

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: [616.33/.34-006.6-089]:[616-006.03/.04]

CERNAT MIRCEA

PERFEȚIONAREA DIAGNOSTICULUI ȘI
TRATAMENTULUI TUMORILOR GASTROINTESTINALE
STROMALE

321.20 – ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU 2016

Teza a fost elaborată în Laboratorul științific Chirurgie gastrică și toracică, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic din Moldova.

Conducător științific: **Ghidirim Nicolae**, dr.hab.șt.med., profesor universitar
Consultant științific: **Mișin Igor**, dr.hab.șt.med., profesor cercetător

Referenți oficiali: **Belev Nicodim**, dr.hab.șt.med., profesor universitar, IMSP IOM
Hotineanu Adrian, dr.hab.șt.med., profesor universitar, USMF "N.Testemițanu"

Componența Consiliului Științific Specializat:

Țîbîrnă Gheorghe	- președinte , dr.hab.șt.med., profesor universitar, academician
Munteanu Angela	- secretar științific , dr.șt.med., conferențiar cercetător, IMSP IOM
Bogdanscaia Nina	- dr.hab.șt.med., conferențiar cercetător, IMSP IOM
Rotaru Natalia -	- dr.hab.șt.med., profesor universitar, USMF "N.Testemițanu"
Mereuță Ion	- dr.hab.șt.med., profesor universitar, USMF "N.Testemițanu"
Prepelită Cornel	- dr.șt.med., IMSP IOM
Cazacov Vladimir	- dr.hab.șt.med., conferențiar universitar, USMF "N.Testemițanu"

Susținerea va avea loc la data de _____ 2016 orele _____ în Ședința Consiliului Științific Specializat D – 52.321.20 - 01 din cadrul IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova (MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 30).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la bibliotecă IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).
Autoreferatul a fost expediat la _____ 2016.

Secretar științific
al Consiliului științific specializat,
dr.șt.med., conferențiar cercetător

Munteanu Angela

Conducător științific,
dr.hab.șt.med., profesor universitar

Ghidirim Nicolae

Consultant științific,
dr.hab.șt.med., profesor cercetător

Mișin Igor

Autor

Cernat Mircea

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Unul dintre compartimentele cel mai puțin studiat al oncologiei moderne este acel al tumorilor mezenchimale ale tractului gastro-intestinal (TGI). Tumorile gastrointestinale stromale (TGIS) prezintă o categorie largă de tumori primare, mezenchimale, non-epiteliale ale tractului digestiv, localizate în peretele organelor cavitare, ce expresează markerul tumoral c-KIT(CD117) [1,2]. Conform datelor literaturii TGIS constituie 1-3% din totalul neoplaziilor gastro-intestinale sau circa 5% din totalul de sarcoame [3-5].

Neposedând un tablou clinic specific, TGIS sunt depistate doar când tumora atinge dimensiuni mari, uneori, după intervenții chirurgicale urgente. În circa 50% de cazuri la momentul stabilirii diagnosticului procesul este deja metastatic.

Toate tumorile mezenchimale posedă caracteristici microscopice similare, iar stabilirea definitivă a diagnosticului depinde, în mare măsură, de utilizarea unor metode suplimentare de analiză histopatologică, cum ar fi examenul imunohistochimic.

