

## АКУТНО КРВАРЕЊЕ КОД ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ СТРОМАЛНОГ ТУМОРА ЈЕДЊАКА - ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Живић Ж.<sup>1</sup>, Здравковић Н.<sup>1</sup>, Милинић С.<sup>2</sup>, Столић Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Интерна клиника, Клинички центар Крагујевац

<sup>2</sup>Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## ACUTE BLEEDING IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE OESOPHAGUS - CASE REPORT

Живић Ж.<sup>1</sup>, Здравковић Н.<sup>1</sup>, Милинић С.<sup>2</sup>, Столић Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internal clinic, Klinikal center Krugujevac

<sup>2</sup>Internal clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Anatomic locations, in decreasing, are: stomach (60%), small intestine (30%), colon and rectum (5%), oesophagus (5%). Histogenesis is still unclear, criteria of malignancies are not adapted, biological behavior is not known, and the diagnosis and prognosis are questionaly. Although usually asymptomatic, large gastrointestinal stromal tumor may present with repeated bleeding. Most often diagnosis is made during the explorative laparotomy and postoperative immunohistochemical analysis of specimen. In this paper we have analyzed patients with gastrointestinal stromal tumors of the oesophagus. The patient preoperatively diagnosed submucosal tumor of the esophagus presented with repeated gastrointestinal bleeding. After the resuscitation, we performed total gastrectomy. The immunohistochemical analysis proved benign GIST. Surgical resection is a treatment of choice gastrointestinal stromal tumors presented with gastrointestinal bleeding.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors; oesophagus neoplasms; bleeding

### САЖЕТАК

Гастроинтестинални стромални тумори (GIST) најчешћи су мезенхимни тумори у гастроинтестиналном тракту. Најчешће су локализовани у желуцу (60%), танком цреву (30%), дебелом цреву и ректуму (5%) и једњаку (5%). Хистолошко порекло, класификација, дијагностички критеријуми и њихов биолошки потенцијал још увек су спорни. Хистолошка слика је сложена, а биолошки потенцијал непредвидив. Већина је асимптоматска, а велики GIST-оми се могу манифестовати акутним понављаним крварењима. Најчешће се коначна дијагноза поставља интра или постоперативно. У раду је анализиран случај болесника са гастроинтестиналним стромалним тумором једњака, код кога је преоперативно дијагностиковано постојање субмукозне промене једњака, са настанком масивног крварења. Код болесника је урађена тотална гастректомија, а имунохистохемијском анализом је утврђено да се ради о бенижном гастроинтестиналном стромалном тумору једњака. Гастроинтестинални стромални тумори са акутним крварењем и хеморагичним шоком захтевају ургентни хируршки третман.

**Кључне речи:** гастроинтестинални стромални тумор; неоплазма једњака; крварење

### УВОД

Гастроинтестинални стромални тумори представљају најчешће туморе мезенхималног порекла (85-95%) (1) о чијем пореклу, диференцијацији и биолошком потенцијалу постоји вишегодишња конфузија.

Развој имунохистохемије омогућио је откривање хистогенетских карактеристика GIST-ома, а самим тим унео више светла у дефинисању њихове генезе, морфологије и класификације (2). У постојећим класификацијама (3) GIST-омима су обухваћени поред најбројнијих глаткомишићних тумора и шваноми, гастроинтестинални аутономни нервни тумори (GAN), као и специјална група GAN тумора са skenoid fibers, познатим још као плехоми (3, 4). GIST-оми представљају хетерогену групу тумора при чему је већина грађена од

примитивних мезенхимних ћелија (5, 6). Сматра се да су GIST-оми мезенхимни тумори чије ћелије воде порекло од интерстицијалне прекурсорке "Сајал" ћелије, која потиче од аутономног нервног система и задужена је за регулацију мотилитета гастроинтестиналног тракта (1, 7). Ови тумори на својим мембранама имају рецепторе који се називају ц-кит који представљају трансмембранозни рецептор за тирозин-киназу, који се доказује везивањем одређених реагенаса за рецептор (CD 117) током имунохистохемијских испитивања. GIST-оми су локализовани у целом дигестивном тракту, почев од езофагуса (5%), желуца (60%), танког црева (30%), а ређе у колону и ректуму (5%) (7, 8, 9). Најређа локализација је у мезентеријуму и ретроперитонеуму.

