

MUDr. Ondřej Daum

**DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA
VŘETENOBUNĚČNÝCH LÉZÍ TRÁVICÍHO TRAKTU**

**DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF SPINDLE CELL
LESIONS OF THE DIGESTIVE TRACT**

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
Šiklův ústav patologie FN a LF UK
Plzeň, 2006**

Dizertační práce byla zpracována v rámci kombinované formy postgraduálního studia na Šiklově ústavu patologie FN a LF UK v Plzni v letech 2004-2006.

Doktorand: **MUDr. Ondřej Daum**

Školitel: **Doc. MUDr. Ondřej Hes, PhD.**

docent Lékařské fakulty UK, Šiklův ústav patologie FN a LF UK v Plzni

Oponenti: **Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.**

přednosta Ústavu patologie FN Královské Vinohrady a 3. LF UK v Praze

Doc. MUDr. Jiří Ehrmann, PhD.

docent Lékařské fakulty UP, Ústav patologie FN a LF UP v Olomouci

Doc. MUDr. Josef K. Zámečník, PhD.

docent Lékařské fakulty UK, Ústav patologie FN Motol a 2. LF UK v Praze

Stanoviska k dizertaci vypracovala Lékařská fakulta UK v Plzni.

Autoreferát byl odeslán dne

Obhajoba se koná dne 2007 v hod. před komisí pro
obhajoby doktorských dizertací v oboru patologická anatomie

v.....

S dizertační prací je možné se seznámit na děkanátu LF UK v Plzni v Husově ulici, č.p. 13.

Prof. MUDr. Michal Michal
předseda oborové rady

Obsah:

1. Úvod.....	4
1.1. Úvod.....	4
1.2. Introduction.....	5
2. Cíle dizertační práce.....	8
3. Materiál a metodika.....	9
4. Výsledky s uvedením nových poznatků a závěrů pro realizaci a další rozvoj vědní disciplíny.....	10
4.1. Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: Molecular genetic and histological analysis of 60 cases of gastric GISTs.....	10
4.1.1. Souhrn.....	10
4.1.2. Summary.....	11
4.2. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation.....	11
4.2.1. Souhrn.....	11
4.2.2. Summary.....	12
4.3. Gastrointestinální stromální tumor: současný pohled.....	13
4.3.1. Souhrn.....	13
4.3.2. Summary.....	14
4.4. Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series.....	15
4.4.1. Souhrn.....	15
4.4.2. Summary.....	16
4.5. Reactive nodular fibrous pseudotumors of the gastrointestinal tract: report of 8 cases.....	17

4.5.1. Souhrn.....	17
4.5.2. Summary.....	18
5. Ohlas autorových publikací k danému tématu.....	19
5.1. Citace.....	19
5.2. Ocenění.....	21
6. Seznam všech autorových publikací.....	22
7. Přehled použité literatury.....	23

1. Úvod

1.1. Úvod

Vřetenobuněčné léze trávicího traktu představují závažný diferenciatně diagnostický problém, protože představují širokou skupinu reaktivních nenádorových, benigních nádorových i maligních nádorových afekcí s mnohdy téměř identickým histologickým obrazem, avšak odlišnou histogenezi, prognózou a hlavně terapeutickými implikacemi.

Tato dizertační práce je souborem autorových publikací pojednávajících o těchto lézích. Jde o pět publikací v odborných časopisech, z toho čtyři v zahraničních časopisech, ve dvou případech s impact factorem.

Nejdůležitější a zároveň nejčastější jednotkou této skupiny je gastrointestinální stromální tumor (GIST). Nutnost jeho odlišení od benigních lézí spočívá ve faktu, že prakticky všechny tyto nádory musí být považovány za potenciálně maligní. Na druhou stranu, odlišení od leiomyosarkomu, maligního nádoru histologicky velmi napodobujícího GIST, je důležité z důvodu možnosti terapeutického ovlivnění GISTu moderními specifickými inhibitory receptorových tyrosinkináz, jejichž dysregulace je pokládána za klíčovou v onkogenezi tohoto nádoru (imatinib mesylát, sunitinib maleát). Autorovy publikace podávají jednak souhrn současných znalostí o GISTu, dále nově uvádějí extragastrointestinální stromální tumor hlavy pankreatu do klinické diferenciatní diagnózy nádorů tohoto orgánu, a konečně představují potenciální histologické a imunohistochemické markery různých typů onkogenních mutací v GISTu, jejichž používání může časově i finančně zefektivnit molekulárně genetické vyšetření tohoto tumoru.

Druhou studovanou lézí je Vaňkův tumor (inflammatorní fibroidní polyp), dosud považovaný za nenádorovou reaktivní proliferaci, jejíž diferenciatní diagnostika je shrnuta v komentované práci. Práce se také zabývá existencí dvou morfologických typů Vaňkova tumoru, které mohou být, v souladu s histologickými, ultrastrukturálními a

imunohistochemickými znaky proliferujících buněk, interpretovány jako dvě zcela odlišné léze tradičně souhrnně označované jako inflammatorní fibroidní polyp, nebo jako různé vývojové fáze jediné entity.

Třetí vřetenobuněčnou afekcí studovanou autorem je reaktivní nodulární fibrózní pseudotumor (RNFP), přičemž komentovaná práce, ve světové literatuře druhá v pořadí pojednávající o RNFP, rozšířila známé spektrum vzhledu této léze, a to zejména o variace intercelulárního stromatu, které mohou napodobovat jiné intraabdominální vřetenobuněčné proliferace, zejména nodulární fasciitidu či kalcifikující fibrózní pseudotumor. Dále byla významným novým nálezem exprese cytokeratinů o nízké molekulární hmotnosti, která by mohla svědčit pro původ této léze z multipotentních subserózních buněk.

Klíčová slova: vřetenobuněčné léze, GIST, stromální tumor, Vaňkův tumor, inflammatorní fibroidní polyp, reaktivní nodulární fibrózní pseudotumor, RNFP, histologie, ultrastruktura, imunohistochemie, molekulární genetik.

1.2. Introduction

Spindle cell lesions represent an important differential diagnostic problem due to the wide spectrum of reactive non-neoplastic, benign neoplastic, and malignant neoplastic affections that may present with virtually identical spindle cell histological pattern despite significant differences in histogenesis, prognosis, and therapeutic implications.

The dissertation paper is a set of author's journal articles with respect to the differential diagnostics of spindle cell lesions of the digestive tract. The set includes five journal articles, four of them published abroad, two of them in journal with impact factor.

The most important and most frequent entity of this category is gastrointestinal stromal tumor (GIST). The potential malignancy of all cases of this neoplasm makes its differentiation from benign lesions necessary. On the other hand, differentiating between GIST and its frequent mimic, leiomyosarcoma, is important because of the possibility of treatment of GIST by novel specific inhibitors of receptor tyrosine-kinases that are targets of oncogenic dysregulation (imatinib mesylate, sunitinib malate). Author's journal articles summarize current concepts of probable oncogenesis, differential diagnostics, and prognostic and therapeutic prediction. Besides that, the articles suggest extragastrointestinal stromal tumor of the pancreas as a novel entity in the clinical differential diagnosis of pancreatic tumors, and offer some histological and immunohistochemical markers of different oncogenic mutations in GISTs that may make their molecular genetic investigation less time and money consuming.