Tratamentul TGIS poartă un caracter complex și include metode atât chirurgicale, cât și medicamentoase. Tactica terapeutică de bază este cea chirurgicală, însă, după cum o demonstrează experiența acumulată, multitudinea metodelor utilizate de diferite școli chirurgicale demonstrează lipsa unei strategii unice, clare și argumentate de tratament operator al TGIS [6,7]. În pofida succeselor terapiei cu inhibitori de tirozin-kinază, tratamentul complex al pacienților cu TGIS este o problemă rezolvată incomplet. Având în vedere rezultatele bune obținute la administrarea Glivec-ului pentru tratamentul TGIS avansate, efectuarea diagnosticului diferențial între TGIS și alte tumori mezenchimale ale musculaturii netede posedă valoare clinică mare pentru definirea tacticii ulterioare de tratament la pacienții cu această patologie.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În 1983 cercetătorii Mazur și Clark au denumit un grup de leiomiome și leiomiosarcoame gastrice, care exprimau pozitiv markerii imunohistochimici caracteristici pentru tumorile neurogene, cu termenul "tumori gastrointestinale stromale" (TGIS) [1]. TGIS au devenit o entitate nozologică distinctă odată cu identificarea a doi markeri – CD34 în anul 1994 [8] și proteina c-KIT, numită și CD117, evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [9]. Proteina c-KIT reprezintă un receptor membranal ce intră în componența membranei plasmactice celulare. În cazul mutației genei c-KIT se formează o proteină-receptor mutantă aflată într-o stare activă permanentă, ceea ce conduce la stimularea activității mitotice și evoluției neoplazice [10,11]. Identificarea unei mutații activatoare în protooncogenul c-KIT a oferit o țintă terapeutică pentru tratamentul TGIS, iar ulterior a fost sintetizat imatinib mesilat (Glivec; Novartis, Basel, Elveția), un inhibitor de tirozin-kinază cu activitate intensă asupra receptorului transmembranar KIT [12], tratament ce a condus la un răspuns imediat, rapid și durabil [13].

Neoplaziile care posedă caracteristicile imunohistochimice și molecular-genetice menționate sunt clasificate, în prezent, drept o unitate nozologică distinctă și sunt incluse în clasificarea OMS a tumorilor neepiteliale cu denumirea "tumori gastrointestinale stromale" - TGIS (*engl. – gastrointestinal stromal tumor - GIST*) [14]. În legătură cu modificarea clasificării tumorilor neepiteliale și evidențierea unei noi entități nozologice a apărut necesitatea studierii particularităților clinice și histopatologice ale tumorilor stromale ale TGI. În literatura autohtonă

de specialitate există doar publicații sporadice ce reflectă problema TGIS, iată de ce studiul neoplaziilor stromale ale TGI este important și actual.

În ultimii ani au fost obținute progrese semnificative în studiul acestor tumori, ca urmare a introducerii în practica clinică a metodelor de diagnostic imunohistochimic al tumorilor folosind anticorpi monoclonali [15–17]. În cadrul studiului profilului imunohistochimic al tumorilor musculaturii netede a TGI s-a determinat că aceste neoplasme fac parte dintr-un grup heterogen de tumori, în funcție de expresia diferitor markeri imunohistochimici.

Toate cele relatate ne-au ghidat în realizarea unui studiu bazat pe un lot propriu de pacienți care să stabilească locul TGIS în patologia oncologică din țară și să amelioreze tactica de tratament al acestor pacienți.

Scopul studiului: sporirea eficacității diagnosticului și ameliorarea rezultatelor tratamentului tumorilor gastrointestinale stromale în baza analizei multilaterale a caracteristicilor clinice, metodelor instrumentale de diagnostic și diferitor opțiuni de tratament al acestor neoplazii.

Obiectivele lucrării:

1. Studiarea particularităților clinice și aprecierea informativității metodelor instrumentale de diagnostic al TGIS cu diferite localizări.
2. Determinarea volumului optim al intervenției chirurgicale la pacienții cu TGIS primare locale și local avansate în funcție de sediul neoplaziei.
3. Precizarea caracteristicilor histopatologice și profilului imunohistochimic al TGIS cu diferite localizări.
4. Identificarea factorilor ce influențează recidivarea și metastazarea tumorală.
5. Studiarea rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului chirurgical și combinat al TGIS, precum și influența lui asupra supraviețuirii pacienților.

Metodologia cercetării științifice. Lucrarea este un studiu descriptiv ce include 73 de pacienți cu TGIS, incluși în conformitate cu criteriile de includere și excludere. Pentru analiza și soluționarea problemelor abordate în teză am utilizat metode clinice, imagistice, histopatologice și imunohistochimice, scoruri de apreciere a riscului de recidivare/metastazare și multiple metode de cercetare științifică: istorică, matematică, cronologică, comparativă, statistică, analitică.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. Cercetarea este originală prin faptul studierii evoluției, particularităților morfologice, imunohistochimice și de tratament a neoplaziei rar întâlnite ”tumori gastrointestinale stromale” în baza unui lot de 73 de pacienți.

