

Podścieliskowe guzy przewodu pokarmowego (GIST)

Gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Maciej Zaniewski, Zbigniew Smyła, Piotr Piekorz, Joanna Straszeka, Eugeniusz Majewski, Czesław Marcisz, Paweł Jedynak, Krzysztof Nitecki, Zbigniew Antosz

Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Śląskiej Akademii Medycznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1, Tychy (Department of Surgery, Medical University of Silesia Specialist Hospital, Tychy, Poland)

Streszczenie

Podścieliskowe guzy przewodu pokarmowego (GIST) wywodzą się z tkanki mezenchymalnej przewodu pokarmowego, najprawdopodobniej z komórek rozrusznikowych, tak zwanych komórek Cajala. Guzy podścieliskowe są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi, stanowią jednak mniej niż 1% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Występują najczęściej u osób starszych i są przeważnie zlokalizowane w żołądku (70%) i jelicie cienkim (20–30%). Około 30% GIST wykazuje cechy złośliwości z objawami naciekania i tworzeniem przerzutów. Czynnikiem decydującym dla rozpoznania GIST jest obecność błonowego białka receptorowego KIT (dodatni odczyn anty CD 117 w badaniu immunohistochemicznym) w preparatach histopatologicznych guza. Zasadniczym sposobem terapii GIST jest leczenie operacyjne. W pracy przedstawiono doświadczenia autorów niniejszej pracy w diagnostyce oraz leczeniu GIST na podstawie grupy 4 chorych w wieku 48–71 lat leczonych chirurgicznie w ośrodku autorów.

Słowa kluczowe: guzy podścieliskowe, GIST, diagnostyka, leczenie

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) originate from the mesenchymal tissue of gastrointestinal tract, most probably from interstitial (Cajal) cells. Being the most common mesenchymal malignancy, GISTs concern no more than 1% of all gastrointestinal neoplastic tumors. Stromal tumors appear in the elderly and are usually located in the stomach (70%) and the small intestine (20–30%). About 30% of GISTs are malignant with signs of organ infiltration or with the presence of distant metastases. The presence of the membrane protein KIT (positive reaction against CD 117 in immunohistochemistry) in histological material is the essential factor for the GIST diagnosis. Surgery is the most important method in the treatment of GISTs. The paper presents the authors' own experience concerning 4 patients with gastrointestinal stromal tumors treated surgically.

Key words: stromal tumors, GIST, diagnosis, treatment

Wstęp

Podścieliskowe guzy przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi, stanowią jednak mniej niż 1% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego [1–3]. Nadal trwają dyskusje co do pochodzenia tej grupy nowotworów. Rozważany jest związek z komórkami rozrusznikowymi (tzw. komórkami Cajala) mięśniówki

Introduction

Although the frequency of gastrointestinal stromal tumor occurrence among all gastrointestinal neoplasms is very low (less than 1%), this type of lesion represents the most common mesenchymal malignancy [1–3]. The origin of GISTs still remains controversial. However, according to some authors their origin from the interstitial (Cajal) cells within gastrointestinal tract was proposed [2–8].

gładkiej układu żołądkowo-jelitowego [2–8] lub komórkami multipotecjalnymi pnia [9, 10].

Zmiany o charakterze GIST występują z reguły w postaci litych, owalnych guzów, wzrastających śródcienicie i penetrujących w kierunku otrzewnej [11]. Rozmiary stwierdzanego guza są bardzo różne, od kilku milimetrów do kilkunastu centymetrów. Na przekroju guza zwykle barwy beżowo-białej lub żółtawej, szczególnie w przypadku zmian o dużej średnicy, często obserwuje się ogniska martwicy, wylewy krwawe lub skupiska torbieli [12].

