

Ruoansulatuskanavan stroomatumori eli GIST

Gastrointestinaalinen stroomatumori eli GIST on ylivoimaisesti tavallisin ruoansulatuskanavan mesenkymaalinen kasvain. Se on tullut tunnetuksi KIT-kasvutekijäreseptorin onkogeenisen aktivoitumisen malliesimerkkinä. GIST on jo runsaan vuosikymmenen ajan ollut suuren kliinisen kiinnostuksen kohteena, koska se on ensimmäisiä kiinteitä kasvaimia, joiden hoitoon on käytetty tyrosiinikinaasin estäjiä onkologisena täsmähoitona. Niinpä GISTin tarkka diagnostiikka on tullut kliinisesti entistä tärkeämmäksi. Kun GISTit aikaisemmin luokiteltiin ruoansulatuskanavan sileälihas- tai schwanninsolukasvaimiksi, erotetaan ne nykyään spesifiseksi, erilliseksi kasvaintyyppiksi.

GIST eli ruoansulatuskanavan stroomatumori on melko harvinainen kasvain, jonka vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi on arvioitu skandinaavisissa tutkimuksissa noin 15/1 000 000 ihmistä (Nilsson ym. 2005). Tämän mukaan Suomessa todettaisiin 75 uutta GISTiä joka vuosi. Ruumiinavaus- ja leikkauspreparaattien tutkimuksen perusteella pienten GISTien esiintyminen on kuitenkin tätä tavallisempaa. Esimerkiksi yhdysvaltalaisessa potilasaineistossa joka kymmenennestä gastroesofageaalisen karsinooman leikkauspreparaatista löytyi pieni GIST (Abraham ym. 2007).

Yli puolet GISTeistä sijaitsee mahalaukussa, noin kolmannes ohutsuolessa sekä yhteensä 5 % perä- ja paksusuoleissa ja ruokatorvessa. Jopa 10 % GISTeistä todetaan vatsaonteloon laajalti levinneinä kasvaimina, joiden alkuperää on usein vaikea määrittää (Miettinen 2010).

Kliininen kuva

GIST ilmenee vaihtelevasti kasvaimen paikan mukaan. Tavallisimpia oireita ovat ylävatsavaivat ja kasvaimen aiheuttama verenvuoto, johon voi liittyä krooninen anemia. Joillakin potilailla esiintyy voimakkaita akuutteja vuotoepisodeja, joiden hoitoon tarvitaan usein verensiirtoja. Niinpä GIST todetaan monesti vatsavaivojen tai verenvuodon vuoksi tehdystä endoskopiassa tai kuvantamistutkimuksissa (varsinkin tietokonetomografia, TT). Ennen nykyaikaisia tutkimusmenetelmiä erityisesti ohutsuolen GISTien toteaminen oli vaikeaa. Diagnoosi saattoi viivästyä jopa vuosilla potilaan kärsiessä toistuvista vuotoepiisodeista.

Isoja GISTejä voidaan joskus todeta myös vatsan palpaatioissa. Toisinaan GIST aiheuttaa akuutin vatsan joko suolitukoksen tai kasvaimen vatsaonteloon puhkeamisen takia. Ruokatorven GISTit ilmenevät usein nielemisvaikeuksina. Jopa kolmasosa GISTeistä todetaan sattumalta endoskopian tai kuvantamistutkimusten yhteydessä. Joskus peräsuolen tai ohutsuolen GIST havaitaan eturauhasen palpaation tai gynekologisen sisätutkimuksen yhteydessä. Näissä tutkimuksissa voidaan todeta hyvinkin pieniä kasvaimia.

Suurin osa GISTeistä paranee yhdellä leikkauksella. Suhteellisen pienten kasvainten hoidossa laparoskooppinen kirurgia on jo tavallista. Isommat kasvaimet ja erityisesti suoliston GISTit leviävät kuitenkin usein vatsaonteloon, ja osa muodostaa etäpesäkkeitä maksaan, pieni osa luustoon tai pehmytkudoksiin. Jotkut mahan GISTit uusiutuvat paikallisesti mahalaukussa osaresektioiden jälkeen. Toisin kuin leiomyosarkooma ja muut sarkoomat, GIST metastasoii vain harvoin keuhkoihin.

Taudin uusiutuminen voi olla nopeaa, mutta se on mahdollista myös pitkän viiveen, joskus jopa vuosikymmenten jälkeen. Tämän takia GIST-potilaiden pitkäaikaissuuranta on aiheellista, varsinkin jos kasvain kuuluu uusiutumisen kannalta riskiryhmään. Nykyaikaiset radiologiset menetelmät, erityisesti magneettikuvaus (MK) ja positroniemissiotomografia (PET), auttavat taudin levinneisyyden tutkimisessa.

GISTin alkuperä – Cajalin solut

GIST saa alkunsa ruoansulatuskanavan Cajalin soluista, jotka ovat peristaltiikkaa ja autonominen hermoston toimintaa sääteleviä mesenkymaalisia, immunohistokemiallisesti KIT-positiivisia ja KIT-kasvutekijäreseptorin alaisia soluja. Nämä kooltaan vaatimattomat solut havaitsi 1800-luvun lopulla espanjalainen histokemisti Santiago Ramón y Cajal, jonka mukaan solut on nimetty. Nykyisin Cajalin solut on helppo todeta immunohistokemiallisesti KIT-positiivisina hoikan pitkulaisina soluina ruoansulatuskanavan lihaskerrosten välillä tai sisällä (Maeda ym. 1992, Huizinga ym. 1993).

