

Kettős tumorok a gasztrointesztinális traktusban: szinkron és metakron stromális (GIST) és epiteliális/neuroendokrin daganatok

Kövér Erika,¹ Faluhelyi Zsolt,¹ Bogner Barna,² Kalmár Katalin,³
Horváth Gábor,⁴ Tornóczky Tamás⁵

Baranya Megyei Kórház, ¹Onkológiai Osztály, ²Pathologiai Osztály,
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Orvos és Egészségtudományi Centrum,
³I. Sebészeti Klinika, ⁴Onkoterápiás Intézet, ⁵Pathologiai Intézet, Pécs

A gyomor-bél traktus leggyakoribb mezenhimális daganata a gasztrointesztinális stromaális tumor (GIST). Patogenezisében, diagnosztikájában és kezelésében jelentős előrelépések történtek az elmúlt néhány évtizedben. Keveset tudunk azonban a GIST mellett szinkron vagy metakron, egyéb hisztogenezisű daganatok előfordulásáról. Tanulmányunkban 43 szövettanilag igazolt stromális tumoros beteg klinikai, patológiai adatait elemeztük elsősorban a második tumor előfordulása tekintetében. Hét esetben találtunk a GIST mellett attól eltérő hisztogenezisű, leggyakrabban epiteliális daganatot. Három esetben (3-as, 5-ös, 7-es) a GIST mellé kolorektális adenokarcinoma, egy esetben gyomorrák, pankreászkarcinoid és Brunner-mirigy-adenóma társult. Az első esetben pedig a GIST több éve fennálló krónikus limfocitás leukémiához (CLL) társult. A GIST illetve a kolorektális adenokarcinóma, illetve a GIST és – részben irodalmi adatok alapján – a gyomorrák ismételt együttes előfordulása mindenképpen felvetheti a – legalábbis részben – közös patogenetikai tényező lehetőségét. Egyik esetünkben nem a kolorektális adenokarcinóma, hanem a magas kockázatú stromális tumor adott májajátéteket. Ez a megszokottól jelentősen eltérő terápiát indikált. Érdekes tény továbbá még az is, hogy a 7 GIST esetből 4 sebészi melléklet volt, ami az intraoperatív kontroll jelentőségét erősíti. *Magyar Onkológia* 48:315–321, 2004

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) constitute the most frequent group of mesenchymal tumours in the gastrointestinal tract (GI). During the last several decades major advances have been taken in the diagnostics, treatment, and understanding of its pathogenesis. However, much less is known about the either metachronous or synchronous concurrence of GIST and other tumours of different histogenesis. In the present study clinicopathological data of 43 patients with histologically proved gastrointestinal stromal tumour were studied mainly in regard of the occurrence of a secondary neoplasm. Among the 43, 7 cases were found with secondary tumour mainly of epithelial origin. In three cases (cases 3, 5, and 7) GIST concurred with colorectal adenocarcinoma, in one case (case 1) GIST occurred in a patient with a 3-years-history of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in other two (cases 2 and 4) the stromal tumour was combined with in situ adenocarcinoma of the stomach and carcinoid of the pancreas, respectively. In case 6, GIST concurred with a duodenal Brunner gland adenoma. In five cases the stromal tumour and the other neoplasm occurred synchronously, and in four of them, being the stromal tumour clinically silent, GISTs were intraoperative findings. This confirms the importance of surgical intraabdominal control before closure. In one hand the repeated concurrence of GIST and colorectal adenocarcinoma in our series, and on the other hand, that of GIST and adenocarcinoma of the stomach in the literature, may indicate an at least partly common factor, which may be involved in the pathogenesis of these neoplasms. *Kövér E, Faluhelyi Z, Bogner B, Kalmár K, Horváth G, Tornóczky T. Dual tumours in the GI tract: Synchronous and metachronous stromal (GIST) and epithelial/neuroendocrine neoplasms. Hungarian Oncology* 48:315–321, 2004



Közlésre érkezett: 2004. augusztus 2.
Elfogadva: 2004. szeptember 8.

Levelezési cím: Dr. Kövér Erika, Baranya Megyei Kórház, Onkológiai Osztály,
7623, Pécs, Rákóczi út 2. e-mail: yst@pathology.pote.hu

Bevezetés

A gasztrointesztinális stromális tumor (GIST) a gyomor-bél traktus (GI) leggyakoribb nem epitheliális daganata. Diagnosztikája, és ezzel szoros összefüggésben a daganat nevezéktana az elmúlt negyed században több nagy változást élt meg. A kezdetben simaizom-eredetűnek vélt, a GI falának mezenhimális elemeiből kialakuló tumorok egy részéről a 80-as évek elején bebizonyosodott, hogy autonóm idegrendszeri eredetűek (15, 39). Ekkor született a „plexosarcoma”, később a GANT (gastrointestinal autonomic nerve tumour) elnevezés (16). 1998-ban forradalmi áttörés történt a patogenezis feltárásában. Svéd és japán szerzők kimutatták a stromális tumor és a gyomor-bél traktus Cajal-sejtjei közötti fenó- és immunfenotípusos, valamint ultrastrukturális hasonlóságot, illetve a Cajal-sejtek differenciálódásáért felelős *c-kit* génben bekövetkező „gain of function” mutációt, amely felvetette a daganat Cajal-sejtes eredetét (17, 22). Újabb vizsgálatok, valamint a daganatsejtek immunfenotípusának részletes vizsgálata (*c-kit*, CD34, fokális simaizom-aktin- és diffúz vimentin-koexpresszió) azonban inkább arra utalnak, hogy a daganat egy gasztrointesztinális mezenhimális őssejtől származik, amely képes simaizom, Cajal-sejt és ún. perineurális fibroblaszt irányában is differenciálódni (38).

