

Gistómy žalúdka v našom súbore pacientov

MUDr. Vladimír Dudáš, doc. MUDr. Augustín Prochotský, CSc., MUDr. Martin Nemček, MUDr. Peter Levčík

II. chirurgická klinika LF UK a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava - Petržalka

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST) sú mezenchymálne nádory GIT (gastrointestinálneho traktu), ktoré vznikajú malígnou transformáciou prekursorov Cajalových intersticiálnych buniek. Najčastejšie sa vyskytujú v žalúdku (60 %), v tenkom čreve (25-30 %), v hrubom čreve (<5 %), v pažeráku (<3 %), v rekte a anuse (<5 %). Zriedkavosťou sú v mezenteriu. Incidencia je cca 20 / 1 milión obyvateľov, ale pri autopsii je vyššia - 2 prípady na 1 000 pitvaných. GIST sa vyskytuje rovnako u oboch pohlaví, vo veku nad 50 rokov incidencia vzrastá. Autori predkladajú svoje skúsenosti s diagnostikou a liečbou GIST-ómov žalúdka u dvoch pacientov za nedávne obdobie.

Kľúčové slová: gastrointestinálne stromálne nádory, chirurgická liečba, inhibitor tyrozínkinázy

Stomach gists in our repertoire of patients

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are mesenchymal GIT (gastrointestinal tract) tumors, which arise by malignant transformation of Cajal interstitial cells precursors. Most often they occur in the stomach (60%), the small intestine (25 - 30%), the colon (10%), the rectum (1.5%). The rarity is in the mesentery. The incidence is 20 / 1 million inhabitants, but it is higher in the autopsy - up to 2 cases per 1,000 autopsied patients. GIST occurs equally in both sexes, and the incidence is increasing at the age of 50 years. The authors present their experiences with the diagnosis and treatment of gastric GIST diseases of two patients in the recent period.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, surgical treatment, tyrosine kinase inhibitor

Slov. chir., 2018;15(3-4):112-115

Úvod

Gastrointestinálne stromálne nádory (GIST) sú najčastejšími mezenchymálnymi nádormi gastrointestinálneho traktu, vyznačujú sa vysokým malígnym potenciálom. Historicky boli GIST klasifikované ako leiomyómy, leiomyosarkómy alebo leiomyblastómy na základe vlastností hladkého svalstva, pozorovaných pomocou svetelného mikroskopu (2). GIST-ómy v dnešnom poňatí boli prvýkrát opísané v roku 1983 Mazurom a Clarkom, ktorí pomocou imunohistochemie zistili, že väčšina nádorov žalúdočnej steny nemala pôvod z hladkého svalstva, ani z nervového myelínového obalu.

Epidemiológia a incidencia

GIST predstavujú najčastejšie sa vyskytujúci mezenchymálny nádor GIT a vnútrobrušných mäkkých tkanív. Frekvencia ich výskytu v USA, Európe a Ázii je takmer identická. Incidencia sa pohybuje na úrovni 20 - 40 / 1 milión obyvateľov. U dospelých sa často vyskytujú mikroskopické GIST (mikroGIST) veľkosti od 0,1 - 1 cm. Bývajú najmä v proximálnej časti žalúdka, zriedkavo v antré. Pacienti s mikroGIST-om sú asymptomatickí (4). Okrem tráviacej trubice sa môže GIST vyskytovať aj v mäkkých tkanivách brušnej dutiny, kde však častejšie ide o metastázu GIST ako o primárny GIST.

Malú časť tvoria pacienti s familiárnym výskytom, u ktorých bývajú nádory často viacpočetné a väčšinou diagnostikované v pomerne mladom veku (1).

Mortalita/morbidita

Päťročné prežítie pacientov dosahuje 28 - 60 %. Miera prežitia je individuálna, závisí od lokalizácie, stupňa malignity a metastatického potenciálu. Priemerná miera prežitia v skupine lokalizovaných nádorov je 5 rokov, zatiaľ čo v skupine s metastázami to býva 10 - 20 mesiacov. Väčšie formácie GIST mávajú komplikácie: krvácanie z GIT, obštrukcia (ileus) a perforácia. GIST-ómy sa môžu klasifikovať na vysoko a nízkorizikové na základe veľkosti nádoru a jeho mitotickej aktivity.

