

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL CHIRURGIE GENERALĂ**



ALGORITMI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE (GIST) - Rezumat -

Conducător de Doctorat:

PROF. UNIV. DR. PĂTRAȘCU TRAIAN

Student Doctorand:

DR. TOBĂ MĂDĂLINA ELENA

BUCUREȘTI 2019

Doresc să aduc mulțumiri pe această cale **D-lui. Prof. Univ. Dr. Traian Pătrașcu**, personalitate de primă însemnătate în domeniul chirurgiei generale, pentru sprijinul nemijlocit pe care mi l-a acordat pe parcursul întregului studiu doctoral

Pentru **DI. Prof. Univ. Dr. Eugen Brătucu**, un adevărat mentor și un desăvârșit chirurg cu o vastă experiență în chirurgia gastro-intestinală, pentru susținere și pentru oportunitățile de dezvoltare profesională pe care mi le-a oferit

Pentru **DI. Prof. Univ. Dr. Florin Dan Ungureanu**, un îndrumător și un sprijin neprețuit, fără de a cărui îndrumare și sfaturi nu aș fi reușit să ajung în acest moment

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE REPREZENTATIVE PENTRU TEMA ALEASĂ	i
ABREVIERI	iii
INTRODUCERE	v
PARTEA GENERALĂ	1
Capitolul 1. CONSIDERAȚII ASUPRA ISTORICULUI ȘI HISTOGENEZEI TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE	3
Capitolul 2. EPIDEMIOLOGIA GIST	7
Capitolul 3. PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC CLINIC ȘI PARACLINIC AL TUMORILOR STROMALE GASTROINTESTINALE	11
3.1. LOCALIZARE	11
3.2. DIAGNOSTIC CLINIC	12
3.3. DIAGNOSTIC PARACLINIC	13
3.3.1. Tranzitul baritat	14
3.3.2. Echografia de abdomen și pelvis	14
3.3.3. Endoscopia digestivă superioară sau inferioară	14
3.3.4. Echoendoscopia	15
3.3.5. Videocapsula endoscopică și Enteroscopia cu balon	17
3.3.6. Computer Tomografia	18
3.3.7. Rezonanța Magnetică Nucleară	20
3.3.8. Tomografia cu emisie de pozitroni	20
Capitolul 4. DIAGNOSTICUL ANATOMOPATOLOGIC ÎN TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE	21
4.1. ASPECT MACROSCOPIC	21
4.2. ASPECT MICROSCOPIC	22
4.3. DIAGNOSTIC IMUNOHISTOCHIMIC	24
4.3.1. CD117	24
4.3.2. CD34	26
4.3.3. SMA (Smooth Muscle Actin)	27
4.3.4. DESMINA	27
4.3.5. PROTEINA S100	27
4.3.6. Indexul Ki67	28
4.3.7. DOG1 - Chloride channel protein denominated - Discovered on GIST – 1	28
4.3.8. PKC-θ (proteinkinaza C - theta)	29
4.3.9. CA II (anhidraza carbonică II)	30
4.3.10. Complexul Succinat dehidrogenază	30
4.4. ANALIZA MUTAȚIONALĂ	30
Capitolul 5. TRATAMENTUL GIST	33
5.1. ATITUDINEA TERAPEUTICĂ ÎN MICRO ȘI SMALL GIST	33
5.1.1. EMR – Endoscopic Mucosal Resection (Rezecția endoscopică submucoasă)	34
5.1.2. EBL – Endoscopic Band Ligation (Ligatura endoscopică cu benzi elastice)	35
5.1.3. ESD – Endoscopic Submucosal Dissection (Disecția submucoasă endoscopică)	35

5.1.4. EFTR – Endoscopic Full-Thickness Resection (Rezecția endoscopică "full-thickness")	38
5.1.5. STER – Submucosal tunneling endoscopic resection (Rezecția endoscopică prin tunelizare submucoasă)	40
5.2. TRATAMENTUL BOLII LOCALIZATE	42
5.2.1. Tratatamentul chirurgical	42
5.2.2. Tratatamentul adjuvant cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI)	46
5.3. TRATAMENTUL MULTIMODAL AL BOLII METASTATICE	47
5.3.1. Tratatamentul cu (Inhibitori de tirozin-kinază (TKI)	47
5.3.2. Tratatamentul chimioterapic	51
5.3.3. Radioterapia	51
5.3.4. Tratatamentul chirurgical în boala metastatică – Chirurgia citoreductivă	51
5.4. MANAGEMENTUL METASTAZELOR HEPATICE ÎN GIST	52
5.4.1. Rezecția hepatică	53
5.4.2. Ablația prin radiofrecvență (RFA)	54
5.4.3. Embolizarea arterei hepatice	54
Capitolul 6. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC	55
PARTEA SPECIALĂ	61
Capitolul 7. MATERIAL ȘI METODĂ	63
7.1. OBIECTIVELE ȘI DIRECȚIILE DE CERCETARE ALE STUDIULUI DOCTORAL	63
7.2. METODOLOGIA DE CERCETARE	64
7.2.1. Tipul studiului doctoral	65
7.2.2. Criteriile de includere în studiu	65
7.2.3. Criterii de excludere din studiu	67
7.2.4. Design-ul studiului doctoral	67
7.2.5. Elementele analizate de studiul doctoral și modalitatea de parametrizare a acestora	69
7.3. INFRASTRUCTURA TEHNICĂ ȘI SOFTWARE FOLOSITĂ	76
7.3.1. Dotarea tehnică și infrastructura IT	76
7.3.2. Platforme software folosite	77
7.3.3. Metodele de analiză statistică utilizate	77
CAPITOLUL 8. REZULTATELE STUDIULUI DOCTORAL	79
8.1. DATE EPIDEMIOLOGICE	79
8.2. ANTECEDENTELE PACIENȚILOR CU GIST	82
8.3. DIAGNOSTICUL CLINIC	82
8.4. DIAGNOSTICUL PARACLINIC	85
8.4.1. Echografia abdominală	85
8.4.2. Investigațiile endoscopice	87
8.4.3. Investigațiile radiologice cu substanță de contrast	90
8.4.4. Computer Tomografia	90
8.4.5. Rezonanța magnetică nucleară	93
8.4.6. PET și PET/CT	93
8.5. MODALITATEA DE PREZENTARE	93
8.6. LOCALIZAREA GIST	94
8.7. CARACTERISTICI TUMORALE	97
8.7.1. Dimensiunile tumorii primare	97
8.7.2. Aspectul macroscopic	98
8.7.3. Aspectul microscopic	100
8.8. PROFILUL IMUNOHISTOCHIMIC ÎN GIST	113

8.8.1. CD117	113
8.8.2. CD34	115
8.8.3. DOG1	116
8.8.4. PDGFRA	118
8.8.5. SMA	118
8.8.6. Proteina S100	119
8.8.7. Desmina	120
8.8.8. Indexul de proliferare Ki67	120
8.9. ANALIZA MUTAȚIONALĂ	122
8.10. DISTRIBUȚIA PE GRUPE DE RISC	123
8.11. TRATAMENTUL CHIRURGICAL	124
8.12. TRATAMENTUL ADJUVANT	132
8.13. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC	137
8.13.1. Recurența	137
8.13.2. Supraviețuirea	138
8.14. CAZURI CLINICE PARTICULARE	140
8.14.1. GIST cu localizare jejunală – cauză rară de hemoragie digestivă masivă	140
8.14.2. EGIST de etiologie neprecizată cu metastaze voluminoase hepatice și peritoneale	144
CAPITOLUL 9. DISCUȚII	151
9.1. DISCUȚII PRIVIND SUBIECTUL CERCETĂRII – TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE	151
9.1.1. Diversitatea manifestărilor clinice	152
9.1.2. Particularitățile diagnosticului imagistic în GIST	154
9.1.3. Diagnosticul de certitudine și aprecierea agresivității GIST	156
9.1.4. Principii de tratament în GIST	163
9.1.5. Factori care influențează supraviețuirea	165
9.2. DISCUȚII PRIVIND DERULAREA STUDIULUI DOCTORAL	171
9.2.1. Gradul de îndeplinire a obiectivelor inițiale ale studiului doctoral	171
9.2.2. Limitările cunoscute ale prezentului studiu doctoral	172
9.2.3. Direcții viitoare de aprofundare a cercetării tumorilor stromale gastrointestinale prin proiecte postdoctorale	173
CONCLUZII	179
LISTĂ IMAGINI, GRAFICE ȘI TABELE	189
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	195

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE REPREZENTATIVE PENTRU TEMA ALEASĂ

REVISTE ISI INDEXATE ÎN WEB OF SCIENCE CORE COLLECTION (THOMPSON ISI):

- *GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST) OF THE TREITZ'S ANGLE – A VERY RARE CAUSE OF HIGH BOWEL OBSTRUCTION.*, Tobă Mădălina Elena, Ungureanu F.D., Georgescu Lota Corina, Pătrașcu T., Journal of Mind and Medical Sciences, Vol. 3, Issue 2, Article 11, p194-202, <http://scholar.valpo.edu/jmms/vol3/iss2/11>

REVISTE CU INDEXARE BDI:

- *GIST AND OTHER RARE SMALL BOWEL TUMORS.*, Tobă Mădălina Elena, Ungureanu F.D., Moldovan A.C., Pătrașcu T., 4th International Symposium on ADIPOLOGY and ADIOPHARMACOLOGY, 28 – 31 October 2015., Publicată:
 - *In extenso* în Proc. Rom. Acad. Series B, 2015, Supplement 1, pag. 237-244 și în varianta on-line:
http://www.academiaromana.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2015-3s/art58_237.pdf
 - *Rezumat* publicat în volumul de rezumate al conferinței - Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases., ILEX Publishing House, Volume 22 (2015) / Supplement 2, pag. 46-47
 - *Comunicată oral* în cadrul conferinței la Secțiunea Varia, 30 Octombrie 20125, 17.20-17.30

PROIECTE DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ

BURSĂ DOCTORALĂ având ca temă de cercetare *"ALGORITMI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN TUMORILE GASTRO-INTESTINALE STROMALE"*, câștigată prin concurs, în cadrul proiectului POSDRU:

- Proiectul cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013
- Axa prioritară nr.1: "Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere"
- Domeniul major de intervenție: 1.5 "Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării"
- Titlul proiectului: Excelență științifică, cunoaștere și inovare prin programe doctorale în domenii prioritare

- Cod Contract: 155605
- Beneficiar: Universitatea de Medicina și Farmacie “Carol Davila” București
- Numărul de identificare al contractului: POSDRU/187/1.5/S/155605

CAPITOLE APĂRUTE ÎN CĂRȚI PUBLICATE DE EDITURI CU ACOPERIRE NAȚIONALĂ:

- *CURS DE CHIRURGIE. VOL 1. PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A ESOFAGULUI. PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE.*, Ungureanu F.D., Brătucu E., Tobă Mădălina Elena, Gîdea A., Ungureanu Dorina, București 2014, Editura Hamangiu, ISBN (Vol. 2): 978-606-27-0015-7, ISBN (Global): 978-606-8002-87-3, Cap. II.7.E (pag. 174 - 182);

MATERIALE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE IN EXTENSO după comunicarea lor orală în cadrul unor congrese sau conferințe naționale:

- *MALIGNANT TUMORS OF THE SMALL BOWEL. A DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT CHALLENGE.*, Ungureanu F.D., Tobă Mădălina Elena, Moldovan Diana, Ungureanu Dorina, Moldovan C.A., International Conference “Education and Creativity for a Knowledge-Based Society” 11th Edition, Medical Section, Titu Maiorescu University, Bucharest 2017, Congress Volume. Österreichische Nationalbibliothek Wien, Rumanischer Akademischer Verein, 2017. ISSN: 2248-0048, ISBN: 978-3-9503145-7-1. p6-16,
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3087948
- *GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST) WITH JEJUNAL LOCATION – A RARE CAUSE OF MASSIVE DIGESTIVE BLEEDING.*, Tobă Mădălina Elena, Ungureanu F.D., Ungureanu Dorina, Moldovan C. A. International Conference “Education and Creativity for a Knowledge-Based Society” 9th Edition, Medical Section, Titu Maiorescu University, Bucharest 2015, Congress Volume - ISSN : 2248-0048 | ISBN : 978-3-9503145-7-1. Österreichische Nationalbibliothek Wien, Rumanischer Akademischer Verein, Vienna, 2015. Pag. 139 – 143

MATERIALE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE SUB FORMĂ DE REZUMAT după comunicarea lor orală în cadrul unor congrese sau conferințe naționale:

- *GIST CU LOCALIZARE RARĂ HEPATICĂ.*, Tobă Mădălina Elena, Moldovan C.A., Debrețin Mirela, Ungureanu F.D., Conferința Națională de Chirurgie, 4-7 Octombrie 2017, Volum de Rezumate, Editura Gr. T. Popa UMF Iași, Vol. 1, 2017, Pag. 598. ISSN: 2601-0097, ISSN-L: 2601-0097.

ABREVIERI

1. AFP	=	Alphafetoproteina
2. AJCC	=	The American Joint Committee on Cancer
3. BCR-ABL125	=	Cromozomul Philadelphia
4. BP	=	Boală primară
5. BS	=	Boală secundară
6. CA 125	=	Cancer antigen 125
7. CA19-9	=	Cancer antigen 19-9
8. CA II	=	Anhidraza carbonică II
9. CEA	=	Antigen carcinoembrionar
10. CO	=	Concordance Index (Indice de Concordanță)
11. CD 117, 34	=	Cluster de diferențiere 117, 34
12. CT	=	Tomografie computerizată
13. DOG 1	=	Chloride channel protein denominated - Discovered on GIST – 1 (Proteina canalului de clor - descoperită în tumori gastrointestinale stromale)
14. dpdv	=	din punct de vedere
15. DPS	=	Disease free survival (Supraviețuirea fără boală)
16. DZ	=	Diabet zaharat
17. EBL	=	Endoscopic Band Ligation (Ligatura endoscopică cu benzi elastice)
18. EDS	=	Endoscopia digestivă superioară
19. EDI	=	Endoscopie digestivă inferioară (Colonoscopie)
20. EFTR	=	Endoscopic Full-Thickness Resection (Rezecția endoscopică "full-thickness")
21. EGIST	=	Extragastrointestinal stromal tumors (Tumori gastrointestinale stromale extragastrointestinale)
22. EMR	=	Endoscopic Mucosal Resection (Rezecția endoscopică submucoasă)
23. ESD	=	Endoscopic Submucosal Dissection (Disecție endoscopică submucoasă)
24. ESE	=	Endoscopic Excavation (Exacvația endoscopică)
25. ESMO	=	European Society For Medical Oncology
26. EURACAN	=	European Reference Network for Rare Cancers
27. EUS	=	Echoendoscopia
28. EUS-FNA	=	Puncția aspirativă cu ac fin ghidată prin echoendoscopie
29. FDA	=	Food and Drug Administration
30. FDG	=	Fluor 18 – deoxiglucoză
31. FNA	=	Fine needle aspiration (Puncția aspirativă cu ac fin)
32. FO	=	Foaie de observație (clinică)
33. GANT	=	Gastrointestinal autonomic nerve tumor (Tumori gastrointestinale nervoase vegetative)
34. GI	=	gastro-intestinal
35. GIST	=	Gastrointestinal stromal tumors (Tumori stromale gastrointestinale)
36. HDS	=	Hemoragie digestivă superioară
37. HDI	=	Hemoragie digestivă inferioară
38. HIPEC	=	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (Chimioterapie hipertermică intraperitoneală)
39. HPF	=	High power fields – câmpuri de mare putere – aproximativ 5 mm ² de țesut
40. HTAE	=	Hipertensiune arterială esențială
41. HU	=	Hounsfield unit (Unități Hounsfield pentru măsurarea CT a densității)
42. IHC	=	Examen de imunohistochimie

43. Ki67	=	Proteină nucleară Ki67
44. KIT	=	Receptor transmembrantar al Tyrozin-Kinazei
45. c-KIT	=	Protooncogenă responsabilă pentru sinteza KIT
46. MCH	=	Hemoglobina eritrocitară medie
47. MCHC	=	Concentrația hemoglobinei eritrocitare medii
48. MCV	=	Volum eritrocitar mediu
49. n/a	=	nu se aplică
50. NCCN	=	The National Comprehensive Cancer Network
51. NIH	=	National Institutes of Health
52. NOTES	=	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (Chirurgie endoscopică transluminală prin orificii naturale)
53. OR	=	Odd Ratio
54. OS	=	Overall Survival (Supraviețuirea globală)
55. PCR	=	Polymerase <i>chain reaction</i>
56. PEC-oma	=	Perivascular epithelioid cell neoplasms (Neoplasm perivascular cu celule epitelioid)
57. PET-CT	=	Positron emission tomography–computed tomography (tomografie prin emisie de pozitroni – tomografie computerizată)
58. PDGFRA	=	Platelet derived growth factor receptor alpha (receptorul alfa al factorului de creștere derivat din trombocite)
59. PDGFRB	=	Platelet derived growth factor receptor betha (receptorul betha al factorului de creștere derivat din trombocite)
60. PKC- Θ	=	Proteinkinaza C - Θ
61. PCT	=	Polichimioterapie
62. PFS	=	Progression-free survival (Supraviețuire fără progresia bolii)
63. RECIST	=	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Criterii de răspuns la tratament în tumorile solide)
64. RFA	=	Radiofrequency ablation (Ablația prin radiofrecvență)
65. RFS	=	Relapse-free survival (Supraviețuire fără recidiva bolii)
66. RMN	=	Rezonanță Magnetică Nucleară
67. RT	=	Radioterapie
68. RT-PCR	=	Reverse transcription polymerase chain reaction
69. SEER	=	National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results
70. SD	=	Standard Definition (Definiție Standard)
71. SET	=	Subepithelial Tumors (Tumori Subepiteliale)
72. SDH	=	Succinat Dehidrogenaza
73. SMA	=	Smooth Muscle Actin (Actina)
74. SMT	=	Submucosal tumors (Tumori subepiteliale)
75. STER	=	Submucosal tunneling endoscopic resection (Rezecție endoscopică prin tunelizare submucoasă)
76. colab.	=	colaboratorii
77. TK	=	Tyrosine-Kinază
78. TKI	=	Inhibitor de Tyrosine-Kinază
79. TNM	=	Tumor/node/metastasis (tumoră/noduli limfatici/metastaze)

INTRODUCERE

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori subepiteliale maligne (SET) ale tractului gastrointestinal cel mai frecvent întâlnite în practica zilnică, reprezentând 80% din totalul tumorilor subepiteliale și între 0,5 și 3% din totalul tumorilor gastrointestinale (1-4). Acestea au fost recunoscute drept tumori distincte din punct de vedere biologic, diferite de cele dezvoltate din celulele musculare netede sau cele provenite din creasta neurală, termenul de tumori gastrointestinale stromale (GIST) fiind propus de Mazur și Clark în 1983 (5). Constatarea conform căreia celulele tumorale prezintă expresia membranară a CD34 ca și celula interstițială Cajal (celulă pacemaker cu rol de coordonare a motilității intestinale) a condus la ipoteza originii GIST din celula Cajal sau dintr-un precursor al acesteia (6).

Hirota și colab. în 1998 au făcut un pas important în cercetarea biologiei GIST, raportând pentru prima dată *mutații activatoare la nivelul protooncogenei KIT situată la nivelul brațului lung al cromozomului 4, mutații care joacă un rol central în patogeneză* (7). Identificarea mutațiilor cel mai frecvent la nivelul exonului 11 și mai puțin la nivelul exonilor 9, 13 și 17, mutații care codifică c-KIT în majoritatea tumorilor GIST a determinat o mai bună înțelegere a mecanismului oncogenic (8-11).

În afară de CD117 (KIT), tumorile stromale gastrointestinale exprimă și CD34 pe suprafața lor (12), dar și alți markeri tumorali mai nou descoperiți cum ar fi Ki67 sau DOG1, markeri membranari care ar putea fi utilizați în aprecierea evoluției și prognosticului. Aceștia din urmă au fost deja introduși în clasificările de risc, dar nu sunt utilizați încă pe scară largă datorită faptului că analizele genetice nu se efectuează de rutină. În cele din urmă, GIST sunt definite ca tumori mezenchimale polimorfe ale tractului GI care exprimă proteina KIT (CD117) și adesea și CD34 la examenul imunohistochimic, dar există și un procent de aproximativ 5% din GIST-uri care sunt negative pentru CD117. Acestea prezintă în proporție de 30% mutații PDGFRA și mai mult de jumătate au mutații KIT, dar examenul imunohistochimic este negativ sau incert pentru CD117.

În ultimii 20 ani, după definirea GIST drept entitate nosologică aparte, numeroase studii au avut drept scop aprecierea incidenței acestor tumori în populația generală, dar valorile raportate au o plajă largă de distribuție datorită diferențelor de raportare și a tumorilor GIST de mici dimensiuni diagnosticate incidental, care sunt incluse variabil în raportări. *Incidența GIST variază în medie între 10-15 cazuri/milion/an* conform ghidurilor europene de practică - 10 cazuri/milion/an după ESMO-EURACAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP 2018 (13) și 15 cazuri/milion/an conform UK CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE

MANAGEMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS (GIST) 2017 (14), cu o vârstă medie de diagnostic între 60-65 ani (13, 14).

Peste 90% din GIST-uri apar la adulți cu vârsta peste 40 de ani, cu o vârstă medie cuprinsă între 60-65 ani. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de GIST la toate vârstele, inclusiv la copii. Incidența nu diferă în funcție de sex, deși sunt studii care raportează o ușoară prevalență a bărbaților (15-17).

Tumorile stromale gastrointestinale pot fi localizate oriunde în peretele viscerelor cavitare, de la esofag la anus și anume 40-70% dintre acestea se dezvoltă la nivelul stomacului, 20-40% la nivelul intestinului subțire, 5% la nivelul duodenului, 5-15% la nivelul colonului și rectului și în puține cazuri au fost descrise la nivelul esofagului, apendicului și vezicii biliare (18-20). Rareori au fost raportate tumori de tip GIST care se pot dezvolta în mezenterul adiacent, epiploon, retroperitoneu și extrem de rar în plămâni și organele genitale la femeie, acestea fiind denumite extragastrointestinal GIST – EGIST (20, 21). GIST-urile descoperite la nivelul organelor parenchimatoase – ficat, pancreas, prostată – sunt considerate metastatice prin extensie directă de la tumori gastrice și duodenale sau rectale (20, 22).

Tumorile gastrointestinale stromale sunt de obicei sporadice, doar un procent mai mic de 5% din GIST-uri sunt asociate cu următoarele sindroame tumorale, frecvența acestora fiind prezentată în ordine descrescătoare:

- Boala Recklinghausen (Neurofibromatoza tip 1 - NF1);
- Triada Carney și Sindromul Carney – Stratakis;
- Sindroamele familiale GIST.

În afara sindroamelor familiale, GIST se pot asocia cu alte multiple tipuri de neoplazii (cancerul gastric și de colon, limfomul și leucemia, carcinoamele ginecologice, de sân, prostată, pancreas, plămân, ficat, rinichi, carcinoid al pancreasului și stomacului, precum și alte sarcoame), pacienții cu GIST având o prevalență crescută de cancere adiționale cu 44% înainte de GIST și cu 66% după diagnosticul GIST comparativ cu populația generală (23).

Simptomatologia GIST este dependentă atât de localizare cât și de dimensiunile tumorii care pot varia între 2 și 40 cm. sau de ritmul de creștere tumoral. Cele mai frecvente semne și simptome din GIST sunt *hemoragia gastrointestinală* fie exteriorizată prin hematemeză sau melenă, fie ocultă manifestată prin anemie, *disconfortul abdominal* și *masa tumorală palpabilă*, unii pacienți putând acuza și anorexia sau sațietatea precoce. Tumorile GIST de mici dimensiuni sunt frecvent diagnosticate întâmplător prin laparotomie sau laparoscopie efectuate pentru alte afecțiuni abdominale sau într-un procent de aproximativ 9% sunt identificate la autopsie (24).

Aproximativ 10% până la 30% din GIST-uri au o evoluție clinică malignă (25, 26), dar s-a raportat că nu numai tumorile voluminoase cu un indice mitotic mare prezintă evoluție malignă, dar și tumorile mici cu un indice mitotic scăzut pot avea uneori evoluție

infaustă cu malignizare și metastazare. Așadar, se consideră că toate tumorile GIST au potențial malign, acestea ne mai fiind clasificate drept benigne sau maligne, dar sunt mai degrabă stratificate prin riscul de malignizare: foarte scăzut, scăzut, intermediar sau ridicat. Factorii de prognostic cei mai importanți în aprecierea riscului de recidivă locală și metastazare sunt dimensiunea tumorii și indicele mitotic (nr. mitoze / 50 HPF), dar mai sunt utilizați și alții precum localizarea tumorii sau ruptura tumorală, efracția tumorii fiind considerată de unii autori drept factor de risc independent (25).

Metastazarea se produce pe cale sanguină sau prin contiguitate, sediul cel mai i frecvent fiind ficatul, dar sunt descrise și metastazele peritoneale (27) sau în alte organe precum plămân, ovar, oase, creier și țesuturi moi, diseminări ce apar în stadiile avansate de boală (28, 29), dar spre deosebire de adenocarcinoame, metastazele ganglionare sunt mult mai rare.

Diagnosticul de certitudine în GIST este realizat de analiza imunohistochimică, care trebuie să includă evaluarea KIT (CD117), CD34, și/sau DOG 1 (Chloride channel protein denominated - Discovered on GIST – 1) (11, 30), dar trebuie precizat că este mai dificil să se obțină un diagnostic histologic concludent în cazul unei tumori subepiteliale (SET) decât pentru cancerule epiteliale gastrointestinale, deoarece GIST-urile sunt acoperite de mucoasă normală. Deși testele imagistice inclusiv Echoendoscopia (EUS) și Tomografia Computerizată (CT) sunt utile pentru diagnosticul diferențial în SET, aceste tehnici nu sunt în măsură să furnizeze un diagnostic concludent, pentru diagnosticul de certitudine fiind necesară puncția aspirativă cu ac fin ghidată prin echoendoscopie (EUS-FNA). În prezent, EUS-FNA este cea mai exactă, sigură și fiabilă metodă de a obține material tumoral pentru testarea imunohistochimică și pentru a asigura un diagnostic de certitudine în tumorile subepiteliale (30, 31), utilizarea agresivă a EUS și EUS-FNA pentru diagnosticul de certitudine fiind cheia facilitării intervenției chirurgicale precoce (31, 32). Dimpotrivă alți autori consideră că biopsia preoperatorie endoscopică nu este recomandată decât în cazul prezenței metastazelor și a indicației de terapie preoperatorie neoadjuvantă, dar atunci când există indicație EUS-FNA este preferată față de biopsia percutană datorită riscului de sângerare sau însămânțare peritoneală a celei de a doua metode (33, 34).

Rezecția chirurgicală este tratamentul de primă alegere în GIST-urile localizate mai mari de 2 cm. (30). În ciuda rezecției chirurgicale complete – R0, recidiva locală postoperatorie apare la cel puțin jumătate dintre pacienți (4, 35). Deși introducerea în practică TKI (Inhibitori de tirozin-kinază) în boala avansată local sau metastatică a îmbunătățit semnificativ prognosticul, rezecția chirurgicală cu margini de rezecție negative este singura care promite vindecarea permanentă (30, 36). Rezecția tumorilor GIST se poate realiza prin abord endoscopic, clasic, laparoscopic, laparoscopic asistat manual, robotic sau o combinație a acestor tehnici, aplicarea acestor tehnici poate varia larg în funcție de dimensiunea și localizarea tumorii sau prezența invaziei locale.

