

Gastrointestinalis stromalis tumorok

Bahéry Mária

A gastrointestinalis stromalis tumorok az emésztőrendszer leggyakoribb mesenchymalis daganatai. Differenciációs potenciáljuk széles variációt mutat. A gastrointestinalis stromalis tumorokat a c-kit gén (transzmembrán tirozinkináz) mutációja jellemzi, amely a KIT protein expressziójával igazolható. Ez a fehérje tirozinkináz-aktivitással rendelkezik. A KIT-expresszió (CD117) immunhisztokémiai módszerekkel történő kimutatásával lehetséges a gastrointestinalis stromalis tumorokat az egyéb mesenchymalis daganatoktól – a leiomyomától, leiomyosarcomától, leiomyoblastomától és a schwannomától – elkülöníteni. A patológiailag igazolt gastrointestinalis stromalis tumorok alkalmasnak tekinthetők a molekuláris szinten ható KIT-inhibitor-terápiára.

A gastrointestinalis stromalis tumor a tápcsatorna valamennyi szakaszán előfordulhat, eltérő gyakorisággal. A leggyakrabban a gyomorból (40–70%), 20–30%-uk a vékonybélből, 5–15%-uk a colorectalis szakaszból, kevesebb mint 5%-uk a nyelőcsőből fejlődik ki. A legtöbb gastrointestinalis stromalis tumor a stratum proprium muscularis mucosae-ből indul ki, leggyakrabban exophyticusan növekednek, és jelentős extraluminális terimeként mutatkoznak. A gastrointestinalis stromalis tumor radiológiai jelei a tumor nagyságától és a kiinduló szervtől függően változnak, és általában különböznek a hám eredetű tumorokétól. Jellemzően jól körülírt, élesen elhatárolt tumorok, amelyekben gyakori a bevérzés, a necrosis vagy cystosus átalakulás. A gastrointestinalis stromalis tumor és egyéb mesenchymalis daganatok elkülönítésére nincsenek specifikus radiológiai jelek.

Gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract. Gastrointestinal stromal tumors are characterized by remarkable variability in their differentiation potential. They are defined by their expression of KIT (CD117), a tyrosine kinase growth factor receptor. The expression of KIT is important to distinguish gastrointestinal stromal tumors with immunohistochemically method from other mesenchymal neoplasms such as leiomyomas, leiomyosarcomas, leiomyoblastomas and schwannomas. Pathologically proved gastrointestinal stromal tumors are appropriate KIT-inhibitor therapy. Gastrointestinal stromal tumors arise with variable frequency throughout the gastrointestinal tract, they most frequently occur in the stomach (40-70%), followed by the small intestine (20-30%), colorectum (5-15%) and esophagus (<5%). The most gastrointestinal stromal tumors arise within the muscularis propria, they most commonly have an exophytic growth pattern and manifest as dominant extraluminal masses. Radiologic features of gastrointestinal stromal tumors vary depending of tumor size and organ of origin. They are characteristically well circumscribed, sharply defined and have hemorrhage, necrosis or cyst formation. The radiologic features of gastrointestinal stromal tumors are often distinct from those of epithelial tumors. There are no specific radiologic features to separate gastrointestinal stromal tumors from other mesenchymal tumors, yet.

**gastrointestinalis stromalis tumor,
röntgenvizsgálat, komputertomográfia,
mágneses rezonanciás képalkotás**

**gastrointestinal stromal tumor,
X-ray, computed tomography,
magnetic resonance imaging**

DR. BAHÉRY MÁRIA (levelezési cím/correspondence): Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztikai Osztály/National Institute of Oncology, Department of Diagnostic Radiology; H-1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. E-mail: bahery@oncol.hu

A gastrointestinalis stromalis tumorok (GISTs) az emésztőrendszer leggyakoribb (80%) mesenchymalis daganatai. A molekuláris biológiai kutatásoknak köszönhetően az utóbbi években új terminológiaként kerültek az orvosi köztudatba. Hagyományos szövettani technikákkal nem különíthetők el az egyéb mesenchymalis daganatoktól, korábban leiomyomának, leiomyosarcomának, leiomyoblastomának (10–15%), schwannomának (5%) írták le őket¹. A valódi simaizom eredetű és neurogén tumoroktól speciális immunhisztokémiai vizsgálattal különíthetők el.

