

NOWOTWORY PODŚCIELISKOWE PRZEWODU POKARMOWEGO

KATARZYNA GUZIŃSKA-USTYMOWICZ, ANNA NASIEROWSKA-GUTTMEJER

1. Wprowadzenie

Odkrycie mutacji protoonkogenu *KIT* w komórkach nowotworowych pozwoliło wyodrębnić nową grupę nowotworów spośród nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego – nowotwory stromalne (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST). Wywodzą się one z komórek macierzystych oraz rozrusznikowych komórek Cajala (odpowiedzialnych za regulację perystaltyki przewodu pokarmowego, występujących w splocie Auerbacha i wokół niego). Statystyki wskazują, że guzy te stanowią 0,1–3% nowotworów przewodu pokarmowego. Nowotwory te są diagnozowane jako guzy podśluzówkowe, śródściennne lub podsurowicówkowe. Istotne jest, że guzy te w momencie rozpoznania mogą tworzyć mnogie przerzutowe ogniska, umiejscowione najczęściej w ścianie jamy brzusznej, przestrzeni zaotrzewnowej lub wątrobie.

Dla diagnostyki GIST kluczowe są mutacje aktywujące w obrębie genów *KIT* lub *PDGFRA* (*platelet-derived growth factor receptor α*) kodujących receptory błonowe. W ok. 80–95% GIST stwierdza się ekspresję CD117 [1]. Pozostaje ona kluczowym markerem w wykrywaniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Mikroskopowo GIST zbudowane są z komórek wrzecionowatych, nabłonkopodobnych lub o utkaniu mieszanym.

Miettinen i Lasota [2, 3] opisali 8 histologicznych wariantów GIST występujących w żołądku. Przebadane przez nich GIST zlokalizowane w jelicie cienkim i innych odcinkach przewodu pokarmowego nie tworzyły natomiast odrębnych histologicznie podtypów GIST.

Leczenie imatynibem GIST wymaga pewnego rozpoznania histopatologicznego potwierdzonego badaniami immunohistochemicznymi CD117 i/lub PDGFRA oraz badaniami molekularnymi, zwłaszcza w guzach o wysokim ryzyku agresywności.

2. Lokalizacja

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) rozpoznawane są jako pierwotne lub przerzutowe. Jako guz pierwotny GIST może być umiejscowiony w każdym odcinku przewodu pokarmowego. Statystyki wskazują na żołądek jako miejsce najczęstszej ich lokalizacji (60–70% przypadków). Rzadziej występują one w jelicie cienkim (25–30% przypadków), sporadycznie w przelyku (poniżej 5% przypadków), okrężnicy (1% przypadków) oraz w odbytnicy (5% przypadków). Charakterystykę GIST w zależno-

ści od miejsca występowania przedstawiono w tabeli I. Rzadko spotykane są ogniska pierwotne GIST poza ścianą przewodu pokarmowego. Występują one wtedy w krezce jelita, sieci, przestrzeni zaotrzewnowej i tkankach miednicy. Zwykle jednak w tych lokalizacjach powstają przerzuty guzów podścieliskowych. Częstym miejscem występowania przerzutów GIST jest wątroba, wyjątkowo rzadko płuco i układ kostny. Tylko w pojedynczych przypadkach obserwowano je w węzłach chłonnych. Sporadycznie ogniska GIST są spotykane w obwodowych tkankach miękkich (ramię, okolica pachowa) [4, 5].

Lokalizacja GIST w przewodzie pokarmowym jest istotnym czynnikiem prognostycznym. Umiejscowienie ich w żołądku wiąże się z lepszym rokowaniem niż w wypadku lokalizacji w innych narządach. Dlatego też określenie miejsca występowania guza jest obowiązkowe w badaniu histopatologicznym.

