

# Patologická diagnostika gastrointestinálního stromálního tumoru

Ondřej Daum<sup>1</sup>, Radek Šíma<sup>2</sup>, Michal Michal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Šiklův ústav patologie FN Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

<sup>2</sup>Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

Gastrointestinální stromální tumor je nejčastější mezenchymální nádor trávicího traktu. V současné době je definovaný jako nádor tvořený vřetenitými a/nebo epitelioidními buňkami, jejichž fenotyp odpovídá diferenciaci v Cajalovy interstitiální buňky. Nejčastěji se gastrointestinální stromální tumor vyskytuje v žaludku, méně často v ostatních částech trávicí trubice, vzácně i mimo trávicí trakt, a to v mezenteriu, omentu, retroperitoneu, žlučníku, močovém měchýři, pankreatu a ve vagině. Ve většině případů je možná poměrně spolehlivá diagnóza z rutinního barvení hematoxylinem a eosinem ve světelné mikroskopii. Imunohistochemická vyšetření zahrnují pozitivní průkaz KIT proteinu (CD117), PDGFRA a/nebo DOG-1, stejně jako negativní průkaz markerů jiných diferenciací linií. Molekulárně genetické vyšetření genů KIT a PDGFRA má význam nejen diferenciálně diagnostický, ale i prediktivní. 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 lokalizace, mitotického indexu a maximálního rozměru nádoru.

**Klíčová slova:** gastrointestinální stromální tumor, GIST, KIT, PDGFRA, imatinib, sunitinib.

## Pathological diagnostics of gastrointestinal stromal tumor

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 most common location of gastrointestinal stromal tumor is 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 haematoxylin and eosin is highly reliable in most cases. Immunohistochemical investigation relies on expression of KIT protein (CD117), PDGFRA and/or DOG-1, as well as absence of markers of other differentiation lineages. Molecular genetic analysis of KIT and PDGFRA genes is useful not only for differential diagnosis, but also for prediction of therapeutic response. 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 location, mitotic count, and the largest diameter of the tumor.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumor, GIST, KIT, PDGFRA, imatinib, sunitinib.

Onkologie 2010; 4(1): 13–17

## Současná definice gastrointestinálního stromálního tumoru

**Historicky** byl gastrointestinální stromální tumor (GIST) zpočátku řazen mezi nádory hladké svaloviny. Protože však leiomyocelulární původ nepotvrdily následné ultrastrukturální a imunohistochemické studie, byl vyčleněn jako samostatná jednotka pod názvem „stromální tumor“ zahrnující mezenchymální tumory trávicího traktu nevykazující známky neurogenní ani hladkosvalové diferenciace. Tento termín se však bohužel začal některými autory používat také jako zastřešující označení pro všechny mezenchymální nádory trávicího traktu. Po zjištění positivity nádorových buněk v imunohistochemickém průkazu KIT proteinu (CD117) a aktivačních („gain of function“) mutací genu *KIT* v GISTu někteří autoři vymezili tento termín 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 *KIT* i u některých KIT-negativních GISTů, jejich pozitivní odpověď na specifickou terapii imatinibem a průkaz mutace genu *PDGFRA* („platelet derived growth factor receptor alpha“) jako alternativní možnosti onkogeneze stromálního tumoru jim dal za pravdu.

**Současná definice GISTu** je, ve své nejméně kontroverzní formě, poněkud široká. Jedná se o skupinu neepitelových nádorů trávicího traktu tvořených vřetenitými a/nebo epitelioidními 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 *KIT* (a případně *PDGFRA*) genu při odpovídající morfologii. U těchto nádorů se potom GIST stává diagnó-

zou per exclusionem po vyloučení ostatních mezenchymálních lézí trávicího traktu (1).

