

Doporučený postup pro bioptické vyšetření gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) – 2. vydání

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Ondřej Daum, Magdaléna Daumová, Monika Šedivcová
Společnost českých patologů

OBSAH

A. Úvod

B. Cytologické vyšetření

C. Parciální biopsie

Makroskopický popis vzorku
Mikroskopický popis vzorku

D. Resekát

Makroskopický popis resekátu
Mikroskopický popis tumoru

E. Pomocná vyšetření:

1. Imunohistochemické vyšetření
2. Molekulárně genetické vyšetření

F. Vysvětlující poznámky

Klasifikace GIST
Stanovení rizika agresivního chování
Grading
Staging
Morfologické změny asociované s cílenou terapií
inhibitory receptorových tyrosinkináz

E. Literatura

A. Úvod

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je při své incidenci 1,1–1,5/100 000 nejen nejčastějším mezenchymovým nádorem gastrointestinálního traktu, ale i nejčastějším sarkomem vůbec. To je, spolu s jeho výskytem v (nejen) různých částech trávicí trubice a vysokým významem cílené terapie tohoto nádoru, důvodem jeho samostatného pojednání mimo Doporučené postupy pro vyšetření jiných nádorů jednotlivých částí GIT.

Hlavními tématy tohoto doporučeného postupu jsou zejména tyto otázky:

1. Co všechno je vlastně GIST?
2. Jaká jsou kritéria pro jeho diagnózu?
3. Jak stanovit prognózu pacienta?
4. Jaká vyšetření jsou nezbytná pro prediktivní diagnostiku?

Vzhledem k tomu, že na rozdíl od většiny ostatních Doporučených postupů se tento zabývá jediným typem nádoru, v jehož managementu zaujímá samotné (a to ne vždy jednoduše) určení typu tumoru hlavní roli, věnujeme se zde v nezbytné míře i diferenciální diagnostice GIST a nabízíme diagnostický algoritmus, jehož skromným cílem je maximálně zefektivnit diagnostiku mezenchymových nádorů trávicího traktu.

Předložený materiál je v souladu s nejnovějšími poznatky, vychází z celosvětově platných postupů a klade si za cíl seznámit obec patologů s postupy, které vedou ke stanovení správné a komplexní diagnózy odpovídající potřebám onkologa pro volbu adekvátní léčby.

B. Cytologické vyšetření

Cytologické vyšetření se u klinických lékařů těší vzrůstající oblibě, zejména díky relativně nízkému riziku komplikací spojených s výkonem. Nicméně v případě GIST a jeho diferenciální diagnostiky jsou názory na jeho význam přinejmenším rozpačité. Zejména bez možnosti vyšetření cytobloku nelze často v nátěrech rozpoznat více než „vřetenobuněčnou lézi“. Nezbytnost provedení imunohistochemického vyšetření pro diagnózu GIST staví v případě cytologie před patologa další komplikaci, kterou je otázka spolehlivosti imunocytochemické diagnostiky v cytologických nátěrech. Přestože již byly prezentovány kazuistiky úspěšné cytologické a imunocytochemické diagnózy GIST, dosud chybí rozsáhlejší studie se statistickým zhodnocením prediktivních hodnot cytologického vyšetření. Stejně tak je třeba zdůraznit, že kvalita imunocytochemického barvení je značně závislá na fixaci, která v případě cytologických nátěrů většinou není kontrolována laboratoří patologie, ale klinikem provádějícím odběr. V neposlední řadě je také důležitý fakt, že cytologické vyšetření neumožňuje stanovení rizika agresivního chování tumoru a i možnosti molekulárně genetické analýzy jsou limitované. Z uvedeného vyplývá, že nemůže nahradit vyšetření histopatologické a že jej lze bez námitek akceptovat pouze v případě velkých tumorů, které jsou buď neresekabilní nebo vyžadují rozsáhlý výkon (např. abdominoperineální resekci) a proto je u nich zvažována neoadjuvantní terapie. I v těchto případech je však za hodnotnější materiál považována endoskopická biopsie vedoucí k získání kompaktního vzorku pro histopatologické vyšetření. Z klinického hlediska jsou navíc sporné i cytologické odběry z transperitoneálního přístupu, protože mohou být příčinou implantačního rozsevu.

Nicméně, i když je v současném (5.) vydání WHO klasifikace nádorů trávicího systému význam cytologie lapidárně vyjádřen slovy: „není klinicky relevantní“, kliniky se o tom dosud nepodařilo přesvědčit.

C. Parciální biopsie

Makroskopický popis vzorku:

1. Typ vzorku (punkční biopsie, endoskopická biopsie, jiné).
2. Rozměry vzorku (v ideálním případě 3 rozměry, minimálně uvést alespoň rozměr největší).

