

Strómaæxli í meltingarvegi

Sjúkratilfelli

Ágrip

Halla
Viðarsdóttir¹

LÆKNANEMI

Páll Helgi
Möller^{1,2}

SKURÐLÆKNIR

Geir Tryggvason²

UNGLÆKNIR

Sigurgeir
Kjartansson²

SKURÐLÆKNIR

Jón Gunnlaugur
Jónasson^{1,3,4}

MEINAFRÆÐINGUR

Í þessu sjúkratilfelli er um að ræða sjötíu og þriggja ára karlmann sem greindist með illkynja sarkmein í daus (anus) og talið var af sléttvöðvatoga (leiomyosarcoma). Við endurskoðun á sýnum sjúklings í apríl árið 2004 vaknaði sá grunur að um væri að ræða strómaæxli í meltingarvegi (Gastrointestinal Stromal Tumour, GIST). Þessi greining var í framhaldi staðfest með viðeigandi mótefnalitunum á æxlisvefnum. Þetta er fyrsta tilfelli GIST í daus hér á landi.

Sjúkratilfelli

Sjötíu og þriggja ára karlmaður með áralanga sögu um hæðatregðu leitaði til heilsugæslulæknis 1987 vegna fyrirferðar við daus. Við skoðun fannst tveggja cm vel afmörkuð fyrirferð vinstra megin við daus utan við hringvöðvann (m. sphincter ani). Röntgenmynd af ristli var neikvæð. Sjúklingi var vísað til skurðlæknis sem framkvæmdi staðbundið brottmál á æxlinu (resectio tumoris ani) í utanbasts (epidural) deyfingu. Vefjarannsókn sýndi illkynja æxlisvöxt sem talinn var sarkmein af sléttvöðvatoga (leiomyosarcoma) af lágrí gráðu. Í samráði við krabbameinslækna var ekki talin ástæða til frekari meðferðar.

Tveimur árum síðar (1989) greindist sjúklingur með staðbundna endurkomu æxlisins sem þá virtist vaxið inn í hringvöðvann. Ekki voru merki um frekari útbreiðslu. Röntgenmynd af lungum sýndi lungnaþembu (emphysema) en vakti engar grunsemdir um meinvarpsbreytingar. Af heilsufars- og félagslegum ástæðum var ákveðið að framkvæma aftur aðeins staðbundið brottmál í stað brottmáls á endaparmi um kvið og spöng (abdominoperineal resection) með ristilstóma. Vefjarannsókn sýndi æxlisvöxt sömu gerðar og áður en nú með hærri vefjagráðu. Skurðbrúnir voru taldar fríar. Við eftirlit tæpu ári síðar (1990) fannst baunastór hnútur í aðgerðaröri sem tveimur árum eftir seinni aðgerðina (1991) hafði stækkað enn frekar. Á sama tíma greindist sjúklingur með þéttingu í vinstra lunga sem var greint sem meinvarp frá sléttvöðvasarkmeini með sýnatöku. Sjúklingur lést af völdum sjúkdómsins í lok árs 1992. Hann var ekki krufinn.

Vegna vísindarannsóknar sem fól í sér endurmat á vefjasýnum illkynja æxla með uppruna í daus (anus) var sýni sjúklings endurskoðað í apríl 2004. Við þá endurskoðun var talið að um strómaæxli í meltingarvegi (GIST) af spólufrumugerð væri að ræða. Þetta

ENGLISH SUMMARY

Viðarsdóttir H, Möller PH, Tryggvason G, Kjartansson S, Jónasson JG

**Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST).
Case report**

Læknablaðið 2005; 91: 177-9

In 1987 a 73 year old man was diagnosed with a malignant sarcoma of the anus. It was originally regarded as a leiomyosarcoma. Fourteen years later the original diagnoses of the specimen was reviewed and the diagnosis was changed to GIST (gastrointestinal stromal tumour). This diagnosis was confirmed with appropriate immunohistochemical staining on the tumour tissue. This is the first case of GIST in the anus diagnosed in Iceland.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumour (GIST), anus, diagnosis, treatment.

Correspondance: Páll Helgi Möller, pallm@lsh.is

var staðfest með mótefnalitunum. Æxlið var jákvætt í mótefnalitun fyrir c-kit (CD117) og einnig fyrir CD34. Litanir fyrir SMA (smooth muscle actin) og desmín reyndust neikvæðar. Einnig var litun fyrir S-100 neikvæð. Ef litanir fyrir SMA og desmíni eru jákvæðar þá bendir það til sléttvöðvaproskunar í vefnum. Jákvæð S-100 litun hefði bent til þess að vefurinn hefði taugavefsþroskun.

Æxlið var af spólufrumugerð, ekki mjög frumríkt og frumubreytileiki fremur lítill. Æxlið var með talsverðan fjölda kjarnadeilinga, 13 talsins í 50 HPF (High Power Field). Myndir 1 og 2 sýna smásjárútlit æxlisins og mynd 3 mótefnalitun fyrir c-kit.

Skoðað var hvar stökkbreytingin var staðsett á *KIT* geninu í æxlisfrumunum. Hún var staðsett í exon 11 og reyndist vera úrfelling á níu basapörum.

Umræða

GIST eru algengustu bandvefskímsæxli (mesenchymal tumour) í meltingarvegi en talið er að um 20 einstaklingar greinist árlega með sjúkdóminn á hverja 1.000.000 íbúa (1). Aldursstaðlað nýgengi hér á landi er talið 1,1 fyrir hverja 100.000 íbúa (Geir Tryggvason, óbirtar niðurstöður).

GIST æxli geta komið fyrir hvar sem er í meltingarveginum. Þau koma fyrir í 60% tilfella í maga, 25%

¹Læknadeild Háskóla Íslands,

²skurðlækningadeild Landspítala Hringbraut,

³rannsóknastofa Háskólans í meinafræði, ⁴krabbameinskrá Krabbameinsfélags Íslands

Fyrirspurnir og bréfaskipti:

Páll Helgi Möller, skurð-

lækningadeild Landspítala

Hringbraut,

Sími 543 1000,

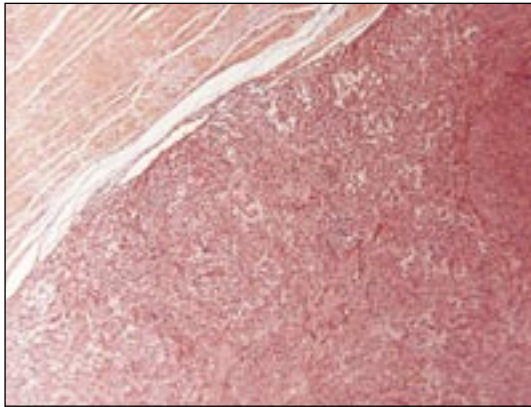
bréfsími 543 4835.

pallm@lsh.is

Lykilord: Strómaæxli í meltingarvegi (GIST), daus, greining, meðferð.

Mynd 1. Smásjármynd af æxlisvexti í lágrí stækkun (hemotoxylin-eosin x 63).

Sjá má í aðlægan sléttvöðvavef efst til vinstri á myndinni.



Mynd 3. Mótefnalitun á æxlinu með c-kit mótefni.

Sterk jákvæð (brún) litun er til staðar í æxlisvef en aðlægur sléttvöðvavefur (efst á myndinni) er neikvæður.

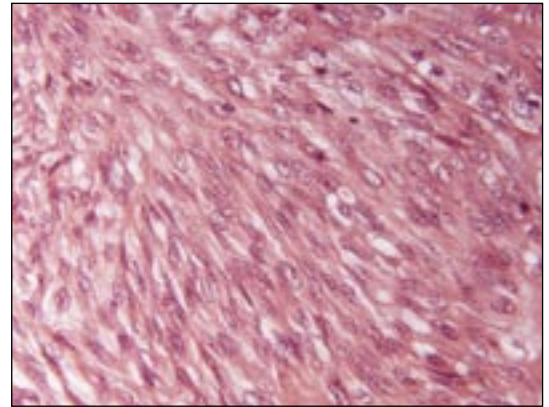
Stækkun x 25.



í smáþörmum, 15% í endaparmi, 2% í vélinda og síðan einstaka tilfelli í netju (omentum), aftanskinu (retroperitoneum), garnaheingi (mesentery), botnlanga, gallblöðru og brisi (2). GIST eru afar sjaldgæf í daus (3) og er hér um fyrsta tilfellið að ræða sem greinst hefur hér á landi.

GIST er tiltölulega nýskilgreint fyrirbæri. Áður fyrr voru þessi æxli flokkuð á ýmsan hátt en aðallega sem góðkynja sléttvöðvaæxli (leiomyoma), sléttvöðvasarkmeín (leiomyosarcoma) eða leiomyoblastoma en einnig sem æxli af taugavefsuppruna, svo sem schwannoma. Rafsmásjárskoðun og síðar mótefnalitunir hafa síðar sýnt að þessi æxli hafa ekki þau sérkenni sem einkenna sléttvöðvaæxli og hafa síðan verið flokkuð sérstaklega (4). Uppruni GIST er ekki ljós en margir telja þau upprunnin í Cajal frumum en þær eru gangráðsfrumur sem taka þátt í stjórnun á hreyfingu meltingarvegjar. Margt er líkt með Cajal frumum og æxlisfrumum sem mynda GIST, og líkast til eiga þessi æxli uppruna sinn í frumum sem hafa eiginleika til þroskunar í átt að Cajal frumum (5).

C-kit viðtakinn er nauðsynlegur fyrir vöxt, þroskun og starfsemi Cajal fruma. Bindill (ligand) þessa viðtaka er stofnfrumuþáttur (stem cell factor-SCF eða Steel factor). Þegar SCF binst c-kit viðtakanum virkjust tyrósín kínasa hluti viðtakans sem ber boð til kjarna frumunnar. Stökkbreyting á mikilvægum stöðum í geninu fyrir c-kit gerir það að verkum að tyrósín kínasa virkni viðtakans er lítt hamin óháð SCF sem aftur leiðir til óheftrar frumuskiptingar og minnkaðs sjálfstýrðs frumudaða (6).



Mynd 2. Smásjármynd af æxlisvexti sem uppbyggður er úr ílögum, spólulaga frumum (hemotoxylin-eosin x 250). Æxlisvöxturinn er uppbyggður úr fremur einsleitum frumum en vefurinn er frumuríkur.

KIT proto-oncogenið sem tjáir KIT er staðsett á stutta armi litnings 4. Stökkbreytingar á KIT sem verða í GIST æxlum eru algengastar í exon 11 (allt að 70% GIST æxla). Önnur algengasta staðsetningin er í exon 9 en það á við um 5-20% GIST æxla. Sjaldgæft er að stökkbreytingin sé í exon 13 og exon 17. Lítil hluti GIST æxla hafa stökkbreytingu í PDGFRA sem er tyrósín kínasa gen af sömu týrósín kínasa fjölskyldu og KIT (2).

Greining þessara æxla byggist á vefjafræðilegu útliti ásamt jákvæðri mótefnalitun fyrir c-kit. GIST eru jákvæð í litun fyrir c-kit (CD117) í langflestum tilfellum (7) en 60-70% GIST eru jákvæð í CD34 litun og hluti þeirra getur einnig sýnt jákvæði fyrir SMA. Það er afar sjaldgæft að desmín litun sé jákvæð og S-100 litun er aðeins jákvæð í innan við 5% þessara æxla (8). Niðurstöður mótefnalitana æxlisins í þessari rannsókn voru dæmigerðar fyrir GIST.

Erfitt er að greina á milli góðkynja og illkynja hegðunar GIST. Líkur á illkynja hegðun GIST fer helst eftir stærð æxlisins og fjölda kjarnadeilinga við smásjárskoðun. Flokkun National Institute of Health (NIH) í Bandaríkjunum er gjarnan notuð til að spá fyrir um hversu miklar líkur séu á að GIST hegði sér á illkynja máta (sjá töflu I) (8).

Samkvæmt flokkun NIH voru miklar líkur á að GIST æxlið í þessum sjúklingi hefði illkynja hegðun.

Illkynja GIST æxli hafa meinverpst í um 50% tilfella þegar við greiningu. Algengustu meinvarpsstaðirnir eru lifur og skina (peritoneum) (10). Eitlameinvörp frá GIST eru afar sjaldgæf (4). Sjaldgæft er að GIST meinverpist út fyrir kviðarhol eins og í þessu tilfelli þar sem sjúklingurinn fékk meinvarp í lungu. Í rannsókn á 200 tilfellum af GIST höfðu 47% meinverp. Af þeim sem höfðu meinverp voru 65% með meinverp í lifur, 21% í skinu, 6% í eitlum, 6% í beinum og einungis 2% höfðu meinverp í lungum (11).

Eina meðferðin lengst af var skurðaðgerð. Horfur sjúklings breyttust lítið á árunum 1950 til 2000.

Illkynja GIST eru æxli sem svara krabbameinslyfja- og geislameðferð afar illa. Í þessu tilfalli var staðbundið brottnáam reynt þar sem sjúklingi var ekki treyst í stærri aðgerð. Af sjúklingum með GIST hafa um 20-30% sjúklinganna illvígán sjúkdóm með hárrí dánartíðni (4). Lyfið imatiníb mesylate (Gleevec®, Glivec®) er ný og lofandi meðferð við illkynja GIST æxlum. Lyfið hemur c-kit viðtakann og *in vitro* niðurstöður sýna veruleg áhrif á frumur með ákveðnar stökkbreytingar í c-kit geninu (9). Tveir af hverjum þremur GIST sjúklingum svara meðferðinni (ef svörun er skilgreind sem 50% eða meiri minnkun á rúmmáli æxlisins). Í 20% tilfella er hægt að halda sjúkdómnum í skefjum og hjá allt að 90% sjúklinga með einkenni af völdum sjúkdómsins hverfa einkenni (4).

Í fasa II rannsókn sem gerð var á 147 sjúklingum með óskurdækt GIST eða GIST með meinvörpum svaraði enginn sjúklinganna meðferðinni fullkomlega. Sjötíu og níu sjúklingar (53,7%) svöruðu lyfinu að hluta og 41 sjúklingur (27,9%) hafði stöðugan sjúkdóm. Sjúkdómurinn versnaði hjá 20 sjúklingum (12). Í fasa I rannsókn á 36 sjúklingum svöruðu 25 (69%) sjúklingar meðferð (13). Bakshi og félagar lýstu 11 tilfellum af GIST sem voru meðhöndluð með imatiníb mesylate og af þeim voru fjórir sem svöruðu fullkomlega, sex svöruðu lyfinu að hluta og í einu tilfalli varð sjúkdómurinn stöðugur (14).

Líkur á að GIST æxli svari meðferð með imatiníb mesylate er háð því hvar á KIT geninu stökkbreytingin er. Mestar líkur eru á að æxli með stökkbreytingu í exon 11 svari meðferðinni. Ein rannsókn sýndi að 84% sjúklinga með stökkbreytingu í exon 11 svöruðu meðferð með imatiníb mesylate, 48% þeirra sem höfðu stökkbreytingar á exon 9 svöruðu meðferðinni. Sjúklingar sem ekki höfðu stökkbreytingu í KIT eða PDGFRA svöruðu illa meðferð (15).

Í tilfallinu sem um ræðir í þessari grein þá var stökkbreytingin á exon 11 sem er algengasta stökkbreytingin sem finnst í þessum æxlum. Jafnframt er þetta sú stökkbreyting sem svarar einna best hinni nýju meðferð með imatiníb mesylate.

NIH flokkar með tilliti til áhættu	NIH stig	Stærð (cm)	Fjöldi kjarnadeilinga (HPF*)
Mjög lítil	1	<2	<5/50
Lítill	2	2-4,9	<5/50
Miðlungs	3	<5 5-9,9	6-10/50 <5/50
Mikil	4	≥5 ≥10 Allar stærðir	>5/50 Hvaða fjöldi sem er >10/50

*NIH = National institute of health. ** HPF = high power field.

Heimildir

- Kindblom LG, Kindblom M, Bummig P. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST) – A population based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2003; 13: 157-
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121-33.
- Joensuu H, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors – a review. *Acta Orthop Scand* 2004; 62-71.
- Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CDM. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 5-10.
- Chan PM, Ilangumaran S, La Rose J, Chakrabarty A, Rottapel R. Autoinhibition of the kit receptor tyrosine kinase by the cytosolic juxtamembrane region. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 3067-78.
- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-Negative Gastrointestinal Stromal Tumors-Proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 889-94.
- Fletcher C, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
- Chen H, Isozaki K, Kinoshita K, Ohashi A, Shinomura Y, Matsuzawa Y, et al. Imatinib inhibits various types of activating mutant kit found in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2003; 105: 130-5.
- Connelly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 1178-86.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors – recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
- van Osterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola D, Dimitrijevic, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
- Bakshi CA, Jain RA, Sastry PSRK, Sainani AR, Advani SH. Imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *JAPI* 2004; 52: 403-8.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9.