Имунохистохемијски се доказује помоћу различитих маркера: CD 117, актин, дезмин, актин глатког ткива, CD 34, виметидин, С-100 протеин при чему CD 117 показује највећу сензитивност (90%) и сматра се главним маркером за постављање дијагнозе. Класификовани су по клиничком току (бенигни, гранични малигни) и према диференцијацији примитивних мезенхимних ћелија (глатко мишићни, тумори нервних омотача и аутоимунних нервних ганглија, мешовити, недиферентовани).

И поред значајног напретка који постоји у дијагностици и даље се најчешће дијагноза поставља интраоперативно и постоперативно. Због локализације ових тумора у зиду гастроинтестиналног тракта и због мањих димензија, у 20% болесника се откривају случајно. Уколико расту према мукози и лумену могу да доведу до ерозивно-улцерозних лезија, а самим тим и до хематемезе и мелене у случају локализације у проксималним деловима или до окултних крварења и анемије у случају дисталне локализације. Најчешће се дијагностикују горњом ендоскопијом у виду јасно ограничених чворића са капсулом или без ње, сиво беле или црвенкасте боје. Када су већих димензија прожети су пољима некрозе и крварења. Уколико расту према лумену одижу слузокожу која је углавном интактна што је главна препрека за узимање биопсије преоперативно. Ређи је њихов експанзивни раст према серози када се презентују као субсерозне туморске масе. Преоперативно је индиковано урадити скенер абдомена и интерлуминалну сонографију (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Хируршки третман GIST-ома је доминантни начин лечења а спектар хируршких интервенција је широк, од минималних као ексцизија зида желуца уз енуклеацију тумора па до субтоталне и тоталне гастректомије. Најчешће даје метастазе у јетри, костима и перитонеуму, имају врло лошу прогнозу и тада се поред хируршког третмана примењује и хемиотерапија (17, 18, 19, 20).

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 32 године, примљен у Центар за гастроентерохепатологију Интерне клинике Клиничког центра Крагујевац, због болова у горњим партијама трбуха и иза грудне кости, отежаног гутања у протекле две године. Био је на дугогодишњој терапији инхибиторима протонске пумпе и блокаторима хистаминских 2 рецептора, али без побољшања. Амбулантно рађена ендоскопска ултрасонографија, постављена сумња на промену у пределу кардије након чега је хоспитализован ради даљег клиничког испитивања. Негира ранија обољења, повреде, преломе, операције и алергију на храну и лекове. На пријему болесник је свестан, оријентисан, афебрилан, еупноичан, нормокорисане коже и видљивих слузница, средње остеоангиоскуларне грађе и ухрањености, без знакова за периферну лимфаденопатију и хеморагијски синдром. Налаз по органима и органским системима, електрокардиографски запис, основне лабораторијске анализе у границама референтних вредности. Узете имунолошке анализе (антимитохондријална антитела, антинуклеарна антитела, антитела на глатку мускулатуру негативна, имунокомплекси, имуноглобулини