The second studied lesion is Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp) which is regarded as a reactive non-neoplastic proliferation of spindle cells. The paper not only summarizes the differential diagnosis of this peculiar lesion, but also highlights the fact of existence of two histological variants of Vanek's tumor that may, regarding histological, ultrastructural and immunohistochemical features of proliferating cells, be interpreted either as two different lesions traditionally being designated as inflammatory fibroid polyp, or as different evolutionary stages of the only one entity.

The third spindle cell lesion which is the subject of the paper is reactive nodular fibrous pseudotumor (RNFP). The author's journal article, being the second report on this topic in the world literature, widened the known histological spectrum of RNFP, mainly regarding the variations of intercellular stroma, which may closely mimic other intra-abdominal spindle cell proliferations, namely nodular fasciitis or calcifying fibrous pseudotumor. Furthermore, the newly recognized immunoexpression of low molecular weight

cytokeratins in the cells of RNFP suggests the possibility that this lesion is related to a proliferation of multipotential subserosal cells.

Key words: spindle cell, GIST, stromal tumor, Vanek's tumor, inflammatory fibroid polyp, reactive nodular fibrous pseudotumor, RNFP, histology, ultrastructure, immunohistochemistry, molecular genetics.

2. Cíle dizertační práce

Cílem publikovaných prací bylo nalezení diferenciatně diagnostických histologických, imunohistochemických, ultrastrukturálních a molekulárně genetických znaků, které by dovolily správně klasifikovat vybrané jednotky spadající do spektra vřetenobuněčných lézí trávicího traktu. Dále bylo upozorněno na variabilitu těchto jednotek a případně i předloženy hypotézy, které tuto variabilitu vysvětlují. V problematice gastrointestinálního stromálního tumoru byly hledány i znaky umožňující odlišení variant způsobených různými onkogenními mutacemi, což může mít důsledky i pro stanovení adekvátní terapie.

3. Materiál a metodika

Hlavním zdrojem materiálu pro studium vřetenobuněčných lézí trávicího traktu byl archiv bioptického materiálu Šiklova ústavu patologie FN a LF UK v Plzni a konzultační Registr nádorů přednosta Šiklova ústavu patologie Prof. Michala Michala. Použit byl nejen vlastní archivní materiál, ale i případy zaslané z jiných patologických ústavů v České republice a ze zahraničí (Japonsko, SRN, Slovenská republika).

Materiál byl fixován ve 4% formaldehydu a zpracován standardní metodikou. Řezy z parafinových bločků byly obarveny základními histologickými barvivy a některými vybranými histochemickými a imunohistochemickými metodami, jak je blíže uvedeno v souhrnech jednotlivých publikací. Vizualizace primárních protilátek byla provedena za použití supersensitivního streptavidin-biotin-peroxidázového detekčního systému (Biogenex, San Ramon, CA).

Materiál pro elektronovou mikroskopii byl fixován v glutaraldehydu a rutinně zpracován.

Izolace DNA pro molekulárně genetická vyšetření byla provedena z 10 μm řezů formalínem fixované, v parafínu zalité tkáně pomocí DNeasy Tissue Kit (QIAGEN, Hilden, Germany). Po amplifikaci fragmentů DNA pomocí PCR byla provedena analýza mutací heteroduplexní analýzou při gelové elektroforéze s teplotním gradientem (TGGE) (Biometra, Goettingen, Germany) a sekvenací na automatickém sekvenátoru ABI Prism 3100 Avant (PE/Applied Biosystems), jak je uvedeno v metodické části jednotlivých publikací.

4. Výsledky s uvedením nových poznatků a závěrů pro realizaci a další rozvoj vědní disciplíny

4.1. Daum O., Grossmann P., Vanecek T., Sima R., Mukensnabl P., Michal M. (2006): Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: Molecular genetic and histological analysis of 60 cases of gastric GISTs. Ann. Diagn. Pathol. In Press

4.1.1. Souhrn

Byla provedena analýza vztahu morfologických znaků a přítomnosti mutací genů *KIT* a *PDGFRA* u 60 gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST) žaludku. Soubor zahrnoval nádory pocházející od 27 mužů a 33 žen, průměrný věk byl 63,8 let (rozmezí 12 až 92 let). Pouze jeden z tumorů pocházel od dívky mladší 21 let. Mutace *KIT* genu byly detekovány v 31 případech (51,7%), mutace *PDGFRA* genu v 22 případech (36,7%), zatímco 7 tumorů (11,7%) mělo divoké alely *KIT* a *PDGFRA* genů. Korelace výsledků mutační analýzy s histologickými znaky tumorů prokázala, že přítomnost epiteloidních nádorových buněk a infiltrace nádoru žírnými buňkami jsou nejvýznamější znaky mutace *PDGFRA* genu. Nádorové rhabdoidní buňky a nádorové vícejaderné buňky, které také někteří autoři uvádějí jako typické pro GIST s mutací *PDGFRA* genu, se v našem souboru jevily jako méně specifické markery, a tumor infiltrující lymfocyty a myxoidní stroma jako atributy zcela beze vztahu k mutačnímu profilu GISTu. Zhodnocení histomorfologie GISTu tak umožňuje volbu cílenějšího molekulárně genetického vyšetření a tedy i časnější diagnózu a účelnější využití finančních prostředků.

4.1.2. Summary

In this study, 60 gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach were analyzed to elucidate the possible relation of their morphology to mutation status of *KIT* and *PDGFRA* genes. The patients included 27 men and 33 women with a mean age of 63.8 years (range 12 to 92). Only one tumor occurred before the age of 21 years. *KIT* mutations were detected in 31 cases (51,7%), *PDGFRA* mutations in 22 cases (36,7%), and seven cases (11,7%) were *KIT* and *PDGFRA* wild type. When the mutation status was correlated with histological features of the tumors, epithelioid or mixed epithelioid/spindle cell pattern and mast cell infiltration were found as the most reliable signs of *PDGFRA* mutation. Neoplastic rhabdoid cells and multinucleated giant cells, also previously reported as features of *PDGFRA* mutated GISTs, seemed to be less specific but still helpful markers in our study. Finally, tumor infiltrating lymphocytes and myxoid stroma do not seem to be valuable histological signs.

4.2. Daum O., Klecka J., Ferda J., Treska V., Vanecek T., Sima R., Mukensnabl P., Michal M. (2005): Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of *KIT* gene mutation. *Virchows Arch.* 446, 470-472

4.2.1 Souhrn

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je nejčastější mesenchymální nádor trávicí trubice. Přestože bývá vzácněji popisován i v některých extragastrointestinálních lokalizacích, jako ve žlučníku, močovém měchýři, omentu a mesenteriu, až do konce roku 2003 nebyl popsán molekulárně geneticky prokázaný GIST pankreatu. Tato kazuistika popisuje případ (extra)gastrointestinálního stromálního tumoru, tedy (E)GISTu hlavy pankreatu u 70-leté

ženy. Nádor byl dobře ohraničený, pružný, bílý, s centrální dutinou. Největší rozměr tumoru byl 5 cm. Histologicky byl tvořen především vřetenitými buňkami s relativně četnými perinukleárními vakuolami. Skeinoidní vlákna byla dobře patrná. V centrální části nádoru byla přítomna perivaskulární hyalinizace, myxoidní změny, ložiska nekrózy a cystické degenerace. Mitotický index byl 2 mitózy/50 zorných polí velkého zvětšení (HPF). Nádorové buňky vykazovaly imunoexpresi vimentinu, KIT proteinu a hladkosvalového aktinu. Molekulárně genetické vyšetření tumoru prokázalo delecii 6 bazí v exonu 11 genu c-kit. Podle našeho přesvědčení založeného na vyhledávání literatury v elektronických databázích je toto první případ adekvátně (imunohistochemicky a molekulárně geneticky) diagnostikovaného GISTu klinicky se prezentujícího jako tumor pankreatu.