Sinteza rezultatelor, în urma studiului clinic efectuat, a stabilit că manifestările TGIS depind de localizarea, dimensiunea și gradul de malignitate al tumorii primare, iar în 20,5% din cazuri TGIS sunt descoperite incidental în cadrul intervențiilor chirurgicale pentru alte patologii. Cea mai frecventă complicație survenită la pacienții cu TGIS a fost hemoragia digestivă înregistrată în 70,8% din cazurile prezentate cu complicații.

Analiza comparativă a metodelor imagistice de diagnostic (USG, radiografie baritată și tomografie computerizată) a demonstrat că tomografia computerizată (TC) poate fi considerată tehnica imagistică de primă intenție în examenul preoperator al tumorilor TGIS. Ca rezultat al studiului au fost evidențiate particularitățile tomografice ale TGIS: forma macroscopică de creștere (endoluminală, exoluminală sau mixtă), manifestarea radiologică principală a formei

endoluminale fiind defectul de umplere ($p < 0,001$) asociat, în forma mixtă și exoluminală, cu elemente de compresie și deformare a peretelui organului cavitat. Identificarea prin TC a zonelor de hipodensitate centrală, corelată cu dimensiunile crescute și indicele mitotic înalt, au fost apreciate drept semne imagistice ale unui potențial crescut de malignitate.

Având ca punct de pornire materialul vast de cercetare, s-a stabilit că localizarea anatomică și dimensiunea TGIS sunt factori predictivi în alegerea volumului intervenției chirurgicale: localizarea tumorii în segmentul proximal și mediu al stomacului, curbura mare și peretele anterior gastric și în segmentele duodenului ce nu implică papila Vater orientează chirurgul spre o operație cu volum redus (econom). Operațiile combinate se impun în cazurile în care TGIS implică organele adiacente sau vasele magistrale, fără rezecția cărora nu poate fi atinsă radicalitatea actului chirurgical.

În baza cercetării s-a conturat profilul imunohistochimic al TGIS care necesită determinarea obligatorie a anticorpilor CD117 și CD34 la toți pacienții, iar pentru efectuarea diagnosticului diferențial setul de anticorpi trebuie completat cu NSE, SMA, vimentina, desmina și proteina S-100. La fel a fost confirmată valoarea de referință de 10% a indicelui de proliferare celulară Ki-67 în diferențierea malignității reduse sau înalte a TGIS și s-a stabilit că expresia Ki-67 crește statistic semnificativ în cazul TGIS cu malignitate înaltă și poate fi recomandat în calitate de marker imunohistochimic al gradului de malignitate și al pronosticului nefavorabil al TGIS.

A fost demonstrat faptul că factorii care influențează negativ riscul de progresare al TGIS după tratamentul chirurgical radical și au, respectiv, un impact negativ asupra supraviețuirii în perioada postoperatorie tardivă sunt: dimensiunea tumorii primare mai mare de 5 cm, indicele mitotic mai mare de 5/50 CIR, localizarea tumorii primare în intestinul subțire și lipsa aplicării tratamentului combinat.

Problema științifică soluționată constă în evaluarea eficacității metodelor imagistice de diagnostic al TGIS, determinarea volumului optim al intervenției chirurgicale, precizarea caracteristicilor histopatologice și profilului imunohistochimic al TGIS, fapt ce a contribuit la consolidarea diagnosticului și tratamentului optim al acestor neoplazii ceea ce a permis sporirea supraviețuirii pacienților cu TGIS.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. În baza argumentelor prezentate la analiza cazurilor incluse în studiu s-a demonstrat că tactica de tratament al TGIS este în strictă corelație cu localizarea tumorii primare, gradul de malignitate și dimensiunea tumorii primare.

Prin analiza comparativă a metodelor imagistice de diagnostic s-a demonstrat că tomografia computerizată (TC) preoperatorie poate fi considerată tehnica imagistică de primă intenție în examenul TGIS, evidențiind particularitățile tomografice de diagnostic.

S-a stabilit că intervenția chirurgicală este metoda principală de tratament al TGIS primar localizate și local avansate, fiind implementate în practică intervențiile chirurgicale cu volum econom pacienților cu tumoră de dimensiuni $< 5\text{cm}$ sau cu forma total exoluminală de creștere. Aceste operații urmăresc excizia completă a tumorii, cu margini de rezecție negative de cel puțin 1 cm de la marginea tumorii și cu păstrarea integrității pseudocapsulei tumorale. Imatinib mesilat, în doză de 400 mg/zi ca tratament de prima linie, este eficient la pacienții cu TGIS metastatice sau recidivante.

