

GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMOR: SOUČASNÝ POHLED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: UPDATE

DAUM O.¹, VANĚČEK T.², ŠÍMA R.², MICHAL M.²

¹ ŠIKLŮV PATOLOGICKO ANATOMICKÝ ÚSTAV FN A LF UK PLZEŇ,

² ŠIKLŮV PATOLOGICKO ANATOMICKÝ ÚSTAV FN A LF UK PLZEŇ, LABORATOŘ
SPECIÁLNÍ DIAGNOSTIKY

Souhrn

Gastrointestinální stromální tumor je nejčastější mesenchymální nádor trávicího traktu. V současné době je definován jako nádor tvořený vřetenitými a/nebo epiteloidními buňkami, jejichž fenotyp odpovídá diferenciaci v Cajalovy interstitiální buňky. Většinou jsou tyto nádorové buňky pozitivní v imunohistochemickém průkazu KIT proteinu a u téměř všech těchto tumorů lze prokázat mutaci genu *c-kit* nebo *PDGFRA* kódující transmembránové proteiny zařazené do III. třídy receptorových tyrosinkináz. Nejčastěji se gastrointestinální stromální tumor vyskytuje v žaludku, méně často v ostatních částech trávicí trubice, vzácně i v extragastrointestinální lokalizaci, a to v mesenteriu, omentu, retroperitoneu, žlučníku, močovém měchýři, pankreatu a ve vagině. Ve většině případů je možná poměrně spolehlivá diagnóza z konvenčního barvení hematoxylinem a eosinem ve světelné mikroskopii. Pomocnými diagnostickými metodami je imunohistochemický průkaz KIT proteinu (CD117) a průkaz mutace genu *c-kit* nebo *PDGFRA*. Negativita těchto vyšetření však diagnózu nevylučuje. Každý gastrointestinální stromální tumor je třeba považovat za potenciálně maligní. Riziko agresivního chování se v současné době stanovuje na základě mitotického indexu a maximálního rozměru nádoru. Mutační analýza umožňuje predikovat odpověď tumoru na terapii imatinib mesylátem.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální tumor, GIST, KIT, PDGFRA, diagnóza, prognóza, predikce

Summary

Gastrointestinal stromal tumor is the most frequent mesenchymal tumor of the alimentary tract, currently being defined as a tumor composed of spindle and/or epithelioid cells presumably differentiating towards interstitial cells of Cajal. The majority of these tumors are KIT-immunoreactive and almost all carry mutated *c-kit* or *PDGFRA* gene encoding two transmembrane class III tyrosin kinases. The most frequent location of gastrointestinal stromal tumor is the stomach followed by other sites of gastrointestinal tract. Occasional sites of occurrence are mesentery, omentum, retroperitoneum, gallbladder, urinary bladder, pancreas and vagina. Light microscopic examination of slides stained with hematoxylin and eosin is highly reliable in most cases. Useful ancillary diagnostic techniques are immunohistochemical investigation with antibodies against KIT protein (CD117), and detection of mutations of either *c-kit* or *PDGFRA* genes. Nevertheless, negative results do not exclude histologically proven diagnosis. All gastrointestinal stromal tumors should be regarded as potentially malignant with risk of aggressive behavior being determined on the basis of mitotic count and the largest diameter of the tumor. Mutational status of the neoplasm serves as a predictor of therapeutic response to imatinib mesylate.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, GIST, KIT, PDGFRA, diagnosis, prognosis, prediction

Současná definice a historie gastrointestinálního stromálního tumoru

Současná definice GISTu (gastrointestinálního stromálního tumoru) je, ve své nejméně kontroverzní formě, poněkud široká. Jedná se o skupinu neepitelových nádorů trávicího traktu tvořených vřetenitými a/nebo epiteloidními buňkami, u nichž většina autorů předpokládá původ v progenitorové buňce diferencující se směrem ke Cajalovým interstitiálním buňkám. V současné době již není za nezbytnou podmínku diagnózy GISTu považována exprese KIT proteinu a většina autorů nepokládá za zcela vylučující ani absenci mutace *c-kit* (a případně *PDGFRA*) genu při odpovídající morfologii. U těchto nádorů se potom GIST stává diagnózou per exclusionem po vyloučení ostatních mesenchymálních lézí trávicího traktu (1 - 6).

Historicky byl gastrointestinální stromální tumor zpočátku

řazen mezi leiomyocelulární nádory (7, 8) a označován jako leiomyom, bizarní leiomyom, leiomyoblastom nebo leiomyosarkom. Protože však původní Stoutovu tezi o tomto původu GISTu nepotvrdily následné ultrastrukturální (9) a imunohistochemické studie (10), byl v roce 1983 Mazurem a Clarkem vyčleněn jako samostatná jednotka pod názvem „stromální tumor“ (11) zahrnující mesenchymální tumory trávicího traktu nevykazující známky neurogení ani hladkosvalové diferenciaci. Tento termín se však bohužel začal některými autory používat také v obecnější formě, jako zastřešující označení pro všechny mesenchymální (nebo přesněji neepitelové) nádory trávicího traktu, což opět znepráhnilo literární údaje týkající se gastrointestinálního stromálního tumoru.

Nová éra GISTu začala v roce 1998, kdy byla zjištěna pozitivita nádorových buněk v imunohistochemickém průkazu KIT

proteinu (CD117) (12), a jejich podobnost s interstitiálními (pacemakerovými) Cajalovými buňkami (ICC), což vedlo k hypotézám o histogenetickém původu GISTů z těchto buněk (13, 14) a dokonce k návrhu alternativního termínu GIPACT (gastrointestinal pacemaker cell tumor) (15), který se však v literatuře příliš neujal. Tentýž rok bylo také publikováno pozorování aktivačních („gain of function“) mutací genu *c-kit* v gastrointestinálním stromálním tumoru (16), což z dnešního pohledu hovoří spíše proti teorii jeho histogeneze z Cajalových buněk, u nichž je, narozdíl od GISTu, exprese KIT proteinu znakem nezávislým na mutaci příslušného genu, a hovoří spíše ve prospěch progenitorových mesenchymálních buněk schopných diferenciace ve fenotyp neurální, leiomyosarkom, fibroblastický a ICC (6).

V následujících letech někteří autoři vymezili termín „GIST“ pouze pro ty tumory, které (kromě obvyklých morfologických znaků) vykazovaly pozitivitu v imunohistochemickém průkazu KIT, zatímco jiní toto označení používali i pro tu malou část morfologicky přesvědčivých nádorů, které byly KIT-negativní. Pozdější průkaz mutací *c-kit* i u některých KIT-negativních GISTů, jejich pozitivní odpověď na specifickou terapii imatinibem (17), a průkaz mutace genu *PDGFRA* („platelet derived growth factor receptor alpha“) jako alternativní možnosti onkogeneze stromálního tumoru (18, 19) jim dal za pravdu. Takto definované GISTy se nacházejí v mnoha lokalizacích. Souhrnné studie udávají největší výskyt těchto nádorů v žaludku (60-70%), dále následuje tenké střevo (20-25%), tlusté střevo (5%) a jícen (<5%) (20, 21). Méně často se stromální tumory nacházejí mimo trávicí trubici (někteří autoři je nazývají EGISTy, tedy extragastrointestinální stromální tumory), a to v mesenteriu, omentu a retroperitoneu (22-25), vzácně v pankreatu (26, 27) a žlučnici (28, 29), a ojedinělé práce popisují primární (E)GIST i v seróze močového měchýře (30) a ve vagině (31).

Ve světle dnešních poznatků se jako historická slepá ulička jeví tzv. **GANT** („gastrointestinal autonomic nerve tumor“). Vývoj této jednotky začal v roce 1984 Herrerovým popisem tumoru tenkého střeva s ultrastrukturálními znaky buněk enterálního nervového plexu, který nazval plexosarkom (32). Samotný termín GANT použili o dva roky později Walker a Dvorak při popisu tří dalších nádorů obdobné ultrastruktury (33). Elektronmikroskopické znaky, které definují tuto lézi, jsou neurosekretorická granula a synaptické struktury (34, 35). I přes pokusy definovat GANT imunohistochemicky zůstala jeho diagnostika ultrastrukturální záležitostí (36, 37). Mezi důvody, proč opustit jednotku GANT (nebo plexosarkom) patří identita s GISTem ve světelné mikroskopii a imunoprofilu, s nutností elektronmikroskopického vyšetření pro diagnózu GANT (34, 36-38), průkaz imunoexpresí KIT proteinu a mutací *c-kit* v GANTech (39, 40), stejné biologické chování GISTu a GANTu při stanovení risk-score podle consensus conference NIH 2001 (39) a terapeutická ovlivnitelnost imatinibem (41). Za těchto okolností, kdy se tedy GANT jeví jen jako ultrastrukturální varianta GISTu bez prognosticko-terapeutického významu, je jeho specifická diagnóza nadbytečná a zbytečně nákladná.