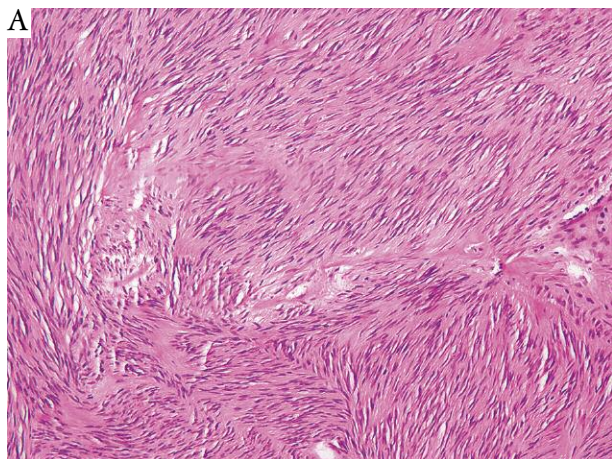
3. Cechy histopatologiczne

3.1 Parametry badania makroskopowego

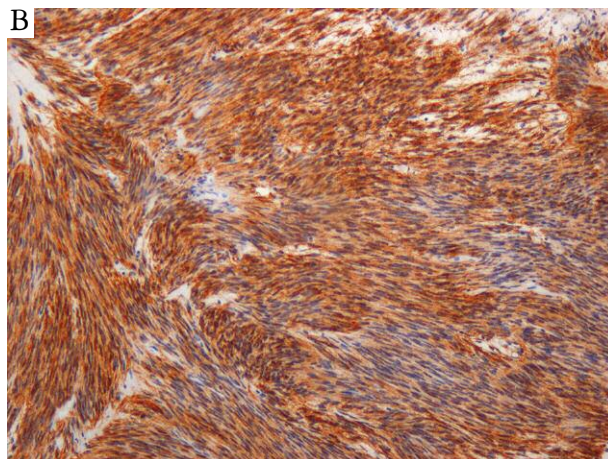
Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego typowo rozwijają się w ścianie przewodu pokarmowego w obrębie mięśniówki właściwej, szerzą się w kierunku błony śluzowej, przekraczają *muscularis mucosae*, wnikają do błony śluzowej i powodują jej owrzodzenie lub tworzą guz rosnący endofitycznie penetrujący w głąb tkanek okołosurowicówkowych. Wielkość nowotworów podścieliskowych waha się

Tabela I. Częstość występowania klinicznie złośliwych nowotworów podścieliskowych (GIST) w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego [6]

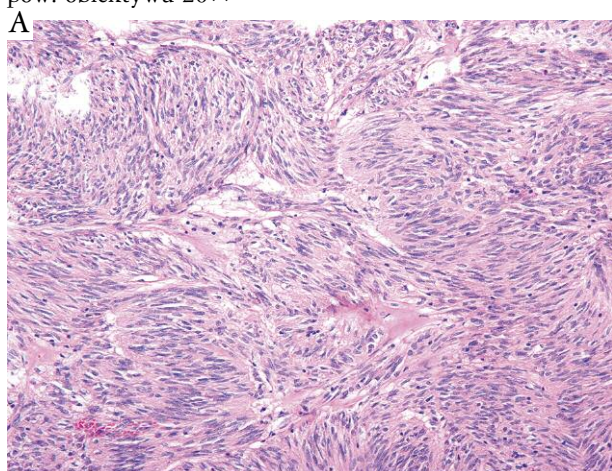
LOKALIZACJA	OGÓLNY ODSETEK GIST	GIST KLINICZNIE ZŁOŚLIWY (%)
przelyk	1–3%	zdecydowana większość
żołądek	60–70%	25%
jelito cienkie	25–30%	50%
dwunastnica	5%	30–40%
okrężnica	1%	zdecydowana większość
odbytnica	5%	30–40%
sieć i krezka	< 5%	50%



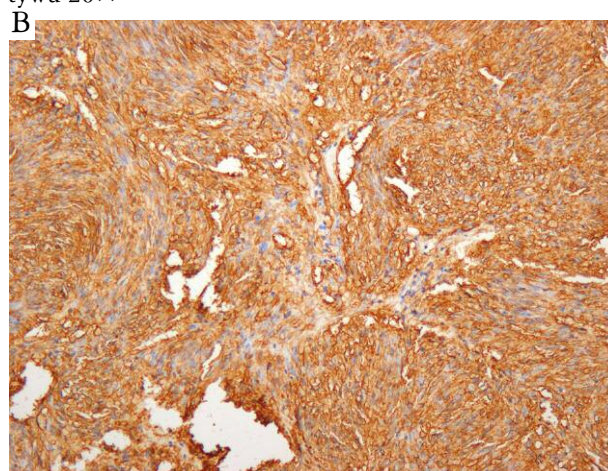
Rycina 1A. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego wrzecionowatokomórkowy stwardniający. HE; pow. obiektywu 20×



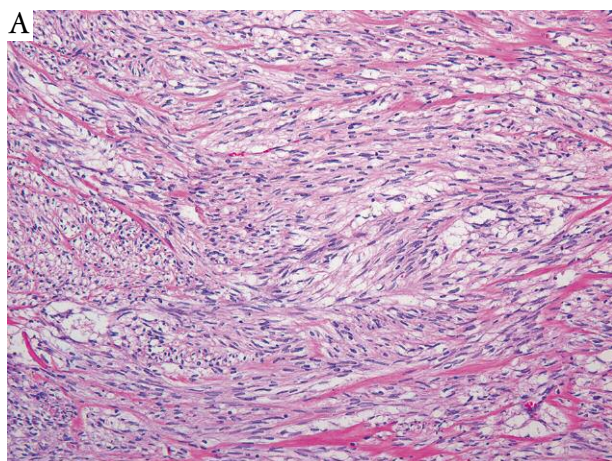
Rycina 1B. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego wrzecionowatokomórkowy. CD117; pow. obiektywu 20×



