

Gastrointestinální stromální tumory, morfologická a imunohistochemická vyšetření z pohledu bioptického a cytologického odběru

Dušan Žiak^{1, 2}, Jana Dvořáčková^{1, 2, 3}, Pavel Hurník^{1, 2, 3}, Vladimír Židlík², Jarmila Šustíková², Jarmila Šimová², Magdalena Uvírová², Radoslava Tomanová¹, Martin Kliment⁵, Ondřej Urban⁵, Vincent Zoundjiekpon⁵, Oldřich Motyka⁴, Petr Dítě⁶

¹Ústav patologie Fakultní nemocnice Ostrava

²CGB laboratoř a.s., Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, o.p.s. – pobočka Ostrava-Vítkovice

³Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

⁴Oddělení anorganické analýzy, Centrum nanotechnologií, Vysoká škola báňská – Technická univerzita, Ostrava

⁵Centrum péče o zažívací trakt Vítkovická nemocnice, Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, o.p.s. – pobočka Ostrava-Vítkovice

⁶Interní klinika Fakultní nemocnice Ostrava

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jako nejčastější mezenchymální tumory trávicího traktu vycházejí z Cajalových intersticiálních buněk. Ke confirmaci morfologické diagnózy jsme použili panel imunohistochemických protilátek CD117, desmin, S100 a DOG1. Při hodnocení biologických vlastností jsme vycházeli z Miettinenovy klasifikace pro GIST, rozdělující tumory do tří skupin podle rizika agresivního chování. Klasifikace tumoru sleduje tři parametry: lokalizaci, velikost a mitotický index. Mitotický index je definován jako počet mitóz v nádorové tkáni na celkové ploše 5 mm². Provedli jsme srovnání metod odběru tenkojehlové, navigované aspirační cytologie – EUS FNA a klešťové endoskopické biopsie či resekátu nádorové tkáně z pohledu patologa se zaměřením na stanovení všech potřebných morfologických a prognostických parametrů této neoplázie. Naše závěry a zkušenosti ukazují, že výsledky cytologického vyšetření jsou pro diagnostiku GIST srovnatelné s bioptickým vyšetřením. Hlavní limitací cytologické metody je nemožnost v 75 % případů stanovit mitotický index z důvodů malého množství nádorové tkáně. Tento nedostatek lze nahradit vyšetřením nukleárního proteinu asociovaného s buněčnou proliferací Ki-67, který se dle literárních zdrojů ukazuje jako významný prognostický parametr progresu onemocnění.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální tumor, tenkojehlová aspirační cytologie – EUS FNA, klešťová biopsie, mitotický index, Ki-67, prognóza.

Gastrointestinal stromal tumors, morphological and immunohistochemical study. Forceps versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) belong to the most common mesenchymal tumors of digestive tract deriving from Cajal interstitial cells. A panel of immunohistochemical antibodies CD117, desmin, S100 and DOG1 is used to confirm the morphological diagnosis. When evaluating the biological characteristics we used a Miettinen classification for GIST which divides tumors into three groups according to a risk of aggressive behaviour. This classification observes three parameters – tumor localisation, its size and mitotic index. Mitotic index is defined as a number of mitoses in the tumor tissue on the overall area of 5 mm². We performed a comparison of sampling methods – biopsy forceps, resection versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (EUS FNA) from the point of view of a pathologist, focusing on the assessment of all necessary morphological and prognostic parameters of neoplasia. The study conclusions and experience show that when diagnosing GISTs, results of cytological examination of a sample using EUS FNA are comparable to those using forceps endoscopic biopsy. The main limitation of EUS FNA method is that in 75 % of cases it is impossible to state the mitotic index due to insufficient amount of tumor tissue. This tissue deficit may be replaced with an examination of a nuclear protein associated with cell proliferation Ki 67 which appears to be an independent prognostic parameter of disease progression.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, fine needle aspiration cytology – EUS FNA, biopsy forceps, mitotic index, Ki-67, prognostic.