Köztudott, hogy a GIST biológiai viselkedése igen változó, gyakran megjósolhatatlan, még az alacsony proliferációjú daganatok is metasztatizálhatnak (35). Ez a patológiai diagnosztikát prediktív faktorok kutatására, grade-meghatározási, illetve kockázatbecslési rendszerek kidolgozására ösztönözte (2, 7, 9, 11-14, 31, 34). A betegség, főleg az inoperábilis esetek, a klinikum számára nagy kihívást, általában kudarcot jelentettek. 2001-ben egy új tirozinkináz-gátló gyógyszer, az Imatinib mesylate (Glivec) megjelenése forradalmasította az egyébként kemorezisztens daganat kezelését (10, 20, 37). A Glivec jelentősen megnö-

velte a betegek gyógyulási esélyét, az esetek döntő többségében megállította a betegség progresszióját, nagy százalékban jelentős, bizonyos esetekben teljes regressziót előidézve (10, 37).

Mindezen, ma már alapismeretek mellett, igen kevés az adat a stromális tumorok mellett szinkron vagy metakron kialakuló másodlagos, eltérő hisztogenezisű daganatok előfordulásáról. Pedig egy második, esetenként malignus daganat jelentősen befolyásolhatja a beteg életkilátásait, illetve az onkológus által megtervezett kezelési stratégiát. A jelen tanulmányban a PTE, ÁOK, Patológiai Intézetében és a BMK Patológiai Osztályán 1991 és 2004 májusa között diagnosztizált és a BMK Onkológiai osztályán valamint a PTE, ÁOK, Onkoterápiás Intézetében gondozásba vett, illetve kezelt GIST eseteket vizsgáltuk meg a második tumor kialakulása, és ennek a kezelésre gyakorolt hatása szempontjából, valamint áttekinítettük a rendelkezésre álló irodalmi adatokat is.

Betegek és módszerek

43 hisztológiai és immunhisztokémiai módszerekkel igazolt GIST-es beteg klinikai és patológiai adatait elemeztük, különös tekintettel a második tumor előfordulására. A 43 esetből 7-ben észleltük szinkron vagy metakron második daganat előfordulását. A hét beteg klinikai történetét röviden az alábbiakban foglaltuk össze.

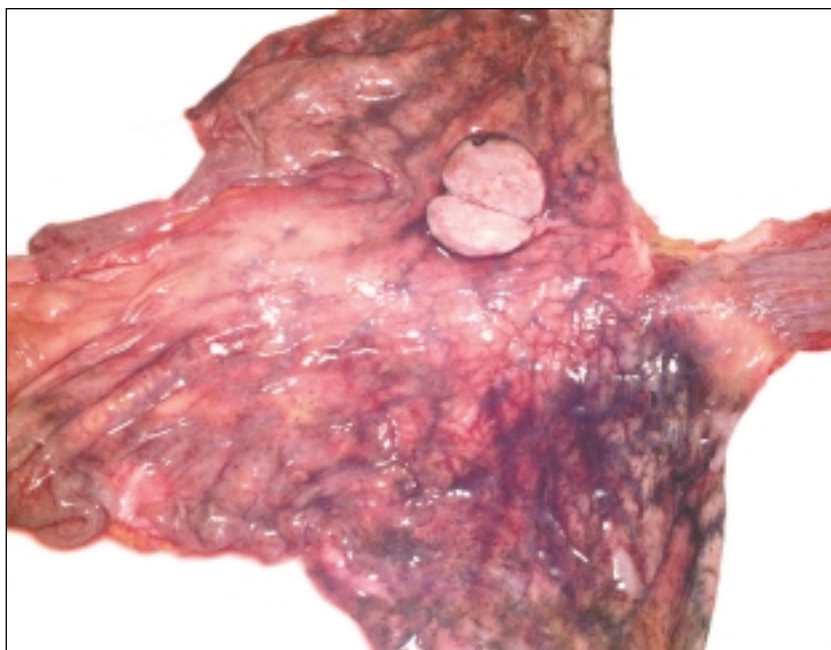
1. eset

75 éves férfi, aki három éve szenvedett krónikus limfocitás leukémiában (CLL). Betegsége RAI II-es stádiumú, hisztológiai, citológiai és immunfenotipizálással bizonyított nyirokcsomó- és csontvelői érintettséggel. Legutolsó kórházi felvételére gyengeség, láz, nehézlégzés miatt került sor. A klinikai vizsgálatok minden tüdőlebenyt érintő gyulladást igazoltak. Két hetes ápolás után légzési elégtelenség tünetei mellett exitált. Az autopszia az alapbetegség csontvelői, máj-, lépmanifestációját, és Pneumocystis pneumoniaét igazolt. Boncolási mellékleteként a gyomorfalban egy 40 mm legnagyobb átmérőjű, felszínes ulcerációt mutató, *c-kit*-(CD117) pozitív orsósejtes stromális tumor került felismerésre (1. ábra).