Terapia sistemică țintită monogenică cu "molecule inteligente" a pornit de la observația conform căreia majoritatea neoplasmelor sunt rezultatul unui cumul de factori determinanți și favorizanți, în timp ce tumorile stromale gastrointestinale sunt consecința unui singur factor determinant și anume o mutație activatoare la nivelul protooncogenei c-KIT; mutație care determină activarea tirozin-kinazei prin multiple căi patogene (24). În consecință, la începutul anului 2000 începe studiul clinic pentru IMATINIB – un inhibitor al tirozin-kinazei transmembranare care determină blocarea căii de semnalizare prin c-KIT, acesta acționând drept inhibitor competitiv al ATP-ului la "situsul" de fixare al tirozin-kinazei a receptorului KIT (24). Supraviețuirea medie observată în aceste trialuri clinice a fost de 55-57 luni comparativ cu 9 luni în lipsa tratamentului, terapia monogenică fiind inițial administrată doar la pacienții cu boală avansată local sau metastatică pentru o perioadă nedeterminată.

Datorită eșecului IMATINIB în boala metastatică, manifestat fie prin lipsa de răspuns, fie prin instalarea rezistenței după o perioadă de tratament, au fost studiate și introduse în practică SUNITINIB (SUTENT) și REGORAFENIB (STIVARGA), terapii de linia a doua și respectiv a treia (37, 38).

În ultimii ani s-a introdus terapia adjuvantă cu IMATINIB pentru pacienții la care s-a realizat rezecția chirurgicală completă, dar care prezintă risc semnificativ de recădere (risc determinat conform criteriilor de stratificare a riscului prezentate mai sus), tratamentul standard pentru acești pacienți fiind de 3 ani (13), mai recent se propune chiar continuarea administrării până la 5 ani, propunerea fiind încă subiect de controverse.

Mai recent, încercarea de a elucida rezistența la TKI sau patogeneza GIST-urilor de tip "sălbatic" (wild type) – GIST-uri fără mutații c-KIT – a condus la identificarea unor mecanisme moleculare alternative pentru patogeneza GIST. Acestea sunt legate de deficiențe în complexul succinat dehidrogenază, alterări ale genei NF1 în legătură cu tumorile asociate cu Neurofibromatoza tip 1 și activarea mutațională a oncogenei BRAF în cazuri foarte rare, toate acestea constituindu-se în subiecte de cercetare pentru descoperirea altor tipuri de terapii pentru tumorile avansate locoregional sau metastatice care fie nu răspund la tratamentul cu TKI, fie dezvoltă rezistență ulterioară.

În timp ce istoria naturală a GIST după tratamentul cu IMATINIB este relativ bine-cunoscută din numeroase studii efectuate în țările dezvoltate, în țara noastră au fost publicate relativ puține studii în acest sens. Această teză încearcă să ofere o imagine de ansamblu privind histogeneza, patogeneza moleculară, date demografice ale pacienților diagnosticați cu GIST precum vârsta medie sau GIST la pacienții tineri și asocierea cu sindroamele tumorale, tabloul clinic, diagnosticul clinic și paraclinic, procedeele chirurgicale și non-chirurgicale de gestionare a GIST precum și supraviețuirea și factorii care o influențează.

Fiind o patologie rară, studiile efectuate în țară au fost realizate pe loturi relativ mici și, în general, au analizat experiența unui singur centru medical.

Capitolul 7. MATERIAL ȘI METODĂ

7.1. OBIECTIVELE ȘI DIRECȚIILE DE CERCETARE ALE STUDIULUI DOCTORAL

Datorită faptului că tumorile stromale gastrointestinale (GIST) au fost definite drept entitate nosologică de abia la începutul mileniului, diagnosticul exact al acestora având o istorie relativ scurtă, atât în România cât și pe plan internațional, încă se derulează studii care au drept scop stabilirea incidenței sau studierea evoluției bolii. Acest fapt este cu atât mai dificil cu cât GIST-urile se prezintă, din punct de vedere clinic, sub o multitudine de forme, putându-se dezvolta de la nivelul esofagului până la anus și uneori extragastrointestinal (EGIST), iar din punct de vedere oncologic variază de la un mic nodul tumoral inofensiv la un sarcom metastazant cu potențial vital.

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST), curând după ce s-a dovedit că principalul mecanism implicat în etiopatogenia acestora este o mutație KIT sau PDGFR, au devenit primele ținte ale terapiei cu inhibitori de tirozin-kinază (TKI), fiind primele tumori solide tratate cu IMATINIB. Aplicarea cercetării biomoleculare în practica medicală și alăturarea datelor moleculare la cele clinice și morfologice au condus la un real succes în tratamentul GIST, TKI îmbunătățind semnificativ prognosticul pacienților cu boală avansată local sau metastatică și ulterior fiind utilizați și la pacienții cu boală localizată, dar cu risc mediu sau mare de recidivă și/sau metastazare.

Mai recent, au fost descoperite și alte mecanisme alternative implicate în patogeneza, cum ar fi deficiențe în complexul succinat dehidrogenază, modificările genetice din cadrul Bolii Recklinghausen (Neurofibromatoza tip 1 - NF1) sau, în cazuri foarte rare, mutații activatoare ale oncogenei BRAF, mecanisme care ar putea explica rezistența unora dintre tumorile GIST la tratamentul cu TKI, numeroase studii internaționale în curs încercând să clarifice aceste aspecte.

În România nu există un registru care să centralizeze datele pacienților cu GIST și prin urmare încă nu avem informații exacte despre: incidența bolii în populația românească; date demografice ale pacienților diagnosticați cu GIST precum vârsta medie sau GIST la pacienții tineri și asocierea cu sindroamele tumorale; tipul și amploarea intervenției chirurgicale practicate și impactul asupra evoluției bolii; proporția pacienților care primește terapie cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) și deci proporția cazurilor diagnosticate în stadii avansate; date despre prognostic și supraviețuire.

Fiind o patologie rară, studiile efectuate în țară au fost realizate pe loturi relativ mici și, în general, au analizat experiența unui singur centru medical.

Lucrarea de față, **ALGORITMI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE (GIST)**, își propune să-și aducă contribuția la elucidarea unora dintre aceste aspecte, motiv pentru care au fost stabilite mai multe direcții de cercetare și anume:

1. Deși selecția pacienților care alcătuiesc lotul de studiu s-a făcut plecând de la diagnosticul de certitudine și anume examenul histopatologic și imunohistochimic, revizuirea simptomatologiei și a investigațiilor paraclinice are drept scop încercarea de a standardiza, pe cât posibil, diagnosticul și crearea unui algoritm de diagnostic care să fie relativ simplu și precis și să aibă aplicabilitate efectivă la realitatea medicală românească. Tot aici trebuie amintită provocarea reprezentată de tumorile GIST cu markeri imunohistochimici negativi și GIST-urile fără mutații KIT – tipul "sălbatic" ("wild type") și importanța diagnosticului corect, deoarece și aceste tipuri de tumori stromale gastrointestinale pot beneficia de tratamentul cu TKI.
2. O altă direcție de cercetare se referă la tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale și, chirurg fiind, îmi propun analiza riguroasă a tipurilor de intervenții chirurgicale practicate în funcție de localizarea și extensia tumorilor, determinarea volumului optim al rezecțiilor chirurgicale, dar și impactul acestora asupra evoluției ulterioare a bolii. De asemenea, tratamentul adjuvant cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI), tratament care a dovedit deja că îmbunătățește semnificativ prognosticul pacienților cu boală avansată local sau metastatică, este obiectul studiului deoarece durata terapiei este încă subiect de controverse. Ca și în cazul diagnosticului, crearea unui algoritm fiabil de tratament face obiectul acestei cercetări.
3. Ultima direcție de cercetare, dar probabil cea cu cele mai multe provocări, vizează analiza evoluției (supraviețuirea fără recidivă sau supraviețuirea fără progresie) și a supraviețuirii globale în încercarea de a stabili corelații între acestea și factorii de risc implicați în prognostic cum ar fi: localizarea și dimensiunea tumorii primare, indicele mitotic, prezența sau absența necrozei tumorale sau a degenerescenței chistice, ruptura tumorală, etc.

Pentru realizarea acestor deziderate lotul de studiu a fost realizat prin cumularea experienței a trei clinici universitare de chirurgie din cadrul următoarelor instituții spitalicești din București – Spitalul Clinic Dr. Ioan Cantacuzino, Spitalul Clinic CF1 Witing și Spitalul Clinic Sfânta Maria, datele fiind colectate inițial din registrele și bazele de date ale Laboratoarelor de Anatomie Patologică din cele trei spitale deoarece criteriul principal de includere a pacienților în lot a fost confirmarea diagnosticului de tumoră stromală gastrointestinală sau extragastrointestinală prin examenul histopatologic și imunohistochimic al pieselor de rezecție chirurgicală. Lotul astfel constituit este format din 74 pacienți diagnosticați cu tumori GIST situate la nivelul tractului gastrointestinal de la esofag la anus, dar și extragastrointestinal. Pasul următor a constat în adunarea informațiilor din foile de observație clinică de Chirurgie Generală, toți pacienții fiind

supuși intervenției chirurgicale și, acolo unde a fost posibil, colectarea informațiilor despre evoluția bolii, atât pentru pacienții la care s-a administrat tratament adjuvant cu TKI (Inhibitori de tirozin-kinază) cât și pentru cei care nu au primit terapie postoperatorie.

Studiul realizat este un studiu controlat, analitic și, după cum a fost deja prezentat, multicentric, având două componente: o componentă de analiză retrospectivă pe 8 ani, perioada analizată fiind cuprinsă între anii 2008-2015, metoda de studiu presupunând analiza informațiilor cuprinse în foile de observație clinică și o componentă prospectivă, desfășurată pe o perioadă de 3 ani (2016-2018) - pacienții selecționați astfel fiind diagnosticați și tratați în timpul studiului, dar datorită perioadei postoperatorii mai scurte datele de prognostic și supraviețuire au fost înregistrate pentru o perioadă limitată de timp.

7.2. METODOLOGIA DE CERCETARE

Datorită faptului că tumorile stromale gastrointestinale GIST sunt o patologie rară și pentru a include în cercetare un număr de pacienți astfel încât rezultatele să fie semnificative din punct de vedere statistic, lotul de studiu a fost realizat prin cumulara experienței a trei clinici universitare de chirurgie din cadrul următoarelor instituții spitalicești din București – Spitalul Clinic Dr. Ioan Cantacuzino, Spitalul Clinic Sfânta Maria și Spitalul Clinic CF1 Witing, datele fiind colectate inițial din registrele și bazele de date ale Laboratoarelor de Anatomie Patologică din cele trei spitale deoarece criteriul principal de includere a pacienților în lot a fost confirmarea diagnosticului de tumoră stromală gastrointestinală sau extragastrointestinală prin examenul histopatologic și imunohistochimic al pieselor de rezecție chirurgicală sau biopsie. Lotul astfel constituit este format din 74 pacienți diagnosticați cu tumori GIST situate la nivelul tractului gastrointestinal de la esofag la anus, dar și extragastrointestinal. Pasul următor a constat în adunarea informațiilor din foile de observație clinică de Chirurgie Generală, toți pacienții fiind supuși intervenției chirurgicale și, acolo unde a fost posibil, colectarea informațiilor despre evoluția bolii timp de 3 sau 5 ani postoperator, atât pentru pacienții la care s-a administrat tratament adjuvant cu TKI (Inhibitori de tirozin-kinază) cât și pentru cei care nu au primit terapie postoperatorie.

7.2.1. Tipul studiului doctoral

Studiul realizat este un studiu controlat, analitic și, după cum a fost deja prezentat, multicentric, având două componente:

- o componentă de analiză retrospectivă pe 8 ani, perioada analizată fiind cuprinsă între anii 2008-2015, metoda de studiu presupunând analiza informațiilor cuprinse în foile de observație clinică;
- o componentă prospectivă, pe o perioadă de 3 ani (2016-2018) - pacienții selecționați astfel fiind diagnosticați și tratați în timpul studiului, dar datorită perioadei postoperatorii mai scurte datele de prognostic și supraviețuire au fost înregistrate pe perioade limitate de timp.

7.2.2. Criteriile de includere în studiu

Principalul criteriu de includere a pacienților în studiu a fost diagnosticul pozitiv de tumoră stromală gastrointestinală (GIST) sau extragastrointestinală (EGIST), datele fiind colectate din registrele Laboratoarelor de Anatomie Patologică ale centrelor implicate în studiu. Diagnosticul inițial s-a realizat prin examenul la parafină care a pus în evidență structura de tumoră mezenchimală cu cele 3 tipuri histologice cunoscute:

- tipul cu celule fusiforme ("spindle cell");
- tipul cu celule epitelioide;
- tipul mixt.

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine, examenul la parafină a fost urmat de examenul imunohistochimic, efectuat cu ajutorul lamelor pretratate, examen care s-a axat pe următorii markerii tumorali:

- | | |
|----------------|-------------------|
| – KIT (CD117); | – Proteina S-100; |
| – CD34; | – SMA; |
| – DOG1; | – Desmină; |
| – PDGFRA; | – Ki67; |

Utilizând algoritmul de mai jos pentru a defini tumorile ca fiind GIST și astfel realizându-se selecția cazurilor, în studiu au fost incluse următoarele categorii de pacienți:

- Pacienți cu boală localizată gastrointestinală sau extragastrointestinală, diagnosticați clinic și paraclinic preoperator, pacienți la care s-a practicat intervenția chirurgicală de rezecție;
- Pacienți cu boală localizată, descoperită întâmplător în timpul unei alte intervenții chirurgicale;
- Pacienți cu boală localizată, descoperită întâmplător în timpul unei investigații imagistice pentru alte afecțiuni și care apoi au fost supuși operației pentru GIST;
- Pacienți cu boală avansată local, operabili;
- Pacienți cu boală avansată local, inoperabili, dar la care s-a practicat laparotomie sau laparoscopie exploratorie și biopsie;

- Pacienți cu boală metastatică, la care intervenția chirurgicală a extirpat atât tumora primară cât și metastazele (diagnosticate pre sau intraoperator);
- Pacienți cu boală metastatică, la care metastazele sau/și tumora primară nu au putut fi rezecate;

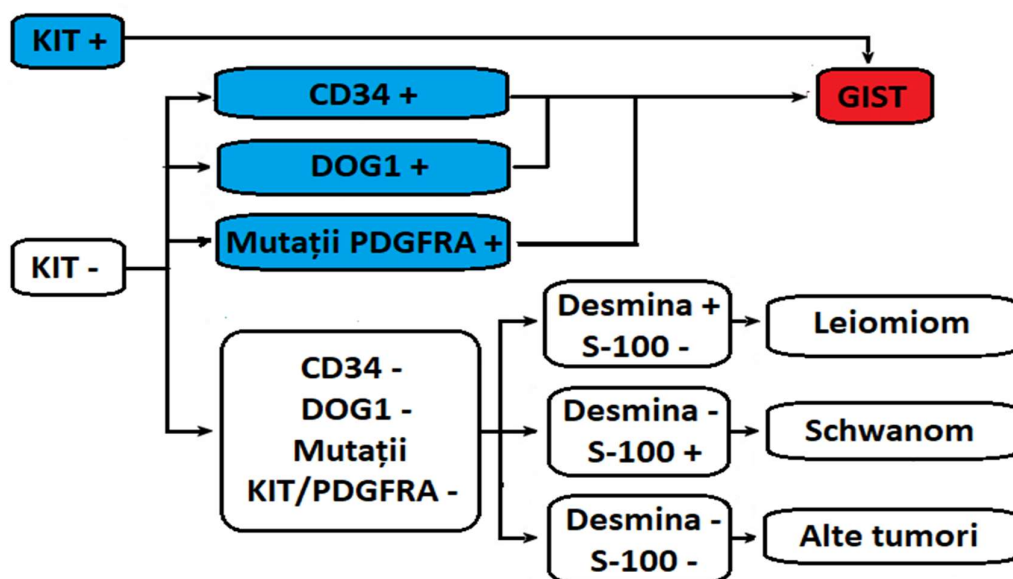


Figura 7.1 – Algoritmul de diagnostic imunohistochimic utilizat pentru selecția pacienților cu tumori GIST sau EGIST incluși în studiu

Precizăm, de asemenea, că toți pacienții au fost operați și nici unul dintre pacienții din studiu nu a primit terapie neoadjuvantă (preoperatorie) cu (TKI), terapie recomandată în studii internaționale pentru pacienții cu boală avansată local, diagnosticată prin puncție-biopsie, în încercarea de a reduce stadiul tumoral sau de a evita intervențiile chirurgicale mutilante sau cu morbiditate foarte importantă.

.

CAPITOLUL 8. REZULTATELE STUDIULUI DOCTORAL

În acest capitol vom prezenta analiza statistică univariată a lotului studiat și corelații cu relevanță statistică, capitolele de DISCUȚII și CONCLUZII urmând a cuprinde analize multivariate, algoritmi creați pentru diagnostic și tratament, precum și analiza factorilor care afectează prognosticul.

8.1. DATE EPIDEMIOLOGICE

În lot au fost incluși între 2 și 11 pacienți în fiecare an, cu o medie de 7 pacienți/an. În acest context trebuie remarcat că numărul tumorilor diagnosticate prin examen histopatologic drept GIST a fost semnificativ mai mare, dar un criteriu important de excludere a fost lipsa confirmării diagnosticului prin examenul imunohistochimic, drept urmare pacienții la care nu s-au găsit rezultatele testărilor de imunohistochimie nu au putut participa la studiu. Acest lucru se datorează și faptului că nici un serviciu de Anatomie Patologică din cele trei centre participante la studiu nu efectuează examenele IHC, acestea fiind realizate în laboratoare din alte unități medicale.

O altă constatare se referă la creșterea numărului de pacienți diagnosticați în ultimii ani față de anii de început ai studiului – 2 pacienți diagnosticați în 2008 față de 11 pacienți diagnosticați în 2017 și 10 pacienți până în Septembrie 2018, dată la care s-a încheiat construirea bazei de date, aceasta datorându-se probabil atât îmbunătățirii metodelor de diagnostic și, cu siguranță, creșterii accesibilității testelor de imunohistochimie.

Din totalul de 74 de pacienți diagnosticați cu GIST, 34 au fost bărbați (45,95%) și 40 au fost femei (54,05%) ($p < 0,0001$), raportul B:F fiind de 1:1,18.

Vârsta la diagnostic variază în limite largi, fiind cuprinsă între 21 ani și 84 ani, palierul de vârstă este de 63 ani.

Vârsta medie de diagnostic este de 58,3 ani, dar putem remarca o incidență semnificativ mai mare la femei înainte de 50 ani (17,50% din totalul GIST-urilor diagnosticate la femei comparativ cu doar 8,82% la bărbați) și creșterea incidenței la bărbații trecuți de 60 ani (55,88% din totalul GIST-urilor diagnosticate la bărbați comparativ cu doar 37,50% la femei).

O altă observație este preponderența feminină la vârste tinere, aspect ce va trebui elucidat în cercetările ulterioare efectuate pe eșantioane din ce în ce mai mari, pe măsură ce datele se acumulează. *Incidența maximă este observată în decadele 6 și 7 de viață pentru ambele sexe*, constatare conformă cu literatura de specialitate.

Un număr de 46 de pacienți provin din mediu urban, reprezentând 62,16% din total, un procent mai mic, respectiv 37,84%, revenind mediului rural, explicația pentru

această diferență regăsindu-se probabil în adresabilitatea și accesul la serviciile medicale mai reduse în mediul rural.

8.2. ANTECEDENTELE PACIENȚILOR CU GIST

Nici unul dintre pacienți nu a prezentat *antecedente heredocolaterale* de tumori stromale gastrointestinale, dar trebuie avut în vedere faptul că examenul imunohistochimic se practică în țara noastră doar după anul 2000 (efectuarea cu consecvență a examinării IHC am remarcat-o însă doar după 2010), anterior acestuia GIST-urile fiind diagnosticate drept alte neoplazii extraepiteliale ale tractului gastrointestinal. De asemenea analiza mutațională la nivelul genelor KIT sau PDGFRA nu a fost realizată la nici unul dintre pacienții incluși în studiu, astfel că mutațiile genetice ereditare rămân încă de studiat pentru populația autohtonă.

În ceea ce privește *antecedentele personale patologice*, asocierea GIST cu alte neoplazii a fost raportată la 7 pacienți (9,45% din cazuri), majoritatea fiind cancere ale aparatului digestiv:

- Neoplasm gastric – 2 pacienți;
- Neoplasm esofagian – 1 pacient;
- Neoplasm pancreatic – 1 pacient;
- Neoplasm de prostată – 1 pacient;
- Neoplasm de col uterin – 1 pacientă;
- Neoplasm de sân – 1 pacientă.

În ceea ce privește alte comorbiditățile întâlnite la pacienții din lotul de studiu, cele mai frecvente au fost afecțiunile cardiovasculare prezente în 27 de cazuri (36,48%) și cele metabolice, respectiv Diabetul zaharat care reprezintă patologie asociată la 12 pacienți, respectiv 16,21%.

8.3. DIAGNOSTICUL CLINIC

Datorită localizării de-a lungul întregului tub digestiv, simptomatologia tumorilor stromale gastrointestinale este nespecifică, semnele și simptomele fiind foarte variate sau chiar lipsind cu desăvârșire. Toate tumorile de mici dimensiuni (< 2 cm.) au fost asimptomatice, 11 dintre acestea (14,86%) fiind depistate întâmplător în cursul unor intervenții chirurgicale sau în cursul unor investigații imagistice pentru altă patologie:

- în cursul intervențiilor chirurgicale pentru patologie benignă – 4 cazuri (5,40%) și anume 3 pacienți la care s-a intervenit laparoscopic pentru colecistectomie au fost diagnosticați cu GIST-uri gastrice situate pe fața anterioară gastrică, atât la nivelul micii curburii, cât și la nivelul marii curburii, în timp ce 1 pacient a fost

diagnosticat cu GIST jejunal în timpul unei intervenții chirurgicale pe cale clasică pentru Eventrație mediană postoperatorie;

- 4 pacienți (5,40%) au fost operați pentru alte patologii maligne, tumorile stromale gastrointestinale fiind diagnosticate întâmplător intraoperator sau în cursul examenului anatomo-patologic al pieselor de rezecție – 1 pacient cu Neoplasm esofagian, 2 pacienți cu Neoplasm gastric și 1 pacient cu Neoplasm pancreatic;
- 3 pacienți (4,05%) au fost diagnosticați întâmplător în timpul unor examene paraclinice – 2 pacienți în cursul endoscopiei digestive superioare și un altul în cadrul Computer Tomografiei abdominale, ambele investigații fiind efectuate pentru alte suferințe asociate.

Simptomatologia cea mai frecventă constatată la pacienții din cadrul grupului de studiu a fost cea nespecifică, pe primul loc fiind disconfortul sau dureri abdominale prezente într-un procent de 77,02% (57 pacienți), urmate de tulburările dispeptice prezente la 26 pacienți (35,13%) și scăderea ponderală consemnată la 17 pacienți (22,97%). Scăderea ponderală înregistrată a constat într-o pierdere în greutate în medie cu $7,2 \pm 0,8$ kg. (de la 4 până la 18 kg.) într-o perioadă medie de $6,5 \pm 0,8$ luni (de la o lună până la 12 luni), aceasta fiind caracteristică bolii avansate.

Dintre semnele clinice specifice au fost consemnate cu o frecvență relativ mare hemoragia digestivă exteriorizată prin hematemeză și/sau melenă, apărută la 18 pacienți (24,32%), un număr de 10 pacienți (13,51%) prezentând hemoragii oculte manifestate prin anemie cu/fără manifestări clinice. Un procent de 37,83% (n=28) dintre pacienți au avut la diagnostic anemie în diferite grade, așa cum reiese și din Graficul 8.5.

De asemenea putem remarca prezența unor teste de hemoragie ocultă în scaun pozitive și în absența anemiei, mecanismele de reglare ale homeostaziei sangvine reușind să mențină valori normale ale hemoglobinei serice, situație întâlnită la 7 pacienți din totalul de 74 de pacienți care alcătuiesc lotul de studiu (9,45%).

Tumorile obstructive, deși într-un procent relativ mic – 14,86% (11 pacienți), s-au manifestat printr-o simptomatologie zgomotoasă:

- Disfagia a fost prezentă la 4 bolnavi și anume la toți cei 3 pacienții cu GIST esofagian și într-un caz de GIST gastric dezvoltat imediat subcardial, pe mica curbura;
- Ocluzia intestinală cu tot cortegiul de semne și simptome a fost modalitatea de debut în cazul a 3 pacienți cu GIST de intestin subțire și a unui pacient cu GIST de unghi duodenojejunal Treitz;
- Icterul obstructiv a fost complicația care a determinat diagnosticul și intervenția chirurgicală într-un caz de tumoră duodenală (GIST cu creștere retroduodenală) pentru care s-a practicat Duodenopancreatectomie cefalică.

8.4. DIAGNOSTICUL PARACLINIC

8.4.1. Echografia abdominală

Echografia abdominală este metoda de investigație imagistică cea mai rapidă, neinvazivă, ușor repetabilă și ieftină, astfel că a fost efectuată la toți pacienții cu boală primară, boala secundară fiind monitorizată prin examene CT repetate la intervale regulate, conform protocolului oncologic. Precizăm de asemenea că uneori examenul echografic a fost realizat chiar înaintea internării, la debutul suferinței, iar în alte cazuri a fost indicat pentru altă patologie sau pentru aprecierea extensiei tumorii diagnosticate cel mai adesea endoscopic.

Sensibilitatea echografiei transabdominale în diagnosticul GIST depinde în primul rând de dimensiunea tumorii, studiul de față dovedind că examenul echografic a descris tumori cu diametrul maxim mai mare de 3 cm., oferind date despre localizare, dimensiuni, structură și în unele cazuri relația cu un viscer cavitat. Din totalul de 74 pacienți care alcătuiesc lotul de studiu, la 46 de pacienți formațiunile tumorale au fost descrise echografic, reprezentând 62,16% din total.

Tumoriile GIST apar ca mase tumorale solide, hipoechogene, extraluminale, în general bine delimitate, având structură omogenă în 14 cazuri (reprezentând 30,43% din totalul tumorilor diagnosticate echografic) sau structură heterogenă, prezentând o zonă centrală de echogenitate scăzută sau multiple arii hipoechogene sau anechogene neregulate corespunzând zonelor de necroză, hemoragie și degenerescență chistică, situație întâlnită în celelalte 32 de cazuri (69,56%).

Uneori GIST-urile pot fi descrise echografic ca având structură chistică – chist multilocular cu pereți groși și septuri interne, aspect remarcat într-un singur caz din lotul examinat, în timp ce alte 3 tumori au prezentat gaz intratumoral datorită fistulizării în lumenul digestiv.

Metastazele hepatice au fost depistate echografic în 9 cazuri (12,16%), structurile descrise au variat de la leziuni înlocuitoare de spațiu, bine delimitate, de dimensiuni mici, cu structură omogenă până la leziuni de dimensiuni mari, prost delimitate, neomogene, uneori prezentând degenerescență chistică sau necroză centrală.

8.4.2. Investigațiile endoscopice

Investigațiile endoscopice au avut un rol important în diagnostic, limitarea acestora datorându-se faptului că pot fi utilizate doar pentru segmentele periferice ale tractului gastro-intestinal, intestinul subțire nefiind accesibil explorării. La 62 dintre pacienți (83,78%) s-a practicat EDS, rolul acestuia fiind diferit:

- EDS a descris tumora cu dezvoltare extraepitelială la toți cei 3 pacienții cu GIST esofagian și la 36 pacienți cu GIST gastric, reprezentând 85,71% dintre pacienții cu GIST gastric; rezumând putem afirma că aceasta a stabilit diagnosticul pozitiv la 52,70% dintre toți pacienții care alcătuiesc lotul de studiu.
- La ceilalți 23 pacienți (31,08%) la care ESD a fost efectuată, aceasta a jucat un rol important în diagnosticul diferențial, fiind una dintre cele mai utilizate investigații la pacienții cu suferință abdominală.

În relativ puține cazuri – 3 cazuri (4,05%) – tumorile au avut creștere endofitică și au putut fi vizualizate și descrise direct la examenul endoscopic, dar chiar și în aceste cazuri EDS nu a putut diferenția GIST de alte tumori submucoase cum ar fi leiomiomul, leiomiosarcomul, schwanomul. Biopsia mucoasei efectuată pe cale endoscopică are risc de perforație și de obicei nu este utilă pentru diagnosticul histopatologic deoarece mucoasa supraiacentă tumorii este în cele mai multe cazuri intactă.

În celelalte cazuri EDS a pus în evidență fie o compresie extrinsecă, fie ulcerări sau sângerări active ale mucoasei, fenomene datorate unei dezvoltări tumorale intramurală sau exofitică. Ulcerațiile mucoasei și hemoragia digestivă superioară apar în evoluția naturală a tumorilor GIST de dimensiuni relativ mari datorită fenomenelor de compresie cu ischemie consecutivă a mucoasei. Biopsierea mucoasei ulcerate s-a realizat 12 cazuri (16,21%) și a ridicat suspiciunea de GIST doar în 2 cazuri (2,70%).

Există și cazuri în care, deși tumorile au fost vizualizate mai apoi la examenul Computer Tomografic sau intraoperator, nu au fost descrise semne endoscopice ale prezenței acestora, situație întâlnită în 11 cazuri de GIST-uri cu punct de plecare gastric (26,19% din totalul tumorilor GIST cu localizare la nivelul stomacului), marea majoritate fiind tumori cu diametre sub 4 cm., în această categorie au fost incluse și tumorile diagnosticate întâmplător în timpul unor intervenții chirurgicale.

Datorită faptului că GIST-urile sunt tumori mezenchimale cu dezvoltare în stratul muscular, investigația care aduce date mult mai exacte despre topografia și caracterele macroscopice ale acestora este *Echoendoscopia – EUS*, tumorile stromale gastrointestinale putând fi descrise fie ca mase tumorale omogene, hipoechogene, cu margini regulate și dimensiuni mici, fie ca mase tumorale de dimensiuni mari, cu margini neregulate și eventual cu invazia structurilor adiacente.

EUS a fost accesibilă doar pacienților internați și tratați în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Sfânta Maria, prin urmare din totalul de 74 de pacienți doar 8 au beneficiat de această metodă imagistică, în 6 cazuri fiind practică și *Puncția aspirativă cu ac fin ghidată prin echoendoscopie – EUS-FNA*. În toate cele 6 cazuri (14,28% din totalul tumorilor gastrice) diagnosticul histopatologic de GIST a fost confirmat, spre deosebire de biopsiile de mucoasă efectuate prin metoda endoscopică clasică care au fost negative datorită originii extraepiteliale a tumorilor GIST.

O altă investigație endoscopică, dar cu o contribuție mult mai limitată la diagnostic a fost *Endoscopia digestivă inferioară*, aceasta făcând parte din planul de

investigații pentru 27 pacienți, respectiv 36,48% din întregul lot, procent relativ mare datorat simptomatologiei nespecifice prezente deseori în acest tip de patologie. După cum am precizat deja localizările GIST la nivelul segmentelor terminale ale tubului digestiv sunt foarte rare, astfel că examenul colonoscopic a descris singura tumoră rectală din lot și una din cele două tumori de colon, dar biopsiile de mucoasă efectuate au eșuat în stabilirea diagnosticului histopatologic preoperator.

8.4.3. Investigațiile radiologice cu substanță de contrast

Investigațiile radiologice cu substanță de contrast ocupă un rol nesemnificativ în diagnostic, tendința ultimilor ani fiind de a renunța la acestea în favoarea tehnicilor endoscopice care vizualizează direct leziunea și nu prezintă riscul iradierii semnificative din timpul radioscopiei. Tranzitul baritat a fost efectuat la 3 pacienți care prezentau drept leziuni asociate Hernii gastrice transhiatale de dimensiuni diferite, indicația inițială a acestuia fiind mai degrabă de a obține expunerea în poziția Trendelenburg pentru a măsura dimensiunile stomacului herniat. Nu s-a efectuat nici un examen irigografic la pacienții din lot.

8.4.4. Computer Tomografia

Computer tomografia cu substanță de contrast este cea mai importantă metodă imagistică de diagnostic a tumorilor stromale gastrointestinale, având un rol decisiv în aprecierea leziunii inițiale, oferind informații cuprinzătoare despre extensia tumorală locală sau la distanță. La fel de important de precizat este rolul acesteia în urmărirea răspunsului la tratament și monitorizarea pe termen lung, CT-ul cu substanță de contrast fiind investigația imagistică standard datorită disponibilității universale, costurilor reduse și a existenței protocoalelor.

Tumora gastrointestinală primară are aspecte diferite în imaginile CT în funcție de dimensiuni, localizare și agresivitate. GIST-urile sunt tumori foarte vascularizate, fiind de obicei mase tumorale unice cu contur regulat, fără capsulă tumorală, dar invazia tumorală a masei intestinale nu este comună nici chiar în GIST-urile de mari dimensiuni.

- Tumori de mici dimensiuni au aspect de polipi endoluminali sau tumori intramurale omogene atât la examinarea nativă cât și la cea cu substanță de contrast.
- Tumori mai mari de 5 cm. tind să aibă creștere exofitică deplasând organele învecinate și structurile vasculare, au structură neomogenă datorită hemoragiei, necrozei sau degenerescenței hialine și astfel sunt descrise hipodense central și hiperdense în periferie și pot prezenta septuri. Rareori acestea fistulizează în lumen, aspectul CT specific fiind de aer sau substanță de contrast orală observate intratumoral.

În cadrul acestui studiu, CT-ul cu substanță de contrast și reconstrucție 3D a fost practicat la un număr de 58 pacienți din totalul de 74 (reprezentând 78,31%), dintre aceștia la 49 de pacienți a fost pusă în evidență tumora primară. Remarcăm astfel că valoarea diagnostică a celei mai importante investigații imagistice din arsenalul de diagnostic este de 84,48%. Formațiunile tumorale descrise de examenul computer tomografic au avut dimensiuni mai mari de 3-4 cm. și aspect regulat omogen în cazul a 35 pacienți (71,41%), restul de 14 pacienți prezentând tumori de mari dimensiuni, neomogene, cu contur în general neregulat.

11 pacienți (14,86%) au avut deja metastaze la prima prezentare, diseminarea având un pattern vascular, structurile afectate au fost ficatul și peritoneul. Leziunile metastatice au structură similară cu tumora primară, având aspect omogen sau neomogen în funcție de prezența necrozei, hemoragiei sau tendinței de a forma elemente chistice.

8.4.5. Rezonanța magnetică nucleară

Rezonanța magnetică nucleară a fost metoda de investigație imagistică preferată în cazul tumorilor stromale gastrointestinale cu localizare rectală datorită acurateței mai mari în aprecierea extensiei locale, a fost utilizată la bolnavii cu alergii la substanțe iodate și, de asemenea, a fost inclusă în cadrul protocolului de urmărire postoperatorie sau monitorizare a tratamentului cu TKI (Inhibitori de Tyrosine-kinază) mai ales la pacienții care au dezvoltat intoleranță la substanța de contrast, RMN-ul nefiind prima alegere datorită costurilor ridicate și a accesibilității mai reduse.

8.4.6. PET și PET/CT

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET – Positron Emission Tomography) sau PET/CT-ul, de asemenea investigații deosebit de costisitoare, au fost efectuate la 4 pacienți din lotul studiat, dar nu în faza de diagnostic ci pentru evaluarea răspunsului la tratamentul oral cu TKI, cunoscut fiind faptul că acestea sunt valoroase în special pentru monitorizarea tratamentului și urmărire pe termen lung.

8.5. MODALITATEA DE PREZENTARE

Din totalul de 74 pacienți cuprinși în lot, 60 pacienți (81,08%) au fost diagnosticați la prezentare cu boală primară, dintre aceștia 11 (14,86%) având deja metastaze (hepatice sau hepatice și peritoneale), în timp ce 14 pacienți (18,91%) au fost internați pentru boală secundară cu recidivă locală sau/și metastaze.

8.6. LOCALIZAREA GIST

Localizarea tumorii primare cu cel mai mare număr de cazuri a fost stomacul – 42 cazuri (56,75%), urmată de intestinul subțire – 19 cazuri (25,67%), EGIST – 7 cazuri (9,45%), intestin gros – 3 cazuri (4,05%) și esofag – 3 cazuri (4,05%).

În ceea ce privește localizarea gastrică, din totalul de 42 de tumori cele mai multe au fost diagnosticate la nivelul corpului gastric – 33 (80,14%), doar 7 (16,67%) la nivelul antrului și 2 (4,76%) la nivelul fornixului. GIST-urile gastrice dezvoltate corporeal sunt repartizate după cum urmează: 12 – fața anterioară, 3 – fața posterioară, 11 – mica curbura și 7 – marea curbura.

Localizarea la nivelul intestinului subțire a fost identificată în 19 cazuri (25,67% din numărul total de tumori GIST), Graficul 8.12 prezintă repartiția procentuală a sublocalizărilor acestuia, repartiția pe număr de pacienți diagnosticați și tratați cu tumori de intestin subțire fiind următoarea:

- duoden – 6 cazuri;
- jejun – 8 cazuri
- ileon – 5 cazuri.

Intestinul gros a reprezentat o localizare rară, ambele tumori colice fiind diagnosticate la nivelul colonului ascendent, în timp ce rectul a fost sediu tumoral într-un singur caz cu precizarea că tumora a fost situată în imediata vecinătate a orificiului anal extern și a condus la o operație invalidantă și anume Amputația de rect pe cale abdominoperineală.

Tumori stromale gastrointestinale situate extragastrointestinal, care au fost cuprinse în lotul de studiu, sunt în număr de 5, una situată la nivelul bursei omentale, celelalte 4 fiind tumori retroperitoneale. EGIST-urile retroperitoneale s-au dezvoltat în următoarele regiuni:

- în baza mezenterului – 2 cazuri;
- retroduodenal – 1 caz;
- retrocolic drept – 1 caz.

În 2 cazuri originea tumorii primare nu a putut fi stabilită cu certitudine, ambele paciente având boală diseminată cu metastaze hepatice și peritoneale voluminoase, iar investigațiile imagistice preoperatorii și explorarea intraoperatorie nu au putut preciza sediul tumorii primare. Trebuie remarcat, de asemenea, și faptul că una dintre bolnave a dezvoltat și o tumoră ovariană cu aceeași structură histologică, fiind greu de apreciat dacă tumora genitală ar putea fi punctul de plecare al neoplaziei sau doar o metastază peritoneală.

Din totalul de 74 pacienți cuprinși în lotul de studiu, la prima prezentare, un număr de 11 pacienți au fost diagnosticați cu boală primară metastazată cu leziuni secundare (14,86%), localizarea hepatică fiind prezentă la toți, 3 dintre aceștia asociind și metastaze peritoneale (4,05%). Pacienții cu boală secundară metastazată au fost în

număr de 9 (12,16%), localizările predilecte fiind, de asemenea hepatică și peritoneală, la un singur bolnav decelându-se și metastaze pulmonare.

Metastazele hepatice au fost unice sau multiple, diametrul maxim mediu al acestora fiind de $3,26 \pm 1,79$ (95% CI: 1,5-7,5), dar putând ajunge până la dimensiuni impresionante de 25-28 cm. Leziunile hepatice secundare au survenit în evoluția tuturor tipurilor de tumori stromale gastrointestinale, nefiind specifice unei anumite localizări a tumorii primare.

8.7. CARACTERISTICI TUMORALE

8.7.1. Dimensiunile tumorii primare

Dimensiunile tumorii primare au variat într-un interval foarte larg de la 0,7 cm. la 27 cm., cu un diametru maxim mediu pe piesa de rezecție de 8,9 cm., respectiv $10,25 \pm 2,48$ cm (95% CI: 7,47–15,36). Menționez că dimensiunile tumorale medii nu au prezentat diferențe semnificative pentru localizările cele mai frecvente și anume gastrică sau intestinală, în timp ce toate EGIST-urile au agresivitate mare și ajung la dimensiuni importante datorită simptomatologiei nespecifice.

Cel mai mare procent dintre tumori și anume 39,19% este reprezentat de formațiunile tumorale cu dimensiuni cuprinse între 5 și 10 cm. ($n=29$), diametre mai mari de 10 cm. au avut 32,43% dintre GIST-uri ($n=24$), în timp 20,27% dintre tumori au fost încadrate în categoria 2-5 cm. ($n=15$) și un procent de doar 8,11% ($n=6$) au fost diagnosticate și rezecate la dimensiuni mai mici de 2 cm. Graficul 8.14 detaliază repartitia cazurilor în funcție de dimensiunile tumorale, criteriu utilizat în toate clasificările de apreciere a agresivității tumorale și a prognosticului.

8.7.2. Aspectul macroscopic

Din punct de vedere al aspectului macroscopic tumorile stromale gastrointestinale se prezintă cel mai frecvent, conform literaturii de specialitate, sub formă nodulară, celelalte forme de creștere tumorală fiind semnificativ statistic mai puțin frecvente, fapt confirmat și de prezentul studiu.

Forma nodulară a fost modalitatea de dezvoltare a GIST în cazul a 47 de pacienți (63,51%), în comparație cu forma chistică întâlnită la 12 pacienți (16,21%) și mult mai puțin frecvente ca reprezentare formele infiltrativă – $n=7$ (9,46%), polipoidă – $n=6$ (8,11%) și în cazuri foarte rare forma vegetantă – $n=2$ (2,70%).

Forma de creștere tumorală poate fi utilă în aprecierea prognosticului, astfel forma nodulară, mai ales cu dimensiuni mai mici de 5 cm., are un comportament benign

și necesită o rezecție cu limită de siguranță de minim 2cm., pe când celelalte forme și mai ales cea infiltrativă ilustrează comportamentul malign al acestor tumori.

Pe lângă aspectul macroscopic, importanță deosebită, atât pentru manifestarea clinică a GIST-urilor dar și pentru tehnica chirurgicală, o are maniera de creștere. Aproape jumătate dintre tumori s-au dezvoltat predominant transmural $n=35$ (47,30%), o creștere predominant extramurală având 21 de formațiuni tumorale (28,38%), iar restul de 18 (24,32%) au prezentat o dezvoltare intramurală (intraluminală).

8.7.3. Aspectul microscopic

Diagnosticul de GIST se bazează pe examenul histopatologic care recunoaște histologia specifică, dar diagnosticul de certitudine este asigurat de examenul imunohistochimic.

Colorația hematoxilină-eozină din cadrul examinării histologice a pus în evidență toate cele trei **variante morfologice** cunoscute și anume:

- Tipul cu celule fusiforme ("spindle cell") – 47 cazuri (63,51%);
- Tipul cu celule epitelioid - 15 cazuri (20,27%);
- Tipul cu celule mixte – 12 cazuri (16,22%).

Celulele fusiforme au aspect uniform, prezintă nucleee rotunjite sau alungite cu cromatină fină, nucleoli de aspect normal, citoplasmă abundentă roz-pală fibrilară, membranele nu sunt bine individualizate având aspect sincițial și relativ frecvent vacuolizare paranucleară extinsă. Celulele epitelioid sunt poligonale, au nucleee rotunde, situate centra, eozinofilie variabilă și sunt aranjate în cuiburi sau straturi cu stromă interpusă insuficientă.

Putem remarca că datele obținute sunt concordante cu cele din literatura de specialitate, structura histologică cea mai frecvent întâlnită fiind cea cu celule fusiforme (63,51%), urmată de cea cu celule epitelioid (20,27%) și mixte (16,22%), tendință valabilă pentru localizările cele mai frecvente – stomac și intestin subțire. Pentru celelalte localizări crește semnificativ procentul arhitecturii celulare de tip epitelioid și asocierea dintre arhitectura fusiformă și cea epitelioidă (pattern-ul celular mixt).

Tipul histologic cu celule fusiforme se regăsește în procentul cel mai mare la nivelul stomacului (69,04% din totalul tumorilor stromale gastrice) comparativ cu intestinul subțire (57,89%), dar rămâne structura predominantă în toate localizările. Pattern-ul cu celule epitelioid are ponderea cea mai mare la nivelul intestinului subțire (26,31% din totalul tumorilor stromale dezvoltate la nivelul intestinului subțire) comparativ cu stomacul (19,04%), dar aceste constatări nu au fost validate din punct de vedere statistic ($p=0,1987$).

O altă corelație, care a fost studiată atent, este cea dintre morfologia celulară și dimensiunile tumorale. Tumorile <2 cm., având un risc scăzut de progresie, au în totalitate o structură cu celule fusiforme (100%), fapt relevant din punct de vedere statistic, pe când în grupul tumorilor mai mari – 5-10 cm. și >10 cm. – preponderența structurii epitelioidă și mixte crește semnificativ, fiind calculată la 24,13% pentru tumorile cu dimensiuni de 5-10 cm., respectiv 45,83% pentru tumorile >10 cm.

În cadrul studiului am evaluat și alți parametri histologici cu importanță mai mare sau mai mică pentru aprecierea prognosticului, parametri care vor fi trecuți în revistă în cele ce urmează.

Celularitatea a fost apreciată drept crescută în 36 cazuri (48,64%), medie în 27 cazuri (36,48%) și scăzută în 5 cazuri (6,75%), informația lipsind din buletinele de anatomie patologică în 6 cazuri (8,10%), în timp ce *pleomorfismul celular* a fost evaluat ca fiind minim la 31,08% dintre pacienți (n=23), moderat la 47,29% (n=35), sever la 10,81% (n=8) și nu a putut fi precizat din lipsa datelor la 8 pacienți (10,81%). Cel mai frecvent arhitectura celulară a fost fasciculată, cu fascicule scurte sau lungi n=59 (79,72%), urmată de dispunerea în insule n=9 (12,16%) și mai rar în plaje n=5 (6,75%).

Prezența *fibrelor skenoide* a fost semnalată în rare cazuri n=3, reprezentând 4,05% din totalul tumorilor studiate și doar în cazurile de GIST de intestin subțire, reprezentând 15,78% dintre tumorile de intestin subțire. Identificarea fibrelor skenoide a fost asociată cu un indice mitotic mic și cu absența necrozei, toți acești factori pledând pentru un prognostic favorabil.

Embolii tumorale vasculare au fost descriși doar la 2 pacienți (2,70%), deși s-a demonstrat că diseminarea tumorilor stromale gastrointestinale se face preponderent pe cale vasculară.

Prezența *necrozei tumorale* a fost inclusă în categoria factorilor predictivi folosiți pentru aprecierea riscului de progresie tumorală, în situația în care este absentă sau minimă tumora este încadrată în grupa de risc scăzut, iar dacă necroza este întinsă tumora este încadrată în grupa de risc crescut. În studiul de față necroza tumorală a fost evidențiată de examenul histopatologic la 39 pacienți (52,70%), repartitia procentuală pentru cele mai importante localizări – stomac, intestin subțire și localizarea extragastrointestinală – fiind reprezentată în Graficul 8.19. Privind graficul nu putem să nu remarcăm prezența necrozei în toate tumorile extragastrointestinale și faptul că GIST-urile de stomac asociază necroza intratumorală într-un procent dublu față de cele localizate la nivelul intestinului subțire.

Un alt factor implicat în evaluarea riscului de recidivă sau metastazare este *ulcerația mucoasei*, aceasta fiind notată la un număr de 31 pacienți din totalul de 67 pacienți cu GIST de tub digestiv (organe cavitare), reprezentând 46,26%.

Indicele mitotic reprezintă numărul de mitoze atipice observate în 50 HPF (High power fields – câmpuri de mare putere – aproximativ 5 mm² de țesut) și este unul dintre cei mai importanți factori de prognostic, utilizat în toate clasificările de risc existente.

Numărul mediu de mitoze pentru tot lotul de studiu a fost de $11,8 \pm 2,3$ (95%CI:7,12-13,96) mitoze / 50 HPF, neobținându-se o valoare absolută deoarece în unele buletine de analiză histopatologică indicele mitotic a fost apreciat prin comparație (< sau >). Dintre cei 74 pacienți incluși în studiu, 48 pacienți (64,86%) au prezentat un indice mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF, restul de 26 (35,14%) având un indice mitotic înalt > 5 mitoze / 50 HPF.

În încercarea de a detalia subiectul, indicele mitotic a fost analizat în funcție de coordonate precum sexul pacienților, localizarea, dimensiunile tumorii și patternul celular. S-a constatat că pacienții de sex masculin prezintă un procent semnificativ mai mare al GIST-urilor cu indice mitotic > 5 mitoze / 50 HPF, acestea reprezentând un procent de 67,65% comparativ cu cel de 35% din grupul pacienților de sex feminin, tendință nevalidată însă și de analiza statistică ($p=0,2157$).

Pentru GIST-urile gastrice a fost calculată o rată medie a activității mitotice de $10,8 \pm 3,1$ (95% CI: 5,89 -14,23). De asemenea s-a constatat că este semnificativ din punct de vedere statistic ($p=0,0315$) faptul că tumorile cu indice mitotic mic (≤ 5 mitoze / 50 HPF) au fost mult mai numeroase $n=32$ (76,19%) comparativ cu cele cu indice mitotic mare (> 5 mitoze / 50 HPF) $n=10$ (23,81%), ceea ce pare să susțină rezultatele altor studii care sugerează agresivitatea mai redusă a GIST-urilor gastrice comparativ cu cele intestinale.

În ceea ce privește GIST-urile de intestin subțire în număr de 19, valoare medie a ratei mitozelor a fost calculată ca fiind $9,8 \pm 4,3$ (95% CI: 5,7-16,45) și nu s-au constatat diferențe semnificative între numărul tumorilor cu indice mitotic mic (≤ 5 mitoze / 50 HPF) care au constituit 57,86% ($n=11$) și numărul tumorilor cu indice mitotic mare (> 5 mitoze / 50 HPF) reprezentând 42,10% din total ($n=8$). Aceleași tendințe s-au păstrat și dacă analizăm separat segmentele intestinului subțire, însă trebuie să precizăm că indicele mitotic mediu a fost mai redus pentru duoden decât pentru jejun sau ileon, fără ca această constatare să fie validată de un $p<0,05$.

Pentru celelalte localizări mai rare ale tumorilor stromale de tract gastrointestinal (esofag, colon și rect), precum și pentru tumorile stromale extragastrointestinale, fiind reprezentate de un număr limitat de cazuri, nu putem extrage concluzii cu valoare statistică, însă nu se poate să nu observăm că EGIST-urile (4 dintre cele 5 cazuri înregistrate în lotul analizat), precum și tumorile de origine necunoscută (2 cazuri) au prezentat indice mitotic înalt, în general > 25 mitoze / 50 HPF, într-un caz acesta fiind evaluat chiar la 47 mitoze / 50 HPF, cel mai mare din întreg lotul de studiu.

Cercetarea activității celulare raportată la dimensiunea tumorii primare confirmă faptul cunoscut din literatura de specialitate și anume că GIST-urile cu indice mitotic înalt ating dimensiuni semnificativ mai mari. Pentru pacienții din lot care au dezvoltat tumori cu indice mitotic > 5 mitoze / 50 HPF dimensiunea tumorală medie a fost de $13,86 \pm 2,03$ (95% CI: 10,52 – 18,74), comparativ cu tumorile cu indice mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF a

căror dimensiune medie a fost calculată la $7,41 \pm 1,06$ (95% CI: 5,77 – 11,02). Precizăm că această observație a fost validată din punct de vedere statistic cu un $p=0,0024$.

De asemenea remarcăm procentul egal al indicelui mitotic pentru formațiunile tumorale > 10 cm. (50% indice mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF și 50% indice mitotic > 5 mitoze / 50 HPF), în timp ce pentru celelalte dimensiuni tumorale predomină indicele mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF, preponderența indicelui mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF ajungând la 83,33% în cadrul grupului format de tumorile stromale gastrointestinale mai mici de 2 cm. Aceste observații trebuie judecate și din perspectiva faptului că activitatea mitotică redusă este predominantă în cadrul întregului lot (64,86%).

Tumorile cu celule fusiforme, în număr de 47 (63,51% din totalul de 74) sunt încadrate în proporția cea mai mare în grupul cu ≤ 5 mitoze / 50 HPF și anume $n=34$ (72,34%) în comparație cu grupul cu > 5 mitoze / 50 HPF care cuprinde $n=13$ (27,65%). Acest diferență scade pentru tumorile cu celule epitelioide ($n=15$, reprezentând 20,27% din întregul lot), la care indicele mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF reprezintă 66,66% ($n=10$), în timp ce indicele mitotic > 5 mitoze / 50 HPF reprezintă 33,33% ($n=5$), ajungând să se inverseze pentru tumorile cu pattern mixt ($n=12$, reprezentând 16,22% din întregul lot) pentru care indicele mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF reprezintă 33,33% ($n=4$) comparativ cu indicele mitotic > 5 mitoze / 50 HPF care reprezintă 66,66% ($n=8$).

Pattern-ul celular dominat pentru ambele tipuri de activitate mitotică este pattern-ul fusiform, în timp ce pattern-ul epiteloid își păstrează ponderea de aproximativ 20% în cadrul ambelor grupe, iar pattern-ul cu celule mixte are un procent de trei ori mai mare în cadrul indicelui mitotic > 5 mitoze / 50 HPF (8,33% versus 30,76%), aspect cu semnificație statistică cu un p calculat de 0,052314.

8.8. PROFILUL IMUNOHISTOCHIMIC ÎN GIST

Examenul imunohistochimic este cel care realizează diagnosticul de certitudine al tumorilor stromale gastrointestinale, precum și diagnosticul diferențial cu alte tipuri de sarcoame cum ar fi leiomiome, leiomiosarcoame, leiomioblastoame, schwanoame, neurofibroame, histiocitoame, etc. Panelul pentru un diagnostic conține anticorpii enumerați mai jos, dar trebuie făcută precizarea că rareori este necesară utilizarea unei baterii atât de largi de teste:

- CD117 (c-KIT);
- CD34;
- DOG1;
- PDGFRA;
- SMA;
- Proteina S100;
- Desmina;
- Proteina Ki67.

8.8.1. CD117

Principala caracteristică imunohistochimică a GIST-urilor este expresia receptorului transmembranar c-KIT, receptor marcat cu anticorpul CD117, pozitivitatea acestuia fiind situată între 85-95% în literatura de specialitate, majoritatea autorilor raportând 95%. La pacienții cuprinși în lotul analizat CD117 a fost pozitiv la un număr de 69 de pacienți, ceea ce reprezintă 93,24%, 5 pacienți (6,76%) fiind CD117 (c-KIT) negativi, rezultat care se încadrează în statisticile publicate la nivel internațional.

Au putut fi identificate multiple pattern-uri de colorare – citoplasmatic, membranar sau paranuclear, dar cel mai frecvent acestea au fost asociate în structura aceleași tumori, distribuția CD117 pe lamele examinate fiind focală sau difuză, după cum ilustrează Figurile 8.16, 8.17, 8.18.

Intensitatea colorației a fost variabilă, dar, pentru că examenul imunohistochimic s-a realizat în laboratoare diferite, a fost relativ dificil de apreciat în mod unitar. Utilizând un scor cu 2 trepte (grad redus de colorare – +/++ și grad înalt de colorare – +++/++++) am putut constata variabilitatea expresiei CD 117 în raport cu arhitectura celulară și localizarea tumorii primare. Din totalul celor 69 tumori CD117 pozitiv, expresia CD117 a fost intens pozitivă într-un număr de 44 cazuri, reprezentând 63,76% și slab pozitivă în 25 cazuri respectiv 36,23% ($p=0,027$). De asemenea putem remarca că expresia cea mai înaltă a fost întâlnită în cadrul arhitecturii celulare de tip fusiform și mixt cu localizare la nivelul stomacului și anume 25 dintre formațiunile tumorale gastrice au fost intens pozitive pentru c-KIT (CD117) reprezentând 75,76% în comparație cu cele 8 tumori gastrice CD117 slab pozitive (24,24%), această distribuție având un p calculat de 0,0049 și deci prezentând relevanță din punct de vedere statistic.

CD117 este important atât pentru diagnostic, cât și pentru conducerea tratamentului cu inhibitori de tirozine-kinază (TKI), dar nu are specificitate absolută, un număr cuprins între 5 și 10% dintre GIST-uri fiind negative pentru acest imunomarker. Studii recente demonstrează aceste tipuri de tumori GIST prezintă totuși mutații la nivelul genelor KIT sau PDGFRA sau, în cazuri foarte rare (sub 10%) aparțin grupului "wild type" (analiza genetică nu decelează mutații genetice KIT/PDGFRA, existând însă o preocupare generală în a depista alte oncogene) (136, 238).

Absența colorării specifice CD117 se poate datora și unor probleme de natură tehnică, care pot influența imunoreacția, cum ar fi modalitatea de fixare a piesei, blocuri de parafină vechi, precum și utilizarea anticorpilor monoclonali care realizează reacții inconstante în GIST, motiv pentru care sunt preferați anticorpii policlonali (239). Din lotul de studiu au făcut parte 5 pacienți care au avut imunoreacție CD117 negativă, reprezentând 6,76% din total, diagnosticul pozitiv realizându-se prin studiul altor markeri cu specificitate pentru GIST precum CD34, DOG1, PDGFRA.

8.8.2. CD34

CD34 a fost mulți ani următorul biomarker utilizat pentru diagnosticul de certitudine, fiind prezent pe toate buletinele de imunohistochimie, dar specificitatea lui a fost depășită de cei mai recent introduși precum DOG1 și PCK-Θ, ambii mult mai puțin sau chiar deloc (așa cum este cazul proteinei PCK-Θ) utilizați în țară. Un număr de 52 pacienți (70,27%) au prezentat reacție pozitivă pentru CD34, în timp ce restul de 17 pacienți din lot (29,73%) au fost CD34 negativi.

Pozitivitatea CD34 a fost asociată în majoritatea cazurilor cu CD117 pozitiv, observație valabilă în special pentru localizările de tract gastrointestinal, localizărilor extragastrointestinale (EGIST) fiindu-le caracteristică imunoreacția CD34 negativă.

În ceea ce privește prognosticul am constatat că prognosticul favorabil măsurat prin supraviețuirea fără recidivă se asociază, în cele mai multe cazuri, unei reacții imunohistochimice pozitive pentru CD34, de asemenea numărul de decese este mai mare în grupul CD34 negativ, dar aceste n-au putut fi validate din punct de vedere statistic ($p > 0,05$).

8.8.3. DOG1

DOG1 – Chloride channel protein denominated - Discovered on GIST – 1 (Proteina canalului de clor descoperită în tumori gastrointestinale stromale – 1) este un marker membranar folosit doar în ultimii 10 ani, care în unele studii pare să aibă o specificitate și sensibilitate mai mare decât CD117, în special clona DOG1 K9, fiind util pentru diagnosticul de GIST mai ales în cele CD117 negative (136, 240).

DOG1 a fost utilizat în analiza imunohistochimică la un număr de 27 pacienți, ajungându-se la un grad de testare de 36,48%.

În cadrul lotului nostru DOG1 a fost pozitiv în 25 de cazuri (92,59%) și negativ în 2 cazuri (7,41%), imunoreacția pozitivă pentru DOG1 fiind inferioară lui CD117. Această situație contrazice literatura de specialitate, dar se datorează probabil numărului mic de pacienți testați.

8.8.4. PDGFRA

PDGFRA - Platelet derived growth factor receptor alpha (receptorul alfa al factorului de creștere derivat din trombocite) este un alt imunomarker util pentru identificarea GIST-urilor, dar are un caracter nespecific. S-a constatat că tumorile cu mutații la nivelul genei KIT au tendința de a exprima atât CD117 cât și PDGFRA, spre deosebire de cele cu mutații ale genei PDGFRA la care această tendință este mult mai redusă. În concluzie prezența ambilor markeri într-o tumoră sugerează mutații la nivelul genei KIT și deci sensibilitate la tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinază (TKI) (241).

PDGFRA s-a regăsit pe buletinele de analiză la 47 de pacienți având un grad de testare de 63,51% și a prezentat reacție pozitivă la 39 de pacienți respectiv 82,98% și reacție negativă la 8 pacienți respectiv 17,02%. Pattern-ul de colorare a fost difuz -

citoplasmatic în majoritatea cazurilor, ceea ce concordă cu studiile de specialitate care au precizat că distribuția de tip citoplasmatic este ubicuitară, în timp ce distribuția focală de tip nuclear pare să fie specifică tumorilor care prezintă mutații ale genei PDGFRA.

8.8.5. SMA

SMA - Smooth Muscle Actin (Actina) a fost inclusă în bateria de teste pentru tot lotul de studiu, datorită necesității diagnosticului diferențial cu tumorile de proveniență din musculatura netedă și a fost pozitivă în cazul a 33 de pacienți reprezentând 44,59% și negativă la ceilalți 41, respectiv 55,41%. Nu am putut stabili corelații semnificative din punct de vedere statistic, dar am constatat o expresie a markerului care variază în funcție de localizare, fiind cea mai ridicată la nivelul GIST-urilor cu localizare gastrică la care imunoreacția pentru Actină a fost pozitivă în 54,76% (23 dintre cele 42 de tumori gastrice) și cea mai redusă în tumorile EGIST și anume 14,28% (numai una dintre cele 7 tumori stromale extragastrointestinale având exprimată Actina).

8.8.6. Proteina S100

Proteina S100, proteină din familia proteinelor care leagă calciu, are rolul de a regla procese intracelulare cum ar fi creșterea și motilitatea celulară, ciclul celular, transcripția și diferențierea. În studiul de față a fost testată la 68 de pacienți, având un procent de testare de 91,89%. Proteina S100 a fost pozitivă la un număr de 6 pacienți (8,82%) și negativă în cazul a 62 pacienți (91,18%), rolul principal al acesteia fiind de a identifica schwanoamele în care are o pozitivitate de 100%.

8.8.7. Desmina

Desmina a avut un grad de testare de 68.92% și a fost pozitivă într-un procent de 5,88%, ceea ce concordă cu literatura medicală, care plasează expresia pozitivă a Desminei în GIST sub 5%. Aceasta este un marker cu specificitate pentru celula musculară netedă, Desmina pozitivă în tumorile CD117 negative pledând pentru diagnosticul de leiomiom sau leiomiosarcom.

8.8.8. Indexul de proliferare Ki67

Proteina Ki67, denumită și MK167, este un marker nuclear prezent în celulele sănătoase în faza de diviziune celulară și, de asemenea asociat proliferării celulelor tumorale. Expresia Ki67 este cuantificată prin indexul de proliferare care corespunde procentului de nuclei marcați cu anticorpii anti Ki67, existând o corelație strânsă între indexul de proliferare Ki67 și indexul mitotic, fiind util mai ales pentru tumorile cu index mitotic de graniță (5 mitoze / 50 HPF) la care încadrarea într-o grupă de risc poate schimba atitudinea terapeutică.

Procentul în care indexul de proliferare Ki67 s-a regăsit pe buletinele de analiză a fost de 71,62%, respectiv la 53 de pacienți s-a efectuat colorația specifică și a fost

calculat indexul prin numărarea nucleilor marcați. Pentru o raportare eficientă, multe studii raportează acest indice folosind 2 grupuri: tumori cu Ki67 $\leq$ 5% și tumori cu Ki67 $>$ 5%. Utilizând o împărțire similară am constatat că 24 de pacienți (45,28%) au prezentat un indice Ki67 $\leq$ 5%, în timp ce 29 pacienți (54,72%) au avut un indice Ki67 $>$ 5%. În valoare absolută, valoarea medie a indexului de proliferare Ki67 a fost de $4,6 \pm 1,4$ (95% CI: 2,83-8,27).

Nu am consemnat diferențe semnificative ale valorilor medii ale acestui index în funcție de localizarea tumorii primare – stomac, intestin și EGIST ($p=0,7335$), dar pentru o analiză cât mai exactă a prognosticului am dorit să analizăm și expresia Ki67 în corelație cu indicele mitotic.

Pacienții cu tumori stromale gastrointestinale cu index de proliferare Ki67 $\leq$ 5% au prezentat într-o proporție mare, respectiv 86,67% ($n=26$), valori ale indicelui mitotic $\leq$ 5 mitoze / 50 HPF în comparație cu 13,33% cu indice mitotic $>$ 5 mitoze / 50 HPF ($n=4$), corelație validată statistic cu un $p < 0,0001$. Această tendință se inversează în grupul pacienților cu index Ki67 $>$ 5%, pacienții la care indicele mitotic $\leq$ 5 mitoze / 50 HPF reprezintă 8,69% ($n=2$) comparativ cu 91,31% pacienți cu indice mitotic $>$ 5 mitoze / 50 HPF ($n=21$). Toate acestea confirmă faptul că o tumoră agresivă prezintă deseori ambele caracteristici de agresivitate, atât indice mitotic $>$ 5 mitoze / 50 HPF, cât și index de proliferare Ki67 $>$ 5%.

8.9. ANALIZA MUTAȚIONALĂ

Analiza mutațională este rareori inclusă între investigațiile efectuate pentru GIST, dar rolul acesteia în diagnosticul diferențial, mai ales pentru tumorile CD117 (cKIT) negative, cât și în stabilirea tratamentului adjuvant cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) se conturează din ce în ce mai mult în ultimii ani.

Oncogenele implicate în patogeniza tumorilor stromale gastro-intestinale sunt genele KIT într-un procent de aproximativ 80%, PDGFRA într-un procent de 5-8% și mult mai rar restul defectelor genetice implicate.

Mai recent, încercarea de a elucida rezistența la TKI sau patogeniza GIST-urilor de tip "sălbatic" (wild type) – GIST-uri fără mutații c-KIT sau PDGFRA – a condus la identificarea unor mecanisme moleculare alternative pentru patogeniza GIST. Acestea sunt enumerate mai jos:

- deficiențe în complexul succinat dehidrogenază (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD);
- alterări ale genei NF1 în legătură cu tumorile asociate cu Neurofibromatoza tip 1;
- activarea mutațională a oncogenei BRAF în cazuri foarte rare;
- mutații legate de gena KRAS;

Pe baza caracteristicilor moleculare identificate la nivelul GIST-urilor "wild-type" s-a realizat o nouă clasificare bazată pe prezența sau absența activității Succinat Dehidrogenazei (SDH). Caracteristica cea mai importantă a acestui subtip este un răspuns slab la IMATINIB, dar Inhibitoarele de tirozin-kinază de generația a 2-a și a 3-a precum SUNITINIB sau REGORAFENIB par a avea o eficacitate mult mai bună. Mai mult sistemele standard de stratificare a riscului bazate pe localizarea și dimensiunea tumorii și indicele mitotic nu reușesc să prezică comportamentul clinic al tumorilor GIST cu deficiență SDH.

Toate acestea se constituie în subiecte de cercetare pentru descoperirea altor tipuri de terapii pentru tumorile avansate locoregional sau metastatice care fie nu răspund la tratamentul cu TKI, fie dezvoltă rezistență ulterioară. Tot studii internaționale au raportat corelații între tipul mutațional și apariția metastazelor sau rata de supraviețuire, dar acestea trebuie reverificate pe loturi din ce în ce mai mari de pacienți, mai ales că analiza mutațională nu a devenit o rutină nici pentru sistemele de sănătate din alte colțuri ale lumii.

Analiza mutațională implică costuri mari, motiv pentru care nu este efectuată de rutină, fiind regăsită în panelul de investigații la un singur pacient din întregul lot de studiu, scopul acesteia a fost de a investiga apariția semnelor tomografice de progresie a tumorii în ciuda administrării TKI. Rezultatul studiului genetic a relevat mutații la nivelul genei KIT – exon 9, mutația cea mai frecventă în GIST, mutație cu sensibilitate cunoscută la terapie, motiv pentru care s-a continuat terapia adjuvantă cu doză dublă de TKI – IMATINIB 800 mg/zi.

8.10. DISTRIBUȚIA PE GRUPE DE RISC

Dimensiunea tumorii, localizarea și indicele mitotic rămân principalele variabile utilizate în sistemele de stratificare a riscului utilizate pentru prima dată de NIH – National Institute of Health, așa-numitele **Clasificarea NIH** (2002) sau Criteriile lui Fletcher. Versiunea revizuită a sistemului de stratificare a riscului NIH prin includerea unor factori suplimentari de prognostic, cum ar fi localizarea tumorii și ruptura capsulară, a fost propusă de mai mulți autori și a fost ulterior denumită **Clasificarea NIH modificată** (2008) sau Criteriile Joensuu.

Clasificarea AFIP (2008) elaborată de Miettinen-și Lasota în cadrul AFIP – Armed Forces Institute of Pathology are avantajul de a oferi un risc calculat numeric de progresie și/sau recidivă tumorală, fiind un instrument vital pentru a ajuta clinicienii să ia decizii terapeutice solide. Recomandată și de ESMO – European Society for Medical Oncology, această clasificare cuprinde 4 clase de risc cu 8 subgrupe, principalul său dezavantaj fiind complexitatea sa, ceea ce reduce sensibilitatea acesteia în aprecierea prognosticului.

Deoarece Clasificarea NIH modificată rămâne cea mai utilizată în practică, distribuția lotului de studiu pe grupe de risc am realizat-o utilizând această clasificare. Acolo unde a fost cazul am consemnat efracția capsulei în timpul intervenției chirurgicale, eveniment care plasează orice GIST în clasa de risc înalt.

Din totalul de 74 pacienți care alcătuiesc lotul analizat, cel mai numeros grup a fost alcătuit din cei 29 de pacienți care au dezvoltat tumori stromale gastrointestinale cu risc înalt, respectiv 39,19%, urmat de grupul cu risc scăzut format din 24 pacienți (32,43%). În ceea ce privește riscul intermediar acesta a fost calculat pentru un număr de 14 pacienți (18,92%), cel mai puțin reprezentat fiind grupul de risc foarte scăzut format din 7 pacienți (9,46%).

Pentru că efracția capsulei tumorale plasează GIST-urile în grupul de risc foarte înalt trebuie să precizăm că ruptura capsulei a fost consemnată în 9 cazuri (12,16%), 7 dintre acestea fiind situații în care s-a decis fie efectuarea reducăției tumorale, fie biopsia, fie tactica intraoperatorie a impus rezecția tumorii prin fracționarea acesteia. Doar în 2 cazuri efracția capsulei tumorale a fost accidentală.

8.11. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Toți cei 74 pacienți cuprinși în studiul doctoral au fost supuși intervenției chirurgicale, 13 dintre operații (17,56%) fiind efectuate în urgență datorită existenței complicațiilor cu risc vital chiar de la prezentare:

- hemoragie digestivă superioară – 8 pacienți (10,81%);
- ocluzie intestinală – 4 pacienți (5,41%);
- perforația unui viscer cavităar – 1 pacient (1,35%).

Amploarea intervențiilor chirurgicale a fost dictată de localizare, dimensiunile tumorale, prezența invaziei în organele învecinate și existența metastazelor hepatice sau/și peritoneale. O atenție deosebită s-a acordat păstrării integrității capsulei tumorale, iar dacă a apărut acest incident intraoperator a fost raportat știut fiind faptul că ruptura capsulei încadrează tumora în grupul de risc foarte înalt și terapia trebuie adaptată în consecință. Limfadenectomia nu este necesară pentru GIST datorită extensiei predominant vasculare și nu limfatice a acestor tumori, dar în majoritatea cazurilor diagnosticul de certitudine a fost stabilit postoperator, operațiile respectând criteriile oncologice cunoscute. În tumorile cu agresivitate redusă și risc scăzut de recidivă sau metastazare rezecția limitată a fost preferată în încercarea de prezerva atâr organul cât și funcția, o parte din aceste tipuri de tumori fiind excizate prin tehnici miniinvazive – laparoscopia, toracoscopia sau endoscopia (rezecția endoscopică are indicații limitate și a fost utilizată la un singur pacient cu GIST gastric cu diametrul de 1 cm., dezvoltat în submucoasă pe fața anterioară, fiind efectuată de colegii de la Gastroenterologie aflați încă în curba de învățare).

Rezecția completă cu margini microscopic negative – R0 a fost posibilă la 58 pacienți (78,38%) din totalul de 74, la 9 pacienți s-a efectuat rezecția cu margini microscopic pozitive – R1, în timp ce la restul de 7 pacienți, nefiind posibilă excizia chirurgicală, s-a efectuat doar prelevarea de specimene pentru biopsie.

Rezecțiile chirurgicale de mică întindere – rezecția toracoscopică sau laparoscopică a tumorilor esofagiene sau gastrice, excizia endoscopică a GIST-urilor gastrice (Disecție submucoasă endoscopică – 1 caz), gastrectomia limitată cu excizia tumorii, rezecția duodenală, rezecția cuneiformă a intestinului subțire, excizia laparoscopică a tumorilor gastrice sau duodenale pediculate de mici dimensiuni (<2 cm.) prin cliparea sau electrocoagularea mezoului – au o pondere destul de ridicată în cadrul tratamentului chirurgical – n=28 (37,83%), atât localizarea cât și dimensiunile tumorii sau modalitatea de dezvoltare fiind criterii importante în alegerea acestor operații, studii internaționale pe loturi mari de pacienți demonstrând că rezecția limitată nu influențează negativ prognosticul dacă se asigură margini de rezecție negative R0.

Din totalul de 42 tumori gastrice, procentul intervențiilor chirurgicale limitate a fost de 45,24% (n=19) comparativ cu rezecțiile reglate care au reprezentat 54,76% (n=23), dar putem remarca preferința pentru rezecții limitate "cuneiforme" în cazul localizărilor de la nivelul segmentelor proximale și medii, localizări în care operațiile clasice cum sunt esogastrectomia, gastrectomia polară inferioară sau gastrectomia totală reprezintă soluții care presupun riscuri operatorii importante și sechele funcționale pe termen lung.

Analiza volumului intervențiilor chirurgicale gastrice, în funcție de localizarea tumorii stromale, relevă predominanța, relevantă statistic, a operațiilor limitate de la nivel proximal n=4 (21,05%) și mediu n=11 (57,89%) comparativ cu regiunea distală n=2 (10,52%) (p=0,096, p=0,008). O altă constatare este ponderea mai mare a exciziilor limitate atunci când leziunea este situată pe marea curbă comparativ cu mica curbă și respectiv fața anterioară comparativ cu cea posterioară.

Tot în cadrul exciziilor limitate putem încadra excizia tumorală laparoscopică a unui GIST cu diametrul maxim de aproximativ 1 cm. situată antral și diagnosticată întâmplător în cursul colecistectomiei laparoscopice. Intervenția chirurgicală practică a fost enucleerea laparoscopică și a decurs fără incidente.

Rezecțiile gastrice clasice au reprezentat mai mult de jumătate din totalul gastrectomiilor – 54,75%, 4 dintre acestea fiind rezecții "în bloc" cu alte organe pentru GIST-uri de mari dimensiuni cu extensie locală la organele învecinate:

- Gastrectomie subtotală sau gastrectomie polară inferioară și splenectomie – 3 cazuri, cu precizarea că într-unul dintre cele trei cazuri splenectomia s-a efectuat "de necesitate" pentru efracția capsulei splenice și sângerare;
- Hemigastrectomie cu pancreatectomie caudală și splenectomie – 1 caz;

- Gastrectomie polară inferioară și colectomie segmentară de colon transvers – 1 caz;

Dintre cele 6 cazuri de GIST-uri duodenale, într-un singur caz (16,67%) a fost necesară Duodenopancreatectomia cefalică, celelalte 5 cazuri (83,33%) au beneficiat de rezecții limitate, această diferență fiind semnificativă statistic cu un $p=0,0076$. Tumorile stromale duodenale au beneficiat de următoarele tipuri de rezecții:

- Rezecții laparoscopice pentru tumori mici, pediculate, dezvoltate extramural și depistate întâmplător în cursul colecistectomiei laparoscopice – 2 cazuri;
- Rezecții "cuneiforme" pentru tumori de mici dimensiuni, dezvoltate la nivelul DI și DII, pe marginea antimezostenică, fără interesarea papilei duodenale Vater și cu posibilitatea păstrării unui lumen funcțional după sutură – 2 cazuri;
- Rezecție duodenală pentru tumoră stromală dezvoltată la nivelul unghiului duodenojejunal Treitz – 1 caz;
- Duodenopancreatectomie cefalică pentru tumoră cu dezvoltare pe peretele posterior al DII, cu interesarea papilei Vater și determinarea apariției icterului mecanic – 1 caz.

În ceea ce privește intestinul subțire, datorită localizării sale intraperitoneale și a mobilității acestuia, intervenția chirurgicală practică în majoritatea cazurilor ($n=18 - 85,71\%$, $p<0,001$) a fost enterectomia segmentară cu respectarea marginilor oncologice de rezecție de 10 cm. de la limita macroscopică a tumorii. În doar 2 cazuri (9,52%) dintre cele 21 de enterectomii segmentare efectuate marginile de rezecție au fost reduse la 2-5 cm. de la limita macroscopică a leziunii, datorită vecinătății cu valvula ileocecală și a necesității de a alege între o rezecție limitată sau una extinsă și anume hemicolectomia dreaptă, prima opțiune fiind cea preferată. Într-un singur caz (4,76%) s-a preferat rezecția "cuneiformă" pentru o tumoră jejunală diagnosticată întâmplător în timpul unei intervenții chirurgicale pentru repararea unei eventrații mediane postoperatorii. Refacerea tranzitului intestinal s-a realizat printr-o anastomoză entero-enterală efectuată în manieră termino-terminală $n=17$ (80,95%) sau latero-laterală $n=4$ (19,05%).

Cele două GIST-uri de colon ascendent au fost excizate prin Hemicolectomie dreaptă standard, în timp ce o colectomie segmentară de colon transvers "în bloc" cu piesa de rezecție gastrică a fost practică pentru o tumoră gastrică agresivă, invadantă la nivelul mezocolonului transvers. Tumora stromală rectală s-a dezvoltat în imediata vecinătate a orificiului anal extern și a impus efectuarea unei operații invalidante și anume Amputația de rect pe cale abdominoperineală cu anus iliac stâng definitiv. Datorită numărului redus de GIST-uri recto-colice nu pot fi emise judecăți cu privire la tratamentul chirurgical al tumorilor stromale cu această localizare.

Tumorile stromale extragastrointestinale cuprinse în lotul de studiu sunt în număr de 7 – una situată la nivelul bursei omentale, celelalte 4 dezvoltate

retroperitoneal (în baza mezenterului – 2 cazuri, retroduodenal – 1 caz, retrocolic drept – 1 caz) și 2 cazuri cu GIST de origine necunoscută. Putem remarca faptul că EGIST-urile sunt tumori cu agresivitate foarte ridicată, acesta datorându-se probabil și faptului că sunt diagnosticate tardiv datorită lipsei semnelor clinice sau a simptomatologiei nespecifice, fiind cunoscut faptul că dimensiunea tumorii face parte dintre criteriile de apreciere a agresivității tumorale. În două cazuri n=2 (40%) tumorile retroperitoneale nu au putut fi rezecate, practicându-se laparotomie exploratorie și biopsie, celelalte trei n=3 (60%) au fost rezecate, dar cu margini de rezecție pozitive.

Dintre cei 74 de pacienți operați, 17 pacienți (22,97%) au avut nevoie de operații combinate, fie datorită extensiei tumorale la organele învecinate, fie datorită interesării vascularizației organelor adiacente, așa cum a fost cazul unei tumori stromale gastrice care a invadat mezocolonul transvers cu interesarea pachetului vascular colic mediu, fie prin excizia metastazelor la distanță cu scopul de a obține rezecția completă. Tipul intervențiilor chirurgicale efectuate fiind următoarele:

- Gastrectomie + Splenectomie – 3 cazuri – unul dintre acestea fiind cel în care splenectomia a fost tactică, celelalte două s-au realizat pentru tumori gastrice de mare curbură extinse spre capsula splenică;
- Gastrectomie + Splenectomie + Pancreatectomie caudală – 1 caz – GIST gastric de față posterioară și mare curbură care invada coada pancreasului;
- Gastrectomie + Colectomie segmentară de colon transvers – 1 caz – GIST gastric extins local în mezocolonul transvers cu înglobarea pediculului colic mediu;
- Enterectomie + Histerectomie subtotală – 1 caz – GIST ileal fixat în porțiunea fundică a uterului;
- Rezecția metastazelor hepatice – metastazectomii sau hepatectomii atipice – 7 cazuri, în această categorie am inclus și pacienta cu recidivă tumorală cu invazia ficatului în segmentele V-VI, la care s-a practicat excizia tumorii ”în bloc” cu zona hepatică invadată;
- Excizia metastazelor peritoneale vezicale prin enucleere – 1 caz – GIST de intestin subțire rezecat complet, la care rezecția completă a fost obținută prin excizia celor două formațiuni tumorale vezicale fără deschiderea cavității vezicale, formațiuni care s-au dovedit a fi metastaze peritoneale.

Deși limfadenectomia a fost practică la un număr de 43 pacienți, metastazele ganglionare au fost dovedite de examenul histopatologic doar în 2 cazuri (2,70%), extensia limfatică nefiind caracteristică tumorilor stromale gastrointestinale. În acest context disecția limfatică este oportună doar în cazul descrierii adenopatiilor de către examenul Computer Tomografic preoperator sau în cazul depistării acestora la inspecția cavității peritoneale care reprezintă primul timp operator al oricărei laparotomii.

6 pacienți din lot (8,10%) au fost diagnosticați preoperator și intraoperator cu boală avansată local și/sau metastaze multiple de mari dimensiuni, cu aspect în general

chistic, intervenția chirurgicală neavând caracter de radicalitate din start și deci nepropunându-și rezecția completă. La 3 pacienți s-a practicat reducția tumorală prin excizia unei părți din masa tumorală, iar la ceilalți 3 laparotomia exploratorie a fost urmată de biopsie. Ambele cazuri în care originea tumorii primare a rămas necunoscută sunt cazuri avansate cu metastaze hepatice și peritoneale de mari dimensiuni.

Accidentele și incidentele intraoperatorii au fost rezolvate cu promptitudine, cele mai importante dintre ele fiind enumerate în cele ce urmează:

- Splenectomia "de necesitate" a fost determinată de efracția capsulei splenice cu hemoragie intraoperatorie care nu a putut fi controlată prin compresie și aplicare de bureți hemostatici;
- Hemoragia intraoperatorie a reprezentat cel mai frecvent incident intraoperator și amintim pentru exemplificare cazul unei rezecții reducționale a metastazelor peritoneale voluminoase, cu caracter chistic, hemostaza fiind realizată prin compresie și ligaturi sprijinite;
- Ruptura capsulei tumorale a survenit în 9 cazuri (12,16%), 7 dintre acestea fiind situații în care s-a decis fie efectuarea reducției tumorale, fie biopsia, fie tactica intraoperatorie a impus rezecția tumorii prin fracționarea acesteia. Doar în 2 cazuri efracția capsulei tumorale a fost accidentală.
- Rezecția tumorii dezvoltate în bursa omentală nu a fost posibilă fără rezecția parțială de vena cavă inferioară datorită invaziei peretelui venos, reconstrucția a fost realizată cu pach din graft venos (vezi Figura 8.24).

Evoluția postoperatorie a fost simplă la marea majoritate a pacienților, fără mortalitate perioperatorie, complicații postoperatorii fiind semnalate la un număr de 12 pacienți (16,21%). Complicațiile înregistrate în foile de observație pot fi grupate în complicații de natură chirurgicală și complicații ale altor sisteme și organe. Sângerarea prelungită pe tuburile de dren, menționată în 2 cazuri, a fost controlată prin tratament conservator, în comparație cu dehiscența de anastomoză care a determinat 2 reintervenții, la un singur pacient fistula minimă s-a închis spontan. Eviscerația a necesitat reintervenție cu sutură secundară, dar supurațiile de plagă s-au rezolvat prin drenajul plăgii însoțit de tratament local și general.

8.12. TRATAMENTUL ADJUVANT

Deși tratamentul chirurgical radical este standardul în terapia tumorilor stromale gastrointestinale, monitorizarea pe termen lung a arătat că, deseori, chirurgia singură este insuficientă pentru a controla tumorile cu risc ridicat, introducerea tratamentului adjuvant cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) – IMATINIB a îmbunătățit foarte mult prognosticul în GIST.

Deși valoarea terapiei cu TKI a fost demonstrată de studii foarte riguroase, selecția candidaților și durata tratamentului adjuvant nu sunt încă standardizate. Totuși este unanim acceptat că GIST-urile reziduale, recurente sau metastatice trebuie să fie tratate cu IMATINIB în conformitate cu recomandările făcute de către ESMO – Societatea Europeană pentru Oncologie Medicală sau NCCN – National Global Cancer Network, în aceste cazuri durata terapiei fiind pe termen nelimitat sau până la apariția rezistenței sau refuzul pacientului de a urma tratamentul.

În ceea ce privește tumorile stromale gastrointestinale localizate, rezecate chirurgical, atitudinea a fost diferită în funcție de grupa de risc în care a fost încadrată tumora, realizarea unei rezecții chirurgicale de tip R0 sau R1 sau efracția capsulei tumorale în timpul intervenției chirurgicale.

În lotul analizat am avut 31 de pacienți (41,89% din întregul lot de studiu) care au beneficiat de tratament adjuvant cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) și anume IMATINIB. Întreg sublot admis pentru tratamentul cu TKI - IMATINIB a avut confirmarea histologică a diagnosticului de tumoră stromală pe piesa de rezecție sau biopsie, a prezentat reacție pozitivă pentru CD117 (c-KIT) la examenul imunohistochimic și a fost încadrat în grupele de risc înalt sau intermediar.

Din punct de vedere al stadializării bolii, pacienții care au primit tratament adjuvant au fost încadrați la prima prezentare după cum urmează:

- 11 pacienți (35,48%) cu boală primară avansată locoregional sau metastazată;
- 12 pacienți (38,71%) cu boală secundară recidivată sau metastazată;
- 8 pacienți (25,81%) cu boală localizată cu risc crescut sau intermediar.

Analizând încadrarea în grupele de risc am constatat că 26 pacienți (83,87%) au făcut parte din grupul de risc înalt, iar restul de 5 pacienți (16,13%) au fost selectați din grupul de risc intermediar. 29 de pacienți au avut un risc ridicat de recidivă sau metastazare, dar numai 26 au intrat în tratament oral cu TKI, deoarece unul dintre aceștia a refuzat tratamentul adjuvant datorită vârstei înaintate și alți doi nu s-au prezentat în serviciile de oncologie sau la controalele programate.

Cei 5 pacienți (16,13%) cu boală localizată rezecată chirurgical, încadrați în grupa de risc intermediar, la care s-a inițiat terapia adjuvantă, au primit tratament cu IMATINIB 400 mg/zi pentru o perioadă cuprinsă între 6 luni și 56 luni – perioada medie fiind de $21,5 \pm 5,2$ luni. În această perioadă nu au fost depistate recidive ale bolii sau apariția de metastaze, chiar dacă 2 pacienți au ales să renunțe la terapie în ciuda recomandărilor medicale.

Doza de IMATINIB a fost stabilită 400 mg/zi, în conformitate cu studiile randomizate de fază II și III, studii care nu au putut demonstra un beneficiu semnificativ al utilizării unei doze crescute la 600 mg/zi sau 800 mg/zi în tratamentul GIST, în condițiile în care toxicitatea și abandonul tratamentului cresc semnificativ.

Inițierea terapiei s-a făcut într-o perioadă de maxim 3 luni de la intervenția chirurgicală sau imediat ce a fost documentată recidiva sau metastazarea și tratamentul a continuat în majoritatea cazurilor până la dezvoltarea recidivei sau a metastazelor pentru tumorile rezecate R0 sau R1, apariția toxicității severe sau refuzul pacienților de a continua administrarea.

Urmărirea răspunsului la tratament a fost realizată conform unor protocoale, cu efectuarea controalelor imagistice și biologice la fiecare 3-6 luni, timp de 3 ani pe parcursul terapiei adjuvante, iar după întreruperea tratamentului cu TKI monitorizarea s-a efectuat la fiecare 3 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 luni până la 5 ani de la oprirea terapiei adjuvante și apoi anual timp de încă 5 ani.

Investigația cel mai des utilizată a fost Computer Tomografia, urmată de Rezonanța Magnetică Nucleară, investigație la care s-a apelat mai ales în cazul pacienților care au dezvoltat alergii la substanța de contrast iodată sau acolo unde resursele au permis deoarece costurile acesteia sunt mai ridicate. Obiectivarea răspunsului la terapia cu IMATINIB s-a realizat utilizând criteriile RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Criterii de răspuns la tratament în tumorile solide, modificate de Choi H. și colaboratorii. Aceștia au demonstrat că o reducere a dimensiunilor tumorilor de peste 10% și o scădere mai mare de 15% a densității tomografice a leziunilor după tratament sunt criterii mult mai exacte atât pentru a evalua sensibilitatea tumorilor la tratament cât și pentru a aprecia supraviețuirea în comparație cu criteriile RECIST. Tipurile de răspuns standardizate de Choi H. și colaboratorii, pe baza caracteristicilor CT de mărime și densitate, sunt grupate astfel:

- CR (Complet Response) – Răspuns complet;
- PR (Partial Response) – Răspuns parțial;
- SD (Stable Disease) – Boală stabilă;
- PD (Progressive Disease) – Boală progresivă.

În ceea ce privește grupul cu boală avansată locoregional și/sau metastatică, format din ceilalți 13 pacienți (74,19%), răspunsul terapeutic la TKI - IMATINIB a fost după cum urmează:

- 3 pacienți au decedat – 2 decese la 8 luni și respectiv 26 luni datorită progresiei bolii (PD) și un deces datorat unui IMA (Infarct miocardic acut) la un pacient de sex masculin a cărui afecțiune era tot în progresie;
- 4 pacienți urmăriți între 24 luni și 36 luni au prezentat boală stabilă (SD);
- la restul de 6 pacienți s-a documentat un răspuns parțial la tratament (PR) pentru o perioadă de timp medie de $19,4 \pm 3,9$ luni (95% CI: 11,69-25,21), apoi a fost documentată progresia.

Deși literatura de specialitate a raportat efecte toxice importante care pot duce la întreruperea temporară sau permanentă a medicației, în sublotul care a beneficiat de

tratament cu Inhibitori de TKI nu am înregistrat efecte adverse care să determine abandonul terapiei.

Durata administrării TKI este de 3 ani pentru tratamentul adjuvant în boala localizată și rezecată și pe termen nelimitat pentru boala avansată locoregional sau metastatică, fiind dovedit că întreruperea terapiei în boala avansată este urmată de progresia bolii. Într-un caz, datorită progresiei bolii, demonstrată imagistic, s-a luat decizia dublării dozei la 800 mg/zi, dar cu toate acestea pacientul a decedat la 28 de luni de la începutul terapiei. Nici un pacient din lotul analizat nu a beneficiat de linia a 2-a de tratament cu Inhibitori de tirozin-kinază și anume SUNITINIB.

8.13. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Manifestarea tumorilor stromale gastrointestinale poate varia de la o formațiune tumorală de mici dimensiuni, cu risc minim pentru pacient până la tumori metastazante cu potențial vital, motiv pentru care este dificil de apreciat prognosticul, aceasta fiind rațiunea pentru care au fost create criteriile de apreciere a riscului de recidivă și metastazare. Tot din această cauză nu există un protocol standard de monitorizare, dar în cele mai multe cazuri au fost respectate orientările ESMO – EURACAN (204), care recomandă:

- Pentru pacienții cu risc crescut și intermediar – monitorizare prin examinare CT sau RMN abdominal la fiecare 3-6 luni, timp de 3 ani pe parcursul terapiei adjuvante (204) cu urmărire clinică atentă pentru gestionarea reacțiilor adverse ale terapiei adjuvante. După întreruperea terapiei adjuvante la fiecare 3 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 luni până la 5 ani de la oprirea terapiei adjuvante și anual timp de încă 5 ani.
- Pentru pacienții cu risc scăzut – monitorizare prin examinare CT sau RMN abdominal la fiecare 6-12 luni timp de 5 ani.
- Pentru pacienții cu risc foarte scăzut – monitorizarea probabil nu este necesară, trebuie însă avut în vedere faptul că riscul nu este nul. Expunerea la raze X este un factor care trebuie luat în considerare, în special în GIST-urile cu risc scăzut, RMN-ul abdominal fiind o alternativă la examinarea CT.

Monitorizarea pe termen lung – după unii autori până la 10 ani sau chiar mai mult – are drept obiectiv să detecteze cât mai precoce *recurența sau progresia* bolii, CT-ul având rolul cel mai important prin identificarea unor aspecte precum apariția metastazelor la distanță sau recidiva locală pentru tumorile rezecate. În ceea ce privește urmărirea bolii avansate, creșterea dimensiunilor tumorii sau a densității acesteia, precum și apariția unui nou nodul de creștere intratumoral sunt semne imagistice ale progresiei bolii; un alt obiectiv al monitorizării fiind depistarea invaziei sau compresiei organelor de vecinătate, precum și apariția complicațiilor precum perforația sau ocluzia.

Revenind la studiul doctoral, 61 de pacienți din totalul de 74 (82,43%) au revenit pentru controalele programate conform protocolului prezentat, durata monitorizării fiind cuprinsă între 6 și 120 luni, cu o medie de 48 ± 12 luni.

8.13.1. Recurența

Din sublotul de 61 pacienți monitorizați pentru prognostic, la care ne vom raporta în acest subcapitol, 23 de pacienți (reprezentând 37,70%) au prezentat recurență, 15 pacienți au dezvoltat recidivă locală (24,59%), 6 pacienți (9,84%) – metastaze la distanță, iar 2 pacienți (3,28%) – atât recidivă locală cât și metastaze. Sediul metastazelor a fost ficatul ($n=7$), peritoneul ($n=4$) și plămânul ($n=2$), în cele mai multe cazuri metastazele dezvoltându-se în cel puțin două localizări.

Toți pacienții cu boală recidivată sau metastazată au primit tratament cu TKI – IMATINIB și au fost luați în considerare pentru reintervenție chirurgicală, dar aceasta a fost efectuată doar la cei la care exista șansa unei rezecții complete, realizându-se 9 astfel de reintervenții. Toate reintervențiile au avut un caracter programat și frecvent au presupus excizii ”în bloc” cu structurile sau organele adiacente, fiind rezecții cu margini microscopic pozitive R1 sau rezecții citoreductive. Deși volumul operațiilor a fost impresionant, rezultatele la distanță n-au fost încurajatoare, 2 dintre pacienții la care s-a reintervenit chirurgical (22,22%) au decedat în primele 6 luni de la reintervenție, iar ceilalți în primii 2 ani.

8.13.2. Supraviețuirea

Supraviețuirea a fost evaluată utilizând parametri următori, cu precizarea că am preferat, pentru standardizarea rezultatelor, păstrarea prescurtărilor internaționale:

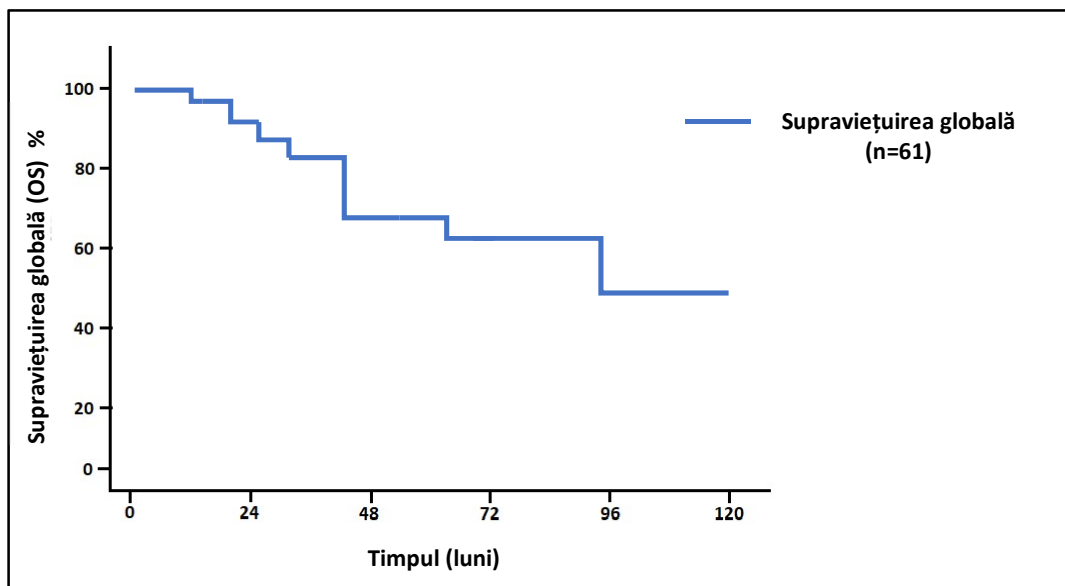
- supraviețuirea globală – overall survival (OS);
- supraviețuirea fără recidivă – relapse (recurrence) free survival (RFS);

Supraviețuirea globală (OS) a fost definită ca fiind perioada de timp scursă de la intervenția chirurgicală până la ultimul control sau până la deces. Supraviețuirea fără recidivă (RFS) a fost definită ca fiind perioada de timp de la operație până la momentul în care a fost documentată clinic sau imagistic recidiva bolii.

Așa cum am precizat deja durata monitorizării a fost cuprinsă între 6 și 120 luni, cu o medie de 48 ± 12 luni, data încheierii studiului fiind Septembrie 2018, 13 pacienți din totalul de 74 neprezentându-se pentru monitorizare, prin urmare lotul utilizat pentru estimarea supraviețuirii la pacienții cu tumori stromale gastrointestinale a fost alcătuit din 61 de pacienți.

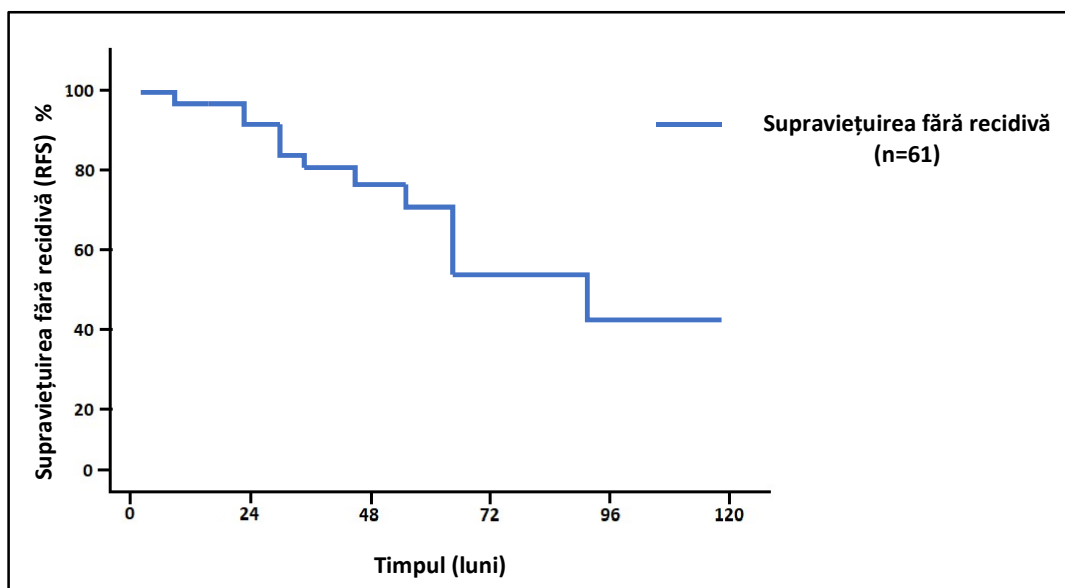
Graficul 8.40 ilustrează supraviețuirea globală (OS) în cadrul grupului populațional analizat, utilizând curba Kaplan-Meier supraviețuirea globală a fost calculată la 96,72% la 1 an, 85,16% la 3 ani, respectiv 62,49% la 5 ani, estimarea supraviețuirii globale (OS) la 10 ani fiind de 51,85%. Supraviețuirea medie a fost de 79

luni (95% CI: 36.21–114.72), cu o supraviețuire minimă de 8 luni și o supraviețuire maximă cunoscută de 120 luni.



Grafic 8.40 – Supraviețuirea globală (OS) la cei 61 de pacienți cuprinși în lotul de studiu

Supraviețuirea fără recidivă (RFS) la 1, 3 și 5 ani a fost de 93,44%, 80,97% și respectiv 54,36% și a fost estimată la 41,90% la 10 ani, reprezentarea RFS fiind înfățișată în Graficul 8.41. Valoarea mediană a RFS a fost de 47 luni (95% CI: 25.71–69.95).



Grafic 8.41 - Supraviețuirea fără recidivă (RFS) în cadrul lotului analizat

CAPITOLUL 9. DISCUȚII

9.1. DISCUȚII PRIVIND SUBIECTUL CERCETĂRII – TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE

În trecut, a existat o dezbateră aprinsă cu privire la încadrarea nosologică a GIST, originea celulară, diagnosticul și prognosticul acestui tip de tumori. Până la descoperirea CD117 (c-KIT) în 1998 de către Hirota și colaboratorii (7), datorită aspectului microscopic asemănător, GIST-urile au fost greșit diagnosticate în trecut drept tumori musculare netede precum leiomioame, leiomioblastoame, leiomiosarcoame, sau tumori cu diferențiere neurogenă precum schwanoamele și aveau un prognostic sumbru sub chimioterapia convențională. După descoperirea mutațiilor funcționale de la nivelul protooncogenei KIT și înțelegerea mecanismelor etiopatogenice, aceste tumori s-au distins în mod precis de alte tumori mezenchimale. Mutația genei KIT determină apariția unui receptor membranar modificat denumit c-KIT, acesta fiind un receptor de tirozin-kinază permanent activat, ceea ce determină stimularea activității mitotice și apariția neoplaziei.

Începând cu 2002, odată cu aprobarea Inhibitorilor de tirozin-kinază (TKI) cu activitate importantă împotriva receptorului transmembranar c-KIT – IMATINIB MESILAT în tratamentul acestei boli, prognosticul s-a îmbunătățit semnificativ, GIST fiind prototipul tumorii în care înțelegerea patogenezei moleculare a determinat îmbunătățirea dramatică a rezultatelor clinice.

Tumorile mezenchimale reprezintă doar 1% din totalul neoplaziilor tractului gastrointestinal (4), dintre acestea tumorile stromale gastrointestinale (GIST) fiind cele mai frecvente (aproximativ 80%). Incidența GIST variază în medie între 10-15 cazuri noi/milion locuitori/an conform ghidurilor europene de practică – 10 cazuri noi/milion/an după ESMO-EURACAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP 2018 (13) și 15 cazuri/milion/an conform UK CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS (GIST) 2017 (14). Numărul de cazuri noi în continuă creștere în studiul de față – 2 cazuri în 2008 comparativ cu 11 cazuri în 2017 și 10 cazuri până în Septembrie 2018, indică faptul că incidența este probabil considerabil subestimată.

Distribuția pe sexe este aproximativ egală, raportul B:F fiind de 1:1,18, raport ușor diferit față de cel obținut de majoritatea studiilor internaționale care semnalează un raport relativ egal între sexe sau o ușoară prevalență masculină.

Vârsta medie de diagnostic este de 58,3 ani, dar cu un palier foarte larg cuprins între 21 și 84 ani și o distribuție inegală, constatându-se o incidență mai mare la femei pentru grupa de vârstă sub 30 ani (raport B:F = 0:1) și incidență crescută la bărbați pentru grupa de vârstă peste 60 ani (raport B:F = 1,26:1). Incidența maximă este observată în decadele 6 și 7 de viață pentru ambele sexe, constatare conformă cu literatura de specialitate.

9.1.1. Diversitatea manifestărilor clinice

Doar 85,14% (n=63) dintre pacienții cu GIST au fost simptomatici, restul de 14,86% (n=11) au fost diagnosticați întâmplător fie în cursul unor investigații pentru o altă suferință, fie în cursul unor intervenții chirurgicale pentru o altă patologie benignă sau malignă. Procentul pacienților asimptomatici este evaluat în studiile publicate în străinătate ca putând ajunge chiar și la 30%, 20% dintre GIST-uri fiind diagnosticate incidental, iar 10% dintre acestea fiind detectate doar la autopsie (60).

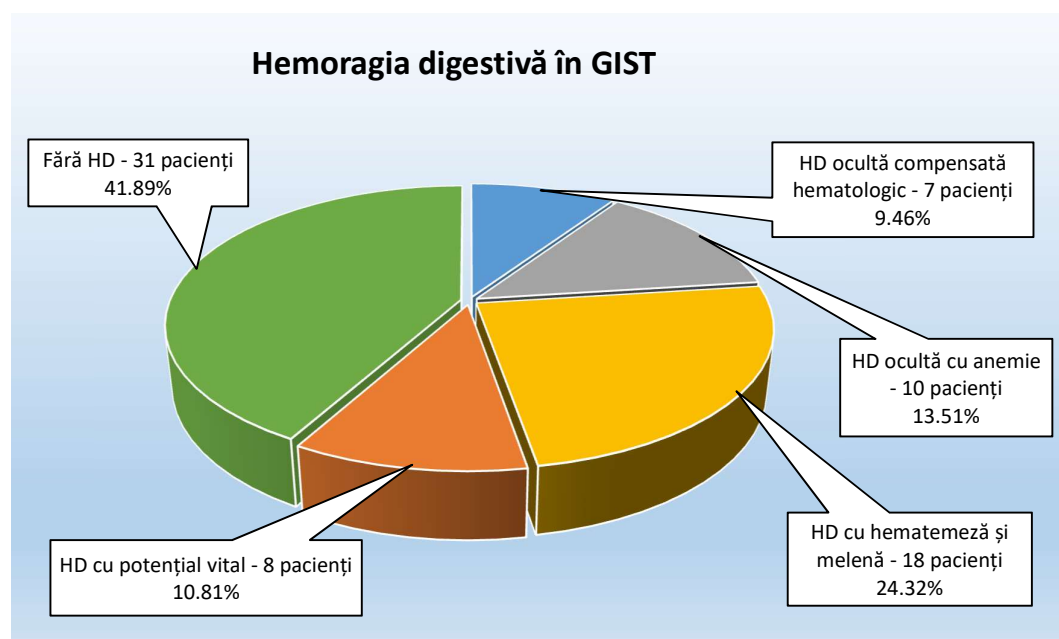
Tabel 9.1 – Tabloul clinic în GIST

SIMPTOMATOLOGIE	FRECVENȚA ÎN STUDIU	FRECVENȚA ÎN LITERATURĂ
Hemoragia digestivă	58,11%	30-50%
Obstrucția intestinală	5,40%	10-30%
Disconfort sau durere abdominală	77,02%	50-70%
Masă tumorală palpabilă	12,16%	10-20%
Scăderea ponderală	22,97%	10-20%
Tulburările dispeptice nespecifice	35,13%	10-30%
Pacienți asimptomatici	14,86%	20-30%

Simptomele asociate cu tumorile stromale gastrointestinale primare sunt, de obicei, vagi și nespecifice și depind de localizarea și dimensiunea tumorii primare. Cel mai frecvent întâlnite simptome au fost cele nespecifice, așa cum este demonstrat și de rezultatele publicate în literatură (vezi tabelul 9.1):

- disconfortul sau durerea abdominală prezente într-un procent de 77,02% (57 pacienți);
- tulburările dispeptice de tipul greață, vărsături, sațietatea precoce au fost descrise la 26 pacienți (35,13%);
- scăderea ponderală consemnată la 17 pacienți (22,97%);

- masă tumorală palpabilă la 9 pacienți (12,16%);
- hemoragia digestivă cu multiplele ei forme de manifestare a făcut parte din simptomatologia unui număr de 43 pacienți (58,11%), în această categorie am inclus și hemoragiile oculte (vezi Graficul 9.1);
- sindroamele obstructive nu au fost în număr foarte mare, probabil și datorită faptului că numai una dintre clinicile participante la studiu asigură și servicii medicale de urgență – 6 pacienți (8,10%).
- obstrucția biliară a făcut parte din tabloul clinic al unui singur pacient cu GIST duodenal.



Grafic 9.1 – Forme de manifestare a hemoragiei digestive în tumorile stromale gastrointestinale

Hemoragia digestivă apare în evoluția GIST-urilor într-un procent important de cazuri cuprins între 20% și 50%, fiind datorată ulcerării mucoasei supraiacente. Rezultatele noastre certifică prezența hemoragiei digestive într-un procent de 58,11% (n=43), având o varietate de forme de manifestare:

- hemoragie digestivă ocultă fără expresie clinică sau paraclinică (compensată hematologic);
- hemoragie digestivă ocultă exprimată prin diferite grade de anemie cu semnele acesteia precum astenie fizică, sau/și tahicardie;
- hemoragie digestivă exteriorizată prin hematemeză și melenă;
- hemoragie digestivă mare sau foarte mare, cu potențial vital și care necesită intervenția chirurgicală în urgență (vezi Grafic 9.1).

Deseori se poate constata o nepotrivire între volumul tumorii și simptomatologia limitată și nespecifică, tumorile stromale gastrointestinale, spre deosebire de neoplasmele epiteliale, evoluând cu simptomatologie ștearsă vreme îndelungată până la apariția complicațiilor – hemoragia, obstrucția, compresia organelor învecinate sau metastazarea. În acest sens sugestiv este cazul prezentat în subcapitolul 8.14.2 – EGIST de etiologie neprecizată cu metastaze voluminoase hepatice și peritoneale, caz în care volumul metastazelor hepatice cu caracter chistic a ajuns la dimensiuni impresionante, cea mai mare, aparținând lobului hepatic stâng, ajungând la 25-28 cm., fără a determina sindromul ocluziv.

Metastazele în ganglionii limfatici sunt puțin frecvente în GIST, specifică fiind metastazarea pe cale sanguină în ficat sau prin contiguitate în peritoneu, mezenter sau chiar la nivelul cicatricei postoperatorii. Rare sunt metastazele cu alte localizări cum ar fi plămânul, un pacient internat pentru boală secundară metastazată a dezvoltat atât metastaze hepatice cât și pulmonare (aceasta reprezentând 5% din totalul de 20 de pacienți cu boală diseminată primară sau secundară).

9.1.2. Particularitățile diagnosticului imagistic în GIST

Investigațiile utilizate în practică care pun în evidență o tumoră cu dezvoltare subepitelială (SET) sunt investigațiile radiologice cu substanță de contrast baritată (în prezent aproape complet abandonate) și investigațiile endoscopice – EDS pentru etajele superioare ale tractului gastrointestinal – esofag, stomac, duoden, și EDI (Colonoscopia) – pentru rect, colon și porțiunea terminală a intestinului subțire, dar GIST-urile având mucoasa intactă în multe cazuri, un rol important îi revine medicului examinator.

Confirmarea unui GIST cu dimensiuni mai mici de 2 cm., descoperit accidental se face cu ajutorul EUS – Echoendoscopiei, tehnică care poate obține și material pentru diagnosticul histopatologic și imunohistochimic prin efectuarea EUS-FNA – Puncția cu ac fin ghidată prin echoendoscopie. EUS-FNA este metoda de elecție pentru a recolta fragmente tumorale pentru examenul anatomopatologic deoarece biopsia endoscopică clasică recoltează fragmente de mucoasă supraiacentă intactă, GIST-urile fiind tumori cu creștere subepitelială.

Pentru tumorile mai mari de 2 cm., CT-ul torace, abdomen și pelvis cu substanță de contrast (CT) este recomandat pentru a evalua extensia locală și la distanță, tumoră descrisă cel mai probabil anterior printr-o ecografie abdomino-pelvină sau endoscopie. 78,37% dintre pacienții lotului analizat (n=58) au fost beneficiat de un plan de investigații preoperatorii care a inclus CT-ul, în condițiile în care 8 pacienți (10,81%) au fost diagnosticați întâmplător în timpul intervențiilor chirurgicale pentru altă suferință. Tumorile ano-rectale beneficiază cel mai mult pentru stadializare de utilizarea Rezonanței Magnetice Nucleare (RMN), investigație preferată și în cazul pacienților cu alergii la substanțele de contrast iodate sau la pacienții cu risc mic sau foarte mic de

recidivă la care trebuie luat în considerație riscul iradierilor succesive. Rolul PET-CT-ului în diagnosticul preoperator este controversat în literatură, iar în contextul lotului analizat acesta nu a făcut parte din bateria de teste pentru diagnosticul inițial la nici un bolnav. În încercarea de a rezuma toate aceste aspecte, de a standardiza diagnosticul și de a ușura activitatea clinicienilor am realizat, conform obiectivelor studiului doctoral, un algoritm de diagnostic pentru tumorile stromale gastrointestinale care va fi prezentat în Capitolul 10 – Concluzii (vezi Figura 10.1).

Imagistica joacă un rol crucial în identificarea tumorii primare și stadializarea bolii dar, și în urmărirea evoluției bolii și evaluarea răspunsului la tratament în urma terapiei țintite pentru GIST, rol îndeplinit cel mai adesea de Computer Tomografia cu substanță de contrast. Acesta este investigația imagistică standard pentru monitorizarea răspunsului la terapia cu Inhibitori de tirozină kinază (TKI), toate studiile imagistice trebuie însă prezentate într-un mod standardizat și rezultatele raportate conform criteriilor Choi (criterii RECIST modificate) de evaluare a răspunsului la tratament.

Tabel 9.2 – Evaluarea răspunsului la tratament după Choi H. și colab. (2007) (111)

TIPUL DE RĂSPUNS LA TRATAMENT	CRITERII CT DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL CU TKI (după Choi H. și colab)
Răspuns complet CR – Complet Response	- Fără leziuni reziduale în toate leziunile țintă - Fără leziuni nou apărute
Răspuns parțial PR – Partial Response	- O scădere de cel puțin 10% SLD sau - O scădere mai mare de 15% a densității tumorale (HU) - Fără leziuni nou apărute - Fără progresie evidentă a bolii nonmăsurabile
Boală Stabilă SD – Stable Disease	- Orice situație care nu poate fi considerată CR, PR sau PD - Fără simptomatologie evidentă care poate fi atribuită progresiei tumorale
Boală progresivă PD – Progressive Disease	- Creștere cu cel puțin 10% a SLD și lipsa criteriilor pentru PR în ceea ce privește dimensiunea tumorală sau densitatea tumorală - Apariția uneia sau mai multor leziuni noi și/sau - Apariția de noi noduli intratumorali sau creșterea în dimensiuni a celor existenți

LEGENDĂ CR (Complet Response) – Răspuns complet
 PR (Partial Response) – Răspuns parțial
 SD (Stable Disease) – Boală stabilă
 PD (Progressive Disease) – Boală progresivă
 SLD (The sum of longest diameters of target lesions) - Suma celor mai mari diametre ale leziunilor țintă așa cum a fost definită de criteriile RECIST
 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) - Criterii de răspuns la tratament în tumorile solide

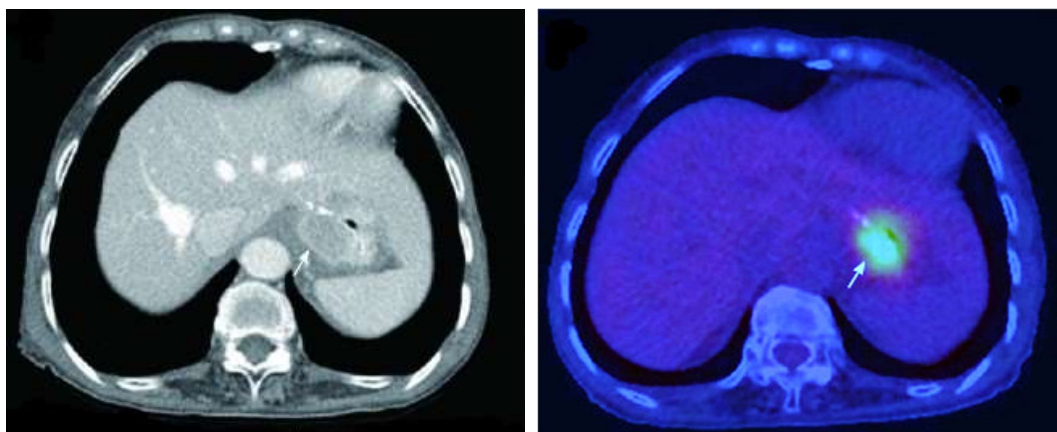


Figura 9.1 – Recidivă tumorală postgastrectomie subtotală la o pacientă cu GIST gastric încadrat în grupa de risc înalt. Eventrație postoperatorie supraombilicală (aspect comparativ între CT și PET/CT)

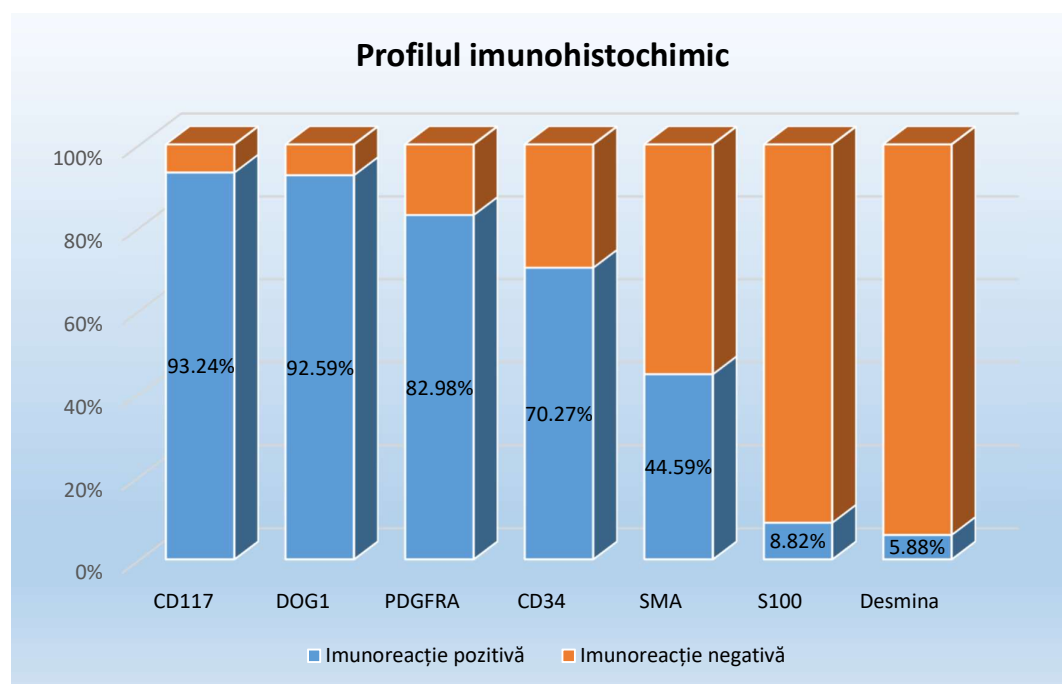
PET-CT nu constituie un substitut pentru urmărirea prin CT, dar poate fi util pentru monitorizarea răspunsului la terapie sau pentru certificarea apariției rezistenței la IMATINIB, mai ales în cazurile în care persistă incertitudinea după efectuarea CT-ului cu substanță de contrast. Acestea au fost conjuncturile în care s-a decis efectuarea PET/CT la 4 pacienți (5,40%) din cei 74 de pacienți care alcătuiesc lotul de studiu, procentul mic de utilizare datorându-se atât prețului ridicat, cât și accesibilității reduse a acestei investigații.

9.1.3. Diagnosticul de certitudine și aprecierea agresivității GIST

Diagnosticul de certitudine în GIST este realizat prin examinarea macroscopică a tumorii rezecate, cu prelevare adecvată de probe pentru examenul histopatologic și imunohistochimic. Biopsia preoperatorie de rutină nu este obligatorie, dar biopsia este necesară înainte de inițierea terapiei preoperatorii cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI), puncția aspirativă cu ac fin ghidată prin echoendoscopie (EUS-FNA) a tumorii primare fiind preferată biopsiei percutane, deoarece reduce riscul de hemoragie tumorală și diseminare intraabdominală. În boala metastatică poate fi utilizată puncția-biopsie percutană ghidată echografic sau computer tomografic sau biopsia laparoscopică sau prin laparotomie pentru confirmarea diagnosticului și inițierea terapiei adjuvante cu TKI.

Raportul de anatomie patologică este necesar să includă localizarea anatomică, dimensiunea tumorală și indicele mitotic măsurat în zona cu cea mai mare proliferare a tumorii și raportat ca numărul de mitoze în 50 HPF (câmpuri de mare putere - echivalent cu 5 mm² de țesut). Specimenul trebuie supus apoi examenului imunohistochimic (IHC) și eventual testării genetice pentru a identifica mutațiile din genele KIT sau PDGFRA mai ales în cazul tumorilor cu teste imunohistochimice negative.

Analiza imunohistochimică s-a impus din necesitatea diagnosticului diferențial al unor tumori cu structură histologică sugestivă pentru GIST cu alte sarcoame ale tractului gastrointestinal cum ar fi leiomiomul, leiomioblastomul, leiomiosarcomul sau schwanomul. Bateria de teste care inițial era compusă din CD117 (KIT), CD34, SMA, Proteina S100, Desmina, a fost completată în ultimii ani cu alți markeri cu specificitate mare pentru GIST precum DOG 1, PDGFRA, PCK- Θ sau indexul de proliferare Ki67, acesta din urmă fiind chiar propus de unii autori drept alternativă la numărătoarea mitozelor. Provocarea o reprezintă GIST-urile CD117 – , GIST-uri care reprezintă în jur de 5% din total, pentru al căror diagnostic sunt necesari markerii suplimentari.



Grafic 9.2 – Profilul imunohistochimic la nivelul lotului de studiu

Profilul imunohistochimic al tumorilor GIST cuprinse în lotul de studiu este reprezentat în Graficul 9.2, dar trebuie să precizez că, după cum am stabilit anterior, procentul de testare pentru fiecare marker în parte este diferit, numai CD117 și CD34 regăsindu-se pe toate buletinele de analiză. Din analiză lipsește PCK- Θ (Proteinkinaza C – theta), imunomarker, care deși are o specificitate mai mică decât DOG1 poate fi util în special în tumorile CD117 – și/sau DOG1 – (136), dar încă nu este utilizat în țară.

Deși doar 1 pacient din cei 74 studiați a beneficiat de analiza moleculară, probabil că aceasta va deveni standard în viitorul nu foarte îndepărtat, mai ales în cazul tumorilor cu risc crescut și intermediar, fiind utilă în mai multe situații:

- identificarea mutațiilor KIT și PDGFRA poate ajuta în diagnosticele dificile în cazurile în care tumorile stromale gastrointestinale prezintă imunoreacții negative pentru CD117 (KIT) și DOG1;
- are rolul de a stabili cel mai potrivit tip de tratament cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) și doza necesară;
- poate identifica mutațiile dobândite care conferă rezistență secundară la terapia cu TKI și astfel contribuie la modificarea schemei de tratament;
- oferă informații prognostice.

Tabel 9.3 – Mutații genetice implicate în patogeneza GIST

DEFECTUL GENETIC	PROCENT (%)	LOCALIZAREA PREDILECTĂ
MUTAȚII KIT		
	80%	
- Exon 9	10%	Intestin subțire, colon
- Exon 11	65-67%	Toate localizările
- Exon 13	1%	Toate localizările
- Exon 17	1%	Toate localizările
MUTAȚII PDGFRA		
	5-8%	
- Exon 12	1%	Toate localizările
- Exon 14	< 1%	Stomac
- Exon 18	5%	Stomac, mezenter, epiploon
GIST "wild type"	12-15%	Nespecifică
TRIADA CARNEY	rar	Stomac
NEUROFIBROMATOZA TIP I	rar	Intestin subțire

Un alt aspect demn de amintit este asocierea GIST cu alte tumori în cadrul sindroamelor tumorale precum Boala Recklinghausen (Neurofibromatoza tip 1 - NF1), Triada Carney (GIST, condromul pulmonar și paragangliomul extraadrenalian funcțional), sindroamele familiale GIST, dar și asocierea cu alte neoplazii, doar cea din urmă fiind raportată la 7 pacienți (9,45% din cazuri). Neoplasmele asociate GIST au aparținut tubului digestiv în majoritatea cazurilor, cât și organelor genitale masculine și feminine – prostată, col uterin și sân.

GIST este cunoscut pentru marea sa variabilitate în comportamentul biologic și este dificil de prezis potențialul său malign, motiv pentru care au fost alcătuite mai multe criterii de stratificare a riscului care țin seama de factorii de risc independenți – localizarea, dimensiunile tumorii și indicele mitotic. Cea mai frecvent utilizată în practică

este clasificarea NIH (National Institutes of Health) modificată, clasificare care încorporează apariția rupturii tumorale fie spontan, fie în timpul intervenției chirurgicale, factor asociat cu un risc crescut de recurență care încadrează tumora direct în grupa de risc înalt (vezi Tabelul 9.4). Identificarea factorilor prognostici independenți este de o importanță vitală pentru stratificarea precisă a riscurilor, stratificare ce ajută la determinarea nevoii de tratament adjuvant cu IMATINIB și stabilirea strategiilor de monitorizare postoperatorie.

Tabel 9.4 – Criteriile NIH modificate - după Joensuu (25)- 2008 -

CATEGORIA DE RISC	DIMENSIUNEA TUMORII (cm.)	INDICELE MITOTIC (per 50 HPF)	LOCALIZAREA TUMORII PRIMARE
Risc foarte scăzut	≤ 2 cm.	≤ 5	Oricare
Risc scăzut	2.1-5.0 cm	≤ 5	Oricare
Risc intermediar	2.1-5.0 cm.	> 5	Gastric
	< 5.0 cm.	6-10	Oricare
	5.1-10.0 cm.	≤ 5	Gastric
Risc înalt	Oricare	Oricare	Oricare cu ruptură tumorală
	> 10.0 cm.	Oricare	Oricare
	Oricare	> 10	Oricare
	> 5.0 cm.	> 5	Oricare
	2.1-5.0 cm.	> 5	Nongastric
	5.1-10.0 cm.	≤ 5	Nongastric

Din Ianuarie 2008 până în Septembrie 2018, 74 de pacienți cu GIST au fost incluși în lotul de cercetare, aceștia fiind internați și operați în cele trei clinici universitare de Chirurgie Generală participante la studiul doctoral în cadrul următoarelor instituții spitalicești din București – Spitalul Clinic Dr. Ioan Cantacuzino, Spitalul Clinic Sfânta Maria și Spitalul Clinic CF1 Witing. Un număr de 60 de pacienți (81,08%) s-au prezentat cu boală primară localizată sau avansată, iar restul de 14 pacienți (18,91%) au fost internați pentru boală secundară cu recidivă locală sau/și metastaze. Localizarea cel mai des întâlnită, ca de altfel și în studiile internaționale publicate, este stomacul n=42 (56,75%), urmată de intestin (intestin subțire, colon și rect) n=22 (29,73%), EGIST n=7 (9,45%) și esofag n=3 (4,05%).

Caracteristicile macroscopice și microscopice ale tumorilor au fost prezentate detaliat în Subcapitolul 8.7 – Caracteristici tumorale, dar în cele ce urmează doresc să subliniez câteva aspecte relevante.

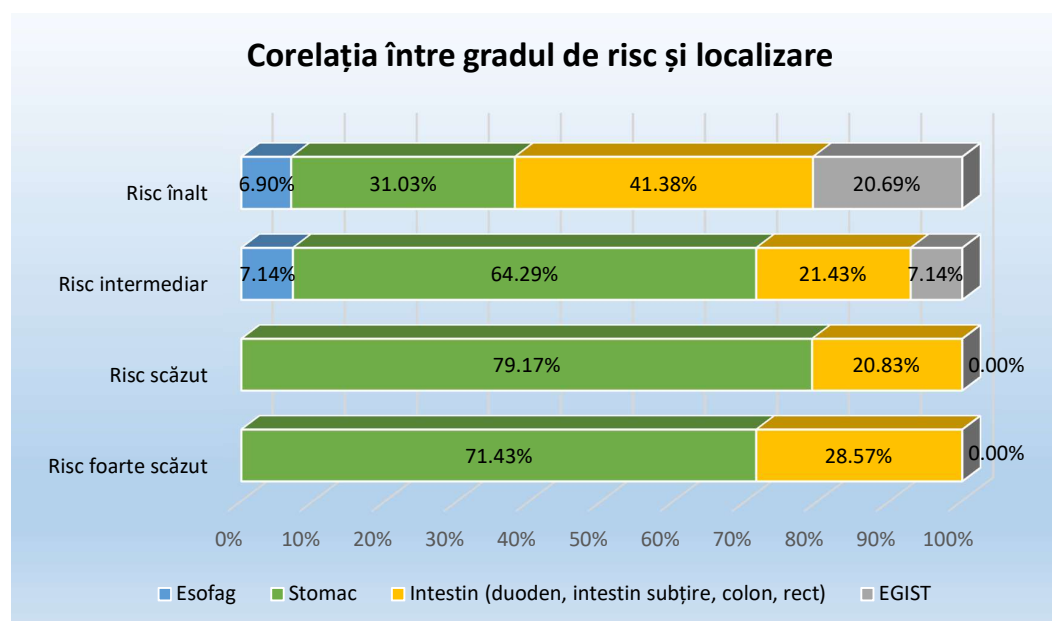
1. Diametrul maxim al tumorilor primare s-a încadrat într-un interval foarte larg cuprins între 0,7 cm. la 27 cm., cu un diametru maxim mediu pe piesa de rezecție de $10,25 \pm 2,48$ cm (95% CI: 7,47–15,36) și nu am înregistrat diferențe semnificative pentru localizările gastrică sau intestinală. Am remarcat în schimb un diametru mediu maxim pentru tumorilor stromale extragastrointestinale semnificativ mai mare $13,78 \pm 3,01$ (95% CI: 8,25–19,21), constatare cu relevanță statistică cu un $p=0,003$, simptomatologia ștearsă și potențialul ridicat de creștere explicând atingerea acestor volume tumorale, aspect exemplificat în prezentarea de caz din Subcapitolul 8.14.2 – EGIST de etiologie neprecizată cu metastaze voluminoase hepatice și peritoneale.
2. Prezentarea macroscopică cea mai frecventă a fost forma nodulară $n=47$ (63,51%), dar forma infiltrativă întâlnită în 7 cazuri (9,46%) prezintă cea mai mare agresivitate, fiind autori care au propus introducerea acesteia printre criteriile de apreciere a riscului de recurență.
3. Un număr mare de tumori s-au dezvoltat transmural sau intramural $n= 53$ (71,62%), modalitate de creștere care poate determina ulcerarea mucoasei și explică faptul că hemoragia digestivă ocultă sau manifestă ocupă un loc important în tabloul clinic al GIST (vezi Graficul 9.1).
4. Criteriile NIH modificate de apreciere a agresivității tumorale au fost utilizate pentru stratificarea riscului de recurență, datorită ușurinței în utilizare și a faptului că sunt folosite în practica zilnică în toate cele trei clinici în care s-a desfășurat studiul. Pacienții cu boală avansată locoregional sau metastatică, fie primară, fie secundară, au fost încadrați direct în grupul de risc înalt, distribuția pe grupe de risc, conform Graficului 8.35 din Subcapitolul 8.10 – Distribuția pe grupe de risc, având în final următoarea structură: risc înalt – 29 pacienți (39,19%), risc intermediar – 14 pacienți (32,43%), risc scăzut – 24 pacienți (32,43%) și risc foarte scăzut – 7 pacienți (9,46%).

Tabel 9.5 – Distribuția pacienților în funcție de grupele de risc și localizare

LOCALIZARE	GRUPA DE RISC – Conform criteriilor NIH modificate				TOTAL
	RISC FOARTE SCĂZUT	RISC SCĂZUT	RISC INTERMEDIAR	RISC ÎNALT	
Stomac	5	19	9	9	42
Intestin (duoden, intestin subțire, colon, rect)	2	5	3	12	22
EGIST	–	–	1	6	7
Esofag	–	–	1	2	3
TOTAL	7	24	14	29	74

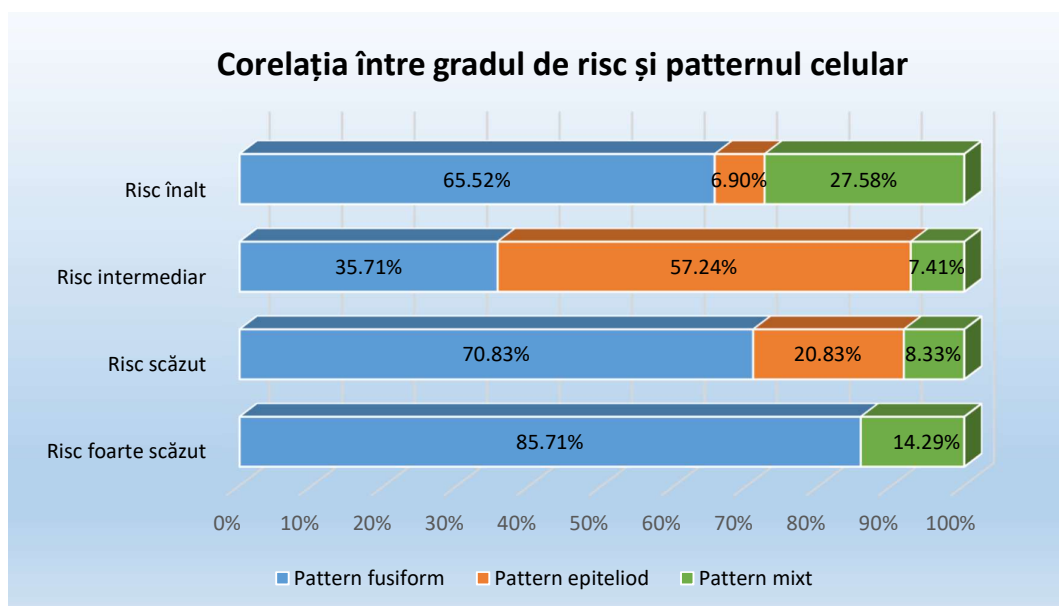
5. Analizând corelațiile între gradul de risc și localizarea tumorilor stromale gastrointestinale constatăm că în grupele de risc scăzut și foarte scăzut au fost încadrate doar tumori dezvoltate la nivelul stomacului, duodenului și intestinului subțire. EGIST-urile au avut risc intermediar $n=1$ (14,29%) și cel mai adesea înalt $n=6$ (85,71%) ceea ce confirmă potențialul lor agresiv, același lucru putem spune și despre GIST-urile esofagiene, dar în cazul acestora numărul mic de cazuri nu ne permite formularea unor judecăți.

De asemenea rezultatele noastre confirmă teoria, enunțată de multe alte lucrări, conform căreia agresivitatea tumorilor GIST intestinale este semnificativ mai mare decât cea a GIST-urilor gastrice, GIST-urile intestinale cu risc înalt reprezentând 54,54% din totalul GIST-urilor intestinale, în comparație cu GIST-urile gastrice cu risc înalt care reprezintă 21,43% din totalul GIST-urilor localizate la nivelul stomacului.



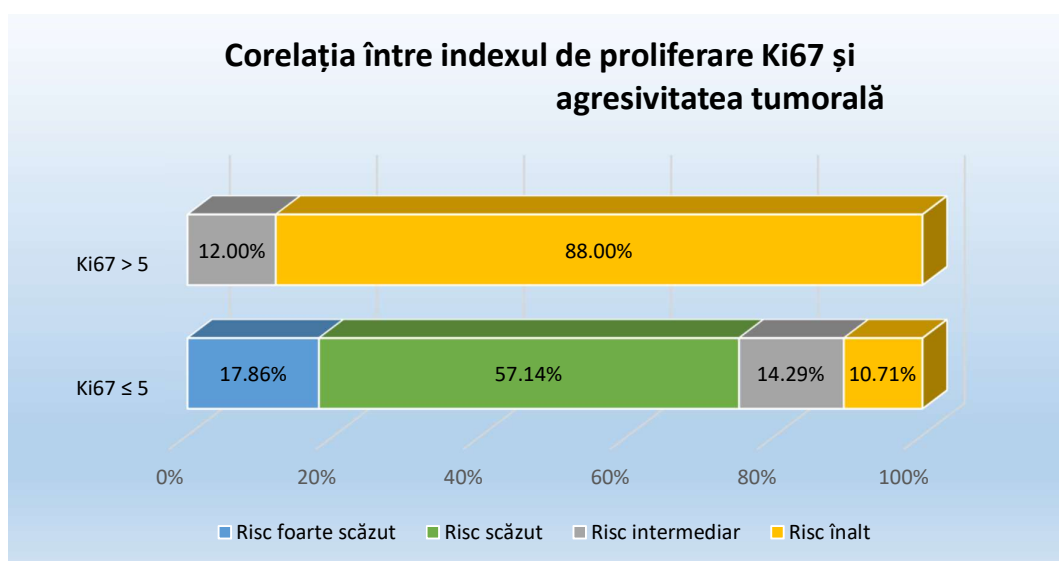
Grafic 9.3 – Distribuția procentuală a grupelor de risc în funcție de localizare

6. Graficul 9.4 ilustrează corelația dintre patternul celular și încadrarea în grupele de risc, grafic din care reiese că arhitectura celulară nu pare să influențeze decisiv agresivitatea tumorală. Toate cele trei tipuri histologice – fusiform, epitelioid sau mixt – se regăsesc în procente apropiate în toate cele patru grupe de risc, însă am putea remarca absența structurii epitelioidă din grupul de risc foarte scăzut, dar fără a uita să precizăm că acesta este grupul cel mai puțin reprezentat $n=7$ (9,46% din totalul de 74 pacienți). Rămâne ca studii mai ample să elucideze dacă această observație are relevanță statistică sau prezintă impact asupra coordonării tratamentului adjuvant sau asupra supraviețuirii.



Grafic 9.4 – Distribuția procentuală a grupelor de risc în funcție de patternul celular

7. Ultimul aspect analizat în ceea ce privește caracterizarea GIST este relația dintre indexul de proliferare Ki67 și grupele de risc, acesta fiind pozitiv corelat cu indicele mitotic și deci cu stratificarea riscului. Incidența bolii cu risc ridicat de recidivă sau progresie în grupul cu $Ki67 > 5\%$ a fost de 88%, ceea ce a fost considerabil mai mare decât cea de 10,71% în grupul cu $Ki67 \leq 5\%$, diferență semnificativă statistic cu un $p < 0,001$.



Grafic 9.5 – Distribuția procentuală a indexului Ki67 în funcție de încadrarea în grupele de risc

9.1.4. Principii de tratament în GIST

Tratamentul chirurgical. Chirurgia reprezintă standardul de aur în tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale. Așa cum este reprezentat și în Figura 10.1 – Algoritm de diagnostic în tumorile stromale gastrointestinale, cu excepția small-GIST-urilor (tumori GIST mai mici de 2 cm.), tumorile localizate diagnosticate imagistic ca fiind tumori subepiteliale (SET), presupuse a fi GIST, vor fi rezecate fără a fi biopsiate, datorită riscului de hemoragie sau diseminare.

Atitudini particulare pot fi abordate pentru managementul Small-GIST-urile diagnosticate aproape totdeauna întâmplător:

- Small-GIST-urile mai mici de 1 cm. pot fi urmărite echoendoscopic la intervale de 6-12 luni și eventual biopsiate și rezecate în cazul creșterilor dimensionale.
- Small-GIST-urile vor fi rezecate direct dacă sunt simptomatice (foarte rar) sau dacă sunt depistate intraoperator, așa cum s-a întâmplat în cazul a 3 tumori GIST de mici dimensiuni decelate la inspecția cavității abdominale din cadrul colecistectomiei laparoscopice.
- Small-GIST-urile asimptomatice trebuie biopsiate prin EUS-FNA și au indicație de rezecție endoscopică sau pot fi abordate laparoscopic. Majoritatea autorilor indică dimensiunea de 2 cm. drept limită pentru rezecția endoscopică, dar sunt studii care raportează rezecții ale unor tumori de până la 4 cm, atunci când există o echipă chirurgicală pregătită să intervină dacă apar complicații sau dacă intervenția nu poate fi finalizată pe cale endoscopică. Studiul de față a inclus un pacient la care un GIST gastric cu diametrul de 1,5 cm., situat pe marea curbură, în porțiunea verticală a fost rezecat cu succes prin EDS – Endoscopic Submucosal Dissection (Disecție Submucoasă Endoscopică), acest caz singular fiind explicat prin diagnosticarea frecventă a tumorilor la dimensiuni mari, precum și prin experiența limitată în astfel de rezecții endoscopice.

Tratamentul chirurgical este tratamentul de primă alegere în GIST-urile localizate sau cele potențial rezecabile, chirurgul având câteva linii directoare semnificativ diferite de cele din chirurgia tumorilor epiteliale de tract gastro-intestinal:

1. Este imperativ să se evite ruptura tumorii, tumorile GIST fiind fragile, friabile, adesea cu zone de necroză sau degenerescență chistică, trebuie manipulate cu grijă cu scopul de a obține rezecția completă a tumorii păstrând pseudocapsula intactă.
2. Chirurgia multiviscerală și radicală trebuie evitată acolo unde este posibil. Rezecțiile segmentare sau rezecțiile limitate care asigură margini histologic negative sunt suficiente și trebuie realizate cu o morbiditate minimă.
3. Rerezecția nu este indicată la pacienții cu margini microscopic pozitive R1, rezecția R1 putând fi propusă pacientului și în cazurile în care rezecția cu margini microscopic negative R0 nu pare posibilă.
4. Limfadenectomia nu este necesară deoarece GIST-urile au o incidență scăzută a metastazelor ganglionare.

Chirurgia laparoscopică este recomandată pentru GIST-urile în localizări anatomice favorabile, cum ar fi peretele anterior al stomacului, jejun și ileon, aceleași principii chirurgicale din chirurgia deschisă fiind aplicabile și în chirurgia laparoscopică. Piesa de rezecție trebuie îndepărtată din abdomen utilizând o pungă de plastic pentru a evita diseminarea peritoneală sau însămânțarea siturilor de trocar. Singura contraindicație a intervențiilor minim invazive este incapacitatea chirurgului de a efectua procedura în condiții de siguranță oncologică, dar pare unanim acceptat că este preferată abordarea prin laparotomie pentru tumorile mai mari de 6 cm., datorită riscurilor de manipulare a tumorilor mai mari în cadrul procedurilor laparoscopice.

În cadrul studiului intervențiile chirurgicale clasice au reprezentat majoritatea covârșitoare, rezecția laparoscopică fiind utilizată doar în 3 cazuri în care tumorile GIST au fost diagnosticate întâmplător în cursul colecistectomiei laparoscopice – una antrală care a beneficiat de enucleere laparoscopică și două GIST-uri duodenale pediculate care au fost excizate prin electrocoagularea sau cliparea pediculului tumoral.

În concluzie putem afirma că abordul chirurgical trebuie ales în funcție de caracterele și extensia tumorii, precum și de nivelul de confort și experiență al chirurgului.

Deși strategia standard pentru boala avansată locoregional sau boala metastatică este terapia cu Inhibitori de tirozin-kinază, studii multiple publicate în ultimii ani aduc argumente din ce în ce mai convingătoare în favoarea chirurgiei citoreductive sau a rezecțiilor metastazelor abdominale sau hepatice, mai ales în cazul unor localizări izolate care progresează sub terapie TKI. Trebuie însă precizat că tratamentul chirurgical al GIST-urilor avansate local și la distanță nu reprezintă o alternativă la terapia cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI), aceasta din urmă fiind administrată preoperator, întreruptă cu 24 ore înainte de intervenția chirurgicală pentru IMATINIB, cu 72 ore înainte pentru SUNITINIB sau cu o săptămână înainte pentru REGORAFENIB și reluată de îndată ce dieta orală poate fi tolerată.

Tratamentul cu Inhibitori de tirozin-kinază. În ciuda efectuării unei rezecții complete a tumorii, cu păstrarea capsulei tumorale intacte sau margini de rezecție microscopic negative, unele GIST-uri au încă potențial malign și pot dezvolta recidivă locală sau metastaze. Tratamentul adjuvant este recomandat la pacienții cu rezecție R0, dar care sunt încadrați în grupa de risc crescut și uneori chiar și în cea intermediară.

Durata tratamentului adjuvant cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) – IMATINIB-MESILAT 400 mg/zi, la pacienții rezecați cu risc crescut de recurență, este de 3 ani, dar fiecare caz trebuie abordat individual în comisiile multidisciplinare pentru a aprecia impactul pozitiv și negativ asupra pacientului. Durata optimă a tratamentului adjuvant rămâne însă subiect de controverse, fiind în derulare studii care evaluează prelungirea terapiei la 5 ani – SSG XXII [NCT02413736] – <https://www.hra.nhs.uk/planning-and->

[improving-research/application-summaries/research-summaries/ssg-xxii/](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260505) sau chiar la 6 ani – ImadGist [NCT02260505] – <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260505>.

Tratamentul cu generația I de Inhibitori de tirozin-kinază – IMATINIB 400 mg/zi, reprezintă prima linie terapeutică în mai multe circumstanțe, după cum urmează:

- pacienții cu GIST nerezecabil;
- pacienții la care sechelele funcționale postoperatorii ar fi foarte severe după rezecție;
- pacienții cu recidivă locală;
- pacienții cu boală metastatică.

Deoarece pare să existe un beneficiu de supraviețuire al chirurgiei citoreductive după inițierea tratamentului cu IMATINIB, leziunile sunt evaluate în decurs de 6 luni de la începerea terapiei pentru a stabili dacă s-au obținut condiții de rezecabilitate. În cazurile în care tumora rămâne nerezecabilă, tratamentul cu TKI este continuat pe termen nelimitat până când există dovezi ale progresiei tumorale. Continuarea terapiei cu TKI pe toată durata vieții pentru paliatia simptomelor reprezintă o componentă esențială a celei mai bune îngrijiri în GIST.

Opțiunile pentru pacienții cu boală progresivă sunt continuarea IMATINIB la aceeași doză, creșterea dozei până la 800 mg/zi în absența reacțiilor adverse severe sau trecerea la TKI de generația a II-a – SUNITINIB și, în cazul rezistenței și la această grupă de medicamente, chirurgia citoreductivă și utilizarea TKI de generația a III-a – REGORAFENIB, drog care nu a fost accesibil pentru nici unul dintre pacienții incluși în lotul de studiu.

Tentativa de a explica rezistența la TKI sau patogeneza GIST-urilor de tip "sălbatic" (wild type) – GIST-uri fără mutații c-KIT sau PDGFRA – a condus la identificarea unor mecanisme moleculare alternative precum deficiențe în complexul succinat dehidrogenază (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD), alterări ale genei NF1 în legătură cu tumorile asociate cu Neurofibromatoza tip 1, activarea mutațională a oncogenei BRAF, mutații legate de gena KRAS, p53 și altele, mecanisme care necesită cercetări viitoare și care probabil vor deschide noi drumuri în tratamentul acestui tip particular de tumori.

9.1.5. Factori care influențează supraviețuirea

Tumorile stromale gastrointestinale sunt prototipul de tumori pentru care înțelegerea mecanismului patogenetic la nivel molecular a îmbunătățit dramatic rezultatele pe termen lung. Din cauza incidenței scăzute a bolii se știe relativ puțin despre profilul clinic și evoluția GIST la nivelul populației locale, acest studiu propunându-și să elucideze unele dintre aceste aspecte.

Supraviețuirea pacienților diagnosticați și tratați pentru tumori stromale gastrointestinale este însă dificil de estimat datorită eterogenității acestora, factorii care influențează supraviețuirea globală (overall survival – OS) și implicit supraviețuirea fără

recidivă (relapse (recurrence) free survival – RFS) vor fi detaliați în cele ce urmează, dar de la început putem preciza că numai pacienții cu rezecție R0 sau R1 (n=67 reprezentând 90,54% din întregul lot) au avut șanse de supraviețuire, cei inoperabili sau cu rezecții citoreductive (n=7 respectiv 9,46%) au prezentat un timp limitat de supraviețuire, durata monitorizării fiind cuprinsă între 6 și 120 luni, cu o durată medie de 48±12 luni.

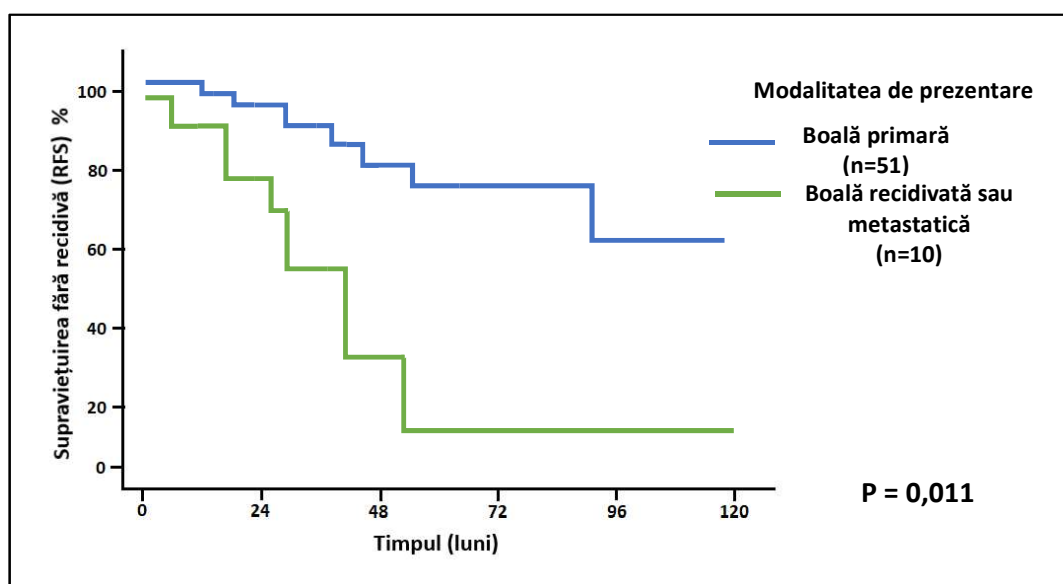
Tabel 9.6 – Supraviețuirea fără recidivă (RFS) în corelație cu factorii de risc la pacienții care au alcătuit sublotul monitorizat postoperator (n=61)

CRITERIU ANALIZAT	NUMĂR PACIENȚI	RFS la 5 ani (%)	VALOAREA P
Vârsta			
• < 40 ani	3	56,27	0,685
• ≥ 40 ani	58	51,09	
Sexul			
• Feminin	33	57,84	0,233
• Masculin	28	51,37	
Modalitatea de prezentare			
• Boală primară localizată	51	66,42	0,011
• Boală primară metastazată și boală secundară	10	9,79	
Localizarea tumorală			
• Stomac	36	71,24	0,028*
• Intestin subțire	14	47,83	
• Altele	11	39,91	
Dimensiunea tumorală			
• > 10 cm.	3	100	0,014**
• 5-10 cm.	9	94,65	
• >2 cm - ≤ 5 cm.	27	64,87	
• ≤ 2 cm.	22	43,72	
Margini de rezecție			
• Microscopic negative R0	45	55,13	0,523***
• Microscopic pozitive R1	9	53,81	
• Rezecție R2	7	29,64	
Indicele mitotic			
• ≤ 5 mitoze / 50 HPF	38	84,82	0,008****
• 6-10 mitoze / 50 HPF	9	57,13	
• > 10 mitoze / 50 HPF	14	37,26	

LEGENDĂ: *Valoare p obținută pentru localizarea gastrică versus localizarea nongastrică
 ** Valoare p obținută pentru tumori GIST cu dimensiuni > 10 cm. versus tumori cu dimensiuni ≤ 10 cm.
 ***Valoare p obținută pentru tumori rezecate - R0 sau R1 - versus tumori inoperabile
 **** Valoare p obținută pentru indice mitotic > 5 mitoze / 50 HPF versus indice mitotic ≤ 5 mitoze / 50 HPF

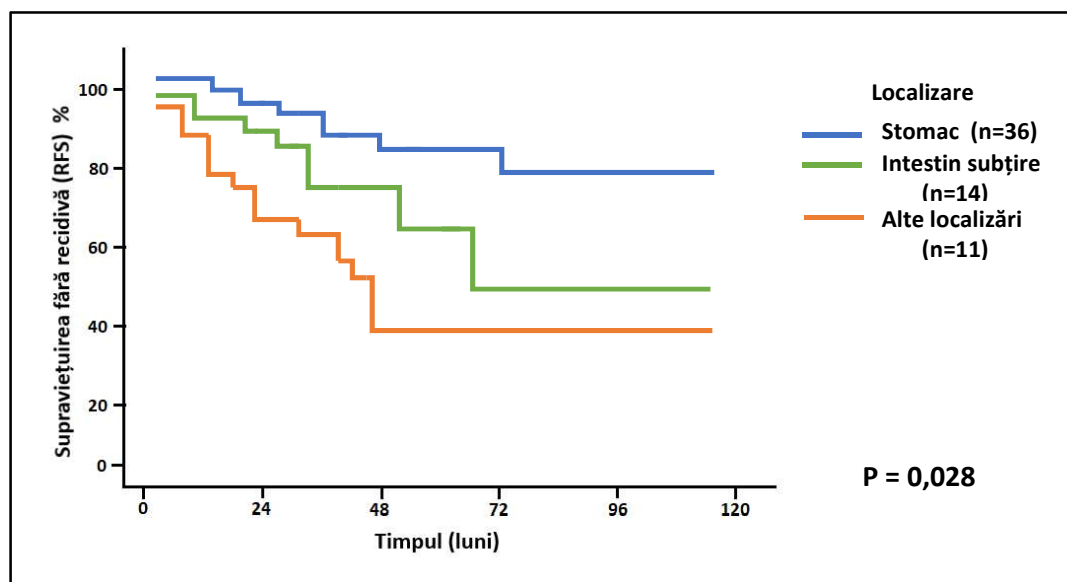
Din totalul de 74 pacienți care alcătuiesc studiul doctoral, 61 pacienți (82,43%) au revenit pentru monitorizare conform protocoalelor prezentate, acesta fiind sublotul utilizat pentru aprecierea supraviețuirii. În *Subcapitolul 9.14.2 – Supraviețuirea* au fost deja prezentate graficele pentru supraviețuirea globală (Overall survival - OS) și supraviețuirea fără recidivă (Recurrence free survival - RFS), OS și RFS fiind evaluate cu ajutorul curbei Kaplan-Meier, iar factori de prognostic precum vârsta, sexul, modalitatea de prezentare, localizarea tumorală, dimensiunea tumorală, tipul rezecției chirurgicale și indicele mitotic au fost corelate cu RFS utilizând logrank test și modelul Cox al hazardului proporțional (vezi Tabelul 9.6).

Supraviețuirea globală (OS) a fost estimată la 5 ani la 62,49%, cu o supraviețuire globală mediană de 79 luni (95% CI: 36,21–114,7), iar supraviețuirea fără recidivă (RFS) la 5 ani a fost de 54,36% cu o valoare mediană a RFS de 47 luni (95% CI: 25.71 – 69.95), valori care sunt ceva mai mici în comparație cu cele raportate de multe dintre studiile internaționale realizate pe cohorte populaționale semnificativ mai mari.



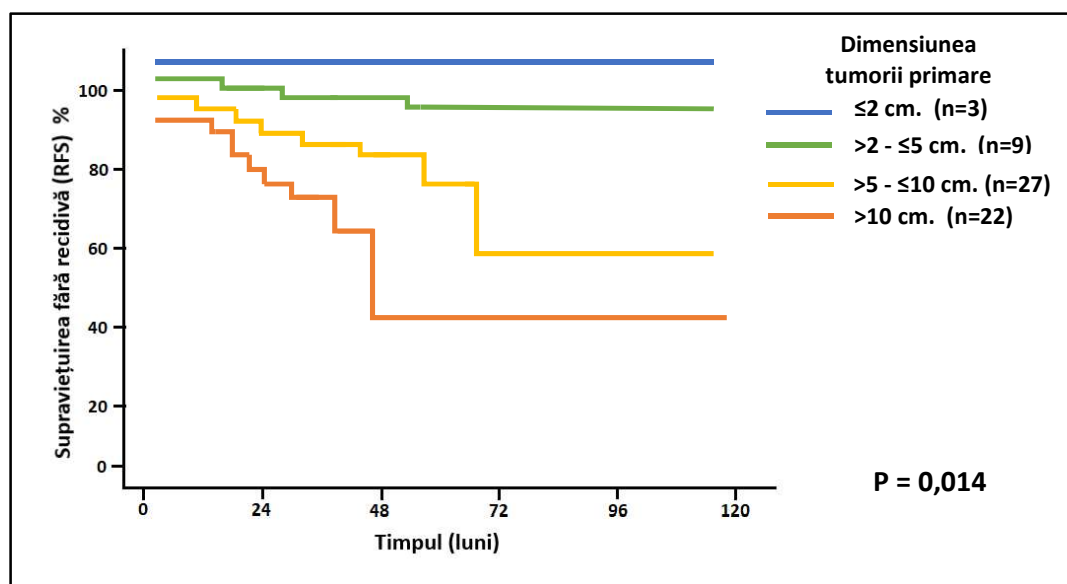
Grafic 9.6 - Supraviețuirea fără recidivă (RFS) în relație cu modalitatea de prezentare la pacienții din lotul de studiu

Analiza univariată a factorilor de risc clinici și anatomopatologic relevă faptul că stadializarea la momentul prezentării, dar și localizarea, dimensiunea tumorii, indicele mitotic reprezintă factori predictivi pentru supraviețuire (vezi Graficul 9.6, Graficul 9.7, Graficul 9.8, Graficul 9.9), în același timp ce vârsta, sexul și tipul rezecției chirurgicale (marginile de rezecție) nu influențează prognosticul pe termen lung, p fiind >0,005.

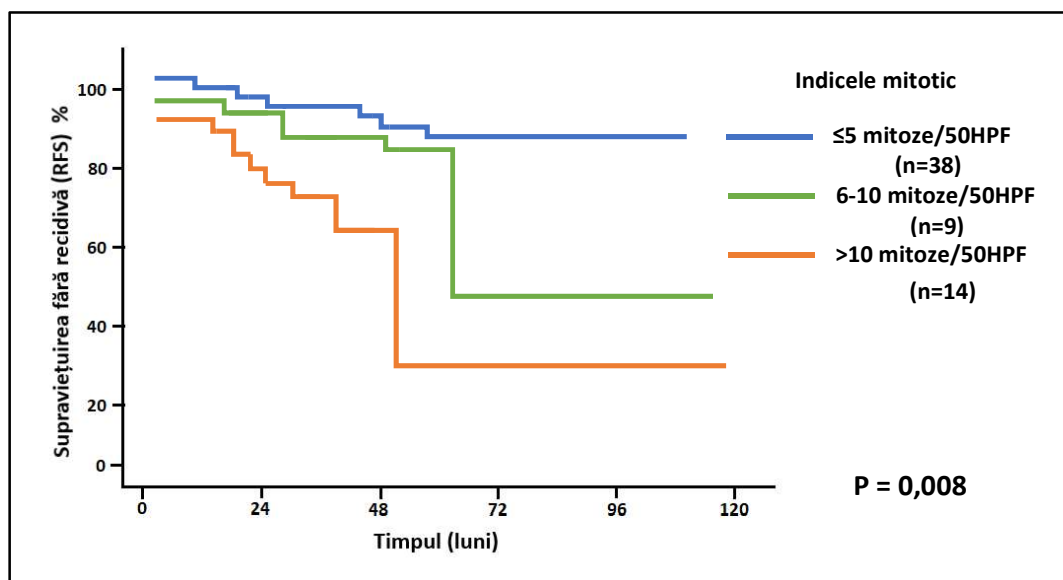


Grafic 9.7 - Supraviețuirea fără recidivă (RFS) în relație cu localizarea tumorii primare GIST la pacienții din lotul de studiu

Din studiul modelelor de estimare a supraviețuirii putem afirma că factorii de risc pentru o evoluție nefavorabilă sunt GIST cu localizare nongastrică ($p=0,028$), tumorile cu dimensiuni >10 cm. ($p=0,014$), indice mitotic >5 mitoze / 50 HPF ($p=0,008$) și rezecția chirurgicală tip R2 ($p=0,002$), concluzii concordante cu cele din literatura de specialitate.



Grafic 9.8 - Supraviețuirea fără recidivă (RFS) în relație cu dimensiunea tumorii primare GIST la pacienții din lotul de studiu



Grafic 9.9 - Supraviețuirea fără recidivă (RFS) în relație cu indicele mitotic la pacienții din lotul de studiu

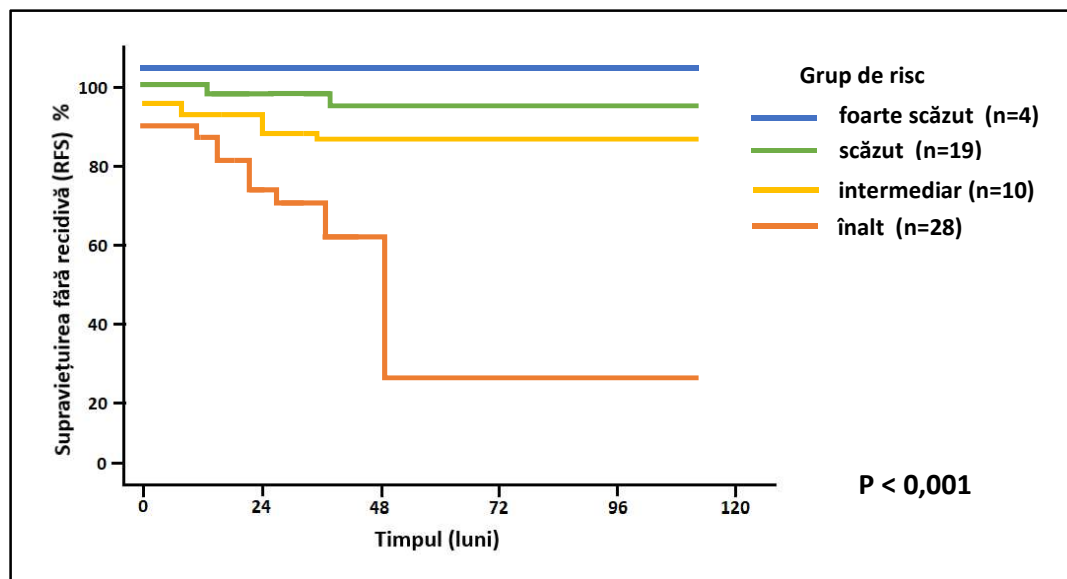
Rezecția chirurgicală este considerată factor de prognostic doar în cazurile nerezecabile sau în cele cu rezecții citoreductive ($p=0,02$), faptul că excizia tumorii este realizată cu margini de rezecție microscopic negative – R0 sau microscopic pozitive – R1 nu influențează decisiv prognosticul ($p>0,05$).

Totuși trebuie să precizăm că există factori anatomo-chirurgicali, precum ulcerarea mucoasei și ruptura tumorală spontană sau iatrogenă, care s-au dovedit a fi semnificativi pentru supraviețuire. Pacienții cu tumori stromale de tract gastrointestinal ulcerate au prezentat o supraviețuire fără recidivă (RFS) mai scăzută cu $11,24 \pm 5,64$ luni (95%CI:6.41–17.92) comparativ cu cei la care nu s-a constatat acest aspect anatomopatologic, constatare încărcată de semnificație statistică cu un $p=0,031$.

Deși o parte din studiile de specialitate evaluează ruptura tumorală drept factor de risc independent, aceasta nu a fost analizată separat deoarece face parte dintre criteriile care alcătuiesc clasificarea NIH modificată de stratificare a riscului de recurență, clasificare care rămâne cel mai facil și utilizat instrument de apreciere a prognosticului pentru pacienții diagnosticați cu GIST. Din totalul de 61 pacienți care alcătuiesc sublotul analizat pentru estimarea supraviețuirii 4 pacienți (6,56%) au fost încadrați în grupa de risc foarte scăzut, 19 pacienți (31,14%) în grupa de risc scăzut, 10 pacienți (16,39%) în grupa de risc intermediar, cea mai numeroasă fiind grupa de risc înalt reprezentată de 28 pacienți (45,90%).

Supraviețuirea fără recidivă (RFS) la 5 ani estimată conform curbei de supraviețuire Kaplan-Meier a fost de 100% pentru grupul de risc foarte scăzut, 94,73% pentru grupul de risc scăzut, 90% pentru cei din grupul de risc intermediar și a scăzut la

28,57% pentru pacienții incluși în grupul de risc înalt conform criteriilor NIH modificate, impactul statistic al tumorilor GIST cu risc înalt fiind validată statistic cu un $p < 0,001$ (vezi Graficul 9.10).



Grafic 9.10 - Supraviețuirea fără recidivă (RFS) în relație cu grupurile de risc stabilite conform criteriilor NIH modificate, la pacienții din lotul de studiu

În conformitate cu recomandările NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) și ESMO (European Society For Medical Oncology), în total 31 de pacienți, dintre care 26 pacienți (83,87%) aparținând grupului de risc înalt și 5 pacienți (16,13%) încadrați în grupul de risc intermediar, au fost selectați pentru terapia adjuvantă cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) respectiv IMATINIB în doză de 400 mg/zi, durata tratamentului fiind de minim 1 an – până la progresia bolii, până la apariția efectelor secundare majore sau până la refuzul pacienților de a continua tratamentul. Am constatat că pacienții cu risc înalt au beneficiat în mod semnificativ de asocierea tratamentului chirurgical cu cel postoperator cu IMATINIB ($p < 0,001$), în timp ce pacienții cu risc intermediar au avut un beneficiu mult mai redus pentru supraviețuire ($p = 0,954$), ratele de supraviețuire ale acestora apropiindu-se mai degrabă de grupul pacienților cu risc scăzut decât de cele ale pacienților cu risc înalt.

Deoarece pacienții cu risc intermediar au fost în număr foarte mic (5 pacienți) nu putem afirma că rezultatele prezentului studiu sunt general valabile, fiind necesare viitoare studii randomizate multicentrice pe cohorte populaționale mari care să valideze atât utilitatea tratamentului cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) la pacienții tumori stromale gastrointestinale cu risc intermediar, cât și durata optimă a acestuia.

CONCLUZII

CAPITOLUL 10. CONCLUZII

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST), entități nosologice particulare definite doar în ultimii 20 ani, provin din celulele interstițiale Cajal (celule pacemaker intestinal) sau un precursor al acestora și sunt recunoscute ca un tip biologic distinctiv, fiind diferite de tumorile musculare netede și tumorile neuronale ale tractului gastro-intestinal, tumori cu care au fost confundate până în secolul XXI. Identificarea mutațiilor de la nivelul genelor KIT și PDGFRA, mutații ce determină expresia membranară a KIT (CD117), a fost punctul de cotitură în înțelegerea mecanismului patogenetic primordial (fosforilarea receptorului tirozin-kinazic cu perpetuarea semnalului inițiat de receptor) care conduce la inhibarea apoptozei, progresie și metastazare.

GIST-urile sunt tumori rare, *incidența acestora variază în medie între 10 și 15 cazuri noi/milion locuitori/an*, numărul de cazuri noi înregistrate anual fiind în continuă creștere, ceea ce sugerează posibilitatea ca incidența raportată global să fie subestimată semnificativ. Stabilirea incidenței exacte pentru arealul țării noastre depinde însă de înființarea și funcționarea **Registrului Național pentru GIST**, propunerea pentru crearea acestuia existând de mulți ani în lumea medicală, dar rămânând deocamdată nepusă în practică.

Pot apărea la orice vârstă, inclusiv la copil, vârsta medie fiind în jur de 60 ani. Vârsta la diagnostic pentru pacienții din lot a fost situată între 21 și 84 ani (palier de vârstă de 63 ani), cu o vârstă medie de 58,3 ani și o repartiție între sexe cu o ușoară preponderență feminină (raport B:F=1:1,17), constatare în contrast cu literatura de specialitate care raportează distribuție egală pe sexe sau o ușoară preponderență masculină.

Studiul doctoral a dovedit că aproximativ două treimi dintre pacienți sunt simptomatici, în timp ce restul sunt diagnosticați incidental în timpul unor investigații sau intervenții chirurgicale pentru alte patologii, sau mai rar la autopsie. Semnele și simptomele sunt nespecifice și sunt în relație directă cu localizarea, dimensiunile tumorii primare și a faptului că GIST-urile sunt tumori cu dezvoltare subepitelială (SET), cele mai frecvente fiind *disconfortul abdominal* și *hemoragia digestivă*, cea din urmă datorată ulcerării mucoasei supracente și având o paletă largă de manifestări – de la hemoragia ocultă compensată hematologic până la hemoragia cu potențial vital și sancțiune chirurgicală de urgență.

Diagnosticul paraclinic al tumorilor stromale gastrointestinale reprezintă o provocare mai ales pentru tumorile de mici dimensiuni, așa-zisele small-GIST (tumori mai mici de 2 cm.), pentru al căror management este nevoie de întreg arsenalul de investigații de care dispunem, algoritmul de diagnostic creat pentru a etapiza și standardiza diagnosticul fiind reprezentat în Figura 10.1.

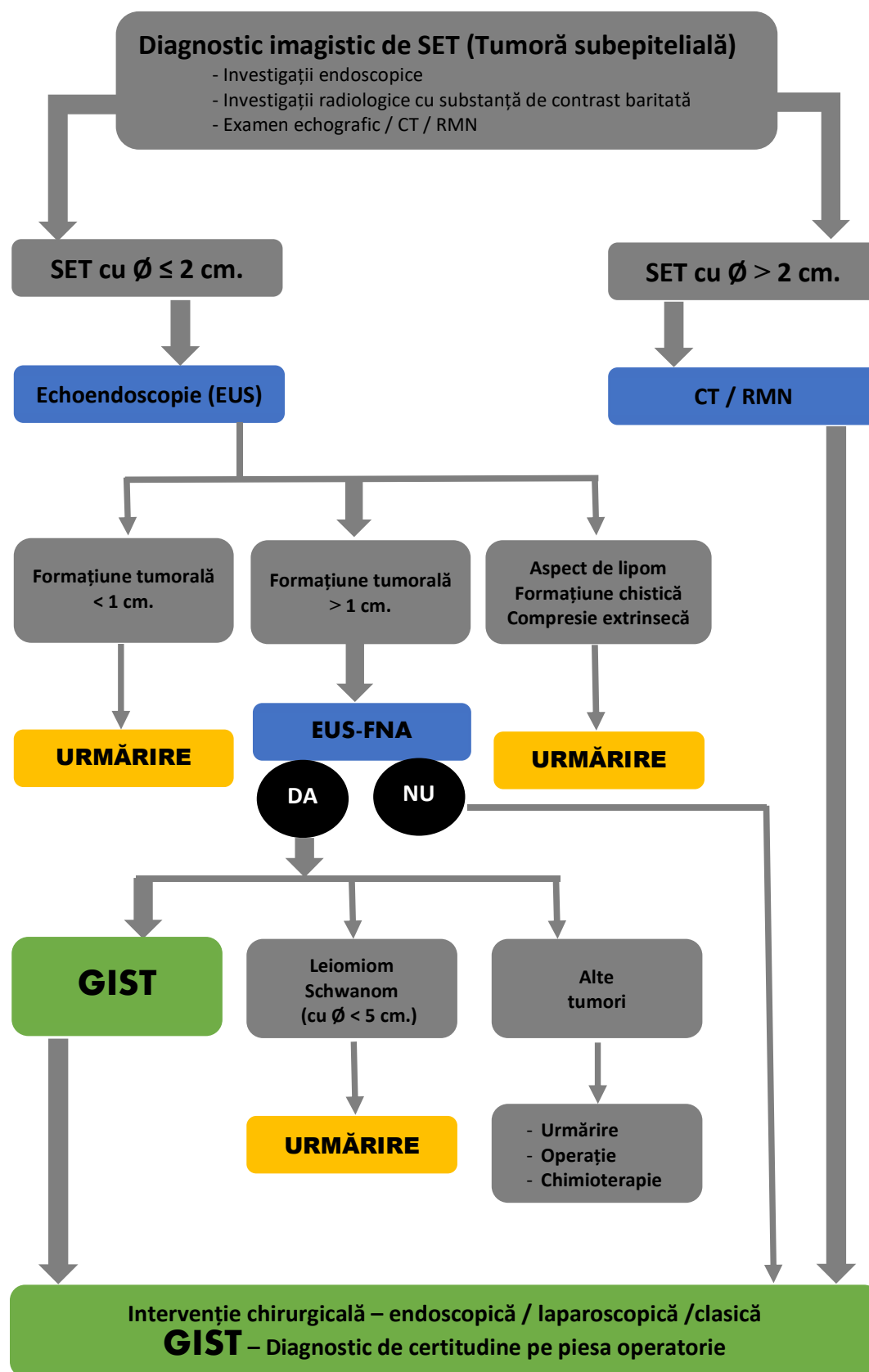


Figura 10.1 – Algoritm de diagnostic pentru tumorile stromale gastrointestinale

- Tumorile localizate mai mari de 2 cm. este necesar a fi evaluate prin CT / RMN pentru aprecierea extensiei locale și la distanță, diagnosticul de certitudine fiind realizat de către examenul anatomo-patologic al piesei de rezecție.
- Tumorile mai mici de 2 cm., potențial a fi GIST, este necesar a fi confirmate prin EUS, iar materialul biptic pentru stabilirea diagnosticului pozitiv este obținut prin EUS-FNA, metodă net superioară biopsiei endoscopice deoarece aceasta din urmă recoltează fragmente de mucoasă supraiacentă de aspect normal, GIST-urile fiind tumori cu dezvoltare subepitelială (SET).
- Tumorile avansate locoregional sau metastatice sunt diagnosticate ca fiind GIST prin intermediul materialului tumoral recoltat prin puncție aspirativă percutană cu ac fin, puncție-biopsie percutană ghidată echografic sau tomografic, puncția aspirativă cu ac fin ghidată prin echoendoscopie (EUS-FNA) dacă tumora este accesibilă acestei metode sau biopsie prelevată laparoscopic sau prin laparotomie.

Cu excepția small-GIST, biopsia preoperatorie nu este recomandată, aceasta practicându-se doar în cazul prezenței metastazelor și a indicației de terapie neoadjuvantă preoperatorie cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI). Biopsia endoscopică este preferată biopsiei percutane datorită riscului de sângerare, însămânțare peritoneală sau perforație a celei de a doua, GIST-urile fiind tumori fragile, bine vascularizate și care asociază frecvent zone de necroză, hemoragie sau degenerescență chistică.

Progresele recente în înțelegerea patogeniei GIST au condus la o subclasificarea din ce în ce mai detaliată a acestui grup eterogen de tumori în subtipuri cu caracteristici clinice, histologice și moleculare distincte. Cunoașterea acestor subtipuri permite diagnosticul și clasificarea cu exactitate a GIST, încadrarea în grupe de risc având implicații semnificative pentru terapie și prognostic. Examenul histologic, imunohistochimic și, în unele cazuri analiza mutațională sunt prin urmare indispensabile pentru diagnosticul pozitiv și stabilirea agresivității tumorilor stromale gastrointestinale. Examenul imunohistochimic este cel care realizează diagnosticul de certitudine al GIST, setul minim de anticorpi cuprinzând KIT (CD117), DOG1, CD34, PDGFRA, SMA, Desmina. Analiza mutațională poate fi utilizată atât în faza diagnosticului cât și în cea de tratament, pacienții cu rezistență la IMATINIB având cel mai mare beneficiu, dar costurile sale ridicate au făcut să nu fie încă accesibilă pe scară largă,

Rezultatele studiului relevă faptul că nici un GIST nu poate fi numit cu adevărat benign, recurența fiind posibilă oricând, recidive fiind observate și la 30 de ani sau mai mult de la prezentarea inițială. Prin urmare aprecierea riscului de recurență și metastazare devine esențial pentru conducerea tratamentului, cea mai frecvent utilizată în practică fiind clasificarea NIH (National Institutes of Health) modificată, clasificare care utilizează următorii factori de risc independenți: localizarea, dimensiunile tumorii, indicele mitotic și ruptura tumorală spontană sau în timpul intervenției chirurgicale.

Corelațiile între caracterele macro și microscopice ale tumorilor GIST și potențialul de recurență locală sau la distanță sunt foarte multe și au fost dezbătute pe larg, dar în baza studiului putem concluziona că localizarea nongastrică, tumorile > 5cm., indicele mitotic > 5mitoze/50HPF, efracția capsulei, embolii tumorale vasculare și prezența necrozei tumorale sunt indicatori predictivi buni pentru o evoluție nefavorabilă.

Tumorile stromale extragastrointestinale EGIST prezintă agresivitate crescută, la aceasta contribuind simptomatologia nespecifică, volumul tumoral crescut, arhitectura celulară epitelioidă, în cadrul studiului doctoral 85,71% dintre acestea fiind asimilate grupului de risc înalt.

Datorită marii diversități de prezentare a acestor tumori, care evoluează de la un mic nodul tumoral până la un sarcom metastazant, cel de-al doilea obiectiv major al acestui studiu a fost crearea unui algoritm care să faciliteze coordonarea tratamentului și urmărirea la distanță a pacienților cu GIST, lanțul decizional fiind structurat în Figura 10.2 și Figura 10.3.

Studiul doctoral a dovedit că tratamentul chirurgical este tratamentul standard în GIST-urile localizate sau potențial rezecabile, scopul acestuia fiind de a realiza o rezecție cu margini microscopice negative R0. Deoarece sunt tumori fragile trebuie manipulate cu grijă pentru a evita ruptura capsulei, eveniment care, independent de ceilalți factori de risc, încadrează tumora în categoria de risc înalt. Localizarea și dimensiunile tumorii reprezintă factorii decisivi în alegerea amplitudinii intervenției chirurgicale, dar rezecția trebuie realizată cu o morbiditate minimă, drept urmare chirurgia radicală sau chirurgia multiviscerală trebuie evitate acolo unde este posibil, chirurgia segmentară sau chirurgia limitată fiind suficiente dacă îndeplinesc dezideratul de a obține o rezecție R0. Aceleași cerințe se aplică și tehnicilor laparoscopice, limitate doar de preferințele și abilitățile chirurgului, tendința ultimilor ani fiind de a nu mai îngădi utilizarea acestora la tumorile mai mici de 6 cm., așa cum se întâmpla până nu de mult. Limfadenectomia nu este necesară deoarece GIST-urile au o incidență scăzută a metastazelor ganglionare. Rerezecția nu este indicată la pacienții cu rezecție cu margini microscopice pozitive R1 deoarece s-a dovedit că ceilalți factori cu valoare prognostică au un rol mult mai important în evoluția ulterioară a bolii.

Deși chirurgia este modalitatea terapeutică de primă alegere, nu vindecă întotdeauna GIST. Rezecția completă a fost posibilă la aproximativ 78,38% dintre pacienți, iar 37,70% au dezvoltat recidivă locală sau metastaze după rezecția completă, procente apropiate de cele raportate de studii internaționale similare, dar utilizând loturi mult mai generoase. Acesta este motivul pentru care terapia adjuvantă cu Inhibitori de tirozin-kinază (TKI) – IMATINIB pentru o perioadă de 3 ani a devenit standard pentru pacienții cu tumori GIST localizate rezecate R0 și încadrate în grupa de risc înalt. Având în vedere posibilele efecte secundare și costurile financiare ale tratamentului, eficacitatea IMATINIB pentru pacienții cu risc intermediar necesită verificări ulterioare.

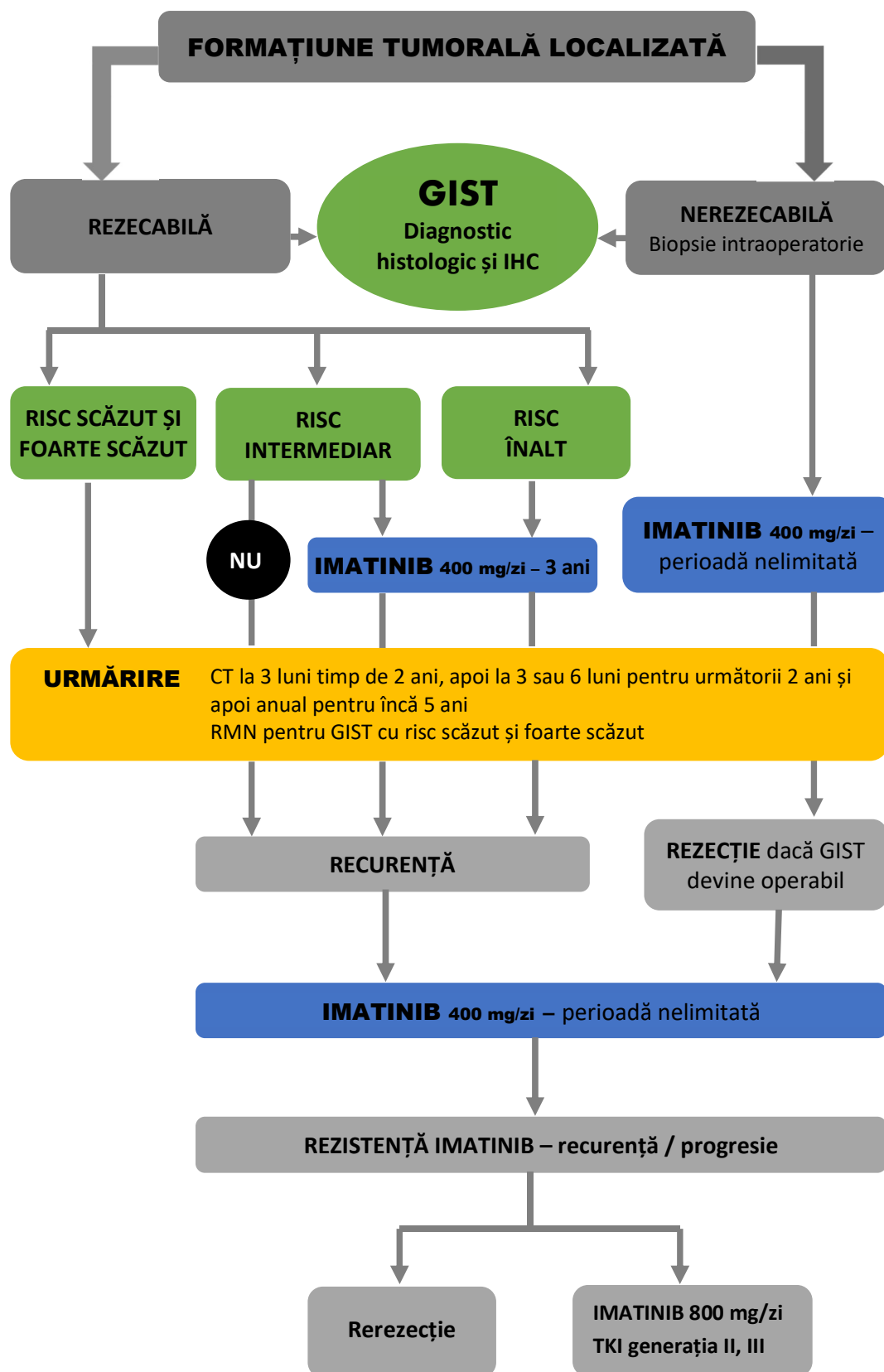


Figura 10.2 – Algoritm de tratament pentru tumorile stromale gastrointestinale localizate

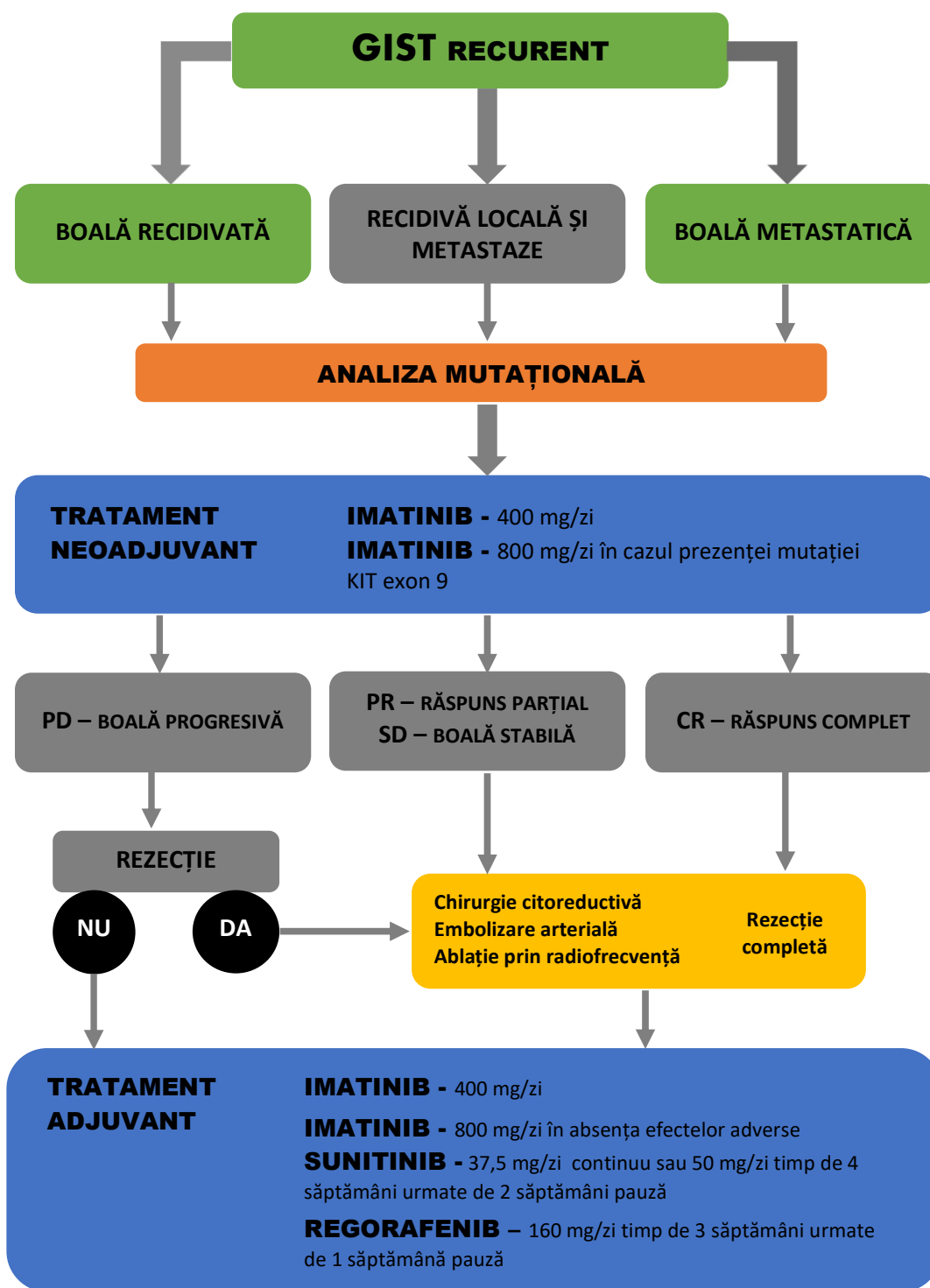


Figura 10.3 – Algoritm de tratament pentru tumorile stromale gastrointestinale avansate

Chimioterapia și radioterapia clasică s-au dovedit ineficiente în GIST, tratamentul molecular cu TKI – fie adjuvant fie neoadjuvant – este singurul care și-a dovedit eficacitatea. Inhibitori de tirozin-kinază acționează blocând receptorii tirozin-kinazici KIT și producând astfel inhibiția proliferării celulare și apoptoza.

Pacienții cu tumori stromale gastrointestinale nerezecabile sau metastatice, diagnosticate histologic și imunohistochimic prin examinarea specimenelor obținute prin biopsie, beneficiază de tratament cu IMATINIB 400 mg/zi pe termen îndelungat până la instalarea rezistenței dovedită prin progresia bolii, până la apariția efectelor secundare care obligă la întreruperea terapiei sau până la refuzul pacientului de a continua tratamentul.

Deși controversată, chirurgia bolii recurente trebuie luată în discuție deoarece a fost dovedit beneficiul pentru supraviețuire al chirurgiei citoreductive după tratamentul neoadjuvant cu Inhibitori de TKI – IMATINIB. Leziunea este reevaluată în decurs de 3-6 luni de la inițierea terapiei TKI pentru a determina dacă a fost convertită într-un stadiu potențial rezecabil, tratamentul chirurgical cuprinzând o paletă largă de operații de la rezecția completă până la rezecțiile parțiale de tipul chirurgiei citoreductive, embolizării arteriale sau ablației prin radiofrecvență.

Cercetarea doctorală demonstrează că fenomenul rezistenței primare sau secundare la IMATINIB MESILATE, deși rar, impune utilizarea Inhibitorilor de tirozin-kinază (TKI) de generația a 2-a sau a 3-a, ultimii neaccesibili pacienților care au alcătuit prezentul lot de studiu. Acest fenomen poate fi explicat prin activarea altor căi intracelulare care au drept rezultat oncogeneza, căi cercetate în ultimii ani și pentru care sunt în studiu terapii țintite de blocare ale acestora.

Monitorizarea pe termen lung, până la 10 ani sau chiar mai mult, are drept obiectiv să detecteze cât mai precoce recurența bolii localizate sau progresia bolii avansate și a fost realizată conform orientărilor ESMO – EURACAN. Cercetarea doctorală a reconfirmat faptul că Tomografia Computerizată - CT are rolul cel mai important în urmărirea postoperatorie prin identificarea unor aspecte precum apariția metastazelor la distanță sau recidiva locală pentru tumorile rezecate sau depistarea semnelor imagistice ale progresiei bolii pentru tumorile avansate. Aprecierea progresiei tumorilor stromale gastrointestinale avansate locoregional sau la distanță a fost standardizată prin utilizarea criteriilor Choi (criterii RECIST modificate) de evaluare a răspunsului la tratament, tendința actuală fiind de a propune criterii clare și pentru monitorizarea prin Tomografia cu emisie de pozitroni - PET/CT, examinare încă neaccesibilă pe scară largă datorită atât fiabilității CT cât și costurilor ridicate ale PET/CT.

O situație particulară care trebuie precizată este complianța relativ scăzută la controalele regulate, din totalul de 74 pacienți doar 61 (82,43%) au revenit pentru controalele programate conform protocoalelor, durata monitorizării fiind cuprinsă între 6 și 120 luni, cu o medie de 48 ± 12 luni. Aceasta poate fi explicată și prin pierderea din vedere a pacienților care poate s-au adresat altor centre, datorită lipsei unui Registru național pentru GIST.

Supraviețuirea globală (Overall survival – OS) a fost calculată la 96,72% la 1 an, 85,16% la 3 ani, respectiv 62,49% la 5 ani, estimarea supraviețuirii globale la 10 ani, cu ajutorul curbei de supraviețuire Kaplan-Meier, fiind de 51,85%. Supraviețuirea medie a

fost de 79 luni (95% CI: 36.21–114.72), cu o supraviețuire minimă de 8 luni și o supraviețuire maximă cunoscută de 120 luni. Am considerat că un indicator mult mai potrivit pentru aprecierea calității vieții pacienților cu tumori stromale gastrointestinale este supraviețuirea fără recidivă (Relaps free survival - RFS). Aceasta a fost de 93,44%, 80,97% și 54,36% la 1, 3 și respectiv 5 ani și a fost estimată la 41,90% la 10 ani. Valoarea mediană a RFS a fost de 47 luni (95% CI: 25.71–69.95).

Remarcăm la datele obținute o supraviețuire mai mică în comparație cu studiile internaționale realizate pe cohorte populaționale mai mari, cauza principală fiind reprezentată probabil de diagnosticului tardiv care a dus la creșterea numărului de tumori stromale voluminoase aflate la prima prezentare, procentul de GIST-uri mai mici de 2 cm. fiind doar de 8,11%.

Cel mai fidel indicator al riscului de evoluție nefavorabilă este reprezentat de grupul de risc, precizat conform clasificării NIH modificate, clasificare care rămâne cel mai facil și utilizat instrument de apreciere a prognosticului pentru pacienții diagnosticați cu GIST. Supraviețuirea fără recidivă (RFS) la 5 ani estimată conform curbei de supraviețuire Kaplan-Meyer a fost de 100% pentru grupul de risc foarte scăzut, 94,73% pentru grupul de risc scăzut, 90% pentru cei din grupul de risc intermediar și a scăzut la 28,57% pentru pacienții incluși în grupul de risc înalt, toate decesele datorate progresiei GIST fiind înregistrate în grupul de risc înalt.

Analiza factorilor de risc clinici și anatomopatologici a demonstrat că modalitatea de prezentare (boala secundară sau boala primară avansată locoregional sau metastatică), localizarea (nongastrică), dimensiunea tumorii (diametrul maxim >10 cm.), indicele mitotic (indicele mitotic > 5 mitoze / 50 HPF), dar și inoperabilitatea reprezintă factori predictivi pentru o evoluție nefavorabilă, în același timp ce vârsta, sexul și tipul rezecției chirurgicale (margini de rezecție invadate microscopic sau microscopic negative) sau markerii imunohistochimici nu influențează prognosticul pe termen lung.