Onkologie 2014; 8(6): 259–263

Úvod

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jsou nejčastější mezenchymální tumory trávicího traktu, vycházejí z Cajalových (nebo Cajal-like) intersticiálních buněk, respektive jejich prekursorů mezodermálního původu,

normálně přítomných ve stěně těchto orgánů (1,2). V četných studiích bývá udáván největší výskyt těchto nádorů v žaludku (60–70 %), dále v tenkém střevě (20–25 %), tlustém střevě (5 %) a jícnu (< 5 %) (3, 4). Vyjimečně se stromální tumory nacházejí mimo trávicí trubici, někteří

autoři je nazývají EGIST, tedy extragastrointestinální stromální tumory. Roční incidence GIST se odhaduje na 10 až 20 případů na 106 obyvatel. Průměrný věk při stanovení diagnózy je 60 let. Vzácně se vyskytují tyto nádory u mladých dospělých, u dětí jsou naprosto ojedinělé (2, 5,

Tabulka 1. Panel protilátek použitých v této studii

Antigen	Klon	Ředění	Výrobce/Dodavatel
Desmin	Monoklonální D33	1:50	DakoCytomation
Vimentin	Polyklonální 3B4	1:100	DakoCytomation
CD34	Monoklonální QBEnd 10	1:25	DakoCytomation
CD117 (c-kit)	Polyklonální A4502	1:500	DakoCytomation
S-100 protein	Polyklonální	1:100	DakoCytomation
SMA	Monoklonální 1A4	1:200	DakoCytomation
DOG 1	Monoklonální	1:00	Roche, Ventana
Ki-67	Monoklonální Ki-S5	1:50	DakoCytomation

6). Makroskopický vzhled GIST se velmi liší jak ve velikosti, tak v morfologii. Velikost GIST může být od několika milimetrů až po více než 30 cm (7, 8). Morfologicky se GIST rozděluje na dvě hlavní skupiny: vřetenobuněčné a epiteloidní. Navíc četné tumory mají smíšený fenotyp. Miettinen et al. v roce 2005 navrhl bližší subklasifikaci. Vřetenobuněčné se dále dělí na sklerózující, pališádované, vakuolizované, hypercelulární a sarkomatózní. Epiteloidní jsou diferencovány na sklerózující syncytiální, dyskohezivní, hypercelulární a sarkomatózní (9). Podle rizika biologického chování se GIST dělí do tří skupin, přičemž tato klasifikace sleduje tyto parametry: lokalizaci tumoru, jeho velikost a mitotický index (MI), který je definován jako počet mitóz v nádorové tkáni na celkové ploše 5 mm² (10, 11).

Přestože konvenční světelná mikroskopie ve většině případů umožňuje s vysokou mírou jistoty GIST určit, pro jednoznačnou diagnózu je vždy nutné provést další imunohistochemická vyšetření. K této confirmaci by rutinně měla sloužit sada tří protilátek (CD117, desmin, S100), přičemž pozitivní exprese CD117 a negativní exprese desminu a S100 proteinu potvrzují diagnózu GIST. Jiný než tento typický výsledek by měl vést k odeslání případu na specializované pracoviště se zkušenostmi v diagnostice GIST, vybavené dalšími imunohistochemickými markery, zejména DOG1 (ANO-1), SDHB a SDHA a provádějící molekulárně genetické vyšetření genů KIT a PDGFRA (12, 13).

Nová klasifikace GIST

GIST jsou v současné době vnímány jako skupina molekulárně geneticky heterogenních nádorů, které spojuje obdobná morfologie a imunoexprese proteinu KIT. GIST lze dále dělit podle imunoexprese beta podjednotky sukcinátdehydrogenázy (SDHB) na SDHB-pozitivní (zahrnující GIST s mutací KIT, PDGFRA, NF1) a SDHB-deficientní (zahrnující syndrom Carneyho a Stratakisové, Carneyho trias a některé sporadické dětské i adultní GIST). Jednotlivé

molekulární podtypy se od sebe liší jak biologickým chováním, tak také odezvou na terapii inhibitory tyrozinkináz, která je indikována v případě metastatického rozsevu nebo v případě nádoru s vysokým rizikem agresivního chování. I přes existenci několika prognostických systémů však dosud není algoritmus indikace pacienta k systémové terapii jednoznačně stanoven (10).

