

# Пендуларни стромални тумор желуца са доминантном имуноекспресијом гена *PDGFRA*: приказ болесника и кратак преглед литературе

Стојан Латинчић<sup>1</sup>, Наташа Чоловић<sup>2</sup>, Марјан Мицев<sup>3</sup>, Радоје Чоловић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника за дигестивну хирургију, Прва хируршка клиника, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Служба за патохистологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Гастроинтестинални стромални тумори су најчешћи мезенхимни тумори гастроинтестиналног тракта, а потичу од Кахалових (*Cajal*) интерстицијалних ћелија, које су најчешће *CD117* позитивне. Стромални тумори желуца су најчешћи мезенхимни тумори гастроинтестиналног тракта. Чешће су сесилни, а ређе пендуларни, када се ограниченом локалном ексцизијом зида желуца око петељке могу лако одстранити. Веће ресекције желуца по правилу нису потребне.

**Приказ болесника** Код 54-годишње жене код које су се јавили бол у трбуху и необјашњива фебрилност наипан је лоптаст, мобилан, благо болан, проминирајући тумефакт у десном горњем квадранту абдомена. Ултразвуком и компјутеризованом томографијом установљен је претежно цистични, а мањим делом солидни тумор величине 15,5×12,5 *cm*. Лабораторијски налази, укључујући и туморске маркере, били су у референтним границама. Током операције уочен је слободан тумор који је полазио од предњег зида желуца, с којим је био везан петељком пречника око 2,5 *cm*. Тумор је одстрањен локалном ексцизијом петељке. На мукози желуца није било промена. Није било ни метастаза на јетри, као ни перитонеалне дисеминације. Хистолошки и имунохистохемијски доказан је редак склерозирајући синцијални подтип стромалног тумора желуца с имунофенотипском хетерогеношћу с доминантном имуноекспресијом гена *PDGFRA* и веома ретком имуноекспресијом *CD117*. Постооперациони ток је протекао без компликација. Годину и по дана после операције болесница је без тегоба и знакова рецидива обољења.

**Закључак** Приказан је редак тип хистолошки високоризичног стромалног тумора желуца, макроскопски пендуларног типа, који је одстрањен без тешкоћа и где клинички није било знакова рецидива обољења годину и по дана од операције.

**Кључне речи:** желудац; стромални тумор; пендуларни тип; јака експресија гена *PDGFRA*; слаба експресија *CD117*

## УВОД

Термин „гастроинтестинални стромални тумори” (ГИСТ) увели су 1983. године Мазур (*Mazur*) и Кларк (*Clark*) [1]. ГИСТ потичу од Кахалових (*Cajal*) интерстицијалних ћелија, које се налазе у мијентеричном плексусу и око њега и служе као тзв. пејсмејкер дигестивног тракта. Захваљујући имунохистохемијским анализама, издвојени су у посебну групу тумора [2, 3]. Грађени су од вретенастих, односно епителоидних ћелија, које су у више од 90% случајева *CD117* (*c-kit* протеин) позитивне, тако да је он најзначајнији имунохистохемијски маркер ових тумора. ГИСТ су склони малигној алтерацији, која највише зависи од локализације тумора, при чему су најмање склони тумори желуца.

ха наипан је тумор овалног облика, равне површине, умерено мобилан, скоро безболан на палпацију и који је мало проминирао изнад равни абдомена. Ултразвуком је установљен претежно цистични, мањим делом солидни тумор величине 15,5×12,5 *cm*, с унутрашњим ресастим пролиферацијама ширине до 7 *mm* и дужине до 4,5 *cm*. Тумор је био добро ограничен капсулом дебљине до 8 *mm* (Слика 1), тако да је на ултразвуку лично на цистадемом јајника.

Сви стандардни лабораторијски налази, укључујући и туморске маркере *CEA*, *CA 19-9*, *CA-125* и *AFP*, били су у границама нормалних вредности. Једино је седиментација еритроцита била благо убрзана (48 *mm/h*). Компјутеризованом томографијом (*CT*) потврђен је ултразвучни налаз (Слика 2).

