

Gastrointestinalis stroma tumor

Gonda Gábor

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

Gastrointestinal stromal tumors were subject of much controversy in the last decades. This type of tumors was delineated from the leiomyoma - leiomyosarcoma group. GISTs show variable histological picture, moreover, they are capable of dual (neurogen and myogen) differentiation as it is proved by immunohistochemical and ultrastructural studies.

These tumors have relatively good prognosis, only 10-30% of them is malignant, although it is difficult to predict their behaviour in a given case. The most reliable signs of malignancy - cytological pleomorphism, high mitotic activity, proliferation index above 10 %, and aneuploid DNA content - are generally accepted. The treatment of choice is excision, but not enucleation. Radical surgery is not necessary, since lymph node metastasis is exceptionally rare.

Further investigations revealed electronmicroscopical and immunohistochemical (CD 34, CD 117) similarities of tumor cells and interstitial cells of Cajal (ICC) located in the wall of the bowel. The results of these investigations led to the theory that cells of GIST and ICCs are of the same stem cell origin. Molecular genetic studies are also of great help in the differential diagnosis and in predicting the prognosis of GISTs. Mutations in the c-kit gene can not be detected in leiomyomas, so they are thought to be specific for GISTs. Mutation of exon 11. of chromosome 4. is observed only in malignant GISTs.

**GIST, immunohistochemistry,
elektron microscopy,
c-kit, protooncogene**

A leiomyoma-leiomyosarcoma csoportból elkülönült gastrointestinalis stroma tumorok (GIST) sok vitát váltottak ki az elmúlt évtizedekben. Morfológiai képük változatos, több irányban (a simaizom, illetve az idegrost felé) is képesek differenciálódni, ezt elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálatok bizonyítják.

E daganatok relatíve jó prognózisúak, körülbelül 10–30%-uk malignus. A tumorok viselkedése egyes esetekben nehezen jósolható meg. A malignitásra utaló legfontosabb jellegzetességek általánosan elfogadottak (celluláris atípiá, nagy mitotikus aktivitás, 10% feletti proliferációs index, aneuploid DNS-tartalom). A terápia sebészi; az enucleatio nem elégséges, a megfelelő eljárás a széles excízió. Radikális műtétet nem szükséges végezni, mert a regionális nyirokcsomókban igen ritka az áttét.

Az elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai (CD34, CD117) vizsgálatok során kiderült, hogy a gastrointestinalis stroma tumorok sejtjei a bélfal Cajal-féle interstitialis sejtjeihez (ICC) hasonlók. Ez vezetett ahhoz az elképzeléshez, hogy a gastrointestinalis stroma tumorok és a Cajal-sejtek azonos bélfali őssejtekből származnak. A legújabb molekuláris patológiai módszerek a differenciáldiagnosztikában és a prognosztikában egyaránt hasznos információt nyújtanak. A c-kit gén mutációja leiomyomákban nem található meg, így lehetővé teszi az elkülönítést tőlük; a 4. kromoszóma 11. exonjában talált mutációk pedig kizárólag a malignus gastrointestinalis stroma tumorokra jellemzők.

**GIST, immunhisztokémia,
elektronmikroszkópia,
c-kit, protooncogén**

DR. GONDA GÁBOR (levelezési cím/correspondent): Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Patológiai Intézet/Semmelweis University, Faculty of Health Sciences, Institute of Pathology; H-1389 Budapest, Pf. 112

Érkezett: 2000. november 27.
Elfogadva: 2001. január 17.

A gyomor-bél rendszer nem hám eredetű daganatai, a gastrointestinalis mesenchymalis tumorok (GIMT) meglehetősen ritkák (1). Ebből a szempontból jelentőségük nem mérhető a morbiditási és mortalitási statisztikákban előkelő helyet elfoglaló carcinomákéhoz. A gastrointestinalis mesenchymalis tumorok egy része egyértelmű differenciálódást mutat simaizom-, ideg-, illetve egyéb, meghatározott sejttípus irányában. Szövet-tani besorolásuk ennek megfelelő: leiomyoma, leiomyosarcoma, schwannoma, neurofibroma, ganglioneuroma stb. (2). A gastrointestinalis mesenchymalis tumorok másik, elég jelentős része nem sorolható be egyértelműen a fenti kategóriákba. Ezeknek a tumoroknak változatos a szöveti képük, nehezen megjósolható a klinikai viselkedésük, ellentmondásosak a velük kapcsolatos vélemények. Így érthető, hogy a gastrointestinalis mesenchymalis tumorok az érdeklődés homlokterébe kerültek az utóbbi évtizedekben.

A komplex vizsgálati módszerek, az immunhisztokémia, az elektronmikroszkópia és a molekuláris patológia alkalmazásával körvonalazódik már a nem hám eredetű gastrointestinalis tumorok egyelőre nem teljesen homogén, de önálló entitásként elfogadható csoportja, amely jelenleg gastrointestinalis stroma tumor (GIST) néven ismert.

Az immunhisztokémiai módszerek diagnosztikus alkalmazása előtti időszakban a nem hám eredetű, a nyelőcső, a gyomor, illetve a bél falából kiinduló daganatokat (sejtjeiknek a simaizomsejtekkel mutatott hasonlósága alapján) a leiomyoma-leiomyosarcoma csoportba sorolták. Az 1960-as években *Martin* és munkatársai hívták fel a figyelmet egy szokatlan megjelenésű, a gyomorfalból kiinduló tumorra, amely poligonális, kissé hámsejtekre emlékeztető sejtekből állt (3). *Stout* a kevéssel ez után publikált hasonló eseteit leiomyoblastomának nevezte (4). A simaizomtumorok e típusát a WHO a Daganatok nemzetközi osztályozása című kiadványban epithelioid leiomyoma néven említi (5).