Pohlavie a vek

GIST-ómy sa o niečo častejšie vyskytujú u mužov ako u žien. Najčastejšie sú diagnostikované v druhej polovici 6. alebo počas prvej polovice 7. decénia, u adolescentov sú zriedkavé, u detí raritné.

Etiopatogenéza a klinický obraz

GIST-ómy vznikajú mutáciou génu receptora tyrozínovej kinázy (c-KIT) alebo rastového doštičkového faktora alfa (PDGFRA). Predpokladá sa, že GIST a in-

tersticiálne Cajalove bunky v myenterickom plexe GIT sú histogeneticky odvodené z jednej pluripotentnej kmeňovej bunky (2). Symptómy sú zväčša nešpecifické. Asi u 75 % pacientov v klinickom obraze dominuje bolesť brucha, krvácanie z GIT (25 %), celková slabosť a malátnosť (24 %), dyspepsia (16 %), zníženie hladiny sérového železa sprevádzané anémiou (15 %), nauzea a vomitus (12 %) a obštipácie alebo hnačky (9 %). Žalúdočný nádor je hmatateľný len u približne 8 % pacientov.

Histologické a imunohistochemické vyšetrenia majú dôležitú úlohu v diagnostike GIST. Známe sú tri hlavné typy: vretenobunkový (60 - 70 %) - najčastejší, epiteloïdnobunkový (20 - 30 %) a zmiešaný (<5 %). Väčšina GIST žalúdka sú vretenobunkové nádory. Základom diagnostiky je však imunohistochemia. Najdôležitejším fenotypovým znakom je GIST expresia antigénu CD117 a CD34. Existujú však aj CD117 negatívne GIST. Je už všeobecne akceptované, že dôkaz fenotypovej expresie by mal byť pri rozhodovaní sa o indikácii cielenej liečby doplnený génovou analýzou s dôkazom onkogénnej mutácie KIT. Približne 35 % bez KIT mutácie má aktivované mutácie génu PDGFRA. V diferenciálnej diagnostike treba brať do úvahy fakt, že aj iné nádory môžu exprimovať CD117 (1). Ich

odlíšenie na základe klinicko-patologických charakteristík väčšinou nie je problematické.

Miera rizika malignity sa posudzuje podľa veľkosti nádoru a stupňa proliferatívnej aktivity buniek. Kliniku ovplyvňuje anatomická lokalizácia, pričom prognóza GIST žalúdka je lepšia ako tenkého čreva (1).

Endoskopická diagnostika a zobrazovacie metódy

Veľká časť prípadov je predoperačne diagnostikovaná ako suspektný (susp.) GIST a definitívna diagnóza s odhadom rizika metastatického potenciálu je určená dodatočne. Endoskopickou biopsiou submukózneho lézie možno len zriedkavo získať reprezentatívnu vzorku nádorového tkaniva.

Endoskopická ultrasonografia (EUS) dokáže v prípade endoskopicky detegovanej submukózneho masy rozlíšiť vonkajší tlak na stenu žalúdka od intramurálnej lézie, už na základe echoštruktúry lézie odlišit cysty, lipómy, či varixy a dokáže relatívne presne určiť veľkosť nádoru. Pri detekcii podozrivej lézie by mala byť urobená tenkoihlová aspiračná biopsia (FNA). Diagnostická presnosť je v prípade 2 cm, 2 – 4 cm a viac ako 4 cm GIST 71 %, 86 % a 100 %. CT (počítačová tomografia) vyšetrenie sa používa predoperačne pri stagingu lézie. Perkutánnu biopsiu je pri väčšine GIST kontraindikovaná pre riziko ruptúry tumoru (TU) s disemináciou. Dôležitá je diagnóza neresekabilných nádorov, umožňuje použitie neoadjuvancie alebo zabráni zbytočnej diagnostickej laparoskopii či laparotómii (1).

Liečba

Všetky GIST a lézie suspektné z GIST by mali byť resekované. Prognózu pacienta ovplyvňuje skorá diagnostika a chirurgická resekcia malých (< 2 cm) lokalizovaných nádorov (1).