Algoritmus vyšetření

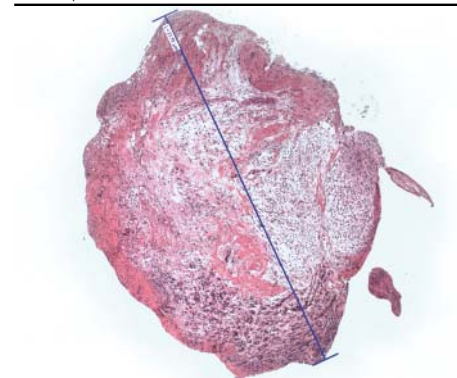
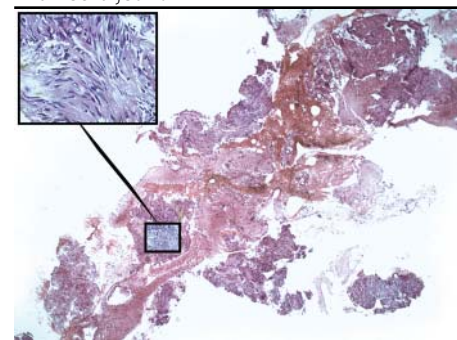
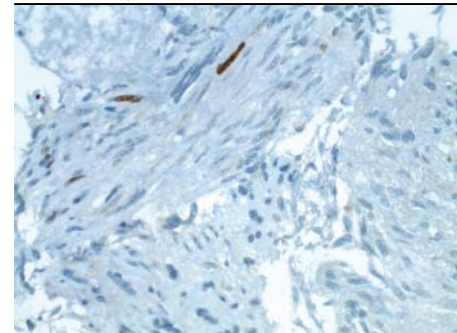
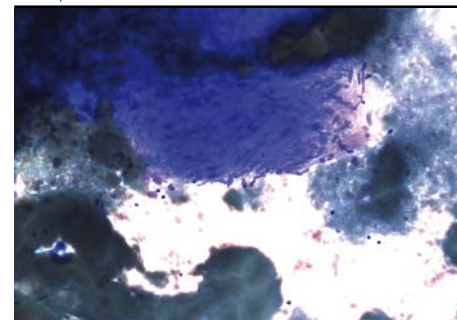
Odborná Společnost českých patologiů vydala „Doporučený postup pro vyšetření GIST“, v němž nabízí diagnostický algoritmus, jehož cílem bylo maximálně zefektivnit diagnostiku mezenchymálních nádorů trávicího traktu. Cytologický odběr a vyšetření v něm byly uvedeny jako možné a často kliniky používané, nicméně bylo zdůrazněno, že stále chybí rozsáhlejší studie se statistickým zhodnocením spolehlivosti cytologického vyšetření (11).

V předložené studii jsme provedli srovnání metod odběru nádorové tkáně z pohledu patologa se zaměřením na stanovení všech potřebných morfologických, imunofenotypických a molekulárně genetických parametrů neoplázie, které tvoří základní informační vstup pro následnou terapii. Položili jsme si otázku, zda EUS FNA jako cytologická metoda byla diagnosticky rovnocenná nebo v jiném vztahu k biopsickým odběrům jako je klešťová endoskopická biopsie a resekce tumoru.

Materiál a metody

V průběhu 6 let jsme vyšetřovali gastrointestinální stromální tumory, kde nádorová tkáň byla odebrána klešťovou biopsií, tenkojehlovou aspirační cytologií a z resekátů. Sledovali jsme věk a pohlaví pacientů, topografii tumoru a morfologicky jsme zhodnotili tři typy růstových vzorů: vřetenobuněčný, epiteloidní a smíšený.

