

## Tumoră stromală gastrointestinală (GIST) cu localizare cecală - cauză rară de invaginație ileo-ceco-colică

M. Pîrșcoveanu, M. Munteanu, P. Mănescu, A. Ruxanda, L. Vasile, Șt. Dina, N. Pogoran, D. Mănescu, C. Tudorașcu, S. Fulger, L. Drăgușin

Clinica Chirurgie III, UMF Craiova

### Rezumat

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori mezenchimale rare ale tractului digestiv (1-3% din neoplaziile gastrointestinale) iar localizarea lor la nivel rectocolic este citată ca fiind sub 10% din GIST. Autorii prezintă cazul unui pacient în vârstă de 55 ani, cu tumoră stromală gastrointestinală localizată la nivelul cecului care a determinat invaginația acestuia în colonul ascendent și apoi transvers, angrenând și ultima ansă ileală, realizând o invaginație ileo-ceco-colică, fără a dezvolta însă un sindrom ocluziv. Investigațiile paraclinice – CT-abdominală și irigografia – au diagnosticat complicația dar fără a putea stabili cauza invaginației. Se discută problemele pe care le ridică stabilirea originii și a caracterului tumorii depistate intraoperator, stabilirea atitudinii terapeutice, precum și noțiuni legate de etiopatogenia, evoluția și prognosticul GIST.

**Cuvinte cheie:** tumoră stromală gastrointestinală, invaginație intestinală, GIST

### Abstract

#### ***Gastrointestinal stromal tumor cecal located - a rare cause of the ileo-cecal-colic invagination***

The gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the rarer mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract (1-3% of all

gastrointestinal neoplasias). The frequency of their location on the rectocolic site is quoted with the values lower than 10% of all GIST. The authors present a patient case 55 years aged, who presented a gastrointestinal stromal tumor cecal located. This tumor determined the invagination of the cec into the ascending colon and then into transvers colon drawing the last ileal ansa and leading to an ileo-cecal-colic invagination, without development of a occlusive syndrome. We performed a computed tomography and an irigography. These investigations showed the complications of the case, but its could not find out a cause of the invagination. We discuss in our article the problem regarding find out the type of the tumor and its origin too. We also discuss about the therapy, etiopathogeny, evolution and prognosis of the GIST.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumor, intestinal invagination, GIST

### Introducere

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori mezenchimale ce se pot dezvolta de-a lungul întregului tract digestiv și care exprimă antigenele pentru CD 117 și/sau CD34 (1).

Frecvența acestor tumori este de 1-3% din neoplaziile gastrointestinale, respectiv peste 8% din neoplaziile gastrointestinale mezenchimale (2).

Cel mai frecvent evoluția lor este silențioasă până când ating dimensiuni mari și tumora devine palpabilă, sau se pot manifesta inițial printr-o complicație: hemoragie digestivă, ocluzie intestinală, perforație (3).

Prezentăm un caz de tumoră stromală gastrointestinală

**Correspondență:** Dr. Mircea Pîrșcoveanu  
Clinica Chirurgie III  
Spitalul Clinic Județean de Urgență  
Str. Tabaci, Nr. 1, Craiova, Dolj  
E-mail: mircea\_pirscoveanu@yahoo.com

localizată la nivelul cecului și manifestată printr-un sindrom de invaginație cronică ileo-ceco-colică.

## Prezentarea cazului

Pacientul N.A., în vârstă de 55 ani, apendicectomizat în urmă cu aproximativ 3 luni, a fost transferat dintr-o clinică de boli infecțioase, cu diagnosticul prezumtiv de chist hidatic intra-peritoneal. În clinica de boli infecțioase fusese internat pentru scaune diareice frecvente apărute după o perioadă de constipație de 3-4 zile, astenie fizică, fatigabilitate. Coproculturile repetate infirmă diagnosticul de enterocolită pentru care fusese internat iar ecografia descrie o formațiune tumorală chistică de 5,9 cm diametrul, bine delimitată, cu pereții de 4 mm, cu conținut transonic ușor neomogen (aspect de chist hidatic), având contact cu fața viscerală a lobului stâng hepatic, fără a putea preciza apartenența de organ.

