

Tumora gastro-intestinală stromală (GIST) asociată sincron cu multiple neoplazii digestive benigne, precursorare și maligne

G. Constantin¹, I. Popa¹, L. Welt¹, E. Popa², D. Cristian², T. Burcoș², N. Angelescu², C. Ardeleanu³

¹Serviciul de anatomie patologică, Spitalul Clinic Colțea

²Clinica de chirurgie, Spitalul Clinic Colțea

³Institutul Național Victor Babeș

Rezumat

Tumorile stromale gastro-intestinale (GIST) sunt o categorie largă de tumori primare, mezenchimale, non-epiteliale ale tractului digestiv, localizate în peretele viscerelor cavitare, de la esofag la anus, adesea și în mezenterul adiacent și epiploon. (1,2,3) Ele sunt imprezvizibile atât din punct de vedere clinic (putând fi descoperite întâmplător în timpul unei investigații imagistice sau în timpul unei intervenții chirurgicale pentru altă entitate patologică, sau la necropsii) cât și al comportamentului (GIST-uri cu risc foarte scăzut, scăzut sau moderat de malignitate, care au un aspect histopatologic benign, pot să recidiveze sau să metastazeze). (4) Cazul prezentat reprezintă o asociere sincronă rară între o tumoră gastro-intestinală stromală (GIST) și multiple neoplazii gastrice: benigne, precursorare și maligne.

Cuvinte cheie: tumori stromale gastro-intestinale (GIST), adenocarcinom gastric, adenom tubular, polip gastric hiperplazic

Abstract

Synchronous association of a gastrointestinal stromal tumor (GIST) and multiple digestive benign and malignant neoplasias

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are a broad category of mesenchymal, non-epithelial primary tumors of the

digestive tract, located in the wall of hollow viscera, from the esophagus to the anus and often in adjacent mesentery and omentum. They are clinically unpredictable (may be discovered incidentally during an imagistic investigation or during surgery for other pathological entity, or at necropsy) and also have an unpredictable behavior (GISTs with very low risk, with low or moderate malignancy, which have benign histopathologic features but can recur or can metastasise). The case we present here represents a rare association between a synchronous gastrointestinal stromal tumor (GIST) and multiple gastric benign and malignant tumors.

Key words: gastrointestinal stromal tumors (GIST), gastric adenocarcinoma, tubular adenoma, hyperplastic polyp

Introducere

Tumorile stromale gastro-intestinale (GIST) sunt tumori rare a căror incidență a fost estimată la 1,5/100000 locuitori / an. (5) Ele au pontetial malign incert.

Sunt cunoscute sub această denumire, dată de Mazur și Clark, din anul 1983, când s-a constatat că aceste tumori prezintă diferențiere nervoasă sau musculară. (6)

Diagnosticul diferential al tumorilor stromale gastro-intestinale (GIST) fusiforme este extins și include tumorile cu origine musculară (leiomiomul și leiomiosarcomul), tumorile cu origine neurală (schwannomul, tumoră malignă de teacă nervoasă periferică), tumorile fibroblastice (fibromatoza - tumoră desmoidă, tumoră inflamatorie miofibroblastică, tumoră fibroasă solitară), tumoră melanică (melanomul malign), tumoră epitelială (carcinomul sarcomatoid), carcinomul neuroendocrin și angiosarcomul. (1)

Correspondență: Dr. Gabriela Constantin
Spitalul Clinic Colțea
Serviciul de Anatomie Patologică
Bld. I.C.Brătianu, nr 1, București, România
E-mail: gabriela_constantin7@yahoo.com

Prezentare caz

Se prezintă cazul unui pacient, operat și diagnosticat în Spitalul Clinic Colțea, cu asociere de neoplazii epiteliale digestive (benigne, precursorare și maligne) și o tumoră gastro-intestinală stromală (GIST) gastrică descoperită întâmplător în timpul intervenției chirurgicale pentru neoplaziile epiteliale digestive.

Pacientul în vârstă de 78 ani, cunoscut hipertensiv, cu manifestări de I.C.C. apărute în urmă cu 2 ani și I.R.C. apărută în urmă cu 1,5 ani, s-a internat pentru astenie fizică marcată, dispnee la eforturi mici și scaune melenice. La examenul clinic se constată tegumente și mucoase palide și edeme gambiere bilateral; abdomen nedureros spontan și la palpare, fără matitate deplasabilă, fără formațiune tumorală palpabilă.