KIT-kasvutekijäreseptori

KIT on solukalvon läpäisevä reseptorityrosiinikinaasi, joka normaalisti aktivoituu (fosforyloituu) kasvutekijän (ligandin, joka tässä tapauksessa on nimeltään kantasolukasvutekijä) reseptoriin kiinnittymistä seuraavan dimeisoitumisen tuloksena. Tämä aktivoituminen on tarpeellista osana Cajalin solujen ylläpitoa ja uusiutumista. Se on alkupisteenä KIT-signaalireitille, jossa sarja sytoplasmisia ja tumassa sijaitsevia signaaliproteiineja fosforyloituu. Cajalin solujen lisäksi KIT-kasvutekijäreseptorista riippuvaisia ovat hematopoeettiset kantasolut, syöttösolut, melanosyytit, kivesten ja munasarjojen itusolut sekä eräät epiteelisolut (Tsuura ym. 1994, Kitamura ym. 2004).

GIST esimerkkinä onkogeenisen KIT-mutaation aktivoimasta kasvaimesta

Valtaosa GISTeistä (yli 75 %) sisältää KIT-tyrosiinikinaasin aktivoivia somaattisia mutaatioita. Tärkeimmät KIT-mutaatiotyypit on esitelty TAULUKOSSA 1. Tällaisen mutaation sisältäviin soluihin kuuluu pysyvästi ja kasvu-

TAULUKKO 1. GISTeissä tavattavat KIT-mutaatiotyypit ja niiden kliininen merkitys.

	Yleisyys (arvioitu osuus GISTeistä prosentteina)	Rakenne/proteiinitulos	Kliininen merkitys
Eksoni 11 deleetiot	40	Vaihtelee, mutta puuttuvan nukleotidien luku on aina kolmella jaollinen (lukukehyyksen säilyttävä deleetio)	Mutaatioita kantavat maahan GISTit ovat keskimäärin pahanlaatuisempia kuin ne, joissa on pistemutaatio
Eksoni 11 duplikaatiot	5–7	Vaihtelee, mutta lisättyjen nukleotidien määrä on kolmella jaollinen	Mahalaukun GISTeissä, usein hyvä ennuste
Eksoni 11 pistemutaatiot	20	Yleisimpiä ovat V559/560A/D/G, W557R, L576P	
Eksoni 9 duplikaatio	5–7	Dup AY502-503 (miltei yksinomaan)	Vain suoliston GISTeissä Huonompi vaste imanitibihoitoon
Eksoni 13 pistemutaatio	< 1	Yleensä K641E	Vaste imatinibihoitoon vaihtelee
Eksoni 17 pistemutaatio	< 1	Vaihtelee	Vaste imatinibihoitoon vaihtelee

tekijäsignaalista riippumatta aktivoitunut eli fosforyloitunut KIT-tyrosiinikinaasi. Tämä patologinen aktivoituminen johtaa solukon epänormaaliin proliferaatioon. GISTeissä todetut mutaatiot ovat lukukehyyksen säilyttäviä deleetioita, duplikaatioita, pistemutaatioita (emässubstituutioita) tai näiden yhdistelmiä.

KIT-mutaatiot ovat keskittyneet pääasiassa eksoneihin 11 (jukstamembraanidomeeni) ja 9 (solunulkoinen domeeni) ja ovat harvinaisia eksoneissa 13 ja 17 (tyrosiinikinaasidomeeni) (TAULUKKO 1). Eksonin 11 mutaatiot ovat tavallisimpia, ja niiden uskotaan aiheuttavan jukstamembraanialueen konformaation muuttamisen, joka johtaa KIT-proteiinin spontaanin dimerisoitumiseen. Eksonin 9 kodonien 502–503 (Ala-Tyr) duplikaatiomutaatiot ovat melko harvinaisia, ja niitä esiintyy vain suoliston GISTeissä (Fletcher ym. 2007, Lasota ja Miettinen 2008, Corless ym. 2011).

Suurin osa KIT-mutaatioista on heterosygoottisia. Kuitenkin joissakin kasvaimissa mutaatio näyttää homotsygoottiselta. Itse asiassa kyseessä on hemitsygoottisuus eli normaalin alleelin häviäminen. Lopputulos on seurauksiltaan samantyyppinen kuin gametogeneesin tai varhaisen alkiokehityksen aikana tapahtuva uniparentaalinen isodisomia. GISTit, joissa on edellä selitetyillä mekanismilla syntynyt homotsygoottinen mutaatio, ovat kliinisesti aggressiivisempia. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että mutaation ”kaksinkertainen annos” edistää soluproliferaatiota vielä enemmän kuin heterosygoottinen mutaatio (Lasota ym. 2004).

KIT-tyrosiinikinaasin estäjä imatinibi ja muut täsmälääkkeet

Imatinibimesylaatti on pienimolykyylinen ATP:n kaltainen aine, joka estää kilpailevasti fosforihappotähteen tarjoavaa ATP:tä sitoutumasta KIT-molekyylisiin ja luovuttamasta fosforia. Siten se estää KIT-signaalitien (samoin kuin PDGFRA-signaalitien) käynnistymistä. Lääke on osoittautunut melko tehokkaaksi etäpesäkkeisen GISTin hoidossa (Fletcher ym. 2007). Alun perin imatinibi kehitettiin ABL-tyrosiinikinaasin estäjäksi kroonisen

myeloisen leukemian hoitoon, mutta sen KIT:n eston vuoksi käynnistettiin hoitokokeellut GIST-potilailla. Ensimmäinen potilas hoidettiin Suomessa (Joensuu ym. 2001), ja FDA hyväksyi aineen GISTin hoitoon Yhdysvalloissa toukokuussa 2001. Jos kasvain kehittää imatinibiresistenssin esimerkiksi sekundaaristen mutaatioiden kautta, muita KIT:n estäjiä (sunitinibi, nilotinibi) voidaan myös käyttää täsmähoitossa. Vaihtoehtoisia GISTin täsmähoitodon mahdollisuuksia ovat mTOR (mammalian target of rapamycin) -signaalireitin estäjät sekä flavopiridoli, joka estää KIT-reseptorin synteesiä (Sambol ym. 2006, von Mehren 2006, Schöffski ym. 2010). Alan pioneerin, ensimmäistä GIST-potilasta imatinibilla hoitaneen professori Heikki Joensuun aikaisempi katsaus tässä lehdessä kuvaa tarkemmin GISTin onkologista hoitoa (Joensuu 2002).