4.2.2. Summary

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the gut. Although it was occasionally described in some extragastrointestinal sites, such as gallbladder, urinary bladder, omentum and mesentery, there are no reports on its occurrence in the pancreas until the end of 2003. This report describes a gastrointestinal stromal tumor of the pancreatic head in a 70-year-old woman treated by Whipple's hemipancreatoduodenectomy. The tumor was well demarcated, rubbery, white, with central cystic changes. Its greatest diameter was 5 cm. Histologically, it was composed predominantly of spindle cells with occasional perinuclear vacuoles. Skeinoid fibers were readily discernible. Perivascular hyalinization, myxoid changes, necrotic foci and cystic degeneration occurred in central parts of the tumor. Mitotic index was 2 mitoses/50 HPF. The lesion showed immunocytochemical reactivity for vimentin, KIT protein, smooth muscle actin and muscle specific actin. Molecular genetic evaluation revealed deletion of 6 base pairs in exon 11 of c-kit. Finally, the tumor was

diagnosed as GIST of the head of the pancreas. To the best of our knowledge, there have been no other properly documented cases of pancreatic GIST reported in the world literature.

4.3. Daum O., Vaněček T., Šíma R., Michal M. (2006): Gastrointestinální stromální tumor: současný pohled. *Klinická onkologie* 19, 203-211

4.3.1. Souhrn

Gastrointestinální stromální tumor je nejčastější mesenchymální nádor trávicího traktu. V současné době je definovaný jako nádor tvořený vřetenitými a/nebo epiteloidními buňkami, jejichž fenotyp odpovídá diferenciaci v Cajalovy interstitiální buňky. Většinou jsou tyto nádorové buňky pozitivní v imunohistochemickém průkazu KIT proteinu a u téměř všech těchto tumorů lze prokázat mutaci genu *c-kit* nebo *PDGFRA* kódující transmembránové proteiny zařazené do III. třídy receptorových tyrosinkináz. Nejčastěji se gastrointestinální stromální tumor vyskytuje v žaludku, méně často v ostatních částech trávicí trubice, vzácně i v extragastrointestinální lokalizaci, a to v mesenteriu, omentu, retroperitoneu, žlučníku, močovém měchýři, pankreatu a ve vagině. Ve většině případů je možná poměrně spolehlivá diagnóza z konvenčního barvení hematoxylinem a eosinem ve světelné mikroskopii. Pomocnými diagnostickými metodami je imunohistochemický průkaz KIT proteinu (CD117) a průkaz mutace genu *c-kit* nebo *PDGFRA*. Negativita těchto vyšetření však diagnózu nevylučuje. Každý gastrointestinální stromální tumor je třeba považovat za potenciálně maligní. Riziko agresivního chování se v současné době stanovuje na základě mitotického indexu a maximálního rozměru nádoru. Mutační analýza umožňuje predikovat odpověď tumoru na terapii imatinib mesylátem.

4.3.2. Summary

Gastrointestinal stromal tumor is the most frequent mesenchymal tumor of the alimentary tract, currently being defined as a tumor composed of spindle and/or epithelioid cells presumably differentiating towards interstitial cells of Cajal. The majority of these tumors are KIT – immunoreactive and almost all carry mutated c-kit or *PDGFRA* gene encoding two transmembrane class III tyrosinkinases. The most frequent location of gastrointestinal stromal tumor is stomach followed by other sites of gastrointestinal tract. Occasional sites of occurrence are mesenterium, omentum, retroperitoneum, gallbladder, urinary bladder, pancreas and vagina. Light microscopic examination of slides stained with haematoxylin and eosin is highly reliable in most cases. Useful ancillary diagnostic techniques are immunohistochemical investigation with antibodies against KIT protein (CD117) and detection of mutations of either c-kit or *PDGFRA* genes. Nevertheless, negative results do not exclude histologically proven diagnosis. All gastrointestinal stromal tumors should be regarded as potentially malignant with risk of aggressive behavior being determined on the basis of mitotic count and the largest diameter of the tumor. Mutational status of the neoplasm serves as a predictor of therapeutic response to imatinib mesylate.

4.4. Daum O., Hes O., Vanecek T., Benes Z., Sima R., Zamecnik M., Mukensnabl P., Hadravska S., Curik R., Michal M.(2003): Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series. *Ann. Diagn. Pathol.* 7, 337-347

4.4.1. Souhrn

Soubor představuje osmnáct případů Vaňkova tumoru. Mezi pacienty bylo devět mužů a devět žen, jejichž věk se pohyboval v rozmezí 45 až 93 let (průměrný věk 66,2 let). Devět případů bylo klinicky diagnostikováno jako polyp žaludečního antra, pět jako polyp žaludku (blíže neurčeno), jeden polyp byl lokalizován v ileu a tři zbývající v tenkém střevě (blíže neurčeno). Velikost byla známa u třinácti polypů. U těchto se největší rozměr pohyboval od 0,4 do 5 cm (průměr 2,2 cm). Imunohistochemicky byly afekce pozitivní v průkazu vimentinu (18/18) a antigenu CD34 (15/18). Všechny případy negativní v průkazu CD34 také postrádaly koncentrické formace vřetenitých buněk okolo žlázek a cév. Rozdílný imunofenotyp a absence koncentrických formací může být vysvětlena existencí dvou různých lézí běžně společně označovaných jako Vaňkův tumor (inflatorní fibroidní polyp), nebo hypotézou o různých vývojových stádiích jedné entity. V diferenciální diagnóze je třeba odlišit zejména eosinofilní gastroenteritidu, gastrointestinální stromální tumor, inflamatorní pseudotumor, hemangioendoteliom a hemangiopericytom. Narozdíl od gastrointestinálního stromálního tumoru, molekulárně genetické vyšetření neprokázalo substituci, delecii ani inserci v exonech 11 a 9 genu c-kit v žádném z analyzovaných Vaňkových tumorů.

4.4.2. Summary

Eighteen cases of Vanek's tumors are presented. The patients included nine men and nine women between the ages of 45 and 93 years (mean age 66.2 years). Nine cases were clinically diagnosed as polyps of the gastric antrum, five cases as polyps of the stomach (not otherwise specified), one polyp was located in the ileum and the three remaining ones in the small intestine (not otherwise specified). The thirteen polyps with the available information of their size measured from 0.4 to 5 cm in the greatest diameter (mean 2.2 cm). Immunohistochemically, the affections were positive for vimentin (18/18) and CD34 (15/18). All the cases negative for CD34 also lacked concentric onion-skin-like formations of the spindle cells around glands and vessels. The different immunophenotype and the absence of concentric formations could be explained by the existence of two different lesions commonly designated as Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp) or by the hypothesis of various evolutionary stages. In the differential diagnosis it is important to distinguish namely eosinophilic gastroenteritis, gastrointestinal stromal tumor, inflammatory pseudotumor, hemangioendothelioma and hemangiopericytoma. In contrast to gastrointestinal stromal tumors, genetically no substitution, deletion or insertion occurred in c-kit exon 11 in all analyzed samples. Likewise, no deletion or insertion in part of c-kit exon 9 was observed.

