

Multiviscerálna resekcia ako možnosť liečby rozsiahleho gastrointestinálneho stromálneho tumoru – kazuistika

MUDr. Monika Miklóšová, doc. MUDr. Jozef Belák, PhD., MUDr. Marián Kudláč, MUDr. Ivan Kováč, PhD.

II. Chirurgická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Gastrointestinálne stromálne tumory alebo tzv. GIST sú najčastejšie novotvary gastrointestinálneho traktu mezenchymálneho pôvodu vznikajúce transformáciou intersticiálnych Cajalových buniek alebo ich prekursorov. Tieto nádory sú potencionálne maligne. Môžu byť lokalizované kdekoľvek v gastrointestinálnom trakte, najčastejšie však v žalúdku a tenkom čreve, menej často v pažeráku, hrubom čreve a konečníku. GIST sa manifestujú ekvivalentne u obidvoch pohlaví, pričom maximum výskytu je medzi 40 až 70 rokom života. Incidencia sa pohybuje v rozmedzí 1-1,5 prípadov /100 000 obyvateľov. Väčšina gastrointestinálnych stromálnych tumorov je asymptomatická. Medzi základné prejavy ochorenia sú zaraďované dyspepsia a krvácanie, prvým prejavom ochorenia tak môže byť hemateméza alebo meléna. GIST sa vyskytujú aj ako súčasť familiárnych syndrómov ako je Carneyova triáda a neurofibromatóza typu 1. Zlatým štandardom diagnostiky je kontrastné CT vyšetrenie a dôkaz mutácie v géne pre tyrozínkinázu a PDGFR α (platelet-derived growth factor alpha). Jediná kurabilná liečba je chirurgická resekcia, nakoľko tieto nádory sú rezistentné na konvenčnú chemoterapiu aj rádioterapiu. Pri nemožnosti úplnej resekcii ako aj pri MTS postihnutí je plne indikovaná liečba inhibítormi tirozínkinázy. V našej kazuistike je opísaný prípad 75-ročnej pacientky liečenej pre GIST na II. chirurgickej klinike UPJŠ LF a UNLP v Košiciach.

Kľúčové slová: gastrointestinálne stromálne nádory, Cajalove bunky, multiviscerálna resekcia, imatinib

Multivisceral resection as a treatment option for a large gastrointestinal stromal tumor - a case report

Gastrointestinal stromal tumors or also called GISTs are the most common neoplasms of the gastrointestinal tract of mesenchymal origin resulting from the transformation of interstitial Cajal cells or their precursors. These tumors are potentially malignant. They can be located anywhere in the gastrointestinal tract, but most often in the stomach and small intestine, less often in the esophagus, appendix, rectum and colon. GISTs manifest equivalently in both genders, with a maximum incidence between 40 and 70 years. The incidence is between 1-1.5 cases per 100,000 people. Most of gastrointestinal stromal tumors are asymptomatic. Dyspepsia and bleeding are basic symptoms of the disease, so the first manifestation of GISTs may be hematemesis or melena. GISTs also occur as part of familiar syndromes such as Carney's triad and neurofibromatosis type 1. The standard of diagnosis is contrast CT examination and mutations provement in the gene for tyrosine kinase and PDGFR α (platelet-derived growth factor alpha). The only curable treatment is surgical resection because these tumors are resistant to chemotherapy and radiotherapy. Tyrosine kinase inhibitors are highly effective in treatment. Our case report describes the case of a 75-year-old patient treated for GIST on IInd department of surgery UPJŠ LF and UNLP in Košice.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, Cajal cells, multivisceral resection, imatinib

Slov. chir., 2020;17(1-2):46-49

Úvod

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST) sú charakterizované ako novotvary vychádzajúce z Cajalových buniek alebo ich prekursorov so širokým spektrom biologickej aktivity (1). GIST sú najčastejšie mezenchymálne nádory tráviaceho traktu (1). Primárne sú lokalizované v žalúdku (50 %) a tenkom čreve (30 %), menej často v ostatných častiach gastrointestinálneho traktu – pažerák, hrubé črevo, konečník, mezenterium, omentum a retroperitoneum (ako extragastrointestinálna forma) (2). Pri výskyte v mäkkých tkanivách brušnej dutiny môžu imitovať primárne nádory mäkkých tkanív alebo ide o metastatické

šírenie pri malígnom zvrate tumoru (1). Popisované sú 3 základné histologické podtypy: vretenobunkový (60-70 %), epiteloidnobunkový (20-30 %) a zmiešaný (pod 5 %) (3).