## Úloha histologie, imunohistochemie a elektronové mikroskopie v diagnostice GIST

Histologické vyšetření provedené zkušeným patologem ve většině případů umožňuje s vysokou mírou jistoty diagnózu gastrointestinálního stromálního tumoru již z rutinního barvení hematoxylinem a eosinem, ještě před konfirmačním imunohistochemickým vyšetřením. Klasicky se GISTy rozdělují na dvě hlavní skupiny: vřetenobuněčné a epitelioidní. Tyto dva druhy buněk mohou být uspořádány fascikulárně, storiformně, difúzně, alveolárně nebo vytvářet organoidní struktury. Mezi další diagnosticky přínosné znaky patří perinukleární vakuolizace, skeinoidní vlákna (globulární eosinofilní, PAS-pozitivní hmoty). Myxoidní vzhled v kombinaci s predominancí epitelioidních buněk, přítomností buněk vícejaderných a případnou infiltra-

cí mastocyty je signifikantním znakem GISTů s mutací genu **PDGFRA**.

Imunohistochemický průkaz **KIT** proteinu (CD117) představuje zlatý standard v potvrzení diagnózy GIST, negativita však tuto diagnózu nevylučuje. 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). Dalšími poměrně senzitivními a specifickými markery jsou **DOG-1** (discovered on GIST-1), protein s neznámou funkcí, jehož gen se nachází v lokusu **CCND1-EMS1** na 11. chromozomu, a **PKC-theta** (proteinkináza C – theta). Vzhledem ke své nízké specifitě má dnes velmi omezený význam jen v rámci rozsáhlejšího imunohistochemického vyšetření protilátkou 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. **S100 protein** je sice používán v diferenciální diagnostice pro průkaz schwannomu a metastáz maligního melanomu, bohužel ale bývá pozitivní až v 10 % GISTů.

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.

### Molekulární biologie gastrointestinálního stromálního tumoru

Molekulárně genetický podklad GISTu se liší v závislosti na tom, zda jde o tumor sporadický adultní, sporadický dětský, familiární izolovaný GIST nebo nádor vyskytující se jako součást některého syndromu.

#### Sporadický adultní GIST

Za klíčovou událost v onkogenezi většiny sporadických adultních GISTů se považují aktivizační mutace genů kódujících receptorové tyrozinkinázy (RTK) KIT a PDGFRα. Nedávno byla u ojedinělých případů GISTu s divokými alelami **KIT** i **PDGFRA** popsána substituční mutace **BRAF** V600E, která vede k aktivaci proteinkinázy B-RAF účastnící se na přenosu signálu z membránové

RTK do jádra, a to i bez aktivace RTK (2, 3). Ovšem vzhledem k její vzácnosti u GISTu a výskytu u řady dalších typů nádorů je význam této mutace zatím nejasný.

**Receptorové tyrozinkinázy** jsou transmembránové proteiny skládající se z části extracelulární, transmembránové a intracelulární, přičemž extracelulární část vytváří receptor pro specifický ligand a část intracelulární je nositelem tyrozin-kinázové domény, která je aktivována konformačními změnami proteinu po vazbě ligandu. Tato aktivace vede k dimerizaci příslušné RTK a autofosforylaci tyrozinových zbytků v tyrozin-kinázové doméně, čímž se stabilizuje vazné místo pro intracelulární signální molekuly. U GISTu je nejčastěji mutován gen kódující RTK **KIT**, jejíž název byl odvozen od slova „kit“ – kotěte, z jehož sarkomu byl izolován. Jako první byly v roce 1998 popsány mutace jeho exonu 11 (4). Pozdější práce Rubina et al. (5), v níž byly vyšetřeny všechny exony **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. **PDGFRA**, tedy 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. Aktivizační mutace tohoto genu v GISTu byly poprvé zjištěny v roce 2003 dvěma nezávislými skupinami (6, 7). „Hot spots“ v **PDGFRA** u GISTu jsou exon 12 (homologní s exonem 11 u **KIT**), exon 14 (homologní s exonem 13 **KIT**) a exon 18 (homologní s **KIT** exonem 17). Následné větší studie potvrdily přítomnost těchto mutací **PDGFRA** ve 30–60 % KIT-imunonegativních a/nebo **KIT** „wild type“ tumorů splňujících histologická kritéria gastrointestinálního stromálního tumoru. Zatím všechny studie prokázaly vzájemnou vylučnost mutací **KIT** a **PDGFRA** genu.