PDGFRA:n mutaatiot

Pienessä osassa GISTeistä (alle 10 %) on KIT:n sukulaisreseptorin PDGFRA:n (alpha-type platelet-derived growth factor receptor) mutaatioita. Näitä GISTejä esiintyy miltei yksinomaan mahalaukussa, ja kasvaimilla on usein epiteloidinen histologia. PDGFRA:n mutaatiot ovat tavallisimpia tyrosiinikinaasiosassa (eksoni 18). Siellä ylivoimaisesti yleisin mutaatio on pistemutaatio Asp842Val, joka johtaa kodonin 842 aspargiinihapon korvautumiseen valiinilla. Tämä mutaatio on sikäli merkittävä, että sitä kantavat kasvaimet ovat primaarisesti resistenttejä imatinibille. Eksonien 12 ja 14 mutaatiot (pistemutaatioita tai deleetioita) ovat harvinaisia (Heinrich ym. 2003, Lasota ym. 2004).

GIST-kasvainoireyhtymä

KIT-mutaation patogeneettinen merkitys on todennettu myös eläinmalleissa. Keinotekoisesti tuotetut KIT:tä aktivoivat mutaatiot aiheuttavat hiirissä GISTejä. On olemassa ainakin kolme eläinmallia tärkeimmistä mutaatioista, joita on todettu ihmisen GISTeissä (Sommer ym. 2003, Rubin ym. 2005, Nakai ym. 2008). GIST-kasvainoireyhtymä kehittyi

YDINASIAIAT

- ▶ GIST on tavallisin ruoansulatuskanavan mesenkymaalinen kasvain, jonka histologinen diagnoosi voidaan varmistaa KIT- ja DOG1/Ano-1-signaalmolekyylien immunohistokemiallisella osoittamisella.
- ▶ Enemmistö GISTeistä on kliinisesti hyvänlaatuisia. Kasvaimen koko ja mitoosien määrä ovat parhaiten tutkittuja ennustetekijöitä.
- ▶ Suoliston GISTit ovat useammin pahanlaatuisia kuin mahalaukun kasvaimet.
- ▶ Valtaosa GISTeistä sisältää mutaatioita, jotka aktivoivat KIT- tai PDGFRA-kasvutekijäreseptoreiden tyrosiinikinaasin. KIT-tyrosiinikinaasin estäjät (kuten imatinibimesylaatti) ovat uusia täsmälääkkeitä levinneen ja leikkaukelvottoman GISTin hoidossa.
- ▶ Suurimmasta osasta nuorten potilaiden mahalaukun GISTeistä puuttuu meripihkahappoanhydraasikompleksi, eikä niissä ole KIT- tai PDGFRA-mutaatioita, joten estäjähoito imatinibilla ei yleensä ole tehokasta.

myös ihmisille, joilla on KIT:tä aktivoiva ituratumutaatio eli mutaatio, joka on joka solun genomissa ja ilmenee proteiinitasolla kaikissa KIT:tä ilmentävissä soluissa. Tähän mennessä on kautta maailman kuvattu vain hieman yli 20 perhettä, joiden jäsenillä on KIT-ituratumutaatio (Nishida ym. 1998, Beghini ym. 2001, Iozaki ym. 2001, Maeyama ym. 2001, Agarwal ja Robson 2009). Oireyhtymä periytyy autosomaalista vallitsevaa kaavaa noudattaen ja ilmenee siten noin joka toisella sairastavan jälkeläisellä. Kasvaimet kehittyvät yleensä keski-iässä, ja niiden kasvu on usein hidasta. Monet potilaat kuitenkin lopulta menehtyvät pahanlaatuisen GISTin seurauksena.

GIST-oireyhtymä näyttää alkavan polykloonaalisena ja monipesäkkeisenä Cajalin solujen proliferaationa (Chen ym. 2002). Muitakin geneettisiä muutoksia tarvitaan kasvaimen kehittymiseen, ja tältä osin GISTin patogeneesi

GIST ja neurofibromatoosi 1

Neurofibromatoosi 1 on tavallisin perinnöllinen tauti, joka noudattaa autosomaalista vallitsevaa periytymistapaa. Sen esiintyvyys on noin 1/3000, ja potilailla on periytyvä *NF1*-geenin mutaatio, jonka seurauksena geenin toinen kopio vaimentuu. Toinen kopio vaimentuu somaattisten muutosten kautta, joten neurofibromiini-proteiinia ei tuoteta. Tämä johtaa RAS-signaaloinnin patologiseen aktivoitumiseen, mistä puolestaan seuraa taudin tyypikkasvainten eli neurofibroomien kehittyminen. Niillä on riski muuttua pahanlaatuisiksi, ja pahanlaatuinen hermotuppikasvain (MPNST) on *NF1*-taudin komplikaatio noin 2 %:lla potilaista (Viskochil 2002, Gottfried ym. 2010). Tautiin liittyy monia muitakin kasvaimia, esimerkiksi GISTejä. Ne ovat ilmeisesti hyvin yleisiä *NF1*-potilailla, koska ruumiin-avausaineistoissa GIST on löydetty huomattavalla osalla *NF1*-potilaista.