2. eset

70 éves férfi beteg. 24 éve peptikus fekély miatt Billroth II szerinti gyomorreszekció történt. Hat éve a gyomor és a nyelőcső endoszkópos vizsgálata kapcsán csongasztritisz és egy polip került leírásra. A biopsziás minták krónikus atrofias gasztritiszt és *in situ* adenokarcinómát igazoltak, mely utóbbi eltávolításra került. Egy éve kontroll gasztroszkópia során krónikus atrofias gyulladás és intesztinális metaplázia mutatkozott. Most ismételt gasztroszkópos vizsgálat kapcsán derült fény a többszörösen operált gyomorban egy intramurális daganatra. Teljes gyomoreltávolítás történt. A reszekátumban egy 55 mm-es, orsósejtes, *c-kit*-pozitív GIST igazolódott (2. ábra).

1. ábra.
4 cm-es submucosus
daganat a gyomorban
az 1. esetből



3. eset

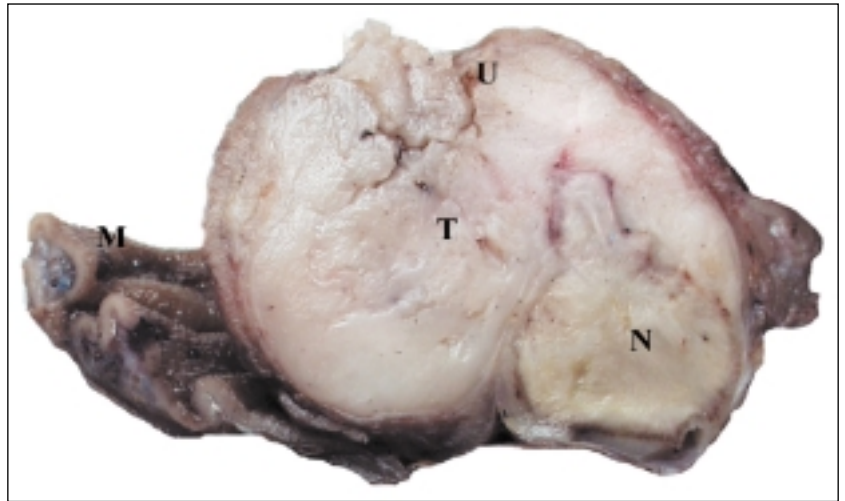
78 éves férfi beteg. A hasi panaszok miatt történt kivizsgálás során szigmbéldaganata igazolódott. A műtét közben a jejunumban egy 25 mm-es daganatot észlelt a sebész, melyet a vastagbél-daganattal együttesen eltávolított. A reszekátum patológiai vizsgálata pT3, N0, M0 stádiumú vastagbél-adenokarcinóma mellett egy szinkron, orsósejtes, c-kit-pozitív vékonybél stromális tumort igazolt (3a.b. ábra). A beteg a vastagbél-daganatára Mayo szerint kemoterápiás kezelést kapott.

4. eset

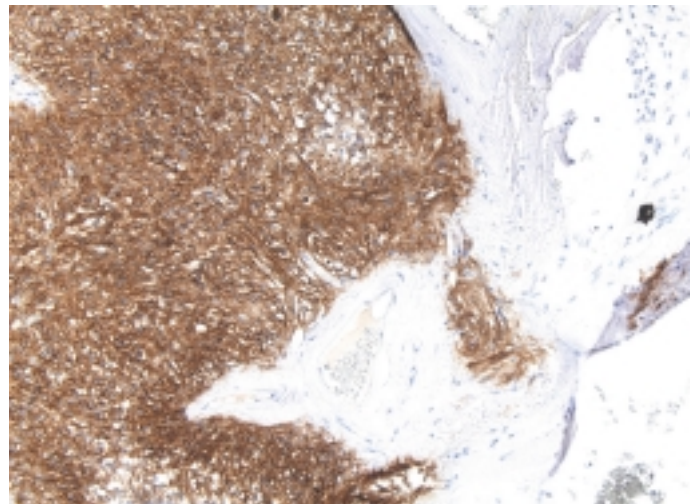
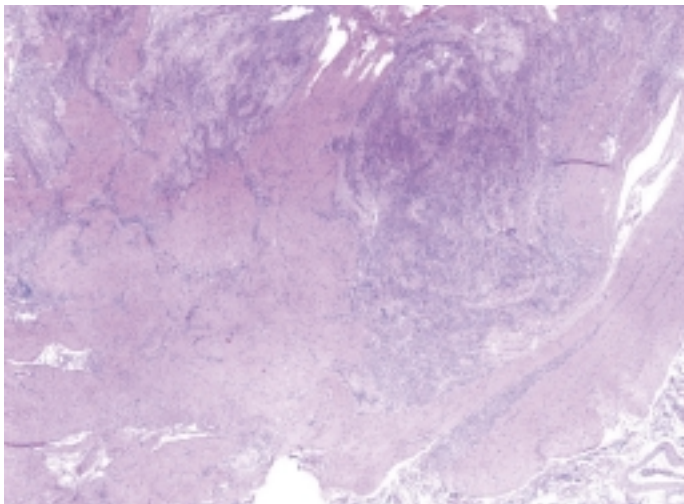
51 éves nőbeteg. 11 éve leiomyoma miatti méheltávolítás, paraganglioma miatt adrenalektómia, majd 2002-ben a duodenumot is infiltráló hasnyálmirigy-daganat miatt Whipple műtét történt. A reszekált daganat histológiai diagnózisa karcinoid tumor volt. 5 hónappal később májmetasztázisok miatt laparotómia, és az áttétek excíziója történt. Mellékletként a gyomorban egy 10 mm-es, intramurális