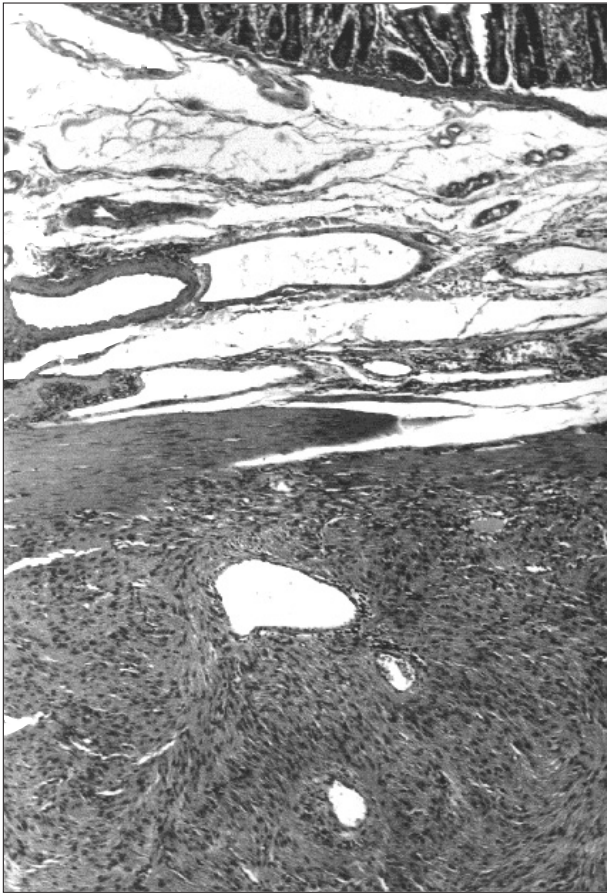
Az ultrastrukturális és immunhisztokémiai módszerek alkalmazásával egyértelműen bebizonyosodott, hogy az eddig simaizom-jellegűnek tartott gyomor-bél rendszeri daganatok heterogén csoportot alkotnak (6). E tumorok egy része sem neurogen, sem leiomyogen differenciálódás jeleit nem mutatja, ezek megjelölésére vezették be eredetileg a gastrointestinalis stroma tumor elnevezést *Mazur* és munkatársai (7). Később a gastrointestinalis stroma tumorok közé sorolták azokat a tumorokat is, amelyekben mindkét szövettani jellegzetességei megtalálhatók, bár ezt nem fogadták el egységesen (8). Reprezentatív vizsgálatokban azt mutatták ki (9, 10), hogy e daganatok jelentős részében a diffe-

renciálatlan sejtek dominálnak, és a simaizom irányú érés az eseteknek csak viszonylag kis részében jellemző (11–15). Ekkor látott napvilágot az az elmélet, hogy a gastrointestinalis stroma tumorok a gyomor-bél rendszer falának primitív, ideg- és simaizomsejt irányában egyaránt differenciálódni képes mesenchymalis sejteiből indulnak ki (6, 12, 16, 17). A gastrointestinalis mesenchymalis tumorok változatos elnevezései is mutatják, hogy mennyire heterogén megjelenésűek (2, 18). Simaizom irányú differenciálódás esetén a leiomyoma bizarr formáját (epithelioid leiomyoma) simaizomtumor bizonytalan malignus potenciállal (smooth muscle tumor with uncertain malignant potential: STUMP) néven emlegették; ideg irányú differenciálódás esetén pedig a gastrointestinalis autonóm nerve tumor (GANT) megjelölést használták. Napjainkban a gastrointestinalis stroma tumor elnevezés válik egyre szélesebb körben elfogadottá (7). A modern diagnosztikai módszereket folyamatosan szélesedő körben alkalmazva kiderült, hogy a gastrointestinalis stroma tumor a gyomor-bél rendszer nem hám eredetű tumorai közül a leggyakoribb. A leiomyoma és a schwannoma egyaránt ritka (19), az előbbit a nyelőcsőben, az utóbbit a gyomorban észlelték legnagyobb számban (20).

Epidemiológia

A gastrointestinalis stroma tumorok leggyakrabban az 5. évtizedben és az után fordulnak elő, férfiaknál valamivel gyakrabban, mint nőknél (9, 21–23). Egyes tanulmányok szerint a malignus változat fiatalabb életkorban jellemző (24–28). Leggyakoribb a gyomorban (70%) és a vékonybélben (20–30%), ritka a nyelőcsőben, a vastagbélben és a rectumban (e három lokalizációban együttesen sem éri el a 10%-ot, de az utóbbi két helyen gyakrabban malignus) (21). A tumorok többsége szoliter, de előfordulhatnak multiplex formában is (9, 29, 30). Más daganatok mellett második vagy harmadik tumorként is megjelenhet (31). Észlelték *Recklinghausen-neurofibromatosis*al együtt (32), diagnosztizálták *Carney-triász* (gastrointestinalis stroma tumor, tüdőchondroma és extraadrenalis paraganglioma) részeként (33, 34); HIV- és Epstein-Barr-vírus-fertőzöttséggel asszociált eseteket is közöltek (35).

