

## בדיקת מוטציות בגיט-תקציר

גיט (gastro-intestinal stromal tumor GIST) הינו גדול נדיר המהווה בערך כ-1% מכלל ממאירויות דרכי העיכול. מקור תאי הגדול הינו מתא הנקרא INSTERSTITIAL CELLS OF CAJAL אשר תפקידם להיות הקוצבים של מערכת העיכול. התאים תוארו ע"י הפתולוג הספרדי CAJAL לפני יותר ממאה שנה.

ב-1998 HIROTA גילה כי מוטציה בחלבון C-KIT פעילה באופן תמידי בתאי גיט והם אלה היוצרים את ה DRIVE ONCOGENECITY בתאים אלה.

CORLESS תיאר את חלבון KIT ובנוסף מצא כי בחלק מהחולים החלבון האקטיבי הינו החלבון PDGFR ותיעד את שעורי המוטציה בחלבונים אלה.

כאשר נמצאה מוטציה באקסון 11 ב-67 אחוזים מהחולים מוטציה באקסון 9 ב-9% ובאקסונים 13 ו-17 כ-1% בחלבון PDGFR נמצאו מוטציות באקסון 12 כ-2% ובאקסון 18 הידוע גם כ D842V כ-5.5%.

חשיבות נוכחות המוטציות השונות התבררה כאשר בדקו את התגובה לתרופה שניתנת לטיפול במחלה בקו הראשון וכן בטיפול משלים בגליבק (GLEEVEC).

גליבק הינה תרופה מסוג טירוזין קינאז שמתקשרת ל SOCKET של החלבון KIT וגורמת לשתוק תהליך הזרחון וע"י כך משתקת את מסלול ה SIGNAL TRANSDUCTION של התא הנחוץ להתחלקות לגדילה ושליחת הגרורות.

כבר בסוף שנות ה-90 דווח בספרות על תגובה יוצאת דופן של חולה עם GIST אשר טיפול בגליבק גרם לתגובה ארוכת טווח במחלתה הגרורתית.

מחקרים פאזה 3 שפורסמו כבר בשנות האלפיים מראים כי במינון של 400 מ"ג ישנה תגובה בעד 56% מהחולים והתיצבות מחלה עד 85 אחוז.

אולם כאשר ביצעו בחולים שקיבלו טיפול בתרופה בדיקות של הגדול למוטציות השונות נתגלו הבדלים משמעותיים בין תתי קבוצות שונות.

כאשר אלה עם האקסון 11 הינם הקבוצה עם PFS וה- OS הטובים ביותר ולעומת זאת חולים עם WT ואקסון 9 הם ללא ספק נחותים מהם בנתונים אלה.

כמו כן מוטציה בחלבון PDGFR באקסון 18 הראתה עמידות לכל סוגי הטיפולים הקיימים היום למחלה ובגם במחקרים חולים עם מוטציה באקסון זה הראו עמידות לטיפולים בגליבק למחלתם.

לעומת זאת במטה אנליזה גדולה שפורסמה ב-2010 הוכח כי חולים עם אקסון 9. אשר טופלו במינון גבוה של 800 מ"ג. מחלתם התקדמה בקצב איטי יותר מאשר טיפול במינון הסטנדרטי של 400 מ"ג. כאשר לאחר 3 שנים אחוז החולים ללא התקדמות מחלה היה 17% בחולים אשר טופלו ב-800 ואילו באלו שטופלו ב-400 רק 5% בלבד. הקיום המנחים של האגוד האירופאי לאונקולוגיה קלינית רואים בבדיקת המוטציה כבעלת חשיבות הן בערך פרדיקטיבי של תגובה לטיפול התרופתי והן כערך פרוגנוסטי ועל כן מחשיבים זאת כ-STANDARD PRACTICE

לאור זאת ישנה חשיבות בבדיקת המוטציות במחלה זו על מנת להתאים את הטיפול המיטבי לחולים במחלה הן הגרורתיים והן החולים הנמצאים בסיכון גבוה לחזרה.