daganatot tapintott a sebész. Az eltávolított májrészekben részben pankréász-karcinoid májmetasztázisa, részben egy kavernózus hemangióma, a gyomorból származó szövetben pedig egy orsósejtes, c-kit-pozitív GIST mutatkozott (4ab. ábra).

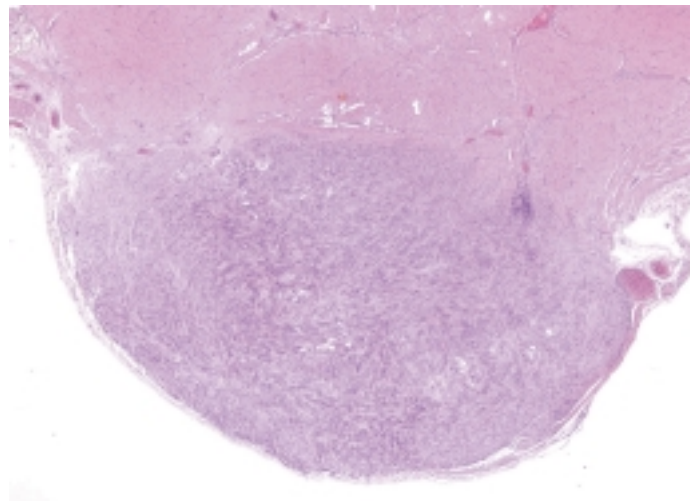
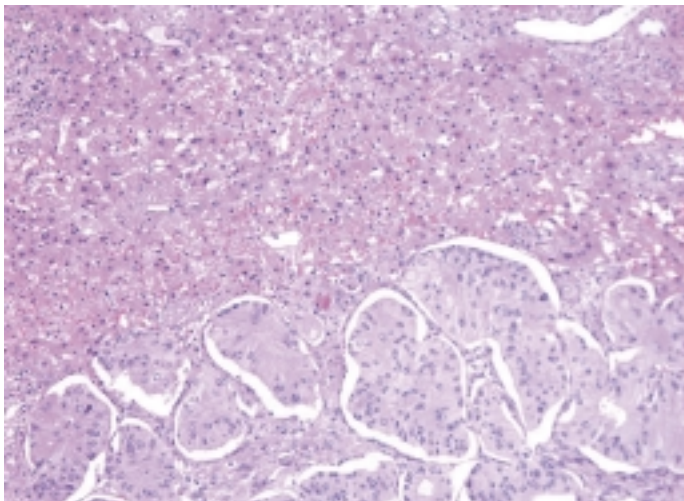
2. ábra. 5,5 cm-es, részben velős (T), részben nekrotikus (N) daganat ulcerációval (U), vérvéses mukózával (M)