Morfologie gastrointestinálního stromálního tumoru

Při své nejčastější lokalizaci v trávicí trubici vychází z některé vrstvy pod sliznicí gastrointestinální stěny (nejčastěji z *mucularis propria*) a vyklenuje se většinou do lumina, případně na serózní povrch žaludku či střeva. Často dochází k ulceraci přilehlé sliznice. Tumory bývají dobře ohraničené, někdy s tenkou pseudokapsulou, z níž mohou do nádoru vybíhat septa rozdělující jej na pseudolobuly. Jejich konzistence je elastická, pokud není změněna regresivními změnami. Struktura na řezu bývá (hlavně u malých tumorů) homogenní až naznačeně vláknitá, barva bílá. Sekundárně však může být tento obraz změněn regresivními změnami jako nekrózou, prokrvácením, kalcifikací nebo pseudocystickou přeměnou (2, 8).

Histologické vyšetření provedené zkušeným patologem ve většině případů umožňuje s vysokou mírou jistoty diagnózu gastrointestinálního stromálního tumoru již z konvenčního barvení hematoxylinem a eosinem, ještě před konfirmačním imunohistochemickým vyšetřením.

Klasicky se GISTy rozdělují na dvě hlavní skupiny: vřetenobuněčné a epiteloidní. Tyto dva druhy buněk mohou být uspořádány fascikulárně, storiformně, difúzně, alveolárně nebo vytvářejí organoidní struktury.

Dalšími diagnosticky přínosnými znaky jsou: perinukleární vakuolizace, skeinoidní vlákna (globulární eosinofilní, PAS-pozitivní hmoty, jejichž ultrastruktura je tvořena 30-48 nm silnými fibrilami paralelně uspořádanými a propojenými 7-15 nm silnými „tenkými filamenti“, přičemž místa spojení těchto dvou typů fibril vytvářejí žhánky skeinoidních vláken o periodicitě 41-48 nm) (42, 43), a v neposlední řadě myxoidní vzhled, který je v kombinaci s predominancí epiteloidních buněk, přítomností buněk vícejaderných a případnou infiltrací mastocytů, signifikantním znakem GISTů s mutací genu *PDGFRA* (2, 44-47).

Imunohistochemický průkaz KIT proteinu (**CD117**) představuje zlatý standard v konfirmaci diagnózy GIST, negativita však tuto diagnózu nevyklučuje. Naopak bývá pozitivní i v některých lézích spadajících do diferenciální diagnózy GISTu. Reakce s protilátkou proti *PDGFRA* je pozitivní v GISTech s mutací v *PDGFRA* genu. Může však též být pozitivní v intraabdominálním desmoidu (fibromatóze) (48). Dalším slibným markerem je **DOG1** (discovered on GIST-1), protein s neznámou funkcí, jehož gen se nachází v lokusu *CCND1-EMS1* na 11. chromozomu, exprimovaný téměř ve všech GISTech (mutovaných jak v *KIT* tak *PDGFRA*), negativní v desmoidu, ale pozitivní v malé části synoviálních sarkomů, leiomyosarkomů, fibrosarkomů, ES/PNET, a v maligním melanomu. Komerční protilátka k rutinní diagnostice zatím není k dispozici (49). Jako specifitější se zatím jeví **PKC-theta** (proteinkináza C - theta). Tato isoforma proteinkinázy C z rodiny serin/threoninových kináz je imunopozitivní ve většině GISTů. Navzdory původním zprávám o její úplné specifitě v diferenciální diagnostice mesenchymálních nádorů trávicího traktu byla však později zjištěna její přítomnost také v části schwannomů (50-52). Vzhledem ke své nízké specifitě má dnes velmi omezený význam jen v rámci rozsáhlejšího imunohistochemického vyšetření protilátka proti antigenu **CD34**, před érou KIT používaná k odlišení GISTu od hladkosvalových nádorů. **Hladkosvalové markery**, v souladu s možnou parciální leiomyocelulární diferenciací GISTu, mohou být imunoreaktivní, zejména hladkosvalový aktin, většinou však fokálně a slabě. Desmin bývá v GISTech pozitivní jen vzácně, naopak h-caldesmon je typicky exprimován navzdory proklamované specifitě pro hladkou svalovinu (53). **S100 protein** bývá pozitivní až v 10% GISTů, podobně nespecifické jsou i **neurální markery**, které jsou exprimovány zejména u tumorů dříve diagnostikovaných jako GANT, hlavně neuron specifická enoláza, tau protein a synaptofyzin (37, 38).

Elektronmikroskopické vyšetření nemá v současné době, při dostupnosti imunohistochemického a molekulárně genetického vyšetření, a po zavržení GANTu jako samostatné jednotky, žádný diagnostický, prognostický ani prediktivní význam (39-41).

Molekulární biologie gastrointestinálního stromálního tumoru

Receptorové tyrosinkinázy

Receptorové tyrosinkinázy (RTK) jsou transmembránové proteiny skládající se z části extracelulární, transmembránové a intracelulární, přičemž extracelulární část vytváří receptor pro specifický ligand a část intracelulární je nositelem tyrosinkinázové domény, která je aktivována konformačními změnami proteinu po vazbě ligandu. Tato aktivace vede k dimeri-

zaci příslušné RTK a autofosforylaci tyrosinových zbytků v tyrosinkinázové doméně, čímž se stabilizuje vazné místo pro intracelulární signální molekuly.

Na základě strukturální homologie se RTK rozdělují do 20 rodin, z nichž pro problematiku GIST má největší význam rodina PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) označovaná též pořadovým číslem III. Tato je charakterizována přítomností pěti extracelulárních „imunoglobulinu podobných“ domén ve své extracelulární části a dvoudílnou intracelulární tyrosinkinázovou doménou. Zatím nejlépe popsanou receptorní kaskádu aktivovanou touto rodinou receptorů je kaskáda ras-raf-MAPK-fos, na přenosu signálu se však pravděpodobně podílí i aktivace src vedoucí k transkripci c-myc, fosforylace p85 a STAT proteinů, a aktivace fosfolipázy C (54, 55).

Do této III. třídy (PDGFR rodiny) RTK patří tyto proteiny: PDGFRA, PDGFRB, CSF1, KIT a Flt3. Gastrointestinální stromální tumor je zatím spojován s mutacemi dvou těchto RTK: KIT a PDGFRA.

KIT

KIT byl poprvé izolován jako onkogen v-kit z Hardyho-Zuckermanova akutně transformujícího retroviru kočičího sarkomu 4 (56). Samotný název „kit“ byl odvozen od slova „kit“ - kotěte, z jehož sarkomu byl virus izolován. Protoonkogen ckit byl poté prokázán i u člověka a jeho produkt byl zařazen do rodiny RTK (57). Ligand KIT byl identifikován jako SCF (stem cell factor, dříve též mast cell growth factor) u myši známý jako Steel factor (58, 59).

Lidský c-kit je lokalizován na dlouhém raménku 4. chromozomu (57) a sestává z 21 exonů. Exony 2-9 kódují extracelulární domény, exon 10 transmembránovou, exon 11 juxtamembránovou a exony 13-21 dvoudílnou tyrosinkinázovou doménu (60, 61).

Buněčné linie dependentní na KIT-signalizaci byly identifikovány na základě studia morfologického postižení myši s germinální „loss-of-function“ mutací myšiho analogu c-kit, které bylo charakterizováno anémií, albinismem, sterilitou, deplecí mastocytů a poruchami intestinální motility při depleci interstiálních Cajalových buněk (62, 63).

Aktivační („gain-of-function“) mutace c-kit vedoucí k ligand-independentní aktivaci tyrosinkinázy KIT byly poté zjištěny v korespondujících nádorech z těchto buněk. Z hematologických nádorů byly tyto mutace zjištěny především u AML (64), ojediněle i u chronických myeloproliferativních onemocnění (65) a sinonasálního NK/T lymfomu (66). U maligního melanomu jsou zřejmě pouze ojediněle přítomné (67), zatímco u seminomů/dysgerminomů se vyskytují až ve třetině případů, přičemž výrazně převažují mutace exonu 17 rezistentní vůči terapii imatinibem (67, 68). Mutace v tomto exonu také převažují u mastocytózy (69).