NF1-taudin yhteydessä GIST (arviolta 1–2 % kaikista GISTeistä) esiintyy yleensä ohutsuolessa, pohjukaisuudessa tai joskus paksusuolessa, mutta vain harvoin mahalaukussa, jossa GISTit ovat yleensä tavallisimpia. *NF1*-tautiin liittyvät GISTit ovat usein monilukuisia, mutta suurin osa näistä on melko pieniä ja kliinisesti hyvänlaatuisia. *NF1*-potilaiden GISTit ovatkin monesti sattumalöydöksiä muun vatsanalueen kirurgisten toimenpiteiden tai kuvantamistutkimusten yhteydessä. Kuitenkin osalla potilaista GIST käyttäytyy pahanlaatuisesti, mikä näyttää olevan tyypillisempää pohjukaisuolen GISTeille (Kinoshita ym. 2004, Miettinen ym. 2006).

NF1-tautiin liittyvät GISTit eivät sisällä KIT:n tai PDGFRA:n geenien mutaatioita. Tautimekanismin arvellaan liittyvän patologistesti aktivoituneeseen RAS-signaalitiehen, samoin kuin neurofibroomien muodostumisen yhteydessä (Maertens ym. 2006).

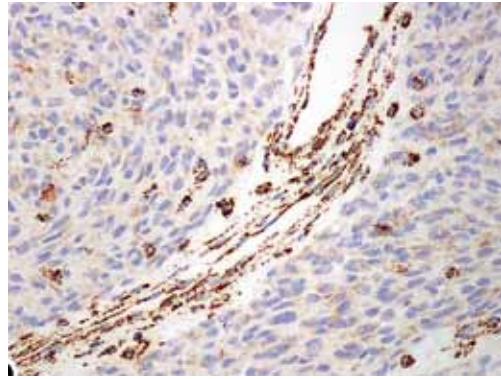
Meripihkahappoanhydraasi-puutoksiset GISTit

Meripihkahappoanhydraasi (sukkinaattidehydrogenaasi, SDH) on tetrameerinen pro-

teiniinikompleksi, joka on osa sitruunahappokiertoa. Se toimii myös elektroninsiirtoketjussa. Tämä kompleksi sijaitsee mitokondrion sisäkalvolla ja sisältää osat SDHA, SDHB, SDHC ja SDHD (Rutter ym. 2010).

Kompleksi on läsnä kaikissa soluissa, ja se on välttämätön aerobiselle aineenvaihdunnalle. Se kuitenkin puuttuu tietyistä kasvaimista: 15 %:sta paraganglioomia, useimmista lasten ja nuorten mahalaukun GISTeistä ja joistakin harvoista munuaiskarsinoomista (Vanharanta ym. 2004, Gill ym. 2010a, Gill ym. 2010b, Janeway ym. 2011). SDH-kompleksin puutos kasvainsoluista perustuu erilaisiin mekanismeihin. Niistä parhaiten ymmärretty on yhden kompleksin proteiinia inaktivoivan ituratamutaation ja alleelisen puutoksen yhdistelmä, joka johtaa yhden SDH-proteiinin täydelliseen katoon (Stratakis ja Carney 2009). Paraganglioomien yhteydessä on havaittu, että vain yhteen osaproteiiniin kohdistuvat muutokset johtavat kompleksin hajoamiseen. Toisaalta myös näille kasvaimille tyypillinen SDHB-proteiinin puutos johtaa joka tapauksessa SDH-kompleksin inaktivaatioon. Kuitenkin vain 10 % potilaista kantaa jonkin SDH-komponentin mutaatiota, joten geneettinen tausta on puutteellisesti ymmärretty. SDH-puutoksisiin GISTeihin liittyy myös insuliinin kaltaisen kasvutekijä 1:n reseptorin (IGF1R) (yli)ekspressio ja ilmeinen signaalireitin aktivoituminen (Janeway ym. 2011). SDH-kompleksin puutteeseen liittyvät GISTit muodostavat arviolta 7–8 % mahalaukun GISTeistä ja noin 5 % kaikista GISTeistä.

Osalla SDH-puutoksista GISTiä sairastavista on muitakin kasvaimia, erityisesti paraganglioomia, ja joillakin näistä potilaista SDH-alayksiköitä vaimentavia heterotsygoottisia ituratamutaatioita. Yhdistelmä (GIST, paragangliooma, SDH-ituratamutaatio) tunnetaan sen kuvanneiden tutkijoiden J. Aidan Carneyn ja Constantine Stratakisin mukaan Carney–Stratakisin oireyhtymänä. Se periytyy autosomaalisesti vallitsevasti (Stratakis ja Carney 2009). Pienellä osalla potilaista on Carneyn triadi (GIST sekä keuhkon kondrooma, paragangliooma tai molemmat ilman SDH-ituratamutaatiota). Viimeksi mainittu oireyhtymä ei myöskään ole periytyvä (Carney 1999).



KUVA 1. GIST, joka on negatiivinen meripihkahappoanhydraasin alayksikkö B:n suhteen. Huomaa, että sidekudosseptumit ja lymfosyytit ovat positiivisia. Vahva kontrasti kasvainsolujen ja sidekudoselementtien välillä on diagnostista tälle alaryhmälle.

SDH-puutoksinen GIST voidaan tunnistaa immunohistokemiallisesti SDHB-vasta-aineen avulla. Näistä kasvaimista puuttuu kaikissa normaalisoluisissa tavattava SDHB-proteiini, joka sen sijaan on läsnä kasvaimen liittymättömissä komponenteissa, kuten sidekudos- ja verisuonirakenteissa. Niissä rakeinen sytoplasminen positiivisuus heijastaa SDHB-proteiinin sijoittumista mitokondrioihin (KUVA 1). Tämä yksinkertainen diagnostinen koe auttaa siis tunnistamaan patogeneettisen GIST-alaryhmän eli GISTit, josta puuttuu meripihkahappoanhydraasi. Näissä GISTeissä ei ole KIT:n tai PDGFRA:n geenien mutaatioita.