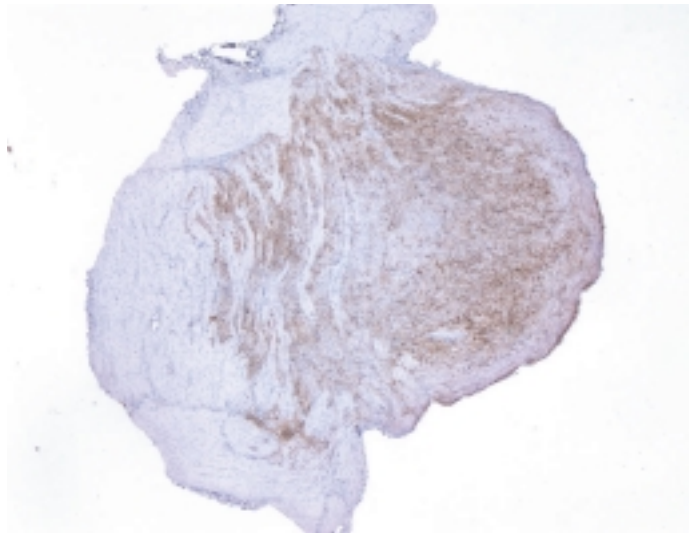
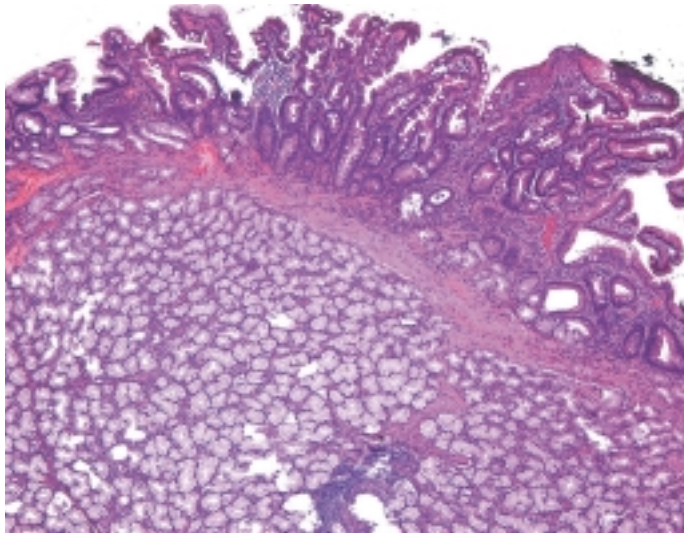
3. ábra. Infiltratív, jejunális, orsósejtes GIST a 3. esetből. a: A kékes árnyalatú (bazofil) daganatszövet a rózsaszín (eozinofil) simaizomállományt infiltrálja. HE, 100x. b: A c-kit-pozitív (barna festődésű) daganatszövet jól megfigyelhető.



4. ábra. a: A 4. esetünkből származó hasnyálmirigy-karcinoid májmetasztázisa (a tumorszövet a kép alsó felén) b: a gyomorban megtalált 10 mm-es stromális tumor (kék szín, bazofil festődés) illetve a simaizomfal (rózsaszínű, eozinofil festődés). HE, 100x és 20x-os nagyítások.



5. ábra. a: A 6. eset duodenális Brunner-mirigy-adenómája (HE, 100x-os nagyítás), b: A jejunális, c-kit-pozitív (barna szín), infiltratíván terjedő GIST (c-kit festés, 20x nagyítás) látható.



5. eset

A 68 éves férfi betegnél fogyás, étvágytalanság miatt végzett vizsgálatok szigmabél-neopláziát igazoltak. Laparotómia során a vastagbél-daganat mellett egy 100 mm átmérőjű, a jejunum falából kiinduló tumort is észlelt a sebész. A hisztopatológiai vizsgálat pT2, N0, M0 stádiumú vastagbél-adenokarcinómát, illetve egy jejunális, orsósejtes, c-kit-pozitív stromális tumort igazolt. 8 hónappal később a hasi UH és CT májjáttéteket mutatott. Sikertelen tübiopszia után laparoszkópos metasztázis-eltávolítás történt. A hisztopatológiai vizsgálat a c-kit pozitív stromális tumor metasztázisait igazolta. A beteg Glivec-kezelésben részesül.

6. eset

55 éves nő, hét hónappal részleges duodenális polipektómia után. A reziduális daganat teljes eltávolítása céljából nyílt műtét történt, melynek során a sebész a jejunumban egy 5 mm-es, intramurális daganatot is észlelt. A hisztológiai vizsgálat duodenális Brunner-mirigy-adenómát, és jejunális, orsósejtes, c-kit-pozitív GIST-et igazolt (5b. ábra).

7. eset

68 éves férfi beteg, akinek régóta ismert volt neurofibromatózisa. Fél évvel korábban sebészi laparotómia során multiplex, subserosalis vékonybél-daganatokat észleltek. Ezek közül egy 9 mm-es eltávolításra került. A szövettani vizsgálat infiltratíván terjedő, orsósejtes, mitotikus aktivitást nem mutató, c-kit-pozitív, VLR stromális tumort igazolt. 4 hónappal később változatlan panaszok miatt ismételt kivizsgálás történt, amely során a leszálló vastagbél daganata igazolódott. A bal hemikolektómiás preparátumban egy 23 mm-es, kifehéyesedő daganat mutatkozott, amely pT3, N1, M1 stádiumú, peritoneális metasztázist adó adenokarcinómának bizonyult a vizsgálat során. Mindemellett két típusos neurofibroma is eltávolításra került a hasfal bőréből. A beteg posztoperatív radioterápiában (45 Gy) illetve kemoterápiában (FOLFIRI) részesült.

Eredmények

A 43 stromális tumor között 20 gyomor- (47%), 18 vékonybél- (42%), egy vastagbél- (2%), és négy extragasztrointesztinális (9%) kiindulású daganatot találtunk a PTE ÁOK Pathológiai Intézet archívumában 1991-től 2004-ig. Az átlagéletkor 63 év volt (23-95 év). A férfi/nő arány 23/20, azaz 53%/47%. A 43 esetből 9-ben észleltünk metasztatikus betegséget, többségében májjáttétek formájában (egy eset több régiót érintő multiplex daganat volt), és 7-ben alakult ki vagy metakron (két eset), vagy szinkron (öt eset), eltérő hisztogenezisű daganat (1. táblázat). A daganatokat a széleskörű patológiai konszenzuson alapuló, 2002-ben Fletcher által publikált, a mitotikus aktivitás (mitózisok száma/50 400x-os nagyítású látótér) és a daganatméret (legnagyobb átmérő), mint két legfontosabb prognosztikus paraméter segítségével megalkotott kockázatbecslési táblázat alapján négy rizikócsoportra osztottuk: nagyon alacsony (very low risk, VLR), alacsony

1. táblázat.