V minulosti boli GIST radené vzhľadom na histologickú prevahu vretenovitých buniek a expresiu špeciálnych markerov hladkých svalových buniek za hladké svalové tkanivo (4). Koncom 90. rokov bola zistená podobnosť GIST s intersticiálnymi Cajalovými bunkami, ktoré v tráviacom trakte koordinujú kontrakciu hladkej svaloviny (1). Na svojom povrchu exprimujú proteín KIT (CD117), ktorý reguluje rast hladkej svaloviny (1). Mutáciou génu pre receptor tirozínkinázy (c-KIT)

a patologickou aktiváciou KIT signálnej dráhy dochádza k malígnej transformácii (1). Okrem mutácie c-KIT môže dôjsť k nádorovému rastu aj mutáciou génu pre rastový doštičkový faktor alfa (PDGFR α), mutáciou podjednotiek sukcinátdehydrogenázy (SDH), neurofibrínu 1 (NF1), B-raf protoonkogénu (BRAF), v malej miere aj mutáciou v PI3K3CA, CBL, KRAS (1), HRAS, NRAS (2).

Epidemiológia a incidencia

Celosvetová incidencia sa pohybuje v rozmedzí 1-1,5 prípadov / 100 000 obyvateľov, prevalencia je 13 prípadov / 100 000 obyvateľov s rôznou geografickou variabilitou (2). Predpokladá sa,

že prevalencia GIST je vyššia, pretože mnoho pacientov žije s týmto ochorením mnoho rokov bez klinickej manifestácie (2). Niekedy sa náhodne zistia pri pitve alebo v resekciách vykonaných z iných príčin (5). Tieto nádory sa môžu vyskytovať vo všetkých vekových kategóriách (2). Sporadický výskyt je typický u pacientov vo veku 50 – 60 rokov (2), familiárny výskyt (5 %) vrámci genetických syndrómov ako Carney – Stratakisov syndróm (CSS), Carneyova triáda, neurofibromatóza typu 1 a syndróm primárneho familiárneho GIST, v týchto prípadoch obvykle ide o viacpočetné tumory pediatrickej populácie (6). Pomer výskytu u mužov a žien je takmer 1:1 (7). Súbežne sa môžu vyskytovať s inými nádormi tráviaceho traktu, väčšinou s kolorektálnymi karcinómami/adenómami, karcinómami žalúdka (3). Predpokladaná je spoločná mutácia protoonkogénu p53 (3).

Klinická manifestácia

Klinický priebeh ochorenia je často asymptomatický (3). Príznaky sa líšia v závislosti od lokalizácie a veľkosti tumoru (3). GIST malých rozmerov sú väčšinou diagnostikované ako náhodný nález pri diferenciálnej diagnostike iných ochorení (3). Medzi lokálne príznaky sú zaraďované: dyspepsia, nevoľa, zvracanie, pocit plnosti, niekedy nešpecifická bolesť epigastria a mezogastria (2). Celkové príznaky sú nešpecifické ako úbytok hmotnosti až kachexia, celková únava, slabosť, subfebrilita a febrilita (3). Prvou manifestáciou GIST je niekedy gastrointestinálne krvácanie (8). Dosahovať môžu extrémne rozmery, rastú intraluminálne (následne vyvolávajú malígnu stenózu) alebo intramurálne (útlakové syndrómy okolitých štruktúr) (3). Perforované nádory (hlavne pri masívnej nekróze tumoru) alebo krvácanie z exulcerovaného tumoru do brušnej dutiny sa prejaví príznakmi peritoneálneho dráždenia (9). Klinické príznaky metastatického šírenia do mimobrušných orgánov sú zriedkavé (10). Avšak GIST majú malígny potenciál, ktorý závisí od veľkosti tumoru a od mitotického indexu (tabuľka 1) (11). Pri malígnej transformácii metastazujú najčastejšie do pečene (65 %) a peritonea (21 %), zriedkavo do lymfatických uzlín (6 %), kostí (6 %), pľúc (2 %) a mäkkých tkanív (1 %) (10).