Jedinou kuratívnu modalitou je chirurgická liečba s 5-ročným preživaním 50 – 60 % pri R0 resekcii. Chirurgickú liečbu možno rozdeliť podľa klinickej situácie do štyroch skupín:

1. „ľahko“ resekabilný nádor - indikovaná resekcia, odporúča sa 1 cm makroskopický okraj, ktorý je potrebné

verifikovať peroperačnou histológiou, lymfadenektómia nie je indikovaná, len sampling suspektných lymfatických uzlín (LU). Pri nádoroch do veľkosti 6 cm je akceptovaná aj laparoskopická (LSK) operácia. Najčastejším výkonom je okrajová (wedge) resekcia žalúdka, alebo parciálne resekcie žalúdka;

2. lokálne pokročilý, resekabilný nádor (potreba mutilujúceho výkonu, alebo multiviscerálnej resekcii) a/alebo neresekabilný nádor (indikovaná neoadjuvantná liečba imatinibom). V prípade resekabilného nádoru sa však odporúča včasná kontrola odpovede pomocou PET (pozitronová emisná tomografia), aby sa nepremeškal čas pri resekabilnom ochorení, ktoré je rezistentné proti imatinibu. V prípade žalúdka sa tento postup aplikuje takmer výlučne pri postihnúť kardié, kde by si operácia vyžiadala dvojduťtinový prístup, prípadne ak si rozsah ochorenia vyžaduje totálnu gastrektómiu;
3. metastatické ochorenie a recidivujúce ochorenie. Chirurgická liečba sa indikuje len pri komplikáciách – obštrukcii, krvácaní (nezvládnuteľnom konzervatívnym postupom) a perforácii, vždy sa iniciálne indikuje systémová liečba;
4. fokálna progresia, generalizovaná progresia ochorenia počas systémovej liečby. Rozhodnutie pre chirurgickú liečbu pri fokálnej progresii nie je jednoduché. Vo svetovej literatúre je nedostatok dát, vo všeobecnosti sa akceptuje jej použitie s cieľom oddialenia druholíniovej terapie. Pri generalizovanej progresii sa indikuje operácia len pri závažných komplikáciách – krvácanie, perforácia, obštrukcia.

Štandardom po resekcii GIST s nízkym rizikom je sledovanie (vykonáva sa CT alebo PET CT) v 3 – 6-mesačných intervaloch. Pri vysokom riziku recidívy sa indikuje adjuvantná liečba imatinibom (Glivec), ktorý je selektívnym inhibítorom tyrozínkinázy, zastavuje rast a indukuje apoptózu nádoru. V liečbe metastatického a rekurentného ochorenia sa používa imatinib. Efektivitu ovplyvňuje lokalizácia mutácie GIST a remisia sa pri liečbe

dosahuje u 50 – 70 % pacientov s mediánom preživanja 4,5 – 5 rokov. Pri rezistencii na imatinib je možná druholíniová liečba – multikinázovým inhibítorom sunitinibmalátom (1).

Kazuistika

46-ročná pacientka (V.E.) s intermitentnými abdominalnými od decembra 2017, hmotnostným úbytkom 8 kg za 3 mesiace, bez poruchy pasáže. Mala opakovane realizované USG (ultrasonografické) vyšetrenie brucha s nálezom tumoróznej rezistencie medzi dolným pólom sleziny a ľavou obličkou. CT vyšetrenie: ohraničená nekroticko-hemoragická TU masa veľkosti 82x91x84 mm, vychádzajúca z ľavej nadobličky (adrenal cortical cancer), s útlakovým efektom na žalúdok, slezinu a chvost pankreasu, bez lokoregionálnej lymfadenopatie. Pri FDG-PET opísaná tumorózna rezistencia v ľavom subfréniu veľkosti 70x90x76 mm v kontakte so žalúdkom, ľavým lalokom heparu a slezinou. OA: stav po sukcesívnej embolizácii do a. pulmonalis po pôrode (sectio caesarea, 2009) a po LSK revízii pre cystu na pravom vaječníku (1998). Vyšetrená endokrinológom, odbery nesvedčili pre hormonálnu aktivitu lézie nadobličky a indikovaná bola operačná intervencia. Po príprave v spolupráci s hematológom, dňa 10.04.2018 zrealizovaná operácia, vykonaná laparotómia subkostálnym rezom vľavo, v oblasti ľavého subfréniu lokalizovaná guľovitá patologická formácia priemeru 10 – 12 cm, vychádzajúca zo steny žalúdka na prechode fundu a tela zo strany curvatura major (obrázok 1), adherovaná a fixovaná do konkavity sleziny a k zadnej stene žalúdka, bez priameho súvisu tumoru s pankreasom. Extraluminálny pendulujúci tumorózny útvar žalúdka prepojený mostíkom šírky do 2 cm (obrázok 2). Lineárnym GIA staplerom v bezpečnej vzdialenosti vykonaná en-block resekcia TU, parciálna resekcia žalúdka, línia staplingu prešíť jednou radou pokračujúceho seromuskulárneho stehu. En-block resekat (obrázok 3) odoslaný na histologické vyhodnotenie, na priečnom reze tumor slatinovitého vzhľadu. Výsledok histológie: „GIST prevažne vretenobunkového typu nejasného origa (extraintestinálny-peritone-

Obrázok 1. Patologická formácia vychádzajúca zo steny žalúdka na prechode fundu a tela (zo strany curvatura major), adherovaná a fixovaná do konkavity sleziny a k zadnej stene žalúdka



Obrázok 4. Intímne súvisiaci tumor so stenou žalúdka, lokalizovaný v oblasti antrum-pylorickeho prechodu (na curvatura major)



Obrázok 7. Tumor na prednej stene žalúdka (na prechode tela a fornixu)



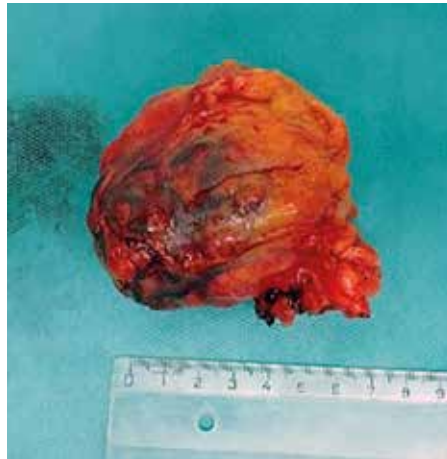
um/omentum?, žalúdočný?), nízkeho až stredného rizika malígneho správania. Podľa CAP a WHO (2010) G1, T3, štádium IB (v prípade origa v žalúdku alebo peritoneu/omente). Prognostická skupina IB. Imunohistochemicky: EMA-, CD34 +++, CD117 +, SMA-, Desmin-, HHF35-, S100-, Ki67 nízky index proliferácie aktivity (< 1 %).

72-ročný pacient (J. L.) s náhodným nálezom pri preventívnom USG a následne CT vyšetrení. Pri GFS (gastrofibroskopia) a EUS vyšetrení nález prominujúceho menšieho útvaru v submukóze žalúdka v oblasti tela až fornixu zo strany curvatura major, suponovaný GIST veľkosti do 10 mm, sliznica nad ním krváca, v antrum-pylorickej oblasti suspektná duplicita. V priebehu dvoch rokov pacient len ambulantne sledovaný, lebo elektívna operácia bola z dôvodov pacienta opakovane postpo-

Obrázok 2. Extraluminálny pendulujúci tumorózny útvar žalúdka



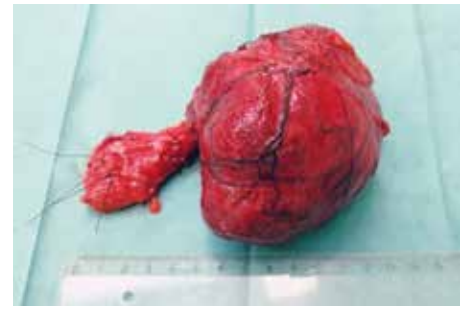
Obrázok 5. En-block resekát tumoru



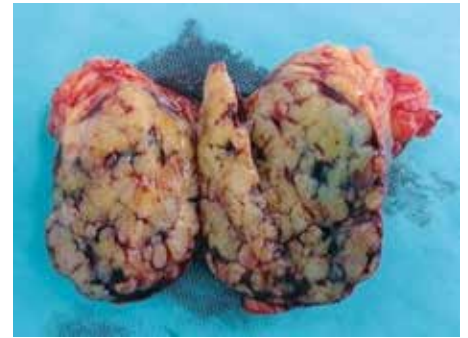
Obrázok 8. Tumorózny útvar po resekcii lineárnym staplerom



Obrázok 3. En-block resekát tumoru



Obrázok 6. Tumorózny útvar, na priečnom reze slaninovitého vzhľadu



zhodnotenie – susp. TU charakteru GIST. Resekcia lineárnym staplerom rovnako ako predchádzajúca rezistencia (obrázok 7). Resekát odoslaný na histologické zhodnotenie (obrázok 8). Definitívny histologický nález potvrdil suponovanú diagnózu, jednalo sa o low-grade GIST. V oboch prezentovaných prípadoch bola operácia urobená v pomerne dlhom intervale od prvého kontaktu pacienta s chirurgom, dôvodom boli objektívne príčiny zo strany pacientov.

Diskusia

GIST-ómy žalúdka sú charakterizované pomerne pestrou symptomatológiou a možnosťou ich diagnostiky sú jasne stanovené. V závislosti od ich veľkosti a histopatologických vlastností sa rozlišujú indikačné kritériá chirurgickej liečby, ale aj adjuvantnej liečby a dispenzarizácie pacientov. Výsledok histopatologického zhodnotenia chirurgického resekátu definitívne potvrdí alebo vylúči špecializované centrum. Nesporným faktom zostáva, že chirurgická liečba je jedinou kuratívnu terapiou pacienta s lokalizovaným GIST-ómom. R0 resekcia s odstránením celého tumoru do okolitého zdravého tkaniva je základnou podmienkou radikality. Približne polovica pacientov má pri iniciálnom stano-

vení diagnózy metastatické ochorenie. GIST žalúdka metastázujú do heparu a peritonea alebo mezenteria, zriedka postihujú lymfatické uzliny (4). V prípade nerezekabilných lézií, recidívy ochorenia, či MTS postihnutia sa v liečbe uplatňuje kombinovaný chirurgicko-onkologický prístup (3).

Záver

Liečba GIST-ómov patrí do špecializovaných centier, kde je možný multimodálny prístup. Významnú úlohu hrá spolupráca gastroenterológa, chirurga, patológa, genetika, onkológa, rádiodiagnostika, odborníka v nukleárnej medicíne (5). Štandardnou liečbou lokalizovaných GIST je kompletná chirurgická resekcia lézie, bez disekcie klinicky negatívnych lymfatických uzlín. Ak je plánovaná laparoskopická resekcia, pri tejto technike musia byť rešpektované princípy onkologickej radikality (6). V súčasnosti sa mení

pohľad na liečbu metastatických GIST a adjuvantnú liečbu GIST-ómov žalúdka alebo iných lokalizácií v tráviacom trakte po kompletnej resekcii primárneho tumoru. Jednoznačné miesto zaujíma cielená liečba inhibítormi tyrozinkináz. Pri výbere pacientov s GIST-ómom a vysokým rizikom recidívy ochorenia adjuvantnú liečbu imatinibom indikujeme podľa veľkosti, mitotickej aktivity a primárnej lokalizácie tumoru. Vďaka poznaniu molekulovo-genetického profilu primárneho GIST-ómu a odpovede metastatického ochorenia na liečbu imatinibom, môžeme identifikovať pacienta, ktorý bude prežívať dlhšie bez relapsu ochorenia po adjuvantnej liečbe imatinibom (4). Pochopenie mutácií GIST a riešenie rezistencie na liečbu TKI prispelo k navrhnutiu nových prístupov v liečbe GIST, medzi ktorými imunoterapia, ale aj molekulárna cielená terapia môžu zohrať v budúcnosti dôležitú úlohu.

Literatúra

1. Kunčák B, Pindák D. Gastrointestinálne stromálne nádory. In: Pecháň J, Haruštiak S, Kothaj P, et al. Princípy chirurgie 3. Bratislava, Slovakia: Prima Print. 2013;290-292. ISBN: 9788089017096
2. Lim KT, Tan KY. Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2017;23(27):4856-4866.
3. Novotný M, Kováč I, et al. Gastrointestinálne krvácanie ako prvý prejav gastrointestinálneho stromálneho nádoru duodena. Slov. chir. 2017; 14(1): 36-38.
4. Andrežalová Vochyanová I. Gastrointestinálne stromálne tumory žalúdka (GISTu). Onkológia. 2011;6(3):124-128.
5. Šuftlarsky J. Gastrointestinálne stromálne tumory. Onkológia. 2011; 6 (1): 22-27.
6. Casali P.G. et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 0 (Supplement 0), 2018; iv1-iv11.

MUDr. Vladimír Dudáš

II. chirurgická klinika LF UK a UNB
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
Antolská 11, 851 07 Bratislava
dudasv@centrum.sk