Kettős tumoros eseteink

Beteg	Hely	Rizikó	Második tumor	Szinkronitás
1.	gyomor	LR	CLL	S
2.	gyomor	HR	In situ gyomorkarcinóma	M
3.	vékonybél	IR	CRC	S
4.	gyomor	VLR	Pankreáskarcinoid	S
5.	vékonybél	HR	CRC	S
6.	vékonybél	VLR	Brunner-mirigy-adenóma	S
7.	vékonybél	VLR	CRC, NFI	M*

VLR: very low risk, LR: low risk, IR: intermediate risk, HR: high risk daganat, CLL: krónikus limfocitás leukémia, CRC: kolorektális adenokarcinóma, NFI: I. típusú neurofibromatózis, S: szinkron, M: metakron előfordulású második daganat, M*: metakron a CRC és a GIST vonatkozásában.

(low risk, LR), közepes (intermediate risk, IR), és magas (high risk, HR) kockázatú daganatok (2. táblázat) (12). A kiválasztott 7 esetből 3 gyomor-, 4 vékonybél-eredetű volt, a férfi/nő arány 5/2-nek bizonyult. A rizikócsoporthoz alapján 2 HR, 1 IR, 1 LR és 3 VLR daganatot találtunk. A GIST-ekhez társuló szekunder neopláziák sorrendben CLL (1-es eset), *in situ* gyomorrák (2-es eset), kolorektális adenokarcinóma (3-as, 5-ös, 7-es esetek), hasnyálmirigy-karcinoid és kavernózus hemangioma (4-es eset), és Brunner-mirigy-adenoma voltak. A 7-ből 5-ben szinkron, 2-ben metakron jellegű volt a daganattársulás. A legfontosabb adatokat táblázatban foglaljuk össze (1. táblázat).

Megbeszélés

A stromális daganatok ritkák, előfordulásuk a hámeredetű neoplazmákhoz képest elenyésző. A GI mezenhimális daganatai közül azonban messze a leggyakoribbak, és kellő számban fordulnak, illetve fordultak elő ahhoz, hogy az Imatinib bevezetése előtti időszakban jelentős terápiás kihívást jelentsenek az onkológus számára (10). Az első magyar eset 1992-ben „plexosarcoma” néven került közlésre (32). Később az elnevezés gasztraintesztinális autonóm idegrendszeri tumorra (GANT) módosult, bonyolítva ezzel még nevezéktani szempontból is az akkoriban egyébként sem egyszerű differenciáldiagnosztikát (16). Annak ellenére, hogy ma már diagnosztikus problémát ritkán jelent a daganat, a kórlefolyás még mindig nehezen megjósolható. Az irodalom sok prediktív faktort ismer, de önállóan egy sem képes teljes biztonsággal a várható biológiai viselkedést előrejelezni. Tapasztalataink szerint a legjobban használható prediktív rendszer egy kétparaméteres kockázatbecslő rendszer (tumornagyság és mitózisszám kombinációja), amely egy konszenzus eredménye (12).

Bár a stromális tumorok incidenciájára vonatkozó pontos adat (sem nemzetközi, sem hazai) nem áll rendelkezésre, egyes becslések szerint az USA-ban 3-500, mások szerint 5-6000 eset fordul elő évente (12). Az irodalmi adatok szerint a stromális tumor megközelítőleg azonos számban fordul elő férfiakban és nőkben (36). Ez az arány a vizsgált 43 eset tekintetében hasonló (23/20, azaz 53%/47%) volt. Érdekes azonban, hogy jelentős eltérés látható a gyomor/vékonybél lokalizáció tekintetében az eddig tanulmányokhoz képest. A publikált beteganyagokban a legtöbb GIST gyomoreredetű (több dolgozatban az összes eset 2/3-a), melyhez képest a vékonybél-kiindulású GIST-ek száma alacsony (18, 24, 36). A jelen tanulmányban közel annyi vékonybél eredetű tumort regisztráltunk, mint gyomoreredetűt (18/20 eset). Ez általában nagyobb kockázatúvá teszi a betegséget, legalábbis a jelen vizsgálati anyagban, hiszen a vékonybél stromális daganatai általában rosszabb prognózisúak a gyomor GIST-eknél (36).

