

### Tumoră gastrointestinală stromală cu localizare hepatică primară unică - caz clinic

L. Alecu<sup>1</sup>, A. Tulin<sup>1</sup>, Beatrice Ursut<sup>1</sup>, B. Ursut<sup>1</sup>, Al. Oproiu<sup>1</sup>, F. Obrocea<sup>1</sup>, M. Ionescu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul de urgență "Prof dr. Agrippa Ionescu", București, România

<sup>2</sup>Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România

#### Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale sunt tumori a căror localizare extradigestivă primară este foarte rară (sub 10% ca localizare primară hepatică). Vom prezenta un caz clinic de GIST cu localizare primară hepatică unică la o pacientă în vârstă de 28 ani. Descoperirea acestei tumori este una întâmplătoare, pacienta prezentându-se pentru un sindrom dispeptic nesistematizat și epigastralgie. În cursul prezentării se efectuează ecografie abdominală ce identifică la nivelul segmentelor III – IV o formațiune tumorală de ~ 5/4 cm bine delimitată. Pacienta efectuează investigații clinice și paraclinice (CT, EDS, EDI și examinarea lumenului intestinal cu videocapsula), ce confirmă diagnosticul de tumoră hepatică unică de segmente III-IV. Într-un timp ulterior se intervine chirurgical, intraoperator se confirmă diagnosticul și se practică rezecție hepatică atipică de segment III-IV cu margine de siguranță de 1 cm. Piesa se trimite la examen anatomopatologic, rezultatul fiind de tumoră gastrointestinală stromală.

**Cuvinte cheie:** tumoră stromală gastrointestinală, localizare primară hepatică unică

#### Abstract

#### *Gastrointestinal stromal tumor with primary hepatic unique location - clinical case*

The gastrointestinal stromal tumors are mesenchymal tumors whose primary extradigestive location is very rare (less than 10% primary liver localization). We present a clinical case of primary hepatic location of GIST in a 28 year-old patient. The discovery of this tumor is a chance, the patient presenting for non-specific dyspeptic syndrome and epigastralgia. During the presentation an abdominal ultrasound is performed which identifies an well-delineated hepatic mass ~ 5 / 4 cm. Clinical and paraclinical investigations (CT, EDS, EDI, examination of the intestinal lumen with the videocapsula), confirm the diagnosis of unique hepatic mass of segments III-IV. The diagnosis is confirmed intraoperatory and we perform an atypical liver resection of segments III-IV (with 1 cm safety-margin). The histopatologic exam: GIST.

**Key words:** GIST - gastrointestinal stromal tumor, hepatic primar localization

#### Correspondență:

Dr. Lucian Alecu  
Spitalul de urgență "Prof dr. Agrippa Ionescu",  
București, România  
E-mail: lucianalecu@yahoo.com

#### Introducere

Tumorile stromale gastrointestinale sunt tumori mezenchimale primare ce aparțin tractului digestiv, alături de alte tumori ca tumorile neurale, lipoamele, sarcoamele, etc.

Frecvența acestor tumori este cuprinsă între 0,1-3 % din neoplaziile gastrointestinale, dar reprezintă cea mai comună

tumoră mezenchimală a tractului digestiv. Există studii clinice ce prezintă o incidență anuală de sub 15/1000000 în SUA. Manifestările clinice ale acestor tumori sunt nesistemizate, în general fiind asimptomatice până când volumul tumoral atinge dimensiuni crescute, ceea ce face posibilă identificarea prin palpate a acestora. Descoperirea tumorilor de dimensiuni mici este una întâmplătoare, mai ales pentru tumorile cu localizare extradigestivă (hepatică în cazul nostru). (7, 9, 10, 11, 22)

Vom prezenta un caz clinic de tumoră stromală gastro-intestinală cu localizare primară hepatică, descoperire întâmplătoare.

## Prezentarea cazului clinic

Pacienta A.M., în vârstă de 28 ani, cu domiciliu în mediul urban, salariată, având ca antecedente apendicectomia la vârsta de 7 ani, și ulcer gastric perforat, pentru care s-a practicat rezecție gastrică 2/3 cu anastomoză gastroduodenală tip Pean la vârsta de 14 ani, primipară, primigestă, nefumătoare, se prezintă în secția de chirurgie cu diagnosticul de tumoră hepatică unică de segmente III-IV și se internează în vederea tratamentului chirurgical.

### Istoric

Pacienta a fost diagnosticată în urmă cu 2 săptămâni cu afecțiunea curentă în cadrul secției de gastroenterologie a unei alte unități spitalicești, unde se prezentase pentru epigastralgi și sindrom dispeptic nesistemizat. Ecografia abdominală a evidențiat la nivelul lobului hepatic stâng, subcapsular, o formațiune rotund-ovalară de ~ 5/4 cm, discret hipocogenă, bine delimitată. Examenul CT abdomino-pelvin, relevă leziune înlocuitoare de spațiu la nivelul segmentelor III-IV hepatice, bine delimitată, hipodensă nativ, cu iodofilie neomogenă, cu diametrele axiale de 5,7/3,8 cm, fără alte modificări în rest. (Fig. 1)

Endoscopie digestivă superioară: esofag normal, stomac

rezecat 2/3 cu moderat reflux biliar, pliuri și mucoasă de aspect normal, anastomoză largă termino-terminală de aspect normal, duoden normal pe 15 cm.

Endoscopie digestivă inferioară: aspect normal până la cec; valva ileocecală de aspect normal, pregătire bună.

Endoscopia cu videocapsulă nu decelează formațiuni protruzive intralumenale la nivelul intestinului.

La internare, examenul obiectiv în limite fiziologice cu excepția unei moderate sensibilități la palpate în epigastru; probele biologice – hemoglobina la limita inferioară cu dicretă microcitoză, fără sindrom inflamator. Markerii virali (Ag HBS și Ac anti HVC) negativi, markerii tumorali ( $\alpha$ -feto-proteina, CA 19-9 și CEA) în limite normale.

După pregătirea preoperatorie corespunzătoare se intervine chirurgical.

Anestezia utilizată este anestezie generală cu intubație orotraheală.

Se practică incizie iterativă mediană xifosubombilicală cu ocolirea la dreapta a ombilicului; la pătrunderea în cavitatea peritoneală se constată: formațiune tumorală localizată la granița dintre segmentele III-IV, subcapsulară, pe fața diafragmatică a lobului stâng, bine delimitată, incapsulată, de culoare brun-galbuie, fără alte determinări secundare decelabile palpator la nivel hepatic. Nu se identifică alte formațiuni tumorale intraabdominale localizate digestiv sau extradigestiv. Nu se identifică adenopatii decelabile palpator. Se decide și se practică rezecție hepatică atipică de segmente III-IV, cu margine de siguranță de 1 cm peritumoral. În figurile 2 și 3 se prezintă aspectul macroscopic al tumorii și abordarea chirurgicală a acesteia.

Piesa de rezecție se trimite la examen histopatologic. Se încheie laparotomia.

Evoluția postoperatorie este favorabilă, pacienta externându-se a V-a zi postoperator vindecată chirurgical, cu recomandările:

- Regim dietetic;
- Evită efort fizic mediu și mare 3 luni postoperator;



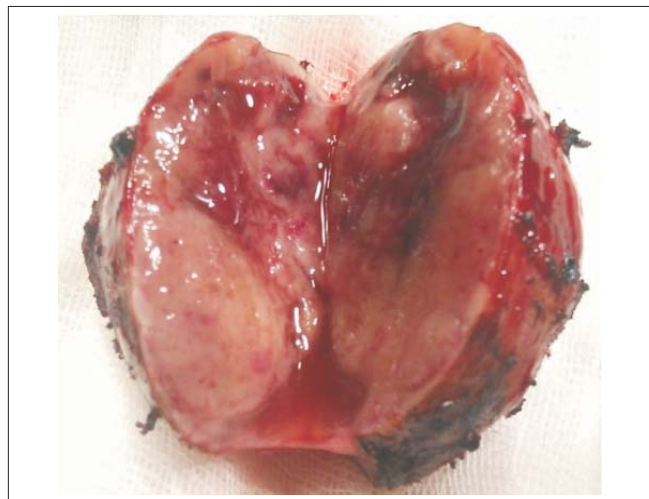
**Figura 1.** Examinare CT – cu substanță de contrast; formațiune tumorală rotund-ovalară la granița dintre segmentele III-IV; timp arterial



**Figura 2.** Aspect intraoperator al tumorii hepatice



**Figura 3.** Aspect intraoperator al tumorii hepatice



**Figura 4.** Aspect macroscopic al tumorii hepatice

- Revine la control la 1 lună și 3 luni postoperator.
- Consult și tratament oncologic.

#### **Rezultatul histopatologic**

*Examenul macroscopic: formațiune încapsulată de 5,5/5 cm diametru, pe secțiune de culoare gălbuie, cu zone chistice ce au conținut serocitrin și hemoragic. (vezi Fig. 4)*

*Examenul microscopic: proliferare tumorală monomorfă, constituită din celule cu aspect epitelioid și citoplasmă eozinofilă, unele cu zonă palidă perinucleară; mitoze predominant atipice, proliferarea tumorală fiind înconjurată de țesut conjunctiv fibros. Prezintă vascularizație bogată de tip capilar cu zone de hemoragie și transformare chistică.*

*Teste suplimentare: impregnarea argentică – rare fibre de reticulină la nivelul proliferării tumorale căreia îi conferă un aspect nodular; rețea reticulară cu aspect normal la nivelul parenchimului hepatic peritumoral.*

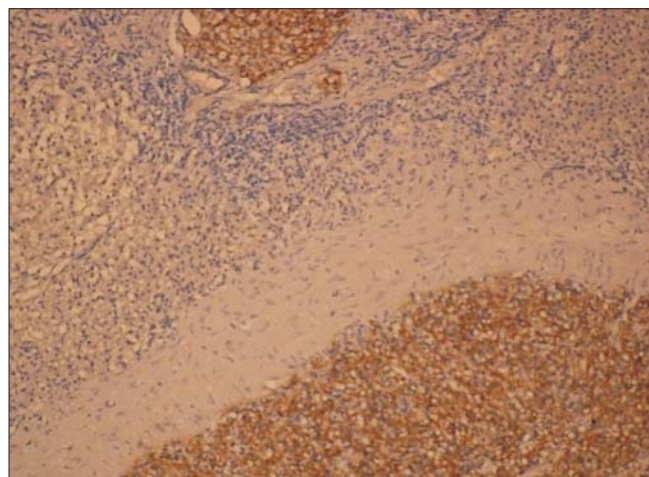
*Teste imunohistochimice – citokeratină – pozitiv în parenchimul hepatic, negativ în tumoră; AFP negativă; CEA negativ în celulele tumorale; CD 34 pozitiv difuz citoplasmatic și membranar în tumoră și vase; CD 31, VonWillebrand factor pozitiv în vase și negativ în tumoră; CD 117 și DOG-1 pozitiv difuz citoplasmatic și membranar în tumoră. (Fig. 5, 6, 7)*

Diagnosticul histopatologic este de tumoră stromală gastrointestinală de grad înalt.

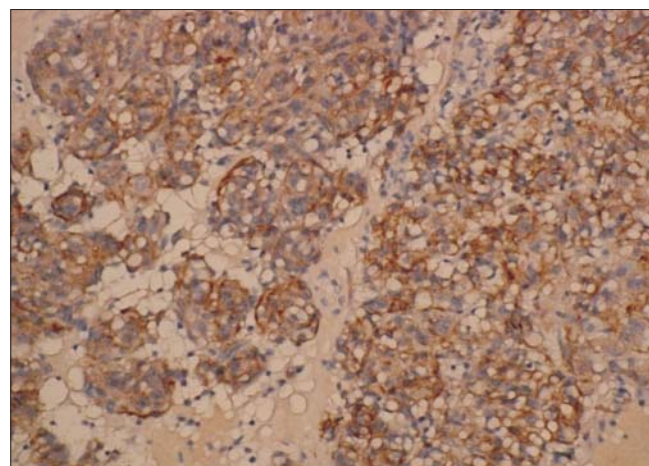
#### **Discuții**

Tumorile stromale gastrointestinale sunt tumori mezenchimale al căror punct de plecare este considerat a fi o mutație la nivelul genei C-Kit, protooncogenă ce codifică un receptor tirozinazic transmembranar la care se cuplează factorul de creștere celulară. (3, 8, 14, 24)

Tumorile gastrointestinale stromale își au originea la nivelul celulei interstițiale descrise de Cajal (pacemaker intestinal), celulă asemănătoare fibroblastului, ce exprimă receptorii CD 117 și CD 34. (15, 16, 17, 19, 20, 25, 27)

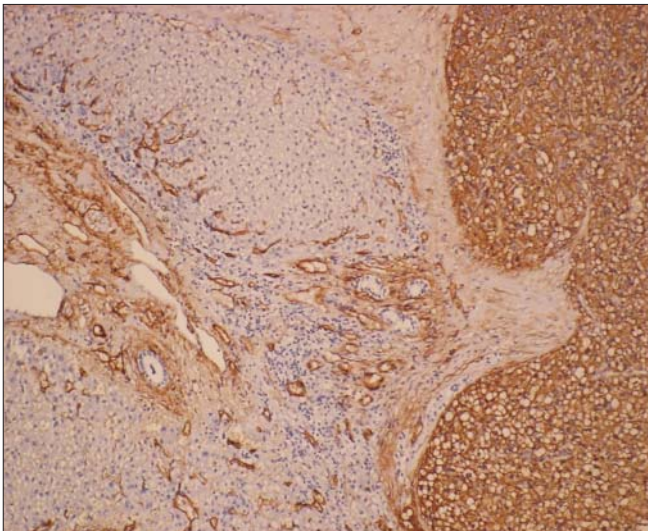


**Figura 5.** Aspect microscopic al tumorii – imunohistochimie DOG – 1



**Figura 6.** Aspect microscopic al tumorii – imunohistochimie CD 117





**Figura 7.** Aspect microscopic al tumorii – imunohistochimie – CD 34

Localizarea gastrointestinală primară a acestor tumori este predominantă, pe când cea cu altă localizare este foarte rar întâlnită.

În general, determinările din alte organe (ficat), sunt determinări secundare ale unor tumori cu localizare primară gastrointestinală. În cazul de față, localizarea hepatică unică diagnosticată exhaustiv prin utilizarea mijloacelor endoscopice și imagistice, face ca tumora identificată să fie declarată unică și să beneficieze de atributele localizării extragastrointestinale și anume raritatea și descoperirea ei întâmplătoare. (1, 12, 6, 21, 23, 25, 26)

Evaluarea macroscopică a tumorii intraoperator devine problematică cu privire la tipul histologic, originea ei precum și a atitudinii chirurgicale în fața acesteia. În acest caz este obligatoriu să se respecte rezecția în limite oncologice a tumorii, limfadenectomia nefiind necesară deoarece GIST-ul nu diseminează pe cale limfatică, Neidentificarea intraoperatorie a unor ganglioni limfatici invadați tumoral ne-a condus către o rezecție hepatică atipică respectând o margine de siguranță de 1 cm în jurul formațiunii tumorale.

Malignitatea GIST-urilor a fost clasificată în 4 categorii în funcție de capacitatea de metastazare a acestora (risc foarte scăzut, scăzut, intermediar și înalt). În cazul de față ne confruntăm cu un GIST cu capacitate înaltă de metastazare, de aceea se impune o urmărire atentă a pacientei, deoarece riscul de recidivă este foarte ridicat. (14, 15, 18)

Tratamentul adjuvant (chimioterapie și radioterapie) nu s-a dovedit eficient în cazul tumorilor stromale gastrointestinale, singurul rezultat satisfăcător a fost obținut în tratamentul cu inhibitor de tirozinkinază folosit postoperator în GIST-urile de gradul IV, de aceea pacienta a fost îndrumată către un serviciu oncologic. (1, 4, 5, 13, 21)

Considerăm, de asemenea, că este importantă urmărirea periodică ecografică și CT a oricărei formațiuni tumorale intrahepatice descoperită întâmplător, chiar și de dimensiuni mici, deoarece creșterea accelerată a acesteia impune cura chirurgicală, chiar dacă diagnosticul de certitudine nu este pe

deplin cunoscut preoperator. Biopsia intraperitoneală a formațiunii tumorale stromale gastrointestinale nu este recomandată datorită riscului de însămânțare intraperitoneală a celulelor tumorale (28,29,30,32).

Metoda cea mai eficientă de urmărire pentru tumorile gastrointestinale cu risc înalt și intermediar (diametrul > 5 cm sau index mitotic > 5/50 HPF), este reprezentată de efectuarea unei tomografii computerizate la interval de 4 luni pentru 3 ani și la 6 luni până la 5 ani, apoi anual. Pentru tumorile gastrointestinale cu risc scăzut sau foarte scăzut (diametrul < 5 cm sau index mitotic < 5/50 HPF) se realizează computer tomografie la 6 luni pentru 5 ani. (25, 26, 27)

## Concluzii

Tumorile gastrointestinale stromale sunt tumori mezenchimale a caror localizare extradigestivă este foarte rară, diagnosticul lor făcându-se întâmplător cu ocazia examenelor de rutină. Simptomatologia lor este nespecifică și orientarea către o tumoră este greu de făcut.

Examenul histopatologic este obligatoriu, fiind singurul examen de certitudine ce orientează și asupra prognosticului pe termen lung al tumorii.

Tratamentul chirurgical este singurul tratament curativ, de aceea trebuie să se realizeze în limite de siguranță oncologică.

Studii recente aduc în discuție tratamentul cu inhibitori de tirozinkinază în cadrul tumorilor stromale depășite chirurgical, studii ce nu și-au demonstrat însă pe deplin eficacitatea.(24)

Este obligatorie urmărirea pacientului postoperator datorită riscului de metastazare, care este cu atât mai mare cu cât gradul de agresivitate a tumorii crește(31,32,33,34).

## Bibliografie

1. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13(4):297-313.
2. Check, W. GI stromal tumors "a model for what's coming". *CAP today* 2004, [www.gistsupport.org](http://www.gistsupport.org).
3. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-25.
4. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. 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.
5. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastro-intestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472-80.
6. Miron L, Marinca M, Clement D. Tumorile gastro-intestinale stromale - date actuale. *Jurnalul de Chirurgie Iasi.* 2006; 2:156.
7. Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma. *Cancer.* 1979;43(1):374-82.
8. Hirota S, Nishida T, Isozaki K, Taniguchi M, Nishikawa K, Ohashi A, et al. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1493-9.

9. Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumors. In: VT Jr. editor. *DeVita, Cancer: principles and practice oncology*, 7th Edition. Philadelphia: Ed. Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 1050-1060.
10. Bronzino P, Colombini M, Ferro A, Gambetta G, Gennaro M, Ivaldi L, et al. Gastrointestinal stromal tumors: case reports and review of the literature. *G Chir.* 2008;29(1-2):33-7. [Article in Italian]
11. Irving JA, Lerwill MF, Young RH. Gastrointestinal stromal tumors metastatic to the ovary: a report of five cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(7):920-6.
12. Gentile CM, Lombardi AA, Croxatto JO. Choroidal metastasis from gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(1):156-7.
13. Labianca R, Taino R, Messina C. An overview on management of gastro-intestinal stromal tumors (GIST). In "Proceeding Book of 15th International Congress on anticancer treatment", Paris; 2004. p. 65-69.
14. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2000;103(2):211-25. Comment in *Cell.* 2000;103(2):193-200.
15. Besmer P, Murphy JE, George PC, Qiu FH, Bergold PJ, Lederman L, et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature.* 1986;320(6061):415-21.
16. Qiu FH, Ray P, Brown K, Barker PE, Jhanwar S, Ruddle FH, et al. Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family-oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. *EMBO J.* 1988;7(4):1003-11.
17. Rousset D, Agnès F, Lachaume P, André C, Galibert F. Molecular evolution of the genes encoding receptor tyrosine kinase with immunoglobulinlike domains. *J Mol Evol.* 1995;41(4):421-9.
18. Nocka K, Majumder S, Chabot B, Ray P, Cervone M, Bernstein A, et al. Expression of c-kit gene products in known cellular targets of W mutations in normal and W mutant mice - Evidence for an impaired c-kit kinase in mutant mice. *Genes Dev.* 1989;3(6):816-26.
19. Li P, Wei J, West AB, Perle M, Greco MA, Yang GC. Epithelioid gastrointestinal stromal tumor of the stomach with liver metastases in a 12-year-old girl: Aspiration cytology and molecular study. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5(4):386-94. Epub 2002 Jun 17.
20. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinico-pathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):625-41.
21. Alecu L, Costan I, Vitalariu A, Obrocea F, Păcuraru E, Gulinescu L. Gastric stromal tumor treated by laparoscopic surgery. *Chirurgia (Bucur).* 2002;97(3):297-304. [Article in Romanian]
22. Avital S, Choti M, Neiderman T, Rosin D, Rosenthal RJ. Gastric Stromal Tumors. *E-medicine* 2004 november 18.
23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438(1):1-12.
24. Demetri G, Morgan J. Tyrosine kinase inhibitor therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors; UpToDate - January 2011.
25. Popescu I, Andrei S. Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur).* 2008;103(2):155-70.
26. Andrei S, Andrei A, Tone A, Andronesi D, Becheanu G, Dumbrava M, et al. Risk factors for malignant evolution of gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur).* 2007;102(6):641-50.
27. Bara T, Bancu S, Bara T Jr, Muresan M, Bancu L, Azamfirei L, et al. Gastric stromal tumor with liver and subcutaneous metastasis. Case report. *Chirurgia (Bucur).* 2009;104(5):621-4.
28. Pișcoveanu M, Munteanu M, Mănescu P, Ruxanda A, Vasile L, Dina S, et al. Gastrointestinal stromal tumor in the cecum - a rare cause of ileo-cecal-colic invagination. *Chirurgia (Bucur).* 2010;105(3):403-7. [Article in Romanian]
29. Predescu D, Gheorghe M, Predoiu I, Iosif C, Constantin A, Chiru F, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) - medical rarities? *Chirurgia (Bucur).* 2010;105(4):577-85. [Article in Romanian]
30. Lupașcu C, Andronic D, Moldovanu R, Târcoveanu E, Georgescu S, Ferariu D. Treatment of gastrointestinal stromal tumors-initial experience. *Chirurgia (Bucur).* 2010;105(5):657-62.
31. Olariu S, Ruhmann C, Bloancă V, Shekhda J, Străin M, Dema A. Dema Intestinal stromal tumors, rare cause of lower gastrointestinal bleeding. Case report. *Chirurgia (Bucur).* 2010;105(5):721-6. [Article in Romanian]
32. Al-Hajjar N, Pițu F, Pițu F, Fărcaș F, Zdrehuș C, Serban A. Intestinal stromal tumor with large unique hepatic metastasis-diagnostic difficulties. *Chirurgia (Bucur).* 2010;105(6):849-53. [Article in Romanian]
33. Constantin G, Popa I, Welt L, Popa E, Cristian D, Burcoș T, et al. Synchronous gastrointestinal stromal tumor (GIST) and multiple digestive neoplasms, benign and malignant. *Chirurgia (Bucur).* 2011;106(1):121-5. [Article in Romanian]
34. Andrei S, Andrei A, Tonea A, Andronesi D, Preda C, Herlea V, et al. Intestinal intussusception due to ileal gastrointestinal stromal tumor--a case report. *Chirurgia (Bucur).* 2011;106(1):131-6. [Article in Romanian]