SDH-puutoksinen GIST on kliinisesti tunnusomainen alaryhmä. Nämä tuumorit esiintyvät etupäässä nuorilla, ja valtaosa lasten ja nuorten aikuisten GISTeistä kuuluu tähän ryhmään. Alle 16-vuotiaiden ikäryhmässä on lähes yksinomaan tyttöjä. Kyseisiä kasvaimia esiintyy ainoastaan mahalaukussa, ja siellä niiden osuus kaikista GISTeistä on 7–10 %.

SDH-puutoksilla GISTeillä on huomattava taipumus paikalliseen uusiutumiseen mahalaukussa, ja osalle potilaista kehittyy etäpesäkkeitä maksaan (20 %). Väliäika ensimmäisen kasvaimen ja paikallisen uusiutumisen tai maksaetäpesäkkeen kehittymisen välillä voi olla jopa yli 40 vuotta. Metastasoituneet kasvaimet etenevät hitaasti, ja toisin kuin aikuisten KIT- tai PDGFRA-mutaatioihin perustuviissa

GISTeissä, potilaat voivat elää pitkään maksan etäpesäkkeistä huolimatta. Suurimmassa toistaiseksi julkaistussa tutkimussarjassa (AFIP) kuolleisuus kasvaimen oli 15 % (Miettinen ym. 2011).

GISTin tunnistaminen makroskooppisesti

Kirurgi voi tehdä alustavan tunnistuksen sillä perusteella, että lymfoomia lukuun ottamatta valtaosa mahan ja suoliston kiinteistä, eikarsinomatoosisista seinämänsäisistä kasvaimista on GISTejä. Tuumorit vaihtelevat kooltaan muutaman millimetrin kokoisista noduluksista suuriin, jopa koko vatsaontelon täyttäviin kasvaimiin. GIST muodostaa usein pinnalta haavautuvan, limakalvoon ulottuvan mutta pääasiassa lihaskerroksessa sijaitsevan kasvaimen. Kun mahan GISTit ovat suurelta osin intraluminaalisia, muodostavat ohutsuolen GISTit yleensä ulkoisen massan. Kookkaat GISTit ovat usein kystisiä tai nekroottisia, ja erityisesti suoliston GISTit ovat verkkäitä sekä päältä että sisältä (KUVA 2).

GISTin histopatologia

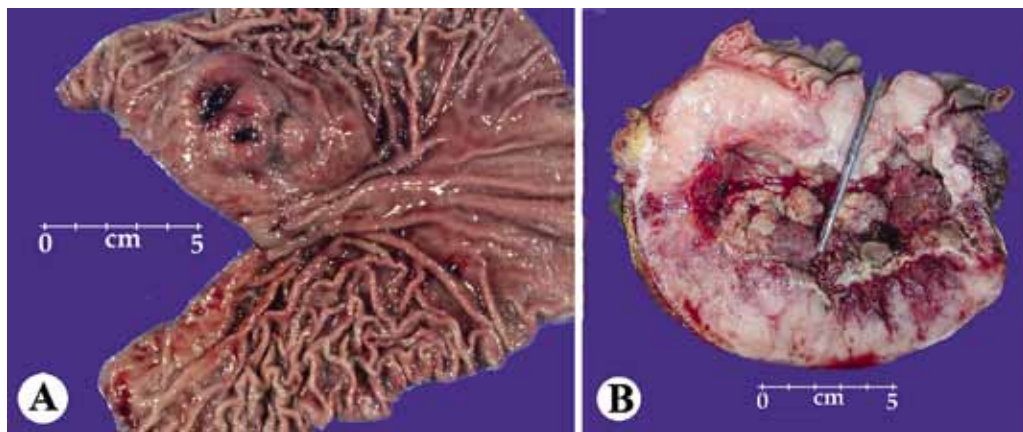
GIST on mesenkymaalinen kasvain, ja sen morfologia vaihtelee esiintymispaikan ja alatyypin mukaan. Mahalaukun GISTien histologia on erityisen vaihtelevaa. Noin kaksi kolmannesta näistä kasvaimista on sukkulasolui-

sia ja kolmannes epiteloidisia (polygonaaliset tai pyöreänsoikeat solut). Tyypillisiä sukkulasoluisia variantteja ovat sklerosoivat runsaskollageeniset kasvaimet (KUVA 3A) ja palisadeja muodostavat vakuolisoituneet kasvaimet (KUVA 3B). Epiteloidiset kasvaimet vaihtelevat runsaskollageenisista (KUVA 3C) hyvin solukkaisiin. Runsaasti mitooseja sisältävät sukkulasoluiset ja epiteloidiset kasvaimet kuuluvat sarkomatoottiseen alatyppiin (KUVA 3D).