4.5. Daum O., Vanecek T., Sima R., Curik R., Zamecnik M., Yamanaka S., Mukensnabl P., Benes Z., Michal M. (2004): Reactive nodular fibrous pseudotumors of the gastrointestinal tract: report of 8 cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 12, 365-374

4.5.1 Souhrn

Studie prezentuje osm případů reaktivního nodulárního fibrózního pseudotumoru gastrointestinálního traktu. Soubor pacientů byl tvořen šesti muži a dvěma ženami, věkové rozmezí bylo 1 - 68 let (průměrný věk 41,5 roku). Pět lézí bylo lokalizováno v tlustém střevě. Z těchto byly dvě v sigmatu, jedna v céku, jedna v appendixu a u jedné nebyla lokalizace v tlustém střevě blíže specifikována. Zbývající tři případy postihovaly tenké střevo. Největší rozměr těchto tumoriformních útvarů se pohyboval v rozmezí 3 až 10 cm (průměr 6,2 cm). Histologicky byly afekce tvořeny hvězdicovitými nebo vřetenitými buňkami připomínajícími fibroblasty v nepravidelném uspořádání nebo tvořícími krátké svazky, uloženými ve stromatu bohatým na kolagen, s řídké disperzními mononukleárními zánětlivými elementy často tvořícími lymfoidní folikly. Imunohistochemicky byly vřetenité a hvězdicovité buňky pozitivní v průkazu vimentinu (7/7), hladkosvalového aktinu (8/8), aktinu specifického pro svalovinu (5/7), cytokeratinů protilátkou AE1/AE3 (6/7) a CAM 5.2 (1/7), a antigenu CD68 (1/7). Žádný případ (0/8) nereagoval s protilátkou proti antigenu CD117 (c-kit). Narozdíl od gastrointestinálního stromálního tumoru také molekulárně genetické vyšetření neprokázalo substituci, delecii ani inserci v exonech 11 a 9 genu c-kit v žádném z analyzovaných reaktivních nodulárních fibrózních pseudotumorů. Elektronmikroskopické vyšetření vřetenitých buněk prokázalo ultrastrukturální znaky myofibroblastů. Vzhledem k výše uvedeným výsledkům histologického, imunohistochemického a elektronmikroskopického vyšetření, zvláště vzhledem k imunoexpresi cytokeratinů o nízké molekulární hmotnosti,

předpokládáme, že jde o proliferaci of multipotentních subserózních buněk spíše než běžných myofibroblastů či fibroblastů.

4.5.2. Summary

Eight cases of reactive nodular fibrous pseudotumor of the gastrointestinal tract are presented. The patients included six men and two women between the ages of 1 and 68 years (mean age 41.5 years). Five of the investigated lesions were located in the large bowel. Of these, two originated in the sigmoid colon, one in the cecum, one in the appendix and one in the large bowel not otherwise specified. The remaining three tumors involved the small intestine. The tumors' size reached from 3 to 10 cm in the greatest diameter (mean 6.2 cm). Histologically, they were composed of stellate or spindle cells resembling fibroblasts arranged haphazardly or in intersecting fascicles, embedded in a collagen-rich stroma with sparse intralesional mononuclear cells frequently arranged in lymphoid aggregates. Immunohistochemically, the affections were positive for vimentin (7/7), smooth muscle actin (8/8), muscle specific actin (5/7), cytokeratins AE1/AE3 (6/7) and CAM 5.2 (1/7), and antigen CD68 (1/7). No case (0/8) reacted positively with antibodies to CD117 (c-kit). Genetically, no substitution, deletion or insertion occurred in exon 11 in all analyzed samples. Likewise, no deletion or insertions in part of exon 9 were observed. Ultrastructurally, the tumor cells revealed features typical of myofibroblasts. According to the morphologic, immunohistochemical and ultrastructural features mentioned above, especially to the positivity of low-molecular weight cytokeratins, we propose this lesion to be related to a proliferation of multipotential subserosal cells rather than ordinary myofibroblasts or fibroblasts.

5. Ohlas autorových publikací k danému tématu

5.1. Citace

5.1.1. Daum O., Klecka J., Ferda J., Treska V., Vanecek T., Sima R., Mukensnabl P., Michal M. (2005): Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation. *Virchows Arch.* 446, 470-472

Cao D. F., Antonescu C., Wong G., et al. (2006): Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFRA mutations. *Mod. Pathol.* 19, 1157-1163

Agaimy A., Wunsch P. H. (2006): 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.* 391, 322-329

Michal M., Vanecek T., Sima R., et al. (2006): Mixed germ cell sex cord-stromal tumors of the testis and ovary. Morphological, immunohistochemical, and molecular genetic study of seven cases. *Virchows Arch.* 448, 612-622

Miettinen M., Lasota J. (2006): Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem. Diagn. Pathol.* 23, 70-83

Rubin B. P. (2006): Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 48, 83-96

Bussolati G. (2005): Of GISTs and EGISTs, ICCs and ICs. *Virchows Arch.* 447, 907-908

Coindre J. M., Émile J. F., Monges G., et al. (2005): Gastrointestinal stromal tumors: definition, histological, immunohistochemical, and molecular features, and diagnostic strategy. *Ann. Pathologie* 25, 358-385

5.1.2. Daum O., Hes O., Vanecek T., Benes Z., Sima R., Zamecnik M., Mukensnabl P., Hadravska S., Curik R., Michal M.(2003): Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series. *Ann. Diagn. Pathol.* 7, 337-347

Scoazec J. Y. (2006): Gastric polyps: pathology and genetics. *Ann. Pathologie* 26, 173-199

Reddy R. M., Fleshman J. W. (2006): Colorectal gastrointestinal stromal tumors: a brief review. *Clinics Col. Rectal Surg.* 19, 69-77

Kalof A. N., Pritt B., Cooper K., et al. (2005): Benign fibroblastic polyp of the colorectum. *J. Clin. Gastroenterol.* 39, 778-781

5.1.3. Daum O., Vanecek T., Sima R., Curik R., Zamecnik M., Yamanaka S., Mukensnabl P., Benes Z., Michal M. (2004): Reactive nodular fibrous pseudotumors of the gastrointestinal tract: report of 8 cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 12, 365-374

Guo L., Kuroda N., Nakayama H., et al. (2006): Cytokeratin-positive subserosal myofibroblasts in gastroduodenal ulcer, another type of myofibroblasts. *Histol. Histopathol.* 21, 697-704

Patel R. M., Weiss S. W., Folpe A. L. (2006): Heterotopic mesenteric ossification: a distinctive pseudosarcoma commonly associated with intestinal obstruction. *Am. J. Surg. Pathol.* 30, 119-122

Saglam E. A., Usubütün A., Kart C., et al. (2005): Reactive nodular fibrous pseudotumor involving the pelvic and abdominal cavity: a case report and review of the literature. *Virchows Arch.* 447, 879-882

5.2. Ocenění

Cena Josefa Hlávky za rok 2006

6. Seznam všech autorových publikací

1. Daum O, Grossmann P, Vanecek T, Sima R, Mukensnabl P, Michal M. Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: Molecular genetic and histological analysis of 60 cases of gastric GISTs. *Ann Diagn Pathol*. In Press
2. Buňatová M, Daum O, Němcová J, Chudáček Z. Whippleova choroba. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2006; 60: 169-172.
3. Daum O, Mukensnabl P, Michal M. Mediastinal water-clear cell hyperplasia of the parathyroid. *Pathol Case Rev* 2006; 11: 218-221.
4. Daum O, Vaněček T, Šíma R, Michal M. Gastrointestinální stromální tumor: současný pohled. *Klin Onkol* 2006; 19: 203-211.
5. Linhartová K, Daum O, Hájek T, Čepelák M. Osifikace aortální chlopně. *Cor Vasa* 2006; 48: 261.
6. Třeška V, Daum O, Ferda J, Schutzova M. Idiopathic portal hypertension: a case report. *Eur Surg* 2005; 37: 348-351.
7. Linhartová K, Daum O. Srdeční amyloidóza. *Cor Vasa* 2005; 47: 328.
8. Daum O, Sima R, Mukensnabl P, Vanecek T, Brouckova M, Benes Z, Michal M. Pigmented solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Pathol Int* 2005; 55: 280-284.
9. Daum O, Klecka J, Ferda J, Treska V, Vanecek T, Sima R, Mukensnabl P, Michal M. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation. *Virchows Arch* 2005; 446: 470-472.
10. Daum O, Vanecek T, Sima R, Curik R, Zamecnik M, Yamanaka S, Mukensnabl P, Benes Z, Michal M. Reactive nodular fibrous pseudotumors of the gastrointestinal tract: report of 8 cases. *Int J Surg Pathol* 2004; 12: 365-374.
11. Daum O, Hes O, Vanecek T, Benes Z, Sima R, Zamecnik M, Mukensnabl P, Hadravská S, Curik R, Michal M: Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7: 337-347.

7. Přehled použité literatury

1. Al-Bozom I.A. (2001): p53 expression in gastrointestinal stromal tumors. *Pathol. Int.* 51,519-523.
2. Amieux P.S. (2004): Getting the GIST of the Carney triad: growth factors, rare tumors, and cellular respiration. *Pediatr. Dev. Pathol.* 7, 306-308.
3. Andersson J., Sihto H., Meis-Kindblom J.M., et al. (2005): NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 1170-1176.
4. Andersson J., Sjögren H., Meis-Kindblom J.M., et al. (2002): The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am. J. Pathol.* 160, 15-22.
5. Bates A.W., Feakins R.M., Scheimberg I. (2000): Congenital gastrointestinal stromal tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology* 37, 316-322.
6. Beghini A., Tibiletti M.G., Roversi G., et al. (2001): Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer* 92, 657-662.
7. Besmer P., Murphy J.E., George P.C., et al. (1986): A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase family. *Nature* 320, 415-421.
8. Blay P., Austudillo A., Buesa J.M., et al. (2004): Protein kinase C θ is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. *Clin. Cancer Res.* 10, 4089-4095.
9. Blei E., Gonzalez-Crussi F. (1992): The intriguing nature of gastric tumors in Carney's triad. Ultrastructural and immunohistochemical observations. *Cancer* 69, 292-300.
10. Boccon-Gibod L., Boman F., Boudjema S., et al. (2004): Separate occurrence of extra-adrenal paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor in monozygotic twins: probable familial Carney syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.* 7, 380-384.
11. Boldorini R., Tosoni A., Leutner M., et al. (2001): Multiple small intestinal stromal tumours in a patient with previously unrecognised neurofibromatosis type 1: immunohistochemical and ultrastructural evaluation. *Pathology* 33, 390-395.
12. Bolen J.W., Hammar S.P., McNutt M.A. (1986): Reactive and neoplastic serosal tissue. A light-microscopic, ultrastructural, and immunocytochemical study. *Am. J. Surg. Pathol.* 10, 34-47.
13. Bolen J.W., Hammar S.P., McNutt M.A. (1987): Serosal tissue: reactive tissue as a model for understanding mesotheliomas. *Ultrastruct. Pathol.* 11, 251-262.
14. Candanedo-González F.A., Krause-Senties L., Bencosme-Vinas C.M., Santiago-Payán H. (2000): Incomplete form of Carney's triad: clinical and morphologic analysis of a case in Mexico. *Endocr. Pathol.* 11, 287-294.
15. Carballo M., Roig I., Aguilar F., et al. (2005): Novel c-KIT germline mutation in a family with gastrointestinal stromal tumors and cutaneous hyperpigmentation. *Am. J. Med. Genet.* 132A, 361-364.
16. Carney J.A. (1979): The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *Cancer* 43, 374-382.
17. Carney J.A. (1983): The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five year review. *Medicine* 62, 159-169.
18. Carney J.A. (1994): The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma. *Abstract. Mod Pathol* 7, 58A.
19. Carney J.A. (1999): Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin. Proc.* 74, 543-552.
20. Carney J.A., Sheps S.G., Go V.L.W., Gordon H. (1977): The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N. Engl. J. Med.* 296, 1517-1518.
21. Carney J.A., Stratakis C.A. (2002): Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma. A new syndrome distinct from the Carney triad. *Am. J. Med. Genet.* 108, 132-139.
22. Ceballos K.M., Francis J.A., Mazurka J.L. (2004): Gastrointestinal stromal tumor presenting as a recurrent vaginal mass. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128, 1442-1444.
23. Clary B.M., DeMatteo R.P., Lewis J.J., et al. (2001): Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann. Surg. Oncol.* 8, 290-299.
24. Corless C.L., McGreevey L., Haley A., et al. (2002): KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am. J. Pathol.* 160, 1567-1572.
25. Corless C.L., McGreevey L., Town A., et al. (2004): KIT gene deletions at the intron 10-exon 11 boundary in GI stromal tumors. *J. Mol. Diagn.* 6, 366-370.
26. D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C. (2005): Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 12, 44-56.

27. Daum O., Hes O., Vanecek T., et al (2003): Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series. *Ann. Diagn. Pathol.* 7, 337-347.
28. Daum O., Klecka J., Ferda J., et al. (2005): Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation. *Virchows Arch.* 446, 470-472.
29. Debiec-Rychter M., Cools J., Dumez H., et al. (2005): Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 128, 270-279.
30. Debiec-Rychter M., Dumez H., Judson I., et al. (2004): Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur. J. Cancer* 40, 689-695.
31. Debiec-Rychter M., Pauwels P., Lasota J., et al. (2002): Complex genetic alterations in gastrointestinal stromal tumors with autonomic nerve differentiation. *Mod. Pathol.* 15, 692-698.
32. Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J. Pathol.* 202, 430-438.
33. Dei Tos A.P. (2003): The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch.* 442, 421-428.
34. Diment J., Tamborini E., Casali P., et al. (2005): Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor. *Hum. Pathol.* 36, 112-116.
35. Emory T.S., Sobin L.H., Lukes L., et al. (1999): Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 82-87.
36. Ernst S.I., Hubbs A.E., Przygodzki R.M., et al. (1998): KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab. Invest.* 78, 1633-1636.
37. Eyden B., Chorneyko K.A., Shanks J.H., et al. (2002): Contribution of electron microscopy to understanding cellular differentiation in mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a study of 82 tumors. *Ultrastruct. Pathol.* 26, 269-285.
38. Feakins R.M. (2005): The expression of p53 and bcl-2 in gastrointestinal stromal tumours is associated with anatomical site, and p53 expression is associated with grade and clinical outcome. *Histopathology* 46, 270-279.
39. Feyrter F. (1949): Ueber die vasculaere Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magendarmschlauch. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 317, 221-265.
40. Fletcher C.D.M., Berman J.J., Corless C., et al. (2002): Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.* 33, 459-465.
41. Frost M.J., Ferrao P.T., Hughes T.P., Ashman L.K. (2002): Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol. Cancer Ther.* 1, 1115-1124.
42. Giebel L.B., Strunk K.M., Holmes S.A., Spritz R.A. (1992): Organization and nucleotide sequence of the human KIT mast/stem cell growth factor receptor protooncogene. *Oncogene* 7, 2207-2217.
43. Giuly J.A., Picand R., Giuly D., et al. (2003): Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Surg.* 185, 86-87.
44. Golden T, Stout A.P. (1941): Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg. Gynecol. Obstet.* 73, 784-790.
45. Goldman R.L., Friedman N.B. (1967): Neurogenic nature of so-called inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Cancer* 20, 134-143.
46. Gunawan B., Bergmann F., Höer J., et al. (2002): Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum. Pathol.* 33, 316-321.
47. Haller F., Gunawan B., von Heydebreck A., et al. (2005): Prognostic role of E2F1 and members of the CDKN2A network in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 11, 6589-6597.
48. Handra-Luca A., Fléjou J.F., Molas G., et al. (2001): Familial multiple gastrointestinal stromal tumours with associated abnormalities of the myenteric plexus layer and skeinoid fibres. *Histopathology* 39, 359-363.
49. Hasegawa T., Yang P., Kagawa N., et al (1997): CD34 expression by inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Mod. Pathol.* 10, 451-456.
50. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., et al. (2003): Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 21, 4342-4349.
51. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., et al. (2003): PDGFR α activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 299, 708-710.
52. Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J., Fletcher J.A. (2002): Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum. Pathol.* 33, 484-495.
53. Helwig E.B., Ranier A. (1953): Inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Surg. Gynecol. Obstet.* 96, 355-367.

54. Hemmi A., Inaniwa Y., Ohno S., et al. (2001): Relationship between skeinoid fibers and stromal matrix in gastrointestinal stromal tumors: morphometric analysis with quick-freezing and deep-etching method. *Pathol. Int.* 51, 338-348.
55. Herrera G.A., Pinto de Moraes H., Grizzle W.E., Han S.G. (1984): Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig. Dis. Sci.* 29, 275-284.
56. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., et al. (1998): Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279, 577-580.
57. Hirota S., Nishida T., Isozaki K., et al. (2002): Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology* 122, 1493-1499.
58. Hirota S., Ohashi A., Nishida T., et al. (2003): Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 125, 660-667.
59. Hirota S., Okazaki T., Kitamura Y., et al. (2000): Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 326-327.
60. Horenstein M.G., Hitchcock T.A., Tucker J.A. (2005): Dual CD117 expression in gastrointestinal stromal tumor (GIST) and paraganglioma of Carney triad: a case report. *Int. J. Surg. Pathol.* 13, 87-92.
61. Hornick J.L., Fletcher C.D.M. (2004): The significance of KIT (CD117) in gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Surg. Pathol.* 12, 93-97.
62. Chambonniere M.L., Mosnier-Damet M., Mosnier J.F. (2001): Expression of microtubule-associated protein tau by gastrointestinal stromal tumors. *Hum. Pathol.* 32, 1166-1173.
63. Changchien C.R., Wu M.C., Tasi W.S., et al. (2004): Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Dis. Colon Rectum* 47, 1922-1929.
64. Chen H., Isozaki K., Kinoshita K., et al. (2003): Imatinib inhibits various types of activating mutant kit found in gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer* 105, 130-135.
65. Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F., et al. (2004): A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 64, 5913-5919.
66. Chen W.T., Huang C.J., Wu M.T., et al. (2005): Hypoxia-inducible factor-1 { α } is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35, 207-213.
67. Chompret A., Kannengiesser C., Barrois M., et al. (2004): PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 126, 318-321.
68. Ishikura H., Sato F., Naka A., et al (1986): Inflammatory fibroid polyp of the stomach. *Acta Pathol. Jpn.* 36, 327-35.
69. Isozaki K., Terris B., Belghiti J., et al. (2000): Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Pathol.* 157, 1581-1585.
70. Kawagishi J., Kumabe T., Yoshimoto T., Yamamoto T. (1995): Structure, organization, and transcription units of the human alpha-platelet-derived growth factor receptor gene, PDGFRA. *Genomics* 30, 224-232.
71. Kawai J., Kodera Y., Fujiwara M., et al. (2005): Telomerase activity as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Hepatogastroenterology* 52, 959-964.
72. Kerr J.Z., Hicks M.J., Nuchtern J.G., et al. (1999): Gastrointestinal autonomic nerve tumors in the pediatric population. A report of four cases and a review of the literature. *Cancer* 85, 220-230.
73. Kim H.J., Lim S.J., Park K., et al. (2005): Multiple gastrointestinal stromal tumors with a germline c-kit mutation. *Pathol. Int.* 55, 655-659.
74. Kim M.K., Higgins J., Cho E.Y., et al (2000): Expression of CD34, bcl-2, and kit in inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 8, 147-153.
75. Kim Y.I., Kim W.H. (1988): Inflammatory fibroid polyps of gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Pathol.* 89, 721-727.
76. Kindblom L.G., Anderson J., Sihto H., et al. (2005): NFI associated gastrointestinal stromal tumors (GIST) have unique clinical and phenotypic and genotypic characteristics. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 109A.
77. Kindblom L.G., Remotti C.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. (1998): Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am. J. Pathol.* 152, 1259-1269.
78. Kinoshita K., Hirota S., Isozaki K., et al. (2004): Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumors from neurofibromatosis type I patients. *J. Pathol.* 202, 80-85.
79. Kodet R., Snajdauf J., Smelhaus V. (1994): Gastrointestinal autonomic nerve tumor: a case report with electron microscopic and immunohistochemical analysis and review of the literature. *Pediatr. Pathol.* 14, 1005-1016.