Mikroskopowy obraz nowotworów GIST tworzą komórki wrzecionowate, często z dodatkowo występującymi komórkami epiteloidalnymi lub neurogennymi [13]. Guzy o charakterze GIST zawierają w swych komórkach białko KIT (CD 117) — produkt protoonkogenu *c-kit* — będące receptorem kinazy tyrozynowej [12, 13]. Obecność tego białka (dodatnia reakcja anty CD 117 w badaniu immunohistochemicznym) jest czynnikiem decydującym dla rozpoznania GIST [5, 7, 11]. Ponadto, podobnie jak w komórkach innych nowotworów podścieliskowych w obrębie powyższych guzów w badaniach immunohistochemicznych wykrywa się glikoproteinę CD34, wimentynę, aktyne mięśni gładkich oraz desminę [13].

Wśród nowotworów określanymi mianem GIST wyróżnia się dodatkowo podgrupę guzów, których komórki w badaniu ultrastruktury wykazują podobieństwo do komórek nerwowych układu autonomicznego. Są one określane jako *gastrointestinal autonomic nerve tumors* (GANT). Przebieg kliniczny, rokowanie oraz cechy morfologiczne i immunohistochemiczne nie różnią się znacząco od głównej grupy nowotworów typu GIST [12].

Guzy stromalne z grupy GIST z reguły występują u osób starszych, między 50–70 rż. [1, 2, 9, 14, 15], najczęściej występują jako zmiana pojedyncza, rzadziej o charakterze wielogniskowym [11]. Zdecydowanie najczęściej są zlokalizowane w obrębie żołądka (60–70%) i jelita cienkiego (20–30%) [11, 13, 16]. Najrzadziej stwierdza się je w jelicie grubym i przełyku, opisano także występowanie nowotworów tej grupy w krezce jelita, sieci i wyrostku robaczkowym [7, 16].

Wśród nowotworów zaliczanych do typu GIST wyróżnia się guzy zarówno histologicznie łagodne, jak i złośliwe. Guzy klasyfikowane jako złośliwe występują zdecydowanie rzadziej (20–30%) [4] i znajdują się przeważnie w okrężnicy, odbytnicy lub przełyku [8, 17, 18]. Nowotwory stwierdzane w żołądku częściej wykazują charakter łagodny [3, 13]. Złośliwe nowotwory podścieliskowe mają skłonność do rozsiewu wewnątrz jamy otrzewnej [10, 11] oraz dają przerzuty do wątroby. Wyjątkowo rzadko stwierdza się przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych [10].

Klasyfikacja histologiczna do grupy nowotworów łagodnych lub złośliwych opiera się na ocenie kilku parametrów, takich jak lokalizacja, wielkość guza oraz indeks mitotyczny. Jako guzy złośliwe o lokalizacji żołądkowej określa się zmiany o średnicy powyżej 10 cm lub z indeksem mitoz większym niż 5 na 50 pól ocenianych w dużym powiększeniu (HPF). W przypadku nowotworów stwierdzonych w jelicie o kwalifikacji do grupy zmian

Other authors take multipotential stem cells into consideration [9, 10].

Morphologically GISTs appear as solid, round-shaped tumors which spread intramurally in the direction of peritoneal cavity [11]. Various dimensions of lesions at the time of the disease's diagnosis can be found — from few millimeters to more than ten centimeters in diameter. After a tumor transection, especially within the big lesions, white-beige or yellow parenchyma with focal necrosis, hemorrhages or cysts conglomerations can be found [12].

The microscopic structure of stromal tumors reveals fusiform cells with the additional presence of neurogenic and epiteloidal cells in the specimens [13]. The KIT (CD 117) protein — the product of *c-kit* protooncogen — a tyrosine kinase receptor, can be identified in all cells of GISTs [12, 13]. The presence of this particular protein (positive reaction with anti CD 117 antibodies) is the key event in GIST diagnosis [5, 7, 11]. In addition, like in other interstitial tumors the presence of other markers can be found such as: CD34 glycoprotein, wimentin, smooth muscle cell actin or desmin [13].

Among the gastrointestinal stromal tumors, a subgroup of *gastrointestinal autonomic nerve tumors* (GANT) should be also mentioned. The microscopic ultrastructure of this lesion group is similar to autonomic nervous system cells and their morphology, immunohistochemistry and outcomes do not differ from GISTs [12].

The presence of GIST is usually recognized in the elderly population (usually between 50 and 70 yrs) [1, 2, 9, 14, 15]. The neoplasm occurs as a single tumor, its location rarely being multifocal [11]. The most common location of GIST is the stomach (60–70%) and the small intestine (20–30%), while the most exceptional locations are the large intestine and esophagus. Some authors have reported the presence of GIST in the omentum, appendix and mesentery [7, 11, 13, 16].

GISTs consist of benign and malignant lesions. The tumors qualified as malignant lesions are less frequent (20–30%) [4] and can be found in the colon, rectum and esophagus [8, 17, 18]. The neoplasms recognized in the stomach are usually benign [3, 13]. Malignant GISTs have a tendency to spread into the peritoneum and to metastase to the liver [10, 11]. The disease being spread through the local lymphatic nodes is very rare [10].

In the pathological classification of benign and malignant lesions, the malignancy location, tumor diameter and mitotic index are taken into consideration. Tumors larger than 10 cm in diameter located in stomach or with a mitotic index of more than 5 per 50 fields (HPF) are classified as malignant. In neoplasms originating from the intestine, the malignant character of the lesion is diagnosed in the presence of a tumor larger than 5 cm with a mitotic index more than 5 (per 50 HPF) [3]. In the cases of the disease's recurrence and the presence of metastases, the malignant character of the tumor should be also diagnosed [1, 16].

The clinical pattern of the disease is diverse and uncharacteristic. Abdominal pain, nausea, constipation and vomiting are the most common signs of the disease. An

złośliwych decydują średnica powyżej 5 cm lub indeks mitoz większy niż 5 na 50 HPF [3]. O złośliwości guza decyduje także fakt pojawienia się wznowy miejscowej lub też obecność przerzutów [1, 16].

Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i w związku z tym wysoce niecharakterystyczny. Dolegliwościami, na które mogą się skarżyć chorzy, są najczęściej bóle brzucha, nudności i wymioty, zaparcia. Nierzadko chory trafia na oddział chirurgiczny w ramach ostrego dyżuru z pełnoobjawowym obrazem niedrożności lub perforacji [11, 15]. Często jedynymi objawami są krwawienia z przewodu pokarmowego z cechami wtórnej niedokrwistości w badaniach laboratoryjnych, a czasami masywny krwotok do światła przewodu pokarmowego. Małe guzy, bardzo często nieme klinicznie, stwierdza się zwykle przypadkowo podczas laparotomii lub zabiegów laparoskopowych wykonywanych z innych wskazań [2, 4].

W pracy przedstawiono obserwacje autorów niniejszej pracy dotyczące chorych leczonych operacyjnie z powodu podścieliskowych guzów przewodu pokarmowego ze szczególnym podkreśleniem braku charakterystycznych objawów i okoliczności rozpoznania. Ponieważ stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoczęcia leczenia może wpływać na jego wyniki, pożądane jest zbieranie jak największego doświadczenia w zakresie diagnostyki tego typu patologii.

Material i metody

Od listopada 2001 roku do listopada 2003 roku na Klinicznym Oddziale Chirurgii Śląskiej Akademii Medycznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 1 w Tychach operowano 4 chorych, u których w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano GIST. Średnia wieku chorych wynosiła 56 lat (48–71 lat). Porównano objawy kliniczne, sposób leczenia chirurgicznego, lokalizację i wielkość guza, przebieg pooperacyjny oraz wyniki badania histopatologicznego.

Wyniki

Objawy kliniczne przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego przedstawiono w tabeli I. Najczęstszymi dolegliwościami chorego były bóle brzucha (4 chorych), osłabienie (3 chorych) oraz obecność oporu patologicznego w jamie brzusznej (3 chorych). U wszystkich chorych w okresie przedoperacyjnym wykonano badanie ultrasonograficzne oraz gastroscopię, u 2 chorych — tomografię komputerową i kolonoskopię, a u 1 — wlew kontrastowy jelita grubego. W materiale pobranym podczas gastroscopii nie wykazano obecności GIST w badaniu histopatologicznym. Chorych kwalifikowano do leczenia operacyjnego z rozpoznaniem guza jamy brzusznej.

Wszystkich chorych operowano w trybie planowym. U 2 kobiet stwierdzono guzy trzonu żołądka, u 1 kobiety — guz jelita cienkiego, a u kolejnego pacjenta (mężczyzny) — guz esicy. W 2 przypadkach wykonano klinowe resekcje żołądka, w jednym — odcinkową resekcję jelita cienkiego. U kolejnego chorego przeprowadzono odcin-

intestinal obstruction as well as perforation are very often the first clinical manifestations of the disease, requiring very often, urgent surgery [11, 15]. Sometimes, gastrointestinal bleeding with secondary anemia as a unique clinical sign or massive gastrointestinal hemorrhage can be observed. Small tumors are often diagnosed accidentally during a laparotomy or laparoscopy performed due to other indications [2, 4].

In this paper, the authors' own experience concerning the patients treated surgically because of GIST is discussed. The authors focused on the non-characteristic symptomatology and diagnostic problems in GIST patients. As the disease stage at the time of the diagnosis is an important prognostic factor, experience in the diagnostic evaluation and treatment of a GIST should be gained and improved.

Material and methods

Between November 2001 and November 2003, 4 patients in which GISTs were diagnosed underwent elective surgery at the Department of General Surgery at the Medical University of Silesia in Tychy. The mean age of the patients was 56 (48–71). The authors analyzed clinical symptoms, the method of surgical treatment, the tumors' dimensions and location, the postoperative outcome and pathological examination results.

Results

The clinical symptoms prior to the surgical treatment are presented in Table I. Most ailments were abdominal pain (4 patients), weakness (3 patients) and palpable abdominal mass (3 patients). Before surgery, an ultrasound of the abdominal cavity as well as a gastroscopy were performed in 4 patients. 2 patients underwent abdominal CT and colonoscopic examination and in 1 case, a large bowel contrast radiographic examination was performed. In the biopsy material obtained in the endoscopic examination, there was no sign of GIST presence.

All the patients underwent an elective laparotomy. In 2 women, gastric tumors were found. In one patient (also female) a small intestine tumor and in another (male), a tumor of the sigmoid colon were diagnosed. During surgery, 2 partial gastric resections were performed. One patient underwent segmental resection of the small bowel and in one case, the sigmoid colon with infiltrated small intestine loop was resected. The tumor diameter was 13–15 cm in 3 cases. In one case, a small tumor of < 3 cm was resected. The final diagnosis was set on the base of immunohistochemistry by means of anti — CD 117 immunostaining. In two cases, a mitotic index of > 5/50 HPF was reported. In one case, a value of 4/50 HPF was found. One patient required relaparotomy due to an intra-abdominal hemorrhage. All the patients survived and no perioperative death occurred. The follow up period duration was 7–31 months. In one patient (tumor diameter > 8 cm, mitotic index 5/50HPF) a disease recurrence after 8 months of observation was

Tabela I. Objawy kliniczne guza stromalnego
Table I. Clinical symptoms of patients with GIST

Objaw / Symptoms	n = 4
Ból brzucha / Abdominal pain	4
Nudności i wymioty / Nausea and vomiting	2
Niedokrwistość wtórna / Secondary anemia	2
Utrata masy ciała / Weight loss	2
Krwawienie z przewodu pokarmowego / Gastrointestinal bleeding	1
Zaparcia / Constipation	1

kową resekcją esicy wraz z przyrośniętą pętlą jelita cienkiego (ryc. 1). U 3 chorych średnica guza wynosiła 13–15 cm, w 1 przypadku poniżej 3 cm. Właściwe rozpoznanie uzyskano we wszystkich przypadkach na podstawie badania preparatów operacyjnych, w których stwierdzono dodatnią reakcję immunohistochemiczną przeciwko CD 117 (ryc. 2). Liczba mitoz w polu o dużym powiększeniu (HPF) wynosiła w dwóch przypadkach powyżej 5/50 oraz w jednym przypadku 4/50.

Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 1 chorej, którą ze względu na krwawienie wewnątrzbrzuszne operowano ponownie. Nie odnotowano zgonów szpitalnych. Okres obserwacji chorych po operacji wyniósł 7–31 miesięcy. U 1 chorego (guz o śr. 15 cm, liczba mitoz > 5/50) operowanego ponownie po upływie 8 miesięcy stwierdzono rozrząd nowotworowy.

Dyskusja

Jeszcze niedawno powszechnie uważano, że najczęstszym nowotworem tkanek miękkich żołądka jest mięśniak gładkokomórkowy (*leiomyoma*), a złośliwym mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*). Wprowadzenie immunohistochemii na początku lat 80. XX wieku doprowadziło do stwierdzenia, że wiele z tych nowotworów nie posiada immunofenotypowych cech różnicowania w kierunku mięśniówki gładkiej [19].

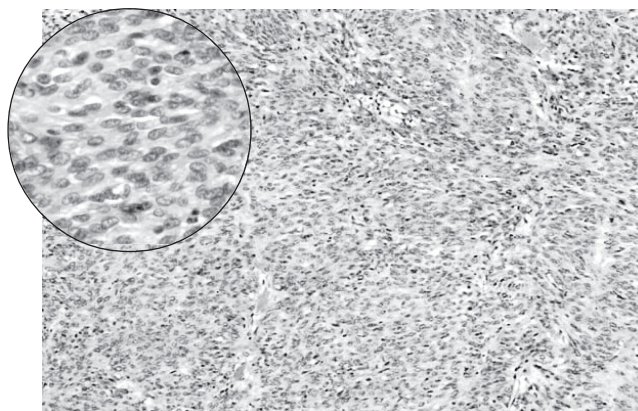
W ostatnich latach wykazano, że większość tych nowotworów tworzy odrębną grupę nowotworów stromalnych przewodu pokarmowego (GIST) [4, 12].

Bardzo istotnym problemem jest dążenie do przedoperacyjnego rozpoznania guzów o charakterze GIST. W związku z tym należy poszukiwać najczęściej występujących objawów, a przede wszystkim pamiętać o możliwości występowania GIST w przypadku postępowania diagnostycznego. Objawy GIST zależą od wielkości guza i jego lokalizacji. Najczęściej występujące dolegliwości to niecharakterystyczny ból brzucha, krwawienie z następową niedokrwistością, a czasami masywny krwotok do światła przewodu pokarmowego [20, 21]. Należy także pamiętać, że niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo.

Mimo postępu w technikach obrazowania przedoperacyjne rozpoznanie GIST jest często trudne. Podstawo-



Rycina 1. Badanie histopatologiczne — GIST
Figure 1. Pathological examination — GIST



Rycina 2. GIST — obraz mikroskopowy
Figure 2. GIST — microscopic view

observed. During a reoperation, metastases were discovered.

Discussion

Recently, gastric leiomyoma was considered to be the most common benign tumor of the stomach. Among malignant tumors leiomyosarcoma was mentioned. The introduction of immunohistochemistry at the beginning of the 80s revealed that many of these tumors present the lack of the characteristic markers of differentiation typical for neoplastic lesions of smooth muscle cell origin [19]. In recent years, a new group of gastrointestinal stromal neoplasms (GIST) has been defined [4, 12].

Preoperative diagnosis is the essential problem in GIST therapy. Therefore, in the preoperative period a suitable clinical symptoms analysis together with an

we badania obejmują wykonanie endoskopii, RTG, USG, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasonography*) to aktualnie najbardziej efektywna metoda różnicowania podśluzówkowej zmiany w żołądku. Dobrze odgraniczona, hipoechogeniczna masa w łączności z czwartą warstwą ściany żołądka (mięśniówka właściwa) jest charakterystycznym obrazem dla guzów stromalnych [22]. Belloni i wsp. [23], porównując badanie tomografii komputerowej z EUS, wykazali, że EUS jest lepsza w rozpoznawaniu charakteru zmiany nowotworowej, natomiast tomografia komputerowa pozwala lepiej ocenić stopień zaawansowania klinicznego. Trudności w rozpoznaniu występują także w przypadkach lokalizacji zmiany w odcinkach przewodu pokarmowego, które rutynowo nie są dostępne w badaniu endoskopowym. Na podstawie spostrzeżeń autorów niniejszej pracy można zaproponować celowane badania angiograficzne i poszukiwać ewentualnych charakterystycznych cech ukrwienia tych zmian [20].

W przypadkach dostępnych dla badań endoskopowych istnieje możliwość rozpoznania przedoperacyjnego na podstawie biopsji guza. Ludwig i wsp. [24] na podstawie retrospektywnej analizy 39 przypadków rozpoznali GIST za pomocą biopsji endoskopowej tylko w 15% przypadków w okresie przed operacją. W prezentowanym materiale w żadnym przypadku biopsji przedoperacyjnej nie wykonywano oznaczenia CD 117. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG może zwiększyć wydajność diagnostyczną biopsji endoskopowej, która jest niepewna ze względu na podśluzówkowe umiejscowienie zmian [25]. W materiale Ando i wsp. [26] w grupie 23 chorych (22 z guzem żołądka i 1 z guzem dwunastnicy), u których podczas EUS pobrano biopsję aspiracyjną cienkoigłową, specyficzność tego badania u 6 chorych ze złośliwą postacią GIST określono na 66,7%. Z kolei analiza immunohistochemiczna materiału pobranego tą drogą umożliwia stwierdzenie obecności markerów CD 117 i CD 34, a ocena indeksu mitotycznego — rozpoznanie guza z przemianą złośliwą i zaplanowanie optymalnego sposobu leczenia. Connolly i wsp. [18] uważają, że przeszczepna biopsja guza wiąże się z ryzykiem rozsiewu nowotworu w obrębie otrzewnej lub też, z ryzykiem pęknięcia guza. Dlatego biopsja jest wyłącznie wskazana w przypadkach, które są niewątpliwie nieoperacyjne lub w których definitywne rozpoznanie może zmienić planowane leczenie (np. przez potwierdzenie, że guz jest chłoniakiem lub nowotworem zarodkowym).

Autorzy niniejszej pracy, podobnie jak inni badacze, uważają, że radykalne leczenie operacyjne pozostaje najskuteczniejszą metodą leczenia GIST, co jest możliwe u 3 chorych. Ponieważ przerzuty prawie nigdy nie zajmują węzłów chłonnych, nie wykonuje się regionalnej limfadenektomii [4]. DeMatteo i wsp. [10] na podstawie prospektywnej analizy 200 przypadków GIST stwierdzili, że czas przeżycia chorych po całkowitym usunięciu guza nie zależał od szerokości marginesu resekcji, ale od wielkości zmiany pierwotnej. Wznowa po resekcji występowała najczęściej w miejscu po wycięciu guza pierwotnego, w otrzewnej lub w wątrobie.

accurate diagnostic strategy (in which GIST diagnosis should be taken into consideration) are the most important factors. The manifestation of GIST symptoms depends on the tumor's size and location. Among the patients' ailments, uncharacteristic abdominal pain should be mentioned. Gastrointestinal bleeding with secondary anemia and sometimes gastrointestinal hemorrhage can also occur [20, 21]. Small lesions are clinically silent for a long time and are usually diagnosed accidentally.

Despite the improvement of imaging techniques, proper preoperative GIST diagnosis is very often difficult to achieve. The most common imaging examinations used are: endoscopy, X-ray examination, abdominal ultrasound, CT and MRI. Currently the most effective method in submucosal stomach tumor diagnosis is an endoscopic ultrasound (EUS). The presence of a well-separated hypoechogenic tumor mass connected with the fourth layer of the gastric wall (*muscula propria*) is characteristic for the stromal tumors [22]. Belloni *et al.* [23] in a study comparing the EUS and abdominal CT confirmed the advantages of EUS over CT in tumor differentiation, while CT was better in the evaluation of the stage of the disease. On the other hand, diagnostical problems can occur in the lesions located in the part of the gastrointestinal tract not available for endoscopic examination. According to the authors' experience, an angiographic examination could be also proposed looking for the characteristic blood supply typical for these kind of tumors [20].

In cases of the preoperative endoscopic examination, a preoperative diagnosis can be achieved based on a tumor's biopsy results. According to a retrospective study of 39 endoscopic biopsies, Ludwig *et al.* [24] reported a proper preoperative GIST diagnosis was made in 15% of cases. In the presented material there was no immunohistochemical assessment with anti CD 117 antibodies performed. An ultrasound guided aspiration fine needle biopsy can be an effective alternative to an endoscopic biopsy, especially if a submucosal placement of the lesion is present [25]. Ando *et al.* [26] examining a group of 23 patients (22 with gastric tumors, 1 with a duodenal tumor) reported 66.7% specificity of the EUS guided fine needle biopsy in 6 malignant cases. On the other hand the immunohistochemistry of fine needle biopsy specimens can confirm the presence of CD 117 and CD 34 antigens. This, together with mitotic index evaluation, allows one to implement the suitable treatment strategy. However, in a study by Connolly *et al.* [18], the authors consider an ultrasound guided fine needle biopsy as an important risk factor in spreading the disease into the peritoneum or even resulting in tumor rupture. The authors recommend the performance of the biopsy only in patients disqualified from surgery or in cases when the biopsy results can definitely verify the diagnosis and/or alter the treatment strategy (*eg.* to confirm that the lesion is a lymphoma or embryonal tumor).

In agreement with others, the authors of this report consider surgery to be the most effective treatment method of GISTs, which is possible in 3 of patients. As

Wielkość guza i stopień histologicznego zróżnicowania mają istotne znaczenie w rokowaniu. Na podstawie aktywności mitotycznej komórek i wielkości guza Ma i wsp. [27] podzielili guzy na 3 grupy: łagodne, granicznej złośliwości i złośliwe. Ruka i wsp. [4] w swojej cztero-stopniowej skali proponują nie używać określenia „łagodny” GIST, zastępując je „bardzo niskim stopniem agresywności”. Wynika to z tego, że w nielicznych takich przypadkach przy dłuższym okresie obserwacji stwierdzano cechy uogólnionej choroby.

Odsetek przeżyć 5-letnich w przypadku GIST wynosi 35–65% [10]. W ciągu pierwszych 2 lat występuje 80% wszystkich nawrotów, z czego u połowy chorych wraz ze wznową miejscową pojawiają się jednocześnie przerzuty do wątroby.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego są niewrażliwe na konwencjonalną chemioterapię i radioterapię. Przełomem w leczeniu chorych na GIST, u których pojawiły się przerzuty lub nieoperacyjnych było wprowadzenie do praktyki klinicznej imatinibu (Glivec) — inhibitora kinazy tyrozynowej [4, 18]. Według danych z piśmiennictwa 65–93% chorych leczonych imatinibem przeżywa powyżej roku. Lek podaje się doustnie, a jego toksyczność jest niewielka. Ze względu na bardzo wysoki koszt kuracji (2600 euro na miesiąc) nie stosuje się go chwilowo do leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego, chociaż planowane są takie badania kliniczne [18].

Wnioski

Mezenchymalne nowotwory przewodu pokarmowego stanowią istotny problem kliniczny z powodu trudności diagnostycznych, dlatego zbieranie doświadczeń w tym zakresie jest jak najbardziej pożądane. W każdym przypadku guza przewodu pokarmowego należy pamiętać o możliwości występowania zmiany o charakterze GIST.

Piśmiennictwo (References)

1. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M *et al.* Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 1121–33.
2. Olakowski M, Lampe P, Musiewicz M *et al.* Leczenie chirurgiczne nowotworów mezenchymalnych żołądka. *Wiadomości Lekarskie* 2004; 57: 25–27.
3. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH *et al.* Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002; 33: 1–6.
4. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z *et al.* Mięsaki podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) — Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego. *Biul Onkol.* 2004; 4: 36–40.
5. O’Leary T, Berman JJ. Gastrointestinal stroma tumors: answers and questions. *Human Pathol.* 2002; 33: 456–458.
6. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai W *et al.* Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI — 571. *Human Pathol.* 2002; 33: 466–477.

the tumors do not metastase to the regional lymph nodes, a regional lymphadenectomy is not necessary [4]. In a prospective analysis of 200 GIST cases, DeMatteo *et al.* [10] revealed that the margin thickness during a tumor resection had no influence on the patient’s survival. The only factor that affected survival duration was the primary lesion’s diameter. A recurrence was observed usually at the primary resection site, in the peritoneum or in the liver.

The tumor size as well as its histological stage have an essential influence on the prognosis. Based on the mitotic index and tumor dimensions, Ma *et al.* divided GISTs into 3 subgroups: benign, potentially malignant and malignant [27]. Rutka *et al.* [24] in a four-stage classification system, recommend the term “low aggression level” instead of a “benign” GIST. The authors revealed that in long term observations of benign tumors, recurrences or metastases were found.

The 5-year survival rate in patients with GIST ranges from 35 to 65%, and 80% of disease recurrences are recognized within the first 2 years after surgery [10]. In about half of the cases involving local tumor recurrence, liver metastases are diagnosed and the results of conventional chemotherapy and radiotherapy in gastrointestinal stromal tumors are very poor. The introduction of imatinib (Glivec) — a tyrosine kinase inhibitor, was a milestone in GIST therapy [4, 18]. According to data from the literature, 65–93% of patients treated with imatinib therapy survive more than 1 year. The drug administration is oral and its toxicity very low. However, due to the high cost of the therapy (2600 EUR/month), imatinib is currently not administered in the adjuvant and neo-adjuvant therapy, although further clinical studies are planned [18].

Conclusions

Due to the diagnostic difficulties, gastrointestinal stromal tumors are an important clinical problem. Further research and exchange of experience is recommended. In patients with gastrointestinal tumor the presence of GIST should be always taken into consideration.

7. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M *et al.* Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 1109–1118.
8. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW *et al.* Stromal tumors of the anorectum. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 946–954.
9. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathol.* 1999; 30: 1213–220.
10. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D *et al.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000; 231:51–58.

11. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal tumor workshop. *Human Pathol.* 2000; 32: 578–582.
12. Kwon MS, Lee SS, Ahn GH. Schwannomas of the gastrointestinal tract. *Pathol Res Pract.* 2002; 198: 605–613.
13. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T *et al.* Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD 117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB — 1 grade. *Human Pathol.* 2002; 33: 669–676.
14. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH *et al.* Esophageal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 211–222.
15. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke ChD *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002; 347: 472–480.
16. Fletcher ChDM, Berman JJ, Corless Ch *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol.* 2002; 33: 459–465.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Vichovs Arch.* 2001; 438: 1–12.
18. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg.* 2003; 90: 1178–1186.
19. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983; 7: 507.
20. Smyła Z, Łukasiewicz S. Mięśniaki gładkokomórkowe przewodu pokarmowego. *Wiadomości Lekarskie* 1993; 46: 23–24.
21. Skuła M, Juros JT. Złośliwy stromalny guz żołądka przyczyna masywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2004; 76: 68–72.
22. Barbosa J, Maciel J, Amarante M. Endoscopic ultrasonography in the study of extramucosal swellings in the upper digestive tract. *Surg Endosc.* 1995; 9: 1193.
23. Belloni M, De Fiori E, Mazzarol G *et al.* Endoscopic, ultrasound, and computed tomography in gastric stromal tumors. *Radiol Med.* 2002; 103: 65–73.
24. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg.* 1997; 173: 390–394.
25. Colon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol.* 1995; 2: 26.
26. Ando N, Goto H, Niwa Y *et al.* The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 37–43.
27. Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol.* 1993; 6: 139–144.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr hab. med. Maciej Zaniewski
Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii
Śląskiej Akademii Medycznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1
ul. Edukacji 102
43–100 Tychy

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.05.2004 r.