Érdekes, hogy a számos, részben terápiával, részben diagnosztikával, illetve prognosztikával foglalkozó tanulmány mellett ritka a stromális tumorok mellé társuló egyéb másodlagos daga-

tok kérdését feltáró munka. Ezek döntő többsége esettanulmány. A jelen beteganyagban kifejezetten magasnak találtuk a GIST mellett másodlagosan kialakuló daganatok arányát (7/43 eset, 16%), amelyből 6 malignusnak bizonyult. Sajnos nagyobb esetszámon végzett hazai vagy nemzetközi elemzés a GIST mellett előforduló másodlagos daganatokról nincs, így irodalmi adatok híján eredményeinket összehasonlítani nem tudjuk. Láttuk, hogy első esetünkben a GIST egy CLL-hez társult. Krónikus limfocitás leukémia mellett a másodlagos daganat kialakulása nem ritka (25). Ez a csökkent immunvédekezéssel hozható összefüggésbe. GIST és más limfóma (Burkitt, MALT) szinkron előfordulása is jól ismert, azonban CLL és GIST társulását tudomásunk szerint még nem publikálták az angol és magyar nyelvű irodalomban (5, 21). Második esetünk *in situ* gyomor-adenokarcinóma és stromális tumor metakron előfordulását mutatta. Hasonló esetek ismertek: kollíziós, szinkron gyomor-GIST és -adenokarcinóma együttesét, szinkron omentális GIST és gyomor adenokarcinóma együttesét, valamint gyomor-GIST, -adenokarcinóma és epehólyag-adenokarcinóma triplex tumorát írták le Tajvani, japán és kínai szerzők (8, 23, 27). Ismert limfóma és GIST, valamint adenoma és GIST együttese a gyomorban, de francia szerzők ileum-GIST és vesesejtes karcinóma szinkron esetét is leírták már (1, 3, 30). Mindezek genetikai háttere tisztázatlan, együttes előfordulásuk lehet pusztán véletlen is, bár a gyomorrákok és a GIST ismétlődő társulása felveti, legalábbis részben, a közös patogenetikai tényezőt.

Ismétlődő volt a kolorektális adenokarcinóma és a stromális tumor szinkron előfordulása is a 3-as, 5-ös és 7-es esetben egyaránt, amely a fentiekhez hasonló módon felvethet egy részben közös kórokat. A stromális tumor és a kolorektális adenokarcinóma többszörös együttes előfordulása nemcsak az esetlegesen közös patogenetikai okokra utalhat, hanem differenciáldiagnosztikai (melyik tumor az áttétet adó) és terápiás következményekkel is járhat, hiszen mindkét betegség olyan malignus daganat, amely GI-eredetű lévén, legfőképpen hematogén májmetasztázisokat adhat. Az alkalmazott kemoterápia azonban a két daganat esetén teljes mértékben eltérő. A 3. és a 7. esetben a GIST IR, illetve VLR, áttéteket nem adó variáns volt, így a kezelés fő iránya a kolorektális adenokarcinóma volt. 5-ös esetünkben azonban

2. táblázat.
A stromális tumorok dignitását meghatározó rizikócsoporthoz

Kockázat foka	Méret	Mitózisos száma
Nagyon alacsony (VLR)	<2 cm	<5/50 HPF
Alacsony (LR)	2-5 cm	<5/50 HPF
Közepes (IR)	<5 cm 5-10 cm	6-10/50 HPF <5/50 HPF
Magas (HR)	>5 cm >10 cm bármely méret	> 5/50 HPF bármilyen mitotikus aktivitás >10/50 HPF

A konszenzuson alapuló, a metasztázisok és a recidíva kockázatát megbecsülő rendszer két, igen könnyen meghatározható prognosztikus faktor (tumornagyság és mitózisszám) segítségével történik.

nem a vastagbélrák, hanem a HR GIST adta a metasztázisokat, amely egyértelmű indikációja volt az Imatinib-kezelésnek.

A 7. esetben a GIST és a kolorektális adenokarcinóma mellett multiplex neurofibromák igazolódtak. A klinikum egyértelműen neurofibromatózisra, mint alapbetegségre utalt. Neurofibromatózis mellett a szoliter vagy multiplex stromális tumor jelenléte nem ismeretlen, sőt egyéb lágyrész- vagy neuroendokrin daganatok társulása sem ritka (4, 19, 29, 33, 39). Mindemellett malignus epiteliális kolorektális daganat szinkron módon, hasonlóan a 7. esetünkhöz, társulhat Recklinghausen-betegség mellett kialakult stromális tumorhoz (26). GIST nemcsak 1-es típusú neurofibromatózis, hanem más familiáris, multiplex tumorszindróma mellett is előfordulhat. Ezt 2002-ben Carney a róla elnevezett szindrómától eltérő, új, autoszomális domináns öröklésmentű betegségként írta le (6). Ennek lényege a stromális tumor és paraganglióma együttes előfordulása. Ez utóbbi daganat a 4. esetünkben is előfordult mellékvese-lokalizációban, évekkal a karcinoid tumor és a GIST kialakulása előtt. Familiáris halmozódásra utaló klinikai adattal azonban esetünkben nem rendelkezünk. A fentiek kivül ismert MEN-1 (multiplex endokrin neoplázia) és GIST együttes előfordulása is (28).