#### 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 morfologicky neodlišitelných od sporadických adultních GISTů.

Většinou jde o převážně epiteloidní nádory vyskytující se převážně u dívek v žaludečním antru. Průkaz exprese KIT proteinu byl negativní v jednom publikovaném případě kongenitálního GISTu, zatímco dosud nejrozsáhlejší studie infantilních a juvenilních gastrointestinálních stromálních tumorů prokázala KIT protein téměř ve všech případech (tato sestava ovšem neza-

hrnovala žádné GISTy kongenitální). Mutace **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. Biologické chování je charakterizováno sklonem k metastazování do jater, ale také poměrně dlouhou dobou přežívání (více než deset let) i při jaterním postižení (8).

#### Familiární GIST

Familiární GIST je poměrně vzácné, autosomálně dominantně dědičné onemocnění, které je charakterizované abnormální proliferací buněčných řad regulovaných signálními cestami aktivovanými KIT a PDGFRα. 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 **KIT** nebo **PDGFRA**.

Většina dosud publikovaných případů familiárního GISTu měla mutaci exonu 11 genu **KIT**, přičemž multicentrický výskyt gastrointestinálního stromálního tumoru asociovaného s hyperplazií interstitiálních Cajalových buněk myenterického plexu se často kombinoval s kožními hyperpigmentacemi, zejména v perianální oblasti. Ojediněle byly zaznamenány familiární GISTy způsobené germinálními mutacemi v exonech 8, 13 a 17 **KIT** genu a v exonech 12 a 18 genu **PDGFRA** (9). Zajímavým zjištěním je, že u germinální mutace **PDGFRA** se onemocnění může projevovat jako intestinální neurofibromatóza, nebo mohou být kromě GISTů ve střevní stěně přítomny mnohočetné fibrózní tumory, Vaňkovy tumory či lipomy (10).

#### Carneyho trias

Carneyho trias byla v roce 1977 definována jako nefamiliární syndrom neznámé etiologie zahrnující přítomnost GISTu (většinou žaludečního), plicního chondromu a extraadrenálního paragangliomu (11). Většina pacientů (78 %) však nemá tuto trias plně vyvinutou, přičemž nejčastější kombinací je GIST a plicní chondrom. Další odchylkou od původní definice je výskyt adenomu kůry nadledviny a leiomyomu jícnu jako součásti této „trias“. Dosud nebyla prokázána žádná mutace zodpovědná za tento syndrom, žádný z nádorů vyskytujících se v rámci této trias nevykazoval genetické změny **KIT** ani **PDGFRA**.

Recentní studie souboru 104 pacientů prokázala významné odlišnosti stromálních tumorů v rámci Carneyho trias od běžných sporadických adultních GISTů: mladý věk, převládající postižení

žen, multifokální výskyt, pomalý růst s častými metastázami, a to často do lymfatických uzlin, kam sporadické GISTy prakticky nikdy nemetastazují, neúčinnost terapie imatinibem a častější úmrtí způsobené tumorem. Naopak jedinými znaky společnými pro oba typy nádorů byl histologický vzhled a imunoexprese proteinů CD34 a KIT. Vzhledem k tomu autoři doporučují odlišovat tyto tumory od běžných GISTů a označovat je „žaludeční stromální sarkom“ (12).

Syndrom Carney – Stratakis

Syndrom Carney – Stratakis (syndrom familiární paragangliom – GIST) byl popsán v roce 2002. Tato koincidence GISTu a paragangliomu se od Carneyho triády liší familiárním výskytem, nepřítomností převahy postižení mladých žen a vyšším zastoupením paragangliomu ve vyšetřovaném souboru (13).

Morfologicky se nádory u tohoto syndromu neliší od tumorů sporadických, včetně KIT-pozitivity GISTu. Mutace *KIT* ani *PDGFRA* v dosud vyšetřených GISTech tohoto syndromu nebyly zjištěny, v GISTech i paragangliomech pacientů s tímto syndromem však byla prokázána germinální mutace některého z genů *SDHB*, *SDHC* nebo *SDHD*, které kódují příslušné podjednotky enzymu sukcinátdehydrogenázy, tedy stejných genů, jejichž germinální mutace jsou zodpovědné také za hereditární feochromocytom/paragangliom (PGL) syndrom (14).

Neurofibromatóza 1. typu

Neurofibromatóza 1. typu (NF1, von Recklinghausenova choroba) je autozomálně dominantně dědičná choroba způsobená germinální mutací genu *NF1* na 17. chromozomu.