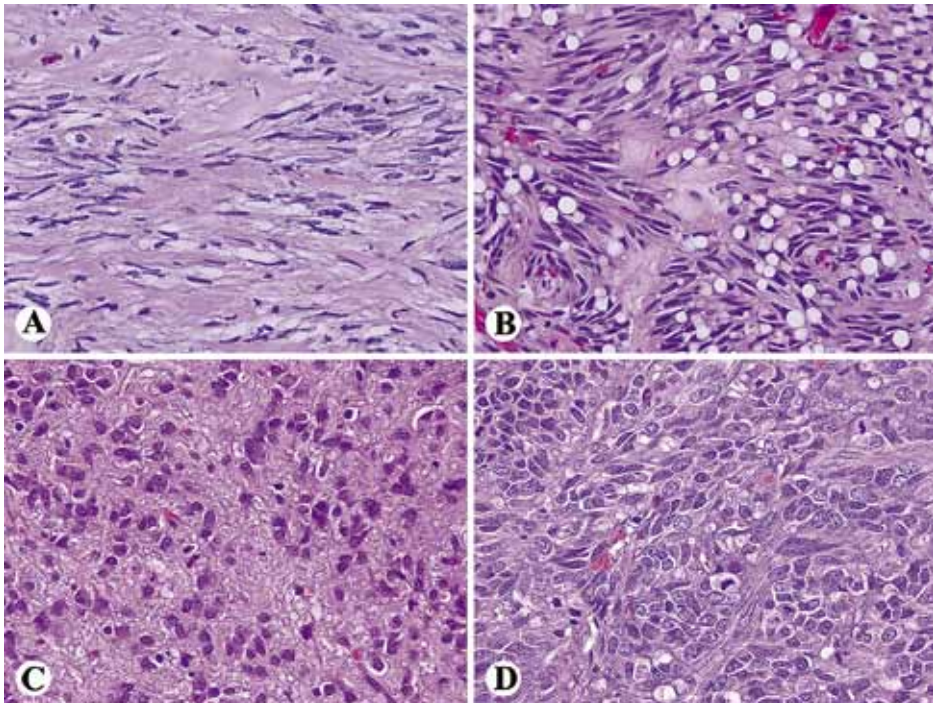
Mahalaukun GISTeista meripihkahappoanhydraasi puuttoksiset tuumorit ovat histologisesti tunnusomaisia. Nämä kasvaimet ovat usein multinodulaarisia, ja niillä on tyypillisesti epiteloidinen sytologia. Lymfovaskulaarinen invaasio on yleistä, joskus nähdään imusolmukke-etäpesäkkeitä, joita ei esiinny tavallisissa GISTeissä (KUVA 4).

Suoliston GISTit eroavat mahalaukun kasvaimista. Niissä havaitaan usein solunulkoisia PAS-positiivisia kollageenikertymiä. Runsaiden solu-ulokkeiden takia kasvaimissa on usein tumattomia vyöhykkeitä, jotka muistuttavat schwannooman Verocayn kappaleista koostuvia muodostumia tai neuroblastoomien neuropiiliä; nämä rakenteet muodostuvat myös kompleksisten solu-ulokkeiden yhteenliittymistä (KUVA 5).

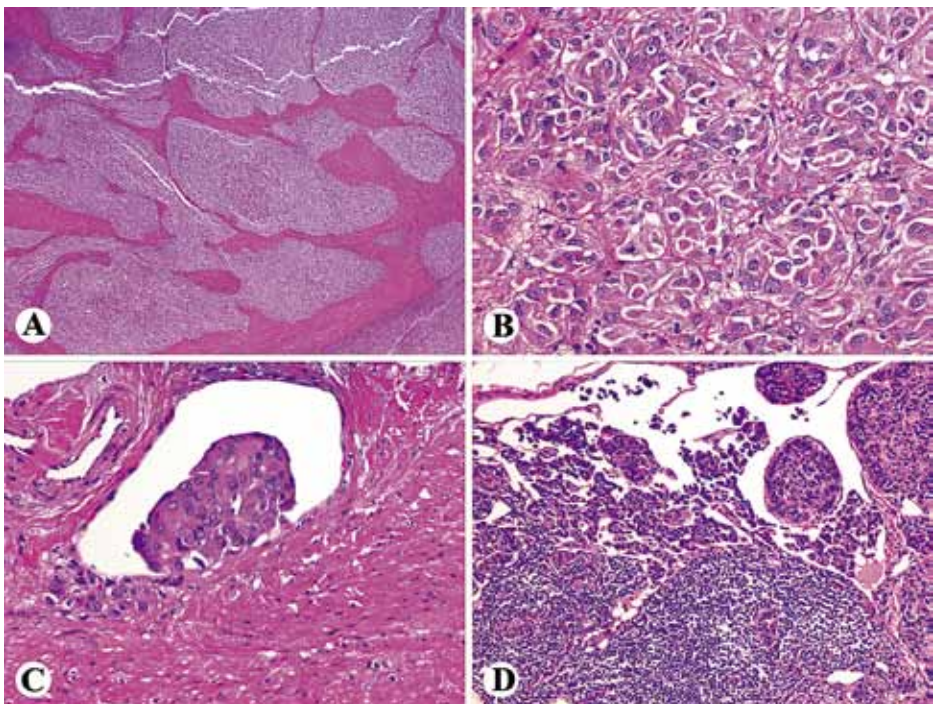
Tärkeimmät ennustetekijät ovat kasvaimen koko (suurin läpimitta senttimetreinä) sekä mitoosien määrä 5 mm²:ä kohti. Tämä vastaa 50:tä suuren suurennoksen (40 x) näkökenttää vanhemmissa mikroskoopeissa ilman laaja-



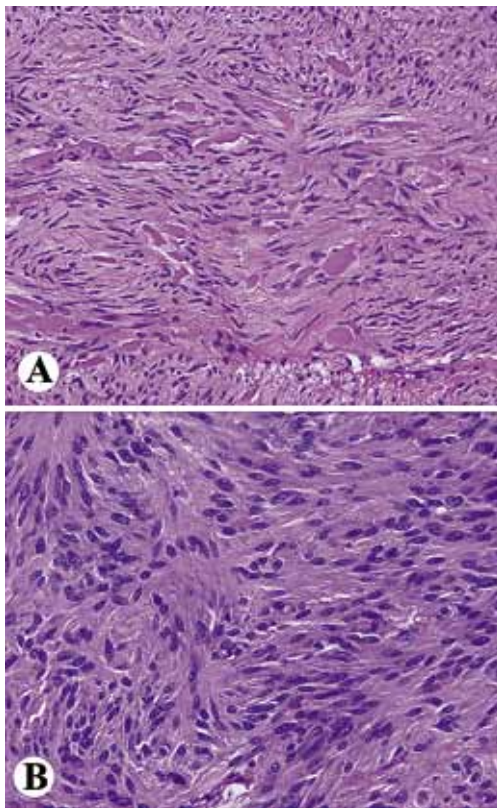
KUVA 2. Esimerkkejä GISTin makroskooppisesta ulkonäöstä. **A)** Mahan GIST, jossa on keskellä hemorrhaginen haavauma. **B)** Ohutsuolen GIST, jonka nekroottinen ja kystinen keskus on yhteydessä suolen luumeniin.