Examenul clinic la internarea în clinica chirurgicală (F.O. 53077-1320/13 X 2008) evidențiază paloare tegumentară, abdomen cu panicul adipos bine reprezentat (bolnav cu obezitate gradul II), cu cicatrice postoperatorie în fosa iliacă dreaptă, mobil cu mișcările respiratorii, sensibil spontan și la palpate în epigastru, fără semne de iritație peritoneală, fără clapotaj; toleranță digestivă bună, tranzit intestinal prezent.

La internare, examenele de laborator evidențiază prezența sindromului anemic (hemoglobina 9 gr%, hematocritul 27%), și leucocitoză moderată (nr. de leucocite 10400/mm<sup>3</sup>, eozinofile 0), restul analizelor uzuale fiind în limite normale.

Tomografia computerizată cu substanță de contrast descrie un aspect heterogen, dilatat al colonului transvers care prezintă în 1/3 medie o dilatație plină cu lichid, aspect evocator pentru invaginație la nivelul transversului a colonului ascendent și a porțiunii drepte a transversului; substratul acestei probabile invaginații poate fi tumoral având în vedere îngroșarea parietală segmentară. Nu se decelează alte tumori, mezastaze sau sindrom lichidian intraperitoneal. În urma tomografiei se stabilește diagnosticul de invaginație cronică, pacientul având toleranță digestivă bună și tranzit intestinal prezent, fără semne obiective de ocluzie intestinală.

Se efectuează irigografia care descrie imagine caracteristică de invaginație colo-colică la nivelul colonului transvers - "imagine în țintă". (Fig. 1, 2)

După pregătirea preoperatorie corespunzătoare se intervine chirurgical și se constată la nivelul colonului transvers, în 1/3 dreaptă o tumoră de 10/7 cm, mobilă, dezvoltată endoluminal, fără a modifica peretele colonului. Cecul este absent și se evidențiază ultima ansă ileală invaginată în colonul ascendent, colon ce conține palpator anse intestinale (cecul și ansă ileală). Se tentează dezinvaginarea dar nu se reușește decât parțial ocazie cu care se mobilizează tumora, aceasta palpându-se ulterior la nivelul cecului. Nu se constată adenopatii sau metastaze macroscopice. Nu se poate stabili natura și caracterul tumorii pe baza examenului macroscopic intraoperator. Se practică hemicolecomie dreaptă cu ileotransverso anastomoză latero-laterală. Piesa de rezecție cuprinde ultimii 15 cm de ileon, cecul, colonul ascendent, unghiul hepatic și 1/3 dreaptă a colonului transvers. Tumoră bine delimitată, ovoidă, de 10/7



**Figura 1.** CT abdominală - colonul transvers prezintă în 1/3 medie o dilatație plină cu lichid, aspect evocator pentru invaginație la nivelul transversului a colonului ascendent

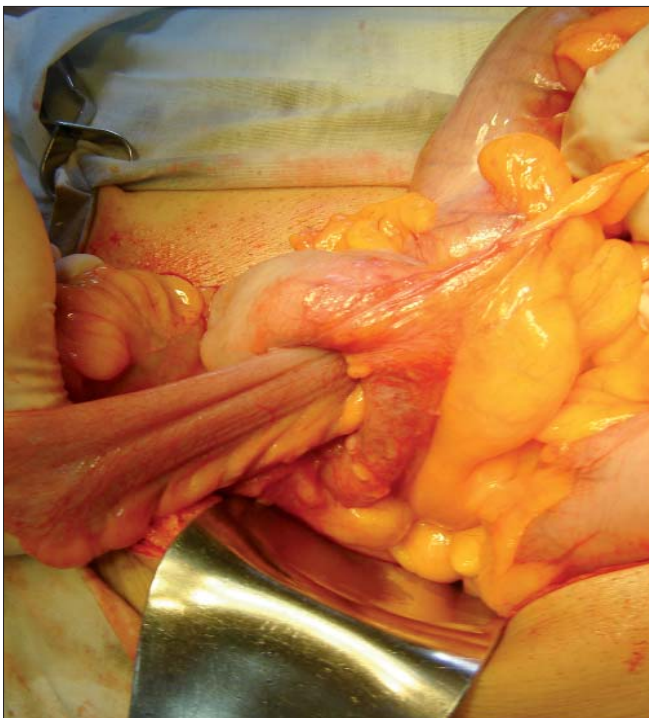


**Figura 2.** Irigografia - imagine caracteristică de invaginație colo-colică la nivelul colonului transvers - "imagine în țintă"

cm, localizată endoluminal la nivelul cecului, centrând fosta bază de implantare a apendicelui și prezentând zone extinse de necroză pe suprafața sa.

Evoluția este simplă, cu vindecarea per primam și externarea pacientului la 6 zile postoperator.

Examenul H.P.(nr. 346538-346547 din 22.10.2008) descrie la nivelul cecului perete cu mucoasă ulcerată, cu proliferare de celule fuziforme, cu zone mixoide, bogat vascularizate, aspectul pledând pentru tumoră stromală gradul II; fibroză în tunica musculară a cecului; ganglioni adiacenți cu structură păstrată. Imunohistochimic - tumoră CD117 pozitivă. La 3 săptămâni postoperator, pacientul a fost internat în serviciul oncologic pentru tratamentul adjuvant. (Fig. 3, 4)



**Figura 3.** Aspect intraoperator - cecul este absent și se evidențiază ultima ansă ileală invaginată în colonul ascendent



**Figura 4.** Piesa operatorie - ultimii 15 cm de ileon, cecul, colonul ascendent, unghiul hepatic și 1/3 dreaptă a colonului transvers. Tumoră bine delimitată, ovoidă, de 10/7 cm, localizată endoluminal la nivelul cecului prezentând zone extinse de necroză pe suprafața sa

## Discuții

Tumorile stromale gastrointestinale fac parte din clasa tumorilor mezenchimale gastrointestinale și sunt definite ca o entitate distinctă pe baza unor criterii histopatologice și imunohistochimice bine stabilite. Aceste tumori exprimă antigenele pentru CD117 și CD 34 (1, 4).

Cauza dezvoltării acestor tumori o reprezintă o mutație

la nivelul genei c-kit. Gena c-kit este o protooncogenă ce codifică un receptor tirozin-kinazic transmembranar, la care se cuplează factorul de creștere celulară (stem cell factor) (5). Factorul de creștere celulară determină prin intermediul receptorului tirozin-kinazic autofosforilarea tirozinei, având ca efect final proliferarea celulară. Mutația genetică la nivelul genei c-kit determină funcționarea necontrolată a receptorului membranar independent de cuplarea sa cu factorul de creștere, ceea ce duce la proliferare celulară necontrolată și creștere tumorală. Cel mai frecvent mutația genetică la nivelul genei c-kit are loc la nivelul axonului 11 și mai rar la nivelul axonilor 9 și 13 (5, 6).

Inițial s-a crezut că GIST se dezvoltă din celula musculară netedă din tunica musculară a tubului digestiv. Ulterior s-a stabilit că tumorile gastro-intestinale stromale își au originea la nivelul celulei interstițiale descrisă de Cajal (ICC). ICC este o celulă asemănătoare fibroblastului, care exprimă receptorii CD 117 (c-KIT+) având rolul de celulă pacemaker - intestinal, care generează unde electrice lente și este dispusă intercalat între neuronii intramurali și celulele musculare netede ale tubului digestiv (3, 7).

Deși tumorile gastro-intestinale stromale se pot dezvolta de-a lungul întregului tract digestiv, localizarea de elecție o reprezintă stomacul (50-75%) și intestinal subțire (25-33%), celelalte localizări înregistrându-se cu o frecvență mult mai scăzută: colon și rect < 10%, esofag < 5 % și cu totul ocazional la nivelul peritoneului și marelui oment (3). În cazul nostru avem de-a face cu o localizare ceva mai rară a GIST, pe piesa de rezecție observându-se că tumora se dezvoltă endoluminal cecal, centrând practic fosta bază de implantare a apendicelui cecal. Această localizare ne permite supoziția că și simptomatologia pentru care s-a practicat apendicectomia să fi fost determinată tot de dezvoltarea GIST.

Simptomatologia GIST este adesea nespecifică (dureri abdominale difuze, astenie fizică, meteorism abdominal), majoritatea tumorilor fiind diagnosticate cu ocazia unei complicații: hemoragie, ocluzie intestinală sau perforația tumorii (8). Această evoluție a GIST se păstrează și în cazul nostru, când tumora s-a manifestat clinic cu ocazia invaginației cronice. Este cunoscut că invaginația intestinală este relativ rar întâlnită la adult, ea fiind cea mai frecventă urgență chirurgicală la sugar și copilul mic, din cauza acestei rarități și a simptomatologiei intermitente și nespecifice diagnosticul preoperator fiind dificil, frecvent limitându-se la cel de ocluzie intestinală (9, 10). Computer tomografia, endoscopia, eco-endoscopia sau arteriografia pot evidenția tumora dar fără a-i putea preciza natura. Asocierea CT - ecoendoscopie s-a dovedit a fi cea mai eficientă metodă de a detecta tumora și de a stabili invazia acesteia și metastazele (11). În ceea ce privește biopsia tumorală, cea care ar putea stabili preoperator natura tumorii, sunt mulți autori care o contraindică deoarece GIST sunt foarte fragile și bine vascularizate ceea ce ar implica accidente hemoragice (12).

Cazul prezentat de noi confirmă dificultățile ce apar în stabilirea diagnosticului preoperator al GIST. Simptomatologia pacientului a fost nespecifică iar ecografia abdominală este nesemnificativă. CT cu substanță de contrast și irigografia sunt

cele care diagnostichează complicația – invaginația colo-colică – fără a putea stabili cu certitudine existența unei tumori în producerea acesteia. Acest lucru se explică și prin modificările anatomice pe care le implică invaginația cecului și ultimei anse ileale în colonul ascendent și apoi transvers, modificări care nu au mai permis vizualizarea tumorii ce a determinat invaginația.

Diagnosticul pozitiv de GIST se poate stabili doar prin corelarea examenului histopatologic cu testele imunohistochimice (12,13), elemente de care, în majoritatea cazurilor, nu dispunem decât postoperator. Depistarea intraoperatorie a tumorii ridică probleme deosebite în stabilirea originii și caracterului tumorii doar prin examen macroscopic și implicit probleme de atitudine terapeutică. Aceste situații trebuie să impună obligatoriu respectarea criteriilor de rezecție oncologică, între care evitarea diseminării prin ruptura accidentală a tumorii sau puncționarea acesteia este cea mai importantă (13). Este recomandată rezecția completă, “în bloc” a masei tumorale, incluzând și eventualele organe aderențe de tumoră (14). Limfadenectomia nu este necesară deoarece GIST nu diseminează pe cale limfatică (8, 14, 15). În cazul prezentat de noi, localizarea tumorii la nivelul cecului și complicația pe care a determinat-o, impuneau o singură atitudine chirurgicală – hemicolecctomia dreaptă – indiferent de caracterul malign sau benign al tumorii

Cheia diagnosticului este expresia CD117 întâlnită în 85-95% din GIST (8, 14, 16). Cu toate acestea trebuie avut în vedere că CD117 mai apare exprimat și în alte tumori: melanoame, cancer pulmonar cu celule mici, unele leucemii mieloid acute, sarcoame de părți moi, tumori mastocitare (12). Mai există și alți markeri pozitivi în GIST: CD 34, marker specific pentru celula mezenchimală sau celula precursoră hematopoietică este pozitiv în 60%-70% din GIST (14, 17); actina specifică mușchiului neted este pozitivă în 15%-60% din GIST; proteina S-100, proteină identificată la nivelul tumorilor cu originea în celulele mezenchimale, este pozitivă în 10% din GIST (12, 18, 19).

În ceea ce privește malignitatea GIST s-a constatat că aceste tumori au o evoluție imprezvizibilă și au fost clasificate din punct de vedere al riscului pentru comportament malign în 4 categorii: risc foarte scăzut, risc scăzut, risc intermediar, și risc înalt (8,14,19,20). Factori de risc incriminați în evoluția malignă a GIST sunt: tumora > 5 cm, prezența necrozei tumorale, invazia locală și metastazarea la distanță, indicele mitotic >5/50 HPF și mutație în gena c-kit (CD117+)(4,15, 19). Dintre aceștia cei mai importanți factori de risc sunt dimensiunea tumorii și indexul mitotic, pe baza cărora se realizează clasificarea lui Fletcher în cele 4 categorii de risc amintite anterior (20).

În urma examenului histopatologic și imunohistochimic, cazul nostru întrunește următorii factori de risc incriminați în evoluția malignă: dimensiunea tumorii > 5 cm, prezența necrozei tumorale evidențiată atât macroscopic cât și în urma examenului histopatologic, indicele mitotic >5/50 HPF și CD 117+, lipsind invazia locală și metastazarea la distanță. Prezența acestor patru factori încadrează tumora în categoria de risc înalt de evoluție malignă, bolnavul având în aceste condiții indicație de chimioterapie postoperatorie,

motiv pentru care a și fost internat ulterior în clinica de oncologie.

În privința tratamentului adjuvant, este stabilit faptul că radioterapia și chimioterapia sunt inefficiente (4, 17, 21). Singurul tratament eficient în cazul tumorilor stromale gastrointestinale este tratamentul cu imatinib mesylate (Gleevec), care este un inhibitor al tirozin-kinazei (3, 8, 14, 22). Tratamentul cu imatinib nu este indicat ca tratament neoadjuvant deoarece nu s-a obținut prin folosirea lui o reducere a volumului tumoral care să influențeze tratamentul chirurgical ulterior (14, 22). Folosirea sa postoperator este indicată în tumorile cu risc înalt de evoluție malignă și în cazurile în care rezecția tumorală nu a fost completă, rezultatele obținute fiind însă discutabile (8, 14, 17). Terapia cu imatinib este folosită în general în cazul tumorilor nerezecabile, metastazelor și a recidivelor tumorale (14, 23, 24, 25).

Particularitatea cazului prezentat de noi constă în depistarea unei tumori digestive rare GIST, localizată la nivelul cecului (frecvența la nivelul rectocolonului a GIST < 10%) care se manifestă clinic printr-o complicație rară - invaginație ileo-ceco-colică cronică. Mobilitate extremă a cecului și un colon ascendent scurt care au permis o invaginare a cecului în colonul ascendent și ulterior transvers, angrenând în această invaginație și ultima ansă ileală, reprezintă particularitatea anatomică a cazului.

## Concluzii

- Tumorile stromale gastrointestinale fac parte din clasa tumorilor mezenchimale gastrointestinale și sunt definite ca o entitate distinctă pe baza unor criterii histopatologice și imunohistochimice bine stabilite;
- Frecvent evoluează asimptomatic, manifestându-se clinic printr-o complicație: ocluzie (obstrucția endoluminală, volvulare pe tumoră, invaginație), hemoragie digestivă, perforație;
- Testele imunohistochimice (identificarea markerilor specifici) sunt utile atât în diagnosticul pozitiv cât și în stabilirea prognosticului;
- Tratamentul chirurgical (extirparea tumorii fără evidare ganglionară) reprezintă tratamentul de bază al bolii.

## Bibliografie

1. Yamaguchi U, Hasegawa T, Masuda T, Sekine S, Kawai A, Chuman H, et al. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis. *Virchows Arch.* 2004;445(2):142-50. Epub 2004 Jun 30.
2. Blanke CD, Eisenberg BL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2001;2(6):485-91.
3. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate - a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002;346(9):683-93. Comment in: *N Engl J Med.* 2002 Jul 4;347(1):67-8.
4. Pașalega M, Meșină C, Vilcea D, Cheie M, Vasile I. Tumoră stromală gastrointestinală (GIST) cu localizare jejunală, sursă rară de hemoragie digestivă. Considerații pe marginea a două

- cazuri. *Chirurgia (Bucur)*. 2005;100(4):385-390.
5. Tsuura Y, Suzuki T, Honma K, Sano M. Expression of c-kit protein in proliferative lesions of human breast: sexual difference and close association with phosphotyrosine status. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128(5):239-46. Epub 2002 Mar 12.
  6. 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(1):13-9. Epub 2003 Apr 18.
  7. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors; recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30(10):1213-20.
  8. Angelescu N, Constantin G, Popa I, Popa E. Tumorile gastrointestinale stromale. În: Popescu I, editor. *Tratat de chirurgie*. București: Editura Academiei Române; 2008. p. 1366-1374.
  9. Sabetay C, Purcaru FI, Maloș A, Zavate A, Stoica A, Singer I, Ciobanu O, Jamal K, Cârstoiu D, Kastrati A, Băluș R. Invaginația intestinală la copil. Studiu clinico-terapeutic. *Chirurgia (Bucur)*. 2003;98(2):149-155.
  10. Burcoș T, Bordea A, Bărbulescu M, Mihai D, Welt L, Paizis E. Lipom submucos - cauză rară de invaginație intestinală la adult. *Chirurgia (Bucur)*. 2003;98(1):63-68.
  11. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal tumors. *Gut*. 2000;46(1):88-92.
  12. Bădulescu A, Bădulescu F, Constantinoiu S, Popescu C, Schenker M. Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) – un nou concept diagnostic și therapeutic. *Chirurgia (Bucur)*. 2006;101(1):87-99.
  13. Benoist S, Lecesne A. 55 year-old male presenting with an abdominal mass. *J Chir (Paris)*. 2002 Dec;139(6):332-8. [Article in French]
  14. Popescu I, Andrei S. Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(2):155-170.
  15. Yao KA, Talamonti MS, Langella RL, Schindler NM, Rao S, Small W Jr, et al. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Surgery*. 2000;128(4):604-12.
  16. Alecu L, Costan I, Vitalariu A, Obrocea F, Păcuraru E, Gulinescu L. Tumoră stromală gastrică rezolvată pe cale laparoscopică. *Chirurgia (Bucur)*. 2002;97(3):297-304.
  17. Avital S, Choti M, Neiderman T, Rosin D, Rosenthal RJ. Gastric Stromal Tumors. *E-medicine* 2004 november 18.
  18. 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.
  19. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*. 2001;136(4):383-9.
  20. Andrei S, Andrei A, Tonea A, Andronesi D, Becheanu G, Dumbravă M, et al. Factori de risc în evoluția malignă a tumorilor gastrointestinale stromale. *Chirurgia (Bucur)*. 2007;102(6):641-650.
  21. Bărbulescu M, Burcoș T, Ungureanu CD, Zodieru-Popa I. Tumoră stromală de diverticul Meckel – cauză rară de hemoragie digestivă și probleme de diagnostic. *Chirurgia (Bucur)*. 2005;100(1):69-73.
  22. Yokoi K, Tanaka N, Kyouno S, Ishikawa N, Seya T, Shirakawa T, et al. High efficacy of imatinib for recurrent gastrointestinal stromal tumor in the jejunum: a case report. *J Nippon Med Sch*. 2004;71(2):114-9.
  23. Fiorentini G, Bernardeschi P, Rossi S, Dentico P, Biancalini M, Giustarini G, Turrisi G. Imatinib mesylate induces responses in patients with liver metastases from gastrointestinal stromal tumor failing intraarterial hepatic chemotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2006;2:68.
  24. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*. 2005;12(1):44-56.
  25. Benjamin SR. An update on GIST. The 17 International Congress on Anticancer Treatment. Paris, 2006:28.