Materiál z resekátů a z klešťových biopsií byl po fixaci v 10% neutrálním formalínu odvodněn a zalit do parafinových bloků. Následně byly zhotoveny tkáňové řezy a preparát byl obarven

Obrázek 1. Histologický preparát GISTu z klešťové biopsie, barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 40×. Délka pravítka 2,2 mm**Obrázek 2.** Histologický preparát z cytobloku, barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 40×, odběr EUS FNA, průměrná plocha nádorové tkáně GISTu v jednom preparátu 1,8 mm² tj. 8 zorných polí HPF. V rámečku jedno HPF**Obrázek 3.** Imunohistochemické vyšetření Ki-67, nukleární exprese u 3% buněk, zvětšení 400×**Obrázek 4.** GIST v cytologickém nátěru z EUS FNA jako trs atypických vřetenitých elementů, barvení MGG, zvětšení 200×

hematoxylinem a eozinem. Další řezy byly použity k imunohistochemické analýze. Bylo provedeno

Tabulka 2. Souhrn výsledků studie

Pacient	Pohlaví	Věk	Lokali- zace	Způsob odběru	Buněčná morfologie	Mitotická aktivita (m/50 HPF)	Ki 67 (%)	DOG 1	CD117	CD34	Desmin	Vimen- tin	S 100	SMA
1	žena	60	žaludek	biopsie	epiteloidní	< 5	15	none	+	+	-	-	+	-
2	žena	66	jiná	biopsie	epiteloidní	< 5	3	none	+	none	none	none	-	none
3	muž	60	žaludek	biopsie	vřetenobu- něčná	< 5	1	none	+	+	-	none	-	-
4	muž	62	jiná	biopsie	epiteloidní	< 5	20	none	+	-	+	-	+	+
5	muž	77	žaludek	resekce	vřetenobu- něčná	< 5	20	+	+	none	-	+	-	-
6	muž	78	jícen	biopsie	epiteloidní	X	10	+	+	+	-	none	none	+
7	žena	51	tenké střevo	resekce	smíšená	< 5	10	+	+	-	-	+	+	+
8	žena	64	tenké střevo	biopsie	vřetenobu- něčná	< 5	20	none	+	-	-	+	none	+
9	muž	40	jiná	biopsie	smíšená	> 5	50	+	+	+	-	+	-	+
10	muž	72	žaludek	biopsie	smíšená	X	7	none	+	+	none	+	+	+
11	muž	70	jiná	biopsie	smíšená	< 5	1	none	+	+	none	none	+	-
12	žena	47	žaludek	biopsie	smíšená	X	17	none	+	+	-	+	-	+
13	žena	87	žaludek	biopsie	smíšená	< 5	4	none	+	+	+	none	-	+
14	žena	69	žaludek	biopsie	vřetenobu- něčná	X	9	+	+	+	none	none	-	+
15	žena	46	tlusté střevo	biopsie	vřetenobu- něčná	> 5	3	+	+	+	-	none	+	-
16	muž	54	tenké střevo	biopsie	vřetenobu- něčná	X	1	none	+	+	-	none	-	+
17	muž	74	žaludek	biopsie	vřetenobu- něčná	X	1	none	+	+	-	none	-	+
18	žena	64	žaludek	biopsie	epiteloidní	X	1	none	+	-	none	none	+	+
19	muž	43	tenké střevo	biopsie	vřetenobu- něčná	X	5	+	+	+	none	none	-	none
20	muž	60	žaludek	biopsie	vřetenobu- něčná	< 5	10	+	+	+	none	+	none	-
21	žena	86	tenké střevo	biopsie	vřetenobu- něčná	< 5	1	+	+	+	none	none	+	-
22	žena	73	žaludek	biopsie	jiná (po- známka)	> 5	4	+	+	+	none	none	+	-
23	žena	72	tenké střevo	resekce	smíšená	X	10	+	+	-	-	none	+	-
24	muž	47	jiná	resekce	epiteloidní	> 5	10	+	+	+	-	+	-	+
25	žena	75	žaludek	resekce	vřetenobu- něčná	> 5	10	+	+	+	-	+	-	-
26	žena	58	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobu- něčná	X	1	+	+	+	-	-	-	nelze
27	muž	49	tenké střevo	resekce	vřetenobu- něčná	< 5	2	+	+	+	-	+	none	+
28	žena	84	žaludek	resekce	epiteloidní	< 5	15	nelze	+	+	-	none	-	-
29	žena	69	tenké střevo	resekce	smíšená	< 5	2	nelze	+	-	-	+	-	+
30	žena	80	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobu- něčná	< 5	1	+	+	+	none	none	none	-
31	muž	65	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobu- něčná	X	4	none	+	none	-	none	-	+
32	muž	84	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobu- něčná	X	3	+	+	+	none	none	-	+