Testele de laborator au arătat anemie feriprivă severă și retenție azotată.

Endoscopia digestivă a evidențiat pe mica curbură, la circa 8 cm de cardia un proces tumoral infiltrativ-vegetant sângerând activ, de cca 2/1,5 cm, probabil polip malignizat. În 1/3 inferioară a corpului gastric și în antru au mai fost identificați alți polipi sesili, supli, cu diametru cuprins între 5 și 10 mm. Diagnosticul endoscopic a fost: Polipoză gastrică malignizată. Hemoragie digestivă superioară (Fig. 1).

Se intervine chirurgical și se palpează, la nivelul stomacului doi polipi cu diametrul 1,5-2 cm unul situat pe mica curbură, iar celălalt pe marea curbură. Pe fața posterioară se descoperă o formațiune tumorală de 4/3 cm, de consistență fermă, care se excizează și se trimite la examenul extemporeu.

La examinarea la gheață a piesei diagnosticul a fost de tumoră gastro-intestinală stromală (GIST) (Fig. 2).

Se efectuează gastrectomie subtotală și se trimite piesa pentru examinarea extemporeu a polipului de pe mica curbură care sângera. Diagnosticul a fost de adenocarcinom gastric tubular.

Se practică gastrectomie totală cu reconstrucție Roux-en-Y. Examinarea anatomo-patologică a piesei a arătat:

- macroscopic:

1. tumoră marea curbură extragastrică – formațiune tumorală de 4/3/2,5 cm, cu aspect fasciculat, cenușie, consistență fermă;
2. stomac cu lungime de 19 cm, cu 5 polipi sesili, 2 cu diametrul de 2 cm (A, B), unul cu diametrul de 1,2 cm (E), unul cu diametrul de 1 cm (C), unul cu diametrul de 0,4 cm (F) și unul cu diametrul de 0,3 cm (D);

- microscopic:

1. tumoră gastro-intestinală stromală (GIST) gastrică cu risc scăzut de malignitate, cu pattern fusiform, cu număr de mitoze scăzut ($\leq 5/50$ câmpuri 40X) (Fig. 3).

Examenul imunohistochimic a confirmat diagnosticul de tumoră gastro-intestinală stromală (GIST) gastric, markerul CD117 fiind pozitiv (Fig. 4).

- A. Adenocarcinom gastric tubular slab diferențiat, cu zone întinse cu aspect de carcinom nediferențiat, infiltrant în musculara superficială (Fig. 5).
- B. Adenocarcinom gastric tubular bine diferențiat, intramucos (Fig. 6).
- C. Polip gastric hiperplazic cu zone întinse de metaplazie intestinală (Fig. 7).
- D. Adenom tubular cu displazie de grad jos (Fig. 8).
- E. Polip gastric cu zone întinse de adenocarcinom papilifer infiltrant în submucoasă (Fig. 9).
- F. Polip gastric cu zona de adenom tubular cu displazie de grad înalt.

Discuții

Tumorile stromale gastro-intestinale (GIST) sunt o categorie largă de tumori primare, mezenchimale, non-epiteliale ale tractului digestiv, localizate în peretele viscerelor cavitate, de la esofag la anus, adesea și în mezenterul adiacent și epiploon. Sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale care apar la nivelul aparatului digestiv (80%), reprezentând circa 5% din toate sarcoamele de părți moi, dar numai 3% din tumorile



Figura 1. Aspectul endoscopic al polipozei gastrice

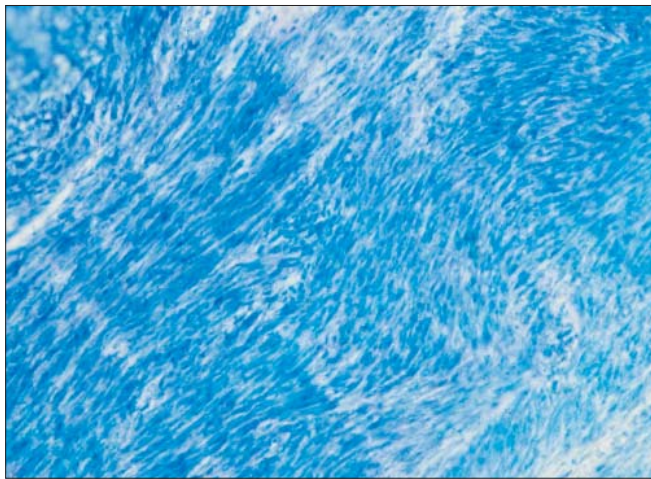


Figura 2. Examenul extemporeu al tumorii gastro-intestinale stromale (GIST), col. albastru de toluidină ob. 20X