GISTy se, podle různých studií, vyskytují u 5–25 % pacientů s NF1. Odhaduje se, že tato choroba zvyšuje riziko vzniku gastrointestinálního stromálního tumoru 100–200×. 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. Převážná většina těchto GISTů je imunohistochemicky KIT-pozitivní, navíc často bývá patrná difúzní nebo fokální hyperplazie CD117-pozitivních interstitiálních Cajalových buněk. Přestože v ojedinělých GISTech pacientů s NF1 byly prokázány mutace *KIT* nebo *PDGFRA*, jde pravděpodobně jen o koincenci neurofibromatózy s „běžným“ sporadickým GISTem, zatímco „pravé“ NF1-GISTy bývají *KIT* i *PDGFRA* wild type a vznikají nejspíše somatickou inaktivací divoké alely *NF1* v nádoru (15).

Tabulka 1. Stanovení prognózy gastrointestinálního stromálního tumoru dle Miettinen

| Parametry tumoru |                 | Riziko agresivního chování dle lokalizace |                    |
|------------------|-----------------|-------------------------------------------|--------------------|
| Max. rozměr (cm) | Mitotický index | žaludek                                   | tenké střevo       |
| ≤ 2              | ≤ 5             | minimální až žádné                        | minimální až žádné |
| > 2 ≤ 5          | ≤ 5             | nízké                                     | nízké              |
| > 5 ≤ 10         | ≤ 5             | nízké                                     | střední            |
| > 10             | ≤ 5             | střední                                   | vysoké             |
| ≤ 2              | > 5             | nízké                                     | vysoké             |
| > 2 ≤ 5          | > 5             | střední                                   | vysoké             |
| > 5 ≤ 10         | > 5             | vysoké                                    | vysoké             |
| > 10             | > 5             | vysoké                                    | vysoké             |

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 způsobem růstu a případnou epiteloidní morfologií, ale i imunoexpresí cytokeratinů. Naopak karcinom, zejména vřetenobuněčný (sarkomatoidní karcinom, karcinosarkom) může imitovat gastrointestinální stromální tumor, zvláště když exprimuje KIT.

Mezi méně časté nádory vstupující do diferenciální diagnózy patří schwannom, maligní nádor pochvy periferního nervu (MPNST), neurofibrom, smíšené glioneurální tumory, perineuriom, inflamatorní 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, světlobuněčný 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 a extrauterinní endometriální stromální sarkom (ESS) (16).

Jako GIST mohou také imponovat pseudotumorózní afekce, hlavně intraabdominální fibromatóza (desmoid), nodulární fasciitida, proliferativní fasciitida a proliferativní myositida, nebo retroperitoneální fibróza.

Jako nový diferenciálně diagnostický problém se ukázalo odlišení od tzv. „fibrózních tumorů“ a Vaňkových tumorů (inflamatorních fibroidních polypů), protože i v těchto benigních afekcích byly zjištěny mutace *PDGFRA* (10, 17).

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. V roce 2006 byla navržena prognostická kritéria zahrnující lokalizaci, velikost tumoru a jeho mitotický index, která jsou založena na rozsáhlých studiích Miettinen et al. (18, 19). Tato kritéria považujeme za závazná a používáme je u všech GISTů vyšetřovaných v naší laboratoři (tabulka 1).

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 ve výsledkovém protokolu. Mezi studované prognostické markery, které bohužel nepřinášejí další zpřesnění prognózy stanovené podle výše uvedených kritérií dle Miettinen, patří exprese p53, MYC proteinu, bcl-2, PTEN, CD44. Podobně se dosud rutinního využití nedočkal stanovení amplifikace a/nebo overexprese genů *MDM2*, *CCND1*, *CDK4*, *E2F1*, *MCM-2* ani TRAP analýza telomerázové aktivity nebo overexprese hypoxií inducibilního faktoru 1α (HIF-1α). Naopak, ztráta exprese p16/INK4A, ať již na podkladě delece 9p anebo methylace promotoru genu *CDKN2A*, se jeví jako slibný marker maligního chování.