KUVA 3. Mahan GISTin tavallisimpia histologisia alatyyppejä. **A)** Sklerosoiva sukkulasoluinen alatyyppejä. **B)** Tumapalisadeja ja sytoplasmista vakuolisaatiota sisältävä alatyyppejä. **C)** Epiteloidinen sklerosoiva alatyyppejä. **D)** Sarkomatoottinen näyte, jossa on runsaasti mitooseja.



KUVA 4. Meripihkahappoanhydraasipuutoksen GIST. Tyypillistä on multinodulaarisuus (**A**) ja epiteloidinen histologia (**B**). Tälle ryhmälle on lisäksi ominaista lymfovaskulaarinen invaasio (**C**). Myös imusolmuke-etäpesäkkeitä voi esiintyä, toisin kuin muissa GISTeissä (**D**).



KUVA 5. Ohutsuolen GISTien histologisia ilmenemis-
muotoja. **A)** Näyte, jossa on solunulkoisia globulaari-
sia kollageenikertymiä. **B)** Näyte, jossa on runsaiden
solu-ulokkeiden aiheuttamia tumattomia alueita,
jotka muistuttavat Verocayn kappaleita.

kenttää ja 25:tä vastaavaa näkökenttää useim-
missä uusimmissa nykyään käytössä olevissa
laajakenttämikroskoopeissa. **TAULUKOSSA 2** on
esitetty kasvaimen koon ja mitoositaajuuden
suhde tautiprogression esiintyvyyteen. Tau-
lukon pohjana Armed Forces Institute of Pat-
hologyn yli 2 000 GISTin pitkäaikaisseuranta
(Miettinen ym. 2006b).

Immunohistokemialliset merkkiaineet

Immunohistokemialliset merkkiaineet ovat
tärkeitä GISTin täsmällisessä diagnoosissa.
Näistä tärkein on KIT, taudin patogeneesi-
siin liittyvä reseptorityrosiinikinaasi. Valta-
osa GISTeistä on voimakkaasti positiivisia.

1448 Heikommin tai vain osittain positiivisia ovat

monet mahalaukun epiteloidiset GISTit,
erityisesti PDGFRA-mutaatioita sisältävät
kasvaimet (yhteensä vain 3–5 % GISTeistä).
GISTien alaryhmät, joissa ei esiinny KIT- tai
PDGFRA-mutaatioita (NF1-tautiin liittyvät ja
meripihkahappoanhydraasinegatiiviset kasvai-
met), ovat silti voimakkaasti KIT-positiivisia.
KIT-immunoväryksessä syöttösolut ja Ca-
jalin solut ovat sisäisiä vertailusoluja, joiden
toteaminen varmistaa immunoväryksen on-
nistumisen (Sarlomo-Rikala ym. 1998).

Anoktamiini 1 (Ano-1, DOG1) on täyden-
tävä merkkiaine, joka on todettavissa noin
97 %:ssa GISTeistä, mukaan lukien monet
KIT-negatiiviset kasvaimet. Sen vuoksi sitä
suositellaan käytettäväksi KIT:n rinnalla. Ano-
1 on kalsiumin aktivoima kloridikanavapro-
teiini, jota on todettavissa myös Cajalin so-
luissa. On kuitenkin huomattava, että GISTien
lisäksi Ano-1-positiivisia ovat monet karsi-
noomat, erityisesti levyepiteelikarsinoomat
(Miettinen ym. 2009).

Huomattava osa GISTeistä (70–80 %) on
lisäksi positiivisia CD34:n suhteen ja noin kol-
mannes sileälihaskasvaimista, koska se on yleensä des-
miinegatiivinen.

Muut maha-suolikanavan mesenkymaaliset kasvaimet

Tavallisimpia mahan alueen mesenkymaalisia
kasvaimia, jotka pitää erottaa diagnostisesti
GISTeistä, ovat leiomyoomat (yleensä ruoka-
torvessa), schwannoomat (yleensä mahassa
tai paksusuolella), desmoidi fibromatoosi ja
vatsaontelon huonosti erilaistuneet liposar-
koomat ja leiomyosarkoomat. Muut KIT-po-
sitiiviset kasvaimet, kuten itusolutuumorit ja
eräät neuraalista alkuperää olevat kasvaimet,
pitää myös erottaa GISTeistä. Tämä tapahtuu
parhaiten tarkan histologisen tutkimuksen ja
immunohistokemian yhdistelmällä.

Lopuksi

GIST on erinomainen esimerkki perustutki-
muksen kliinisestä soveltamisesta. Lukuisissa
kliinisissä hoitokokeissa on arvioitu uusien ty-

TAULUKKO 2. Eri osissa ruoansulatuskanavaa esiintyvien GISTien metastasointiriski kasvaimen kokoon ja mitoositaajuuteen suhteutettuna. Tulokset perustuvat yli 2 000 GIST-potilaan seurantaan ennen imatinibihoidon käyttöönottoa.

