence celosvětových prospektivních pediatrických klinických studií.

Nové možnosti biologické léčby, diskutované na poslední ESMO GIT konferenci v únoru 2016, byly zaměřeny na léčbu cílenou na specifické mutační fenotypy GIST. Při absenci guidelines specifických pro tyto typy nádorů lze uvažovat o BRAF V600E specifických inhibitorech (vemurafenib), které mohou být efektivní u pacientů s BRAF mutovaným GIST, dále MEK a FGFR inhibitory, inhibitory heat-shock proteinu (HSP90), kombinace a/nebo rotace tyrozinkinázových inhibitorů či kombinace tyrozinkinázových inhibitorů s mTOR inhibitory (především u PDGFRA D842V mutaci, která je rezistentní na imatinib) (15, 23, 36). U ETV6-

NTRK3 GIST mohou inhibitory ALK vést k supresi nádorového růstu.

Až 89% WT SDH negativních GIST má až 30násobně vyšší expresi IGF1R a inhibice IGF1R je v současnosti aktivní oblastí výzkumu. Pediatričtí pacienti by mohli profitovat z IGF1R inhibitorů (linsitinib). Předběžné výsledky studie fáze II s použitím linsitinibu u dospělých i pediatrických WT GIST neprokázala efekt dle RECIST kritérií, ale prokázala 12% metabolickou odpověď (2, 11, 15, 21, 36).

Zatím nezodpovězenou otázkou je optimální trvání a délka podávání biologické léčby. U imatinibu v onkologii dospělého věku 3leté podávání dosáhlo signifikantně lepší výsledky než podávání po dobu 1 roku. V současnosti probíhá studie fáze II PERSIST 5 srovnávající 5leté vs. 3leté podávání imatinibu u pokročilého GIST v dospělém věku (23, 24). Informace stran délky léčby u pediatrického GIST nejsou dohledatelné. Všeobecným pravidlem je délka podávání do progresu nemoci nebo do vzniku rezistence.

Imunoterapie: Vztahu mezi GIST a imunitním systémem organismu, typu nádorového mikroprostředí u GIST je v současnosti věnována velká pozornost. Zvýšená exprese CD26 a redukována exprese PD-L1 je asociována se zvýšeným rizikem metastatické nemoci.

Inhibitory kontrolních bodů imunity (anti CTLA4 a anti PD-L1) mohou představovat novou strategii léčby imunoterapií. Zatím je však ještě velmi daleko přechod od výsledků výzkumu imunologie GIST k aplikaci imunoterapie v klinické praxi. U dospělých pacientů proběhlo pouze několik klinických studií fáze I (ipilimumab + dasatinib a ipilimumab + imatinib). U dětí není imunoterapie WT GIST v blízké budoucnosti reálná (23, 36, 37).

Prognóza

Klinické chování a prognóza nejsou u WT GIST predikovatelné dle konvenční rizikové klasifikace známé z dospělé onkologie (lokalizace, velikost nádoru, mitotická aktivita, resekční okraje a ruptura nádoru). Tyto známé rizikové faktory nekorelují s klinickým chováním pediatrického WT GIST. Pro pediatrický WT GIST v současnosti neexistuje doporučená riziková klasifikace. Mezi další prediktivní faktory patří genetická analýza a typ mutace (1, 3, 5, 8, 11, 16, 23, 24, 33).

I přes pokročilou nemoc a přítomnost metastáz je klinický průběh pediatrického SDH negativního GIST indolentní. Více než 60% pacientů přežívá 5 let. Důležité je proto další sledování a follow up dětských pacientů s WT GIST, ovšem opět zatím neexistují všeobecně

doporučená guidelines pro tuto skupinu pacientů (1, 5, 8, 9, 16).