Tüneteik a daganat méretétől és lokalizációjától függenek. Leggyakoribb a fájdalom és a melaena (9, 22, 24, 27, 28, 36, 37). A 2 cm-nél kisebb tumorokat általában más okból végzett műtétkor, mellékletként találják. A gastrointestinalis stroma tumor a gyomorban és a nyelőcsőben az esetek 50–70%-



1. ábra. A gyomor falában, környezetétől jól elhatárolódó, dominálón orsósejtes tumor

ában fájdalmat, 20–50%-ában vérzést okoz. A vékonybélben a vérzés és a fájdalom mellett obstrukció is előfordulhat. A hasfalán át tapintható, nagy tumorok általában malignusak. A gastrointestinalis tumorok 10–30%-a malignus, attól függően, beleszámítjuk-e a statisztikába az apró, csak boncoláskor észlelt daganatokat is (21). Ha igen, akkor az összes gastrointestinalis stroma tumor 10%-a malignus; ha nem tekintjük a kis, többnyire jóindulatú, boncolási mellékletként észlelt tumorokat, akkor viszont 30%-uk rosszindulatú. Klinikailag malignitásra utal, ha a tumor összekapaszkodik környezetével, vagy ha műtétkor cseplesz-, illetve bélfodoráttét látható.

Morfológia

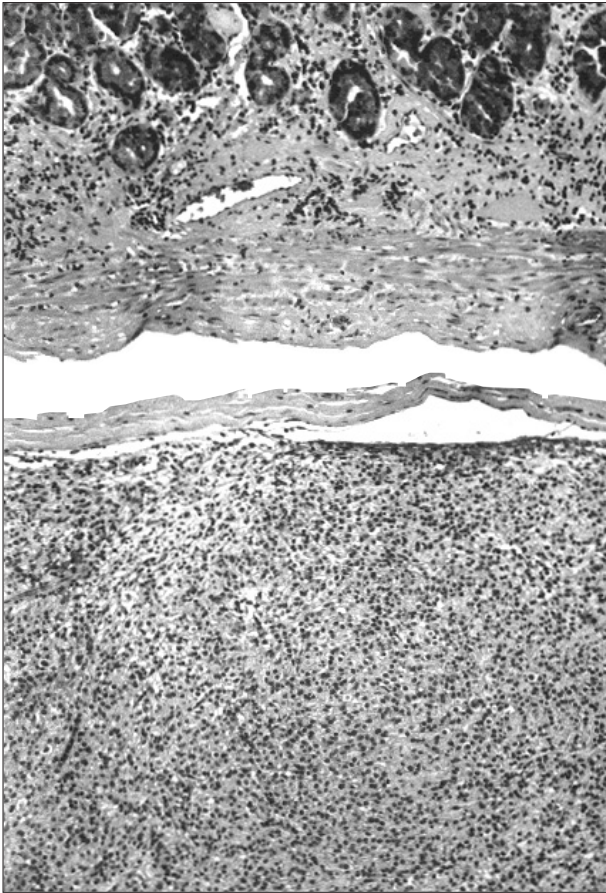
A gyomor, illetve a bél falában elhelyezkedő tumorok növekedhetnek nagyjából a lumen felé, vagy elődomborodhatnak a serosa felé. A méh egyes myomáihoz hasonló kocsányos, parazitaszerű for-

mát is leírtak (9, 30, 31). Önálló kötőszövetes tokjuk nincsen, de viszonylag jól körülírt daganatok, metszlapon lobulált vagy köteges szerkezetet mutathatnak (38). Homokóraszerűen szűkíthetik a belet vagy a gyomrot, utóbbit különösen abban az esetben, ha a pylorusban vagy a cardiában helyezkednek el.

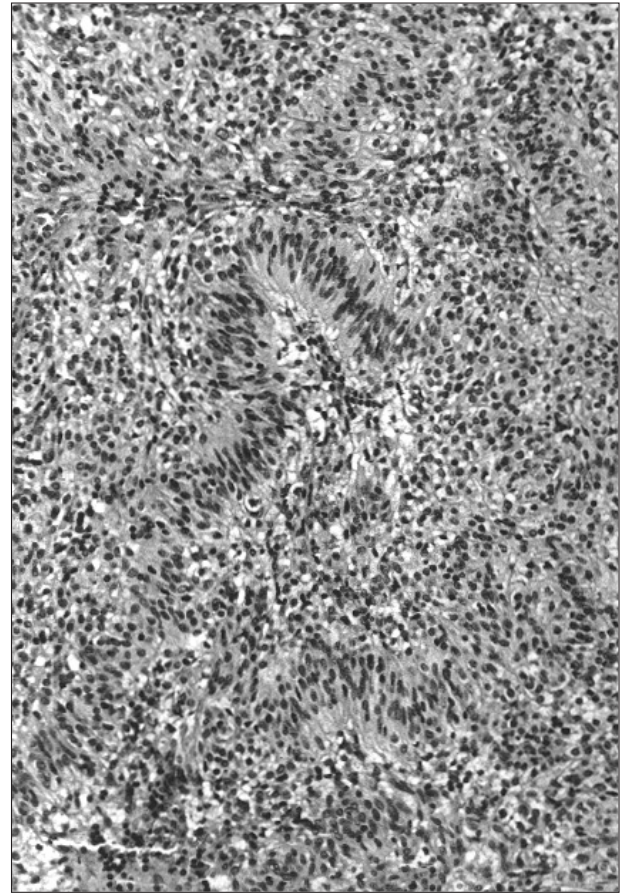
Szövettanilag a gastrointestinalis stroma tumorok kissé különböznek a leiomyomáktól, azoknál változatosabb képet mutatnak és általában sejtűsabbak is. A sejtek citoplazmája is halványabb, a citoplazma-filamentumok kisebb száma miatt (21). A tumort alkotó sejtek 70–80%-a orsó alakú (1. ábra), 20–30%-ban az epithelioid sejtek dominálnak (2. ábra), de a két sejtípus gyakran egy tumoron belül is keveredik (13, 23, 38–40). Sok daganatban az éretlen, jellegtelen sejtek túlsúlya észlelhető (41). A sejtek elrendeződhetnek kötegekben (3. ábra), alkothatnak alveolaris struktúrát, storiform mintázatot is létrehozhatnak, idegelemekre is emlékeztethetnek. A daganatokban hialinos területek, meszes göcök éppúgy előfordulhatnak, mint laza, myxoid stroma. A vékonybélben kialakuló tumorok leggyakrabban jellemzően orsósejtekből állnak (2, 21).