Érdekes az a tény, hogy a 7 egyéb tumoral társuló GIST közül 4 egyértelműen sebészi melléklet volt, amely a gondos sebészi intraoperatív hasüregi kontroll jelentőségére hívja fel a figyelmet. Miután a stromális tumorok nagy része tüneteket okoz, és így kerül felismerésre, a viszonylag nagy számú klinikai tüneteket nem okozó, sebészi vagy autopsziás mellékletként talált esetek arra engednek következtetni, hogy a GIST gyakrabban fordul elő, és így gyakrabban is társulhat egyéb más hisztogenezisű daganatokkal, mint ahogy azt a szimptomatikus esetek előfordulása kapcsán becsüljük.

Irodalom

- Al-Brahim N, Radhi J, Gately J. Synchronous epithelioid stromal tumour and lipoma in the stomach. *Can J Gastroenterol* 17:374-375, 2003
- Amin MB, Ma CK, Linden MD, et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 100:428-432, 1993
- Antonini C, Forgiarini O, Chiara A, et al. Stromal tumor of the ileum (GIST) at the same time as a renal carcinoma. Description of a case and review of the literature. *Pathologica* 90:160-164, 1998
- Artaza T, Garcia JF, Gonzalez C, et al. Simultaneous involvement of the jejunum and the colon by type-1 neurofibromatosis. *Scand J Gastroenterol* 34:331-334, 1999
- Au WY, Wong WM, Khoo US, Liang R. Challenging and unusual cases: Case 2. Concurrent gastrointestinal stromal tumor and Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol* 21:1417-1418, 2003
- Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 108:132-913, 2002
- Carillo R, Candia A, Rodriguez-Peralto JL, et al. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumours. *Hum Pathol* 28:160-165, 1997

- Chen JH, Chen CC, Tzeng LM, et al. Resection of triple synchronous tumors – gastric adenocarcinoma, gallbladder adenocarcinoma and stromal tumor of the stomach. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 64:655-660, 2001
- Cooper PN, Quirke BM, Hardy GJ, et al. A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 16:163-170, 1992
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Engl J Med* 347:472-480, 2002
- Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, et al. Kit mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest* 78:1633-1636, 1998
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 33:459-465, 2002
- Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 103:41-47, 1995
- Franquemont DW, Frierson HF, Jr. Proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity and prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 8:473-477, 1995
- Herrera GA, Moraes HP, Grizzle WE, et al. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). *Dig Dis Sci* 29:275-284, 1984
- Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumours. "Plexosarcomas". *Arch Pathol Lab Med* 113:846-853, 1989
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577-580, 1998
- Hurlimann J, Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumours: an immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology* 19:311-320, 1991
- Ishida T, Wada I, Horiuchi H, et al. Multiple small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in association with neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen's disease). *Pathol Int* 46:689-695, 1996
- Joensuu H, Robergs PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Brief report: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI-571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 344:1052-1056, 2001
- Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J, Katelaris P. Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a Helicobacter pylori-infected stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 17:1033-1036, 2002
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 152:1259-1269, 1998
- Liu SW, Chen GH, Hsieh PP. Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 35:332-334, 2002
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438:1-12, 2001
- Molica S, Alberti A. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: analysis of incidence as a function of the length of follow-up. *Haematologica* 74:481-485, 1989
- Nakamura Y, Munemura C, Yashima K, et al. A case of von Recklinghausen disease accompanied with duodenal gastrointestinal stromal tumor and carcinoma in adenoma of the sigmoid colon. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 99:1339-1344, 2002
- Nakaya I, Iwata Y, Abe T, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor originating in the lesser omentum, complicated by rapidly progressive glomerulonephritis and gastric carcinoma. *Intern Med* 43:102-105, 2004
- Papillon E, Rolachon A, Calender A, et al. A malignant gastrointestinal stromal tumour in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13:207-211, 2001

29. Rizzo S, Bonomo S, Moser A, et al. Bilateral pheochromocytoma associated with duodeno-jejunal GIST in patient with von Recklinghausen disease: report of a clinical case. *Chir Ital* 53:243-246, 2001
30. Rothlin M, Schob O. Laparoscopic wedge resection for benign gastric tumors. *Surg Endosc* 15:893-895, 2001
31. Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, et al. Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: A multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* 29:791-800, 1998
32. Sági Z, Csanaky G, Kálmán E. A gyomor plexosarcomája. Esetismertetés immunhisztokémiai, DNS-tartalom és elektronmikroszkópos vizsgálatokkal. *Magyar Onkológia* 36:31-36, 1992
33. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 15:229-232, 1984
34. Tornóczky T, Kálmán E, Hegedus G, et al. High mitotic index associated with poor prognosis in gastrointestinal autonomic nerve tumour. *Histopathology* 35:121-128, 1999
35. Tornóczky T, Kövér E, Pajor L. Frequent occurrence of low-grade cases among the metastatic gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 56:363-367, 2003
36. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, et al. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 69:947-955, 1992
37. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358:1421-1423, 2001
38. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, De Laet MH, et al. CD34+ cells in human intestine are fibroblasts adjacent to, but distinct from interstitial cells of Cajal. *Lab Invest* 79:59-65, 1999
39. Walsh NM, Bodurtha A. Auerbach's myenteric plexus. A possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med* 114:522-525, 1990