Како је на *CT* снимку изгледало да у желуцу има остатака хране (иако болесница није повраћала), урађен је рендгенски снимак желуца, на којем је уочено да је желудац елонгиран, хипотоничан и да је пасажа у дуоденум успорена, али ипак несметана, као и да су булбус дуоденума, дуоденал-

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код жене старе 54 године јавили су се бол у десној слабинској регији и повишена телесна температура. У десној половини трбу-

### Correspondence to:

Stojan LATINČIĆ  
Klinika za digestivnu hirurgiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 6  
11000 Beograd  
Srbija  
stojan.latincic@gmail.com

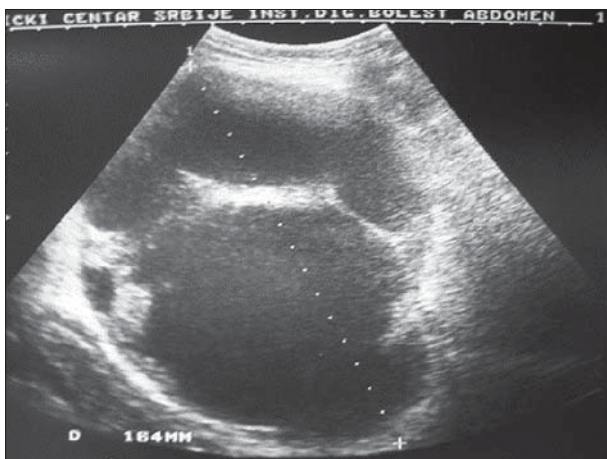
ни рам и део антрума померени и потиснути екстра-луминалном туморском масом из околине (Слика 3).

Током операције, извршене кроз средњу лапаротомију, утврђена је мобилна, од околине слободна, претежно цистична туморска маса описане величине која је петељком ширине од 2,5 *cm* полазила од предњег зида (иначе нормалног желуца) ближе малој кривини, на прелазу из вертикалног у хоризонтални део (Слика 4). Петељка је одстрањена, а отвор на желуцу, величине 3,5×3,5 *cm*, ушивен у два слоја. На мукози желуца, на месту петељке и остатку зида желуца није било никаквих промена. Постооперациони ток је протекао нормално и болесница је пуштена кући осмог дана од операције.

Макроскопски, тумор величине 120×85×80 *mm* био је неравне спољне површине, смеђесиве боје, наглашене васкуларне шаре и делимично прекривен жућкастим масним ткивом. Унутрашња страна тумора показивала је јасно ограничено поље туморског задебљања. Зид псеудоцисте изгледао је као саће и био дебљине до 25 *mm*, средње чврсте конзистенције, сливе-

но нодулиране грађе, светлосмеђе боје, са вишеструким псеудоцистичним разређењима и формацијама промера 3-10 *mm* које су биле испуњене серохеморагичким садржајем. На супротном полу псеудоцистичног тумора налазила су се два нејасно ограничена поља задебљања зида, дебљине до 5 *mm*, као и десетине мањих цисти, док је највећи део те стране тумора зида био дебљине 1-2 *mm*, светлосмеђе-сивкасте боје и често слузаве грађе на пресеку.

Хистолошко испитивање је указало на мезенхимну туморску пролиферацију претежно епителоидно-ћелијског састава са склерозирајућим синцицијалним типом тумора. Местимично јасне групе ћелија у синцицијалном распореду ретко су показивале нејасну фасцикуларну или вртложну организацију (Слика 5). Туморске ћелије су у појединим регионима биле релативно униформне, правилне, подједнаке, округласте или ретко заобљене, полигоналне, местимично крупнијих или плеоморфних форми једара, најчешће јасних цитоплазматских граница и светлије, ретко еозинofilне цитоплазме. Међутим, местимично су се уоча-



**Слика 1.** Велика цистична (већим делом) и солидна тумефакција на ултразвучном снимку

**Figure 1.** Showing large mostly cystic, partly solid mass on US



**Слика 2.** Велики тумор на CT снимку

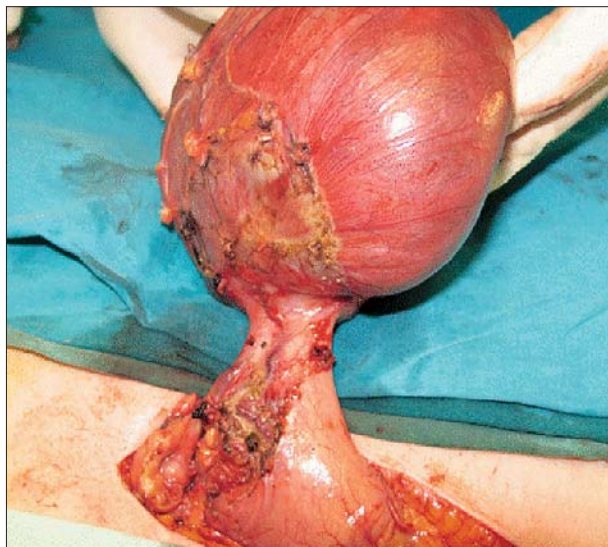
**Figure 2.** Showing a large tumor on CT



**Слика 3.** Рендгенски снимак желуца показао је само дисторзију желуца без последица на пражњење

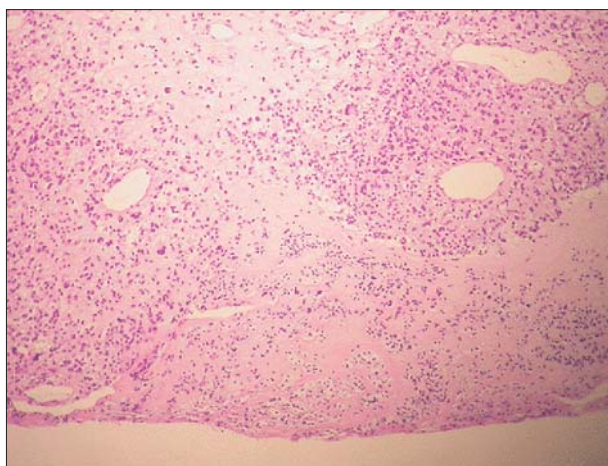
**Figure 3.** Showing barium meal and certain distorsion of the stomach without consequences on emptying





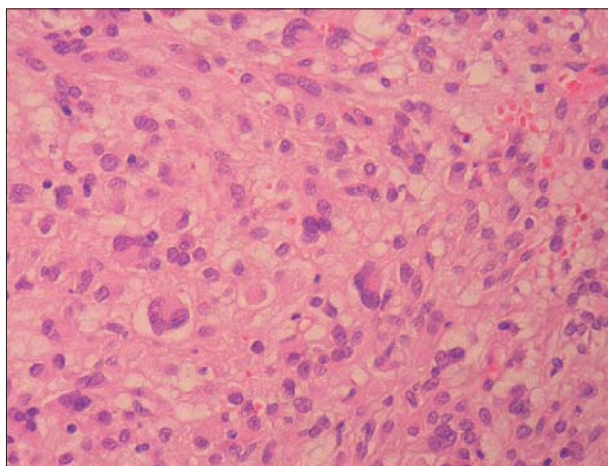
**Слика 4.** Тумор „порођен“ из абдомена с петљом која полази од предње стране желуца

**Figure 4.** Showing tumor outside of the abdomen and a pedicle with which the tumor was attached to the front wall of the stomach



**Слика 5.** Хистолошки аспект ретког склерозирајућег ГИСТ синцицијалног типа код којег се не уочавају јасне границе између ћелија у склерозираним подручјима тумора

**Figure 5.** Histological aspect of rare sclerosing-syncytial type of GIST, not showing distinctive cell boundaries within sclerosing areas of tumour



**Слика 6.** Честа појава вишеједарних облика туморских ћелија код овог типа ГИСТ

**Figure 6.** Multinuclear forms of tumoural cells are frequently seen in this type of GIST

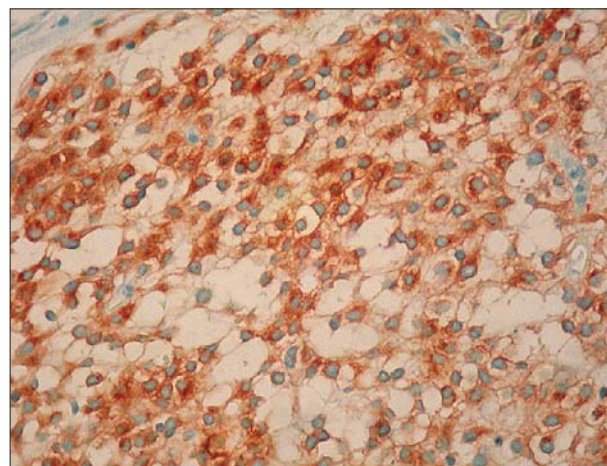
вали двоједарни или вишеједарни и благо нетипични облици ћелија (Слика 6). Уочено је доста зона обилне и делом ектатичне васкуларизације, као и псеудоцистичних и микрохемангиоматозних поља. Испитивани имунофенотип је доминантно испољио дифузну цитоплазматску имунореактивност према анти-*PDGFRA*, а само у појединим подручјима имунореактивност с анти-*CD117* и анти-*CD34* антителима (у мање од 5% туморских ћелија) (Слика 7). Фокално се приказала и ретка анти-*СМА* и антидезмин, али не и *S-100* и *CD-57* имунореактивност.

Целуларност тумора је била умерена, као и ћелијска анаплазија, док је митотски индекс био 4/50 *HPF*, што, с обзиром на величину, одговара ГИСТ-у високог ризика метастазирања. Некрозе тумора није било. Пролиферативни статус мерен нивоом имуноекспресије протеина *Ki-67* био је 9%, док је индекс *p16* био 80% (губитак експресије од 20%).

Годину и по дана после операције болесница је без тега и знакова рецидива обољења.

## ДИСКУСИЈА

ГИСТ су најчешћи стромални тумори гастроинтестиналног тракта, а чине 0,1-3% ових тумора гастроинтестиналног тракта и 5,7% саркома. Одликују се експресијом рецептора фактора раста тирозин-киназа, који се зове и рецептором *c-kit* или *CD117*. За разлику од карцинома дојке, плућа и колоректума, код којих је неопходна мутација неколико гена, ГИСТ настају због мутације једног гена *kit* на хромозому 4, што доводи до повећања активности тирозин-киназа и омогућава неконтролисани раст тумора и резистенцију на апоптозу [4]. Хистолошки, имунохистохемијски и по свом понашању ови тумори се разликују од других мезенхимних тумора, као нпр. од лејомиосаркома, који не експримирају *c-kit* антиген. Раније су се ГИСТ најчешће дијагностиковали као тумори глатких мишића, јер под светлосним микроскопом имају бројна заједничка обележја [5].



**Слика 7.** Доминантна имуноекспресија гена *PDGFRA* с јаким хетерогеношћу унутар тумора

**Figure 7.** Dominant but heterogeneous *PDGFRA* immunoreactivity

Болесник са ГИСТ у просеку је стар 40-70 година. Мушкарци и жене оболевају подједнако од ове врсте тумора, мада се раније сматрало да мушкарци оболевају чешће [6, 7, 8].

Желудац је место настанка ГИСТ у 60-70% случајева. Код 30-35% болесника тумор је локализован на танком цреву, код 5% на колону и ректуму, у 3% случајева на ткивима у непосредној близини гастроинтестиналног тракта, у оментуму, мезентеријуму или ретроперитонеуму, тј. екстрагастроинтестинално, а у мање од 2% случајева на једњаку и апендиксу [9]. Осим на једњаку, ГИСТ су чешћи од правих тумора глатких мишића дигестивног тракта.

Клиничка слика ГИСТ је често нетипична и зависи од величине и локализације тумора. Бол и дистензија трбуха су најчешћи симптоми ГИСТ [6]. Гастроинтерстинално крварење и необјашњива анемија су по учесталости следећи симптоми. Код локализације у дуоденуму могућ је развој опструктивне жутице, када ГИСТ може опонашати тумор панкреаса. Занимљиво је да велики тумори дуоденума ретко доводе до опструкције дуоденума, како због егзофитног раста, тако и због кавитације, што одлаже настанак опструкције [10, 11]. ГИСТ су често асимптоматски и дијагностикују се као успутни налази током радиолошког и ендоскопског испитивања или током операције.

У време клиничке презентације тумори су обично већи, пречника 3-10 cm. Најчешће су сесилни, ређе пендуларни, као код приказане болеснице. Они су најчешће хетерогени. Мали гастрични тумори на СТ снимку могу показати интензивно пребојавање после интравенски датог контрастног средства, што се ређе виђа код тумора танког црева, који су у време клиничке презентације обично већи и малигни [12]. Крварење у већим туморима је често и видљиво и пре примењеног контрастног средства. Улцерације на мукози постоје код 50% тумора и код орално датог контрастног средства виде се као гас [13]. За разлику од карцинома, ови тумори не захватају црево концентрично, па су опструкције црева ретке чак и када су тумори велики. Слично лимфомима, ГИСТ могу изазвати јаку дилатацију црева делом због кавитационе природе ових тумора који брзо расту, а такође могу оштетити мијентерични плексус, што доводи до дилатације лумена [13]. Кавитација може омогућити скупљање гаса у једном делу већег тумора, што се описује као Торичели-Бернулијев (*Toricelli-Bernoulli*) знак растуће некрозе у тумору. Калцификације се не налазе у тумору у време клиничке презентације, али се јављају у метастазама после лечења иматиниб-мезилатом. Васкуларна инвазија се не бележи чак ни код великих тумора.

Патолошке особине ГИСТ су углавном типичне. Тумори теже егзофитном расту. Често захватају *muscularis propria* и у 50% случајева стварају улцерацију на мукози. На светлосном микроскопу личе на лејомиосарком. Међутим, то су тумори различитог порекла, пошто ГИСТ потичу од матичних ћелија које нормално експримирају *CD117*. Хистолошка класификација се заснива на доминантном типу ћелија, вретена-

стим или епителоидним [14]. Вретенасте ћелије се јављају код око 75% ГИСТ желуца и код већине тумора других локализација. ГИСТ желуца велике кривине имају мањи малигни потенцијал чак и када достигну веће димензије [15]. Сматра се да је 20-30% ГИСТ малигно у време постављања дијагнозе [14].

Коначна дијагноза обољења се поставља имунохистохемијским испитивањима. Најзначајнији имунохистохемијски маркер ових тумора је *CD117* (протеин *c-kit*), који је позитиван у више од 90% случајева. *CD34* је позитиван у око 70%, алфа-SMA (глаткомишићни актин) је позитиван у 18-40%, а протеин *C-100* у 5-10% случајева. Око 35% *c-kit* негативних ГИСТ има мутацију *PDGFRA*, гена за рецептор А или алфа тромбоцитног фактора раста [16].

Малигни потенцијал ГИСТ је тешко предвидети. Величина тумора је најизраженији предикативни фактор метастатског потенцијала. Тумори пречника мањег од 2 cm су обично бенигни, док су они пречника већег од 5 cm обично малигни [17]. Верује се, међутим, да ће сви ГИСТ пре или касније постати малигни, па мале туморе треба пре сматрати само мање склоним за малигнитет него бенигним туморима [18]. Локализација на танком и дебелом цреву, величина тумора и митотска активност сматрају се индикаторима лошије прогнозе [19], док некроза тумора, цистичне промене, активност ћелијског једра, васкуларизација тумора и степен експресије *CD117* нису поуздани показатељи малигног потенцијала ГИСТ [15]. ГИСТ најчешће метастазирају у јетру и мезентеријум. На СТ и снимку магнетне резонанције метастазе у јетри су обично хиперваскуларне [13]. Метастазе у мезентеријуму често се јављају код великих ГИСТ танког црева, а ређе код ГИСТ желуца. Оне се могу јавити и током рецидива обољења, а некада и због перфорације тумора током операције. Метастазе у оментуму су ређе него у мезентеријуму и обично су мање од 2 cm, док су у плућима и мозгу веома ретке. Метастазе у лимфним жлездама су ређе, па код изразитије лимфаденопатије треба мислити на другу врсту тумора.

Када нема метастаза, потпуно хируршко одстрањивање тумора нуди најбоље изгледе за излечење болесника. За разлику од карцинома, код ГИСТ није потребна широка ексцизија захваћеног дела дигестивног тракта [15]. Пошто тумор ретко метастазира у лимфне жлезде, лимфаденектомија обично није потребна [15].