Souhrn

Gastrointestinální nádor je onemocnění extrémně vzácné u dětí a dospívajících. Pediatričtí GIST se v mnoha ohledech liší od GIST typického pro dospělou populaci. Zásadní je především věk, pohlaví, klinická prezentace, rozdílný molekulárně genetický profil a biologické a klinické chování. Typický pediatrický GIST je většinou triple/quadruple wild type a vzniká buď sporadicky nebo v souvislosti s genetickými syndromy. Typický je výskyt u adolescentních dívek s lokalizací v žaludku, obvykle multifokální, epiteloidní podtyp s častými metastázami do lymfatických uzlin a jater.

V léčbě je zásadní radikální chirurgická resekce. U pokročilých onemocnění je léčba svízelná. Léčebná odpověď dětských wild type GIST může být rozdílná na současně dostupnou cílenou léčbu, odpověď na imatinib není při negativní KIT mutaci dostatečná. Vzhledem k tomu by všechny pediatrické wild type GIST měli být studovány v rámci klinických studií, ovšem extrémně nízká incidence tento proces komplikuje a brání rozvoji standardních pediatrických léčebných protokolů.

LITERATURA

1. Pappo AS, Janeway K, Laquaglia M, et al. Special considerations in pediatric gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2011; 104(8): 928–932.
2. Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of GIST lacking KIT and PDGFRA mutations. *Endocrine* 2014; 47(2): 401–408.
3. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CH, et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Clin Oncol* 2007; 5(Suppl. 2): 1–29.
4. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, et al. Gastrointestinal stromal tumors in the 21st century. *J Cancer Therapy* 2014; 5: 769–796.
5. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: a comprehensive review of the literature. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(7): 1171–1179.
6. Prakash S, Sarraf L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4): 179–187.
7. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(10): 1373–1381.
8. Agaram NP, Laquaglia M, Ustun B, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 3204–3215.
9. Janeway KA, Weldon CB. Pediatric gastrointestinal stromal tumor. *Semin Pediatr Surg* 2012; 21(1): 31–43.
10. Janeway KA, Pappo A. Treatment guidelines for gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34(Suppl 2): 69–72.
11. Wada R, Arai H, Kure S, et al. „Wild-type“ GIST: clinicopathological features and clinical practice. *Pathology International* 2016; 66: 431–437.
12. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumors and pulmonary chondromas (Carney triad) and the Hyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009; 266(1): 43–52.
13. Žiak D, Dvořáčková J, Hurník P, et al. Gastrointestinální stromální tumory, morfologická a imunohistochemická vyšetření z pohledu biotického a cytologického odběru. *Onkologie* 2014; 8(6): 259–263.
14. Jabeen S, Krishnasamy J, Kabal S et al. Sporadic pediatric GIST with novel gene mutation. *J Med Cases* 2013; 4(11): 722–725.
15. Kim SY, Janeway KA, Pappo A. Pediatric and wildtype gastrointestinal stromal tumor (GIST): new therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(4): 347–350.
16. Dave M, Jimenez A, Evans K, et al. Treatment of recurrent pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Gastrointest Cancer Research* 2012; 5(4): 139–140.
17. Pantaleo MA, Nannini M, Corless CH, et al. Quadruple wild-type (WT) GIST: defining the subset of GIST that lack abnormalities of KIT, PDGFRA, SDH or RAS signaling pathways. *Cancer Med* 2015; 4(1): 101–103.
18. Comandone A, Boglione A. The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST. *Prevent Prog Med* 2015; 106(1): 17–22.
19. Otto C, Agaimy A, Braun A, et al. Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: a comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad. *Diagn Pathol* 2011; 52(6): 1–7.
20. Price VE, Zielenska M, Chilton-MacNeill S, et al. Clinical and molecular characteristics of pediatric gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 20–24.
21. Ricci R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hereditary Cancer in Clin Practice* 2016; 14: 1–15.
22. Patil DT, Rubin BP. Genetics of gastrointestinal stroma tumors: a heterogeneous family of tumors? *Surg Pathol Clin* 2015; 8(3): 515–524.
23. Blay J-Y, Casali PG, Dei Tos AP, et al. Management of gastrointestinal stromal tumour: current practices and visions for the future. *Oncology* 2015; 89: 1–13.
24. Reichardt P, J-Y Blay, Boukovinas I, et al. Adjuvant therapy in primary GIST: state-of-the-art. *Ann Oncol* 2012; 23: 2776–2781.
25. Nannini M, Astolfi A, Urbini M, et al. Integrated genomic study of quadruple-WT GIST (KIT/PDGFRA/SDH/RAS pathway wild-type GIST). *BMC Cancer* 2014; 14: 685–697.