Kasvainparametrit			Prosentuaalinen osuus potilaista, joille kehittyvä etenevä tauti pitkäaikaisseurannassa, ja sanallinen etäpesäkeriskin luonnehdinta			
Ryhmä	Kasvaimen koko	Mitoosien määrä	Mahan GISTit	Ohutsuolen GISTit	Duodenumin GISTit	Rectumin GISTit
1	≤ 2 cm	≤ 5/50 HPFs	0 ei riskiä			
2	> 2 ≤ 5 cm		1,9 hyvin pieni	4,3 pieni	8,3 pieni	8,5 pieni
3a	> 5 ≤ 10 cm		3,6 pieni	24 kohtalainen	34 suuri*	57 suuri*
3b	> 10 cm		12 kohtalainen	52 suuri		
4	≤ 2 cm	> 5/50 HPFs	0*	50*	**	54 suuri
5	> 2 ≤ 5 cm		16 kohtalainen	73 suuri	50 suuri	52 suuri
6a	> 5 ≤ 10 cm		55 suuri	85 suuri	86 suuri*	71 suuri*
6b	> 10 cm		86 suuri	90 suuri		

*Tapauksia niukasti, arviot epävarmoja. Ryhmiä on yhdistelty.

**Tähän ryhmään kuuluvia kasvaimia ei ollut. Taulukko on muunneltu artikkelista Miettinen ym. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1466–78. HPF = high power field. 50 HPFs oli näissä tutkimuksissa 5 mm².

rosiinikinaasin estäjien ja muiden uusien täsmälääkkeiden soveltuvuutta GISTin hoitoon. Uudet kuvantamismenetelmät, kuten PET, tulevat auttamaan taudin levinneisyyden arvioimista kliinisen hoidon tueksi.

GISTin patogeneesi tulee edelleen selviämään entistä tarkempien geneettisten tutkimusmenetelmien (kuten massiivisten genomin analyysien ja uusien sekvensointimenetel-

mien) avulla. Näitä menetelmiä soveltavat tutkimukset tulevat myös tarkentamaan GISTin ennusteen arviointia. ■

MARKKU MIETTINEN, M.D.
Laboratory of Pathology
National Cancer Institute / NIH
Bethesda, Maryland, USA

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

Summary

Gastrointestinal stromal tumor

Gastrointestinal stromal tumor i.e. GIST is by far the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. GIST has received special clinical attention, because it is one of the first solid tumors treated with tyrosine kinase inhibitors as targeted oncological therapy. Accordingly, accurate diagnosis of GIST has become clinically increasingly important. While GISTs were previously classified as gastrointestinal smooth muscle or Schwann cell tumors, they are now distinguished as a separate, specific tumor entity. Loss of succinate dehydrogenase complex is a newly understood pathogenesis for 5% of GIST, associated with early onset of disease.

KIRJALLISUUTTA

- Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu TT. "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common in distal tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1629–35.
- Agarwal R, Robson M. Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:1–13.
- Antonescu CR, Sommer G, Sarraf L, ym. Association of KIT exon 9 mutations with non-gastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:3329–37.
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): Natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543–52.
- Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 2011;11:865–78.
- Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:3–7.
- Gill AJ, Benn DE, Chou A, ym. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma- pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol* 2010(a);41:805–14.
- Gill AJ, Chou A, Vilain R, ym. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Pathol* 2010(b);34:636–44.
- Gottfried ON, Viskochil DH, Couddwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus* 2010;28:E8.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, ym. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708–10.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, ym. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577–80.
- Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, ym. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1993;373:347–9.
- Janeway KA, Kim SY, Lodish M, ym. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:314–8.
- Joensuu H. Tyrosiinikinaasin estäjä GIST-kasvainten täsmähoitona. *Duodecim* 2002; 118:2305–12.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, ym. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344:1052–6.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, ym. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 153:1259–69.
- Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, ym. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol* 2004;202:80–5.
- Kitamura Y, Hirota S. Kit as a human oncogenic tyrosine kinase. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2924–31.
- Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors with low or no malignant potential. *Lab Invest* 2004;84:874–83.
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 2008;53:245–66.
- Lasota J, Vel Dobosz AJ, Wasag B, ym. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest* 2007;87:1029–41.
- Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, ym. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet* 2006;15:1015–23.
- Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumor. Kirjassa: Miettinen M, toim. Modern soft tissue pathology. Cambridge-New York: Cambridge University Press 2010, s. 491–507.
- Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1. A clinicopathologic study of 45 patients with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90–6.
- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, ym. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1121–33.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review of morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466–78.
- Miettinen M, Makhlof HR, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the jejunum and ileum – a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 906 cases prior to imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;31:477–89.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic studies of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52–68.
- Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1401–8.
- Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient GISTs – A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1712–21.
- Nakai N, Ishikawa T, Nishitani A, ym. A mouse model of a human multiple GIST family with KIT-Asp820Tyr mutation generated by a knock-in strategy. *J Pathol* 2008;214:302–11.
- Nilsson B, Bummig P, Medis-Kindblom JM, ym. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821–9.
- Rubin BP, Antonescu CR, Scott-Brown JP, ym. A knock-in mouse model of gastrointestinal stromal tumor harboring kit K641E. *Cancer Res* 2005;65:6631–9.
- Rutter J, Winge DR, Schiffman JD. Succinate dehydrogenase – Assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion* 2010; 10:393–401.
- Sambol EB, Ambrosini G, Geha RC, ym. Flavopiridol targets c-KIT transcription and induces apoptosis in gastrointestinal stromal tumor cells. *Cancer Res* 2006;66:5858–66.
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich A, Barusevicius A, ym. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728–34.
- Sommer G, Agosti V, Ehlers I, ym. Gastrointestinal stromal tumors in a mouse model by targeted mutation of the Kit receptor tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:6706–11.
- Stratik CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad) and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009;266:43–52.
- Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, ym. Preferential localization of ckit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch* 1994;424:135–41.
- Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, ym. Early onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2004;74:153–9.
- Viskochil D. Genetics of neurofibromatosis 1 and the NF1 gene. *J Child Neurol* 2002; 17:562–70.
- von Mehren M. Beyond imatinib: second generation c-KIT inhibitors for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6 Suppl 1:530–4.