Tabuľka 1. Stratifikácia rizika malígnej transformácie pre GIST, zdroj: upravené podľa (2)

Riziko malígnej transformácie	Mitotický index	Veľkosť tumoru (cm)
veľmi nízke	≤5	<2
nízke	≤5	2-5
stredné	6-10 ≤5	≤5 5-10
vysoké	>5 akýkoľvek >10 alebo pozitívna metastáza	>5 >10 akýkoľvek

Diagnostika

Diagnóza GIST je stanovená na základe anamnézy, klinického vyšetrenia, zobrazovacích metód (CT, endoskopia), definitívna až histologickým vyšetrením (12). Kontrastné CT vyšetrenie abdomenu sa javí ako zlatý štandard v diagnostike GIST (12). Avšak nádory malých rozmerov nemusí byť zachytené (13). Úlohu v takomto prípade môže zohrať kombinácia pozitronovej emisnej tomografie a CT (PET/CT) alebo zobrazenie magnetickej rezonanciou (MRI) a to hlavne pri rektálnych GIST (13). PET CT umožňuje interpretovať veľkosť, lokalizáciu, objem a metabolickú aktivitu nádoru (primárne, rekurentné a metastatické ložiská) (13). Perkutánnu biopsiu pod CT kontrolou nie je odporúčaná pre riziko diseminácie, avšak má význam pri neresekabilných tumoroch, vtedy je zistenie definitívnej histológie smerodajné pre následnú neoadjuvantnú liečbu (12).

V diferenciálnej diagnostike je dôležité endoskopické vyšetrenie gastrointestinálneho traktu (12). Endoskopická ultrasonografia (EUS) na základe echogenity lézie (hypoechogénna solídna lézia) dokáže určiť veľkosť, hĺbku intramurálnej invázie, prípadne vonkajší tlak (12). Pomocou tenkohlovej aspirácie môžu byť odobraté biopsie vzorky, riziko malígneho rozsevu počas intervencie je vo všeobecnosti nízke (12).

Definitívna diagnóza je potvrdená histologickým a imunohistochemickým vyšetrením (9). Drvivá väčšina GIST (95 %) sú silne pozitívne na KIT (CD117) a DOG-1 (9), vďaka čomu je dôkaz mutácie c-KIT veľmi špecifickým a citlivým markerom pri odlíšení GIST od iných mezenchýmových nádorov (3). CD34 je navyše ďalším bežným markerom pre GIST, nie je však taký citlivý a špecifický (12). Je pozitívny asi u 80 % žalúdočných, 50 % tenkočrevných a 95 % GIST

v pažeráku a hrubom čreve (3). Okrem expresie antigénov CD117 a CD34 na povrchu môžu byť exprimované antigény ako: h-kalldmón, SMA, S100, desmin, vimentín, cytokeratíny 8 a 18, CD10, CD133 a CD44 (3). Existujú však aj CD117 negatívne GIST (12). V prípade negativity je nutná genetická analýza onkogénnej mutácie KIT alebo mutácie génu PDGFR α (12). Je nutné odlíšiť pozitívnu expresiu CD117 u iných nádorov ako seminóm, melanóm, schwanóm, leiomyosarkóm, leiomyóm, synoviálny sarkóm (3).

Liečba

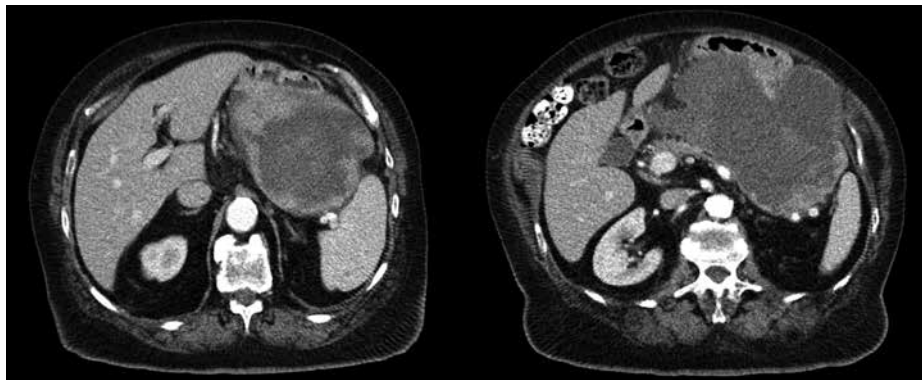
Chirurgická liečba GIST sa delí na kuratívnu (primárne ložiská) / paliatívnu (resekcia pre lokálne pokročilé, recidivujúce, metastatické ložiská) (13,9), otvorenú / laparoskopickú (14). Včasná chirurgická resekcia predstavuje základnú kuratívnu modalitu (50–60 %) (15).