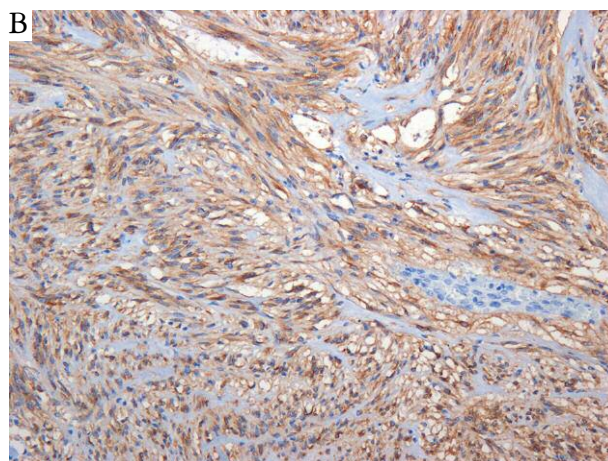
Rycina 2A. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek wrzecionowatych palisadowato wakuolarny. HE; pow. obiektywu 20×



Rycina 2B. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek wrzecionowatych tworzących przeplatające się pasma. CD117; pow. obiektywu 20×



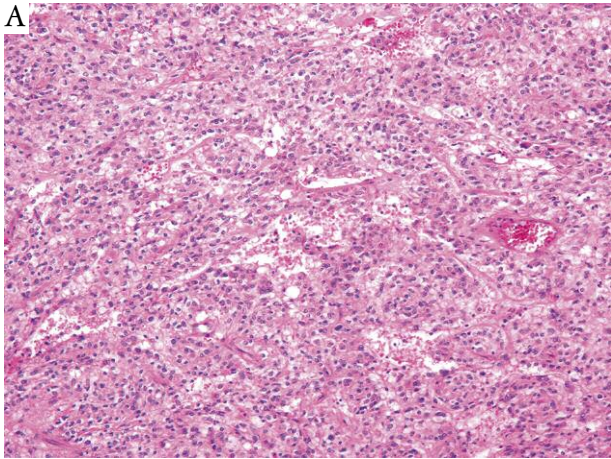
Rycina 3A. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek wrzecionowatych z obecnością wakuoli. HE; pow. obiektywu 20×



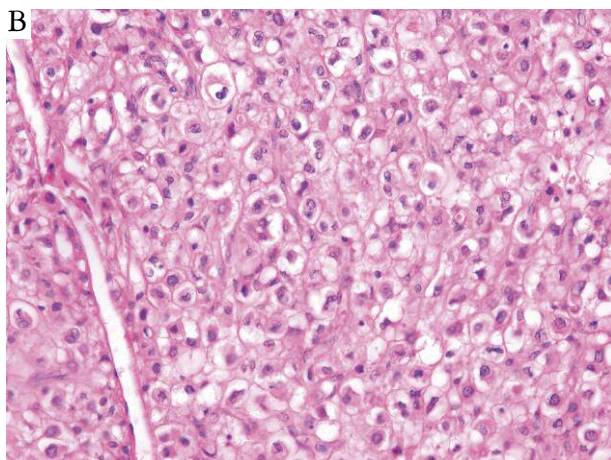
Rycina 3B. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek wrzecionowatych z tworzeniem przeplatających pasm. CD117; pow. obiektywu 20×

od 1 cm do 35 cm, średnio wynosi 5 cm. Na przekroju GIST są zwykle lite i biało-szare. Jednak wraz ze wzrostem ich średnicy mogą występować pola martwicy i wylewy krwi oraz cechy zwyrodnienia torbielowatego. Średnica guza jest

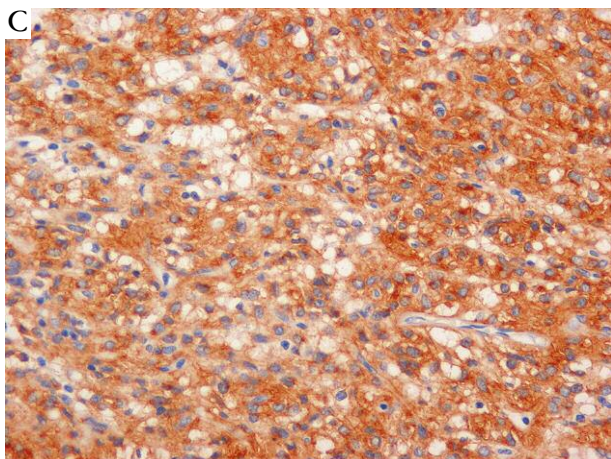
istotnym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym. Należy ją określić w każdym raporcie histopatologicznym. Pozostałe wymienione cechy nie mają wartości rokowniczej, niemniej wiążą się z wielkością nowotworu.