V gastrointestinálním stromálním tumoru (GIST) byly poprvé popsány mutace exonu 11 juxtamembránové (JM) domény v roce 1998 (16). V několika následných studiích analyzujících většinou jen tento exon byly mutace přítomny v poměrně malé části GISTů (cca 20-50%) a byly asociovány s horší prognózou těchto tumorů (70 - 73). Avšak pozdější práce Rubina et al. (74), v níž byly vyšetřeny všechny exony c-kit, prokázala mutace téměř ve všech GISTech (92%) s akumulací mutací v „hot spots“ odpovídajících exonům 9, 11, 13 a 17, navíc bez ohledu na „grade“ tumoru. Dále, Corless et al. (75) prokázal mutaci c-kit téměř ve všech incidentálních GISTech menších než 1 cm, čímž potvrdil, že se jedná o časnou onkogenní událost (76, 77). Falešná negativita při průkazu mutací KIT genu může být, kromě vyšetření omezeného počtu exonů, způsobena také lokalizací mutace v intronu, která může dát vznik alternativnímu splicingu a tak i abnormálnímu proteinu i při normální struktuře jeho kódující sekvence (78). Navíc, proti původní tezi o asociaci mutací exonu 11 se špatnou prognózou svědčí pozorování predominantní prevalence benigní

ních žaludečních GISTů mezi tumory s interními tandemovými duplikacemi v 3' konci JM domény (79) stejně jako průkaz mutace 1530ins6 v exonu 9 maligních GISTů intestinální lokalizace (80) a maligního chování gastrointestinálních stromálních tumorů s mutací v exonu 13 (81). Recentní práce kladou důraz na lepší prognózu nádorů se substituční mutací v exonu 11 vzhledem k ostatním typům mutací (82) a na delecii kodonů 557 a 558 jako markeru maligního chování (83, 84).

Nicméně, bez ohledu na spornou prognostickou hodnotu mutační analýzy c-kit je nesporný její prediktivní význam vyplývající z primární rezistence nádorů mutovaných v tyrosinkinázových (TK) doménách k léčbě imatinibem (85).

Přestože exprese KIT-proteinu byla zjištěna v řadě dalších nádorů (86), není v těchto asociována s mutací c-kit. Předpokládá se, že v těchto případech je CD117 pozitivita způsobena amplifikací „wild type“ c-kit, která je spíše pozdní událostí v onkogenezi daného nádoru (87).

PDGFRA

Gen kódující „platelet-derived growth factor receptor alpha“ je lokalizován na dlouhém raménku 4. chromozomu v těsné blízkosti KIT genu a má s ním velmi podobnou strukturu. Tvoří jej 23 exonů, přičemž extracelulární domény zde kódují exony 2-10, transmembránovou exon 11, juxtamembránovní exon 12, a zbývající exony kódují intracelulární dvoudílnou tyrosinkinázovou doménu (88).

Aktivační mutace tohoto genu v gastrointestinálním stromálním tumoru byly poprvé zjištěny v roce 2003 dvěma nezávislými skupinami (18, 19). „Hot spots“ v PDGFRA u GISTu je exon 12 (homologní s exonem 11 u c-kit), exon 14 (homologní se exonem 13 c-kit) a exon 18 (homologní s c-kit exonem 17). Následné větší studie potvrdily přítomnost těchto mutací PDGFRA ve 30- 60% KIT-imunonegativních a/nebo c-kit „wild type“ tumorů splňujících histologická kritéria gastrointestinálního stromálního tumoru, přičemž mutace exonu 18 pravděpodobně rezistentní na terapii imatinibem převažovaly asi šestkrát nad mutacemi exonu 12. Navíc byla prokázána predominantní žaludeční lokalizace PDGFRA-mutovaných GISTů (45, 47, 89, 90), převážně epiteloidní morfologie těchto tumorů (44 - 47, 89 - 92), a přítomnost mnohоядерných obrovských buněk (46) a myxoidního stromatu spolu s mastocytární infiltrací (44) jako soubor znaků vysoce specifických pro diagnózu GISTu s mutací PDGFRA již ze světelně-mikroskopického vyšetření v konvenčním barvení. Zatím všechny studie prokázaly vzájemnou vylučnost mutací c-kit a PDGFRA genu. Imunoexprese KIT proteinu v některých GISTech s mutací PDGRA není dosud zcela uspokojivě vysvětlena. Předpokládá se, že mutovaný konstitutivně aktivovaný PDGFRA může vytvářet heterodimery s „wild type“ KIT proteinem, s následnou aktivací KIT-signalní kaskády a také s KIT- imunoexpresí (19, 89).

Klinické varianty gastrointestinálního stromálního tumoru

Odlišení GISTů, které jsou součástí některých klinických syndromů, od běžných sporadických adultních gastrointestinálních stromálních tumorů může mít diagnostickoterapeutický význam.

Carneyho trias

Carneyho trias byla v roce 1977 definována jako nefamiliární syndrom neznámé etiologie zahrnující přítomnost GISTu (většinou žaludečního), plicního chondromu a extraadrenálního paragangliomu (93).

Většina pacientů (78%) však nemá tuto trias plně vyvinutou, přičemž nejčastější kombinací je GIST a plicní chondrom (37, 94 - 98). Další odchylkou od původní definice je výskyt adenomu kůry nadledviny a pravděpodobně i leiomyomu jícnu jako součástí této „trias“ (97).

Důvodem pro syndromologické spojení těchto tumorů, i při absenci familiárního výskytu, je preferenční výskyt u mladých

žen, multiplicitní výskyt tumorů, a nízká pravděpodobnost náhodné koincidence těchto málo častých až vzácných nádorů (95).

Gastrointestinální stromální tumory u Carneyho trias se morfologicky neliší od sporadických GISTů, odlišují se však klinickým průběhem i molekulárně genetickým profilem. Pravidlem je multicentrický výskyt těchto tumorů, indolentní průběh ve srovnání se sporadickými GISTy (a to i v případě metastáz) a neúčinnost terapie imatinibem. V histologickém obraze většinou převažuje epiteloidní komponenta, která může vykazovat ultrastrukturální znaky neurální či neuroendokrinní diferenciace (37, 95, 97 - 100). Přestože imunohistochemický průkaz KIT proteinu bývá pozitivní (a dokonce sdílený i paragangliomem v rámci této trias) (101), nebyla dosud prokázána mutace v exonech 9, 11, 13 a 17 c-kit ani v exonech 12 a 18 *PDGFRA* (102). Vysvětlením tohoto faktu může být mutace nevyšetřovaných exonů těchto genů, genů jiných příbuzných tyrosinkináz, nebo mutace genů zúčastněných v signální kaskádě regulované KIT proteinem. Zajímavou teorií, která navíc vysvětluje koincidence paragangliomu a GISTu v rámci Carneyho trias, je možnost mutace genu pro regulační faktor účastnící se konvergence signálů od receptorových tyrosinkináz a signálů z mitochondriálních enzymů citlivých na hypoxii. Možným kandidátem je např. transkripční faktor HIF-1 α (hypoxia-induced factor-1 α), který je jednak pod vlivem mitochondriální sukcinát-ubichinon oxidoreduktázy, jednak je zapojen do PI3K-Akt i RAS-MEK-MAPK signálních cest řízených receptorovými tyrosinkinázami (103).

Plicní chondromy v rámci Carneyho trias jsou asymptotické tumory objevené většinou náhodně při RTG hrudníku, kdy vzbudí podezření na metastatický proces, zejména tehdy, má-li už pacient diagnostikován žaludeční GIST. Podle Carneyho se tyto tumory jednoznačně odlišují od chondromatózních hamartomů (chondrohamartomů) nepřítomností šterbinovitých prostor vystlaných bronchiálním epitelem (97). S tímto diagnostickým znakem však nesouhlasí Ngadiman et al., přičemž se opírá o předpoklad, že obě léze jsou pravděpodobně chondromatózním nádorem, pouze s odlišným vztahem k preexistujícím epitelovým strukturám. Na druhou stranu, jeho kolektivem publikovaná kazuistika koincidence duodenálního GISTu, plicního chondromatózního hamartomu a pankreatického endokrinního tumoru pouze navrhuje, nikoli dokazuje souvislost těchto tumorů s Carneyho triádou (104).

Paragangliomy jsou nejméně častou komponentou Carneyho trias, přítomnou u 47% pacientů v největším dosud publikovaném souboru (97). Přestože v původní práci byly tyto paragangliomy definovány jako extraadrenální, byl již popsán případ, u něhož tato komponenta triády byla zastoupena adrenálním feochromocytomem (105). Asi u jedné pětiny pacientů se paragangliomy vyskytují vícečetně. Zhruba třetina těchto tumorů se projevuje sekrecí katecholaminů, třetina vytváří symptomatickou nádorovou masu, třetinu tvoří asymptomatické nádory. Většina paragangliomů se u pacientů s Carneyho trias chová benigně, byly však zaznamenány i maligní varianty vedoucí ke smrti pacienta (97).