Liečba malých (pod 2 cm), asymptomatických GIST v gastroezofageálnej a duodenálnej lokalizácii predstavuje endoskopickú biopsiu a stanovenie definitívnej diagnózy (15). Následne je vo väčšine prípadov indikovaná observácia pravidelnými endoskopickými kontrolami (15). Ak však dôjde k rozvoju symptómov alebo je pozorované zväčšovanie veľkosti tumoru, je indikovaná resekcia (15).

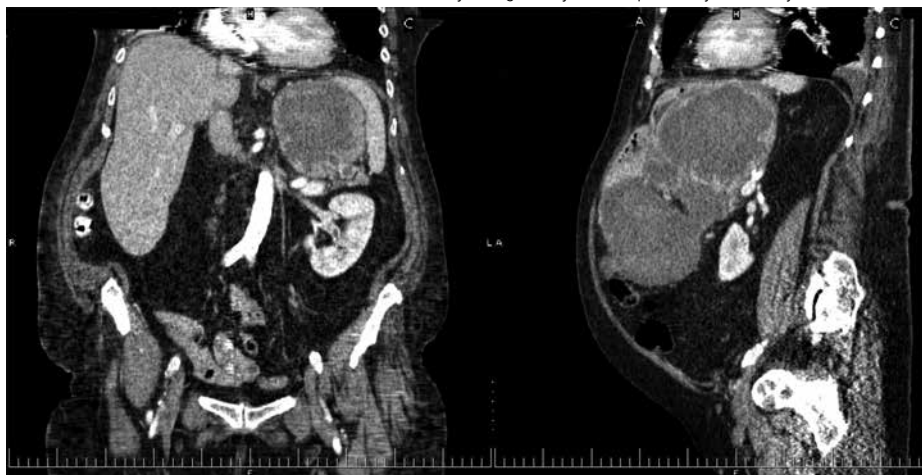
Liečba GIST väčších rozmerov (nad 2 cm) predstavuje úplnú chirurgickú excíziu s dosiahnutím R0 resekcie (mikroskopická negativita resekčných okrajov) (15). V niektorých prípadoch je plne indikovaná multiviscerálna enbloc resekcia (15).

Neresekabilné, recidivujúce a metastatické GIST po predošlej biopsii sú indikované na onkologickú liečbu imatinibom (Gleevec) (16). Imatinib – selektívny inhibítor tirozinkinázy je revolučnou liečebnou modalitou, inhibuje rast a indukuje apoptózu malígnych buniek

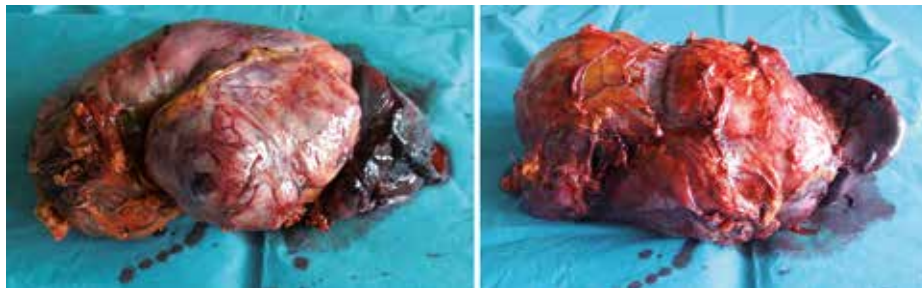
Obrázok 1. CT abdomenu s kontrastom: tumorózny útvar vychádzajúci zo žalúdka s intímym naliehaním na slezinu a pankreas.



Obrázok 2. CT abdomenu s kontrastom vo frontálnej a sagitálnej rovine: prítomný rozsiahly tumor žalúdka



Obrázok 3. Resekát žalúdka a sleziny s tumorom (zdroj: vlastný obrázok)



(12). Remisia ochorenia s 5-ročným prežívaním po liečbe Gleevecom je popísaná až u 50-70 % pacientov (12). Pri rezistencii na imatinib sa využíva multikinázový inhibítor sunitinib malát (12). Rádioterapia nie je odporúčaná vzhľadom na rezistenciu k tejto liečbe (17).

Liečba pacientov s GIST si vyžaduje multidisciplinárny prístup a mala by byť v rukách skúsených špecialistov vo svojich odboroch (13). Esenciálna je najmä spolupráca chirurga, radiológa, gastroenterológa a onkológa (13).