În baza cercetării s-a conturat profilul imunohistochimic al TGIS, cu determinarea obligatorie a anticorpilor CD117 și CD34 la toți pacienții, iar pentru efectuarea diagnosticului

diferențial setul de anticorpi necesită a fi completat cu NSE, SMA, vimentina, desmina și proteina S-100. La fel a fost confirmată ipoteza conform căreia valoarea de referință de 10% a indicelui de proliferare celulară Ki-67 poate fi utilizată în diferențierea malignității reduse sau înalte a TGIS. Ki-67 poate fi recomandat în calitate de marker imunohistochimic al gradului de malignitate și al pronosticului nefavorabil al TGIS.

Analiza statistică prin aplicarea testului de prognozare Kaplan-Meier a demonstrat că riscul de progresare a TGIS după tratamentul chirurgical radical depinde de: dimensiunea tumorii primare mai mare de 5 cm, indicele mitotic mai mare de $>5/50$ CIR, localizarea tumorii primare în intestinul subțire și tipul de tratament doar chirurgical aplicat inițial.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- În contextul tabloului clinic nespecific, evaluarea comparativă a metodelor imagistice a demonstrat că TC cu contrast este metoda de primă intenție în diagnosticul TGIS. Identificarea prin TC a zonelor de HC, corelate cu dimensiunile crescute și indicele mitotic înalt, sunt semne imagistice de potențial malign crescut.
- Stabilirea diagnosticului de TGIS necesită determinarea obligatorie a anticorpilor imunohistochimici CD117 și CD34 și complementar – NSE, SMA, vimentina, desmina și proteina S-100 cu scop de diagnostic diferențial. Valoarea de referință de 10% a indicelui de proliferare celulară Ki-67 este argumentată în diferențierea malignității reduse sau înalte a TGIS.
- Tratamentul chirurgical este metoda principală de tratament al TGIS primare locale și local avansate, iar tratamentul combinat cu imatinib mesilat la pacienții cu TGIS metastatice sau recidivante este un tratament eficient. Rata supraviețuirii la 3-ani este semnificativ mai înaltă la pacienții după tratamentul combinat.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice au fost implementate în practica cotidiană a secției Gastrologie din cadrul laboratorului științific Chirurgie gastrică și toracică, precum și în laboratorul științific Morfologie a tumorilor și în Centrul Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic din Moldova.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe durata efectuării studiului au fost prezentate, discutate și publicate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale: a XXVI-a ediție a Congresului Național al Societății Române de Chirurgie, (Timișoara, 2012); al 4-lea Congres Medical Internațional al Studenților și Tinerilor Medici “Medespera 2012” (Chișinău, 2012); a X-a ediție a Conferinței Internaționale a Tinerilor Cercetători (Chișinău, 2012); al 23-lea Congres Mondial al Asociației Internaționale a Chirurgilor, Gastroenterologilor și Oncologilor ”IASGO 2013” (București, 2013); a XIX-a Sesiune a Zilelor Medicale Balcanice, al II-lea Congres de Medicină de Urgență din Republica Moldova (Chișinău, 2013); al 5-lea Congres Medical Internațional al Studenților și Tinerilor Medici “Medespera 2014” (Chisinau, 2014); a XXVII-a ediție a Congresului Național al Societății Române de Chirurgie (Sinaia, 2014); a 33-a Săptămână Medicală Balcanică (București, 2014); Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași ”CONFER 2014” (Iași, 2014); a XXXVI-a, a XXXVII-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova “Iacomi-Răzeșu” și a VIII-a Conferință de Chirurgie cu Participare Internațională (Piatra-Neamț, 2014, 2015); al XII-lea Congres al Chirurgilor din Rusia (Rostov-pe-Don, 2015); al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chișinău, 2015); Congresul IV

Național de Oncologie ”Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării europene” (Chișinău, 2015); Congresul Național de Chirurgie 2016 (Sinaia, 2016).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la ședința Laboratorului științific Chirurgie gastrică și toracică a IMPS Institutul Oncologic din Republica Moldova din 14 iulie 2016 și în cadrul Seminarului Științific de Profil „Oncologie și Radioterapie” al MS RM din 28 septembrie 2016 (proces verbal nr. 1 din 28.09.2016).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 29 de lucrări, dintre care articole publicate în reviste internaționale cotate ISI și indexate SCOPUS – 6, în reviste naționale recenzate (categoria B) – 4, rezumate ale prezentărilor la congrese și conferințe naționale și internaționale – 19, publicații fără coautori – 3, certificate de inovator – 3.