Syndrom Carney - Stratakis

Syndrom Carney - Stratakis (syndrom familiární paragangliom - GIST) byl popsán teprve nedávno. Původně byli dva pacienti s tímto syndromem zahrnuti do souboru 79 pacientů s Carneyho trias, později ale byli vyčleněni a spolu s dalšími popsáni v souboru dvanácti pacientů z pěti rodin, u nichž se koincidence GISTu a paragangliomu od Carneyho triády lišila familiárním výskytem, nepřítomností převahy postižení mladých žen a vyšším zastoupením paragangliomu ve vyšetřovaném souboru (106). Syndromologické spojení familiárního paragangliomu s GISTem dále podporuje práce Boccon-Giboda et al., popisující separátní výskyt extraadrenálního paragangliomu a GISTu u jednovaječných dvojčat (107).

Morfologicky se nádory u tohoto syndromu neliší od tumorů

sporadických, včetně KIT-positivity GISTu. Bohužel dosud nebyl stanoven molekulárně-genetický podklad tohoto syndromu, stejně jako dosud nebyl publikován výsledek vyšetření mutací c-kit ani *PDGFRA* příslušného gastrointestinálního stromálního tumoru.

Neurofibromatóza 1. typu

Neurofibromatóza 1. typu (von Recklinghausenova choroba) je autosomálně dominantně dědičná choroba způsobená germinální mutací genu *NF1* na 17. chromozomu. Proteinový produkt tohoto genu, neurofibromin, patří do rodiny GTPázy aktivujících proteinů (GAP) a jeho hlavní význam spočívá v negativní regulaci aktivity RAS proteinu. Hlavními znaky jsou kožní skvrny barvy bílé kávy, pigmentované hamartomy duhovky (Lischovy noduly) a mnohočetné neurofibromy na různých místech těla. U pacientů se dále může vyskytovat řada dalších lézí, jako kostní cysty, meningiomy, gliomy optiku, zvýšen je také výskyt feochromocytomu, rhabdomyosarkomu, Wilmsova tumoru a dalších nádorů.

GISTy se, podle různých studií, vyskytují u 5 - 25% pacientů s NF1. Odhaduje se, že tato choroba zvyšuje riziko vzniku gastrointestinálního stromálního tumoru 100 - 200x. Tyto nádory bývají u těchto pacientů typicky mnohočetné, většinou vřetenobuněčné, s nízkou mitotickou aktivitou a nízkým maligním potenciálem, přičemž nejčastěji postiženou částí trávicího traktu je tenké střevo (108 - 111). Ojediněle je pozorována koincidence s neuroendokrinním tumorem trávicího traktu (112, 113). Převážná většina těchto GISTů je imunohistochemicky KIT-positivní, navíc často bývá patrná difúzní nebo fokální hyperplazie CD117-positivních interstitiálních Cajalových buněk. Přestože se zpočátku zdůrazňovala absence mutací v gastrointestinálních stromálních tumorech spojených s von Recklinghausenovou chorobou (114 - 116), byla později prokázána přítomnost mutací jak c-kit, tak *PDGFRA* v několika ojedinělých tumorech (117, 118).

Familiární GIST

Familiární GIST je poměrně vzácné, autosomálně dominantně dědičné onemocnění, které je charakterizované abnormální proliferací buněčných řad regulovaných SCF - KIT signální cestou. Postiženými buněčnými populacemi jsou kromě Cajalových buněk melanocyty a mastocyty, z čehož vyplývají různé kombinace hyperplastických změn a nádorových proliferací u nemocných s germinální mutací c-kit nebo *PDGFRA*.

Většina dosud publikovaných případů familiárního GISTu měla mutaci JM domény (exon 11) (119 - 126), přičemž multicentrický výskyt gastrointestinálního stromálního tumoru asociovaného s hyperplazií interstitiálních Cajalových buněk myenterického plexu se často kombinoval s kožními hyperpigmentacemi (119, 122 - 125), zejména v perianální oblasti, ale i na kůži obličeje, trupu, končetin, a na sliznicích, v jedné rodině i s výskytem maligního melanomu (124). V jedné rodině byla navíc popsána i urticaria pigmentosa (123).

Jedna práce (127) podává jen morfologický popis bez mutační analýzy, ve zbývajících případech byla prokázána mutace v exonu 13 (doméně TK I) (128), exonu 17 (doméně TK II) (129, 130) c-kit, a v 18. exonu *PDGFRA* (131). Tyto minoritní mutace byly charakterizovány absencí hyperpigmentací při mutaci v TK I doméně c-kit, dysfagií (bez zmínky o hyperpigmentaci) při jedné mutaci v TK II doméně c-kit, a abnormálně velkými rukama považovanými za kongenitální malformaci (bez dysfagie a proliferací mastocytárních a melanocytárních) při mutaci v *PDGFRA*.

Pouze v jednom případě byla zjištěna ztráta heterozygosity s mutací V559A na obou chromozomech nádorových buněk (126). Vyšetření exprese dalších signálních molekul v KIT (nebo *PDGFRA*) - regulované kaskádě (AKT, MAPK) dále potvrdilo srovnatelnost familiárních GISTů se sporadickými (124).

Sporadický pediatrický GIST

Gastrointestinální stromální tumory vyskytující se u mladých lidí, dětí, nebo dokonce již u novorozenců, tvoří zvláštní klinickou a pravděpodobně i biologickou skupinu nádorů morfoloicky neodlišitelných od sporadických adultních GISTů. Jde o vzácné léze, které jsou jen málo literárně dokumentovány, navíc jsou ve starší literatuře pravděpodobně hojně zaměňovány s leiomyocelulárními nádory. Většinou jde o predominantně epitelooidní nádory vyskytující se převážně v dívek v žaludečním antru.

Literární údaje o imunoprofilu pediatrických GISTů jsou značně nesourodé. Zatímco některé léze byly pozitivní pouze v průkazu vimentinu a antigenu CD34 (132), většina prací prokázala imunohistochemicky nebo ultrastrukturálně parciální neurální či neuroendokrinní diferenciaci v těchto tumorech (133 - 135). Průkaz exprese KIT proteinu byl negativní v jednom publikovaném případě kongenitálního GISTu (136), zatímco dosud nejrozsáhlejší studie infantilních a juvenilních gastrointestinálních stromálních tumorů prokázala KIT protein téměř ve všech případech (tato sestava ovšem nezahrnovala žádné GISTy kongenitální) (137, 138).

Mutační analýzou bylo prokázáno, že mutace genů kódujících proteiny KIT a PDGFRA jsou výjimečnou událostí, což odlišuje sporadické pediatrické gastrointestinální stromální tumory od adultních forem a umožňuje předpokládat odlišnou patogenetickou cestu vzniku těchto nádorů (135, 137, 138).

Biologické chování je charakterizováno sklonem k metastazování do jater, ale poměrně dlouhou dobou přežívání (více než deset let) i při jaterním postižení (133, 137, 138).

Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnostice je nutné odlišit jak benigní tumory pro jejich odlišné biologické chování, tak nádory maligní pro jejich terapeutickou neovlivnitelnost imatinibem.

V první řadě přicházejí v úvahu leiomyom a leiomyosarkom, dále karcinom, protože GIST jej může napodobovat nejen svým způsobem růstu (139) a případnou epitelooidní morfoloží, ale i imunoexpresí cytokkeratinů (140, 141). Vzácným nálezem je výskyt kolizního tumoru vzhledu adenosarkomu (142). Naopak karcinom, zejména vřetenobuněčný (sarkomatoidní karcinom, karcinosarkom) může imitovat gastrointestinální stromální tumor, zvláště když exprimuje KIT (143).

Mezi méně časté nádory vstupující do diferenciální diagnózy patří schwannom, maligní nádor pochvy periferního nervu (MPNST), neurofibrom, smíšené glioneurální tumory, perineuriom, inflammatorní myofibroblastický tumor (IMT), tumor z folikulárních dendritických buněk (FDC), solitární fibrózní tumor (SFT), glomus tumor, hemangiopericytom, dediferencovaný liposarkom, synoviální sarkom, maligní fibrózní histiocytom, myxofibrosarkom, fibrosarkom, myofibroblastom a myofibrosarkom, maligní melanom, světlouněčný sarkom měkkých tkání (šlach a aponeuróz), PEComy, angiosarkom, rhabdomyosarkom, alveolární sarkom měkkých tkání, extraskeletální Ewingův sarkom a primitivní neuroektodermální tumor (ES/PNET), desmoplastický tumor z malých kulatých buněk (desmoplastic small round cell tumor, DSRCT), leiomyomatosis peritonealis disseminata, mesenchymom, a extrauterinní endometriální stromální sarkom (ESS).

