

Acta Chir Croat 2004;1:41-4.

MALIGNI GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMOR ŽELUCA - PRIKAZ DVA SLUČAJA

ZVONIMIR PULJIZ, BJORN DARIO FRANJIĆ, ALJOŠA MATEJČIĆ, MIROSLAV BEKAVAC-BEŠLIN
Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, Zagreb

ZVONIMIR PULJIZ

B. Kunca 1

Zagreb, Hrvatska

U radu prikazujemo dva bolesnika, oba operirana zbog velikih gastrointestinalnih stromalnih tumora želuca. Prvi bolesnik, muškarac u dobi iznad 70 godina, s primarnim tumorom veličine 35x18x7 cm, uspješno je operiran i nakon toga praćen tijekom razdoblja od 4 mjeseca, nakon čega se prestao javljati na kontrole. Drugi bolesnik, muškarac u dobi od 45 godina, uspješno je operiran zbog recidivnog tumora veličine 19x13x7 cm, ali se nakon toga više nije javljao na kontrole. U oba slučaja patohistološkom analizom nađeni su relativno dobro ograničeni tumori sa zonama nekroze i krvarenja građeni od nakupina solidnih vretenastih i ovalnih stanica koje pokazuju visoku mitotsku aktivnost. Tumori infiltriraju serozu i mišićni sloj stijenke, ali ne zahvaćaju sluznicu i ne pokazuju znakove širenja u regionalne limfne čvorove. Proliferacijska aktivnost tumorskih stanica mjerena pomoću Ki-67 kod jednog bolesnika je 10%, a kod drugog 8%. Imunohistokemijska analiza (CD 34, CD 117) je pozitivna i potvrđuje maligni karakter tumora u oba slučaja. U oba slučaja je onemogućeno adekvatno praćenje bolesnika u postoperativnom razdoblju kao i provođenje adjuvantne terapije zbog vjerojatnog nastavka liječenja u drugim ustanovama, što je teško provjeriti zbog nepostojanja jedinstvenog registra ovakvih bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: *želudac, gastrointestinalni stromalni tumor, Ki 67, mitoza.*

UVOD:

Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) je najčešći mezenhimalni tumor (80%) probavnog trakta¹. Nastaje iz Cajalovih stanica mišićnog sloja probavnog trakta, a morfološki pokazuje različit spektar diferencijacije (glatkomišićne, živčane, ganglijske, miješane ili nediferencirane stanice)^{1,2}. Zajedničko je većini svih stromalnih tumora (94%) imunohistokemijska pozitivnost na c-kit protein (odnosno antitijelo CD 117, receptor tirozin kineze)¹⁻³. Prema tome, ovi su tumori definirani patohistološki, a ne klinički, radi čega postoje teškoće u razlikovanju GIST-a od karcinoma tijekom dijagnostičke obrade. GIST je najčešći u želucu (60-70%), potom u tankom crijevu (20-25%), dok je pojavljivanje GIST-a u debelom crijevu rijetko (5%)¹⁻⁵. Klinički znaci su abdominalna bol, tumorska rezistencija u abdomenu, gubitak na tjelesnoj težini, krvarenje iz probavnog trakta¹⁻⁵. Dijagnostička obrada uključuje endoskopski pregled, kontrastni radiološki pregled probavnog trakta, CT i UZV abdomena, ali niti jedna od navedenih pretraga ne može sa sigurnošću potvrditi postojanje GIST-a. Biopsija je pozitivna u manje od polovice slučajeva⁶. Osim toga, patobiološke karakteristike malignog GIST-a probavnog trakta nisu potpuno jasne.

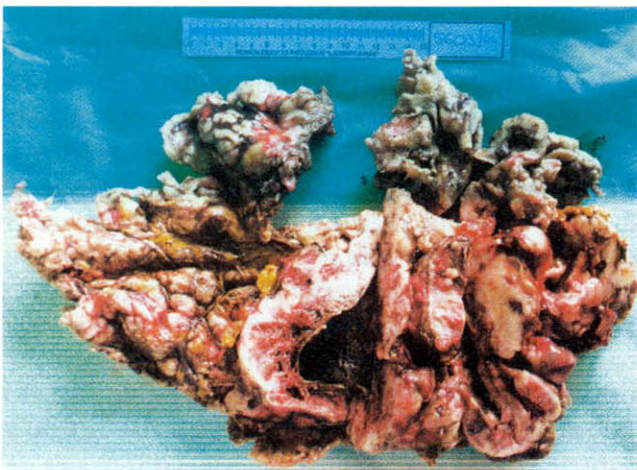
Smatra se da je oko dvije trećine GIST-a maligno⁷. Evaluacija malignosti GIST-a nije jednostavna, jer je jedini siguran klinički pokazatelj malignosti udaljena metastaza i infiltrativan rast. Najvažniji prognostički faktor za malignitet su: veličina tumora iznad 5 cm, više od 5 mitoza u 10 polja, zone krvarenja i nekroze u tumoru, nepravilni ekstraluminalni rubovi i pozitivni rubovi resekcije, pozitivan c-kit antigen, invazija okoline i prisutnost metastaza¹⁻⁸. U klasifikaciji GIST-a se obično koriste sljedeći faktori: veličina, mitotička aktivnost i prisutnost metastaza⁹. U liječenju je potrebna radikalna resekcija čitavoga procesa, uz postizanje širokog negativnog ruba i »en block« odstranjenje zahvaćenih susjednih organa s okolinom te metastaza. S obzirom na to da je teško preoperativno postaviti točnu dijagnozu, nužno je provesti intraoperativnu biopsiju radi diferencijacije GIST-a od karcinoma što određuje opseg resekcije i vrstu postoperativnog tretmana. GIST ima sklonost recidiviranju (GIST želuca recidivira u oko 74% slučajeva), i to najčešće lokalno, u peritoneum ili u jetru (63%)⁸⁻¹¹. Adjuvantna terapija GIST-a koja se opisuje u literaturi (intraperitonealna primjena mitoxantrona, radioterapija, fotodinamska terapija te brostacilin) nije pokazala značajne rezultate^{1,12,13}.

Kod manjih tumora većina autora danas preporuča samo kirurško liječenje, dok se kod bolesnika s većim tumorima, ili prisutnim malignim pokazateljima, preporuča i dodatno liječenje nakon operacije. Danas je najčešće korišten lijek u postoperativnom adjuvantnom liječenju glivec (Imatinib Mesylate), inhibitor tirozin kinaze. Indikacije za primjenu gliveca su: slučajevi GIST-a s patohistološkim pokazateljima agresivnog rasta, te recidivni tumori. Kod inoperabilnih tumora, glivec je u nekim slučajevima doveo do redukcije tumora te time do njegove resektabilnosti^{8-10,13,18}. Danas još nema sigurnih podataka o uspješnosti liječenja glivecom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikaz 1. bolesnika:

Bolesnik je muškarac u dobi od 73 godine, koji je unatrag godinu dana opazio oteklinu u trbuhu te je u tom razdoblju smršavio oko 10 kg. Drugih tegoba nije imao. Tumor je otkriven u travnju 2003. g. dijagnostičkom obradom koja je uključivala ultrazvuk i CT abdomena. Bolesnik je uspješno operiran u svibnju 2003. g., na Klinici za kirurgiju KB-a »Sestre milosrdnice« u Zagrebu. Intraoperativno je nađen tumor na prednjoj površini želuca, smješten u gornjem lijevom abdominalnom kvadrantu, veličine oko 30x20 cm. Makroskopski tumor je pokazivao nepravilnu površinu sa zonama krvarenja i nekroze te ulceracijama (Slika 1.). Eksploracijom abdomena nisu nađene metastaze u druge organe, niti je zabilježeno širenje u regionalne limfne čvorove. Tumor je radikalno kirurški odstranjen do u zdravo, uz izvođenje subtotalne resekcije želuca metodom po Rouxu. Bolesnik je praćen u postoperacijskom razdoblju tijekom 4 mjeseca do kada nisu zabilježeni znaci recidiva tumora, a preporučena mu je ad-



Slika 1 (prvi bolesnik): Tumor je veličine 35x18x7 cm, nalazi se na prednjoj stijenci želuca, a pokazuje nepravilnu površinu sa zonama krvarenja i nekroze te ulceracijama

juvantna terapija glivecom. Međutim, bolesnik je prestao dolaziti na kontrolne preglede, pa nemamo podataka o tome je li adjuvantna terapija provedena u drugoj ustanovi. Patohistološki nalaz: tumor je veličine 35x18x7 cm, nalazi se na prednjoj stijenci želuca. Histološki je građen od vretenastih stanica s velikim brojem mitozama (28/50 jakosnih polja) i proliferacijskom aktivnosti mjerenom s Ki 67 indeksom oko 8%. Imunohistokemijski većina tumorskih stanica je pozitivna na CD 117, CD 34 i Ki 67. Histološki, histokemijski (Mallory, Gomori, PAS) i imunohistokemijski nalazi sugeriraju malignost ovoga tumora.

Prikaz 2. bolesnika:

Bolesnik je operiran tri godine ranije u drugoj ustanovi zbog GIST-a želuca s malignim patohistološkim karakteristikama kada je učinjena opsežna resekcija tumora



Slika 2 (drugi bolesnik). Segment crijeva dužine 11 cm sa sivkasto-žutim relativno dobro ograničenim tumorom veličine 19x12x7 cm na serozi, koji je na prerezu srednje čvrste konzistencije s hemoragičnim područjima. Tumor infiltrira serozu i mišićni sloj stijenke, dok je sluznica crijeva intaktna

uz gastrektomiju, metodom po Rouxu i splenektomija. Postoperacijski tijek je protekao uredno. Sada je bolesnik primljen i obrađen (UZ i CT abdomena) zbog bolova u lijevom gornjem abdomenu te gubitka na tjelesnoj težini. Bolesnik je operiran u svibnju 2003. g. Intraoperativno je nađen tumor koji ispunjava čitav lijevi subfrenij, veličine je oko 19x13x7 cm, urasta u dijafragmu i lijevu feksuru kolona. Učinjena je ekstirpacija tumora uz resekciju dijela kolona te formirana T-T anastomoza kolona. Postoperativno je preporučena adjuvantna terapija glivecom, ali bolesnik se više nije javljao na kontrolne preglede, pa nema podataka o provođenju terapije niti o stanju bolesnika.

Patohistološki nalaz: Segment crijeva dužine 11 cm sa sivkasto-žutim relativno dobro ograničenim tumorom veličine 19x12x7 cm na serozi, koji je na prerezu srednje čvrste konzistencije s hemoragičnim područjima. Tumor infiltrira serozu i mišićni sloj stijenke, dok je sluznica crijeva intaktna. Opisana tumorska tvorba histološki je građena od solidnih nakupina vretenastih i ovalnih stanica koje su mjestimice u palisadnom rasporedu, izduženih jezgra. Tumorske stanice pokazuju mitotsku aktivnost do 5 mitozu u 10 jakosnih polja te žarišno proliferacijsku aktivnost mjerenu pomoću Ki-67 u oko 10% stanica. Imunohistokemijski tumorske stanice su CD 117 (c-kit) i CD 34 imunoreaktivne, a rezultati ostalih učinjenih imunohistokemijskih metoda (S-100 i SMA) također su u skladu s dijagnozom GIST-a.

RASPRAVA:

Mnoge studije ukazuju da je proliferacijski indeks stanica tumora, evaluiran uz pomoć Ki67 antigena u jezgri tumorskih stanica, najvažniji pokazatelj kliničkog ponašanja GIST-a¹⁻¹⁰. Slično kao i ekspresija Ki67, visoka mitotska aktivnost te veličina tumora su također pokazatelji agresivnog ponašanja tumora¹⁻¹⁰. Maligni želučani stromalni tumori imaju više od 5 mitozu u 50 jakosnih polja i veći su od 5 cm¹⁰. Neke studije su ukazale na signifikantnu korelaciju između mitotske aktivnosti i proliferativnog indeksa (Ki67 indeksa).¹⁻⁵ Najčešće lokacije zahvaćene metastazama malignog GIST-a su jetra i peritoneum. Ove se metastaze mogu razviti u periodu od oko 30-ak godina nakon kirurškog odstranjenja primarnog tumora. Većina autora smatra jedino adekvatno kirurško liječenje ovih tumora opsežnom resekcijom tumora do u zdravo. Od adjuvantne terapije u literaturi se nalaze podaci o pokušajima liječenja regije tumora radioterapijom, intraperitonealnom primjenom mitoxantrona te fotodinamskom terapijom, ali bez jasnih podataka o uspješnosti. Na temelju podataka iz literature, danas većina autora u adjuvantnom liječenju GIST-a primjenjuje glivec (Imatinib Mesylate), inhibitor tirozin kinaze⁸⁻¹³. Indikacije za postoperativnu primjenu gliveca nakon radikalne resekcije GIST-a su: patohisto-

loški nalaz tumora s pozitivnim pokazateljima agresivnog ponašanja (veći od 5 cm, visok proliferacijski indeks i visoka mitotička aktivnost tumora) te recidivirajući tumor. Glivec se, prema nekim autorima, uspješno može primijeniti i preoperativno u slučajevima inoperabilnih tumora, sa znakovima udaljenog širenja. Kod inoperabilnih tumora glivec može dovesti do smanjenja tumora i eventualno njegove operabilnosti^{9,13,18}. Za sada još nema klinički pouzdanih podataka o uspješnosti liječenja glivecom.

U radu smo opisali dva bolesnika s velikim, malignim GIST-om želuca, koji su ispunjavali cijeli lijevi subdiaphragmalni prostor. Patohistološki nalazi, u oba slučaja, pokazuju maligni potencijal ovih tumora. Tumori nisu metastazirali niti u regionalne limfne čvorove niti u udaljene organe. Kod oba prikazana bolesnika radi se o tumorima s malignim potencijalom i visokim rizikom za recidiv (s obzirom na veličinu tumora, mitotsku aktivnost i imunohistokemijske znakove), što u potpunosti potvrđuje slučaj bolesnika s recidivom tumora tri godine nakon opsežne resekcije tumora. Zbog navedenih razloga u oba bolesnika potrebna je adjuvantna terapija, koja im je i preporučena prema danas uobičajenom protokolu liječenja glivecom. Kao glavni problem, zajednički u oba slučaja, želimo naglasiti teškoće adekvatnog praćenja bolesnika operiranih zbog GIST-a. Stoga je i teško procijeniti uspješnost kirurškog liječenja kao i eventualno provedene adjuvantne terapije. Jedna od mogućnosti, koja bi možda olakšala praćenje ovih bolesnika, bila bi uvođenje jedinstvenog registra ovih bolesnika u državi, s obzirom na to da se radi o relativno rijetkim tumorima s velikim rizikom recidiva. Vođenje točne evidencije o bolesnicima operiranim zbog GIST-a, o provedenoj adjuvantnoj terapiji i pojavljivanju recidiva, bilo bi od koristi za procjenu uspješnosti provedene terapije na većem broju bolesnika. S obzirom na sklonost recidiviranju kod ovih tumora, potrebno je redovito dijagnostičko praćenje i pravodobna kirurška intervencija. Važnost suradnje internista, kirurga i onkologa u postoperacijskom praćenju ovih bolesnika, zbog svega gore navedenoga, vrlo je velika.

TWO CASES OF MALIGNANT GASTRIC GIST-GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

ZVONIMIR PULJIZ, BJORN DARIO FRANJIĆ, ALJOŠA MATEJČIĆ, MIROSLAV BEKAVAC-BEŠLIN
Department of Surgery, University Hospital »Sestre Milosrdnice«, Zagreb, Croatia

In this paper we present two patients who underwent surgery due to gastric GIST with histological signs of malignancy.

The first patient was a 73 year old male with a 35x18x7 cm primary tumor. The tumor was successfully removed and the patient was followed for 4 month when he stopped reporting to scheduled follow-up visits. The second patient, a 45 year old male, underwent surgery for malignant GIST in another institution. This patient was admitted to our Clinic because of tumor recurrence of 19x13x7 cm in the upper left abdominal quadrant. Surgery was performed successfully but afterwards

the patient didn't report to scheduled control visits. Pathohistologic analysis revealed in both cases a rather well delimited tumor with corresponding necrosis and hemorrhage zones, built from clusters of solid spindle-shaped and oval cells showing high mitotic activity (up to 5 mitoses in 10 HPF in the first patient and up to 28 mitoses in 50 HPF in the second). The tumors infiltrated the serosa and muscular layer of the gastric wall but the mucous membrane was not affected and there were no signs of metastasis in the regional lymph nodes. Proliferation activity, measured by Ki-67, was present focally in 10% of tumor cells in the first patient and in 8% in the second. Immunohistochemical analysis (CD 34, CD 117) was positive and demonstrated malignant characteristics of GIST in both cases. An adequate follow of these patients in the post-operative period as well as application of adjuvant therapy at our hospital was not possible because they probably continued the treatment in other institutions. This is difficult to verify as there is no uniform register of these patients in spite of the fact that these tumors are relatively rare.

KEY WORDS: *stomach, GIST, gastrointestinal stromal tumor, Ki 67, mitosis*

LITERATURA

1. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen indeks in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 428-32
2. Carrillo R, Candia A, Rodriguez-Peralto JL, Caz V. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative indeks (MIB-1 indeks) in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 1997; 28: 160-5
3. Mietinen M, Virolainen M, Rikala MS. Gastrointestinal stromal tumors - values of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and Schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-16
4. Seidal T, Edvardsson H. Expression of c-kit (CD 117) and Ki 67 provides information about the possible cell origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathol* 1993; 34: 416-24
5. Yao KA i sur. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Surg* 2000; 128: 604-12
6. DeMatteo RP, i sur. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8
7. Mudan S, Conlon KC, Woodruff M, Lewis J, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent Gastrointestinal sarcoma. *Cancer* 2000; 88: 66-74
8. Pithorecky I i sur. Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior and management. *Annals of Surgical Oncology* 2000; 7(9): 705-12
9. Crosby JA i sur. Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Annals of Surgical Oncology* 2001; 8(1): 50-9
10. Gregory B. Davis et al. Tumors of the Stomach. *World J Surg* 2000; 24, 412-20
11. Lev D et al. Gastrointestinal stromal sarcomas. *British Journal of Surgery* 1999; 86: 545-9
12. Carney JA. Gastric Stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carned triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clinic Proc* 1999; 74: 543-52
13. Gibbs JF. Gastrointestinal Stromal tumors. *Prob Gen Surg* 1999; 16: 107-13
14. Chen H, et al. Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 151-5
15. Dodd LG et al. Fine needle aspiration of gastrointestinal Stromal tumors. *Am J Clinic Pathol* 1998; 109: 439-43
16. Rocco G et al. Leiomyosarcoma of the esophagus: results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 894-7
17. Masashi Yoshida et al. Surgical management of gastric leiomyosarcoma: evaluation of propriety of laparoscopic wedge resection. *World J Surg* 1997; 21, 440-3
18. Karakousis CP i sur. Intraperitoneal chemotherapy in disseminated abdominal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 496-8
19. Eilber FC i sur. Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 645-50
20. Bekavac Bešlin M., Halkić N. Gastric stump cancer after stomach resection due to peptic disease. *Chirurg Itali* 1996; 48: 9-12