A gastrointestinalis stroma tumorok ultrastrukturális heterogén csoportot alkotnak. A daganatok egy részében, a simaizom irányú differenciálódás jeleként, a citoplazmában mikrofilamentumok láthatók, a sejtmembrán belső oldalánál pinocytotikus vesiculák, valamint elektronrendez foltok helyezkednek el (11, 14, 17, 42–46). Ideg irányú differenciálódás esetén (ezeket a daganatokat neveztek régebben GANT-nak) hosszú citoplazmanyúlványok, primitív sejtkapcsoló struktúrák és úgynevezett dense core granulumok figyelhetők meg (42, 45, 47–49). Extracellulárisan szokatlan, fonalmotringyszerűen elrendeződő, úgynevezett skeinoid kollagéntörzsek is gyakran láthatók (50, 51), ezeket eredetileg neurogen differenciálódás esetén látták, de simaizom irányú érés mellett is előfordulhatnak. Ezek a rostok fénymikroszkóppal amorf eosinophil képletekként ismerhetők fel. A daganatok kis részében az ideg- és simaizomsejtek elektronmikroszkópos jellemzői együttesen találhatóak meg. A nagy epithelioid sejtekből álló daganatok egy része sem simaizom, sem ideg irányú érés jeleit nem mutatja (11, 12).

A daganatok fenotípusát illetően a gastrointestinalis stroma tumorok immunhisztokémiai vizsgálata hasonló eredményre vezetett. A simaizomra jellemző immunhisztokémiai markerekkel (dezmin és simaizomaktin-ellenes antitestek), valamint a neurogen elemekre jellemző immunreagenssekkel (S100 protein, neuronspecifikus enoláz, glial fibrillar acidic protein ellen termelt antitestek) végzett



2. ábra. A környezetétől jól elhatárolódó, epithelioid sejtekből álló daganat



3. ábra. Érdekes, szalagszerű sejtelrendeződés

immunreakciók alapján ugyancsak négy csoportra osztották a gastrointestinalis stroma tumorokat: az izom, az ideg irányú érést mutató, a mindkét sejttípus jellemzőit hordozó, valamint az egyik irányban sem differenciált tumorokra (1, 2, 6, 14, 42, 46, 52–56). A leírtak alapján érthető, miért oszlottak meg a vélemények a gastrointestinalis stroma tumorokat illetően. Egyesek mind a négy csoportot a gastrointestinalis stroma tumorok közé sorolták, mások csak a kettős differenciálódású és a sem ideg-, sem simaizom-fenotípust nem mutató tumorokat fogadták el; voltak, akik csak az utóbbi, differenciálatlan variánst tekintették gastrointestinalis stroma tumornak.

A tumorcsoport elkülönítésében, önálló entitásként való elfogadásában először egy újabb immunhisztokémiai reagens hozott változást. Az eredetileg a myeloid őssejtek felismerésére alkalmazott, az endothelsejteket is jól jelölő reagens, a CD34 a daganatok 56–82%-ában pozitív reakciót adott (54, 56–58). A CD34 ugyanakkor alkalmasnak látszott a gastrointestinalis stroma tumoroknak a leiomyo-

mától való elkülönítésére is, utóbbiakra ugyanis többnyire CD34-negativitás jellemző (45, 54, 56, 58, 59). A másik új, ígéretes immunreagens a CD117 (vagy c-kit) megjelölésű, sejtfelszíni tirozinkináz receptor ellen termelt antitest, amely a gastrointestinalis stroma tumoroknak több mint 90%-ában pozitív reakciót ad (40, 59, 60). Ez a reagens nemcsak szenzitivitás, hanem specificitás tekintetében is felülmúlja a CD34-et, mert a CD34-gyel végzett további vizsgálatok során egyéb orsósejtes tumorokban is találtak pozitív reakciót (59, 61).

Hisztogenezis

A gastrointestinalis stroma tumorok hisztogenezisére (más daganatokéhoz hasonlóan) a szövettani, immunmorfológiai és ultrastrukturális jellegzetességek alapján következtethetünk. A hisztogenezis helyett azonban célszerűbb a fenotípus kifejezés használata, mivel a fenti tulajdonságok a differen-

ciálódás irányától függően változnak ezekben a tumorokban, amelyek – eddigi ismereteink szerint – primitív mesenchymalis bélhali sejtekből származó daganatoknak tekinthetők (1, 2, 6, 12, 17, 62, 63). Az elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei egybehangzóan azt mutatják, hogy a gastrointestinalis stroma tumorok sejtjei a bélhali ganglionokat, a plexus myentericust körülvevő, Cajalról elnevezett, de már előtte is leírt interstitialis sejtekhez (interstitial cells of Cajal: ICC) hasonlóak (18, 40, 60, 64). A primitív mesenchymalis bélhali sejtek simaizom és ICC irányú differenciálódásra egyaránt képesek (62, 65).

A Cajal-féle interstitialis sejtek fénymikroszkóppal nehezen vagy egyáltalán nem ismerhetők fel (66). Legnagyobb számban a haránt vastagbélben található, a myentericus plexusok körül és a cirkuláris izomrétegben (67). Elektronmikroszkóposan elágazó sejtnyúlványok, sok mitokondrium, nagy mennyiségű intermedier filamentum, sejtkapcsoló struktúrák jellemzik a Cajal-féle interstitialis sejteket, citoplazmájuk sima felszínű endoplasmás reticulumot is tartalmaz (66, 68, 69). Immunhisztokémiailag CD34- és CD117-pozitívak (18, 45). Mindezekből arra következtethetünk, hogy a Cajal-féle interstitialis sejtek és a gastrointestinalis stroma tumorok közös, primitív mesenchymalis sejtekből származnak (40). Indirekt bizonyítékot szolgáltat erre az is, hogy a bél falában a hízósejteken kívül más elemekben nem található CD117-tel reagáló tirozinkináz receptor (45). Ezek a primitív sejtek nem az idegsejtekkel együtt vándorolnak a bélalba (62), csak körülveszik a ganglionokat. Az idegsejtektől az a tulajdonságuk is megkülönbözteti őket, hogy képesek simaizom irányban differenciálódni. Mai tudásunk szerint szerepük a bélhali idegterület átvitele, illetve képzése (67, 70, 71), ezért pacemaker sejteknek is nevezik őket. Tekintettel arra, hogy gastrointestinalis stroma tumorok sejtjei ezekkel azonos jellegzetességeket mutatnak, újabban a „gastrointestinalis pace maker cell tumor” (GIPACT) elnevezést javasolják (18, 40).

A tirozinkináz receptor nemcsak immunhisztokémiai (fehérje-) szinten hozott újat a gastrointestinalis stroma tumorok diagnosztikájában. A 4. kromoszóma hosszú karján, a q11–21 régiójában található (72), és a Hardy–Zuckerman-féle macskasarcoma-vírus transzformáló elemének a homológja. A c-kit receptor ligandja „stem cell factor” (SCF), illetve hízósejt-növekedési faktor (MGF) néven is ismert. A ligand kötődése a c-kit molekula dimerizációján és foszforilációján keresztül sejtproliferációt és -differenciálódást elősegítő folyamatokat indít el (73–77).

A sejt felszínén elhelyezkedő receptort kódoló

c-kit gén (40, 59, 60) a Cajal-sejtek érése mellett szerepet játszik a gametogenezisben, a melanogenezisben és a haemopoésisben (18, 78, 79).

A c-kit gén károsodása a gastrointestinalis stroma tumorok sporadikus és örökös formájában egyaránt kimutatható: a gén juxtamembrán doménjében (60), illetve a 11. exonban (60, 80, 81). A multiplex gastrointestinalis stroma tumorok halmozódása ritka betegség (82, 83). Egy ilyen családban a c-kit gén mutációját a csírarsejtekben is megtalálták (82). Egyes családtagokban hízósejtbetegség is előfordult.

A molekuláris patológiai módszerek prognosztikai és differenciáldiagnosztikai szempontból a gyakorlatban is hasznosítható információt nyújtanak. A 4. kromoszóma 11. exonjának mutációját a malignus gastrointestinalis stroma tumorokra találták jellemzőnek (21). A 14. kromoszóma hosszú karjának törése és a 22. kromoszóma vesztése a jóindulatú gastrointestinalis stroma tumorokban is előfordul, ami arra utal, hogy ez a genetikai sérülés a daganat kialakulásának korai fázisában következik be. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, hogy a c-kit gén károsodása az eddigi vizsgálatok szerint a gastrointestinalis stroma tumorok 21–80%-ában megtalálható, simaizomtumorokban azonban nem sikerült kimutatni (81, 84, 85), tehát a gastrointestinalis stroma tumorok genotípusuk szerint elkülönülnek a leiomyoma-leiomyosarcoma csoporttól, és újabb vizsgálatok szerint a neurogen daganatoktól is (86).

Prognózis

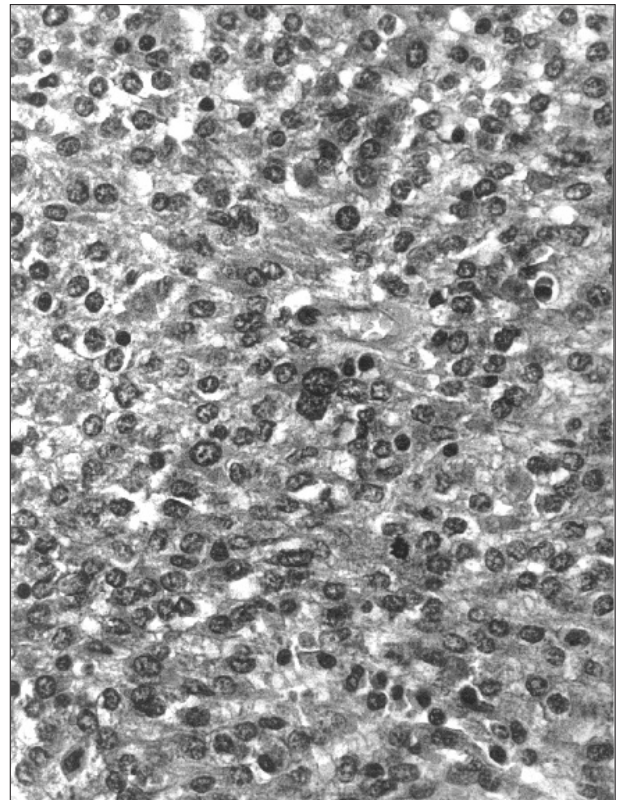
A gastrointestinalis stroma tumorok viselkedését nehéz megjósolni. Ennek hátterében több ok is áll. A szöveti malignitási jelek nem feltétlenül találhatóak meg a rosszindulatú változatban (13). A szerzők eltérően értékelik a különböző malignitási jeleket. A nagy anyagok összehasonlítását az is nehezíti, hogy a régebbi munkákban (érthető okokból) simaizomtumorokról beszélnek. Ez utóbbi hibaforrás jelentőségét csökkenti, hogy a modern módszerek birtokában bebizonyosodott: a gyomor-bél rendszer mesenchymalis tumorainak nagy része gastrointestinalis stroma tumor. Tovább bonyolítja a kérdést, hogy *Hurlimann* és munkatársai a rosszindulatú változaton belül úgynevezett borderline (alacsony vagy bizonytalan malignitású) csoportot is elkülönítenek (13). Mindezeket figyelembe véve gyakorlati szempontból talán célszerű lenne a gastrointestinalis stroma tumorok esetében fokozott és kis rizikófaktorú (high risk – low risk) daganatokról beszélni (20, 87).

Ma a gastrointestinalis stroma tumorok viselke-

dése szempontjából a daganat méretét, az osztódó sejtek számát, a daganat proliferációs indexét és DNS-tartalmát tartják a legfontosabbnak. A leírt paraméterek kritikus értékét tekintve már bizonyos szórás észlelhető. Rossz prognózisra utal, ha a daganat legnagyobb átmérője 5 cm, illetve 10 cm felett van. A kritikus osztódás számánál még nagyobb a szórás: 1 mitózis 50, nagy nagyítású látótérben, illetve 5 osztódás 10 látótérben (2, 13, 23). Malignitásra utal, ha a tumor proliferációs indexe 10% feletti (88). Ezt a ciklusban lévő sejtek immunhisztokémiai vizsgálatával is meghatározhatjuk, e célra szolgáló reagensekkel (Mib-1, PCNA=proliferating cell nuclear antigen). Malignitásra utal továbbá, ha a tumorsejtek DNS-tartalmának vizsgálata aneuploid értéket mutat. A legjobb független paraméternek a mitózisszám bizonyult. A három módszer eredményei jól korrelálnak egymással; segítségükkel egyértelműen elkülöníthetők a kis és a fokozott rizikófaktorú daganatok. Egyesek szerint a gastrointestinalis stroma tumorok különböző irányú szöveti differenciálódása alapján is következtethetünk a tumor klinikai viselkedésére. *Rosai és Franquemont* szerint (8, 87) a kettős differenciáltságú (ideg, izom), és az ideg- fenotípusú daganatok legalábbis potenciálisan agresszív viselkedésűek. *Rudolph* és munkatársai (64) nem találtak ilyen összefüggést, míg *Newman* (23) szerint a neuroid daganatok prognózisa a legjobb.

A modern vizsgálmódszerek alkalmazása további segítséget fog adni a daganatok kórjósolatának megállapításához, hiszen már jelenleg is találtak olyan genetikai károsodásokat, amelyek kizárólag a malignus gastrointestinalis stroma tumorokra jellemzőek (21).

A szöveti malignitás jeleit mutató gastrointestinalis stroma tumorok (4. ábra) klinikailag is egyértelműen rosszindulatúak, a betegek 50–80%-ánál kiújulnak, és ugyanilyen arányban képeznek áttétet is (22). A daganatra hematogen áttétképzés jellemző, nyirokcsomó-metasztázist ritkán ad. A másodlagos tumor a májban, a peritoneumon és a tüdőben a leggyakoribb (27, 30, 31, 37). A gastrointestinalis stroma tumorok sebészi kezelése ennek megfelelő: nem elégséges az enucleatio, a követendő eljárás a daganat épben való kimetszése. A regionális nyirokcsomók eltávolítása szükségtelen.



4. ábra. Kifejezett sejttípus a gastrointestinalis stroma tumor malignus változatában

Következtetés

Jelen ismereteink szerint a gastrointestinalis stroma tumor a leiomyomától és a schwannomától egyaránt különböző mesenchymalis daganat, amelynek önálló entitásként való elkülönítése a modern elektronmikroszkópos, immunhisztokémiai és citogenetikai módszerekkel vált lehetségessé. A gastrointestinalis stroma tumorok ismerete a patológus és a klinikus számára egyaránt fontos, mert e ritka tumorok szövettani heterogenitása, nehezen prognosztizálható viselkedése gyakran diagnosztikus problémát okoz. Ugyanakkor rosszindulatú változatának az egyéb malignus tumorokéhoz képest viszonylag kedvező prognózisa, valamint az önmagában is többnyire kuratív sebészi kezelése is megkülönbözteti a gyomor-bél rendszer egyéb tumoraitól.

IRODALOM

1. Seidal T, Edvardsson H. Expression of c-kit (CD117) and Ki 67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 1999;34:416-24.
2. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Seminars in Diagnostic Pathol* 1996;13:297-313.
3. Martin JF, Bazin P, Feroldi J, Cabanne F. Tumeurs myoïdes intramurales de l'estomac – Considerations microscopiques a propos de 6 cas. *Ann Anat Pathol (Paris)* 1960;5:484-97.
4. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962;15:400-409.
5. Enzinger FM, Lattes R, Torloni H. Histological Typing of soft tissue tumors. International Histological Classification of Tumors, No. 3. Geneva. *World Health Organization*, 1969.
6. Pike AM, Lloyd RV, Appelman HD. Cell markers in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 1988;19:830-4.
7. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
8. Rosai J. *Ackerman's Surgical pathology*. 8th ed. Mosby 1996:645-8.
9. Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 1976;38:708-28.
10. Welsh RA, Meyer AT. Ultrastructure of gastric leiomyomas. *Arch Pathol* 1969;87:71-81.
11. Knapp RH, Wick MR, Goellner JR. Leiomyoblastomas and their relationship to other smooth-muscle tumors of the gastrointestinal tract, an electron-microscopic study. *Am J Surg Pathol* 1984;8:449-61.
12. Weiss RA, Mackay B. Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases. *Ultrastruct Pathol* 1981;2:231-40.
13. Hurlimann J, Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology* 1991;19:311-20.
14. Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors. A study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol* 1993;6:139-44.
15. Suster S, Huszar M. Epithelioid leiomyosarcoma of the stomach. A study of the intermediate filaments. *Am J Surg Pathol* 1987;11:575-80.
16. Suster S, Sorace D, Moran CA. Gastrointestinal stromal tumors with prominent myxoid matrix. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of nine cases of a distinctive morphologic variant of myogenic stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 1995;19:59-70.
17. Saul SH, Rast ML, Brooks JJ. The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors. Evidence supporting an origin from smooth muscle. *Am J Surg Pathol* 1987;11:464-73.
18. Chan JKC. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: A paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT). Implication of C-kit in genesis and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *Advances in Anatomic Pathology* 1999;6:19-40.
19. Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Gastric schwannoma – a clinicopathological analysis of six cases. *Histopathology* 1995;27:355-60.
20. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 2000;24:211-22.
21. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-20.
22. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985;56:2242-50.
23. Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumors: Correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991;164:107-17.
24. Salmela H. Smooth muscle tumours of the stomach. A clinical study of 112 cases. *Acta Chir Scand* 1968;134:384-91.
25. Appelman H, Helwig EB. Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:373-7.
26. Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977;67:2-10.
27. Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. A pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1977;39:255-62.
28. Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, Behrs OH. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978;42:1375-84.
29. Gall JA, Chetty R, Kemp AJ, Penfold JCB. Multiple benign stromal cell tumours of the small bowel. *J Clin Pathol* 1993;46:869-71.
30. Lavin P, Hajdu SJ, Foote FW Jr. Gastric and extragastric leiomyoblastomas. Clinicopathologic study of 44 cases. *Cancer* 1972;29:305-311.
31. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach. Natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-87.
32. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984;15:229-32.
33. Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extraadrenal paraganglioma. A five-year review. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:159-69.
34. Raafat F, Salman WD, Roberts K, Ingram L, Rees R, Mann JR. Carney's triad: Gastric leiomyosarcoma, pulmonary chondroma and extraadrenal paraganglioma in young female. *Histopathology* 1986;10:1325-33.
35. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Parnley RT, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med* 1995;332:12-8.
36. Farrugia G, Kim CH, Grant CS, Zinsmeister AR. Leiomyosarcoma of the stomach. Determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc* 1992;67:5336.
37. Lee JSY, Nascimento AG, Farnell MB. Epithelioid gastric stromal tumors (leiomyoblastomas): A study of fifty-five cases. *Surgery* 1995;118:653-661.
38. Gonda G, Szántó I, Nagy P, Péter I, Virágh Sz. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) – A correlative immunohistochemical and ultrastructural study (abstract). *Virchows Archiv* 1999;435:245.
39. Tallquist G, Salmela H, Lindstrom BL. Leiomyoblastoma of the stomach. A clinicopathological study of 10 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967;17:194-202.
40. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stroma tumors show phenotypic characteristics of interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
41. Appelman HD. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: what we know that Stout didn't know. *Am J Surg Pathol* 1986;10(suppl):83-99.
42. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:373-93.
43. Hjerfstad BM, Sobin LH, Helwig EB. Stromal tumors of the gastrointestinal tract: Myogenic or neurogenic? *Am J Surg Pathol* 1987;11:383-6.
44. Mackay B, Ro J, Floyd C, Ordóñez NG. Ultrastructural observations on smooth muscle tumors. *Ultrastruct Pathol* 1987;11:593-607.
45. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga DJ, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:377-89.
46. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru I, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69:947-55.
47. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, Sack J, Grizzle WE, Pollack WJ, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. „Plexosarcomas.” *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:846-53.
48. Lerma E, Oliva E, Tugues D, Prat J. Stromal tumours of the gastrointestinal tract. A clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. *Virchows Arch* 1994;424:19-24.
49. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan HF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological,

- immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:887-97.
50. Min K-W. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol* 1992;16:145-55.
 51. Min KW. Skeinoid fibers: an ultrastructural marker for neurogenic spindle cell tumors. *Ultrastruct Pathol* 1991;15:603-11.
 52. Antonioli DA. Gastrointestinal autonom nerve tumors: expanding the spectrum of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1981;113:831-3.
 53. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am J Clin Pathol* 1988;89:601-10.
 54. Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immunoexpression in stromal tumors of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatosis. *Histopathology* 1994;25:469-73.
 55. Thompson EM, Evans DJ. The significance of PGP 9.5 in tumours – an immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 1990;17:175-7.
 56. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, Ma CK, Gown AM. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994;2:899-3.
 57. Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo R. Gastrointestinal stromal tumors. Value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-16.
 58. Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-71.
 59. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-34.
 60. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
 61. Van de Rijn M, Rouse RV. CD34. A review. *Appl Immunohistochem* 1994;16:145-55.
 62. Young HM, Ciampoli D, Southwell BR. Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Dev Biol* 1996;180:97-107.
 63. Yagihashi S, Kimura M, Kurotaki H. Gastric submucosal tumors of neurogenic origin with neuroaxonal and schwann cell elements. *J Pathol* 1987;153:41-50.
 64. Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, Harms D, Schmidt D. Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behaviour of gastrointestinal stromal tumors: A multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1998;129:791-900.
 65. Lecoïn L, Gabella G, LeDouarin N. Origin of the c-kit positive interstitial cells in the avian bowel. *Development* 1996;122: 725-33.
 66. Hanini M, Louzon V, Miller SM, Faussone-Pellegrini MS. Visualisation of interstitial cells of Cajal in the mouse colon by vital staining. *Cell Tissue Res* 1998;292:275-82.
 67. Hagger R, Gharaië S, Finlayson C, Kumar D. Regional and transmural density of interstitial cells of Cajal in human colon and rectum. *Am J Physiol* 1998;275:G1309-16.
 68. Faussone-Pellegrini MS, Pantalone D, Cortesini C. An ultrastructural study of the interstitial cells of Cajal of the human stomach. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1989;21:439-60.
 69. Faussone-Pellegrini MS, Pantalone D, Cortesini C. Smooth muscle cells, interstitial cells of Cajal and myenteric plexus interrelationships in the human colon. *Acta Anat* 1990;139:31-44.
 70. Thomsen TL, Robinson TL, Lee JCF. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nature Med* 1998;4: 848-51.
 71. Der Silaphet T, Malysz J, Hagel S, Arsenault AL, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology* 1998;114:724-36.
 72. Spritz RA, Strunk KM, Lee ST, Lu-Kus JM, Ward CD, Le Paslier D, et al. A YAC contig spanning a cluster of human type III receptor protein kinase genes (PDGFRA-KIT-KDR) in chromosome segment 4Q12. *Genomics* 1994;15:431-6.
 73. Yarden Y, Kuang WS, Yang-Fend T. Human Proto-oncogene kit: A new cell surface receptor tyrosine kinase for an undefined ligand. *EMBO J* 1987;6:3341-51.
 74. Kitamura Y, Hirota S, Nishida T. Molecular pathology of c-kit protooncogen and development of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir Gynecol* 1998;7:282-6.
 75. Vilagóftis H, Worobec AS, Metcalfe DD. The protooncogen c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allerg Clin Immunol* 1997;100:435-40.
 76. Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 1990;63:214-24.
 77. Williams DE, Eisenman J, Baird A. Identification of a ligand for the c-kit protooncogene. *Cell* 1990;63:167-74.
 78. Qui FH, Ray P, Brown K, Barker PE, Jhanwar S, Ruddle FH, et al. Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family – oncogenic activation of c-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. *EMBO J* 1998;7:1003-11.
 79. Witte O. Steel locus defines new multipotent growth factor. *Cell* 1990;63:5-6.
 80. Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Miyagawa J-I, Hase-Sawada N, Taniguchi M, et al. A novel gain of function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 1998;115: 1090-95.
 81. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. 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* 1999;154:53-60.
 82. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nature Genet* 1998;19:323-42.
 83. El Omar M, Davies J, Gupta S, Ross H, Thompson R. Leiomyosarcoma in leiomyomatosis of the small intestine. *Postgrad Med J* 1994;70:661-4.
 84. Moskaluk CR, Tian Q, Marshall CR. Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 1999;18:1897-902.
 85. Rubin BP, Lux M, Singer S. Correlation of c-kit mutational status with c-kit protein expression in gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 1999;12:38A. (Abstract)
 86. Sarlomo-Rikala M, El-Rifai W, Lahtinen T, Andersson LC, Miettinen M, Knuutila S. Different pattern of DNA copy number changes in gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and schwannomas. *Hum Pathol* 1999;29:476-81.
 87. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103:41-7.
 88. Yu CCW, Fletcher CDM, Newman PL, Goodlad JR, Burton JC, Levison DA. A comparison of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining, nucleolar organizer region (AgNOR) staining, and histological grading in gastrointestinal stromal tumors. *J Pathol* 1992;166:147-52.