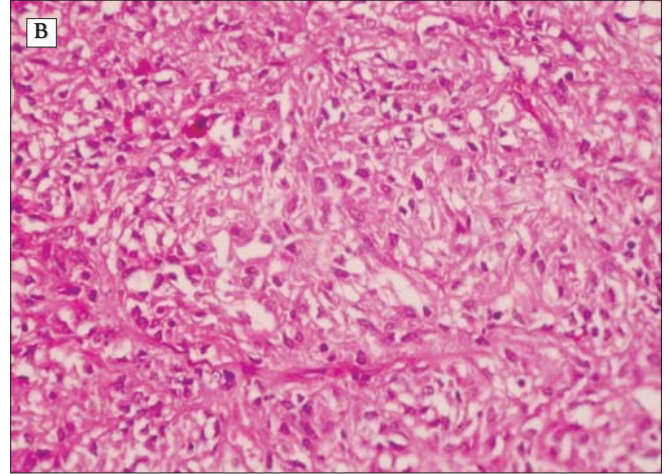
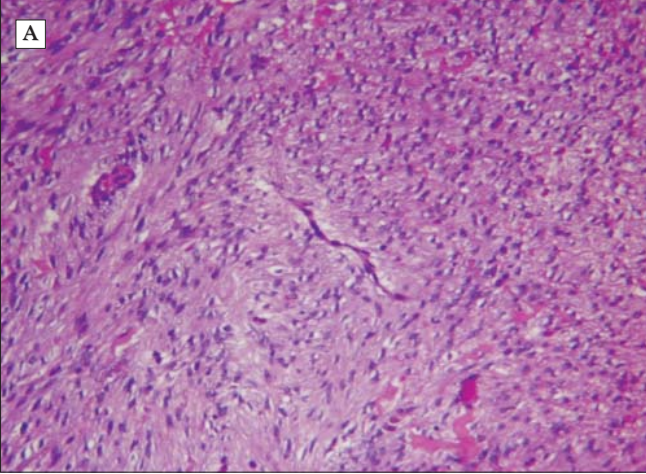


Figura 3A,B. Aspect histologic al GIST gastric cu celule fusiforme palisadat vacuolat col.HE. ob. 20X și 40X

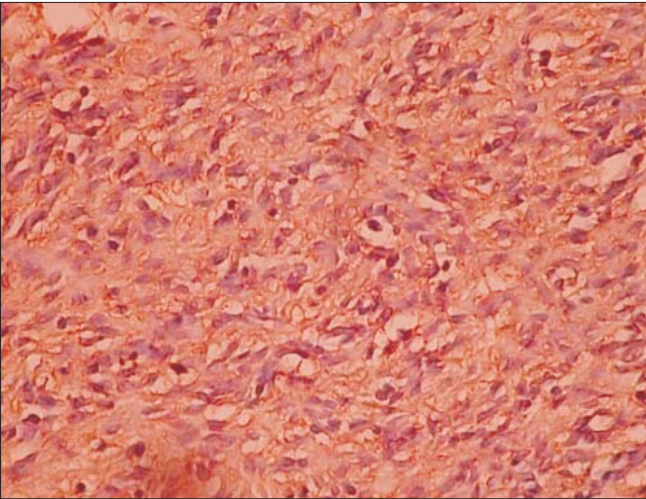


Figura 4. CD 117 pozitiv în tumoră ob.40X

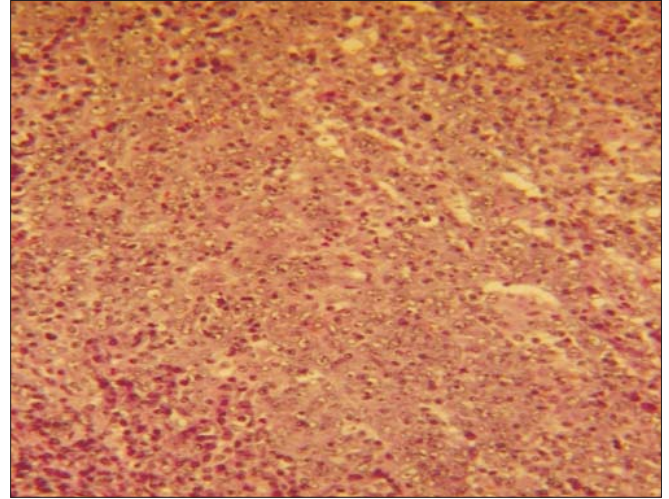


Figura 5. Aspect histologic al adenocarcinomului gastric tubular slab diferențiat cu zone de carcinom nediferențiat col. VG 20X

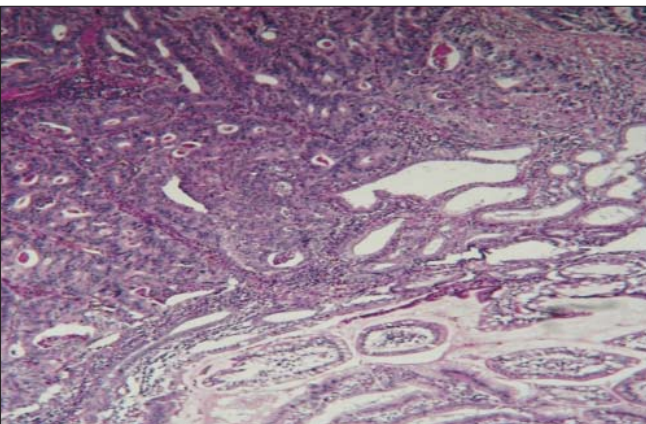


Figura 6. Aspect histologic al adenocarcinomului gastric tubular bine diferențiat, intramucos col. HE ob 10X

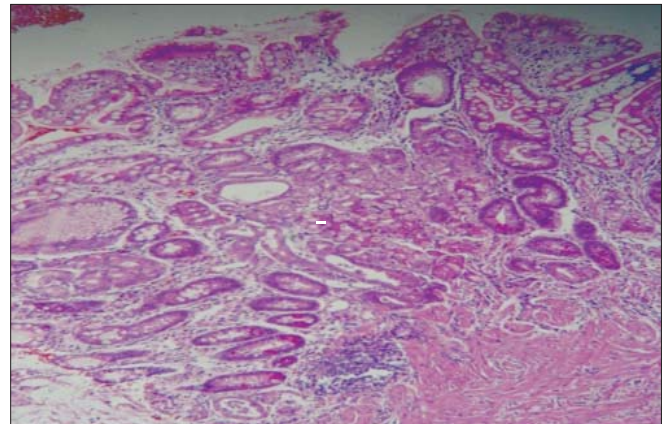


Figura 7. Aspect histologic al polipului gastric hiperplazic, col. HE ob 20X

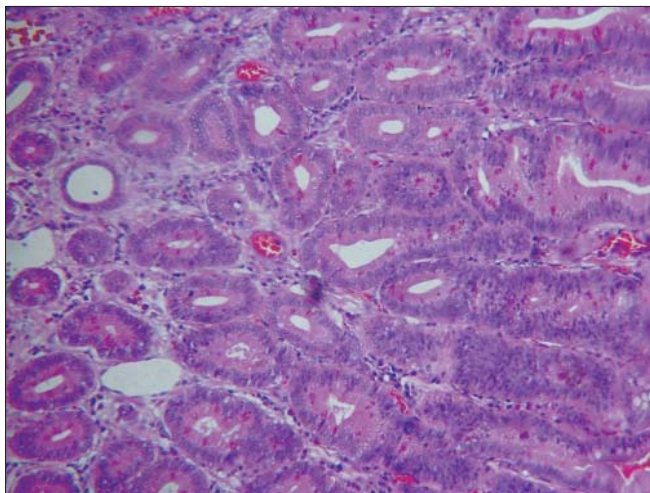


Figura 8. Aspect histologic al adenomului tubular, col. HE 20X

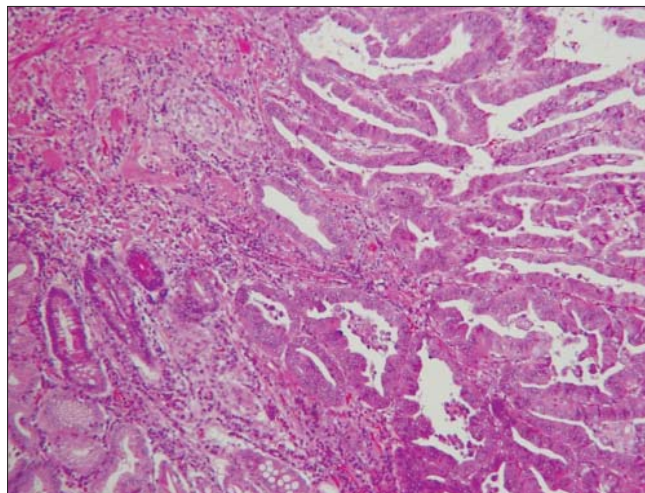


Figura 9. Aspect histologic al polipului gastric cu zonă de adenocarcinom papilifer col. HE ob 10X