Kazuistika

V našej kazuistike je popísaný prípad 75-ročnej pacientky hospitalizovanej na II. chirurgickej klinike UPJŠ LF a UNLP

v Košiciach pre CT verifikovaný tumor žalúdka (obrázok 1). U pacientky boli zaznamenané nasledujúce komorbidity: arteriálna hypertenzia, ICHS, ICHDK, syndróm spánkového apnoe, reumatoidná artritída, vertebrogénny algický syndróm krčnej a hrudnej chrbtice, hypotyreóza, stav po cievnej mozgovej príhode. Hlavné subjektívne ťažkosti boli: celková únava, slabosť, ťažkosti s príjmom stravy, vracanie. Dominantným nálezom na abdomene bola hmatateľná rezistencia v epigastriu.

Na 2. deň hospitalizácie bola realizovaná gastroduodenoskopia, ktorá verifikuje vyklenutie zadnej steny žalúdka so stenózou lúmenu žalúdka, pylorická oblasť a duodenum je bez pa-

Obrázok 4. RTG pasáž horným GIT: leak v oblasti ezofago-jejunoanastomózy nebol verifikovaný



tologického nálezu. Vzhľadom na prítomnosť rozsiahleho nádoru žalúdka so stenotizáciou lúmenu bola indikovaná operačná intervencia. U pacientky boli realizované predoperačné vyšetrenia, anémia bola korigovaná podaním transfúzie erytrocytov. Zvolený bol laparotomický prístup vzhľadom na pokročilosť lézie. Hornou strednou laparotómiou bola vykonaná revízia dutiny brušnej. Prítomný bol obrovský tumorózny útvar zadnej steny žalúdka (v zhode s CT nálezom) o veľkosti 27x15x10 cm (obrázok 2) s infiltráciou sleziny, mesotransversa a časti pankreasu. Iný patologický nález v dutine brušnej nebol prítomný (makroskopicky a palpačne). Vzhľadom na nález bola indikovaná en bloc resekcia tumoru a okolitých orgánov. Realizovaná bola totálna gastrectómia, splenectómia, resekcia prepankreatického tukového tkaniva a pre peroperačne verifikovanú ischemiu colon transversum aj resekcia ischemickej časti čreva s end to end anastomózou vo dvoch vrstvách.

Kontinuita tráviaceho traktu bola obnovená konštrukciou ezofago-jejunoanastomózy na spôsob podľa Roux-Y za využitia cirkulárneho staplera a spomínanou transverso-transversoanastomózou end-to-end. Pacientka bola pooperačne hospitalizovaná na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS). Ponechaná bola na parenterálnej a enterálnej nutrícii (naso-jejunálna sonda) po dobu 7 dní od operácie. Od druhého pooperačného dňa bola intenzívne rehabilitovaná. Na 7. pooperačný deň bola realizovaná RTG pasáž horným GITom za použitia vodnej kontrastnej látky s cieľom overenia suficientnosti anastomózy (obrázok 3).

Dehiscencia anastomózy prejavujúca sa leakom kontrastnej látky nebola verifikovaná.

Pacientka bola postupne reaktivovaná a preložená z JIS na štandardné chirurgické oddelenie. Naso-jejunálna sonda a 2x PVC drén boli extrahované 8. pooperačný deň. Operačná rana sa hojila per primam intentionem a stehy boli extrahované na 14. deň od operácie.

Výsledok histologického vyšetrenia verifikuje G2 – high grade gastrointestinálny stromálny tumor pT4 (> 10cm) pN0 pM0, podtyp vretenobunkový, 48 mitóz / 5mm², resekčné okraje sú negatívne, adherované štruktúry (pankreas, slezina) sú bez prítomnosti malígnych buniek, imunohistochemicky sa neexprimujú GIST špecifické markery (CD117, CD 34, DOG1), SMA+, desmín-, h-caldesmon-, S100-, AE1/AE3-, CK8/18-, EMA+, beta-katenin-.

Na 17. deň hospitalizácie bola pacientka v celkovo dobrom a stabilizovanom stave prepustená do domácej starostlivosti a odoslaná na onkologické predstavenie.