Tabulka 2. Souhrn výsledků studie

33	žena	62	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	X	4	none	+	+	none	none	none	+
34	žena	76	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	< 5	20	none	+	+	-	none	-	+
35	žena	65	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	X	nelze	nelze	nelze	nelze	nelze	nelze	nelze	nelze
36	muž	67	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	X	nelze	none	+	+	-	none	none	-
37	muž	50	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	X	nelze	none	+	+	-	none	-	-
38	žena	83	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	< 5	3	none	+	+	-	none	none	+
39	žena	66	žaludek	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	X	5	none	+	+	-	none	none	+
40	muž	67	jiná	EUS-FNAB	vřetenobuněčná	X	5	none	+	+	-	none	none	+

Pozn.: > 5 více než 5, < 5 méně než 5, nelze - nelze stanovit, none - nevyšetřeno, + pozitivní, - negativní, EUS-FNAB - endoskopicky ultrasonograficky navigovaná navigační biopsie tenkou jehlou

vyšetření proteinů DOG1, CD117, CD34, desmin, vimentin, S100, hladkosvalového aktinu a proliferační marker Ki-67. Expresi proteinů jsme hodnotili kvalitativně jako pozitivní nebo negativní. Expresi Ki-67 byla hodnocena kvantitativně jako počet pozitivních jader na 100 jader nádorové tkáně vyjádřená v %. Mitotický index představuje počet mitóz na 5 mm² nádorové tkáně v histologickém řezu. Protílátky, klony a ředění v tabulce 1.

Cytologický materiál získaný z EUS FNA jsme zpracovali formou cytologických nátěrů barvených metodikou May – Grünwald – Giemsa (MGG QUICK STAIN 04 – 090805 – Bio-Optica) a Periodic Acid Schiff (PAS). Část materiálu byla zpracována metodou cytobloků, kde fixovaný centrifugát materiálu z tenké jehly byl zalit do parafrínového bloku a dále byl zpracován metodou biopsie včetně možnosti využít imunohistochemickou analýzu. Pro diagnostiku tohoto typu nádorových lézí bylo zpracování materiálu technologií cytobloků nutností.

Materiál ze všech typů odběru byl dále podroben molekulárnímu genetickému vyšetření (KIT, PDGFRA), které není předmětem tohoto sdělení.

Výsledky

V průběhu 6 let byl diagnostikován GIST u 40 pacientů (2008–2014). Průměrný věk pacienta při stanovení diagnózy byl 65 let s krajními hodnotami 40 a 84 let. Soubor tvořilo 22 žen a 18 mužů. Vyšetřovaný materiál byl získán třemi způsoby: z resekátů (n = 8), klešťovou biopsií (n = 20) a navigovanou tenkojehlovou aspirací EUS FNA (n = 12). Lokalizace tumoru byla v jícnu (n = 1), v žaludku (n = 24), tenkém střevě (n = 8), tlustém střevě (n = 1) a v jiných lokalizacích mimo trávicí trubici (n = 6). Vřetenobuněčný typ GIST reprezentovalo 25

případů, epiteloidní 7 a smíšený typ jsme našli u 8 případů. Získaná data jsme přehledně uvedli v tabulce 2. Mitotickou aktivitu nebylo možné stanovit v 18 případech 18/40 (45 %) z celkového počtu GIST a to z důvodu malého množství nádorové tkáně. Z toho 9 vzorků 9/12 (75 %) bylo odebráno metodou EUS FNA a 9 klešťovou biopsií 9/20 (45 %). Stanovení počtu mitóz u resekátů bylo možné ve 100 % případů. Základní diagnostickou expresi proteinů (CD117, desmin, S100, CD34) a molekulární vyšetření (KIT, PDGFRA) nebylo možné stanovit z jednoho odběru EUS FNA, což odpovídá 2,5 % z celkového počtu vyšetřených případů. U klešťových biopsií a materiálu z resekátů byly stanoveny exprese proteinů a molekulární genetické vyšetření ve 100 % případů. Proliferační aktivitu v Ki-67 nebylo možné stanovit u tří odběrů EUS FNA, což činí z celého souboru 7,5 %. Výsledky jsme podrobili statistickému vyhodnocení a pro přehlednost jsme se zaměřili na analýzu vzorků Ki-67. Rozdíl mezi zjištěnými hodnotami proliferačního indexu Ki-67 u pacientů s biopsií a pacientů s odběrem tenkou jehlou byl hodnocen pomocí Welchova t-testu pro neshodné rozptyly. Ze statistického zpracování vyplynulo, že nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi typy odběrů na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ (graf 1). Lze tedy předpokládat, že způsob odběru neměl vliv na stanovení Ki-67.

Diskuze

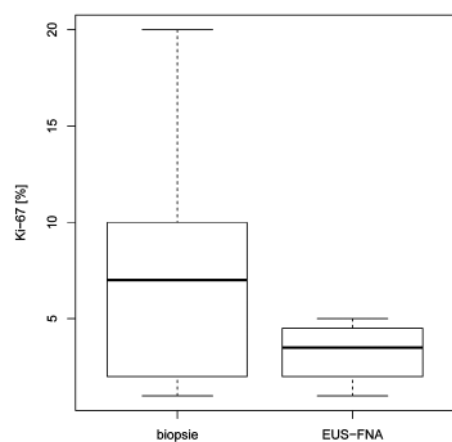
Výsledky analýzy souboru potvrdily náš předpoklad, že typ odběru materiálu neměl vliv na stanovení potřebných morfoloických, imunofenotypických a molekulárně genetických parametrů GIST s výjimkou mitotického indexu. Limitací cytologické metody bylo malé množství nádorové tkáně, z níž v 75 % případů

nebylo možno stanovit MI. Tato limitace platila v menší míře i pro klešťové odběry, kde nebylo možné stanovit tento parametr ve 45 % případů. Při klešťové biopsii se zpravidla odebírá série vzorků s dostatečným množstvím materiálu k určení MI (obrázek 1). Je nutno poznamenat, že v našem souboru některé odebrané vzorky obsahovaly také nereprezentativní, regresivně změněné oblasti tumoru či tumorózní tkáň neobsahovaly vůbec.

Udává se, že ke stanovení MI je zapotřebí 5 mm² plochy nádorové tkáně v histologickém řezu. Jedno pole vysokého zvětšení HPF (high power field, zvětšení 400x) s objektivem světelného mikroskopu se zorným polem průměru 0,54 mm představuje plochu 0,23 mm² (10, 11). Z toho vyplývá, že k určení MI bylo třeba zhodnotit alespoň 21 polí HPF nádorové tkáně. V našem souboru ve zpracovaném materiálu z cytobloku byl průměrný počet zorných polí (HPF) tumoru pouze 8 s průměrným počtem 240 nádorových buněk na jedno zorné pole (obrázek 2). Tento počet byl pro stanovení MI nedostačující. Nicméně stanovení proliferačního markeru Ki-67 lze v mezním případě stanovit „jen“ ze 100 buněk. Ki-67 je nukleární protein asociovaný s buněčnou proliferací a je exprimován u všech buněk, které nejsou ve fázi G0 buněčného cyklu (14) (obrázek 3). V našem souboru z odběru EUS FNA jsme měli k dispozici v průměru 8 zorných polí nádorové tkáně a to představovalo přibližně $8 \times 240 = 1920$ nádorových buněk. Tento počet byl dostatečný pro přesné stanovení proliferačního markeru Ki-67.

V současnosti přibývá studií, které se věnují proliferačnímu indexu Ki-67 jako významnému prognostickému parametru u GIST. Mezní hodnoty indexu Ki-67 se ve statistických analýzách studií pohybují v intervalu 6–8 % (14, 15, 16). Tumory

Graf 1. Rozdíl hodnot Ki-67 mezi pacienty s biop-
tickým odběrem a pacienty s cytologickým odbě-
rem tenkou jehlou (EUS FNA) byl hodnocen pomocí
Welchova t-testu pro neshodné rozptyly. Z grafu jsou
vypuštěny extrémní hodnoty, nicméně do analýzy
zahrnuty byly. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl
mezi výběry na hladině významnosti



s indexem Ki-67 pod mezní hodnotou jsou ozna-
čovány jako GIST s nízkým rizikem progresu do-
posud lokalizovaného onemocnění a nad tuto
hodnotu s rizikem vysokým. Vzhledem k tomu,
že zobrazovací metody určují velikost tumoru a je-
ho lokalizaci, jsou tyto údaje spolu s indexem
Ki-67 a morfologií neoplázie schopny poskyt-
nout všechna potřebná data pro určení prognózy
a managementu terapie. Malé množství nádor-
ové tkáně z cytobloku dostačující k určení pro-
liferčního indexu Ki-67 je hlavní výhodou této
metody vůči stanovení mitotického indexu z 5
mm² nádorové tkáně, který se doposud použí-
vá k rozlišení biologické povahy těchto nádorů.
Vzhledem k rostoucí oblibě málo invazivních
odběrových metod, lze předpokládat rostoucí
tlak na zařazení indexu Ki-67 do standardních
prognostických a terapeutických postupů.

Jelikož podmínkou pro imunohistochemické
vyšetření je zpracování části cytologického mate-
riálu získaného při EUS FNA metodou cytobloku,
osvědčil se nám v praxi odběr materiálu nejméně
ze dvou vpichů do léze při jednom endoskopic-
kém výkonu. Z prvního vpichu byly vyhotoveny
cytologické nátěry. Materiál z dalších tenkojehlo-
vých odběrů byl zpracován nátěrem i formou cy-
tobloků. Přítomnost cytopatologa na odběrovém
sálku (tzv. on site cytology) umožnila okamžité
zhodnocení kvality odběru a reprezentativnosti
vzorků (obrázek 4). Tímto způsobem se výrazně
snížil počet falešně negativních vyšetření a počet

opakovaných vpichů. Nádorová tkáň v našem sou-
boru nebyla zastížena pouze v jednom odběru.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že výsledky cyto-
logického vyšetření materiálu z EUS FNA byly
pro diagnostiku GIST srovnatelné s klešťovou
endoskopickou biopsií, ev. resekcí. Nemožnost
stanovení mitotického indexu z cytologického
materiálu v 75 % případů byla limitací v určení
prognostických parametrů tumoru, nicméně tato
limitace platila i pro klešťové odběry, kde nebylo
možné stanovit tento parametr ve 45 % případů.
Recentní studie potvrzují expresi nukleárního pro-
teinu asociovaného s buněčnou proliferací Ki-67
u GIST jako významný, samostatný prognostický
parametr progresu onemocnění. Ze statistického
zpracování souboru vyplynulo, že nebyl nale-
zen signifikantní rozdíl mezi typy cytologických
a biopických vyšetření na hladině významnosti
 $\alpha = 0,05$ a lze tedy předpokládat, že způsob od-
běru neměl vliv ani na stanovení Ki-67. Vzhledem
k rostoucí oblibě málo invazivních odběrových
metod, lze předpokládat rostoucí tlak na zařazení
indexu Ki-67 do standardních prognostických
a terapeutických postupů.

*Citace použitého statistického programu: R
Core Team (2014). R: A language and environ-
ment for statistical computing. R Foundation for
Statistical Computing, Vienna, Austria URL [http://
www.R-project.org/](http://www.R-project.org/).*

*Tento článek byl vypracován v rámci projektu
Nové kreativní týmy v prioritách vědeckého
bádání, reg. č. CZ.1.07/2.3.00/30.0055 podpoře-
ného Operačním programem Vzdělávání pro
konkurenceschopnost a spolufinancovaného
Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.*

Literatura

1. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8. Vydání. St. Lou-
is, MO: mosby, 1996. Sv. 1.
2. WHO. Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii: čes-
ká verze. 3. vydání. Praha: Ústav zdravotnických informací
a statistiky, 2004.
3. Koh JS, Trent J, Chen L, et al. Gastrointestinal stromal tu-
mors: Overview of pathologic features, molecular biology,
and therapy with imatinib mesylate. *Histopathology* 2004; 9(2):
565–574.
4. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal
stromal tumors: recent advances in understanding of their
biology. *Hum Pathol* 1999; 30(10): 1213–1220.

5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--
definition, clinical, histological, immunohistochemical,
and molecular genetic features and differential diagnosis.
Virchows Arch 2001; 438(1):

6. Goettsch WG, Bos SD, Breukveldt-Postma N, Casparie M,
Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal
stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide
study. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 2868–2872.

7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors
(GISTs): definition, occurrence, pathology, differential dia-
gnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003; 54: 3–2.

8. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stro-
mal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohis-
tochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with
long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(1): 52–68.

9. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): A review on expression
in normal and neoplastic tissues, and mutations and their
clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol
Morphol* 2005; 13(3): 205–220.

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

11. Daum O, Šedivcová M. Doporučený postup pro histo-
logické vyšetření gastrointestinálních stromálních tumorů.
CZ1401164954–01/2014.

12. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Marchioni A, Cavazza A,
Mucciariini C, Migaldi M, Federico M, Trentini GP, Sgambato A.
PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-ne-
gative gastrointestinal stromal tumors and other primary
soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopatho-
logy*. 2005; 46(5): 522–531.

13. Doyle LA, Hornick JL. Gastrointestinal stromal tumors:
From KIT to succinate dehydrogenase. *Histopathology*. 2014;
64(1): 53–67.

14. Belev B, Brčić I, Prejac J, Golubić ZA, Vrbanc D, Božikov J,
Alerić I, Boban M, Razumović JJ. Role of Ki-67 as a prognos-
tic factor in gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroente-
rol*. 2013; 19(4): 523–7.

15. Wen-Yi Zhao, Jia Xu, Ming Wang, Zi-Zhen Zhang, Lin Tu,
Chao-Jie Wang, Tian-Long Lin, Yan-Yin Shen, Qiang Liu,
Hui Cao. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal
stromal tumors, *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(5): 2298–2304.

16. Jiang J, Jin MS, Suo J, Wang YP, He L, Cao XY. Evaluati-
on of malignancy using Ki-67, p53, EGFR and COX-2 ex-
pressions in gastrointestinal stromal tumors., *J Gastroenterol*.
2012; 18(20): 2569–2575.

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2014

MUDr. Dušan Žiak

CGB laboratoř a.s.
Koňenského 10, 703 00 Ostrava
ziak@pathology.cz

doc. MUDr. Jana Dvořáčková, Ph.D.

Ústav patologie FNO Ostrava
17. listopadu 1 790, Ostrava-Poruba
jana.dvorackova@fno.cz