80. Kolodziejczyk P., Yao T., Tsuneyoshi M. (1993): Inflammatory fibroid polyp of the stomach. *Am. J. Surg. Pathol.* 17, 1159-1168.
81. Kramer K., Siech M., Sträter J., et al. (2005): GI hemorrhage with fulminant shock induced by jejunal gastrointestinal stromal tumor (GIST) coincident with duodenal neuroendocrine carcinoma (NET) + neurofibromatosis (NF) – case report and review of the literature. *Z. Gastroenterol.* 43, 281-288.
82. Lasota J., Carlsson J.A., Miettinen M. (2000): Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotypic and genotypic features of gastrointestinal stromal tumor. A clinical report with documentation of KIT expression and mutation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 124, 894-897.
83. Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Sobin L.H., Miettinen M. (2004): A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab. Invest.* 84, 874-883.
84. Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Stachura T., et al. (2003): Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable course. *Mod. Pathol.* 16, 1257-1264.
85. Lasota J., Jasinski M., Sarlomo-Rikala M., Miettinen M. (1999): Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am. J. Pathol.* 154, 53-60.
86. Lasota J., Kopczyński J., Sarlomo-Rikala M., et al. (2003): KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin. *Hum. Pathol.* 34, 1306-1312.
87. Lasota J., Wozniak A., Sarlomo-Rikala M., et al. (2000): Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am. J. Pathol.* 157, 1091-1095.
88. Lee J.R., Joshi V., Griffin J.W., et al. (2001): Gastrointestinal autonomic nerve tumor. Immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am. J. Surg. Pathol.* 25, 979-987.
89. Lee J.R., Lasota J. (2002): Gastrointestinal autonomic nerve tumor. Author's reply. *Am. J. Surg. Pathol.* 26, 397-398.
90. Levy A.D., Patel N., Abbott R.M., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis: imaging features with clinicopathologic correlation. *AJR* 183, 1629-1636.
91. Li C.F., Lin C.N., Huang W.W., Huang H.Y. (2005): Immunohistochemical evaluation of p16, MCM-2, and Ki-67 expression in GISTs by tissue microarray and correlation with the risk classification of the NIH conference consensus. *Abstract. Virchows Arch.* 447, 683.
92. Li F.P., Fletcher J.A., Heinrich M.C., et al. (2005): Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. *J. Clin. Oncol.* 23, 2735-2743.
93. Li P., Wei J., West A.B., et al. (2002): Epithelioid gastrointestinal stromal tumor of the stomach with liver metastases in a 12-year old girl: aspiration cytology and molecular study. *Pediatr. Dev. Pathol.* 5, 386-394.
94. Longley B.J., Reguera M.J., Ma Y. (2001): Classes of c-kit activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk. Res.* 25, 571-576.
95. Lortat-Jacob J.L., Moricheau-Beauchant J. (1950): Schwannome atypique de l'estomac. *Société National Française de Gastro-entérologie. Séance du November 12*, 117-122.
96. Maeyama H., Hidaka E., Ota H., et al. (2001): Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 120, 210-215.
97. Makhlof H.R., Sobin L.H. (2002): Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract: how closely are they related to inflammatory fibroid polyps? *Hum. Pathol.* 33, 307-316.
98. Martin J., Poveda A., Llombart-Bosch A., et al. (2005): Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J. Clin. Oncol.* 23, 6190-6198.
99. Matsumoto K., Min W., Yamada N., Asano G. (1997): Gastrointestinal autonomic nerve tumors: immunohistochemical and ultrastructural studies in cases of gastrointestinal stromal tumor. *Pathol. Int.* 47, 308-314.
100. Mazur M.T., Clark H.B. (1983): Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 7, 507-519.
101. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A., et al. (2004): KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. Proof of concept and therapeutic implications. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 889-894.
102. Mechtersheimer G., Egerer G., Hensel M., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumours and their response to treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib. *Virchows Arch.* 444, 108-118.
103. Mendoza-Marin M., Hoang M.P., Albores-Saavedra J. (2002): Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 126, 481-483.
104. Miettinen M., Kopczyński J., Makhlof H.R., et al. (2003): Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 27, 625-641.

105. Miettinen M., Lasota J. (2001): Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 438, 1-12.
106. Miettinen M., Lasota J. (2005): KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 13, 205-220.
107. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. (2005): Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of stomach in children and young adults – a study of 46 cases. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 18A.
108. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. (2005): Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 1373-1381.
109. Miettinen M., Monihan J.M., Sarlomo-Rikala M., et al. (1999): Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 1109-1118.
110. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. (1999): Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum. Pathol.* 30, 1213-1220.
111. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. (2005): 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.* 29, 52-68.
112. Miettinen M.M., Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Lasota J. (1999): Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. *Mod. Pathol.* 12, 756-762.
113. Min K.W. (1992): Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am. J. Surg. Pathol.* 16, 145-155.
114. Miquel R., Gaspa A., Perez N., et al. (2005): Protein kinase C theta (PKC- θ) selective expression in gastrointestinal stromal tumors. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 113A.
115. Montgomery E., Abraham S.C., Fisher C., et al. (2004): CD44 loss in gastric stromal tumors as a prognostic marker. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 168-177.
116. Moskaluk C.A., Tian Q., Marshall C.R., et al. (1999): Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 18, 1897-1902.
117. Motegi A., Sakurai S., Nakayama H., et al. (2005): PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathol. Int.* 55, 106-112.
118. Nakamura N., Yamamoto H., Yao T., et al. (2005): Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum. Pathol.* 36, 828-837.
119. Navas-Palacios J.J., Colina-Ruizdelgado F., Sanchez-Larrea M.D., et al (1983): Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. *Cancer* 51, 1682-1690.
120. Neto M.R.M., Machuca T.N., Pinho R.V., et al. (2004): Gastrointestinal stromal tumor: report of two unusual cases. *Virchows Arch.* 444, 594-596.
121. Nilsson B., Bümbling P., Meis-Kindblom J.M., et al. (2005): Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. A population-based study in western Sweden. *Cancer* 103, 821-829.
122. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M., et al. (1998): Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat. Genet.* 19, 323-324.
123. O'Brien P., Kapusta L., Dardick I., et al. (1999): Multiple familial gastrointestinal autonomic nerve tumors and small intestinal neuronal dysplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 198-204.
124. O'Riain C.O., Corless C., Heinrich M., et al. (2005): Characteristic and unusual pathological features of a new familial GIST kindred. *Abstract. Mod. Pathol.* 18 suppl. 1, 113A.
125. Ortiz-Hidalgo C., Bojorge B.L., Albores-Saavedra J. (2000): Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal. A previously unrecognized neoplasm. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 1420-1423.
126. Panizo-Santos A., Sola I., Vega F., et al. (2000): Predicting metastatic risk of gastrointestinal stromal tumors: role of cell proliferation and cell cycle regulatory proteins. *Int. J. Surg. Pathol.* 8, 133-144.
127. Pantanowitz L., Antonioli D. A., Pinkus G. S., et al (2004): Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. Evidence for a dendritic cell origin. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 107-114.
128. Pauls K., Merkelbach-Bruse S., Thal D., et al. (2005): PGFR α - and c-kit mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 46, 166-175.
129. Penzel R., Aulmann S., Moock M., et al. (2005): The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. *J. Clin. Pathol.* 58, 634-639.