MOLEKULÁRIS BIOLÓGIA, IMMUNHISZTOKÉMIA

A stromalis tumorokat a c-kit gén (transzmembrán tirozinkináz) mutációja és ennek következtében egy kóros c-kit protein expressziója jellemzi. Ez a fehérje tirozinkináz-aktivitással rendelkezik. A tumor által termelt c-kit proteint a CD117 antigén-assay alkalmazásával mutatják ki, amelynek során a gastrointestinalis stromalis tumor citoplazmája jellegzetes festődést mutat^{2,3}.

A gastrointestinalis stromalis tumor elkülönítése egyéb mesenchymalis daganatoktól terápiás szempontból fontos: az utóbbi években egy új kemoterápiás szer került felfedezésre, az imatinib mesylat (Glivec), egy tirozinkináz-inhibitor, amely gátolja a stromalis tumor által termelt fehérjét, ezáltal akadályozza a tumor növekedését, és a daganat visszafejlődését eredményezheti⁴.

LOKALIZÁCIÓ

A gastrointestinalis stromalis tumor a tápcsatorna bármelyik szakaszán előfordulhat. A szakirodalmi adatok alapján legnagyobb gyakorisággal, 40–70%-ban a gyomorban fejlődik ki, a gyomor különböző részeit körülbelül azonos mértékben érintheti. A gastrointestinalis stromalis tumorok 20–30%-a a vékonybélből indul ki, ezen belül az ileumból való eredet predominanciája figyelhető meg. A colorectalis kiindulás 5–15%. A stromalis tumorok kevesebb mint 5%-a fejlődik ki a nyelőcsőben. Ellentétben a tápcsatorna egyéb szakaszával, az oesophagusban a gastrointestinalis stromalis tumorok és az egyéb eredetű mesenchymalis daganatok előfordulásának gyakorisága éppen fordított: körülbelül 75%-ban leiomyoma alakul ki. Gastrointestinalis

stromalis tumor az omentumban, a mesenteriumban és a retroperitoneumban is előfordulhat (<5%)^{5,6}.

SEJTES EREDET

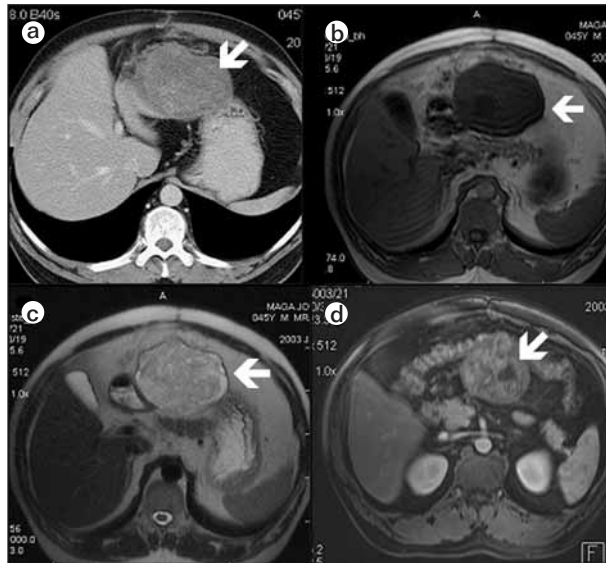
A gastrointestinalis stromalis tumor olyan prekursor sejtekből származik, amelyek interstitialis Cajal-sejtekké differenciálódnak. Az interstitialis Cajal-sejtek a gastrointestinalis traktus önálló, autonóm mozgását biztosítják. Szövettanilag az izomrostok és az idegrostok között helyezkednek el, a plexus myentericusban és körülötte található. Az interstitialis Cajal-sejtekre emlékeztető sejtek a mesenteriumban, az omentumban és a retroperitoneumban is megtalálhatók. Ez a magyarázata annak, hogy a gastrointestinalis stromalis tumorhoz igen hasonló szöveti szerkezetű daganat a tápcsatornán kívül is megjelenhet⁷.

PATOLÓGIAI JELLEGZETESSÉGEK

A patológiai jellegzetességek ismerete igen fontos a radiológusok számára, hiszen ezeket a jellegzetességeket igyekszünk a képalkotó vizsgálatokkal a lehető legpontosabban megjeleníteni.

A gastrointestinalis stromalis tumor a stratum proprium muscularis mucosae-ből indul ki, kezdetben endophyticusan, majd exophyticusan növekszik. Valódi tokja nincs, de egy vékony pseudocapsula veszi körül, amelynek köszönhetően a környezettől élesen elhatárolódik. Mérete változó, igen nagyra nőhet, néhány mm-től akár a 40 cm-es nagyságot is elérheti. A kicsi tumorok tünetmentesek, így egyéb okból elvégzett endoszkópia kapcsán, véletlenül kerülnek felfedezésre. A nagyobb méretű tumorokban gyakori a necrosis, a bevérzés és a kifeléelyesedés. A diagnózis felállításakor körülbelül 30%-ban már malignus jeleket látunk, környezeti inváziót, metasztázist észlelünk. Kompletts sebészi reszekció ellenére 40–80%-ban kiújul a daganat, szinte kizárólag intraabdominalisan, aminek egyik feltételezett oka lehet, hogy a műtét során a vékony pseudocapsula könnyen megsérülhet és ez a daganatsejtek szóródását eredményezheti.

A metasztázisok leggyakrabban a májban (12–15%) és a peritoneumon (7%) jelennek meg. A nyirokcsomó- és az extraabdominalis metasztázisok kialakulása igen ritka. Ez a jelleg-

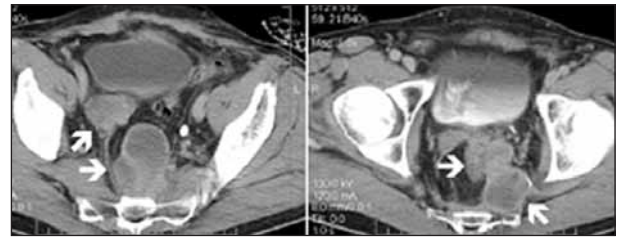


1. ábra. Gyomorból kiinduló gastrointestinalis stromalis tumor. *a)* Axiális síkú posztkontrasztos CT-réteg, *b)* axiális síkú T1-súlyozott MR-kép, *c)* axiális síkú T2-súlyozott MR-mérés, *d)* axiális síkú posztkontrasztos, zsírszuppressziós, T1-súlyozott MR-vizsgálat. A gyomorfallal összefüggésben jól körülírt, nagyméretű, a kontrasztanyagot inhomogéneen halmozó tumor a T1-súlyozott MR-képen alacsony, a T2-súlyozott méréssel inhomogéneen magas jelintenzitást mutat. A posztkontrasztos vizsgálattal a daganat centrumában necrosis mutatható ki

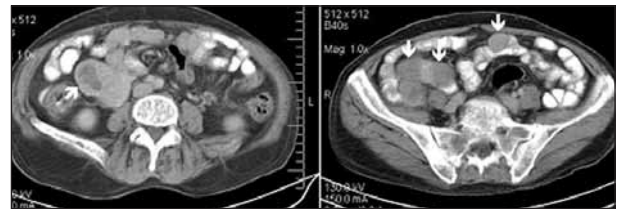
zetesség segíthet a leiomyosarcomától való elkülönítésben, amely korán ad tüdő- és nyirokcsomóáttétet⁸⁻¹⁰.

KLINIKAI TÜNETEK

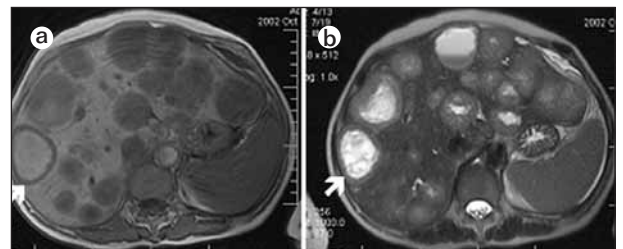
A tumor felett a nyálkahártya kifeléyesedhet (50%), aminek következtében haematemesis, melena, okkult vérzés esetén anaemia jön létre. A nagyobb méretű gastrointestinalis stromalis tumorok könnyen nekrotizálódnak és bevérznek. Mivel a daganat igen nagyra is nőhet, gyakran bélelzáródást vagy tapintható terimét okozhat¹¹. Oesophagealis stromatumor esetén dysphagia és mediastinalis terime észlelhető. A szakirodalmi adatok alapján a gastrointestinalis stromalis tumorok előfordulási gyakorisága évente 10-20/1 000 000 lakos. Mindkét nemben körülbelül azonos a prevalencia, kisfokú férfi túlsúly megfigyelhető. A betegség leggyakrabban középkorú egyéneknél jelentkezik, az átlagéletkor 50 év.



2. ábra. Rectumból kiinduló, töbfgócú, recidiváló gastrointestinalis stromalis tumor axiális síkú, posztkontrasztos CT-vizsgálata. A kismedencében, a műtési területben a kontrasztanyagot perifériásan halmozó, hipodenz lágyrész-gócok láthatók. A recidíva praesacralisan terjedve a medencefali izomzatot is érinti



3. ábra. Vékonybélből kiinduló gastrointestinalis stromalis tumor peritonealis és mesenterialis metasztázisai. A posztkontrasztos CT-képeken a belek között és a peritonealis felszíneken lágyrész-denzitású terimek láthatók. A tumoron belül az alacsony denzitású terület necrosisra vagy vérzésre utal



4. ábra. Gastrointestinalis stromalis tumor multiplex májmetasztázisa. *a)* Axiális síkú T1-súlyozott, *b)* T2-súlyozott MR-vizsgálat. A metasztázisok eltérő jelmenetűek. A nyíllal jelölt góc a T1-súlyozott képen közepesen magas, míg a többi góc alacsony jelintenzitású. T2-súlyozott képen a gócok centrálisan magas jelintenzitásúak. A jelmenet alapján a nyíllal jelölt gócból bevérzés, a többi gócból necrosis mutatható ki



5. ábra. Retroperitonealis gastrointestinalis stromalis tumor. a) T1-súlyozott axiális, b) T2-súlyozott koronális, c) posztkontrasztos, zsírszuppressziós T1-súlyozott sagittalis síkú MR-vizsgálat. A jobb vese felső pólusa és a máj között jól határolt, homogén, T1-súlyozott képen alacsony, T2-súlyozott mérésével közepes jelintenzitású, a kontrasztanyagot mérsékelten halmozó, 5×4×4 cm-es tumor látható, amely a mellékvesétől jól elkülönül

PROGNOSZTIKAI JELLEGZETESSÉGEK

A gastrointestinalis stromatumor malignus potenciáljának meghatározása nehéz. Leginkább a méret és a mitózisarány alapján becsülhetjük meg. Az 1 cm-nél kisebbek általában benignusnak tarthatók, az 5 cm-nél nagyobbak malignusként viselkednek. A mitózisarány megbízhatóbb a malignus viselkedés megítélésére. Ha 50 látóteret átvizsgálva 0-1 mitózist találunk, nagy valószínűséggel benignus a folyamat, >5 mitózis/50 látóteret malignusnak, 25–50 mitózis/50 látóteret nagyon malignusnak tekinthető.

DIAGNÓZIS

Endoszkópiával a nyálkahártya enyhe elődomborodása látható, sok esetben kifeléyesedéssel, amely vérzés forrása lehet. *Endoszonográfiával* a normális mucosával összefüggésben, a lamina propriában, 4 cm-nél nagyobb, szabálytalan szélű, cystosus területeket (necrosis, vérzés) tartalmazó echószegény szolidum látható, mivel a betegség submucosus kiindulású. Endoszkópiával vagy endoszkópos ultrahanggal csak 50%-ban jutunk preoperatív szövettani diagnózishoz¹². *Kettős kontrasztos radiológiai vizsgálattal* polipoid, éles kontúrú telődési kiesést látunk, amelyet legtöbbször ép nyálkahártya borít¹³. A gastrointestinalis stromalis tumor diagnózisában az *ultrahangvizsgálat* korlátozott jelentőségű az elváltozás lokalizációja és gyakori nagymérete miatt, de a más módszerrel már diagnosztizált, kisebb tumorok követésére alkalmas lehet. A percutan aspirációs finomtű-biopszia a primer tumor igazolására elvégezhető, de a szakirodalomban eb-

ben nem teljes az egyetértés, ugyanis fennáll a tumorsejtek szóródásának veszélye^{14, 15}. Recidíva vagy metasztázis igazolásánál ezzel a veszéllyel már nem kell számolni. Tehát a gastrointestinalis stromalis tumor preoperatív szövettani diagnózisa nehézségekbe ütközik.

A *CT- és az MR-vizsgálat* alapvető módszerek a primer tumor kiterjedésének megállapításában és a metasztázis jelenlétének kimutatásában, azaz a stádiummeghatározásban. A gastrointestinalis stromatumor intramuralis komponense körülírt fali megvastagodásként ábrázolódik. Extraserosalis terjedés esetén a gyomor-, bélfallal összefüggésben lévő, jól körülírt lágyrész-terimeként látható (1. ábra)¹⁶. CT-vizsgálattal a tumor lágyrész-denzitású, a kontrasztanyagot inhomogéne, döntően perifériásan halmozza (2. ábra). A tumoron belüli necrosis vagy vérzés a CT-képeken alacsony denzitású, a kontrasztanyagot nem halmozó területként mutatkozik (3. ábra)^{17–19}. MR-képen, T1-súlyozott felvételen a tumor szolid része alacsony jelintenzitású, T2-súlyozott képen közepesen magas jelintenzitású, a kontrasztanyagot jól halmozó lágyrész-terime. MR-vizsgálattal a vérzés és a necrosis néha megkülönböztethető. A necrosis T1-súlyozott képen alacsony, T2-súlyozott képen magas jelintenzitást ad a környező szolid komponenshez viszonyítva. A vérzés az alacsony és magas jelintenzitás között változhat mind a T1-, mind a T2-súlyozott képeken, a vérzés idejétől függően (4. ábra). Az MR többsíkú leképezése segíthet a nagyméretű tumor kiindulási helyének pontos meghatározásában, a környező szervekhez és érkepletekhez való viszonyának tisztázásában (5. ábra). A metasztázisok és a recidív tumorok általában mutatják a primer tumor morfológiai jellegzetességeit²⁰.

Az Országos Onkológiai Intézetben 2001. június és 2003. augusztus között 42, gastrointestinalis stromatumoros beteg állt kezelés alatt molekuláris szinten ható KIT-inhibitorral (imatinib mesylat). A daganatok primer lokalizáció szerinti megoszlása a következő volt: 14 gyomor, 17 vékonybél, három rectum, négy retroperitoneum, három mesenterium, egy genitourinális kiindulású volt. A betegek egy csoportja (38 beteg) nyílt, nem randomizált vizsgálatban vett részt. A kezelés hatásáról klinikai tanulmány jelent meg²¹.

TERÁPIA

A nem metasztatizáló, operábilis primer tumor elsődleges terápiája a komplett sebészi reszekció. A lokálisan előrehaladott és a metasztatizáló daganat-

tok esetében a ma már rendelkezésre álló hatásos kemoterápia, az imatinib mesylat (Glivec) választható.

ÖSSZEGRÉS

A radiológiai vizsgálatok információt nyújtanak a tumor lokalizációjáról, méretéről, belső szerkezetéről, kiterjedéséről és a környezeti invázióról, valamint metasztázis jelenlétéről. A radiológiai jellegzetességeket értékelve, differenciáldiagnosztikai úton eljuthatunk a gastrointestinalis stromalis tumor helyes diagnózisához.

A gastrointestinalis stromalis tumorok radiológiai jelei általában különböznek a hám eredetű tumorokétól.

A nem epithelialis tumorok elkülönítésére nincsenek specifikus radiológiai jelek.

Irodalom

1. Jain KA, Gerscovich EO, et al. Malignant autonomic nerve tumor of the duodenum. *AJR* 1997;168:1461-3.
2. Fletcher CHDM, Berman J, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology* 2002;33(5):459-65.
3. Tornóczky T, Kövér E, Pajor L. Frequent occurrence of low grade cases among metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2003;56(5):363-7.
4. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80.
5. Crosby JA, Catton CN, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8(1):50-9.
6. Hama Y, Okizuka H, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum. *Eur Radiol* 2001;11:216-9.
7. Kövér E, Faluhelyi Zs, et al. Kettős tumorok a gasztrointesztinális traktusban: szinkron és metakron stromális (GIST) és epitheliális/neuroendocrín daganatok. *Magyar Onkológia* 2004;48(4):315-21.
8. Clary BM, De Matteo RP, et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):290-9.
9. Levy AD, Remotti HE, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Radiologic features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2003;23:283-304.
10. Joensuu H, Fletcher C, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *The Lancet Oncology* 2002;3:655-64.
11. Shojaku H, Futatsuya R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: radiologic-pathologic correlation. *Radiat Med* 1977;15(3):189-92.
12. Belloni M, De Fiori E, et al. Endoscopic ultrasound and computer tomography in gastric stromal tumors. *Radiol Med (Torino)* 2002;103(1-2):65-73.
13. Kurugoglu S, Ogut G, et al. Abdominal leiomyosarcomas: radiologic appearances at various locations. *Eur Radiol* 2002;12:2933-42.
14. Ando N, Goto H, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55(1):37-43.
15. Fu K, Eloubeidi MA, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy – a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol* 2002;6(5):294-301.
16. Nishida T, Kumano S, et al. Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors. *AJR* 2003;180:185-9.
17. Pannu HK, Hruban RH, et al. CT of gastric leiomyosarcoma: patterns of involvement. *AJR* 1999;173:369-73.
18. Megibow AJ, Balthazar EJ, et al. CT evaluation of gastrointestinal leiomyomas and leiomyosarcomas. *AJR* 1985;144:727-31.
19. Choi BI, Lee WJ, et al. CT manifestation of peritoneal leiomyosarcomatosis. *AJR* 1990;155:799-801.
20. Chen MY, Bechtold RE, et al. Cystic changes in hepatic metastasis from gastrointestinal stromal tumors (GISTs) treated with Gleevec (imatinib mesylate). *AJR* 2002;179:1059-62.
21. Eckhardt S, Pápai Zs, et al. Az imatinibkezelés hatása gastrointestinalis stroma eredetű daganatokban. Klinikai tanulmány. *Orvosi Hetilap* 2003;144(45):2207-12.