gastro-intestinale. (1,2,3) Sunt tipic definite ca tumori ce își au originea în celulele interstițiale ale lui Cajal și al căror comportament este determinat de mutația în gena KIT sau în gena PDGFRA (alfa receptorul pentru factorul de creștere derivat din trombocite) și se pot sau nu se pot colora pozitiv pentru KIT. (7,8)

În funcție de localizare tumorile gastro-intestinale stromale (GIST) pot fi: exofitice și sunt, de obicei, atașate la partea exterioară a organelor implicate, crescând spre exterior și endofitice, mai rare, formațiuni tumorale polipoide, situate în submucoasă și predispușe la ulceratii și sângerări. (9,10,11,12)

Deoarece aceste tumori au un comportament imprezibil, Miettinen și Lasota în 2006 au format un tabel de risc, bazat pe localizarea tumorii, mărimea și rata mitotică. În acest tabel GIST-urile au fost incluse în mai multe categorii: fără risc de malignitate, cu risc foarte scăzut de malignitate, risc scăzut de malignitate, risc moderat de malignitate și risc crescut de malignitate, risc ce trebuie menționat în buletinul histopatologic, fiind important pentru stabilirea managementului terapeutic. (13,14)

Tumorile gastro-intestinale stromale (GIST) sunt, în general sporadice, dar pot face parte și din sindroame tumorale. Mai puțin de 5% din GIST-uri sunt asociate cu 1 din cele 3 sindroame tumorale: neurofibromatoza tip 1 (NF1) – boala Recklinghausen, triada Carney (GIST, condromul pulmonar și paragangliomul extraadrenalian funcțional) și sindromul familial GIST, în ordinea descrescătoare a frecvenței lor. (7)

Aceste tumori se pot asocia sincron cu alte neoplazii abdominale, în majoritatea cazurilor fiind descoperite întâmplător în timpul investigațiilor imagistice sau al intervenției chirurgicale pentru neoplaziile abdominale asociate.

Dum cum s-a observat în cazul prezentat tumora gastro-intestinală stromală (GIST) a fost descoperită în timpul intervenției chirurgicale pentru o asociere de neoplazii benigne, precursorare și maligne gastrice (polipi gastrici, adenoame gastrice și cancer gastric).

Polipii hiperplazici sunt descoperiți mai frecvent la

pacienții de sex masculin, cu vârste cuprinse între 60 și 70 ani. Sunt leziuni solitare, dar mai frecvent apar ca polipi multipli, în special la pacienții cu gastrită atrofică care predispușe mucoasa nonpolipoidă la transformare malignă. (15)

Adenomul gastric apare, de obicei, la pacienții din decada a șasea și a șaptea de viață, cu o predominanță la bărbați de 3/1. De asemenea, poate fi întâlnit în asociere cu polipoza adenomatoasă familială (FAP), cu o incidență între 1%-15%. Similar altor forme de displazie gastrică, adenoamele deseori apar pe un fond de gastrită cronică cu atrofie și metaplazie intestinală. Această descoperire a făcut ca unii autori să afirme că unele adenoame pot reprezenta displazie polipoidă care se dezvoltă pe o gastrită cronică, similar displaziei polipoide din colita ulcerativă. (16) Astfel, adenoamele adevărate sporadice pot fi o leziune rară.

Adenoamele au un risc crescut de malignitate mai frecvent relatat la dimensiuni ale leziunii mai mari de 2 cm în diametru. (15)

Cancerul gastric poate să fie prezent până la 30% din pacienții cu adenoame.

Adenocarcinomul de tip intestinal apare pe un fond de metaplazie intestinală, fiind o formațiune tumorală polipoidă, ulcerată.

Neoplazii maligne asociate cu o tumoră gastro-intestinală stromală (GIST) raportate în literatura de specialitate au fost: cancerul gastric și cancerul de colon, limfomul și leucemia, carcinoame ginecologice și carcinoame de prostată, sân, pancreas, plămân, ficat, rinichi, precum și carcinoid al pancreasului și stomacului. (17,18,19,20,21,22,23)

Deși apariția sincronă de GIST și alte afecțiuni maligne abdominale pare a fi doar o coincidență, dezvoltarea acestor tumori poate implica agenți cancerigeni comuni. De exemplu, Sugimura și colaboratorii au arătat că nitrozoguanidina enterală produce adenocarcinom la șobolani. (24) De asemenea, expunerea simultană la nitrozoguanidină și acid acetilsalicilic s-a constatat a fi cauza de dezvoltare sincronă de cancer gastric și de leiomiocarcinom. (25)

Cazul prezentat este deosebit prin asocierea sincronă a mai multor leziuni gastrice : tumoră gastro-intestinală stromală (GIST) cu leziune epitelială gastrică benignă, leziuni epiteliale precursore gastrice și neoplasm gastric, cea ce arată un continuum al potențialului malign și reprezintă o asociere foarte rară.

Bibliografie

- Angelescu N, Constantin G, Popa I, Popa EF. Tumori stromale gastro-intestinale (GIST). În: Popescu I, editor. *Tratat de chirurgie*, vol. VII, partea IB, cap. 44. București: Editura Academiei Române; 2009. p. 1366-1374.
- Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Gastrointestinal stromal tumours and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(4):290-9.
- Popescu I, Andrei S. Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(2):155-70.
- Bara T, Bancu S, Bara T Jr, Mureșan M, Bancu L, Azamfirei L, et al. Gastric stromal tumor with liver and subcutaneous metastasis. Case report. *Chirurgia (Bucur)*. 2009;104(5):621-4. [Article in Romanian]
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl 4):64-7.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(6):507-19.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466-78.
- Predescu D, Gheorghe M, Predoiu I, Iosif C, Constantin A, Chiru F, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) - medical rarities? *Chirurgia (Bucur)*. 2010;105(4):577-85. [Article in Romanian]
- Fletcher C. *Diagnostic histopathology of tumors*, third edition. Non-epithelial tumors (GISTs). Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 356-377.
- 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]
- Bărbulescu M, Burcoș T, Ungureanu CD, Zodieru-Popa I. Stromal tumor of Meckel's diverticulum - a rare source of gastrointestinal bleeding and a real diagnostic problem. *Chirurgia (Bucur)*. 2005;100(1):69-73. [Article in Romanian]
- Pașalega M, Meșină C, Vilcea D, Cheie M, Vasile I. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with jejunal localization, unusual source of digestive bleeding. Considerations about two cases. *Chirurgia (Bucur)*. 2005;100(4):385-390. [Article in Romanian]
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
- 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.
- Odze RD, Crawford GJ. Polyps of the stomach. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2004;13:267-94.
- Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Pathol*. 1998;22:275-84.
- Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen CM. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23:120-9. doi: 10.1053/j.semdp.2006.09.004.
- Kover E, Faluhelyi Z, Bogner B, Kalmar K, Horvath G, Tornoczky T. Dual tumours in the GI tract: synchronous and metachronous stromal (GIST) and epithelial/neuroendocrine neoplasms. *Magy Onkol*. 2004;48:315-21.
- Usui M, Matsuda S, Suzuki H, Hirata K, Ogura Y, Shiraishi T. Somatostatinoma of the papilla of Vater with multiple gastrointestinal stromal tumors in a patient with von Recklinghausen's disease. *J Gastroenterol*. 2002;37:947-53.
- Ruka W, Rutkowski P, Nowecki IZ, Nasierowska-Guttmejer A, Debiec-Rychter M. Other malignant neoplasms in patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Med Sci Monit*. 2004;10:LE13-1.
- Au WY, Ho KM, Shek TW. Papillary renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: a unique association. *Ann Oncol*. 2004;15:843-44.
- Jaworski R, Jastrzebski T, Swierblewski M, Drucis K, Kobierska-Gulida G. Coexistence of hepatocellular carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Gastroenterol*. 2006;12:665-7.
- Agaimy A, Wunsch PH. Gastrointestinal Stromal Tumors in patients with Other-Type Cancer: A Mere Incidence or an Etiological Association? A Study of 97 GIST cases. *Z Gastroenterol*. 2005;43:1025-30.
- Sugimura T, Fujimura S, Baba T. Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res* 1970; 30: 455-65
- Cohen A, Geller SA, Horowitz I, Toth LS, Werther JL. Experimental models for gastric leiomyosarcoma. The effects of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in combination with stress, aspirin, or sodium taurocholate. *Cancer* 1984; 53: 1088-92.