26. Huss S, Elges S, Trautmann M, et al. Classification on KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors: implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(6): 623–628.
27. Oudijk L, Gaal J, Korpershoek E, et al. SDHA mutations in adult and pediatric wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2013; 26(3): 456–63.
28. Sospitros HB, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRα mutations. *Endocrine* 2014; 47(2): 401–408.
29. Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, et al. „Pediatric-type“ gastrointestinal stromal tumors in adults: distinctive histology predict genotype and clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(4): 495–504.
30. Kaemmer DA, Otto J, Lassay L, et al. The GIST of literature on pediatric GIST: review of clinical presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(2): 108–112.
31. Zoundjiekpon V, Urban O, Rydlo M, et al. Diagnostika gastrointestinálních stromálních tumorů. *Onkologie* 2014; 8(6): 249–256.
32. Uvírová M, Šimová J, Kubová B, et al. Molekulární genetika u gastrointestinálních stromálních tumorů. *Onkologie* 2014; 8(6): 257–258.
33. The ESMO European Sarcoma Working Group: Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): 49–55.
34. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863): 295–302.
35. Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD, et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of Imatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 767–771.
36. Songdej N, von Mehren M. GIST treatment options after tyrosin kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncology* 2014; 15: 494–506.
37. Berucci F, Finetti P, Mamessier E, et al. PDL1 expression in an independent prognostic factor in localised GIST. *Oncoimmunology* 2015; 4(5): e1002729.

KNIŽNÍ NOVINKY



SILBERNAGL STEFAN, DESPOPOULOS AGAMEMNON

ATLAS FYZIOLOGIE ČLOVĚKA překlad 8. německého vydání

Český překlad 8. německého vydání této úspěšné publikace je v pořadí již 49. vydáním ve světě (kromě němčiny vyšel v 16 dalších jazycích) – u nás nyní vychází počtvrté (poslední české vydání je z roku 2004). Tento téměř bezkonkurenční počet vydání u odborné knihy svědčí o její mimořádné didaktické hodnotě, užitečnosti i čtenářské oblíbenosti.

V knize najdete naprosto všechno, co potřebujete vědět o fyziologii člověka – přehledně, srozumitelně, názorně a souvisle. Všechny popisované procesy jsou uvedeny na 201 barevných celostránkových tabulích. Každá dvoustrana výstižně objasňuje fyziologické souvislosti v textu i na obrázku.

Překlady této mimořádné publikace se skvěle zhostil kolektiv odborníků pod vedením prof. MUDr. Otomara Kittnara, CSc., MBA.

Publikace je nezbytná pro studenty medicíny a lékaře v pre- i postgraduálním studiu, studenty a absolventy nelékařských zdravotnických oborů, z knihy získají důležité informace i biologové a veterináři...

690 Kč

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz



MESSER BARBARA

100 tipů pro plánování domácí ošetrovatelské péče

Publikace přináší 100 tipů jak zefektivnit a zlepšit péči o klienty v domácím prostředí a jak podpořit spolupráci s pečující rodinou; návody jak lépe a snadněji udržet klienta aktivního fyzicky i psychicky, jak se vyvarovat drobných chyb, které klienty demotivují, a jak pomoci pečujícím, kteří se o klienta v domácí péči starají; tipy a postřehy, jak dobře dokumentovat provedené výkony a na co se zaměřit, aby nedocházelo k nedostatku, nebo naopak opakování ošetrovatelské péče u starých a nevyléčitelně nemocných.

279 Kč

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz