

TUMORA STROMALĂ MALIGNĂ AGRESIVĂ CU LOCALIZARE GASTRICĂ - PREZENTARE DE CAZ

Maria-Gabriela Aniței¹, D.C. Mariciuc^{1,2}, D.V. Scripcariu², V. Scripcariu^{1,2}

1) Clinica III Chirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf Spiridon”, Iași

2) Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

AGGRESSIVE BEHAVIOR GASTRIC STROMAL TUMOR – CASE REPORT (Abstract):

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare tumors defined by a set of pathological and immunohistological criterias. **CASE REPORT:** We present herein a 39 years old, woman, admitted in our surgical unit for weight loss and nonspecific digestive symptoms. The physical exam revealed a voluminous mass in the upper abdomen. The CT scan diagnosed a voluminous tumor in the spleen lodge with gastric invasion and a very large tumor in the left liver; another small tumor was diagnosed in the right inferior pulmonary lobe. The patient was operated and left hepatectomy associated with splenectomy and gastric upper pole resection have been performed. The pathological exam revealed the diagnosis of a malignant gastric stromal tumor, with high risk aggressive behavior and liver metastasis. The pulmonary tumor was also considered as distant metastasis. The patient was proposed for an imatinib mesylate cure. **CONCLUSIONS:** GIST are rare tumors; the aggressive malignant pattern is also rare. Surgical resections are indicated when a R0 resection could be performed. The pathological exam can suggest the diagnosis but only CD117 immunostaining is able to differentiate GIST from other mesenchymal tumors. The chemotherapy with tyrosine kinases competitive inhibitors is recommended in aggressive patterns.

KEY WORDS: GIST; AGGRESSIVE BEHAVIOR; LIVER METASTASIS; LUNG METASTASIS; SURGICAL TREATMENT

SHORT TITLE: Tumoră gastrică stromală agresivă
Aggressive gastric stromal tumor

HOW TO CITE: Aniței MG, Mariciuc DC, Scripcariu DV, Scripcariu V. [Aggressive behavior gastric stromal tumor – case report]. *Jurnalul de chirurgie* (Iași). 2012; 8(1): 63-67.

INTRODUCERE

Până în anul 1980, tumorile mezenchimale ale tubului digestiv au fost clasificate în două mari grupe: tumori ale fibrei musculare netede (incluzând mai multe variante morfologice) și schwanoame [1]. Odată cu dezvoltarea tehnicilor de imunohistochimie s-au evidențiat diferiți markeri tumorali, ceea ce a permis un diagnostic diferențial imunohistopatologic [2,3].

Termenul de tumori stromale a fost propus în 1983 de Mazur și Clark [4] pentru a desemna tumorile gastrice clasificate morfologic ca și leiomioame dar cu fenotipul, adică fără markeri imunohistochimici și

fără semne de ultrastructură care să demonstreze o origine comună cu a schwanoamelor sau cu a tumorilor fibrei musculare netede. Termenul a fost preluat de alți autori pentru a defini tumori similare localizate în restul tubului digestiv, pentru ca apoi să definească un grup de tumori mezenchimale digestive.

Tumorile stromale gastro-intestinale (Gastro-Intestinal Stromal Tumors – GIST) au devenit o entitate nosologică distinctă odată cu identificarea a doi markeri - CD 34 în anul 1994 și proteina KIT (numită și CD 117) evidențiată în anul 1998 de către cercetători japonezi [5,6]. Prezența mutațiilor genelor KIT și PDGFRA precum

Received date: 17.11.2011

Accepted date: 23.12.2011

Correspondence to: Dr. Maria-Gabriela Aniței, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași; Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași
Bd. Independenței nr.1, 700111, Iași, România
Tel: 0040 (0) 232 24 08 22; Fax: 0040 (0) 21 77 81
e-mail: dr.mgabriela@gmail.com

și utilizarea antagoniștilor farmacologici ai KIT, a cărui reprezentant este *imatinib*, au reprezentat o descoperire majoră în diagnosticul și tratamentul GIST [7-9].

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta M.G. în vârstă de 39 ani, fără antecedente personale patologice semnificative se internează în Clinica a III-a Chirurgie pentru mărire de volum a abdomenului, scădere ponderală (8 kg în 6 luni), meteorism abdominal, fatigabilitate, simptomatologie apărută insidios, în urmă cu cca 6 luni. Pacienta a fost internată într-un serviciu chirurgical din teritoriu unde a fost diagnosticată clinic și ecografic cu tumoră abdominală voluminoasă și sindrom anemic (Hb=5,7 g/dL) pentru care primește transfuzii cu 5 unități de sânge.

Examenul clinic la internare evidentiază o pacientă cu stare generală bună, IMC=19,5 kg/m², tegumente palide, sindrom febril (38°C), abdomen mobil cu mișcările respiratorii, mărit de volum pe seama unei formațiuni tumorale voluminoase ce ocupă etajul abdominal superior, ușor mobilă la palpare prin dimensiunile ei mari, tranzit intestinal încetinit, tușeu rectal cu resturi de materii fecale de aspect normal.

Examenul de laborator decelează o leucocitoză importantă (15000/mm³), anemie hipocromă microcitară (Hb=9,4 g/dL), hipoproteinemie și VSH crescut.

Ecografia abdominală evidențiază formațiunea tumorală voluminoasă, chistică, cu dimensiuni de peste 20 x 16 cm, localizată intraperitoneal, cu pereți groși, anfractuoză, vascularizată, cu septuri groase la interior. Formațiunea se continuă în hipocondrul stâng cu o masă voluminoasă cu prezența de gaz la interior (16 x 10 cm) cu pereți groși, anfractuoză. Aspectul ecografic ridică suspiciunea unei tumori mezoteliale peritoneale, dar nu exclude diagnosticul diferențial și cu tumori digestive sau abces.

Examenul computer tomografic cu substanță de contrast descrie o formațiune tumorală hepatică segment II, III și IV b, voluminoasă și o formațiune tumorală de

lojă splenică care pare să invadeze stomacul, fără a se putea stabili apartenența de organ, precum și o suspiciune de leziune secundară pulmonară, lob drept (Fig. 1, 2, 3).



Fig. 1 Tumoră hepatică segmente II, III, IVb



Fig. 2 Tumoră hepatică segmente II, III și tumoră de lojă splenică cu invazie gastrică



Fig. 3 Tumoră lob inferior pulmonar drept

Se intervine chirurgical, sub anti-bioprofilaxie (cefuroxim și metronidazol); laparoscopia exploratorie evidențiază tumoră gigantică hepatică de segment II, III, IVb cu structură mixtă și tumoră lojă splenică cu

invazie în diafragm, splină și fornix gastric (Fig. 4). Nu se poate stabili natura și caracterul tumorii pe baza aspectului macroscopic. Se practică ablația formațiunii hepatice (trisegmentectomie II, III și IVb), splenectomie și ablația formațiunii de lojă splenică și rezecția fornixului gastric (Fig. 5, 6).

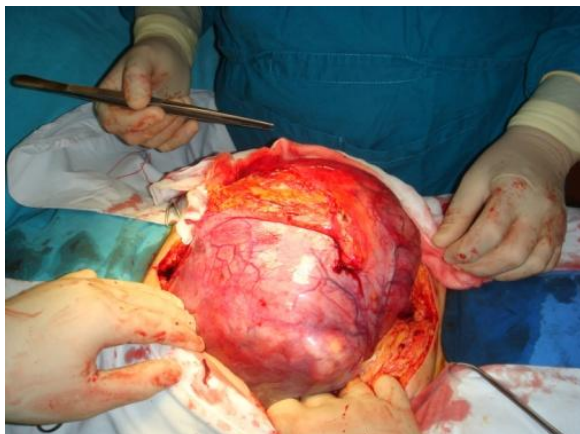


Fig. 4 Tumora hepatică – aspect intraoperator

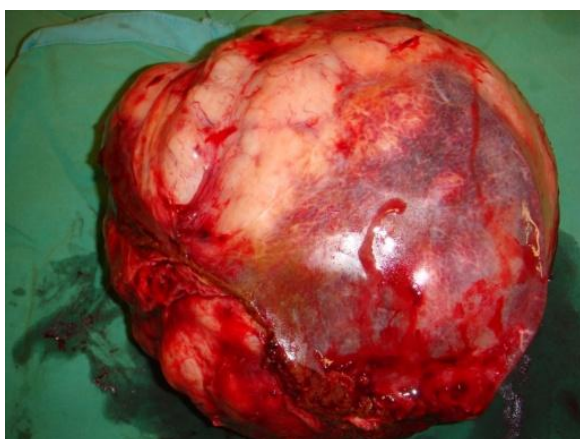


Fig. 5 Piesa de rezecție: trisegmentectomie II, III, IVb

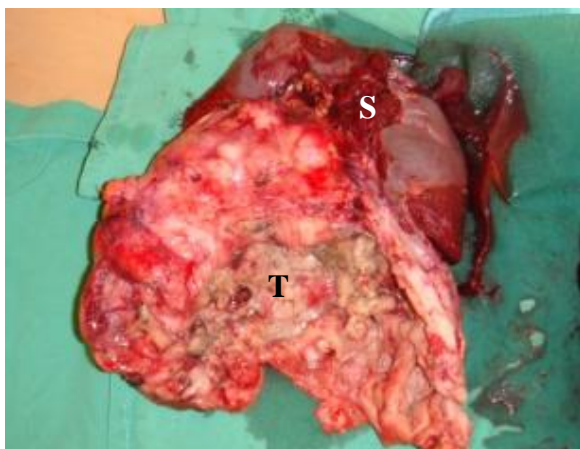


Fig. 6 Piesa de rezecție: splina (S) și polul superior gastric ocupat de tumora ulcerată (T)

Se practică un curaj limfatic limitat la nivelul trunchiului celiac, iar rezecția este considerată R0. Examenul anatomo-patologic extemporaneu din mucoasa gastrică de la nivelul fornixului evidențiază aspecte de tumoră conjunctivă cu displazie fasciculată și zonă superficială de ulceratie.

Evoluția postoperatorie este simplă, cu reluarea alimentației orale din ziua 4 postoperator și externare la 8 zile postoperator.

Examenul histopatologic descrie următoarele:

- Tumora hepatică: *macroscopic* - tumoră cu dimensiuni de 19 x 8 x 13 cm, pe secțiune aspect chistic uniloculat, conținut lichidian hemoragic, perete gros, indurat, suprafața externă netedă cu numeroase traiecte vasculare; *microscopic* - fragmente hepatice cu multipli noduli metastatici. Nodulii tumorali sunt reprezentați de o proliferare tumorală conjunctivă malignă cu arhitectură fasciculată, constituită din celule fuziforme cu pleomorfism moderat, densitate celulară marcată și indice mitotic ridicat.
- Tumoră lojă splenică: *macroscopic* - splina prezintă atașată la nivelul hilului o formațiune tumorală chistică ruptă, fără conținut, de dimensiuni 14 x 13 x 7 cm ce invadează polul superior gastric; *microscopic* - fragmentele examinate conțin multipli noduli tumorali maligni aparent de tip sarcomatos, ce aderă și infiltrează parțial capsula splenică.
- Tumoră pol superior gastric: *microscopic* - fragmentele prelucrate la parafină cu aspect fasciculat și fascicule scurte ce înglobează un polimorfism nuclear și relativ frecvente mitoze. Aspectele sugerează o tumoră stromală malignă.
- Ganglioni trunchi celiac: 6 ganglioni limfatici fără invazie neoplazică.

Imunohistochimia evidențiază CD 117 intens pozitiv difuz în tumoră; de asemenea, CD34 și SMA sunt pozitive în tumoră.

Markerul S 100 este negativ, iar indexul Ki67 este de 15-20%.

Aspectele morfologice și imuno-histochimice corespund unei *tumori stromale gastrice, maligne, agresivă* (index proliferativ crescut).

DISCUȚII

GIST pot fi asimptomatice mult timp, iar descoperirea lor este frecvent întâmplătoare. Evoluția tumorii în cazul prezentat este pe o perioadă mare de timp, simptomatologia fiind insidioasă. Ecografia, examenul CT au evidențiat tumora și metastazele dar fără a putea preciza natura ei.

Examenul extemporaneu a precizat originea conjunctivă a tumorii ceea ce a impus și atitudinea chirurgicală. S-a evitat astfel o intervenție chirurgicală de mai mare amploare, care ar fi presupus gastrectomie totală asociată cu limfadenectomie loco-regională, intervenție ce se impune în neoplazie. Astfel, a fost realizată rezecția completă a masei tumorale și a metastazei hepatice fără evidare ganglionară extensivă.

Diagnosticul pozitiv de GIST a fost stabilit prin corelarea examenului histopatologic cu testele imunohistochimice care au evidențiat un index mitotic crescut, markeri caracteristici pentru GIST (CD117 și CD34) și markeri imuno-histochimici care să completeze caracterul fenotipic (SMA, proteina S100, Ki67) [5,6,10,11].

Caracteristicile macroscopice (tumoră de peste 5 cm cu necroză centrală, invazie loco-regională și metastaze la distanță) precum și cele microscopice (număr de mitoze crescut) și cele imunohistochimice (index Ki67 crescut) au încadrat tumora în categoria celor cu comportament agresiv, după clasificarea Fletcher [3], pacienta având indicație de tratament adjuvant.

Radioterapia și chimioterapia uzuală sunt inefficiente în cazul tumorilor stromale [12,13]; în schimb, inhibitorii selectivi de tirozin-kinază de tipul imatinib mesylate au o eficacitate dovedită asigurând supraviețuirii relativ îndelungate [14-16].

CONCLUZII

Tratamentul chirurgical, cu rezecție R0 reprezintă o verigă importantă în tratamentul multimodal al GIST. Examinarea histopatologică peroperatorie (examenul extemporaneu) cât mai ales cea postoperatorie asociată cu tehnicile de imunohistochimie sunt esențiale pentru precizarea diagnosticului și stabilirea „agresivității” GIST cu precizarea astfel a indicației de tratament adjuvant.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg.* 1992; 215(1): 68-77.
2. Coindre JM, Emile JF, Monges G, Ranchere-Vince D, Scoazec JY. Gastrointestinal stromal tumors: definition, histological, immunohistochemical, and molecular features, and diagnostic strategy. *Ann Pathol.* 2005; 25(3): 358-385.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 459-465.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983; 7(6): 507-520.
5. Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immunoreactivity in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. *Histopathology.* 1994; 25(5): 469-473.
6. Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R. Gastrointestinal stromal tumors - value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(2): 207-216.
7. Pike AM, Lloyd RV, Appelman HD. Cell markers in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol.* 1988; 19(7): 830-834.
8. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am J Clin Pathol.* 1988; 106 (6): 601-610.
9. Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82

- cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol.* 1993; 6(2): 139-144.
10. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998; 11(7): 728-734.
 11. Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol.* 2002; 9(1): 65-69.
 12. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3(11): 655-664.
 13. Demetri GD. Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol.* 2001; 28(1): 19-26.
 14. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002; 347(7): 472-480.
 15. Cormier JN, Patel SR, Pisters PW. Gastrointestinal stromal tumors: rationale for surgical adjuvant trials with imatinib. *Curr Oncol Rep.* 2002; 4(6): 504-509.
 16. Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman KH. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1989; 7(9): 1208-1216.

