

GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMOR ŽELUCA

AUTORI

Popović M.¹, Stalević Lj.², Novaković T.¹, Krstić S.³, Putica J.⁴, Jovičević Lj.⁵, Stojković V.⁶

¹ Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica Interna klinika

² Infektivna klinika KBC Priština Gračanica

³ Interna klinika KBC Priština Gračanica

⁴ Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica Pedijatrijska klinika

⁵ Dom zdravlja Bar

⁶ Dom zdravlja Priština

SAŽETAK

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST-omi) su heterogena grupa mezenhimalnih tumora. Etiološki faktori koji izazivaju GIST-ome nisu jasno izdvojeni, karakterišu se izuzetnim šarenilom u kliničkim, histopatološkim i genetskim osobinama. Mitotska aktivnost, nuklearni pleomorfizam, stepen celularnosti, nuklearno-citoplazmatski odnos, veličina tumora, mukozna invazija, ulceracija i tumorska nekroza, jesu faktori koji determinišu malignost ovih tumora. Najčešća lokalizacija ovih tumora je želudac i tanko crevo, dok su veoma retke lokalizacije kolon, ezofagus i rektum. I pored napretka, koji je postignut u dijagnostici i dalje se dijagnoza postavlja intra - ili postoperativno. Cilj ovog prikaza je doprinos u lakšem prepoznavanju simptoma, dijagnostici i terapiji ovih tumora. Radilo se o mešovitom tumoru, vretenasto-epiteloidnom tipu ćelija, imunohistohemijskom analizom materijala imamo pozitivnu ekspresiju CD 117 i CD 34.

Ključne reči: gastrointestinalni stromalni tumor, želudac, malignost, vretenasto-epiteloidni tip

UVOD

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST-omi) su najčešći mezenhimalni tumori, gastrointestinalnog trakta (GI). Mnogi GIST-omi dijagnostikuju se kao leomiosarkomi, leomioblastomi ili leomiomi, tako da pravu incidencu obolevanja nemamo. Procenjena godišnja incidenca ovih tumora je od 10 slučajeva na milion stanovnika [1,2].

Napretkom dijagnostičkih metoda i uspostavljanjem imunohistohemijskih i ultrazvučnih kriterijuma postavljena je jasna granica između GIST-oma i ostalih mezihimskih tumora, koji su se nekada svrstavali u istu grupu tumora. Karakterišu se izuzetnim šarenilom u kliničkim, histopatološkim i genetskim osobinama [3,4,5].

Etiološki faktori koji izazivaju GIST-ome nisu jasno izdvojeni. Otkrivene su izvesne genetske i citogenetske aberacije koje se mogu smatrati odgovornim za nastanak GIST-oma. Smatra se da su GIST-omi oni mezenhimalni tumori čije ćelije vode poreklo od intersticijalne, pejsmejker Cajalovih ćelija, koje potiču od autonomnog nervnog sistema i zadužena je za regulaciju motiliteta gastrointestinalnog trakta. Ovi tumori na svojim membranama imaju receptore za tirozin-kinazu koje nazivamo c-kit, i koje dokazujemo vezivanjem određenih reagenasa za receptor tokom imunohistohemijskih ispitivanja [1,2,6,7].

Faktori koji determinišu malignost ovih tumora su mitotska aktivnost, nuklearni pleomorfizam, stepen ce-

lularnosti, nuklearno-citoplazmatski odnos, veličina tumora, mukozna invazija, ulceracija i tumorska nekroza.

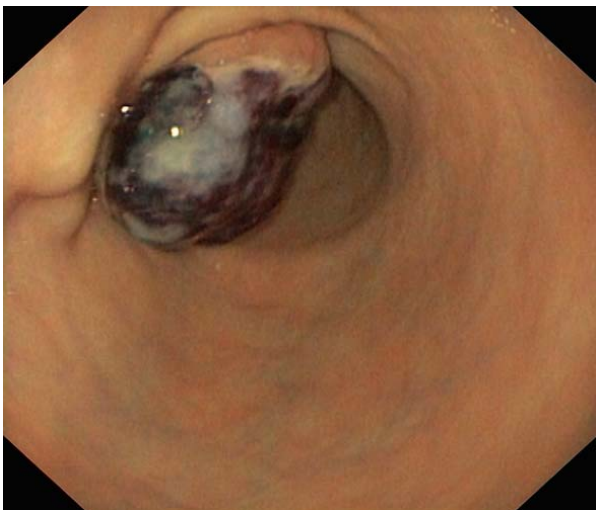
PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja životne dobi 43 godine, aprila 2012. dolazi na bolničko lečenje nakon jednomesečne malaksalosti, nadimanja i povremenog bola u stomaku, osećaja nelagodnosti u truhu i crne stolice. Navodi da je godinu dana unazad imala slične tegobe. Lekar se nije javljala, nije uzimala lekove, tegobe su spontano prestale. Negira ranija oboljenja, kao i oboljenja u bližjoj porodici.

Na prijemu malaksala, bleđa, hipotenzivna 100/60mmHg, ostali fizikalni nalaz po sistemima u granicama normale. Laboratorijske pretrage: SE 17 mm/h; Er 2,2x10¹²/L, Hemoglobin 66g/L, Hct 0,20 L/L, Le 13,1x10⁹/L, trombociti 296x10⁹/L, ukupni protein 48 g/L, albumini 28 g/L, AST 18U/L, ALT 18 U/L, glikemija 4,7 mmol/L, urea 4,5 mmol/L, kreatinin 45 mikromol/L. Ultrazvučni nalaz abdomena - jetra homogena bez fokalnih promena. Urađena je urgentna gastroskopija, na maloj krivini korpusnog dela vidljiva pečurkasta promena sa vidljivom zonom nekroze (Slika 1.). U lumenu želuca nije bilo sveže i hematinizirane krvi. Ureaza biopsijski test na *Helicobacter pylori* je pozitivan. Tokom hospitalizacije imala je dve melene. Zbog tehničkih razloga nije urađen MSCT abdomena. Konsultovan hirur, nakon čega je urađena Gastrectomia subtotalis, Omentectomy, Gastrojejunostomija et EEA.

Histopatološki izveštaj ukazuje da se radi o Gastrointestinalnom stromalnom tumoru (GIST-om) želuca, 4 tumora ukupne veličine 11,5cm (5cm+3cm+2,5cm+1cm) perforiraju serozu. Izražene nekroze. Čelijski tip vretenasto-epiteloidni. IHH: CD 117 +, CD 34 +/-, ACTIN -, DESMIN -, S-100 -, KI 67 više od 5/50HPF (High Power Field). Linije resekcije bez tumora. Omentum b.o, LNN I grupe 2 bez metastaza, LNN VII grupe 4 bez metastaza.

Slika 1. Makroskopski prikaz GIST-oma želuca



Na kontrolnom pregledu decembra meseca 2012. koji je obuhvatio ultrasonografski pregled i MSCT gornjeg abdomena i biohemijske analize nije bilo znakova recidiva bolesti.

DISKUSIJA

Analizirajući naš slučaj vidimo da se radi o bolesnici starosti 43 godine. Malaksalost, nadimanje, bol i osećaj nelagodnosti u stomaku, crne stolice, opšta malaksalost su tegobe koje dovode obolelu na pregled. Laboratorijskim pretragama imamo pad u krvnoj slici. Krvarenje je najčešći i najupečatljiviji znak koji dovodi obolele na pregled i predstavlja loš prognostički znak [2,7].

Najčešća lokalizacija ovih tumora je želudac (60%-70%) i tanko crevo (20%-30%), dok su veoma retke lokalizacije u kolonu i rektumu (5-10%), ezofagus (<5%) [2,8].

Pre 40 godine se javljaju retko, najčešća pojava GIST-oma je u životnoj dobi od 50 do 60. godine [1,2,3]. U većini svetskih radova navodi se da se ovaj tumor javlja nakon 40 godine starosti, samo 9,5% tumora je dijagnostikovano pre 40 godine života, posle 60 godine dijagnostikovano 66,6% [6]. Manje od 1% zabeležen je u dečjem uzrastu [2,9,10].

GIST-omi se dijagnostikuju pomoću različitih markera: CD 117, aktin, desmin, SMA, CD34, vimetidin, S-100 protein. CD 117 pokazuje najveću senzitivnost na ovu vrstu tumora i smatra se glavnim markerom kojim potvrđujemo da je neki mezenhimski tumor GIST-om ili ne. I pored napredka, koji je postignut u dijagnostici GIST-oma, i dalje se, najčešće, konačna dijagnoza GIST-oma postavlja intraoperativno ili postoperativno [2,9,10,11].