А, G, М у границама референтних вредности, C3, C4, реума фактори у границама референтних вредности. Узете вирусолошке анализе HBsAG, анти HCV антитела, анти HIV антитела негативна. Туморски маркери, карциноембрионски антиген, простатични антиген, карбон анхидраза 19-9 у границама референтних вредности. На ехосонографском прегледу абдомена налаз уредан. На компјутеризованој томографији грудног коша, на нивоу доњег дела медијастинума, лево учача се промена која се наставља на дистални део једњака, дијаметра 76 x 88 mm, контраст дат пер ос из једњака улази у промену, зид промене је задебљао читавом циркумференцијом до 22 mm, а у самом зиду се уочавају хиподензне зоне. Остали налази уредни. Пасажа једњака: у дисталном делу једњака супрадијафрагмално учача се поремећај тока и лумена са ексцентричним сужењем лумена медијално (има се утисак екстралуминалне импресије у дужини од 2,5-3 cm) и псевдодивертикуларним проширењем на латералној контури, димензија 4 x 4 cm. Латерална контура нејасна, ирегуларна. Давањем контрастног средства, учача се мекоткивна сенка, промера око 3 cm у најширем делу. Остали налаз и акт гутања физиолошки. Езофагогастроуденоскопијом виђена субмукозна промена, дужине 2 - 3 cm, измењене слузнице у дисталним деловима једњака. Узгредан налаз: хронични гастритис, желудачна кила, дуоденогастрични рефлукс. Описана промена једњака није биоптирана. Током хоспитализације код болесника долази до појаве хематемезе, са падом крвне слике и малаксалошћу болесника, урађена ургентна гастроскопија, и у дисталним партијама једњака виђена полипозна промена прекривена коагулумом, на испирање и даље перзистира, није визуализован крвни суд који квари, као ни предео форникса због сливања веће количине свеже крви и присуства остатака хране, део корпуса, антрални предео без макроскопски видљивих знакова крварења. Булбус и постбулбарно измењене слузнице по типу хроничног дуоденитиса, без актуелних знакова крварења. Dg: Forrest Ib. Није постојала могућност да се ендоскопски заустави крварење, укључена конзервативна терапија (назогастрична сукција, проширање желуца, протокол за заустављање крварења). У наредних неколико сати настављене су епизоде крварења и болесник се преводи у хоспитални део Ургентног центра. Због опасности од рецидивантног, по живот угрожавајућег крварења, индикована је хируршка интервенција. Урађена преоперативна припрема болесника, интраоперативном експлорацијом потврђен налаз туморске инфилтрације промера 9 cm у дисталном делу једњака. Материјал послат на хистопатолошку анализу. Хистопатолошки налаз указује на бенигни стромални тумор једњака. Хистохемијском анализом утврђене су униформне, еозинофилне ћелије, са позитивном експресијом на CD 117. Постоперативни ток је код болесника протекао уредно.

## ДИСКУСИЈА

У раду смо приказали случај гастроинтестиналног стромалног тумора једњака болесника који је оперисан због масивног крварења при чему је преоперативно постављена сумња да се ради о субмукозном ту-