Jako GIST mohou také imponovat pseudotumorózní afekce jako Vaňkův tumor (inflammatorní fibroidní polyp, IFP), benigní fibroblastický polyp colon, reaktivní nodulární fibrózní pseudotumor (RNFP), kalcifikující fibrózní pseudotumor (CFP), intraabdominální fibromatóza (desmoid), nodulární fasciitida, proliferativní fasciitida a proliferativní myositida, intraabdominální myositis ossificans (heterotopická ossifikace mesenteria), retroperitoneální fibróza a sklerozující mesenteritida (retraktilní mesenteritida, mesenteriální lipodystrofie a mesenteriální pannikulitida).

Morfologické prognostické faktory

V současné době není známo kritérium, které by umožňovalo vyloučit možnost maligního chování u GISTu, je tedy nutné každý tento nádor považovat za potenciálně maligní. Na consensus konferenci NIH v roce 2001 byla stanovena morfoloická kritéria, na jejichž základě se stanovuje riziko agresivního chování gastrointestinálního stromálního tumoru (144). Tato kritéria považujeme za závazná a používáme je u všech GISTů vyšetřovaných v naší laboratoři

Stanovení rizika agresivního chování gastrointestinálního stromálního tumoru

Riziko agresivního chování	Maximální rozměr tumoru	Mitotický index
velmi nízké	<2 cm	<5/50
nízké	2-5 cm	<5/50
střední	<5 cm	6-10/50
	5-10 cm	<5/50
vysoké	>5 cm	>5/50
	>10 cm	jákykoliv
	jákykoliv	>10/50

Mitotický index: počet mitóz v padesáti zorných polích velkého zvětšení (objektiv 40x)

Mezi další markery malignity v současné době studované a/nebo některými autory používané, ale dosud obecně nepřijaté, patří zejména lokalizace nádoru, přičemž žaludeční tumory mívají nejlepší prognózu, naopak mezi GISTy se špatnou prognózou patří extragastrointestinálně lokalizované tumory a GISTy tenkého střeva (21, 23, 145, 146). Vysoká celularita, vysoký proliferativní index (Ki-67), infiltrativní růst a nekrózy jsou považovány také za markery agresivního chování GISTu, někdy i výrazně signifikantní, avšak ne zcela jednoznačně, proto do obecně přijímaných kritérií dosud začleněny nebyly, doporučujeme ale jejich zmínění v diagnostickém textu (2, 21, 23, 146 - 152). Přestože některé studie prokázaly negativní prognostický význam exprese p53 (146, 153 - 155), zdá se, že vyšetřování tohoto markeru nepřináší další zpřesnění prognózy stanovené na základě velikosti tumoru a mitotického indexu (152, 154, 156). Exprese MYC proteinu byla shledána jako prognostický faktor maligního chování v jedné studii prováděné na souboru 32 případů (157), amplifikace genu však na základě analýzy souboru 94 tumorů nekorelovala významně s agresivním chováním (158, 159). Vyšetřování exprese bcl-2 pravděpodobně nemá žádný prognostický význam (152, 154, 157). Snížená nebo žádná exprese PTEN je signifikantním markerem maligního chování podle jedné studie prováděné na souboru 21 GISTů (160). Ztráta exprese adhezivní molekuly CD44 korelovala s maligním chováním v jedné studii 33 žaludečních stromálních tumorů (161), v jiné studii nebyla exprese tohoto markeru shledána významným prognostickým faktorem (156). Ztráta exprese p16/INK4A, ať již na podkladě delece 9p anebo methylace promotoru genu *CDKN2A*, byla v nedávné době opakovaně asociována s maligním chováním (155, 158, 159, 162 - 166). Dalšími onkogeny, jejichž amplifikace a/nebo overexprese u maligních GISTů je v současné době studována jsou *MDM2*, *CCND1*, *CDK4*, *E2F1*, *MCM-2* (155, 158, 159, 165). TRAP analýza 36 případů prokázala asociaci vysoké telomerázové aktivity s maligním potenciálem (167). Overexprese hypoxií inducibilního faktoru 1alpha (HIF-1alpha) korelovala s rizikem maligního chování (168, 169). Ztráta chromozomů 14 a 22 není v současné době vnímána jako signifikantní prognostický znak (77, 170). Imunoexprese CD34, v pre-KIT éře používaného k diagnóze GISTu, je v různých studiích interpretována jak jako znak agresivního, tak benigního chování, pravděpodobně tedy nemá žádný význam jako prognostický faktor (171, 172). Pokud jde o prognostický význam mutační analýzy c-kit a *PDGFRA*, počáteční před-

poklady o vymezení GISTů s mutací c-kit, zejména v exonu 11, jako maligních (70 - 73) byly vyvráceny pozorováním mutací téměř ve všech GISTech, i menších než 1 cm (74, 75, 77). Navíc, proti původní tezi o asociaci mutací exonu 11 se špatnou prognózou svědčí pozorování predominantní prevalence benigních žaludečních GISTů mezi tumory s interními tandemovými duplikacemi v 3' konci JM domény (79), stejně jako průkaz mutace 1530ins6 v exonu 9 maligních GISTů intestinální lokalizace (80) a maligního chování gastrointestinálních stromálních tumorů s mutací v exonu 13 (81). Recentní práce kládou důraz na lepší prognózu nádorů se substituční mutací v exonu 11 vzhledem k ostatním typům mutací (82) a na delecí kodonů 557 a 558 jako markeru maligního chování (83, 84).

Morfologické prediktivní faktory

Narozdíl od sporného prognostického významu mutací c-kit a *PDGFRA* je všeobecně přijímána jejich úloha v predikci terapeutické odpovědi na imatinib mesylát. Z obecného hlediska jsou považovány tumory s „regulačním typem“ mutace (e.g. exon 11 c-kit nebo exon 12 *PDGFRA*) za responzivní, zatímco nádory s „enzymatickým typem“ mutace (e.g. exon 17 c-kit a exon 18 *PDGFRA*) za primárně rezistentní, přičemž mutace

v dané doméně nemusí vždy postihovat přesně oblast vazby imatinibu, protože i vzdálenější změna struktury proteinu může vést ke konformačním změnám zamezujícím vazbě molekuly (85). Dosavadní studie prokázaly největší účinnost imatinibu u GISTů s mutací v exonu 11 c-kit, na druhém místě v responzivitě je exon 9 téhož genu. U ostatních studovaných mutací (exon 13 a 17 c-kit, exon 18 *PDGFRA*) většinou nebylo dosaženo parciální odpovědi, ale pouze stabilizace onemocnění (173 - 176). Nicméně, vzhledem k pozorování progresu onemocnění po vysazení imatinibu i v GISTech s primární rezistencí, by ani přítomnost těchto rezistentních mutací neměla být považována za kontraindikaci léčby imatinibem. Navíc se jako slibné jeví probíhající studie s nově vyvíjenými léky (SU11248, SDX-102, AMG 706, PKC 412, BMS-354825), a to nejen v případech s primární rezistencí k imatinibu, ale i při rezistenci sekundární vznikající na podkladě nových mutací v TK doméně (177 - 180).

Addendum

Zájemcům o detailnější informace, zejména z oblasti diferenciální diagnostiky, je určen volně přístupný web na rozcestníku nádorů na adrese www.nadory.cz, obsahující průběžně aktualizované informace včetně obrazové dokumentace.