Diskusia

GIST je nádorom gastrointestinálneho traktu s predominantnou lokalizáciou v žalúdku a tenkom čreve s mediánom výskytu medzi 50.-60. rokom života (12). Klinický priebeh je často asymptomatický, novotvar sa manifestuje buď príznakmi z anemizácie alebo obštrukčným a kompresívnym syndrómom v čase, keď už tumor dosahuje obrovské rozmery (17). Základ diagnostiky predstavujú zobrazovacie metódy, veľký význam zohráva endoskopické vyšetrenie, prípadná endoskopická ultrasonografia, a počítačová tomografia, ktorá zároveň určí klinický staging nádorového ochorenia (lokálnu pokročilosť tumoru, šírenie do regionálnych lymfatických uzlín, vzdialené metastázy) (2). Metastázovanie

lymfatickou a hematogénnou cestou je pomerne raritné (1). Definitívne potvrdenie diagnózy GIST sa určí až histologickým a imunohistochemickým vyšetrením (13). Jedinú kurabilnú modalitu liečby predstavuje chirurgická resekcia (10). V našej kazuistike je popísaný prípad pacientky s rozsiahlym GIST žalúdka. Pomocou en-bloc multiviscerálnej resekcie bolo možné dosiahnuť úplnú resekciu novotvaru s negatívnym resekčným okrajom. Histologicky bola potvrdená diagnóza gastrointestinálneho stromálneho tumoru.

Záver

V tomto článku je podrobne dokumentovaný prípad pacientky hospitalizovanej na II. chirurgickej klinike LF UPJŠ a UNLP v Košiciach pre obštrukciu žalúdka spôsobenú rozsiahlym GIST vychádzajúcim zo zadnej steny žalúdka. U pacientky bola laparotomicky realizovaná multiviscerálna resekcia. Histologicky bola stanovená diagnóza gastrointestinálneho stromálneho tumoru, napriek tomu, že imunohistochemicky sa nedokázala prítomnosť GIST špecifických markerov. Vzhľadom na svoju veľkosť a vysoký mitotický index sa javí tumor ako vysokomaligný. U pacientky sa dosiahla R0 resekcia, metastatické šírenie nebolo potvrdené. Pacientka bola následne odoslaná na onkologické vyšetrenie a ostáva v dispenzári onkológa a gastroenterológa.

Literatúra

- Gopie P, Mei L, Faber AC, et al. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocrine-related cancer*. 2018; 25(2):49-58.
- Nishida T, Blay JY, Hirota S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric cancer*. 2016; 19:3-14.
- Zhao X, Yue CH. Gastrointestinal stromal tumor. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012; 3(3):189-208.
- Schroeder B, Li Z, Cranmer Leed, et al. Targeting gastrointestinal stromal tumors: the role of regorafenib. *OncoTargets and Therapy*. 2016; 9:3009-3016.

- Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch*. 2010;456:111-27.
- Forde PM, Cochran RL, Boikos SA, et al. Familial GI stromal tumor with loss of heterozygosity and amplification of mutant KIT. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34:13-16.
- Lim KT. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: current status and future perspective. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2:104.
- Joensuu H, Hohenberger P, Corless C.L. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet*. 2013;382:973-83.
- Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*. 2019; 10(1):144-154.
- Abuzakham SM, Acre-Lara CE, Zhao W, et al. Unusual metastases of gastrointestinal stromal tumor and genotypic correlates: Case report and review of the literature. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2011; 2(1):45-49.
- Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal Stromal Tumor: Advances in Diagnosis and Management. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2011; 135(10):1298-1310.
- Kunčák B, Pindák D. Gastrointestinálne stromálne nádory. In: Haruštiak S. et al. *Princípy chirurgie III*. Bratislava, Slovakia: Slovak Academic Press. 2013;290-292.
- Canadian Medical Association HYPERLINK „https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-sar002-gist.pdf“. Clinical Practice Guidelines Database: Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) HYPERLINK „https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-sar002-gist.pdf“ [online] HYPERLINK „https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-sar002-gist.pdf“. In: Alberta Health HYPERLINK „https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-sar002-gist.pdf“. 2020; https://www.cancer.org/cancer/gastrointestinal-stromal-tumor/treating/by-spread.html.
- Novotný M, Kováč I, Švajdler P, et al. Gastrointestinálne krvácanie ako prvý prejav gastrointestinálneho stromálneho nádoru duodena – kazuistika. *Slov. Chir*. 2017; 14(1): 36-38.
- Joensuu H, Eriksson M, Collan J, et al. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study. *In Radiother Oncol*. 2015;116:233-8.

MUDr. Monika Miklóšová
II. Chirurgická klinika UPJŠ LF
a UNLP, Košice
monikamiklosova3185@gmail.com

