

Tumoră stromală intestinală cu metastază hepatică unică voluminoasă - dificultăți de diagnostic

N. Al-Hajjar¹, F. Pițu¹, F. Pițu², F. Fărcaș², C. Zdrehuș¹, A. Șerban³

¹UMF "Iuliu Hațieganu", Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca

²Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca

³Departamentul de Anatomie Patologică Spitalul Clinic de Urgență "Prof. Octavian Fodor", Cluj-Napoca

Rezumat

Viziunea asupra neoplasmelor mezenchimale ale tractului digestiv s-a modificat radical de când s-a descoperit că tumorile gastrointestinale stromale (GIST), cele mai frecvente tumori digestive non-epiteliale, constituie un grup distinct de tumori cu originea în celulele interstițiale Cajal, celule care exprimă în mod normal antigenul CD117. Descoperirea originii GIST și înțelegerea mecanismului molecular care determină dezvoltarea acestor tumori au condus la progrese importante privind diagnosticul și tratamentul GIST. Astfel, expresia tumorală a c-KIT (CD117) este considerată actualmente criteriul cel mai specific de diagnostic al GIST, iar terapia moleculară țintită folosind inhibitori de tirozin-kinaza (imatinib) are rezultate încurajatoare chiar și în cazul tumorilor avansate local sau cu metastaze. Cazul prezentat este cel al unui bărbat de 47 ani care s-a prezentat cu o simptomatologie abdominală nespecifică dată de o tumoră epigastrică voluminoasă care, postoperator, s-a dovedit a fi metastaza unei tumori stromale enterale.

Cuvinte cheie: GIST, tumoră jejunală, metastază hepatică, imunohistochimie, imatinib

Abstract

Intestinal stromal tumor with large unique hepatic metastasis – diagnostic difficulties

The digestive tract mesenchymal neoplasms were viewed

Correspondență: Șef lucrări Dr. Nadim Al-Hajjar
Clinica Chirurgie III, UMF "Iuliu Hațieganu"
Str. Croitorilor 19-21, Cluj-Napoca
România, 400162
E-mail: na_hajjar@yahoo.com

modified radically once it was discovered that gastrointestinal stromal tumors (GIST), the most frequent non-epithelial digestive tumors, constitute a distinctive group of tumors originating in the interstitial cells of Cajal, cells which normally express the CD117 antigen. The discovery of GIST's origin and understanding of the molecular mechanisms underlying the development of such tumors have led to important progress concerning their diagnosis and treatment. Thus, tumoral expression of c-KIT (CD117) is presently considered to be the most specific criterion for the diagnosis of GIST, and targeted molecular therapy using tyrosin-kinase inhibitors (imatinib) has encouraging results even in the case of locally advanced or metastatic tumors. This is the case of a 47 year old man who accused nonspecific abdominal symptomatology due to a large epigastric tumor which, postoperatively, proved to be the metastasis of a stromal enteral tumor.

Key words: GIST, jejunal tumor, liver metastasis, immunohistochemistry, imatinib

Introducere

Tumorile gastro-intestinale stromale (GIST) constituie o entitate patologică relativ rară, reprezentând mai puțin de 1% din tumorile tubului digestiv și circa 5% din totalul sarcoamelor de părți moi. Ele au fost descrise pentru prima dată în 1983 de către Mazur și Clark ca fiind tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal și mezenterului, caracterizate prin aspecte histologice specifice și un pattern imuno-histochimic particular, diferit de cel al fibrelor musculare netede și al celulelor Schwann (1).

Incidența estimată a GIST este de 10-15 cazuri/un milion, cu o ușoară prevalență la sexul masculin, vârsta medie de

apariție a afecțiunii fiind de 60 ani (2).

GIST pot apărea în orice segment al tubului digestiv de la cavitatea bucală la anus, însă stomacul (40-70%) și intestinul subțire (30-40%) reprezintă situsurile cele mai frecvente (3). În circa 5 % din cazuri, GIST pot avea localizare extra-gastro-intestinală: mezențer, oment, retroperitoneu. 20-30% dintre GIST sunt maligne sau prezintă risc crescut de malignizare (2). Metastazele apar cel mai frecvent în ficat ca urmare a diseminării celulelor tumorale pe cale hematogenă și în cavitatea peritoneală prin însămânțare peritoneală. Metastazele limfo-ganglionare și cele extra-abdominale sunt rare.

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 47 ani, cu domiciliul în mediul urban, fără antecedente heredo-colaterale și personale patologice semnificative, s-a internat în serviciul nostru pentru dureri abdominale localizate preponderent în hipocondrul drept și epigastru, inapetență, scădere ponderală (circa 5 kg în 6 luni).

Examenul clinic a decelat un pacient normoponderal, cu tegumente palide; la nivelul epigastrului o formațiune tumorală de circa 10/12 cm, de consistență fermă, contur regulat, sensibilă la palpare.

Analizele de laborator au relevat o ușoară anemie (Hb-10,5 g/dl; Ht-30%); probe biochimice cu valori normale.

Ecografia abdominală a evidențiat hepatomegalie omogenă, ecogenitate crescută; la nivelul lobului hepatic stâng o formațiune avasculară de 15/13 cm cu structură transonică și ecogenități liniare în interior; ridicând problema unui chist hidatic hepatic. S-a efectuat computer tomografie abdominală care a decelat și ea formațiunea tumorală epigastrică, fără a se putea însă preciza apartenența și natura tumorii.

După o pregătire preoperatorie corespunzătoare s-a intervenit chirurgical. La explorarea cavității peritoneale s-a constatat o tumoră de circa 20/20 cm care ocupa în totalitate lobul stâng hepatic, iar la nivelul jejunului o formațiune tumorală de circa 6/6 cm dezvoltată excentric, de consistență dură, formă neregulată; fără adenopatii loco-regionale. S-a practicat enterectomie segmentară largă cu entero-entero-anastomoză T-T și hepatectomie stângă. (Fig. 1, 2).

Examenul histopatologic al pieselor de rezecție a evidențiat:

- *tumoră de intestin subțire cu aspect de sarcom pe secțiune; microscopic: la nivelul stratului muscular intestinal proliferare nodulară relativ bine delimitată alcătuită din celule alungite, monoforme, cu nuclei alungiți, cu atipii rare, rată mitotică de circa 4 mitoze/HFP. (Fig. 3).*
- *tumora hepatică prezentând pe secțiune o masă chistică cu centrul necrotic; microscopic: fascicule de celule alungite, fără limite celulare bine vizibile, cu nuclei de talie mare cu pleomorfism nuclear marcat, rată mitotică de circa 20 mitoze/HFP.*

Deoarece tabloul histologic era sugestiv pentru o tumoră intestinală de origine mezenchimală cu metastază hepatică, s-a efectuat studiul imunohistochemic al celor două tumori. Acesta a relevat CD117 intens pozitiv, desmina negativă



Figura 1. Aspect intraoperator – tumora jejunală

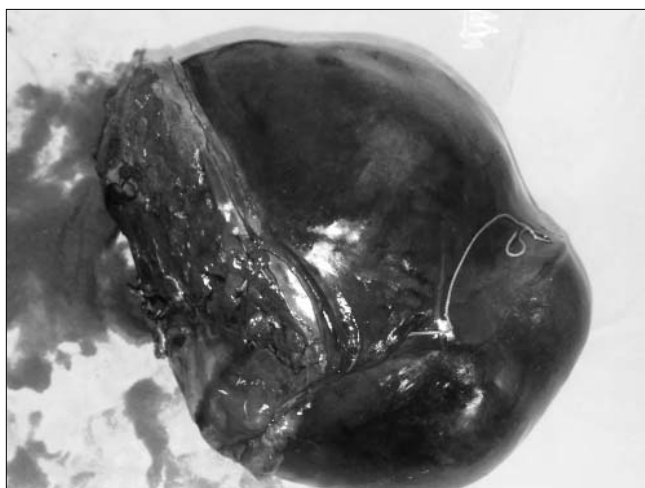


Figura 2. Aspect macroscopic – tumora hepatică lob stâng

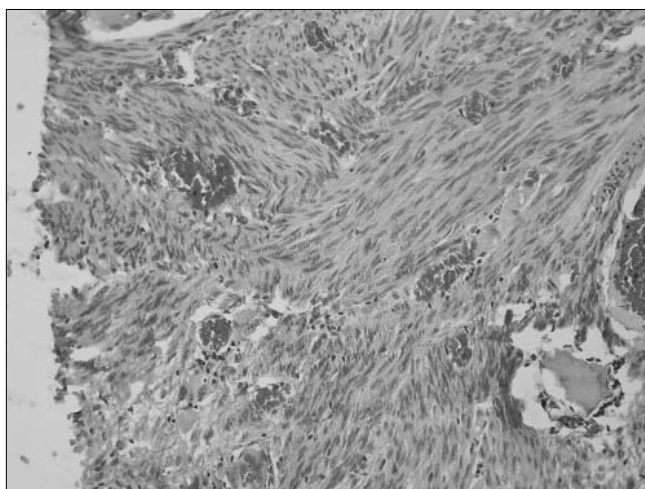


Figura 3. Tumora jejunală mezenchimală - aspect histopatologic în colorație H-E

pentru tumora enterală și pozitivitate intensă, difuză pentru CD117, pozitivitate parcelară sau izolată pentru CD34 și S100 în cazul tumorii hepatice. (Fig. 4, 5, 6).

Constatările intraoperatorii, aspectul histologic și profilul imunohistochimic al pieselor de rezecție au stabilit diagnosticul de "Tumoră stromală enterală malignă cu metastază hepatică".

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacientul fiind îndrumat către serviciul de oncologie în vederea efectuării chimioterapiei corespunzătoare.

Discuții

Tumorile gastro-intestinale stromale sunt cele mai comune tumori mezenchimale ale tractului digestiv. În trecut se credea că majoritatea tumorilor mezenchimale digestive au punctul de plecare la nivelul celulelor musculare netede și erau clasificate ca leiomiome, leiomioblastoame sau leiomiomasarcome. Pe baza studiilor imunohistochimice făcute la jumătatea anilor '90 s-a dovedit însă că o mare parte a tumorilor digestive non-epiteliale (circa 80%) își au de fapt originea în celulele ganglionilor mienterici, așa numite celule interstițiale Cajal, care reglează peristaltica tubului digestiv. Tumorile cu această origine au ca particularitate expresia la suprafața celulelor a CD 117 (c-KIT) care este componentă tirozin-kinazică a receptorului factorului de creștere al celulei stem, receptor codat de protooncogenul c-kit. GIST prezintă în 85-90% din cazuri mutații ale genei c-kit, cu activarea receptorului KIT în absența ligandului, având ca rezultat o proliferare celulară intensă și creștere tumorală (4). Descoperirea principalei căi patogenice de apariție a GIST a îndreptat cercetările spre găsirea unei terapii moleculare țintite. Astfel, folosirea Imatinib mesilatului, un inhibitor selectiv de BCR-ABL, KIT, PDGF-R și ARG tirozin kinază, a revoluționat tratamentul GIST. Studiile au arătat că Imatinibul are rezultate remarcabile în tratamentul tumorilor stromale nerezecabile sau cu metastaze, mai mult de jumătate din pacienți prezentând un răspuns favorabil susținut (5). Eficiența acestui chimioterapic poate fi uneori spectaculoasă, în literatura de specialitate raportându-se cazuri de GIST avansate local sau cu metastaze la care s-a obținut răspuns complet confirmat histopatologic după tratamentul cu Imatinib (6, 7).

Rezultatele foarte bune obținute în terapia cu Imatinib a tumorilor stromale avansate impun diagnosticarea cu acuratețe a GIST, cunoscut fiind răspunsul slab al acestor tumori la chimioterapia standard pentru tumorile mezenchimale, agresivitatea lor crescută și tendința la recidivă după tratamentul chirurgical (8).

Diagnosticul preoperator de GIST este adesea dificil. Simptomatologia este în general necaracteristică și depinde de localizarea și mărimea tumorii, fiind prezente în diferite asocieri: dureri abdominale, sațietate precoce, flatulență, vărsături, disfație, icter obstructiv, ileus, pierdere ponderală, febră, anemie cu fatigabilitate și palpitații. Manifestarea cea mai comună la prezentare este hemoragia digestivă (50%). Tumorile mari au adesea o dezvoltare exofitică, între ansele intestinale și organele abdominale, dar pot eroda peretele



Figura 4. Tumoră jejunală - imunohistochimie c-kit (CD117) intens pozitivă

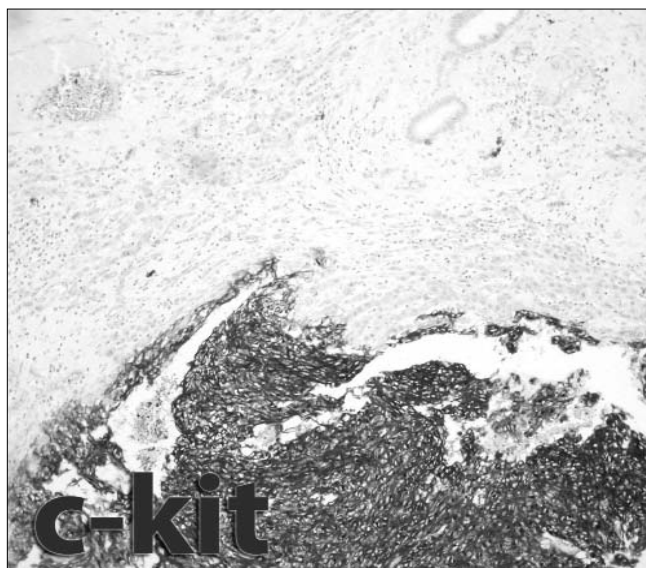


Figura 5. Metastaza hepatică - imunohistochimie c-kit (CD117) - pozitivitate parcelară

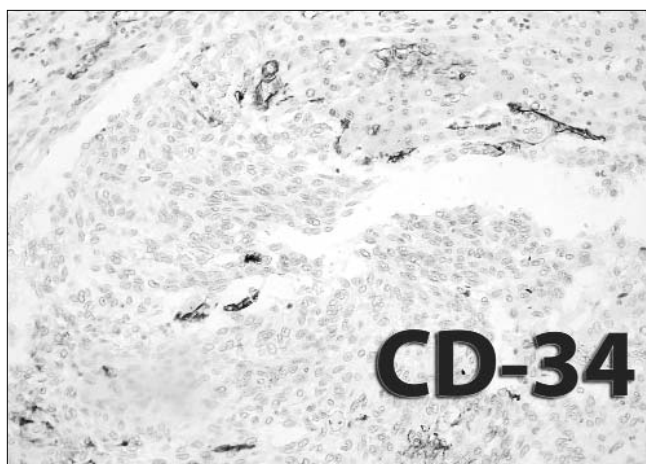


Figura 6. Metastaza hepatică - imunohistochimie CD-34 - pozitivitate izolată

tubului digestiv. Sângerarea se poate produce în cavitatea abdominală, conducând la abdomen acut hemoragic, sau în lumenul digestiv, manifestată prin hematemză, melenă, anemie.

Între 10% și 30% din GIST sunt complet asimptomatice, fiind descoperite incidental în cadrul unor programe de screening sau cu ocazia unor explorări (endoscopie, radiografie, proceduri laparoscopice, chirurgie clasică) pentru alte afecțiuni. Circa 20% dintre GIST maligne prezintă la momentul diagnosticului diseminare neoplazică hepatică sau intraperitoneală. Cei mai mulți pacienți cu GIST metastatic au determinări secundare hepatice mari, multiple, localizate în ambii lobi sau sarcomatoză peritoneală (9).

În cazul pacientului nostru, tumora intestinală a fost silențioasă, simptomatologia nespecifică de la internare fiind cauzată de metastaza hepatică voluminoasă.

Între metodele imagistice de diagnostic și evaluare a GIST cele mai utilizate sunt examinările endoscopice, computer tomografia și rezonanța magnetică nucleară. Un rol important revine eco-endoscopiei care decelează de obicei GIST ca mase hipoecogenice cu originea în diferite straturi ale peretelui digestiv, cel mai frecvent în muscularis propria și muscularis mucosa. De asemenea, acest mijloc de investigație este util în identificarea tumorilor maligne, caracteristici ca mărimea tumorii peste 40 mm, contur neregulat și structură ecografică inomogenă fiind predictive pentru malignitate (9,10).

Nu există un consens privind oportunitatea biopsierii formațiunilor suspecte de a fi GIST, date fiind fragilitatea crescută cu risc mare de sângerare și potențialul marcat de înșămânțare neoplazică ale acestor tumori (11).

CT cu substanță de contrast este actualmente o metodă de diagnostic cu disponibilitate largă și reprezintă tehnica de elecție în investigarea pacienților cu mase tumorale abdominale, pentru stadializare și planning chirurgical. Tomografia cu emisie de pozitroni 18FDG-PET poate fi utilă pentru clarificarea unor imagini suspecte de a fi metastatice (11).

Diagnosticul final de GIST se face pe baza aspectului histologic coroborat cu examinarea imunohistochimică. Majoritatea tumorilor pot fi clasificate din punct de vedere anatomo-patologic în 3 categorii: tipul cu celule fusiforme (70%), tipul cu celule epitelioidice (20%) și tipul mixt (10%). Influența acestor tipuri histologice asupra răspunsului la tratamentul chimioterapic și supraviețuirii este în curs de cercetare. Cel mai specific marker pentru diagnosticul de GIST este prezenta CD117, acesta fiind pozitiv în circa 95% din cazuri. Deoarece CD 117 poate fi exprimat și de alte tumori cum sunt rhabdomiosarcomele, sarcoame sinoviale, sarcomul Ewing, gliome, germinoame, melanoame, unele limfoame, tumori mastocitare, diagnosticul de GIST se stabilește pe baza morfologiei celulare și rezultatelor imunohistochimice, într-un context clinic și imagistic corespunzător (12,14).

Aproximativ 5% dintre tumorile suspecte histologic de a fi GIST sunt CD117 negative, acestea necesitând pentru diagnostic analize moleculare suplimentare pentru decelarea anumitor mutații genice.

Un alt marker frecvent exprimat de GIST (70% din cazuri) este CD34, o glicoproteină întâlnită și la celulele precursor

hematopoiectice și în celulele endoteliale. GIST pot fi, de asemenea, pozitive pentru actina mușchiului neted (30-40%) și pentru PKC- θ , o izoformă a proteinkinazei C. Markerii specifici celulelor neurale (proteina S-100) sau celulelor musculare (desmina) sunt negativi în 95-98% din GIST (15).

Parametrii clinico-patologici cei mai utili pentru evaluarea prognosticului GIST sunt mărimea tumorii, extensia sa, tipul histologic, prezența necrozei, pleomorfismul nuclear și activitatea mitotică (12,13). În funcție de dimensiunea tumorii și indexul mitotic, GIST pot fi clasificate în tumori cu grad de risc de la foarte scăzut (tumori mai mici de 2 cm, mai puțin de 5 mitoze pe câmpul optic) la risc crescut (tumoră peste 5 cm cu mai mult de 5 mitoze pe câmp, tumoră peste 10 cm cu orice rată mitotică sau tumoră de orice mărime cu peste 10 mitoze pe câmp) (16). Factori de prognostic pozitiv sunt localizarea gastrică și tipul histologic epitelioid, aceste tumori având o evoluție mai bună comparativ cu alte localizări sau cu tipul histologic fusiform (13). Alți factori asociați frecvent cu un prognostic nefavorabil sunt: expresia antigenului Ki-67, a Bcl-2, a p53, a factorului de creștere endotelial vascular, a proteinelor c-Myc, aneuploidia ADN, mutația KIT prin deleția exonului 11 (12, 17). De asemenea, segmentul digestiv din care s-a dezvoltat tumora pare să influențeze evoluția, GIST cu originea în intestinul subțire, colon și rect având un prognostic mai puțin favorabil decât cele gastrice (9).

Strategia terapeutică diferă în funcție de extensia bolii. Pentru GIST localizate tratamentul standard este cel chirurgical având ca obiective îndepărtarea completă a tumorii, margini de rezecție libere și evitarea efracției tumorii (10). Ruperea intraoperatorie a tumorii se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a metastazelor peritoneale, și, în consecință, cu o supraviețuire mai redusă. De aceea se recomandă ca abordarea chirurgicală a GIST să fie făcută de specialiști cu experiență în sarcoame. Limfadenectomia nu se impune de rutină deoarece GIST diseminează rareori pe cale limfatică (12).

Pentru tumorile avansate local, nerezekabile sau boala metastatică se recomandă terapia cu Imatinib, cu monitorizarea computer-tomografică a răspunsului la tratament (10). Imatinibul se administrează neîntrerupt până la progresia bolii sau până la apariția intoleranței sau refuzul pacientului. În cazul răspunsului favorabil la chimioterapie, se poate lua în considerare rezecția chirurgicală a tumorilor reziduale (10,11,18).

Studii efectuate înainte de introducerea terapiei cu Imatinib au arătat că, pentru GIST metastatice, rezecția completă a tumorii primare și metastazelor nu este curativă chiar dacă tehnic este posibilă. În aceste cazuri, Imatinib reprezintă, de asemenea, la momentul actual, tratamentul de elecție după rezecția metastazelor (12).

Prognosticul pacientului nostru este unul rezervat din cauza prezenței unor factori cunoscuți ca fiind asociați unei evoluții mai puțin favorabile (tumoră primară cu diametrul mai mare de 5 cm, localizarea enterală), dar mai ales din cauza stadiului avansat, metastatic, al bolii la prezentare, supraviețuirea medie în această situație fiind de 6-18 luni (19). Deși s-a reușit o rezecție macroscopică R₀, riscul de evoluție și recidivă a bolii este foarte mare, motiv pentru care s-a recomandat începerea chimioterapiei specifice imediat postoperator.

Concluzii

Cazul pe care l-am prezentat, având ca particularitate metastaza hepatică unică, voluminoasă a unei tumori stromale jejunale asimptomatice, readuce în discuție dificultățile diagnosticului preoperator în cazul GIST cu anumite localizări. Cea mai importantă metodă de diagnostic rămâne examinarea histologică și imunohistochimică.

Tumorile stromale necesită o colaborare strânsă între gastroenterolog, imagist, chirurg, anatomopatolog și oncolog atât pentru diagnosticarea rapidă și corectă a acestor tumori, cât și pentru stabilirea celei mai potrivite strategii terapeutice.

Bibliografie

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(6):507-19.
- Judson I, Demetri G. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Ann Oncol*. 2007; 18(supplement 10):20.
- Greenston JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol*. 2003;16(4):366-75.
- Isozaki K, Hirota S. Gain-of-function mutations of receptor tyrosine kinases in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Genomics*. 2006;7(8):469-75.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-80. Comment in: *Gastroenterology*. 2003;124(4):1151-3. *N Engl J Med*. 2002;347(7):462-3.
- Chacón M, Roca E, Huertas E, Loria FS, Domenechini E. CASE 3. Pathologic complete remission of metastatic gastrointestinal stromal tumor after imatinib mesylate. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1580-2. Comment in: *J Clin Oncol*. 2005; 23(27): 6800-1; author reply 6801-2.
- Suzuki S, Sasajima K, Miyamoto M, Watanabe H, Yokoyama T, Maruyama H, et al. Pathologic complete response confirmed by surgical resection for liver metastases of gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib mesylate. *World J Gastroenterol*. 2008;14(23):3763-7.
- Judson I, Leahy M, Whelan J, Lorigan P, Verrill M, Grimer R, et al. A guideline for the management of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Sarcoma*. 2002;6(3):83-7.
- Cichoz-Lach H, Kasztelan-Szczerbinska B, Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118(4):216-21.
- Popescu I, Andrei S. Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(2):155-70.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. 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;16(4):566-78. Erratum in: *Ann Oncol*. 2005;16(6):993. Mac Clure, J [corrected to McClure, JJ].
- D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*. 2005;12(1):44-56.
- Andrei S, Andrei A, Tonea A, Andronesi D, Becheanu G, Dumbravă M, et al. Risk factors for malignant evolution of gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur)*. 2007;102(6): 641-50. [Article in Romanian]
- Moldovanu R, Lupașcu C, Moldovanu CM, Dimofte G, Țuțuianu B, Tărcoveanu E, et al. Gastric stromal tumor. Case report. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006;110(2):372-6. [Article in Romanian]
- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 10:x280-6.
- 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. Comment in: *Hum Pathol*. 2003;34(8):825-6; author reply 827. *Hum Pathol*. 2003;34(5):512-3.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231(1):51-8.
- Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer*. 2005;117(2):316-25.
- Bădulescu A, Bădulescu F, Constantinoiu S, Popescu C, Schenker M. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) - a new diagnostic and therapeutic paradigm. *Chirurgia (Bucur)*. 2006; 101(1):87-99. [Article in Romanian]