130. Perez-Atayade A.R., Shamberger R.C., Kozakewich H.W.P. (1993): Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in the Carney triad. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Am. J. Surg. Pathol.* 17, 706-714.
131. Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., Weiss S.W. (2000): Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod. Pathol.* 13, 577-585.
132. Ricci A., Ciccarelli O., Cartun R.W., Newcombe P. (1987): A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 patients with small intestinal leiomyosarcomas. Limited utility of phenotyping. *Cancer* 60, 1790-1799.
133. Ricci R., Arena V., Castri F., et al. (2004): Role of p16/INK4a in gastrointestinal stromal tumor progression. *Am. J. Clin. Pathol.* 122, 35-43.
134. Ricci R., Maggiano N., Castri F., et al. (2004): Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128, 421-425.
135. Robertson S.C., Tynan J.A., Donoghue D.J. (2000): RTK mutations and human syndromes when good receptors turn bad. *Trends Genet.* 16, 265-271.
136. Rosai J. (2003): GIST: An update. *Int. J. Surg. Pathol.* 11, 177-186.
137. Rossi G., Valli R., Bertolini F., et al. (2005): PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 46, 522-531.
138. Rubin B.P., Singer S., Tsao C., et al. (2001): KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 61, 8118-8121.
139. Sabah M., Cummins R., Leader M., Kay E. (2004): Loss of heterozygosity of chromosome 9p and loss of p16^{INK4A} expression are associated with malignant gastrointestinal stromal tumors. *Mod. Pathol.* 17, 1364-1371.
140. Sakamoto K.M. (2004): Su-11248 Sugen. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 5, 1329-1339.
141. Sakurai S., Hasegawa T., Sakuma Y., et al. (2004): 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.* 35, 1223-1230.
142. Sakurai S., Hishima T., Takazawa Y., et al. (2001): Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol. Int.* 51, 524-531.
143. Sanborn R.E., Blanke C.D. (2005): Gastrointestinal stromal tumors and the evolution of targeted therapy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 3, 647-657.
144. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. (1998): CD117: a sensitive marker for a gastrointestinal stromal tumor that is more specific than CD34. *Mod. Pathol.* 11, 728-734.
145. Sawyer K.C., Lubchenco A.E. (1951): Hemangio-endothelioma of the stomach. *Surgery* 30, 383-387.
146. Segal A., Carello S., Caterina P., et al. (1994): Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 10 cases. *Pathology* 26, 439-447.
147. Seidal T., Edvardsson H. (1999): Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 34, 416-424.
148. Shimer G.R., Helwig E.B. (1984): Inflammatory fibroid polyps of the intestine. *Am. J. Clin. Pathol.* 6, 708-714.
149. Schneider-Stock R., Boltze C., Lasota J., et al. (2003): High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 21, 1688-1697.
150. Schneider-Stock R., Boltze C., Lasota J., et al. (2005): Loss of p16 protein defines high-risk patients with gastrointestinal stromal tumors: a tissue microarray study. *Clin. Cancer Res.* 11, 638-645.
151. Sihto H., Sarlomo-Rikala M., Tynninen O., et al. (2005): KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 23, 49-57.
152. Simonetti S., Tornillo L., Mascolo M., et al. (2005): Morphological, immunohistochemical and gene expression of gastrointestinal stromal tumors (GIST). (High-throughput analysis). *Abstract. Virchows Arch.* 447, 534-535.
153. Singer S., Rubin B.P., Lux M.L., et al. (2002): Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 20, 3898-3905.
154. Sircar K., Hewlett B., Riddell R.H. (1999): Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 377-389.
155. Sircar K., Hewlett B., Riddell R.H. (1998): Most gastrointestinal stromal tumors arise from interstitial cells of Cajal (ICC). *Mod. Pathol.* 11, 71A.
156. Stout A.P. (1949): Hemangiopericytoma: study of 25 new cases. *Cancer* 2, 1027-1054.
157. Stout A.P. (1962): Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 15, 400-409.

158. Takahashi R., Tanaka S., Hiyama T., et al. (2003): Hypoxia-inducible factor-1 α expression and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncol. Rep.* 10, 797-802.
159. Takazawa Y., Sakurai S., Sakuma Y., et al. (2005): Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 755-763.
160. Taniguchi M., Nishida T., Hirota S., et al. (1999): Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 59, 4297-4300.
161. Tazawa K., Tsukada K., Makuuchi H., Tsutsumi Y. (1999): An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol. Int.* 49, 786-798.
162. Terada R., Ito S., Akama F., et al. (2000): Clinical and histopathological features of colonic stromal tumor in a child. *J. Gastroenterol.* 35, 456-459.
163. Tornillo L., Duchini G., Carafa V., et al. (2005): Patterns of gene amplification in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Lab. Invest.* 85, 921-931.
164. Trupiano J.K., Stewart R.E., Misick C., et al. (2002): Gastric stromal tumors. A clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive behaviors. *Am. J. Surg. Pathol.* 26, 705-714.
165. Tsang W.Y.W. (1994): Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumors: an underrecognized group of gastrointestinal stromal neoplasms. *Adv. Anat. Pathol.* 1, 21-28.
166. Usui M., Matsuda S., Suzuki H., et al. (2002): Somatostatinoma of the papilla of Vater with multiple gastrointestinal stromal tumors in a patient with von Recklinghausen's disease. *J. Gastroenterol.* 37, 947-953.
167. Vandembark G.R., deCastro C.M., Taylor H., et al. (1992): Cloning and structural analysis of the human c-kit gene. *Oncogene* 7, 1259-1266.
168. Vanek J. (1949): Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am. J. Pathol.* 25, 397-412.
169. Walker P., Dvorak A.M. (1986): Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110, 309-316.
170. Wang L., Vargas H., French S.W. (2000): Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 124, 1471-1475.
171. Wang X., Mori I., Tang W., et al. (2001): Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathological study of chinese cases. *Pathol. Int.* 51, 701-706.
172. Wardelmann E., Hrychuk A., Merkelbach-Bruse S., et al. (2004): Association of platelet-derived growth factor receptor α mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *J. Mol. Diagn.* 6, 197-204.
173. Wardelmann E., Losen I., Hans V., et al. (2003): Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer* 106, 887-895.
174. Welsh R.A., Meyer T. (1969): Ultrastructure of gastric leiomyomas. *Arch. Pathol.* 87, 71-81.
175. West R.B., Corless C.L., Chen X., et al. (2004): The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am. J. Pathol.* 165, 107-113.
176. Widgren S., Pizzolato G.P. (1987): Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract: possible origin in myofibroblasts? A study of twelve cases. *Ann. Pathol.* 3, 184-192.
177. Wille P., Borchard F. (1998): Fibroid polyps of intestinal tract are inflammatory-reactive proliferations of CD34-positive perivascular cells. *Histopathology* 32, 498-502.
178. Williams D.E., Eisenman J., Baird A., et al. (1990): Identification of a ligand for the c-kit protooncogene. *Cell* 63, 167-174.
179. Wong N.A.C.S., Young R., Malcomson R.D.G., et al. (2003): Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 43, 118-126.
180. Yamamoto H., Oda Y., Kawaguchi K.I., et al. (2004): c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 479-488.
181. Yantiss R.K., Nielsen G.P., Lauwers G.Y., Rosenberg A.E. (2003): Reactive nodular fibrous pseudotumor of the gastrointestinal tract and mesentery. A clinicopathologic study of five cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 27, 532-540.
182. Yantiss R.K., Rosenberg A.E., Sarran L., et al. (2005): Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod. Pathol.* 18, 475-484.
183. Yarden Y., Escobedo J.A., Kuang W.J., et al. (1986): Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature* 323, 226-232.
184. Yarden Y., Kuang W., Yang-Feng T., et al. (1987): Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosin kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 6, 3341-3351.

185. Yi E.S., Strong C.R., Piao Z., et al. (2005): Epithelioid gastrointestinal stromal tumor with PDGFRA activating mutation and immunoreactivity. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 13, 157-161.
186. Yokoi K., Tanaka N., Shoji K., et al. (2005): A study of histopathological assessment criteria for assessing malignancy of gastrointestinal stromal tumor, from a clinical standpoint. *J. Gastroenterol.* 40, 467-473.
187. Zsebo K.M., Williams D.A., Geissler E.N., et al. (1990): Stem cell factor is encoded at the S1 locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 63, 213-224.

Autor souhlasí s půjčováním autoreferátu dizertační práce.

V Plzni 15.12.2006

Podpis: