
REVISTA LITERATURII

TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE ALE DUODENULUI (REVISTA LITERATURII)

Mircea Cernat – doctorand,
Laboratorul Chirurgie Gastrică și Toracică,
IMSP Institutul Oncologic din Moldova

e-mail: mircea2983@yahoo.com tel. 069237951

Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal, derivate din celulele Cajal sau precursorii acestora. Conform incidenței, duodenul este una dintre cele mai puțin frecvente localizări primare. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile morfologice și imunohistochimice ale tumorii care de cele mai multe ori exprimă pozitivitate pentru markerul *c-KIT*(CD117). Prezentarea clinică este variabilă, dar cel mai frecvent simptom în GIST duodenal este hemoragia gastrointestinală, urmat de durerea abdominală și, mai puțin frecvent, descoperirea incidentală în cadrul altor investigații de diagnostic. Pilonul de bază în tratament îl reprezintă rezecția chirurgicală radicală a bolii locale, dar ratele de recurență sunt mari. Managementul modern al bolii GIST combină utilizarea intervenției chirurgicale în asociere cu noile direcții de terapie țintită.

Cuvinte-cheie: GIST; duoden; histopatologie; rezecție limitată; terapie țintită; recurență

Summary. Duodenal gastrointestinal stromal tumors – literature review

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the GI tract. These tumors derive from Cajal cells or their precursors. Duodenum is one of the less common primary sites. The diagnosis relies on morphological and immunohistochemical features; most of the tumors show *c-KIT*(CD117) positivity. The clinical presentation of GIST is variable but the most usual symptoms include gastrointestinal bleeding, followed by abdominal pain, and less common, accidental finding. Surgical resection of the local disease is the mainstay therapy, but recurrence rates are high. The modern treatment of GIST combines the use of surgical procedures along with the novel directions of targeted therapy.

Key words: GIST; duodenum; histopathology; limited resection; targeted therapy; recurrence

Резюме. Гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки – обзор литературы

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Эти опухоли происходят из клеток Кахала или их прекурсоров. По заболеваемости двенадцатиперстная кишка является одной из менее распространенных локализаций. Диагноз основывается на морфологических и иммуногистохимических особенностях - большинство опухолей демонстрируют положительную реакцию на *c-KIT*(CD117). Клиническая картина ГИСО переменчива, но наиболее распространенными симптомами являются желудочно-кишечные кровотечения, боли в области живота или случайные находки во время операции. Основой метод лечения является радикальная хирургическая резекция, но частота рецидивов достаточно высока. Современный метод лечения ГИСО сочетает в себе использование хирургических манипуляций в комбинации с таргетной терапией.

Ключевые слова: ГИСО; двенадцатиперстная кишка; гистология; ограниченная резекция; таргетная терапия; рецидив

Introducere

Tumorile gastrointestinale stromale (*engl.* – "gastrointestinal stromal tumors" – GIST) sunt tumori mezenchimale mai puțin frecvente decât alte neoplazii gastrointestinale, iar incidența lor a crescut semnificativ în ultimele decenii, datorită dezvoltării diagnosticului acestei patologii [1,2]. Tumorile GIST prezintă un spectru clinic larg de tumori cu diferite

prezentări clinice, localizări, aspect histopatologic și pronostic. Ele se pot dezvolta pe parcursul întregului tract gastrointestinal (TGI), dar pot avea și implicări extragastrointestinale. Cea mai frecventă localizare a GIST este stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30%–40%) [3, 4], urmate de GIST ce apar în colon și rect 5–10%, 5% sunt situate în esofag și apendice și doar 5% au ca punct de pornire duodenul [5]. Cu toate

acestea localizarea duodenală reprezintă aproximativ 30% din tumorile duodenale primare [6]. În 2003, pentru prima dată, Miettinen a publicat un studiu amplu asupra 156 pacienți cu GIST duodenale oferind rezultatele cercetării caracteristicelor clinicopatologice ale acestor tumori [6]. Ulterior, date științifice despre GIST duodenale au fost obținute, în principal, din relatări ale cazurilor clinice sau din studii cu serii mici de pacienți.

La început, tumorile stromale ale TGI au fost clasificate în neoplasme constituite din fibre musculare netede, inclusiv leiomiome [7], leiomioblastoame sau sarcoame [8], în baza descrierii acestor tumori de Stout și colegii încă în 1940 [9]. Termenul "tumori stromale" a fost propus în 1983 de Mazur și Clark pentru a desemna tumorile gastrice cu caracteristici speciale [10]. GIST a devenit o entitate nozologică distinctă odată cu identificarea a doi markeri – CD34 în anul 1994 [11] și proteina *c-KIT* (numită și CD117) evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [12].

Epidemiologie

Deși, incidența exactă a GIST în lume este greu de determinat întrucât entitatea nozologică nu a fost definită uniform până la sfârșitul anilor 1990, câteva estimări și studii indică o incidență ce variază între 6.5 și 14.5 per milion pe an [13,14].

GIST afectează în principal adulții în decada a cincea și a șasea de viață [15], fără vreo predilecție clară pentru gen [16], deși unele studii au demonstrat o ușoară predominanță masculină [17]. GIST sunt rar observate la pacienții mai tineri de 40 de ani [16]. GIST pediatrice sunt considerate o patologie rară, care poate fi destul de diferită de omologul său la adult și depistată predominant în a doua decadă de viață [18], cu o predilecție pentru pacienții de gen feminin [16].

Rareori, GIST pot apărea asociate cu alte sindroame precum neurofibromatoza tip I (boala von Recklinghausen) [19,20], triada Carney, o afecțiune non-familială ce include GIST gastric, tumori endocrine și condrom pulmonar [21,22] și sindromul Carney-Stratakis, un sindrom tumoral moștenit autosomal dominant, care cuprinde paragangliome extra-adrenaliene și GIST gastrice multifocale [23]. Formele familiale de GIST prezintă mutații ereditare (germline) ale genelor *KIT* și *PDGFRA* [24,25]. Aceste tumori sunt multifocale, localizate cel mai frecvent în intestinul subțire și în general au o evoluție indolentă [26].

Patogenie

Mecanismul patogenetic de bază în apariția GIST îl reprezintă activarea oncogenetică a protooncogenei *KIT* [27]. Cu toate că în literatură au fost rapor-

tate GIST familiale cu mutații ereditare (germline) [28,29], majoritatea mutațiilor *KIT* în GIST sunt somatice [30].

În prezent se cunoaște că 70-80% din GIST expresează o mutație în gena *KIT* care cauzează activarea tirozin-kinazei [12,31], 5-10% expresează mutații în gena *PDGFRA* [32], iar aproximativ 9-15% din toate tumorile GIST nu prezintă mutații în oricare din genele *KIT* sau *PDGFRA* și sunt denumite „de tip sălbatic” (*engl. – wild-type*) [32].

Prezentare clinică și diagnostic

Aproximativ 70% din GIST sunt simptomatice, 20% sunt asimptomatice și identificate în timpul stabilirii diagnosticului sau urmării în dinamică a altor neoplazii, în timp ce 10% sunt descoperite în timpul autopsiilor [13]. Simptomatologia GIST ale duodenului variază în dependență de dimensiunile tumorii și prezența ulcerăției mucoasei, dar nu și de localizarea tumorii în porțiunile duodenului, care mai des implică segmentele D2 și D3 [6,33,34]. În studiul lor, Liang X. și coaut., au constatat că tumorile de dimensiuni mari (>5cm) au cauzat mai puține complicații hemoragice ($p < 0.05$) decât tumorile de dimensiuni mici (<5cm) [35].

Cel mai frecvent simptom raportat în GIST duodenal este hemoragia gastrointestinală acută sau cronică, ce poate surveni intraluminal și se traduce prin hematemeză, melenă sau anemie, sau intraabdominal, manifestată prin hemoragie catastrofală [36]. Un alt simptom frecvent întâlnit în GIST duodenal este durerea abdominală care, uneori, poate iradia în regiunea lombară datorită localizării retroperitoneale a duodenului [37]. Alteori, tumora duodenală este descoperită incidental (14-40%) în cadrul investigațiilor imagistice pentru alte patologii [37,38].

O varietate largă de examinări alternative pot fi adoptate preoperator, printre care examenul radiologic cu substanță de contrast, endoscopia flexibilă (duodenoscopie), ecografia endoscopică (EUS) ca metodă optimă non-invazivă pentru stabilirea clinică a diagnosticului sau CT și RMN ca metode de depistare a leziunii primare și a metastazelor la distanță [39].

Depistarea endoscopică a GIST duodenal este posibilă în cazurile prezenței unei formațiuni vizibile endoluminal mai degrabă în segmentele D1 și D2, decât în porțiunile distale ale duodenului. Dificultăți pot apărea atunci când tumora este de dimensiuni mici, cu expansiune intraluminală minimă sau fără umbilic care ulcerată în centru [33, 40].

Preoperator, biopsiile percutanate de diagnostic pentru tumori de dimensiuni mici sau rezecabile chirurgicale nu este recomandat, deoarece poate produce ruptura tumorii cu diseminare intraperitoneală [26]. În aceste situații EUS este utilă pentru a preciza dacă

leziunea este submucoasă sau are originea în structurile intramurale și poate identifica din care strat intramural pornește [41]. Un studiu recent a sugerat că rezultatele EUS privind caracteristicile tumorii, cum ar fi dimensiunea, conturul iregular, creșterea exoluminală și heterogenitatea pot fi utilizate pentru a prezice potențialul malign al GIST [42]. Deși, criteriile EUS sunt utile în depistarea GIST rezecabile, cheia determinării preoperatorii a potențialului malign constă în examenul citologic, histologic și imunohistochimic.

Biopsia endoscopică ecoghidată este utilizată pentru stabilirea diagnosticului histopatologic, cu toate că sensibilitatea probelor obținute prin această metodă din GIST ale duodenului sunt nesatisfăcătoare în comparație cu cele obținute din GIST gastrice (37.5% vs 84.4%) [43]. Recent, biopsiile ecoghidate simple sau ghidate prin CT au fost abandonate din cauza riscului crescut de ruptură a pseudocapsulei tumorii și diseminare în cavitatea peritoneală [40].

CT este una dintre cele mai indicate metode imagistice pentru detectarea leziunii primare, a leziunilor metastatice [44] și follow-up după terapia adjuvantă cu imatinib mesilat (**Fig.1a,b**) [45]. Cu toate că utilitatea acestei metode depinde de localizarea tumorii, CT este binevenită pentru tumorile duodenului, intestinului subțire și omentului mare, localizări inaccesibile endoscopic [44,45].

În final, PET-CT pare a fi o metodă promițătoare, mai ales pentru evaluarea răspunsului precoce, după o săptămână sau două, după inițierea tratamentului medicamentos neoadjuvant cu imatinib [46].

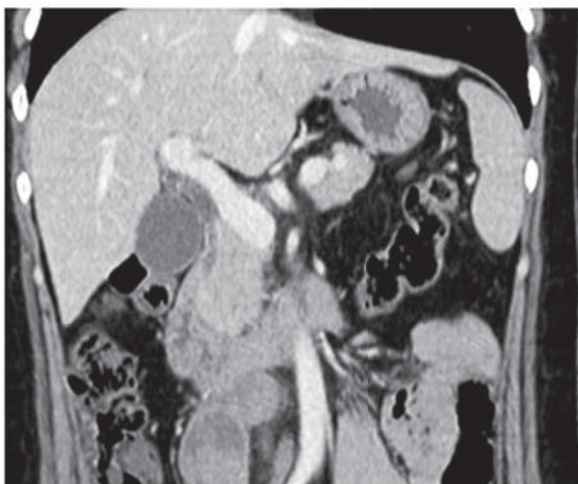
Tumorile GIST agresive posedă un model definit de metastazare: în ficat, pe peritoneul cavității abdominale sau în ambele concomitent [5]. Metastazarea în ganglionii limfatici este rară, iar răspândirea procesului patologic spre plămâni și oasele scheletului a fost raportată ocazional în literatură [47].-

GIST duodenale relevă particularități histopatologice și imunohistochimice deosebite față de tumorile stromale gastrice sau ale intestinului subțire [6, 40,48]. Acestea sunt mai mici în dimensiuni, în medie raportându-se diametre de 4 cm, în comparație cu de la 6 la 7 cm pentru cele gastrice și ale intestinului subțire, respectiv (**Fig.2a,b,c**) [37]. GIST duodenale sunt depistate precoce și, fiind de dimensiuni reduse, beneficiază mai des de rezecții sau excizii limitate [6,40,49,50]. Aceste tumori prezintă un pronostic mai favorabil în comparație cu GIST cu alte localizări [33,40,48].

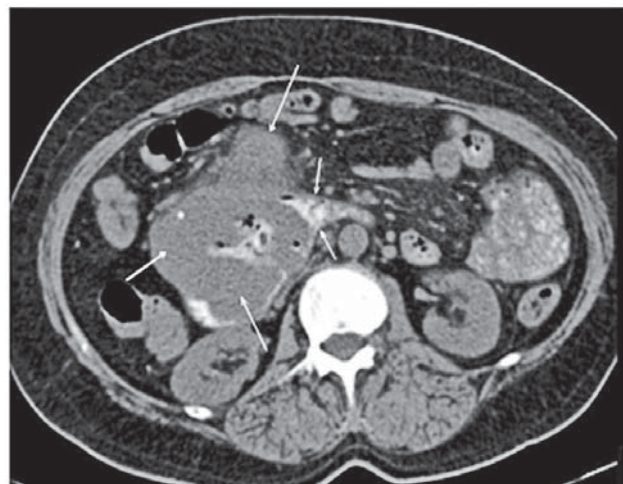
Imunohistochimic, vastă majoritatea tumorilor GIST (95%) expresează pozitiv markerul *c-KIT*(CD117) (**Fig.3a,b**), ceea ce îl transformă într-un marker foarte specific și sensibil în diferențiere a tumorilor GIST de alte tumori mezenchimale ale TGI [31]. Reacția este, de obicei, intensă și difuză și se manifestă prin distribuție citoplasmatică, membranară sau perinucleară de tip punctiform ("dot-like") [51,52]. Deși, expresia pozitivității pentru *c-KIT* pare a avea implicații terapeutice semnificative, intensitatea, gradul și tiparele de colorare pentru *c-KIT* nu corelează cu tipul de mutație în gena KIT și nici nu posedă semnificație terapeutică [51].

CD34 este un alt marker comun pentru GIST, dar nu este la fel de sensibil sau specific. Este pozitiv în aproximativ 50% din GIST ale intestinului subțire și duodenului [53]. În caz de rezultate negative pentru ambii markeri, CD117 și CD34, confirmarea diagnosticului trebuie efectuat prin analiza mutațională a genelor KIT și PDGFRA [54].

Alți markeri care pot fi expresați în GIST includ h-caldesmonul, actina mușchilor netezi (SMA), proteina S100, desmina, vimentina și citokeratinele 8 și 18 [55]. De curând, a fost descoperit un alt marker,



a



b

Fig. 1 (a,b): Imagini CT ale GIST duodenale

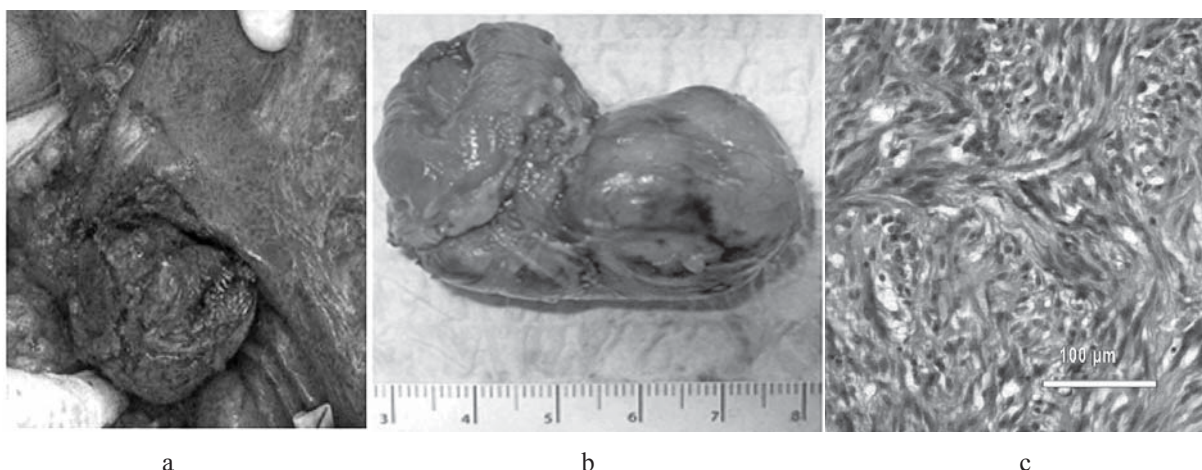


Fig. 2 (a,b,c): *Imagine intraoperatorie (a), a piesei postoperatorii (b) și aspect microscopic (c) (x200) al GIST duodenal*

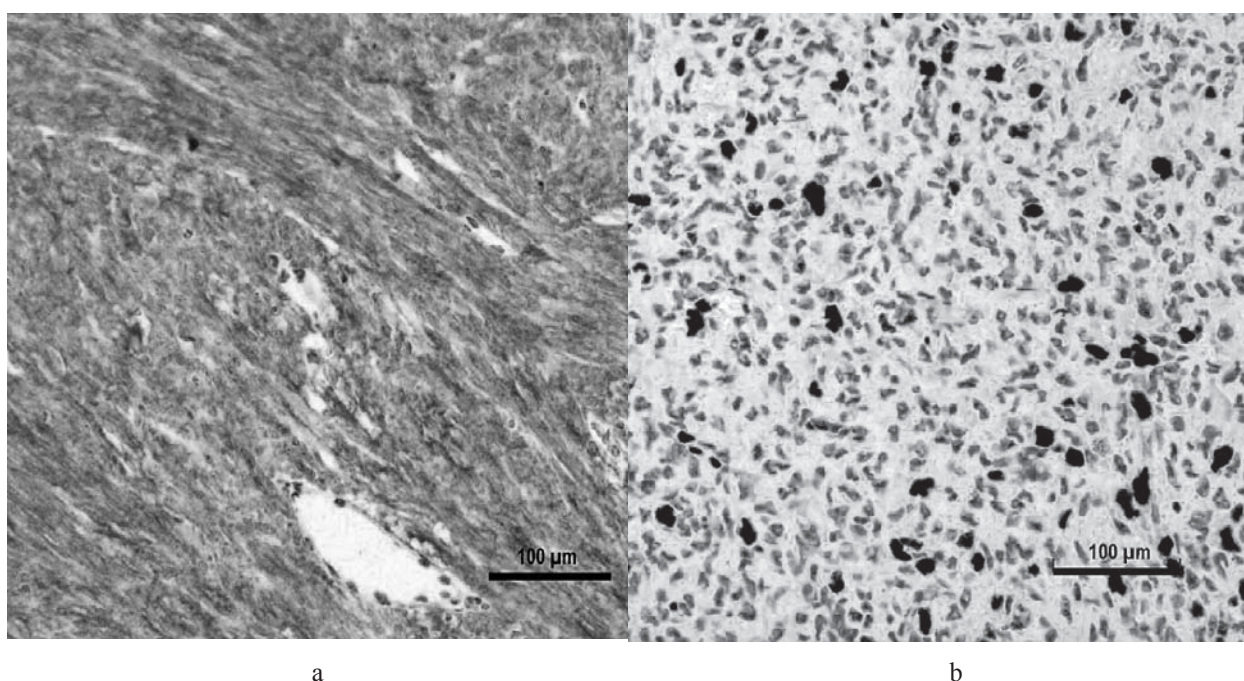


Fig. 3. (a): *Aspect microscopic al expresiei c-KIT (CD117) în GIST duodenal (x200)*

Fig. 3. (b): *Aspect microscopic al expresiei Ki-67 în GIST duodenal (x200)*

DOG1 (*engl.* – “*discovered on gist*”), care s-a dovedit a fi un biomarker promițător pentru diagnosticul tumorilor GIST [56,57]. Studiile recente au demonstrat că anticorpii împotriva DOG1 au o sensibilitate și o specificitate superioară față de *c-KIT*(CD117) și CD34 cu 75% și 100% respectiv [58,59].

O parte mică de GIST (<5%) sunt ori negative, ori au o expresie imunohistochimică minimă pentru *c-KIT*. Aceste tumori par a fi de tipul “*wild-type*” sau posedă o mutație în gena PDGFRA [60,61]. Este important menționarea faptului că expresia negativă a markerului *c-KIT*(CD117) nu exclude posibilitatea aplicării tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază (*imatinib* sau *sunitinib*) din moment ce unele tumori

GIST de tip “*wild-type*” atât pentru gena KIT, cât și pentru gena PDGFRA sunt sensibile la tratamentul cu TKI [62].

Diagnostic diferențial

Cu toate că tumorile GIST sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale TGI, diagnosticul diferențial se efectuează cu tumori mezenchimale cu origine în peretele organelor tubului digestiv precum fibromatoza intraabdominală, leiomiomul și leiomiosarcomul [62]. De asemenea, trebuie menționat faptul că alte neoplazii non-GIST pot expresa pozitiv markerul *c-KIT*(CD117) – melanomul, angiosarcomul, tumora Ewing, seminomul și cancerul pulmonar microcelular. Prin urmare, profilul imunofenotipic trebuie in-

terpretat în cadrul tabloului clinic și histopatologic (**Tabelul 1**) [26].

Tabelul 1

Tipurile de tumori în diagnosticul diferențial al GIST

Leiomiom	Angiosarcom
Leiomiomiosarcom	Sarcom cu celule clare
Schwannom	Liposarcom
Neurofibrom	Sarcom synovial
Tumoră neuroendocrină	Mezoteliom malign
Carcinoid	Carcinom dediferențiat
Fibromatoză / tumoră desmoidă	Carcinom sarcomatoid
Tumoră fibroasă solitară	Melanom metastatic
Polip inflamator fibroid	

Factorii de pronostic, clasificare și stadializare

Tumorile GIST posedă un fenotip clinic incert, de la benigne la franc maligne, iar rezultatul final al tratamentului este total imprevizibil. Pe parcursul a mai mulți ani au fost examinați diverși factori de risc de malignizare ai GIST, cum ar fi dimensiunea, profilul histopatologic, imunohistochimic și molecular-genetic al tumorilor, dar nu a fost obținut un consens în ceea ce privește prezicerea potențialului de malignizare. Astfel, nu există un sistem de stadializare universal acceptat pentru GIST.

Dimensiunea tumorii și numărul de mitoze sunt considerate a fi cei mai utili și mai bine studiați factori de prognostic prin Clasificarea de consens a riscului din 2002 [63]. Se consideră că indicarea unui grad de risc al tumorii GIST (redus, mediu sau înalt) este mai potrivit decât etichetarea definitivă a tumorii ca benignă sau malignă. Elaborarea acestei clasificări s-a bazat pe experiența studiilor de consens efectua-

te la nivel internațional, iar conceptul promovat l-a reprezentat ideea că toate tumorile GIST posedă un oarecare potențial malign [63].

În 2006, Miettinen și colab., bazându-se pe urmărirea în dinamică de lungă durată a mai mult de 1600 de pacienți cu tumori GIST, a propus incorporarea în clasificarea veche a elementului "localizarea tumorii primare", împreună cu dimensiunea tumorii și numărul de mitoze în 50 câmpuri microscopice (**Tabelul 2**) [64]. Prezența elementului nou a indicat asupra faptului că tumorile GIST ale intestinului subțire (și duodenului) au un pronostic mai nefavorabil decât tumorile gastrice. Recent, Gold și colab. au propus o nomogramă pentru estimarea riscului de progresare a tumorii, în care fiecărei tumori GIST i se atribuie puncte pe o scară bazată pe localizarea tumorii, dimensiunea ei și indicele mitotic. Numărul total de puncte acumulat de o tumoră ar trebui să determine supraviețuire fără boală la -2 și -5 ani [65].

Din punct de vedere clinic, factorii suplimentari de pronostic nefavorabil ce includ rezecția non-radicală sau ruptura tumorii, fie spontană, sau la momentul rezecției chirurgicale, sunt ambii asociați cu evoluție nefavorabilă, independent de alți factori de pronostic [66].

În 2008, Joensuu și colab. au propus o clasificare a riscului de recidivă care a inclus prezența rupturii tumorii ca un factor de risc înalt, indiferent de mărimea tumorii și numărul de mitoze [67].

Ediția a șaptea a clasificării reunite "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) și "International Union Against Cancer" (UICC) a fost publicată și a intrat în vigoare din ianuarie 2010 și a inclus pentru

Tabelul 2

Clasificarea riscului pentru GIST primar după indicele mitotic, dimensiunea și localizarea tumorii. Adaptat după Miettinen M., Lasota J. [64]

Parametrii tumorii		Risc de progresare a bolii			
Indice mitotic	Dimensiuni	Stomac	Duoden	Jujun, ileon	Rect
≤ 5 / 50 HPF	≤ 2cm	-	-	-	-
	> 2 ≤ 5cm	foarte redus (1.9%)	redus (8.3%)	redus (4.3%)	redus (8.5%)
	> 5 ≤ 10 cm	redus (3.6%)	date insuficiente	moderat (24%)	date insuficiente
	> 10 cm	moderat (10%)	înalt (34%)	înalt (52%)	înalt (57%)
> 5 / 50 HPF	≤ 2 cm	- ^a	date insuficiente	înalt ^a	înalt (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16%)	înalt (50%)	înalt (73%)	înalt (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	înalt (55%)	date insuficiente	înalt (85%)	date insuficiente
	> 10 cm	înalt (86%)	înalt (86%)	înalt (90%)	înalt (71%)

^a – denotă număr mic de cazuri

Tabelul 3

Clasificarea UICC/AJCC a tumorilor maligne, ediția 7-a, 2010 [68]

		$T_1 \leq 2\text{cm}$		$T_2 > 2-5\text{cm}$	$T_3 > 5-10\text{cm}$	$T_4 > 10\text{cm}$			
INTESTIN SUBȚIRE					STOMAC				
Stadiu	T	N	M	Mitoză	Stadiu	T	N	M	Mitoză
I	$T_{1,2}$	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$	IA	$T_{1,2}$	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
II	T_3	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$	IB	T_3	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
IIIA	T_1	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$	II	T_2	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
	T_4	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$		T_4	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
IIIB	$T_{2,3,4}$	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$	IIIA	T_3	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
IV	$T_{1,2,3,4}$	N_1	M_0	$<>5/50\text{HPF}$	IIIB	T_4	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
	$T_{1,2,3,4}$	$N_{0,1}$	M_1	$<>5/50\text{HPF}$					
					IV	$T_{1,2,3,4}$	N_1	M_0	$<>5/50\text{HPF}$
						$T_{1,2,3,4}$	$N_{0,1}$	M_1	$<>5/50\text{HPF}$

prima dată o clasificare și un sistem de stadializare pentru tumorile GIST (Tabelul 3) [68].

Management terapeutic

Managementul terapeutic în tumorile GIST este abordat în funcție de caracteristicile bolii: boală localizată sau extinsă (metastatică).

Tratamentul bolii localizate

Rezecția chirurgicală completă cu margini chirurgicale R0 rămâne opțiunea de elecție de tratament curativ pentru GIST duodenal primar [69].

În funcție de localizarea tumorii în segmentele duodenului și dimensiunile leziunii au fost descrise mai multe tehnici de rezecție limitată a GIST duodenale. Cu toate acestea, câteva particularități ale tratamentului chirurgical trebuie menționate. În primul rând, tumorile GIST sunt tumori mezenchimale cu un parcurs clinic similar cu alte sarcoame și diferit de adenocarcinoame [48,70]. GIST metastazează preponderent hematogen și nu posedă, sau posedă doar în cazuri excepționale, invazie limfatică [48,70,71]. Deaceia limfadenectomia nu este recomandată [5,48,72,]. Acest fapt este demonstrat și prin absența, în literatură, a rapoartelor de cazuri cu invazie în ganglionii limfatici, chiar și după operații extinse de pancreatoduodenectomii [6, 36,72-74].

În al doilea rând, GIST sunt tumori incapsulate, care posedă foarte rar tendiță de invazie locală [48,71,75]. Acestea ar trebui să fie abordate cu intenția de a efectua rezecții «în bloc» (rezecții R0) a tumorii și țesutului gastrointestinal adiacent [5,48,76,77]. Dimensiunea marginilor chirurgicale de siguranță oncologică nu au fost definite cu exactitate, dar de vreme ce tumorile GIST prezintă invazie submucoasă neînsemnată – margini chirurgicale de 1-2 cm au fost recomandate în numeroase studii [5,48,71,75]. Prin rezecții limitate se micșorează durata operației și volumul total al pierderilor sanguine [78]. Pentru leziunile de dimensiuni mici se efectuează rezecțiile ”în

pană” cu suturarea duodenului dacă lumenul rezultat este adecvat, iar papila Vater poate fi păstrată [6,77]. Rezecția segmentară a duodenului cu anastomoză latero-terminală, latero-laterală sau termino-terminală duodenojejunală se efectuează pentru tumorile de dimensiuni mai mari localizate distal de papila Vater în D3 și D4 [77,79]. Recent, a fost descrisă o tehnică chirurgicală în cazul tumorilor ce implică marginea antimezenterică a D2 și D3, când defectul rezultat este dificil de suturat primar, care propune efectuarea duodenojejunostomiei pe ansa ”Roux-en-Y” (Fig.4) [77]. Rezecția majoră precum pancreatoduodenectomia este indicată pentru tumora localizată pe perețele medial al D2 sau D3, care implică papila Vater, pancreasul sau dacă tumora este de dimensiuni mari, posedă potențial malign crescut sau invadează organele adiacente [36]. Au fost descrise și intervenții chirurgicale combinate în care s-au efectuat pancreatoduodenectomii cu rezecții hepatice pentru GIST duodenal cu metastaze hepatice localizate [36,80]. Recent, în studiul lui Tien et al., au fost comparate pancreatoduodenectomiile cu operațiile limitate pentru GIST duodenale și s-a demonstrat căci tipul operației nu corelează cu riscul operator sau cu recidiva maladiei [34]. În acesta și în alte studii [77] cercetătorii au concluzionat căci operațiile limitate, precum rezecțiile segmentare de duoden, sunt argumentate în cazul tumorilor GIST duodenale fără implicarea papilei Vater.

Rezecțiile organo-menajante (rezecțiile limitate) sunt argumentate oncologic. Cu toate acestea, circa 40-90% din pacienții tratați chirurgical suferă recidiva maladiei [81]. În studiul lui Dematteo și colab., care au cercetat 127 de pacienți cu GIST localizat suși tratamentul chirurgical radical – s-a determinat o rată de supraviețuire fără recidivă la 5 ani de 63% [82]. În acest studiu s-a demonstrat că dimensiunea tumorii >10 cm, o rată a mitozelor mai mare de 5/50

câmpuri microscopice și localizarea tumorii primare în intestinul subțire au fost fiecare asociate cu un risc crescut de recidivă a bolii. Suplimentar, ruptura intraperitoneală a tumorii sau hemoragia din tumoră au fost, la fel, asociate cu un risc postoperator sporit de recidivă de aproximativ 100% [66].

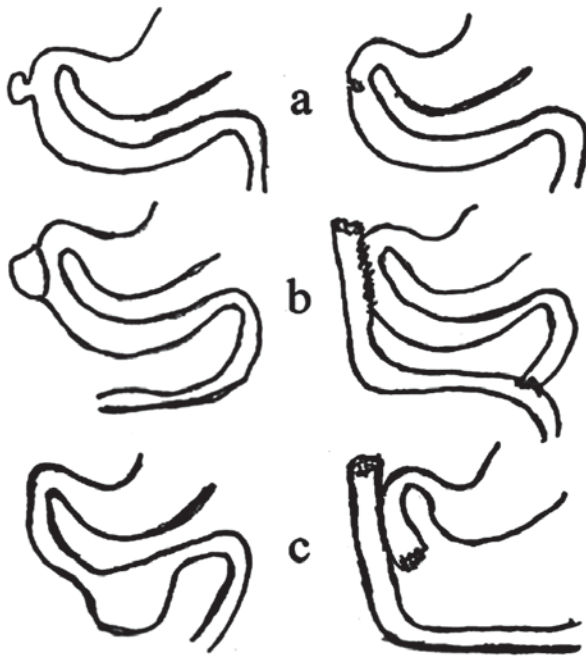


Fig. 4. Reprezentare schematică a metodelor de tratament chirurgical limitat pentru GIST duodenale: a. suturare primară a peretelui duodenului; b. duodenojejunostomie "Roux-en-Y"; c. duodenojejunostomie latero-laterală

Tratamentul adjuvant

Înțelegerea modificărilor moleculare în structura GIST, alături de tratamentele țintă, au condus la o transformare considerabilă în managementul acestor tumori. Eficiența remarcabilă a imatinib mesilat în tratamentul tumorilor GIST metastatice au stimulat interesul în dezvoltarea metodelor de tratament adjuvant după rezecții chirurgicale radicale. Dematteo și colab. au finalizat un studiu randomizat de fază III cu implicarea a 778 pacienți cu GIST localizat care au fost supuși tratamentului chirurgical radical, urmat de administrarea adjuvantă a imatinib mesilat timp de 1 an (400 mg/zi) și au depistat îmbunătățirea indicilor de supraviețuire fără recidivă la 1 an (98%) față de placebo (83%) la ($p < 0.0001$) [83]. Cele mai recente ghiduri de management a bolii GIST din SUA [84] și Europa [26] recomandă tratament adjuvant cu imatinib mesilat cel puțin timp de 1 an după tratament chirurgical radical la pacienții cu tumori GIST cu risc intermediar sau sporit de recidivă. Cu toate acestea, durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost încă stabilită.

Tratamentul bolii localizate nerezecabile sau bolii metastatice

Cu toate că tratamentul chirurgical a fost aplicat pacienților cu boală metastatică chiar și înainte de era imatinibului, șansele rezecției complete a tumorii fără o recidivă timpurie erau mici [5]. Nunobe și colab. au studiat în Japonia rezultatele rezecțiilor chirurgicale ale tumorilor GIST la 18 pacienți cu metastaze hepatice și au obținut o rată a rezecțiilor complete a metastazelor hepatice de 83% cu o supraviețuire generală ulterioară la 3 ani de 64% și la 5 ani de 34% [85]. Dar recidivele în bontul hepatic și în alte organe, în acest studiu, au atins 94%. Deaceia, tratamentul chirurgical izolat în boala GIST metastatică poate fi doar paliativ [85].

În conformitate cu ghidurile internaționale, pacienții cu progresarea bolii GIST, după aplicarea tratamentului cu imatinib, pot beneficia de tratament chirurgical cu o rată mare de succes [86,87]. În plus, pacienții pot beneficia de tratament neoadjuvant cu inhibitori de tirozin-kinază cu scopul facilitării rezecției complete și oferirea posibilității unei operații mai puțin morbide [88].

Bibliografie

1. Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. *Gastrointestinal stromal tumour*. Lancet 2007;369(9574):1731-41.
2. Steigen SE., Eide T.J. *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. APMIS 2009;117(2):73-86.
3. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2006;30(4):477-89.
4. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2005;29(1):52-68.
5. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al. *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann Surg 2000;231:51-8.
6. Miettinen M., Kopczynski J., Makhlof H.R. et al. *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases*. Am J Surg Pathol. 2003;27(5):625-41.
7. Appleman H.D., Helwig EB. *Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma)*. Cancer. 1976;38(2):708-28.
8. Akwari O.E., Dozois R.R., Weiland L.H. et al. *Leiomyosarcoma of the small and large bowel*. Cancer 1978;42(3):1375-84.
9. Stout A.P. *Bizarre smooth muscle tumors of the stomach*. Cancer;1962;15:400-9.

10. Mazur M.T., Clark H.B. *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis.* Am J Surg Pathol. 1983;7(6):507-19.
11. van de Rijn M., Hendrickson M.R., Rouse R.V. *CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors.* Hum Pathol. 1994;25(8):766-711.
12. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.* Science. 1998;279(5350):577-80.
13. Nilsson B., Bümning P., Meis-Kindblom J.M. et al. *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden.* Cancer. 2005;103(4):821-9.
14. Pisters P.W., Blanke C.D., von Mehren M. et al; *reGISTry Steering Committee.* *A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices.* Ann Oncol. 2011;22(11):2523-9.
15. Kang D.Y., Park C.K., Choi J.S. et al. *Multiple gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients.* Am J Surg Pathol. 2007;31(2):224-32.
16. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature.* Am J Surg Pathol. 2005;29(10):1373-81.
17. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al. *High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach.* Hum Pathol. 2006;37(12):1527-35.
18. Janeway K.A., Liegl B., Harlow A. et al. *Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors.* Cancer Res. 2007;67(19):9084-850.
19. Takazawa Y., Sakurai S., Sakuma Y. et al. *Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease).* Am J Surg Pathol. 2005;29(6):755-63.
20. Miettinen M., Fetsch J.F., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis I: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases.* Am J Surg Pathol. 2006;30(1):90-6.
21. Carney J.A., Sheps S.G., Go V.L., Gordon H. *The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma.* N Engl J Med. 1977;296(26):1517-8.
22. Carney J.A. *Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence.* Mayo Clin Proc. 1999;74(6):543-52.
23. Carney J.A., Stratakis C.A. *Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad.* Am J Med Genet. 2002;108(2):132-9.
24. McWhinney S.R., Pasini B., Stratakis C.A. *International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations.* N Engl J Med. 2007;357(10):1054-6.
25. Kleinbaum E.P., Lazar A.J., Tamborini E. et al. *Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor.* Int J Cancer. 2008;122(3):711-8.
26. Casali P.G., Blay J.Y. *ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v98-102.
27. Gajiwala K.S., Wu J.C., Christensen J. et al. *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients.* Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(5):1542-7.
28. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M. et al. *Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene.* Nat Genet. 1998;19(4):323-4.
29. Li F.P., Fletcher J.A., Heinrich M.C. et al. *Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred.* J Clin Oncol. 2005;23(12):2735-43.
30. Mol C.D., Dougan D.R., Schneider T.R. et al. *Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase.* J Biol Chem. 2004;279(30):31655-63.
31. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., et al. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.* Am J Pathol. 1998;152(5):1259-69.
32. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. et al. *PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.* J Clin Oncol. 2005;23(23):5357-64.
33. Chung J.C., Chu C.W., Cho G.S., et al. *Management and outcome of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum.* J Gastrointest Surg. 2010;14(5):880-3.
34. Tien Y.W., Lee C.Y., Huang C.C. et al. *Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum.* Ann Surg Oncol. 2010;17(1):109-14.
35. Liang X., Yu H., Zhu L.H. et al. *Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: surgical management and survival results.* World J Gastroenterol. 2013;19(36):6000-10.
36. Winfield R.D., Hochwald S.N., Vogel S.B. et al. *Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum.* Am Surg. 2006;72(8):719-22; discussion 722-3.
37. Yang W.L., Yu J.R., Wu Y.J. et al. *Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis.* J Surg Oncol. 2009;100(7):606-10.
38. Yildirgan M.I., Başoğlu M., Atamanalp S.S. et al. *Duodenal stromal tumor: report of a case.* Surg Today. 2007;37(5):426-9.
39. Kim H.C., Lee J.M., Son K.R. et al. *Gastrointestinal*

- nal stromal tumors of the duodenum: CT and barium study findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(2):415-9.
40. Gervaz P., Huber O., Morel P. *Surgical management of gastrointestinal stromal tumours.* *Br J Surg.* 2009;96(6):567-78
41. Aydin A., Tekin F., Günşar F. et al. *Value of endoscopic ultrasonography for upper gastrointestinal stromal tumours. A single center experience.* *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(4):233-7.
42. Shah P., Gao F., Edmundowicz SA. et al. *Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound.* *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1265-9.
43. Sepe P.S., Moparty B., Pitman MB. et al. *EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield.* *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):254-261.
44. Ghanem N., Althoefer C., Furtwängler A. et al. *Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors.* *Eur Radiol.* 2003;13(7):1669-78.
45. Sandrasegaran K., Rajesh A., Rushing D.A. et al. *Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings.* *Eur Radiol.* 2005;15(7):1407-14.
46. Antoch G., Herrmann K., Heusner T.A. et al. *[Imaging procedures for gastrointestinal stromal tumors].* *Radiologe.* 2009;49(12):1109-16.
47. Miettinen M., Furlong M., Sarlomo-Rikala M. et al. *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases.* *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1121-33.
48. Bucher P., Egger J.F., Gervaz P. et al. *An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST).* *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(3):310-4
49. Mennigen R., Wolters H.H., Schulte B. et al. *Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST).* *World J Surg Oncol.* 2008;6:105.
50. Asakawa M., Sakamoto Y., Kajiwara T. et al. *Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors.* *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(4):605-9.
51. Hornick J.L., Fletcher C.D. *The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.* *Hum Pathol.* 2007;38(5):679-87.
52. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. *CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.* *Mod Pathol.* 1998;11(8):728-34.
53. Miettinen M., Lasota J. *KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation.* *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005;13(3):205-20.
54. Miettinen M., Wang Z.F., Lasota J. *DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases.* *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1401-8.
55. Miettinen M., Monihan J.M., Sarlomo-Rikala M. et al. *Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.* *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1109-18.
56. West R.B., Corless C.L., Chen X. et al. *The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status.* *Am J Pathol.* 2004;165(1):107-13.
57. Espinosa I., Lee C.H., Kim M.K. et al. *A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors.* *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):210-8.
58. Ardeleanu C., Arsene D., Hinescu M. et al. *Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker.* *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(5):413-8.
59. Liegl B., Hornick J.L., Corless C.L. et al. *Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes.* *Am J Surg Pathol* 2009;33(3):437-46.
60. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A. et al. *KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications.* *Am J Surg Pathol* 2004;28(7):889-94.
61. Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M. et al. *Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity.* *J Pathol* 2004;202(4):430-8.
62. Liegl-Atzwanger B., Fletcher J.A., Fletcher C.D. *Gastrointestinal stromal tumors.* *Virchows Arch* 2010;456(2):111-27.
63. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
64. Miettinen M., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.* *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
65. Gold J.S., Gönen M., Gutiérrez A. et al. *Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis.* *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-52.
66. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Micej W. et al. *Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor.* *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2018-27.
67. Joensuu H. *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.* *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9.
68. (UICC). *IUaC. TNM classification of malignant tumours.* Sobin LH., Gospodarowicz MK and Wittekind C. Wiley-Blackwell Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ 2010.
69. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. *GIST consensus meeting panelists. 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.
70. Woodall C.E., Scoggins C.R. *Retroperitoneal*

and visceral sarcomas: issues for the general surgeon. *Am Surg.* 2007;73(6):631-5.

71. Gold J.S., Dematteo R.P. *Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model.* *Ann Surg.* 2006;244(2):176-84.

72. Goh B.K., Chow P.K., Ong H.S. et al. *Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en-Y duodenojejunostomy.* *J Surg Oncol.* 2005;91(4):273-5.

73. Kwon S.H., Cha H.J., Jung S.W. et al. *A gastrointestinal stromal tumor of the duodenum masquerading as a pancreatic head tumor.* *World J Gastroenterol.* 2007;13(24):3396-9.

74. Lanuke K., Bathe O.F., Mack L.A. *Local excision of duodenal gastrointestinal stromal tumor.* *J Surg Oncol.* 2007;95(3):267-9

75. Joensuu H., Fletcher C., Dimitrijevic S. et al. *Management of malignant gastrointestinal stromal tumours.* *Lancet Oncol.* 2002;3(11):655-64.

76. Aparicio T., Boige V., Sabourin J.C. et al. *Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours.* *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(10):1098-103.

77. Goh B.K., Chow P.K., Kesavan S. et al. *Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate?* *J Surg Oncol.* 2008;97(5):388-91.

78. Nagakawa T., Ueno K., Ohta T. et al. *Evaluation of long-term survivors after pancreatoduodenectomy for pancreatoduodenal carcinoma.* *Hepatogastroenterology.* 1995;42(2):117-22.

79. Sakamoto Y., Yamamoto J., Takahashi H. et al. *Segmental resection of the third portion of the duodenum*

for a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2003;33(7):364-6.

80. Tsiotos G.G., Sarr M.G. *Pancreas-preserving total duodenectomy.* *Digestive Surgery.* 1998;15(5):398-403.

81. Rossi C.R., Mocellin S., Mencarelli R. et al. *Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach.* *Int J Cancer.* 2003;107(2):171-6.

82. Dematteo R.P., Gold J.S., Saran L. et al. *Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST).* *Cancer.* 2008;112(3):608-15.

83. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al. *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial.* *Lancet.* 2009;373(9669):1097-104.

84. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft tissue sarcoma.* Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

85. Nunobe S., Sano T., Shimada K. et al. *Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas.* *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(6):338-41.

86. Andtbacka R.H., Ng C.S., Scaife C.L. et al. *Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib.* *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):14-24.

87. Bonvalot S., Eldweny H., Pechoux C.L. et al. *Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era.* *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1596-603.

88. Lopes L.F., Bacchi C.E. *Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST).* *J Cell Mol Med.* 2010;14(1-2):42-50.