Pokud jde o prognostický význam mutační analýzy *KIT* a *PDGFRA*, za prognosticky příznivé mutace jsou v současnosti považovány interní tandemové duplikace v 3' konci *KIT* exonu 11, substituční mutace v tomtéž exonu a mutace genu *PDGFRA*. Naopak, s maligním chováním bývají asociovány mutace v *KIT* exonu 13, delece kodonů 557 a 558 v exonu 11 téhož genu, zejména však homozygotní mutace *KIT* genu. Každopádně by se však neměl prognostický význam mutací těchto genů přeceňovat, pro-

tože představují časnou onkogenní událost a další genetické a/nebo epigenetické změny jsou pravděpodobně nezbytné k další progresi nádoru (9).

### Morfologické prediktivní faktory

Narozdíl od sporného prognostického významu mutací *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 *KIT* nebo exon 12 *PDGFRA*) za responzivní, zatímco nádory s „enzymatickým typem“ mutace (substituce D842V v exonu 18 *PDGFRA*) za primárně rezistentní. Nádory s mutací v exonu 9 *KIT* genu odpovídají hůře na terapii imatinibem než GISTy s mutací v exonu 11, u kterých se však ukázalo zvýšení dávky imatinibu nebo léčba sunitinibem. Primární rezistenci na terapii imatinibem také vykazují GISTy bez mutací v *KIT* a *PDGFRA*. Nicméně, vzhledem k pozorované progresi onemocnění po vysazení imatinibu i v GISTech s primární rezistencí by ani přítomnost těchto rezistentních mutací neměla být považována za kontraindikaci léčby imatinibem.

Bohužel u mnoha pacientů s primární odpovědí na terapii imatinibem dochází ke vzniku sekundární rezistence, jejíž příčinou může být sekundární mutace *KIT* nebo *PDGFRA*, amplifikace *KIT* nebo *PDGFRA* s následnou overexpresí příslušné RTK, aktivace alternativní RTK a funkční rezistence. Nejčastější příčinou této získané rezistence je první možnost, přičemž nejčastěji jde o substituční mutace v *KIT* exonech 13, 14, 15, 16 a 17, které odpovídají tyrozinkinázovým doménám. Zatímco sekundární rezistence způsobená mutacemi v exonech 13 a 14 může být překonána sunitinibem, sekundární mutace v exonech 15, 16 a 17 jsou pravděpodobně vůči jeho působení rezistentní (9).

Jako slibné alternativy k překonání primární i sekundární rezistence na imatinib se jeví výsledky preklinických studií s kinázovými inhibitory sorafenibem, nilotinibem a dasatinibem, inhibitory mTOR everolimem a inhibitory HSP-90 (20).

### Addendum

Pro redakční omezení je značně omezen přehled literatury, zájemcům doporučujeme starší obsáhlejší publikaci (1) nebo webovou stránku <http://www.nadory.cz/>, která bude v nejbližší době aktualizována.

### Literatura

1. Daum O, Vaněček T, Šíma R, Michal M. Gastrointestinální stromální tumor: současný pohled. *Klin Onkol* 2006; 19: 203–211.
2. Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 853–859.
3. Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S, et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2009; 62: 613–616.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–580.
5. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 8118–8121.
6. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708–710.
7. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660–667.
8. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1373–1381.
9. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008; 53: 245–266.

10. Carney JA, Stratakis CA. Stromal, fibrous, and fatty gastrointestinal tumors in a patient with a PDGFRA gene mutation. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1412–1420.
11. Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med* 1977; 296: 1517–1518.
12. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr., Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 53–64.
13. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002; 108: 132–139.
14. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2007.
15. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, et al. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1015–1023.
16. Kinkor Z, Daum O. Nádor ovaria jako komplikace diagnostiky extraintestinálního gastrointestinálního stromálního tumoru – dvě kazuistiky. *Ceska Gynekol* 2008; 73: 54–57.
17. Schildhaus HU, Cavar T, Binot E, Buttner R, Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. *J Pathol* 2008; 216: 176–182.
18. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. 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* 2005; 29: 52–68.
19. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 477–489.
20. Papaetis GS, Syrigos KN. Targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors: current status and future perspectives. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 151–170.

**MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.**

Šiklův ústav patologie FN Plzeň  
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň  
DAUM@fnplzen.cz