Mikroskopický popis vzorku:

1. Rozměry tumoru, respektive zastižené části tumoru (uvést alespoň největší rozměr).
2. Lokalizace tumoru (umožňuje-li to charakter vzorku).
3. Morfologický subtyp (vřetenobuněčný, epitelioidní, smíšený, jiný).
4. Mitotický index (umožňuje-li to velikost vzorku).
5. Přítomnost nekrózy v nádoru (nejde o parametr povinný, ale pouze volitelný).
6. Grade tumoru (umožňuje-li to velikost vzorku).

* Protože body 3.–6. jsou hodnoceny obdobně jako v resektátu, jsou detailněji popsány níže, stejně jako zásady ap-

likace pomocných metod (imunohistochemie, molekulární genetika).

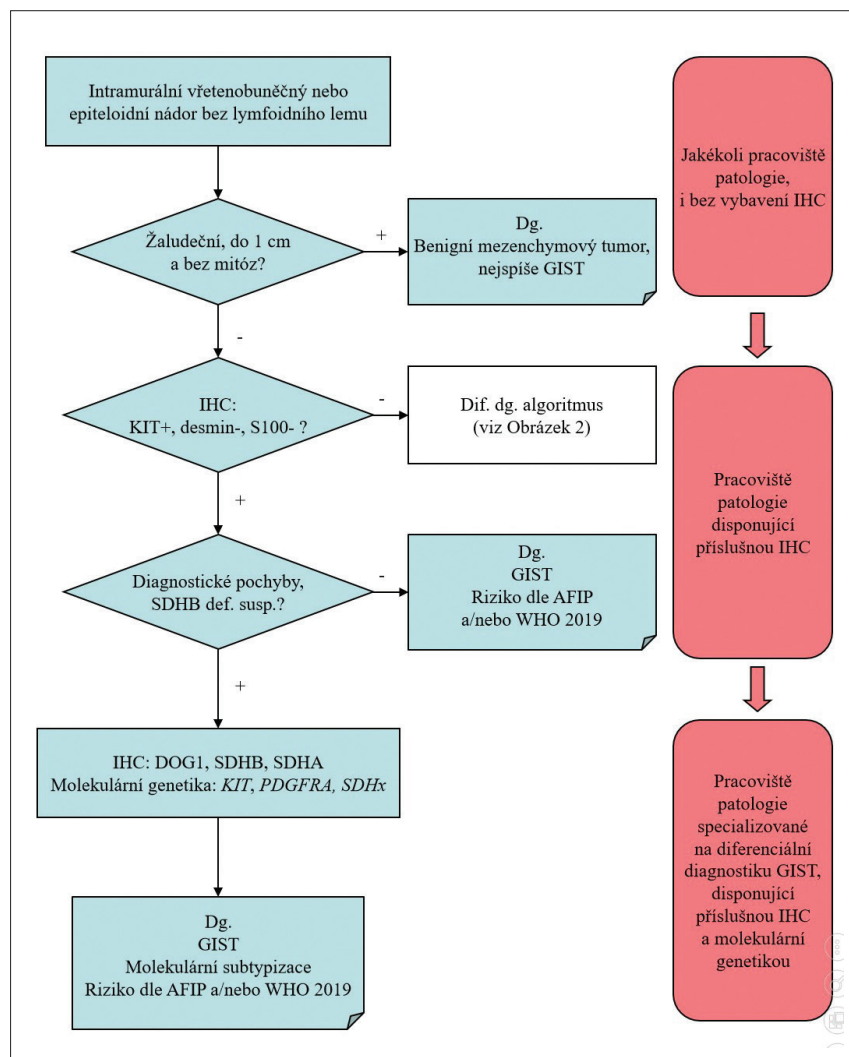
D. Resekát

Makroskopický popis resektátu:

1. Typ resektátu (extirpace tumoru, široká excize, parciální resekce žaludku, metastazektomie, jiné).
2. Rozměry resektátu.
3. Lokalizace tumoru (orgánová lokalizace, vztah k vrstvám stěny trávicího traktu).
4. Velikost tumoru (v ideálním případě 3 rozměry, minimálně uvést alespoň rozměr největší).
5. Vztah tumoru k longitudinálním a cirkumferenciálním resekčním okrajům (vzdálenost od okraje, případně dosahování do okraje).
6. Distribuce tumoru (unifokální, multifokální).
7. Ulcerace sliznice.
8. Perforace serózy (ruptura nádoru do peritoneální dutiny).
9. Popis řezné plochy (zejména s ohledem na ložiska krvácení, nekroz, degenerativních změn).

Mikroskopický popis tumoru:

1. Morfologický subtyp (vřetenobuněčný, epitelioidní, smíšený, jiný).



Obrázek 1: Management diagnostiky GIST

IHC: imunohistochemie

SDHx: geny kódující jednotlivé podjednotky enzymu sukcinátdehydrogenázy

SDHB def. susp.: suspekce na možnost SDHB deficiencie na základě znaků uvedených v Tabulce 2

2. Mitotický index.
3. Přítomnost nekrózy v nádoru (nejde o parametr povinný, ale pouze volitelný).
4. Grade tumoru.
5. Riziko agresivního chování.
6. Stav longitudinálních a cirkumferenciálních resekcí okrajů (infiltrace tumorem, vzdálenost tumoru od resekcí linie, nelze vyšetřit).
7. V případě tumorů již léčených cílenou terapií volitelně popsat změny asociované s touto léčbou.
8. Zaznamenat případnou hyperplazii Cajalových intersticiálních buněk mimo nádor, protože jde o znak asociovaný se syndromy familiárního GIST a neurofibromatózou 1. typu.
9. Stage vyjádřený kategorií pTNM dle aktuálního vydání klasifikace AJCC/UICC.

E. Pomocná vyšetření:

1. Imunohistochemické vyšetření

S výjimkou malých tumorů (< 1 cm) bez mitóz, nejlépe hypocelulárních a hyalinizovaných (zvaných též mikroGIST nebo GIST tumorlet), by měla být diagnóza GIST ověřena imunohistochemicky. Pro základní diagnostiku GIST je minimální dia-

gnostickou sadou trojice protilátek proti proteinu KIT (CD117), S-100 a desminu. Tyto tři protilátky by měly diferencovat mezi třemi nejdůležitějšími mezenchymovými nádory GIT: mezi GIST, schwannomem a leiomyomem/leiomyosarkomem. V naprosté většině případů potvrdí imunohistochemické vyšetření diagnózu předpokládanou na základě morfologie. Blíže je interpretace výsledků imunohistochemického vyšetření, stejně jako základní diferenciální diagnostika popsána v Obrázcích 1 a 2. Detailněji se diferenciální diagnostice GIST věnuje přehledový článek *Imunohistochemie a molekulární genetika v diferenciální diagnostice mezenchymálních lézí gastrointestinálního traktu* uveřejněný v roce 2020 ve 4. čísle časopisu Česko-slovenská patologie.

Mezi další protilátky, uplatňující se v diagnostice GIST, patří protilátky proti anoctaminu (DOG1/ANO1) a proti podjednotkám mitochondriální sukcinátdehydrogenázy SDHB a SDHA. Zatímco DOG1 má význam jako protilátka druhé linie, zejména v případě diagnosticky obtížných CD117-negativních GIST (detekuje až 50 % CD117-negativních GIST), protilátky SDHB a SDHA jsou určeny k diagnostice SDHB-deficientních GIST (Obrázek 3). Ztráta exprese neurofibrominu detekovaná protilátkou proti jeho C-konci (klon NFC) zase umožňuje diagnostikovat GIST asociovaný s neurofibromatózou 1. typu.

Obrázek 2: Diferenciální diagnostika GIST

IHC: imunohistochemie

2. IHC: druhý set imunohistochemických vyšetření

SMA: hladkosvalový aktin (smooth muscle actin)

IMT: inflamatorní myofibroblastický tumor
FDC tumor: tumor z folikulárních dendritických buněk

ER: estrogenové receptory

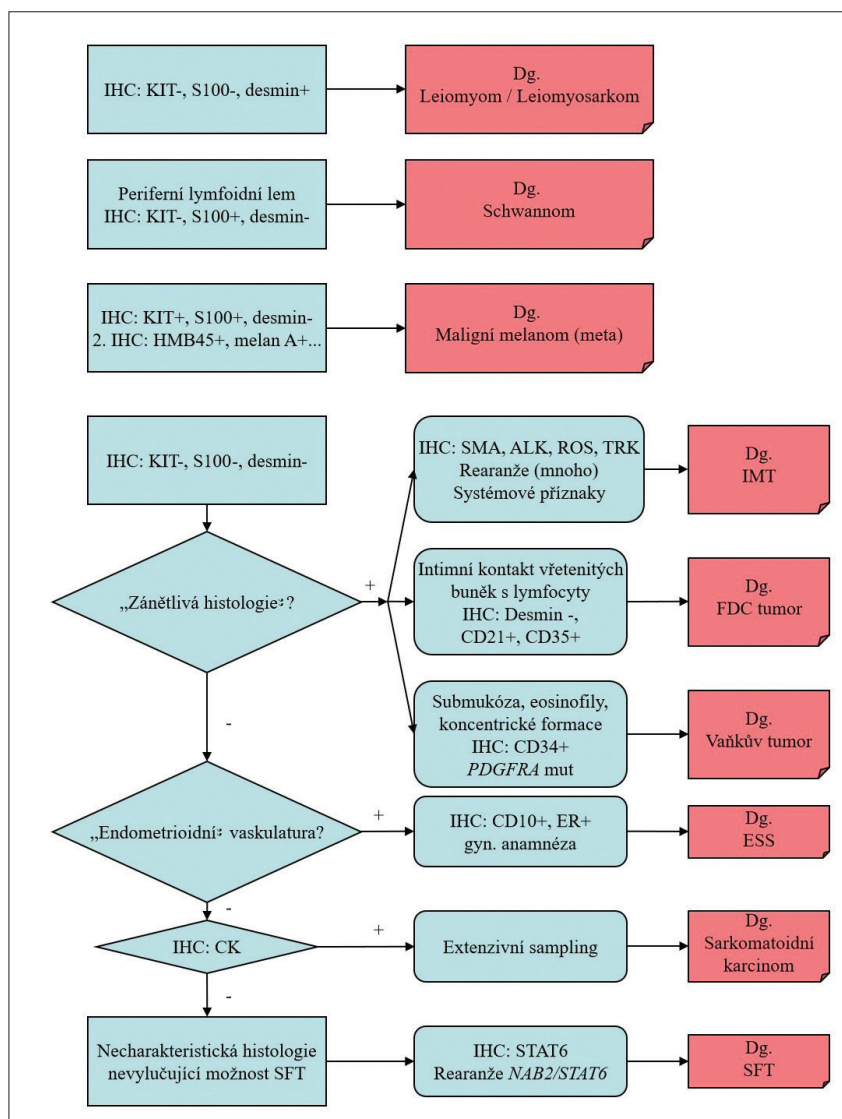
ESS: endometriální stromální sarkom

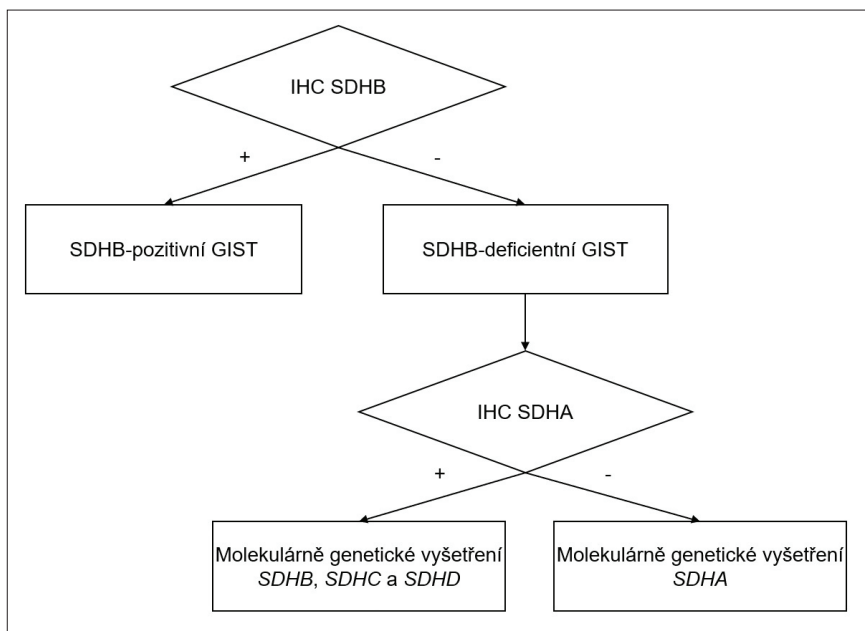
CK: cytokeratiny

SFT: solitární fibrózní tumor

PDGFRA mut: mutace v genu PDGFRA

Detailněji viz Daumová M, Vaňková B, Švajdler M, Michal M a Daum O. Imunohistochemie a molekulární genetika v diferenciální diagnostice mezenchymálních lézí gastrointestinálního traktu. *Cesk Patol* 2020; 56: 212–220.





Obrázek 3: Imunohistochemická subklasifikace GIST

Mezi „klasickými“ GIST, z nichž většina je způsobena mutací genu *KIT* nebo *PDGFRA*, a SDHB-deficientními GIST lze rozlišit na základě imunohistochemického vyšetření exprese SDHB. Před případným molekulárně genetickým vyšetřením genů kódujících jednotlivé podjednotky sukcinátdehydrogenázy je vhodné zúžit spektrum suspektních genů pomocí imunohistochemického vyšetření exprese SDHA. Tato vyšetření jsou však již pouze volitelná a prováděná na specializovaných pracovištích, a to pouze u GIST s charakteristickou morfolofií a absencí mutací genů *KIT* a *PDGFRA*.

2. Molekulárně genetické vyšetření

Z klinického hlediska je hlavním účelem molekulárně genetického vyšetření GIST predikce odpovědi na cílenou léčbu inhibitory receptorových tyrosinkináz. V tomto smyslu je cílem tohoto vyšetření jednak potvrdit diagnózu GIST (zejména

v případě nádorů CD117-negativních, případně s netypickou morfolofií), jednak detekovat případné mutace asociované s rezistencí vůči cílené terapii. Dosavadní poznatky o vztahu genetického profilu a terapeutické odpovědi GIST lze shrnout do tří bodů:

- nejlépe odpovídají tumory s mutací v exonu 11 genu *KIT*
- tumory s mutací v exonu 9 genu *KIT* mají delší dobu přežití bez progresu nádoru při zvýšené denní dávce imatinibu, případně mohou profitovat z léčby alternativními inhibitory receptorových tyrosinkináz (např. sunitinib)
- tumory se substitucí Asp842Val v exonu 18 genu *PDGFRA* jsou imatinib-rezistentní, ale mohou profitovat z léčby avapritinibem

Molekulárně genetické vyšetření je tedy vhodné provést při plánování paliativní (u metastatických GIST), adjuvantní (u GIST s vysokým rizikem agresivního chování (u GIST se středním rizikem agresivního chování je situace nejasná)), případně neoadjuvantní cílené terapie, přičemž vyšetřeny by měly být „hot spots“ genů *KIT* a *PDGFRA*, tedy exony 9, 11, 13 a 17 genu *KIT* a exony 12, 14 a 18 genu *PDGFRA*.

Prediktivní molekulárně genetické vyšetření by mělo být provedeno na základě písemné žádosti onkologa. Situace je v našich podmínkách komplikována archaickým přístupem zdravotních pojišťoven, které dosud trvají na imunopozitivitě CD117 jako vstupním kritériu cílené terapie, ačkoli pro to neexistuje racionální zdůvodnění. V případě CD117-negativního GIST je proto vhodné zvážit možnost falešné negativity, zopakování vyšetření, případně provedení tohoto vyšetření na jiném pracovišti.

Ačkoli v současné době molekulárně genetické vyšetření *SDHx* nemá prediktivní význam, průkaz genetické nebo epigenetické alterace této skupiny genů má, vzhledem k časté syndromologické asociaci SDHB-deficientního GIST, význam pro genetické poradenství.

Vyšetření vzácně detekovaných alterací uvedených v Tabulce 1 také v současné době není součástí prediktivní diagnostiky GIST, nelze však vyloučit, že v budoucnu bude na

TABULKA 1: Molekulárně genetická klasifikace GIST

SDHB+	Hlavní mutace signální dráhy MAPK
	<i>KIT</i> *
	<i>PDGFRA</i> *
	Další alterace signální dráhy MAPK a PI3K
	<i>BRAF</i>
	<i>NF1</i> *
	<i>RAS</i>
	<i>PIK3CA</i>
	fúze <i>NTRK1</i> nebo <i>NTRK3</i>
	fúze <i>FGFR1</i>
<i>EGFR</i>	
SDHB-	SDH deficiencie
	mutace <i>SDHx</i> *
	metylace promotoru <i>SDHC</i> (<i>Carney trias</i>)

*: prokázána možnost familiárního výskytu při germinální mutaci

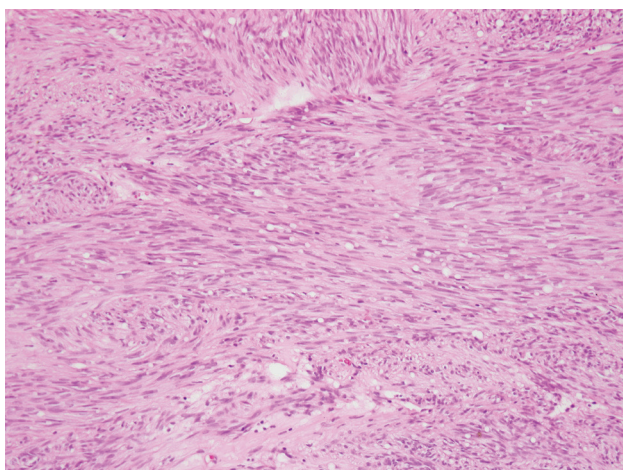
MAPK: mitogeny aktivovaná proteinkináza (mitogen-activated protein kinase), signální cesta označovaná také jako Ras-Raf-MEK-ERK

PI3K: fosfatidylinositol-3-kináza

SDHB+: nádor pozitivní v imunohistochemickém průkazu beta podjednotky sukcinátdehydrogenázy

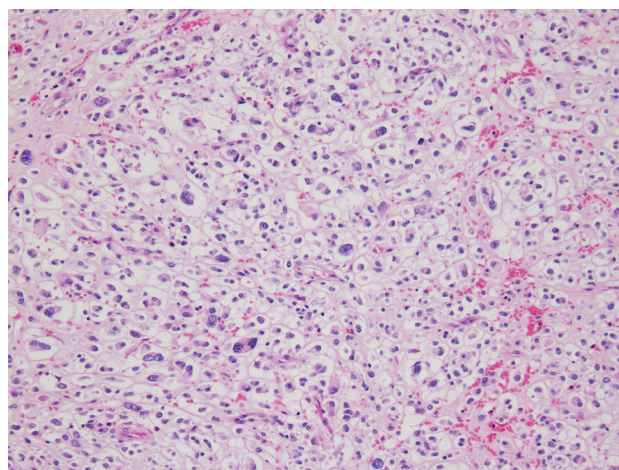
SDHB-: nádor negativní v imunohistochemickém průkazu beta podjednotky sukcinátdehydrogenázy

SDHx: souhrnné označení pro geny kódující jednotlivé podjednotky sukcinátdehydrogenázy (SDH), tedy konkrétně *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* a *SDHD*



Obrázek 4: SDHB-pozitivní GIST s mutací v genu *KIT*

SDHB-pozitivní GIST s mutací *KIT* představuje většinou klasickou morfoloii GISTu, jde tedy o vřetenobuněčný nádor se slabě eosinofilní cytoplazmou, v níž jsou opticky prázdné perinukleární vakuoly (hematoxylin-eosin, původní zvětšení 100x).



Obrázek 5: SDHB-pozitivní GIST s mutací v genu *PDGFRA*

SDHB-pozitivní GIST s mutací *PDGFRA* je často charakteristický predominancí epitelioidních buněk, zde však doprovázených edematózním stromatem až myxoidního vzhledu a signifikantní příměsí buněk vícejaderných (hematoxylin-eosin, původní zvětšení 100x).

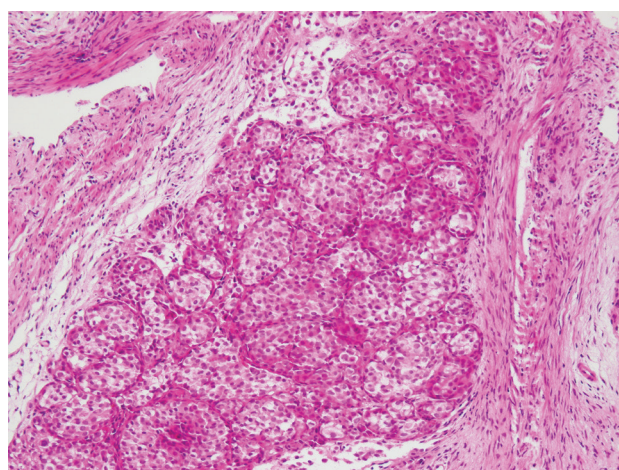
vybraných pracovištích umožněna diagnostika NGS panely v rámci programů „precizní medicíny“.

F. Vysvětlující poznámky

Klasifikace GIST

Jako GIST je v současné době označována heterogenní skupina mezenchymových nádorů trávicí trubice (a vzácně se vyskytujících i mimo gastrointestinální trakt). Příslušnost do této skupiny je určena morfoloii tumoru ve světelném mikroskopu, imunoexpresí proteinu KIT (CD117) a určitými genetickými změnami, přičemž žádný z těchto znaků není sám o sobě ani absolutně specifický ani *conditio sine qua non*. Základem současné klasifikace GIST je rozdělení na minoritní skupinu SDHB-deficientních GIST a majoritní skupinu „klasických“ GIST SDHB-pozitivních, a to na podkladě imunoexpresie beta podjednotky enzymu sukcinátdehydrogenázy (SDHB). Imunohistochemické rozlišení mezi těmito dvěma hlavními skupinami však nepatří do rutinního vyšetřovacího postupu, lze jej omezit pouze na ty případy, jejichž klinicko-morfologické znaky svědčí pro možnou deficienci SDHB (viz níže). V rámci skupiny SDHB-pozitivních GIST lze pak rozlišit několik dalších podtypů na základě molekulárně genetických vlastností nádoru (Tabulka 1).

Ačkoli je spektrum morfologických obrazů GIST široké a mnohdy imitující i jiné nádory, lze ve značné části případů již na základě histologického obrazu odhadnout pravděpodobný molekulárně genetický profil. Zatímco většina případů GIST s mutací genu *KIT* má typický vzhled vřetenobuněčného nádoru (Obrázek 4), mutace *PDGFRA* je často charakterizována epitelioidním tvarem nádorových buněk s příměsí buněk vícejaderných, myxoidním edematózním prosáknutím stromatu a přítomností žírných buněk (Obrázek 5) a SDHB-deficientní GIST mívá charakter žaludeční multinodulární léze s plexiformním uspořádáním, někdy až organoidního vzhledu připomínajícího často neuroendo-



Obrázek 6: SDHB-deficientní GIST

SDHB-deficientní GIST je žaludeční multinodulární nádor s převahou epitelioidních buněk, často s plexiformní architekturou, někdy napodobující neuroendokrinní tumor (hematoxylin-eosin, původní zvětšení 100x).

krinní tumor (Obrázek 6). Tyto znaky, spolu s odpovídajícím endoskopickým nálezem a klinickými údaji (výskyt v nižším, zejména dětském věku, asociace s plicním chondromem a/nebo paragangliomem), by měly vzbudit podezření na SDHB-deficienci a vést k indikaci imunohistochemického vyšetření SDHB (Tabulka 2).

Stanovení rizika agresivního chování

Tradičně je GIST označován za nádor s nejistým biologickým chováním, u kterého nelze s jistotou vyloučit možnost metastazování, ale lze pouze stanovit míru rizika či pravděpodobnost agresivního chování. Toto riziko se stanovuje na základě velikosti tumoru a mitotického indexu tumoru. Přestože je mitotický index v řadě publikací uváděn jako počet

TABULKA 2: Klinickopatologické znaky SDHB-deficientního GIST

Klinické varianty	Carneyho trias, syndrom Carney-Stratakis, sporadický pediatrický GIST, sporadický adultní GIST
Molekulární genetiky	<ul style="list-style-type: none"> • <i>KIT/PDGFR</i> wt • germinální mutace <i>SDHx</i>, somatické mutace <i>SDHx</i>, případně metylace <i>SDHC</i> (zejména Carneyho trias)
Distribuce	Žaludek, často multifokálně
Architektura	Nodulární, plexiformní, s vazivovými septy
Buněčný typ	Převážně epiteloidní
Imunohistochemie	KIT pozitivní, často IGF1R pozitivní
Metastázy	Často v lymfatických uzlinách
Biologické chování	Nekoreluje s velikostí tumoru a mitotickým indexem

IGF1R: receptor pro růstový faktor podobný inzulinu - 1

KIT/PDGFR wt: divoké (nemutované) alely genů *KIT* a *PDGFR*

SDHx: souhrnné označení pro geny kódující jednotlivé podjednotky sukcinátdehydrogenázy (SDH), tedy konkrétně *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* a *SDHD*

TABULKA 3: Stanovení rizika agresivního chování dle AFIP (Lasota-Miettinen)

Mitotický index	Max. rozměr (cm)	Žaludek	Jejunum a ileum	Duodenum	Rektum
≤ 5	≤ 2	0	0	0	0
	2–5	1,9 %	4,3 %	8,3 %	8,5 %
	5–10	3,6 %	24 %	34 %	57 %
	> 10	12 %	52 %	34 %	57 %
> 5	≤ 2	0	50 %	-	54 %
	2–5	16 %	73 %	50 %	52 %
	5–10	55 %	85 %	86 %	71 %
	> 10	86 %	90 %	86 %	71 %

Mitotický index: počet mitóz na ploše 5 mm²

Podle:

Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.

Riziko agresivního chování:

žádné až nízké
střední
vysoké

TABULKA 4: Predikce maligního chování GIST podle 5. vydání WHO klasifikace Nádorů trávicího systému

Prognostická skupina	Nádorové parametry		Četnost progresu tumoru (%)	
	Velikost	Mitotický index	Žaludek	Tenké střevo*
1	≤ 2	≤ 5	0	0
2	> 2 ≤ 5	≤ 5	1,9	4,3
3a	> 5 ≤ 10	≤ 5	3,6	24
3b	> 10	≤ 5	12	52
4	≤ 2	> 5	0	50
5	> 2 ≤ 5	> 5	16	73
6a	> 5 ≤ 10	> 5	55	85
6b	> 10	> 5	86	90

Mitotický index: počet mitóz na ploše 5 mm²

Velikost: maximální rozměr tumoru v cm

* použitelné i pro ostatní (extragastrické) lokalizace

TABULKA 5: TNM klasifikace GIST

T - primární tumor *	
TX	Velikost primárního tumoru nelze vyšetřit
T0	Bez známek primárního tumoru
T1	≤ 2
T2	> 2 ≤ 5
T3	> 5 ≤ 10
T4	> 10
N - regionální lymfatické uzliny	
N0	Lymfatické uzliny bez metastáz nebo nemohou být vyšetřeny (pNX by se nemělo užívat)
N1	Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách
M - vzdálené metastázy	
M1	Přítomnost vzdálené metastázy (pM0 a pMX se neuvádějí)

* - parametry T1–T4 se stanovují na základě maximálního rozměru tumoru v cm

TABULKA 6: Stagingové skupiny GIST

GIST žaludku a omenta:

Stage	T	N	M	G*
IA	T1, T2	N0	M0	1
IB	T3	N0	M0	1
II	T1, T2	N0	M0	2
	T4	N0	M0	1
IIIA	T3	N0	M0	2
IIIB	T4	N0	M0	2
IV	Jakýkoli	N1	M0	Jakýkoli
	Jakýkoli	Jakýkoli	M1	Jakýkoli

GIST tenkého střeva, jícnu, kolorekta, mesenteria a omenta:

Stage	T	N	M	G*
I	T1, T2	N0	M0	1
II	T3	N0	M0	1
IIIA	T1	N0	M0	2
	T4	N0	M0	1
IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	2
IV	Jakýkoli	N1	M0	Jakýkoli
	Jakýkoli	Jakýkoli	M1	Jakýkoli

* G = grade založený na mitotickém indexu

mitóz v 50 zorných polích velkého zvětšení, ve skutečnosti je systém založen na zhodnocení počtu mitóz na ploše 5 mm², čemuž u moderních mikroskopů odpovídá 20–25 zorných polí velkého zvětšení (přesný počet je nutné odvodit pro konkrétní mikroskop). Preferována je klasifikace AFIP (Lasota-Miettinen) (Tabulka 3), přičemž GIST omenta lze hodnotit obdobným způsobem jako GIST žaludku a GIST mezenteria jako GIST přilehlé části střeva. Pro ostatní lokalizace (jícen, colon, peritoneum, neznámá lokalizace) se doporučuje použít data pro jejunum a ileum.

WHO klasifikace nádorů trávicího systému dále uvádí modifikaci klasifikace AFIP, v níž jsou GIST žaludku a tenkého střeva rozděleny do prognostických skupin (Tabulka 4). Pro GIST jiné lokalizace se doporučuje použít data platná pro tenké střevo. Pravděpodobně jedinou „výhodou“ této modifikace je, že prognostické skupiny lze parametrizovaně zadávat do různých registrů, samy o sobě však přidanou informaci neobsahují. V předchozím (4.) vydání WHO klasifikace byly sice tyto prognostické skupiny dále sdruženy do kategorií označovaných jako „benigní“, „s nejistým maligním potenciálem“ a „maligní“, ale recentní (5.) vydání již o těchto kategoriích mlčí a vzhledem k tomu, že v souvislosti s GIST uvádí jediný MKN-O kód a to 8936/3, je nejpravděpodobnější (i když explicitně nevyřčená) interpretace ta, že všechny GIST jsou vnímány jako maligní nádory a mají být kódovány „C...“.

Za nezávislé indikátory špatné prognózy jsou dále považovány ruptura nádoru a infiltrace sliznice s její ulcerací. Přítomnost těchto znaků by se tedy měla uvést v textu spolu s rizikem agresivního chování stanoveným dle některé z výše uvedených klasifikací.

Grading

Grading se stanovuje na základě mitotického indexu, přičemž se rozlišují pouze dva stupně:

Low grade, G1: ≤ 5 mitóz/5 mm²

High grade, G2: > 5 mitóz/5 mm²

Staging

Stratifikace podle systému TNM a uspořádání do stagingových skupin je uvedeno v Tabulce 5 a 6. Tento stagingový systém by se neměl používat pro familiální GIST, pediatrický GIST a syndromický GIST (neurofibromatóza 1. typu, Carneyho trias, syndrom Carney-Stratakis).

Morfologické změny asociované s cílenou terapií inhibitory receptorových tyrosinkináz

Mezi histologické znaky pozorované po systémové terapii GIST patří snížení celularity tumoru, myxoidní nebo

hyalinizované stroma, apoptózy a/nebo nekrózy. Naopak, v případě vzniku sekundární rezistence na terapii se může tumor (nebo klon buněk v tumoru) stát hypercelulární, s vyšším gradem, případně i změnou morfologie buněk (epiteloidní, rhabdoidní), včetně aberantního imunoprofilu

(negativita CD117, pozitivita cytokeratinů nebo myogenu). Takto alterovaný tumor se také označuje jako dediferencovaný GIST.

Minimálně by v případě léčeného GIST měl být vyjádřen procentuální podíl vitálních nádorových struktur v tumoru.

LITERATURA

- The WHO Classification of Tumours Editorial Board.** Digestive system tumours, 5th ed., IARC 2019.
- Amin MB (ed.).** AJCC Cancer staging manual, 8th ed. New York: Springer; 2017.
- Vyzula R (ed.).** Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2020.
- Walsh S, MacDuff E, Wong N, Novelli M.** Dataset for histopathological reporting of gastrointestinal stromal tumours, ver. 3. The Royal College of Pathologists; 2020: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/6741f-729-adf6-4ee6-b06144967e2d734a/g103-Dataset-for-histopathological-reporting-of-gastrointestinal-stromal-tumours.pdf>
- Laurini JA, Blanke CD, Cooper K, et al.** Protocol for the examination of resection specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST), ver. 4.1.0.0. College of American Pathologists; 2019: <https://documents.cap.org/protocols/cp-other-gist-resection-19-4100.pdf>
- Laurini JA, Blanke CD, Cooper K, et al.** Protocol for the examination of biopsy specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST), ver. 4.1.0.0. College of American Pathologists; 2019: <https://documents.cap.org/protocols/cp-other-gist-biopsy-19-4100.pdf>
- Hameed M, Corless CL, George S, et al.** Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumors, ver. 1.0.0.1. College of American Pathologists; 2015: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gist-biomarker-15protocol.pdf>
- Daumová M, Vaňková B, Švajdler M, Michal M a Daum O.** Imunohistochemie a molekulární genetika v diferenciální diagnostice mezenchymálních lézí gastrointestinálního traktu. *Cesk Patol* 2020; 56: 212–220.
- Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, et al.** New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919841946.
- Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al.** Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 314–318.
- Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, et al.** 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* 2004; 35: 1223–1230.
- Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, et al.** DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2010; 57: 259–270.
- Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
- Rossi S, Gasparotto D, Cacciato M, et al.** Neurofibromin C terminus-specific antibody (clone NFC) is a valuable tool for the identification of NF1-inactivated GISTs. *Mod Pathol* 2018; 31: 160–168.
- Mason EF, Hornick JL.** Conventional risk stratification fails to predict progression of succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic study of 76 cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1616–1621.
- Yamamoto H, Oda Y.** Gastrointestinal stromal tumor: recent advances in pathology and genetics. *Pathol Int* 2015; 65: 9–18.
- Haller F, Moskalev EA, Faucz FR, et al.** Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 567–577.
- Brenca M, Rossi S, Polano M, et al.** Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol* 2016; 238: 543–549.
- Agaimy A, Wunsch PH.** Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 322–329.