Упркос R0 ресекцији, проценат рецидива је висок. Хепатички и перитонеални рецидиви дешавају се код 40-90% оперисаних болесника упркос предузетој куративној ресекцији. У неким случајевима перитонеални рецидиви се могу објаснити руптуром тумора пре или током операције, што доводи до перитонеалних и мезентеричних имплантација, па је зато неопходна нежна и пажљива хируршка техника [17]. Због овога се не препоручује ни перкутана биопсија [6].

Зрачна и стандардна хемиотерапија су се показале неефикасним у лечењу оболелих од ГИСТ. Године 1999. пронађен је нови агенс за који се показало да је ефикасан код ГИСТ, који селективно инхибира ензим



тирозин-киназу. То је иматиниб-мезилат (*Gleevec*). Он се показао слабо токсичним, а омогућио је и петогодишње преживљавање болесника са малигним ГИСТ без метастаза, односно преживљавање од 10 до 20 месеци уколико су метастазе постојале [7, 11]. После примене иматиниб-мезилата метастазе у јетри могу по-

стати цистичне, понекад и само месец дана после терапије [13]. Појава цистичних промена у туморским метастазама није гаранција да до релапса обољења и поновног пораста метастаза неће доћи [11]. Чини се да је магнетна резонанција боља од *CT* у процени видљивости метастаза ГИСТ [20].

## ЛИТЕРАТУРА

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7(6):507-19.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23:70-83.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10:81-9.
- de Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res*. 2003; 9:13-9.
- Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Gastrointestinal stromal tumors leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:290-9.
- Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:705-12.
- Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:50-9.
- Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg*. 1997; 173:390-4.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001; 438:1-12.
- Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol*. 2003; 16:366-75.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231:51-8.
- Nishida T, Kumano S, Sugiura T, Ikushima H, Nishikawa K, Ito T, et al. Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180:185-9.
- Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184:803-11.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130:1466-78.
- Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol*. 2001; 32:578-82.
- Kosmadakis N, Visvardis EE, Kartsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I, et al. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol*. 2005; 14:75-84.
- DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Yamagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg*. 2001; 234:540-8.
- Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*. 2002; 3:655-64.
- Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U, Oeschlies I, Hillemanns M, Gobbo M, et al. Gastrointestinal mesenchymal tumors-immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch*. 2002; 441:238-48.
- Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol*. 2005; 15:1407-14.

## Pendular Stromal Tumour of the Stomach with Dominant PDGFRA Immunoexpression: Case Report and Short Literature Review

Stojan Latinčić<sup>1</sup>, Nataša Čolović<sup>2</sup>, Marjan Micev<sup>3</sup>, Radoje Čolović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Digestive Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Department of Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Gastrointestinal stromal tumours are most frequent mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract that originate from Cajal's interstitial cells that are most frequently CD-117 positive. Stromal tumours of the stomach are the most frequent mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. Such tumours are usually sessile, but rarely pendular when they can be easily removed with a limited local excision of the stomach wall around the pedicle. Major stomach resections are rarely necessary.

**Case Outline** In a 54-year-old woman with abdominal pain and fever of unknown aetiology, a large spherical mobile and almost painless mass was found within the upper right abdomen. US and CT showed a mainly cystic, partly solid tumour, of 15.5×12.5 cm in diameters. Laboratory data including tumour markers were within normal limits. At operation a mobile and

free tumour of the stomach attached to the anterior wall with a 2.5 cm pedicle was found and easily excised. Abdominal mucosa was normal. There was no liver metastasis or peritoneal dissemination. Hystology and immunohistochemistry showed a rare sclerosing incisional subtype of stromal tumour with immunophenotype heterogeneity with a dominant PDGFRA and rare CD-117 immunoexpression. The postoperative recovery was uneventful. The patient was symptom-free with no sign of recurrence after a year and a half.

**Conclusion** A rare subtype of histological highly malignant stromal tumour of the stomach, macroscopically of pendular type, that was easily excised, was presented which so far showed a favourable evolution with no signs of recurrence.

**Keywords:** stomach; stromal tumour; pendular type; marked PDGFRA expression; mild CD-117 expression