Literatura

1. D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C. (2005): Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 12, 44-56.
2. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. (2005): Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 52-68.
3. Mechtersheimer G., Egerer G., Hensel M., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumours and their response to treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib. *Virchows Arch.* 44 4, 108-118.
4. Hornick J.L., Fletcher C.D.M. (2004): The significance of KIT (CD117) in gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Surg. Pathol.* 12, 93-97.
5. Dei Tos A.P. (2003): The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch.* 442, 421-428.
6. Rosai J. (2003): GIST: An update. *Int. J. Surg. Pathol.* 11, 177-186.
7. Golden T., Stout A.P. (1941): Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg. Gynecol. Obstet.* 73, 784-790.
8. Stout A.P. (1962): Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 15, 400-409.
9. Welsh R.A., Meyer T. (1969): Ultrastructure of gastric leiomyomas. *Arch. Pathol.* 87, 71-81.
10. Ricci A., Ciccirelli O., Cartun R.W., Newcombe P. (1987): A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 patients with small intestinal leiomyosarcomas. Limited utility of phenotyping. *Cancer* 60, 1790-1799.
11. Mazur M.T., Clark H.B. (1983): Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 7, 507-519.
12. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. (1998): CD117: a sensitive marker for a gastrointestinal stromal tumor that is more specific than CD34. *Mod. Pathol.* 11, 728-734.
13. Sircar K., Hewlett B., Riddell R.H. (1998): Most gastrointestinal stromal tumors arise from interstitial cells of Cajal (ICC). *Mod. Pathol.* 11, 71A.
14. Sircar K., Hewlett B., Riddell R.H. (1999): Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumor. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 377-389.
15. Kindblom L.G., Remotti C.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. (1998): Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am. J. Pathol.* 152, 1259-1269.
16. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., et al. (1998): Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279, 577-580.
17. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A., et al. (2004): KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. Proof of concept and therapeutic implications. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 889-894.
18. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., et al. (2003): *PDGFRA* activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 299, 708-710.
19. Hirota S., Ohashi A., Nishida T., et al. (2003): Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 125, 660-667.
20. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. (1999): Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum. Pathol.* 30, 1213-1220.
21. Miettinen M., Lasota J. (2001): Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 438, 1-12.
22. Miettinen M., Monihan J.M., Sarlomo-Rikala M., et al. (1999): Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 1109-1118.
23. Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., Weiss S.W. (2000): Extragastric gastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod. Pathol.* 13, 577-585.
24. Sakurai S., Hishima T., Takazawa Y., et al. (2001): Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol. Int.* 51, 524-531.
25. Clary B.M., DeMatteo R.P., Lewis J.J., et al. (2001): Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann. Surg. Oncol.* 8, 290-299.
26. Neto M.R.M., Machuca T.N., Pinho R.V., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumor: report of two unusual cases. *Virchows Arch.* 444, 594-596.
27. Daum O., Klecka J., Ferda J., et al. (2005): Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation. *Virchows Arch.* 446, 470-472.
28. Ortiz-Hidalgo C., Bojorge B.L., Albores-Saavedra J. (2000): Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal. A previously unrecognized neoplasm. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 1420-1423.
29. Mendoza-Marin M., Hoang M.P., Albores-Saavedra J. (2002): Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 126, 481-483.
30. Lasota J., Carlsson J.A., Miettinen M. (2000): Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotypic and genotypic features of gastrointestinal stromal tumor. A clinical report with documentation of KIT expression and mutation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 124, 894-897.
31. Ceballos K.M., Francis J.A., Mazurka J.L. (2004): Gastrointestinal stromal tumor presenting as a recurrent vaginal mass. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128, 1442-1444.
32. Herrera G.A., Pinto de Moraes H., Grizzle W.E., Han S.G. (1984): Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig. Dis. Sci.* 29, 275-284.
33. Walker P., Dvorak A.M. (1986): Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110, 309-316.
34. Tsang W.Y.W. (1994): Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumors: an underrecognized group of gastrointestinal stromal neoplasms. *Adv. Anat. Pathol.* 1, 21-28.

35. Eyden B., Chorneyko K.A., Shanks J.H., et al. (2002): Contribution of electron microscopy to understanding cellular differentiation in mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a study of 82 tumors. *Ultrastruct. Pathol.* 26, 269-285.
36. Matsumoto K., Min W., Yamada N., Asano G. (1997): Gastrointestinal autonomic nerve tumors: immunohistochemical and ultrastructural studies in cases of gastrointestinal stromal tumor. *Pathol. Int.* 47, 308-314.
37. Segal A., Carello S., Caterina P., et al. (1994): Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 10 cases. *Pathology* 26, 439-447.
38. Chambonniere M.L., Mosnier-Damet M., Mosnier J.F. (2001): Expression of microtubule-associated protein tau by gastrointestinal stromal tumors. *Hum. Pathol.* 32, 1166-1173.
39. Lee J.R., Joshi V., Griffin J.W., et al. (2001): Gastrointestinal autonomic nerve tumor. Immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am. J. Surg. Pathol.* 25, 979-987.
40. Debiec-Rychter M., Pauwels P., Lasota J., et al. (2002): Complex genetic alterations in gastrointestinal stromal tumors with autonomic nerve differentiation. *Mod. Pathol.* 15, 692-698.
41. Lee J.R., Lasota J. (2002): Gastrointestinal autonomic nerve tumor. Author's reply. *Am. J. Surg. Pathol.* 26, 397-398.
42. Min K.W. (1992): Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am. J. Surg. Pathol.* 16, 145-155.
43. Hemmi A., Inaniwa Y., Ohno S., et al. (2001): Relationship between skeinoid fibers and stromal matrix in gastrointestinal stromal tumors: morphometric analysis with quick-freezing and deep-etching method. *Pathol. Int.* 51, 338-348.
44. Sakurai S., Hasegawa T., Sakuma Y., et al. (2004): Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum. Pathol.* 35, 1223-1230.
45. Wardelmann E., Hrychuk A., Merkelbach-Bruse S., et al. (2004): Association of platelet-derived growth factor receptor mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *J. Mol. Diagn.* 6, 197-204.
46. Pauls K., Merkelbach-Bruse S., Thal D., et al. (2005): PDGFRA- and c-kit mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 46, 166-175.
47. Penzel R., Aulmann S., Moock M., et al. (2005): The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. *J. Clin. Pathol.* 58, 634-639.
48. Rossi G., Valli R., Bertolini F., et al. (2005): PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastric gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 46, 522-531.
49. West R.B., Corless C.L., Chen X., et al. (2004): The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am. J. Pathol.* 165, 107-113.
50. Blay P., Austudillo A., Buesa J.M., et al. (2004): Protein kinase C δ is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. *Clin. Cancer Res.* 10, 4089-4095.
51. Motegi A., Sakurai S., Nakayama H., et al. (2005): PKC θ , a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathol. Int.* 55, 106-112.
52. Miquel R., Gaspa A., Perez N., et al. (2005): Protein kinase C θ (PKC- θ) selective expression in gastrointestinal stromal tumors. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 113A.
53. Miettinen M.M., Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Lasota J. (1999): Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. *Mod. Pathol.* 12, 756-762.
54. Robertson S.C., Tynan J.A., Donoghue D.J. (2000): RTK mutations and human syndromes when good receptors turn bad. *Trends Genet.* 16, 265-271.
55. Yarden Y., Escobedo J.A., Kuang W.J., et al. (1986): Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature* 323, 226-232.
56. Besmer P., Murphy J.E., George P.C., et al. (1986): A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase family. *Nature* 320, 415-421.
57. Yarden Y., Kuang W., Yang-Feng T., et al. (1987): Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 6, 3341-3351.
58. Williams D.E., Eisenman J., Baird A., et al. (1990): Identification of a ligand for the c-kit protooncogene. *Cell* 63, 167-174.
59. Zsebo K.M., Williams D.A., Geissler E.N., et al. (1990): Stem cell factor is encoded at the S1 locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 63, 213-224.
60. Vandenbark G.R., deCastro C.M., Taylor H., et al. (1992): Cloning and structural analysis of the human c-kit gene. *Oncogene* 7, 1259-1266.
61. Giebel L.B., Strunk K.M., Holmes S.A., Spritz R.A. (1992): Organization and nucleotide sequence of the human KIT mast/stem cell growth factor receptor protooncogene. *Oncogene* 7, 2207-2217.
62. Kitamura Y., Go S. (1978): Decreased production of mast cells in W/W^v mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 52, 447-452.
63. Maeda H., Yamagata A., Nishikawa S., et al. (1992): Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 116, 369-375.
64. Beghini A., Ripamonti C.B., Cairoli R. (2004): KIT activating mutations: incidence in adult and pediatric acute myeloid leukemia, and identification of internal tandem duplication. *Haematologica* 89, 920-925.
65. Kimura A., Nakata Y., Katoh O., Hyodo H. (1997): c-kit point mutation in patients with myeloproliferative disorders. *Leuk. Lymphoma* 25, 281-287.
66. Hongyo T., Li T., Syaifudin M., et al. (2000): Specific c-kit mutations in sinonasal natural killer/T-cell lymphoma in China and Japan. *Cancer Res.* 60, 2345-2347.
67. Went P.T., Dirnhofer S., Bondi M., et al. (2004): Prevalence of KIT expression in human tumors. *J. Clin. Oncol.* 22, 4514-4522.
68. Kemmer K., Corless C.L., Fletcher J.A., et al. (2004): KIT mutations are common in testicular seminomas. *Am. J. Pathol.* 164, 305-313.
69. Longley B.J., Metcalfe D.D. (2000): A proposed classification of mastocytosis incorporating molecular genetics. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 14, 697-701.
70. Ernst S.I., Hubbs A.E., Przygodzki R.M., et al. (1998): KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab. Invest.* 78, 1633-1636.
71. Moskaluk C.A., Tian Q., Marshall C.R., et al. (1999): Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 18, 1897-1902.
72. Lasota J., Jasinski M., Sarlomo-Rikala M., Miettinen M. (1999): Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am. J. Pathol.* 154, 53-60.
73. Taniguchi M., Nishida T., Hirota S., et al. (1999): Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 59, 4297-4300.
74. Rubin B.P., Singer S., Tsao C., et al. (2001): KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 61, 8118-8121.
75. Corless C.L., McGreevey L., Haley A., et al. (2002): KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am. J. Pathol.* 160, 1567-1572.
76. Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J., Fletcher J.A. (2002): Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum. Pathol.* 33, 484-495.
77. Andersson J., Sjögren H., Meis-Kindblom J.M., et al. (2002): The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am. J. Pathol.* 160, 15-22.
78. Corless C.L., McGreevey L., Town A., et al. (2004): KIT gene deletions at the intron 10-exon 11 boundary in GI stromal tumors. *J. Mol. Diagn.* 6, 366-370.
79. Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Stachura T., et al. (2003): Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable course. *Mod. Pathol.* 16, 1257-1264.
80. Lasota J., Kopczynski J., Sarlomo-Rikala M., et al. (2003): KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin. *Hum. Pathol.* 34, 1306-1312.
81. Lasota J., Wozniak A., Sarlomo-Rikala M., et al. (2000): Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am. J. Pathol.* 157, 1091-1095.
82. Singer S., Rubin B.P., Lux M.L., et al. (2002): Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 20, 3898-3905.
83. Wardelmann E., Losen I., Hans V., et al. (2003): Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer* 106, 887-895.
84. Martin J., Poveda A., Llombart-Bosch A., et al. (2005): Deletions affecting codons 557-558 of the c-kit gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J. Clin. Oncol.* 23, 6190-6198.
85. Longley B.J., Reguera M.J., Ma Y. (2001): Classes of c-kit activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk. Res.* 25, 571-576.
86. Miettinen M., Lasota J. (2005): KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 13, 205-220.
87. Sihto H., Sarlomo-Rikala M., Tynnenen O., et al. (2005): KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 23, 49-57.
88. Kawagishi J., Kumabe T., Yoshimoto T., Yamamoto T. (1995): Structure, organization, and transcription units of the human alpha-platelet-derived growth factor receptor gene, PDGFRA. *Genomics* 30, 224-232.
89. Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Sobin L.H., Miettinen M. (2004): A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab. Invest.* 84, 874-883.
90. Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J. Pathol.* 202, 430-438.
91. Yamamoto H., Oda Y., Kawaguchi K.I., et al. (2004): c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastro-

- intestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 479-488.
92. Yi E.S., Strong C.R., Piao Z., et al. (2005): Epithelioid gastrointestinal stromal tumor with PDGFRA activating mutation and immunoreactivity. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 13, 157-161.
93. Carney J.A., Sheps S.G., Go V.L.W., Gordon H. (1977): The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N. Engl. J. Med.* 296, 15 17-1518.
94. Carney J.A. (1979): The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *Cancer* 43, 374-382.
95. Carney J.A. (1983): The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five year review. *Medicine* 62, 159-169.
96. Carney J.A. (1994): The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma. *Abstract. Mod Pathol* 7, 58A.
97. Carney J.A. (1999): Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin. Proc.* 74, 543-552.
98. Candanedo-González F.A., Krause-Sentís L., Bencosme-Vina S.C.M., Santiago-Payán H. (2000): Incomplete form of Carney's triad: clinical and morphologic analysis of a case in Mexico. *Endocr. Pathol.* 11, 287-294.
99. Perez-Atayade A.R., Shamberger R.C., Kozakewich H.W.P. (1993): Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in the Carney triad. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Am. J. Surg. Pathol.* 17, 706-714.
100. Blei E., Gonzalez-Crussi F. (1992): The intriguing nature of gastric tumors in Carney's triad. Ultrastructural and immunohistochemical observations. *Cancer* 69, 292-300.
101. Horenstein M.G., Hitchcock T.A., Tucker J.A. (2005): Dual CD117 expression in gastrointestinal stromal tumor (GIST) and paraganglioma of Carney triad: a case report. *Int. J. Surg. Pathol.* 13, 87-92.
102. Diment J., Tamborini E., Casali P., et al. (2005): Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor. *Hum. Pathol.* 36, 112-116.
103. Amieux P.S. (2004): Getting the GIST of the Carney triad: growth factors, rare tumors, and cellular respiration. *Pediatr. Dev. Pathol.* 7, 306-308.
104. Ngadiman S., Horenstein M.G., Campbell W.G. Jr. (1994): The concurrence of duodenal epithelioid stromal sarcoma, pulmonary chondromatous hamartoma, and nonfunctioning pancreatic islet cell tumor. A possible analogue of Carney's triad? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 118, 840-843.
105. Lamovec J., Frkovic-Grazio S., Bracko M. (1998): Nonsporadic cases and unusual morphological features in pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 122, 63-68.
106. Carney J.A., Stratakis C.A. (2002): Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma. A new syndrome distinct from the Carney triad. *Am. J. Med. Genet.* 108, 132-139.
107. Boccon-Gibod L., Boman F., Boudjemaa S., et al. (2004): Separate occurrence of extra-adrenal paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor in monozygotic twins: probable familial Carney syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.* 7, 380-384.
108. Levy A.D., Patel N., Abbott R.M., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis: imaging features with clinicopathologic correlation. *AJR* 183, 1629-1636.
109. Miettinen M., Kopczynski J., Makhlof H.R., et al. (2003): Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 27, 625-641.
110. Boldorini R., Tosoni A., Leutner M., et al. (2001): Multiple small intestinal stromal tumors in a patient with previously unrecognized neurofibromatosis type 1: immunohistochemical and ultrastructural evaluation. *Pathology* 33, 390-395.
111. Giuly J.A., Picand R., Giuly D., et al. (2003): Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Surg.* 185, 86-87.
112. Kramer K., Siech M., Sträter J., et al. (2005): GI hemorrhage with fulminant shock induced by jejunal gastrointestinal stromal tumor (GIST) coincident with duodenal neuroendocrine carcinoma (NET) + neurofibromatosis (NF) - case report and review of the literature. *Z. Gastroenterol.* 43, 281-288.
113. Usui M., Matsuda S., Suzuki H., et al. (2002): Somatostatinoma of the papilla of Vater with multiple gastrointestinal stromal tumors in a patient with von Recklinghausen's disease. *J. Gastroenterol.* 37, 947-953.
114. Kinoshita K., Hirota S., Isozaki K., et al. (2004): Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumors from neurofibromatosis type 1 patients. *J. Pathol.* 202, 80-85.
115. Kindblom L.G., Anderson J., Sihto H., et al. (2005): NF1 associated gastrointestinal stromal tumors (GIST) have unique clinical and phenotypic and genotypic characteristics. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 109A.
116. Andersson J., Sihto H., Meis-Kindblom J.M., et al. (2005): NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 1170-1176.
117. Yantiss R.K., Rosenberg A.E., Sarran L., et al. (2005): Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod. Pathol.* 18, 475-484.
118. Takazawa Y., Sakurai S., Sakuma Y., et al. (2005): Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 755-763.
119. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M., et al. (1998): Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene. *Nat. Genet.* 19, 323-324.
120. O'Brien P., Kapusta L., Dardick I., et al. (1999): Multiple familial gastrointestinal autonomic nerve tumors and small intestinal neuronal dysplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 198-204.
121. Hirota S., Okazaki T., Kitamura Y., et al. (2000): Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 326-327.
122. Maeyama H., Hidaka E., Ota H., et al. (2001): Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 120, 210-215.
123. Beghini A., Tibiletti M.G., Roversi G., et al. (2001): Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer* 92, 657-662.
124. Li F.P., Fletcher J.A., Heinrich M.C., et al. (2005): Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. *J. Clin. Oncol.* 23, 2735-2743.
125. Carballo M., Roig I., Aguilar F., et al. (2005): Novel c-KIT germline mutation in a family with gastrointestinal stromal tumors and cutaneous hyperpigmentation. *Am. J. Med. Genet.* 132A, 361-364.
126. Kim H.J., Lim S.J., Park K., et al. (2005): Multiple gastrointestinal stromal tumors with a germline c-kit mutation. *Pathol. Int.* 55, 655-659.
127. Handra-Luca A., Fléjou J.F., Molas G., et al. (2001): Familial multiple gastrointestinal stromal tumors with associated abnormalities of the myenteric plexus layer and skeinoid fibres. *Histopathology* 39, 359-363.
128. Isozaki K., Terris B., Belghiti J., et al. (2000): Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Pathol.* 157, 1581-1585.
129. Hirota S., Nishida T., Isozaki K., et al. (2002): Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology* 122, 1493-1499.
130. O'Riain C.O., Corless C., Heinrich M., et al. (2005): Characteristic and unusual pathological features of a new familial GIST kindred. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 113A.
131. Chompret A., Kannengiesser C., Barrois M., et al. (2004): PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 126, 318-321.
132. Terada R., Ito S., Akama F., et al. (2000): Clinical and histopathological features of colonic stromal tumor in a child. *J. Gastroenterol.* 35, 456-459.
133. Kerr J.Z., Hicks M.J., Nuchtern J.G., et al. (1999): Gastrointestinal autonomic nerve tumors in the pediatric population. A report of four cases and a review of the literature. *Cancer* 85, 220-230.
134. Kodet R., Snajdauf J., Smelhaus V. (1994): Gastrointestinal autonomic nerve tumor: a case report with electron microscopic and immunohistochemical analysis and review of the literature. *Pediatr. Pathol.* 14, 1005-1016.
135. Li P., Wei J., West A.B., et al. (2002): Epithelioid gastrointestinal stromal tumor of the stomach with liver metastases in a 12-year-old girl: aspiration cytology and molecular study. *Pediatr. Dev. Pathol.* 5, 386-394.
136. Bates A.W., Feakins R.M., Scheimberg I. (2000): Congenital gastrointestinal stromal tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology* 37, 316-322.
137. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. (2005): Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of stomach in children and young adults - a study of 46 cases. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 18A.
138. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. (2005): 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.* 29, 1373-1381.
139. Wheeler J.M.D., Warren B.F., Sica G., Maynard N.D. (2004): Gastrointestinal stromal tumour (GIST) masquerading as leiomyosarcoma. *Histopathology* 44, 88-89.
140. Nga M.E., Wong A.S.C., Wee A., Salto-Tellez M. (2002): Cytokeratin expression in gastrointestinal stromal tumours: a word of caution. *Histopathology* 40, 480-481.
141. Rossi G., Sartori G., Valli R., et al. (2005): The value of c-kit mutational analysis in a cytokeratin positive gastrointestinal stromal tumour. *J. Clin. Pathol.* 58, 991-993.
142. Zamecnik M., Sosna B., Chlumska A. (2005): Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with glandular component. A report of an unusual tumor resembling adenocarcinoma. *Cesk. Patol.* 41, 150-156.
143. Martland G.T., Goodman A.J., Shepherd N.A. (2004): CD117 expression in oesophageal carcinosarcoma: a potential diagnostic pitfall. *Histopathology* 44, 77-80.
144. Fletcher C.D.M., Berman J.J., Corless C., et al. (2002): Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.* 33, 459-465.
145. Emory T.S., Sobin L.H., Lukes L., et al. (1999): Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 82-87.
146. Wang X., Mori I., Tang W., et al. (2001): Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathological study of Chinese cases. *Pathol. Int.* 51, 701-706.
147. Yokoi K., Tanaka N., Shoji K., et al. (2005): A study of histopathological assessment criteria for assessing malignancy of gastrointestinal stromal tumor, from a clinical standpoint. *J. Gastroenterol.* 40, 467-473.
148. Trupiano J.K., Stewart R.E., Misick C., et al. (2002): Gastric stromal tumors. A clinicopathologic study of 77 cases with correlation of fea-