Proučavani patohistološki kriterijumi bitni su za dijagnozu GIST-oma i njihovu diferencijaciju na benigne i maligne tipove. Najvažniji kriterijum za dijagnozu malignih oblika GIST su anatomsko lokalizacija, veličina i mitotski indeks, kao i infiltracija okolnih struktura i prisustvo metastaza.

Postoji protivljenje upotrebi termina benignan za opisivanje biološkog potencijala GIST-oma, obzirom da ove neoplazme mogu biti nepredvidivo maligne. U nešto manje od 30% GIST-omi su maligni. Dogovorno su svi GIST-omi podeljeni na izrazito nisko rizične, koji bi odgovarali benignim varijantama i nisko, srednje i visoko rizične GIST-ome, koji bi odgovarali malignim [1,2,11].

Histološki i imunocitohemijski markeri za diferenciranje GIST-oma od drugih mezenhimskih tumora su skenoidna telašca i ekspresija vimentina, CD117 i/ili CD34 antigena. Od 85% do 95% GIST-oma ima pozitivnu ekspresiju CD117 koji se, stoga, smatra osnovnim markerom ovih neoplazmi. Poznato je da CD117 nije strogo specifičan za GIST-ome već je njegovu ekspresiju moguće uočiti i kod hematopoetskih stem ćelija, mastocita, germinativnih ćelija, melanocita i Cajalovih ćelija gastrointestinalnog trakta. Takođe, CD117 može biti ekspresivan u mnogim drugim tipovima anaplastički velikoćelijski limfomi, gliomi, melanomi, germinomi, fibromatoze, granulocitni sarkomi i mastocitoze. Pored CD117, 60-70% GIST-omi imaju pozitivnu ekspresiju CD34. Smatra se da tipičan GIST pokazuje pozitivnu ekspresiju CD117 i CD34. U našem prikazu imamo koekspresiju CD117 i CD34 antigena [11,12,13].

Simptomatologija GIST-oma zavisi od njegove lokalizacije. Najčešći simptomi pacijenata sa GIST-omima želuca i duodenu ma su: gastrointestinalno krvarenje, (u oko 20-50% obolelih), anemija i bol u epigastrijumu uz mučninu i povraćanje (40-50% pacijenata) [2,14,15].

Kod ovih pacijenata se urgentnom gastroscopijom dijagnostikuje postojanje tumefakcije, koja prominira u lumen želuca uz nepromenjenu mukozu zida, što je glavna prepreka za adekvatno uzimanje biopsije preoperativno. U ovim slučajevima indikovano je preoperativno uraditi CT abdomena i intraluminalnu sonografiju [15,16]. Ukoliko su lokalizovani u jednjaku, manifestuju se disfagijom i gubitkom u telesnoj težini [30]. Asimptomatski oblici GIST-oma, koji ne ulceriraju mogu formirati palpabilne abdominalne tumore (25-40% obolelih) [3,16,17].

Veličina GIST-oma se kreće od 0,5 do 30 cm u prečniku. Po literaturnim podacima veličina tumora utiče na maligni potencijal. Tumori promera preko 5cm sa znacima intraabdominalnog krvarenja preoperativno poseduju visok maligni potencijal, veću mogućnost metastaziranja i rekurencije [2,18].

Loš prognostički znak GIST-oma pored veličine tumora i prisustva nekroze je i visok mitotski indeks ćelija i izražena čelijska atipija tumora (Tabela 1.).

Mitotski indeks je veoma važan parameter za dalju prognozu tumora i stepen maligniteta. Svi GIST-omi koji u preparatu imaju do 5 mitotskih deoba smatraju se za benigne lezije sa malim malignim potencijalom. Tumori čiji se broj mitotskih deoba kreće više od 5 po preparatu već se klasifikuju u grupu malignih tumora [2,19,20], u našem slučaju mitotski indeks je veći od 5 mitotskih deoba.

Tabela 1. Podela gastrointestinalnih stromalnih tumora po veličini i mitotskom indeksu (Miettinen i sar. 2002.)

Rizična grupa	Veličina	Mitoza/50hpf
Veoma niska rizična grupa	<2cm	<5cm
Niska rizična grupa	2/5cm	<5cm
Intermedijarno - rizična grupa	<5cm ili 5/10cm	6/10cm ili <5cm
Visoko rizična grupa	>5cm ili >10cm	>5 ili bilo koja aktivnost
Sigurno maligna grupa	Pacijent sa dokazanim metastazama u vreme dijagnoze	

Tumori želudačne lokalizacije, generalno posmatrano, manje su agresivni u odnosu na tumore intestinalne lokalizacije čak i oni > 5 cm, ukoliko imaju nisku mitotsku aktivnost - $\leq 5/50$ HPF. Većina GIST-oma < 2 cm imaju neznatan mitotski indeks, obično < 5/50HPF. Takvi tumori uglavnom su benigni bez obzira na lokalizaciju [2,6,21].

Intraoperativno je kod naše pacijentkinje nađeno da se radi o 4 tumora ukupne veličine 11,5cm (5cm+3cm+2,5cm+1cm).

Makroskopska slika je polimorfna, ali se najčešće javljaju u vidu velike, pečurkaste intraluminalne, jasno ograničene pseudoinkapsulisane submukozne mase. Histomorfologija ovih tumora pokazuje širok spektar strukturnih i celularnih varijacija. Najčešće su građeni od vretenastih ćelija (60-70% slučajeva), ređe od epiteloidnih (oko 30% slučajeva), i veoma retko od mešovitih (10%) i prelaznih (intermedijarnih) [1,2,19,20].

U našem slučaju radilo se o mešovitom tumoru, vretenasto - epiteloidnom tipu ćelija. Epiteloidan tip glatko-mišićne diferencijacije je dominantan u želucu, a vretenasti tip glatko-mišićne diferencijacije je podjednako zastupljen i u želucu i u intestinumu.

U najvećem broju slučajeva GIST-omi ne daju metastaze u limfne žlezde, već se metastaze javljaju u jetri, kostima i po peritoneumu [2,4,21,22].

Najuspešnije terapije GIST-oma su: hirurška resekcija, terapija imatinibom i sunitinibom (blokatori tirozin kinaznih receptora) [23,24,25,26,27].

Hirurški tretman je kod GIST-oma glavni terapijski metod, ali zbog visokog malignog potencijala tumora moguća je pojava recidiva osnovne bolesti te se petogodisnje preživljavanje i pored radikalne hirurške procedure kreće od 20% do 40% slučajeva, mogu se javiti recidivi [2,3].

U poslednje vreme pored hirurškog tretmana u lečenju je uključen imatinib i sunitinib, (blokatori tirozin kinaznih receptora), naročito kod recidivirajućih i inoperabilnih tumora [30].

Širom sveta se sprovode istraživanja koja bi omogućila pronalaženje novih i efikasnih lekova.

ZAKLJUČAK

Imajući u vidu raznovrsne kliničke manifestacije GIST-oma, malu incidencu ovih tumora, neophodno je detaljno obaviti fizikalni pregled a dijagnostičkim procedurama pristupiti multidisciplinarno.

Radikalni hirurški tretman je i dalje dominantan način lečenja, ovih tumora.

Konačni rezultati značajni za dijagnostiku GIST-oma dobijeni su postoperativnom patohistološkom i imunohistohemijskom analizom disekovanog materijala.

LITERATURA

- Miettinen, M.; Kocpczynski, J.; Makhlof, Hala R.; Sarlomo-Rikala, M.; Gyorffy, H.; Burke, A.; Sobin, Leslie H.; Lasota, J. Gastrointestinal Stromal Tumors, Intramural Leiomyomas, and Leiomyosarcomas in the Duodenum: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 167 Cases American Journal of Surgical Pathology: May 2003 - Volume 27 - Issue 5 - pp 625-641.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2004;22:3813-3825.
- Radovnović D., Stevanović D., Pavlović I., Jašarović D., Mitrović N., Ilić I., Gastrointestinalni stromalni tumor želuca-prikaz slučajeva, Medicinski Pregled 2008; LXI (7-8): 409-413.
- Radović S. Patohistološki, imunohistohemijski i molekularno genetski profil gastrointestinalnih tumora, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Sarajevo; II Kongres patologa Bosne i Hercegovine, Banja luka, maj 2012.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. Am J Surg Pathol. 2000 Oct;24(10):1339-52.
- Katić V., Đinđić B., Živković V., Marković D., Živković-Marković B., Ilić I., Mihajlović D. Morfološke i imunohistohemijske karakteristike gastrointestinalnih stromalnih tumora, Acta medica Medianae; 2010, vol. 49, br. 3, str. 58-64.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1466-1478.
- Dan D, Seetahal S, Persad R. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus. J Natl Med Assoc. 2009 May;101(5):462-5.
- Miettinen, M.; Lasota, J.; Sobin, L.: 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 American Journal of Surgical Pathology: October 2005 - Volume 29 - Issue 10 - pp 1373-1381.

10. Pappo A, S.Katherine A, Janeway K.: Pediatric Gastrointestinal Stromal Tumors Clinical Update on Adult and Pediatric Gastrointestinal Stromal Tumor Volume 23, Issue 1, February 2009, Pages 15-34.
11. de Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003;9(1): 13-9.
12. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 459-65.
13. Steigen SE, Eide TJ. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS*. 2009 Feb;117(2):73-86.
14. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World J Surg Oncol*. 2005 Dec 30;3:78.
15. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, Kubota T, Mukai M, Kameyama K, Sugino Y, Kumai K, Kitajima M. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*. 2006 Apr;139(4):484-92.
16. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1731-41.
17. Cao H, Zhang Y, Wang M, Shen DP, Sheng ZY, Ni XZ, Wu ZY, Liu Q, Shen YY, Song YY. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Jan 20;123(2):131-6.
18. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, Oya M, Akinaga R, Kubokawa M, Motomura Y, Honda K, Watanabe M., Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 14;13(14):2077-82.
19. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD.: Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005 Apr;16(4):566-78.
20. Mahzouni P, Jafari M. The study of CD117 expression in glial tumors and its relationship with the tumor-type and grade; *J Res Med Sci*. 2012 Feb;17(2):159-63.
21. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 459-65.
22. Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:539-54.
23. Parfitt JR, Streutker CJ, Riddell RH, Driman DK. Gastrointestinal stromal tumors: a contemporary review. *Pathol Res Pract* 2006; 202(12): 837-47.
24. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors, Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd, Houston, TX 77030, USA. *Cancer Control*. 2005 Jan-Feb;12(1):44-56.
25. Samelis GF, Ekmektzoglou KA, Zografos GC: Gastrointestinal stromal tumours: clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy. *Eur J Surg Oncol* 2007, 33(8):942-950.
26. Sjolund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bummig P, Nilsson O, Andersson J, Ahlman H: Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer* 2007, 96(11):1656-1658.
27. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW: Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007, 14(1):14-24.
28. Giovilli M, Stringhi E, Ranica M, Moleri V, Conti L, Carulli R, et al Gastrointestinal stromal tumors (GIST): our experience. *Minerva Chir* 2000; 55 12: 855-9.
29. Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang L, Liu ZL, Shiay RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2003 ;9(12):2809-12.
30. R Nada, K Vaiphei, R Singh, J D Wig, N M Gupta, A K Banerjee Gastrointestinal stromal tumors the assessment of malignant potential, Department of Histopathology, Year : 2001, Volume 44, Issue : 4 Page : 393-7.

ENGLISH

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS STOMACH CESE

Popović M.¹, Stalević Lj.², Novaković T.¹, Krstić S.³, Putica J.⁴, Jovičević Lj.⁵, Stojković V.⁶

¹ Faculty of Medicine Kosovska Mitrovica Internal Medicine

² Disease Clinic Hospital Pristina Gračanica

³ Internal Medicine Hospital Centre in Gračanica

⁴ Faculty of Medicine, Kosovska Mitrovica Pediatric Clinic

⁵ Health Center Bar

⁶ Health Center Pristina

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST omi) are a heterogeneous group of mesenchymal tumors. Etiological factors that cause GIST are not clearly distinguished, characterized by remarkable diversity of the clinical, histopathological and genetic features. Mitotic activity, nuclear pleomorphism, degree of cellularity, nuclear-cytoplasmic ratio, tumor size, mucosal invasion, tumor ulceration and necrosis, are factors that determine the malignancy of these tumors. The most common location of these tumors is the stomach and small intestine, while very rare localization is the colon, esophagus and rectum. Despite the progress that has been made in the diagnosis and further diagnosis of intra- or postoperative. The aim of this report is to contribute to easier recognizing the symptoms, diagnosis and treatment of these tumors. It was a mixed tumor, epitheloid-spindle type cells, immunohistochemical analysis, we have a positive expression of CD 117 and CD 34

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, stomach, malignancy, spindle-epitheloid.