Rycina 4A. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek nabłonkowych. HE; pow. obiektywu 10×

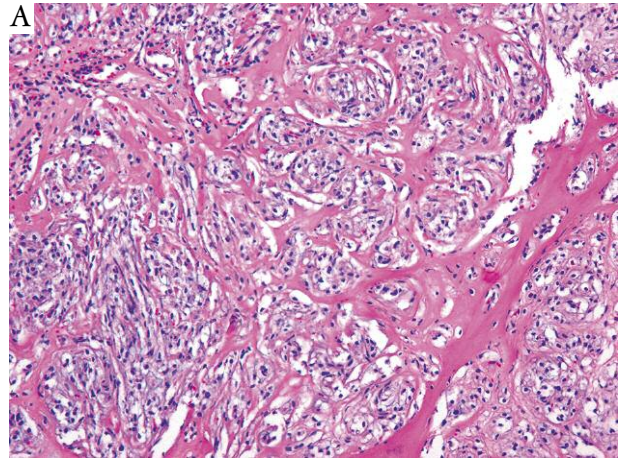


Rycina 4B. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek nabłonkowych, bogatokomórkowy. HE; pow. obiektywu 20×

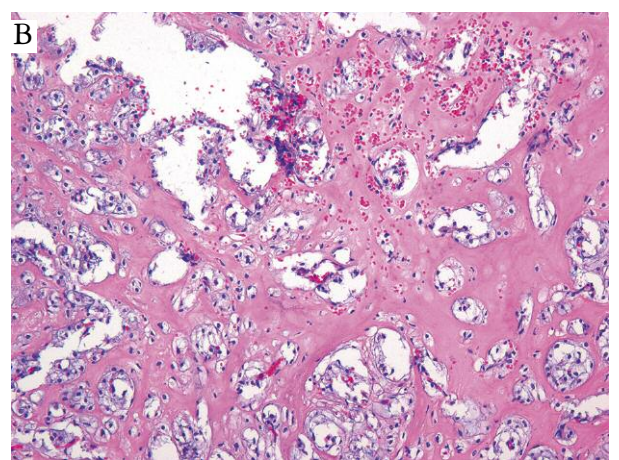


Rycina 4C. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek nabłonkowych. CD117; pow. obiektywu 20×

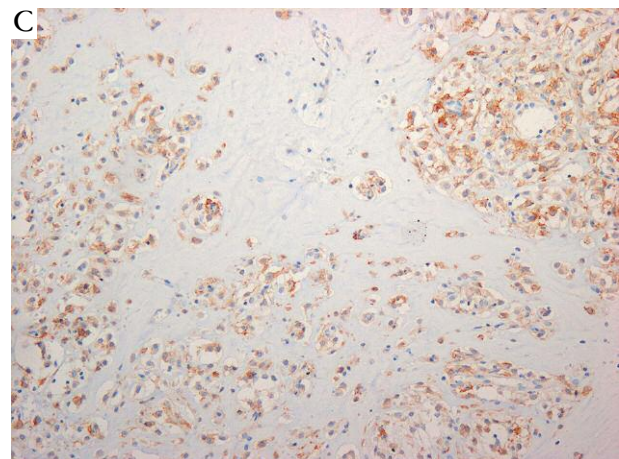
W opisie makroskopowym GIST należy obowiązkowo podać wielkość guza oraz określić jego wygląd na przekroju, obecność lub brak owrzodzenia błony śluzowej i liczbę ognisk (GIST pojedynczy lub mnogi).



Rycina 5A. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek nabłonkowych bez cech kohezji. HE; pow. obiektywu 20×



Rycina 5B. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek nabłonkowych bez cech kohezji. HE; pow. obiektywu 20×



Rycina 5C. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego z komórek nabłonkowych bez cech kohezji. CD117; pow. obiektywu 20×

3.2. Parametry badania mikroskopowego

Nowotwory podścieliskowe nie mają torebki na obwodzie, ale margines ich wzrostu jest rozprężający. Szerzą się przeważnie, uciskając otaczające tkanki. Ich drugą istotną

Tabela II. Histologiczne podtypy nowotworów podścieliskowych (GIST) w żołądku według Miettinen i Lasoty [7]

KOMÓRKI WRZECIONOWATE	
stwardniający (<i>sclerosing type</i>) (A)	nieliczne komórki o małej aktywności mitotycznej, rozproszone w obfitym kolagenowym, czasami w zwapniałym podścielisku
palisadowato-wakuolarny (<i>palisading-vacuolated</i>) (B) (ryc. 3A, B)	najczęstszy podtyp GIST charakteryzujący się palisadowatym układem jąder przypominającym guzy typu <i>schwannoma</i> z okołojądrową wakuolizacją, zwykle o niskim indeksie mitotycznym, ale o dużych rozmiarach powyżej 10 cm
bogatokomórkowy (<i>hypercellular</i>) (C) (ryc. 4A, B)	bogatokomórkowe i gęsto ułożone jednolite komórki bez znaczącej atypii i aktywności mitotycznej
mięsakowy (<i>sarcomatous</i>) (D)	wrzecionowate lub okrągłe komórki z zaznaczoną aktywnością mitotyczną > 20/dpw, rozlaną atypią charakteryzującą się powiększeniem jądra, jego hiperchromacją, ale bez znacznego polimorfizmu
KOMÓRKI NABLONKOWATE (EPITELIOIDNE)	
stwardniający (<i>sclerosing</i>) (E) (ryc. 5A, B)	układ komórek wielobocznych tworzących syncytia w zmiennym stwardniającym podścielisku bez wyraźnych granic komórkowych; niski indeks mitotyczny z często ogniskową atypią i wielojądrowością
<i>dyscovesive</i> (F) (ryc. 6A, B)	komórki otoczone przez obszar lakunarny z wyraźnymi granicami komórkowymi; wykazujące ogniskowo polimorfizm jądrowy
bogatokomórkowy (<i>hypercellular</i>) (G) (ryc. 7.)	gęsto ułożone komórki (<i>back-to-back</i>) z dobrze odróżnicowanymi granicami komórkowymi i niskim indeksem mitotycznym
mięsakowy (<i>sarcomatous</i>) (H)	nabłonkopodobne lub okrągławe komórki z wyraźnymi granicami komórkowymi, ogromne jądra z widocznym jąderkiem, wysoki indeks mitotyczny (> 20/50 dpw)

Tabela III. Cechy mikroskopowe nowotworów podścieliskowych (GIST) żołądka i jelita cienkiego

CECHA MIKROSKOPOWA	ŻOŁĄDEK	JELITO CIENKIE
komórki nabłonkowe	często	rzadko, jeśli są, to tworzą struktury typu <i>paraganglioma-like</i> i wiążą się z gorszym rokowaniem
palisadowanie jąder	do 50% (lepsze rokowanie)	do 70% (lepsze rokowanie)
wakuole cytoplazmatyczno-okołojądrowe	częściej	rzadziej
<i>skenoid fibers</i>	nietypowe	do 40%, typowa cecha, wiążąca się z lepszym rokowaniem

cechą mikroskopową jest typ komórki i struktury histoforatywne. Zwykle nowotwory te są bogato komórkowe, a ich obraz mikroskopowy wydaje się zróżnicowany i zależy od miejsca występowania. Opiswane są 3 kategorie komórek tworzących utkanie GIST. Około 60–70% z nich to komórki wrzecionowate, w 20% przeważa budowa epiteloidalna (nabłonkowata), a w 5–10% – mieszana.

Nowotwory podścieliskowe typu wrzecionowatego zbudowane są z monomorficznych, równomiernie rozłożonych komórek o eozynochłonnej cytoplazmie, ułożonych w wiązki, pęczki lub struktury typu *storiform*. Rzadko tworzą struktury syncytialne. Jądro komórkowe najczęściej ma kształt wydłużony z ostro zakończonymi brzegami. Zdarzają się również komórki z jądrem o zaokrąglonych brzegach lub w kształcie cygara (podobnie jak w *leiomyosarcoma*). Morfologia tych komórek różni się od mięśniaków przede wszystkim skąpą, silnie zasadochłonną cytoplazmą oraz dużym jądrem z zagęszczoną chromatyną jądrową.

Nowotwory podścieliskowe typu nabłonkowatego (epiteloidalnego) zbudowane są z okrągłych komórek o eozynofilowej lub jasnej cytoplazmie. W przypadkach z jasną cytoplazmą obserwowane są inkluzje okołojądrowe i pęczkowatą chromatyną jądrową. Nowotwory podścieliskowe z komórek nabłonkowatych tworzą struktury gniazdowate, syncytialne lub pasmami naciekają skąpe podścielisko. Ten typ architektury powoduje, że częściej niż guzy wrzecionowate mogą być mylone z nowotworami pochodzenia nabłonkowego, mięsakami nabłonkowatymi lub czerniakami. Rzadko, w ok. 2% przypadków, obserwuje się w ich utkaniu polimorfizm jądrowy. W nowotworach z polimorfizmem komórkowym i jądrowym należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w kierunku mięsaków pochodzenia mięśniowego oraz guzów włóknisto-histiocytarnych.

3.2. Nowotwory podścieliskowe żołądka

Nowotwory podścieliskowe żołądka, w porównaniu z GIST w innych lokalizacjach w przewodzie pokarmowym, charakteryzują się lepszym rokowaniem. Często wykrywa się je przypadkowo w czasie badania endoskopowego jako guzki podśluzówkowe lub w trakcie operacji z innego powodu. Pokryte są one błoną śluzową, która utrudnia pobranie wycinka i ustalenie rozpoznania histopatologicznego. Uzyskanie reprezentatywnej biopsji endoskopowej bywa jednak trudne i może prowadzić do przerwania ciągłości guzka. Z tego powodu preferowaną metodą diagnostyczną

ną małych guzków podśluzówkowych jest biopsja cienko- i/lub gruboigłowa pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej (*Endoscopic Ultrasound/Fine Needle Aspiration Biopsy/Trucut Needle Biopsy* – EUS/FNA/TBN). Diagnostyka prowadzona przy użyciu tej metody okazała się skuteczna i bezpieczna, pozwoliła także uzyskać reprezentatywny materiał z małych podśluzówkowych guzków do ustalenia rozpoznania. Z kolei GIST żołądka o średnicy powyżej 5 cm mogą przebiegać bardziej agresywnie z przerzutami do wątroby i otrzewnej.

Obraz morfologiczny guzów podścieliskowych żołądka różni się od GIST-ów w innej lokalizacji. Miettinen i Lasota [2] przeprowadzili dokładną analizę cech histopatologicznych na dużej liczbie przypadków i zdefiniowali 8 mikroskopowych podtypów GIST żołądka, z czego 4 zbudowane z komórek wrzecionowatych i 4 – z komórek nabłonkowatych. W tabeli II przedstawiono charakterystykę histopatologicznych podtypów GIST.

3.3. Nowotwory podścieliskowe w jelicie cienkim

Nowotwory te przeważnie charakteryzują się utkaniem wrzecionowatokomórkowym oraz licznymi włóknami kolagenowymi. Pasma włókien mogą przybierać różnorodne kształty – od okrągłych, przez owalne, do wydłużonych. Ponadto mogą zawierać okrągłe i wydłużone skupienia kolagenu zwane *skenoïd fibers*. Struktury te obserwowane są przede wszystkim w łagodnych postaciach GIST, w których można również stwierdzić zwapnienia i szkliwienie naczyń [7]. W tabeli III przedstawiono istotne cechy morfologiczne charakterystyczne dla GIST żołądka i jelita cienkiego.

3.4. Nowotwory podścieliskowe w innych lokalizacjach

Nowotwory podścieliskowe w innych lokalizacjach, np. w wyrostku robaczkowym, jelicie grubym (poza odbytnicą), są przeważnie wrzecionowatokomórkowe i wykazują obecność *skenoïd fibers*. W wariacie epitelioidnym przypominają struktury *paranglioma*.

Wrzecionowatokomórkowy guz stromalny odbytnicy może przypominać obraz morfologiczny GIST w żołądka (z cechami hialinizacji i wapnienia podścieliska oraz palisadowato ułożonymi jądrami) lub podobnie jak w *leiomyosarcoma* być zbudowany z komórek ułożonych w podłużne pęczki. Utkanie z komórek nabłonkowatych w guzach odbytnicy spotyka się zwykle w postaciach łagodnych.

Guzy stromalne zlokalizowane w sieci najczęściej przypominają GIST żołądka, a guzy krezki bardziej przypominają utkania GIST jelita cienkiego wraz z występowaniem *skenoïd fibers* [7].

4. Badania immunohistochemiczne nowotworów podścieliskowych

Kluczowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie GIST jest stwierdzenie immunohistochemicznej ekspresji

CD117 (KIT) receptora kinazy tyrozynowej, która jest wykrywana w ok. 95% tych nowotworów. Ostatnio dużo uwagi poświęca się również Anoctaminie 1 (DOG-1), jako że ekspresja tego białka stwierdzana jest w niemalże 100% guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Kolejnymi antygenami stwierdzanymi w GIST, choć mniej specyficznymi dla tych guzów, są CD34 i nestyna. Komórki GIST wykazują zróżnicowaną pozytywną ekspresję markerów mięśni gładkich, takich jak: aktyna mięśni gładkich (*smooth muscle actin* – SMA), Caldesmon H (łańcuchy ciężkie), calponinę i ESMM (*embryonic smooth muscle myosin*). W większości przypadków nie wykazują one reakcji dodatniej na desminę. Dodatnia ekspresja białka S-100 występuje stosunkowo rzadko.

W celu potwierdzenia rozpoznania GIST wskazane jest wykonanie badania immunohistochemicznego z użyciem panelu przeciwciał potwierdzających lub wykluczających to rozpoznanie. Istotnymi markerami komórkowymi okazały się CD34 (60–70%), S100 (5%), SMA (aktywna mięśni gładkich – 30–40%), desmina (1%), H-Caldesmon (85%).

4.1. Ekspresja CD117/KIT

Analiza wielu przypadków GIST pozwoliła wykazać zróżnicowanie w ekspresji CD117 [2]. Miettinen i Lasota opisują błonową ekspresję w guzach z komórek nabłonkowatych, szczególnie zaznaczającą się w podtypach dyskohezyjnym, bogatokomórkowym (*hypercellular*) i mięsakowym (*sarcomatous*). W innych przypadkach reakcja była obecna okołojądrowo w postaci kropli (*paranuclear dot like positive dots* lub *Golgi-zone pattern*). W guzach wrzecionowatokomórkowych, ze względu na wydłużenie i ścieśnienie komórek, ekspresję często określa się jako pancyttoplazmatyczną.

W przypadku nabłonkowatych nowotworów podścieliskowych żołądka ekspresja immunohistochemiczna CD117 bywa czasem mniej jednolita lub nawet negatywna. Brak reakcji z przeciwciałem CD117 wiąże się z faktem, że guzy te mają mutację *PDGFRA*. Istotne jest, że mutacja jednego z dwóch wymienionych genów wyklucza mutację drugiego.

Wynik badania immunohistochemicznego zależy od przestrzegania wytycznych na każdym etapie badania – preanalizycznym, wykonawczym i końcowym, kiedy ocenia się wynik reakcji. W celu prawidłowej interpretacji badania konieczne jest wykluczenie wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych oraz wykonanie kontroli dodatniej i ujemnej. Prawidłowość wykonania badania potwierdza pozytywna reakcja CD117 z komórkami Cajala i komórkami tucznyymi (dodatnia kontrola) oraz ujemna z komórkami mięśniowymi i fibroblastami. Należy również pamiętać, że nie wszystkie guzy CD117-pozytywne to GIST. Reakcją pozytywną CD117 można wykryć m.in. w czerniakach, mięsakach maziówkowych, guzach włóknistych (sporadycznie do 5%), nerwiakach czy nasieniaku jądra. Istotne jest, że 80% GIST CD117-negatywne wykazują mutacje genu *PDGFRA*. Jednak w 10–15% przypadków GIST wynik CD117-negatywny odpowiada guzom, w których

nie stwierdza się mutacji *KIT* ani *PDGFRA* (*wild type*). W większości są to pediatryczne GIST lub GIST związane z neurofibromatozą typu 1 (choroba von Recklinghausena) i zespół Carneya-Stratakisa. Problematyczną grupę stanowią GIST CD117-negatywne, przede wszystkim przy ogniskowej pozytywnej reakcji z markerami mięśniowymi. Również niejednoznaczna jest ogniskowa i heterogenna silna reakcja, zwłaszcza w małej endoskopowej biopsji z guza.

4.2. DOG-1 (Anoctamin 1)

DOG-1 należy podobnie jak *KIT* do białek, których ekspresja obserwowana jest w komórkach Cajala. Wykazano jego silną ekspresję zarówno w guzach GIST Kit-pozytywnych, jak i *KIT*-negatywnych. Jest to białko specyficzne dla GIST. Nie wolno jednak zapominać, że ekspresja Anoctamin 1 obserwowana jest również w rakach przewodu pokarmowego, szczególnie w typie płaskonabłonkowym [8].

4.3. Ekspresja CD34

Częstość występowania guzów stromalnych CD34-pozytywnych zależy od lokalizacji guza. Różnorodność ekspresji CD34 i jej natężenie w różnym umiejscowieniu guza może tłumaczyć hipotezę prawdopodobnego wywodzenia się komórek GIST z dwóch typów komórek Cajala – CD34-pozytywnych lub CD34-negatywnych.

4.4. Aktyna mięśni gładkich

Choć jest to marker dla guzów typu mięśniowego, w ok. 30% GIST jest obserwowana pozytywna reakcja na aktynę mięśni gładkich (SMA), szczególnie w wypadku guzów zlokalizowanych w żołądku lub jelicie cienkim. Obserwowana jest jako reakcja o charakterze rozlanym.

4.5. Desmina

W pojedynczych przypadkach GIST nabłonkowatych (epitelioidnych) zlokalizowanych w przelyku i żołądku stwierdza się pozytywną reakcję na desminę, w większości guzów GIST obserwowuje się brak tej ekspresji.

4.6. Inne markery mięśni gładkich

Oprócz SMA i desminy do białek typowych dla mięśni gładkich, których ekspresja jest widoczna w guzach podścieliskowych, zalicza się zarodkową formę miozyny mięśni gładkich, kaldesmon oraz białko cytoszkieletu wiążące aktynę. Należy zwrócić uwagę, aby nie pomylić obrazu rozlanego lub punktowego nacieku, wynikającego z uwięźnięcia mięśniówki gładkiej pomiędzy komórkami nowotworowymi, z aktyno- lub desmino-dodatnimi komórkami nowotworowymi wykrytymi podczas diagnostyki immunofenotypowej.

4.7. Białko S100

Ekspresja białka S100 jest bardzo rzadka w guzach GIST. Wykazano jedynie, że przypadki zlokalizowane w je-

licie cienkim cechują się większą tendencją do ekspresji dodatniej (ok. 10%), którą zazwyczaj obserwuje się ogniskowo, zarówno w cytoplazmie, jak i jądrze komórkowym, niż w GIST żołądka [9].

4.8. Nestyna

Nestyna jest uznana za marker neuronalnych komórek macierzystych. Niemal wszystkie GIST, bez względu na lokalizację, typ histologiczny oraz stopień złośliwości, charakteryzują się dodatnią ekspresją nestyny. Ze względu na małą swoistość względem GIST i jednocześnie porównywalnie silną ekspresję w innych typach nowotworów (czerniak, *schwannoma*, mięsak z mięśni poprzecznie prążkowanych) nestyna nie jest białkiem stosowanym w diagnostyce GIST [10].

4.9. Keratyny

Przeciwciała AE1/AE3 (koktajl cytokeratyn) zwykle daje ujemną reakcję, jednakże mogą wystąpić reakcje pozytywne, które są związane z cytokeratyną 8 wchodzącą w skład koktajlu cytokeratyn. Pozytywną ekspresję na cytokeratynę 18 stwierdzano w GIST o dużym potencjale złośliwości [10].

5. Diagnostyka molekularna guzów podścieliskowych

W guzach GIST najczęściej obserwowana mutacja to mutacja protoonkogenu *KIT*. Większość mutacji zlokalizowana jest w eksonie 11 (70%), natomiast w eksonie 9 – 6–8%. Mogą również występować mutacje w eksonach 13 i 17. W GIST stwierdzane są również mutacje w genie *PDGFRA*, najczęściej w eksonie 18, rzadziej w eksonie 11. Mutacje w genie *PDGFRA* spotykane są w GIST, w których nie obserwuje się mutacji w genie *KIT*.

Nowotwory podścieliskowe żołądka wykazują mutację w obrębie genu *KIT*, najczęściej eksonu 11, natomiast w ok. 25% przypadków stwierdza się mutację w obrębie genu *PDGFRA*, która jest ściśle związana z GIST żołądka zbudowanymi z komórek nabłonkowatych.

Należy podkreślić, że ocena zmutowanego genu *KIT* lub *PDGFRA* w GIST jest istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie imatynibem [11].

6. Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego

Wśród zasadniczych parametrów odpowiedzialnych za agresywność GIST wymienia się wielkość guza, indeks mitotyczny oceniany w 50/dpw i lokalizację (tab. II).

Graniczne cyfry dla wielkości guza to 2 cm, 5 cm i 10 cm oraz 5 figur podziału na 50 dużych polach widzenia. W tabeli IV przedstawiono ryzyko nawrotu nowotworu po zabiegu chirurgicznym zależnie od wyżej wymienionych parametrów. Wciąż jest to obowiązujący standard [2].

Tabela IV. Proponowana ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego według AFIP-NCCN [2]

PARAMETRY NOWOTWORU		LOKALIZACJA GUZA PIERWOTNEGO I RYZYKO NAWROTU/PRZERZUTÓW			
wielkość [cm]	liczba mitoz	żołądek	dwunastnica	jelito czcze/kręte	odbytnica
≤ 2	≤ 5/50 HPF	brak	brak	brak	brak
> 2 do ≤ 5		bardzo niskie	niskie	niskie	niskie
> 5 do ≤ 10		niskie	wysokie	pośrednie	wysokie
> 10		średnie		wysokie	
≤ 2	> 5/50 HPF	brak danych	brak danych	brak danych,	
				prawdopodobnie wysokie	wysokie
> 2 do ≤ 5		pośrednie	wysokie	wysokie	wysokie
> 5 do ≤ 10		wysokie	wysokie	wysokie	wysokie
> 10		wysokie	wysokie	wysokie	wysokie

7. Raport histopatologiczny GIST

W tabeli V przedstawiono parametry, które powinny się znaleźć w przydatnym klinicznie raporcie histopatologicznym guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego.

Tabela V. Obowiązkowo i warunkowo oceniane parametry w raporcie histopatologicznym

1. Lokalizacja guza – obowiązkowo
2. Wielkość guza – pomiar przed utwaleniem, największy wymiar podany w centymetrach – obowiązkowo
3. Liczba figur podziału/50 dużych pól widzenia – obowiązkowo
4. Rozpoznanie na podstawie badań immunohistochemicznych: KIT (CD117), CD34 – obowiązkowo Anoctamin 1 (DOG-1), SMA, desmina, S100, Caldesmon H – warunkowo
5. Ocena stopnia agresywności guza wg kryteriów określonych przez konsensus NCCN/AFIP/AJCC (patrz tabela III) – obowiązkowo
6. Badania molekularne oceny mutacji w genach <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> – wykonać w ośrodku referencyjnym, konieczne do podjęcia leczenia – obowiązkowo dla guzów o wysokiej agresywności
7. Określenie typu komórki: wrzecionowaty, epithelioidny – warunkowo
8. Określenie wariantu mikroskopowego GIST (warunkowo dla GIST żołądka)
9. pTNM – warunkowo

8. Podsumowanie

Korzystny efekt leczenia chorych na GIST imatynibem radykalnie zmienił rokowanie i znacznie poprawił przeżycie w wymienionej grupie chorych. Warunkiem uzyskania dobrych wyników terapii jest prawidłowo ustalone rozpoznanie histopatologiczne uzupełnione badaniami immunohistochemicznymi z CD117 i panelem przydatnych przeciwciał do diagnostyki różnicowej z innymi nowotworami mezenchymalnymi. Istotne potwierdzenie rozpoznania stanowi badanie mutacji genów *KIT* i *PDGFRA*, które jest także czynnikiem predykcyjnym w odniesieniu do terapii GIST.

Piśmiennictwo

- 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: 728-734.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-1478.
- 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.
- Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, et al. Stromal tumors of the abdominal colon: a clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 937-945.

5. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, et al. Stromal tumors of the anorectum: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 946-954.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 54: 3-24.
7. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol* 2011; 104: 865-873.
8. Lee CH, Liang CW, Espinosa I. The utility of discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology – the GIST of it. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 222-232.
9. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 625-641.
10. Sarlomo-Rikala M, Tsujimura T, Lendahl U, Miettinen M. Patterns of nestin and other intermediate filament expression distinguish between gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and schwannomas. *APMIS* 2002; 110: 499-507.
11. Rutkowski Piotr, Jan Kulig, Maciej Krzakowski i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2012 roku. *OncoReview* 2011; 1: 7-19.
12. Min KW. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 145-155.
13. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165-170.