мору једњака, а постоперативно је потврђена дијагноза. Дијагностика GIST-ома једњака је и даље велики проблем. Одсуство симптома и немогућност узимања адекватне биопсије преоперативно представља отежавајућу околност у преоперативној дијагностици (13, 14, 15, 21, 22). Већина GIST-ома било које локализације се поставља интраоперативно, а обим ресекционе процедуре одређује се на основу макроскопских карактеристика тумора. Литературни подаци показују да ови тумори промера преко 5 cm са знацима интраабдоминалног крварења имају лошу прогнозу и захтевају радикалнији хируршки приступ (18, 19, 21, 23). У нашем случају реч је о болеснику мушког пола, старости 32 године. По подацима светске литературе најзаступљенија популација са овим туморима су болесници мушког пола старости преко 50 година (1, 7). Код нашег болесника оперативно лечење је било индиковано због профузног крварења (масивна хематемеза и ректорагија). Преоперативно је анамнестички давао податке о отежаном гутању. Према Ману езофагеални интестинални стромални тумор се манифестује масивним гастроинтестиналним крварењем без анамнестичких података о претходним тегабама (24). Wiener и сарадници су анализом 24 болесника старости од 29 - 81 године, оперисаних због примарног гастроинтестиналног стромалног тумора дали приказ клиничке симптоматологије и локализације у којем се гастроинтестинално крварење јављало у 65% случајева, абдоминални бол у 45%, абдоминална маса 15% а општа слабост 5%. Локализација је била на желуцу код 62,5% болесника, на танком преву 25%, езофагусу 4,1%, дуоденуму 4,1% и на колоњу 4,1% (25). Према Occhipogelli-у и сарадницима већина гастроинтестиналних стромалних тумора је асимптоматска, а када захтевају хируршки третман презентују се у виду масивног крварења, опструкције и перфорације (26). Према Камрану и сарадницима болесници са гастроинтестиналним стромалним туморима презентују се неспецифичним гастроинтестиналним симптомима у виду мучнине, абдоминалне надутости и појавом болова. У већини случајева дају масивно гастроинтестинално крварење (27). Током нашег гастроентеролошког испитивања гастро-скопски преглед је показивао постојање туморске промене у дисталном делу једњака са промером до 1 cm према лумену једњака у дужини до 3 cm. Дефинитивни хистопатолошки налаз након хируршке интервенције указује на бенигни GIST, са ниским митотским индексом и малом ћелијском атипичношћу у препарату. Митотски индекс је најважнији хистолошки критеријум малигнитета. Сви GIST-оми који у препарату имају до 5 митотских деоба сматрају се за бенигне лезије са малим малигним потенцијалом, тумори са митотским индексом једнаким или већим од 5 се класификују као саркоми, а тумори са митотским индексом преко 5 до 50 се класификују као малигни са високим малигним потенцијалом (3, 28). Поред митотског индекса за одређивање малигног потенцијала GIST-ома значајан параметар је и величина (бенигни мањи од 5 cm, гранични већи од 5 cm и малигни било које величине са високим митотским индексом) (28). Осим величине и локализације сви остали параметри код нашег болесника су били негативни. Као

лош прогностички параметар наводи се и присуство некрозе и крварење у тумору, а крварење је један од главних знакова постојања некрозе унутар тумора (7, 10, 11). Према подацима светске литературе када је преоперативно постављена сумња на GIST-ом потребно је поред ехоендоскопије урадити и компјутеризовану томографију абдомена, јер само ове две дијагностичке процедуре заједно дају јаснију слику о величини тумора, односу са локалним структурама и радикалности оперативног захвата (15, 16). Петогодишње преживљавање код малигну GIST-ома се креће између 32 и 63% (18, 19, 20, 21, 29, 30). У случајевима бенигну GIST-ома хируршки третман је доминантан и сматра се да су болесници после операције излечени (18, 20, 29, 30).

## ЗАКЉУЧАК

Због немогућности и високог ризика спровођења адекватне преоперативне биопсије стромалних тумора дијагноза се често поставља интра и постоперативно. У нашем приказу је хируршка интервенција била неопходна и као терапијски и као дијагностички третман гастроинтестиналног стромалног тумора једњака.

## ЛИТЕРАТУРА

1. D'Amato G, Steinert DM, Mc Auliffe JC, Trent J: Update on biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*, 2005; 1(12): 44-56.
2. Pike AM, Rikardo V, Liyod MD, et al: Cell markers in gastrointestinal stromal tumors. <<http://www.labmeeting.com/paper/18513618/pike-1988-cell-markers-in-gastrointestinal-stromal-tumors>> *Human Pathology*, 1988; 19: 830-834.
3. Uezama T, Guo KJ, Hashimoto H, et al. A Clinicopathologic and immunohistochemical study of GI stromal tumors. *Cancer*, 1992; 69: 947-955.
4. Perez GM, Diaz MM, Bragado FG, Jejunal stromal tumor with skenoid fibers or mienterix plexoma. A case report. *Pathology International*, 1997; 47: 794-800.
5. Matsukama S, Doi M, Suzuki M, et al. Numerous eosinophilic globules (scenoid fibers) in a duodenal stromal tumor: an exception case showing smooth muscle differentiation. *Path Int*, 1997; 47: 789-793.
6. Miettinen M, Virolainen M, Rikala MS. GI stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and schwannoma. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 207-216.
7. Kim CJ, Yeh KA. Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg*, 2001; 67(2): 1243-1248.
8. Boggino HE, Fernandez MP, Logrono R. Cytomorphology of gastrointestinal stromal tumor: diagnosis role of aspiration cytology, core biopsy, and immunochemistry. *Diagn Cytopathol*, 2000; 23(3): 156-160.
9. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spektrum of GIST s at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD 117 (KIT). *Mod Pathol*, 2000; 13(10): 1134-42.
10. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumors of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric cancer*, 2003; 6: 39-48.
11. Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang TI, Liu ZL, Shiay RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with

- gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastroenterol*, 2003; 9(12): 2809-2812.
12. bagnolo F, Bonassi U, Scelsi R, Testoni PA, et al. Gastric stromal tumor: a rare neoplasm presenting with gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998; 10(9): 791-794.
  13. Giovilli M, Stringhi E, ranica R, Moleri V, Conti L, Carulli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors(GIST): our experience. *Minerva Chir*, 2000; 55(12): 855-859.
  14. Serio G, Montresor E, Costantini E, Maragos S, Bortolasi L, Nicoli N, et al. Stromal tumors of the stomach: our experience with 25 patients. *Chir Ital*, 1998; 50(5-6): 35-40.
  15. Yokoi K, Yamashita K, Tanaka N, Kyouno S, Ishicawa N, Seya T, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach diagnosed preoperatively. *J Nippon Med Sch*, 2001; 68(5): 435-441.
  16. Belloni M, de Fiori E, Mazzarol G, Curti A, Crosta C. Endoscopic ultrasound and computed tomography in gastric stromal tumours. *Radiol Med*, 2002; 103(1-2): 65-73.
  17. Meittinen M, Sobin LH, 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.
  18. Aparicio T, Boige V, sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Surg Oncol*, 2004; 30(10): 1098-1103.
  19. Bucher P, Taylor S, Villinger P, Morel P, Brundler MA. Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumors? *Am J Surg*, 2004; 187(6): 761-766.
  20. Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg*, 2004; 28(9): 870-875.
  21. Bucher P, Vilinger P, Egger JF, Bubler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly*, 2004; 134:145-153.
  22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology. Differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol*, 2003; 54(1): 3-24.
  23. Bircan S, Candir O, Aydin S, Baspinar S, Bulbul M, Kapucoglu N, et al. Synchronous primary adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach: A report of two cases. *Turk J Gastroenterol*, 2004; 15(3): 187-191.
  24. Manu N, Richard P, Howard S. Bleeding esophageal GIST. *Dis Esophagus*, 2005; 18(4): 281-282.
  25. Wiener Y, Gold R, Zehavy S, sandbank J, Halevy A. Primary gastrointestinal stromal tumors. *Harefuah*, 2001; 140(5): 377-380.
  26. Occhionorelli S, Mitarittono M, Pennella A, Carella M, Pre-sicce L, Pellegrini D, Fiore MG, Pollinzi Fonte V. Gastrointestinal stromal tumor (GIST): case report. *G Chir*, 2001; 22(3): 65-69.
  27. Kamran Mumtaz K, Stephen S, Irfan Adib R, et al. When GIST can cause massive hemorrhage. *Cortemporary Surgery*, 2008; 7: 64.
  28. Ma CK, Amin BK, Kintanar E, et al. Immunohistologic characterization of GI stromal tumors. *Mod Pathol*, 1993; 6: 139-144.
  29. Hellies R, Sulis R, Puliga A, Pala M, Pietrangeli M. GIST: surgical treatment of 34 cases. *Tumori*, 2003; 89(4): 133-134.
  30. Knoop M, Friedrichs K, Dierschke J. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Arch Surg*, 2000; 385: 194-198.