- tures with nonaggressive and aggressive behaviors. *Am. J. Surg. Pathol.* 26, 705-714.
149. Nakamura N., Yamamoto H., Yao T., et al. (2005): Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum. Pathol.* 36, 828-837.
 150. Nilsson B., Bümming P., Meis-Kindblom J.M., et al. (2005): Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. A population-based study in western Sweden. *Cancer* 103, 821-829.
 151. Seidal T., Edvardsson H. (1999): Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 34, 416-424.
 152. Wong N.A.C.S., Young R., Malcomson R.D.G., et al. (2003): Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 43, 118-126.
 153. Al-Bozom I.A. (2001): p53 expression in gastrointestinal stromal tumors. *Pathol. Int.* 51, 519-523.
 154. Feakins R.M. (2005): The expression of p53 and bcl-2 in gastrointestinal stromal tumors is associated with anatomical site, and p53 expression is associated with grade and clinical outcome. *Histopathology* 46, 270-279.
 155. Haller F., Gunawan B., von Heydebreck A., et al. (2005): Prognostic role of E2F1 and members of the CDKN2A network in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 11, 6589-6597.
 156. Changchien C.R., Wu M.C., Tasi W.S., et al. (2004): Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Dis. Colon Rectum* 47, 1922-1929.
 157. Panizo-Santos A., Sola I., Vega F., et al. (2000): Predicting metastatic risk of gastrointestinal stromal tumors: role of cell proliferation and cell cycle regulatory proteins. *Int. J. Surg. Pathol.* 8, 133-144.
 158. Tornillo L., Duchini G., Carafa V., et al. (2005): Patterns of gene amplification in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Lab. Invest.* 85, 921-931.
 159. Simonetti S., Tornillo L., Mascolo M., et al. (2005): Morphological, immunohistochemical and gene expression of gastrointestinal stromal tumors (GIST). (High-throughput analysis). Abstract. *Virchows Arch.* 447, 534-535.
 160. Ricci R., Maggiano N., Castri F., et al. (2004): Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128, 421-425.
 161. Montgomery E., Abraham S.C., Fisher C., et al. (2004): CD44 loss in gastric stromal tumors as a prognostic marker. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 168-177.
 162. Schneider-Stock R., Boltze C., Lasota J., et al. (2003): High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 21, 1688-1697.
 163. Ricci R., Arena V., Castri F., et al. (2004): Role of p16/INK4a in gastrointestinal stromal tumor progression. *Am. J. Clin. Pathol.* 122, 35-43.
 164. Sabah M., Cummins R., Leader M., Kay E. (2004): Loss of heterozygosity of chromosome 9p and loss of p16^{INK4A} expression are associated with malignant gastrointestinal stromal tumors. *Mod. Pathol.* 17, 1364-1371.
 165. Li C.F., Lin C.N., Huang W.W., Huang H.Y. (2005): Immunohistochemical evaluation of p16, MCM-2, and Ki-67 expression in GISTs by tissue microarray and correlation with the risk classification of the NIH conference consensus. Abstract. *Virchows Arch.* 447, 683.
 166. Schneider-Stock R., Boltze C., Lasota J., et al. (2005): Loss of p16 protein defines high-risk patients with gastrointestinal stromal tumors: a tissue microarray study. *Clin. Cancer Res.* 11, 638-645.
 167. Kawai J., Kidera Y., Fujiwara M., et al. (2005): Telomerase activity as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Hepatogastroenterology* 52, 959-964.
 168. Chen W.T., Huang C.J., Wu M.T., et al. (2005): Hypoxia-inducible factor-1 {alpha} is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35, 207-213.
 169. Takahashi R., Tanaka S., Hiyama T., et al. (2003): Hypoxia-inducible factor-1alpha expression and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncol. Rep.* 10, 797-802.
 170. Gunawan B., Bergmann F., Höer J., et al. (2002): Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum. Pathol.* 33, 316-321.
 171. Tazawa K., Tsukada K., Makuuchi H., Tsutsumi Y. (1999): Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol. Cancer Ther.* 1, 1115-1124.
 174. Chen H., Iozaki K., Kinoshita K., et al. (2003): Imatinib inhibits various types of activating mutant kit found in gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer* 105, 130-135.
 175. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., et al. (2003): Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 21, 4342-4349.
 176. Debiec-Rychter M., Dumez H., Judson I., et al. (2004): Use of cKIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors entered on phase I and II studies of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur. J. Cancer* 40, 689-695.
 177. Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F., et al. (2004): A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 64, 5913-5919.
 178. Debiec-Rychter M., Cools J., Dumez H., et al. (2005): Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 128, 270-279.
 179. Sakamoto K.M. (2004): Su-11248 Sugen. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 5, 1329-1339.
 180. Sanborn R.E., Blanke C.D. (2005): Gastrointestinal stromal tumors and the evolution of targeted therapy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 3, 647-657.

Došlo: 8. 12. 2006
Prijato: 20. 1. 2006