Volumul și structura tezei: lucrarea este expusă pe 150 de pagini și include introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 255 titluri și este ilustrată cu 40 de tabele, 46 de figuri și 2 anexe.

Cuvinte cheie: tumoră gastrointestinală stromală • parametru tomografic • tratament chirurgical • imunohistochimie • risc de recidivă/metastazare • terapie țintită • supraviețuire.

CONȚINUTUL TEZEI

1. CONSIDERAȚII CONTEMPORANE ASUPRA ONCOGENEZEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE

Capitolul dedicat revistei literaturii este constituit din 5 subcapitole care conțin analiza publicațiilor actuale la tema tezei sub aspectul oncogenezei, epidemiologiei, evoluției, diagnosticului instrumental, histopatologic și imunohistochimic și a diferitor opțiuni de tratament al TGIS. De asemenea este discutată prognoza evoluției biologice a acestei neoplazii.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică. Studiul a fost efectuat în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IOM), în perioada anilor 2007—2015 și reflectă experiența comună a laboratorului chirurgiei gastrice și toracice al IMSP IOM și a clinicii de Chirurgie Nr.1 ”Nicolae Anestiadi” a USMF ”Nicolae Testemițanu” în diagnosticul, tratamentul și urmărirea în dinamică a 73 de pacienți cu tumori gastrointestinale stromale ale stomacului și intestinului subțire. Criteriul de bază de includere în lotul de cercetare l-a reprezentat fenotiparea imunohistochimică a mostrelor histopatologice postoperatorii, în baza markerului specific c-KIT(CD117), dar și a altor markeri (NSE, SMA, vimentina, desmina și proteina S-100).

Deoarece este o patologie rară, numărul de pacienți necesar de a fi incluși în studiu a fost calculat conform formulei pentru eșantionare în studiile descriptive [18]:

$$n = (9 \times N \times V^2) / (N \times D^2 + (9 \times V^2)), \quad \text{astfel } n = (9 \times 54 \times 0,3^2) / (54 \times 0,05^2 + (9 \times 0,3^2)) = 46,28$$

Așadar, pentru a fi reprezentativ, lotul de cercetare trebuie să includă cel puțin 46 pacienți cu TGIS.

Din numărul total de pacienți bărbați au fost 23 (31,5%), iar femei – 50 (68,5%) ($p<0,0001$). TGIS au fost depistate mai frecvent la pacienții mai în vârstă de 50 ani – $n=62$ (84,9%) ($p<0,0001$). Ponderea pacienților cu TGIS ale stomacului a fost statistic semnificativ mai mare decât a pacienților cu TGIS ale duodenului și intestinului subțire: $n=43$ vs $n=30$, respectiv ($p<0,05$). Spectrul manifestărilor clinice ale TGIS a fost în funcție de localizarea tumorii primare. La momentul adresării primare au fost înregistrate următoarele complicații: hemoragie digestivă superioară în 23,3% ($n=17$), tulburări de tranzit intestinal prin ocluzie intestinală în 5,5% ($n=4$) și perforația unui organ cavităar în 4,1% ($n=3$). Toți pacienții ($n=73$) au beneficiat de tratament chirurgical, iar diagnosticul histopatologic a fost pus în baza aspectului macroscopic, microscopic și imunohistochimic. Tratament adjuvant cu imatinib mesilat a fost indicat la 30 (41,1%) de pacienți, iar pentru monitorizarea pacienților la distanță au fost utilizate metode imagistice și de laborator la intervale de 3, 6, 12, 24 și 36 luni postoperator.

Metodele de investigare, de rând cu examenele clinice și probele biologice de rutină, au inclus: examen endoscopic, USG, TC, RMN, examen histopatologic și imunohistochimic, analiză statistică.

3. PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE

3.1. Manifestările clinice ale tumorilor gastrointestinale stromale

Pentru lotul cercetat de 73 de pacienți cu TGIS au fost caracteristice simptome nespecifice ale unei suferințe abdominale – dureri abdominale cu caracter difuz ($n=64$), astenie fizică generală ($n=68$) sau scădere ponderală ($n=21$). Simptomele cauzate de tumora propriu-zisă s-au manifestat în funcție de localizarea tumorii primare – pentru TGIS gastrice tabloul clinic a fost dominat de dereglări dispeptice (grețuri, vome, hematemeză) ($n=20$), iar pentru TGIS ale intestinului subțire cele mai caracteristice semne au fost masa palpabilă în regiunea abdomenului ($n=26$) și hemoragia digestivă ($n=19$). Scăderea ponderală înregistrată în toate localizările s-a manifestat prin pierdere în greutate în medie cu $6,8\pm0,9$ kg (de la 4 până la 15) într-o perioadă medie de $2,5\pm0,4$ luni (de la 1 până la 5 luni). TGIS depistate incidental au prezentat o pondere de 20,5% ($n=15$) (Tabelul 1).

Tabelul 1. Spectrul simptomelor clinice în TGIS

Simptome	n	%
Simptome cauzate de tumora propriu-zisă		
Simptome dispeptice (grețuri, vome) sau hematemeză	20	27,4%
Masă palpabilă / senzație de plenitudine	26	35,6%
Hemoragii gastro-intestinale / melenă	19	26%
Simptome nespecifice		
Dureri	64	87,7%
Scădere ponderală	21	28,8%
Astenie fizică generală	68	93,1%
Tumori depistate incidental		
	15	20,5%

Luând în considerare parcursul frecvent asimptomatic al TGIS, la momentul adresării primare la 31 (42,5%) dintre pacienți tumorile au atins dimensiuni considerabile (>10 cm), iar în

8 (10,9%) cazuri au prezentat metastaze la distanță. În 6 cazuri (8,2%) tumorile stromale au fost asociate cu alte patologii: cu adenocarcinomul TGI – în 3 cazuri, cu neurofibromatoza tip 1 (boala von Recklinghausen) – într-un caz și încadrate în sindroamele TGIS (triada Carney) – în 2 cazuri.

Astfel, tabloul clinic al TGIS este nespecific, depinde de localizarea tumorii primare, gradul de malignitate și dimensiunea tumorii, iar în 20,5% cazuri TGIS sunt descoperite incidental în cadrul altor patologii. Drept urmare, în multe cazuri tumorile ating dimensiuni considerabile înainte de a fi descoperite sau prezintă metastaze la distanță la prima adresare. Cea mai frecventă complicație survenită la pacienții cu TGIS este hemoragia digestivă înregistrată în 70,8% din cazurile prezentate cu complicații.

3.2. Aspectele ecografice, radiologice și endoscopice ale tumorilor gastrointestinale stromale

Ecografia abdominală este una dintre cele mai accesibile și rapide metode de investigație. În acest studiu, ecografia abdominală a fost efectuată la 50 de pacienți (68,5%). Cu localizare gastrică au fost înregistrați 29 de pacienți (58%), cu localizare în duoden – 5 (10%), iar în intestinul subțire – 16 (32%). Din totalul de 15 cazuri depistate incidental, prin USG tumora mezenchimală a fost suspectată în 9 (60%) cazuri.

În cadrul studiului, în 40 (80%) de cazuri TGIS s-au prezentat drept formațiuni nodulare locale ce au implicat, cu un grad diferit, organele TGI (stomac, intestin subțire) și au posedat forme și contururi neregulate. În cadrul cercetării, în 12 cazuri (24%) tumorile au posedat caracteristici omogene hipoecogene. În restul 38 de cazuri (76%) structura tumorii a fost neomogena hipoecogenă cu incluziuni ana- sau heterogene din contul: zonelor centrale de necroză, sectoarelor difuze de degenerare sau aspectului pseudochistic cu incluziuni solide și septuri. Tumorile heterogene au avut dimensiuni semnificativ mai mari ($p=0,03$) și activitate mitotică mai înaltă ($p=0,05$). În studiul nostru prin ecografie transabdominală metastaze hepatice au fost depistate în 11 cazuri (22%) (Figura 1).

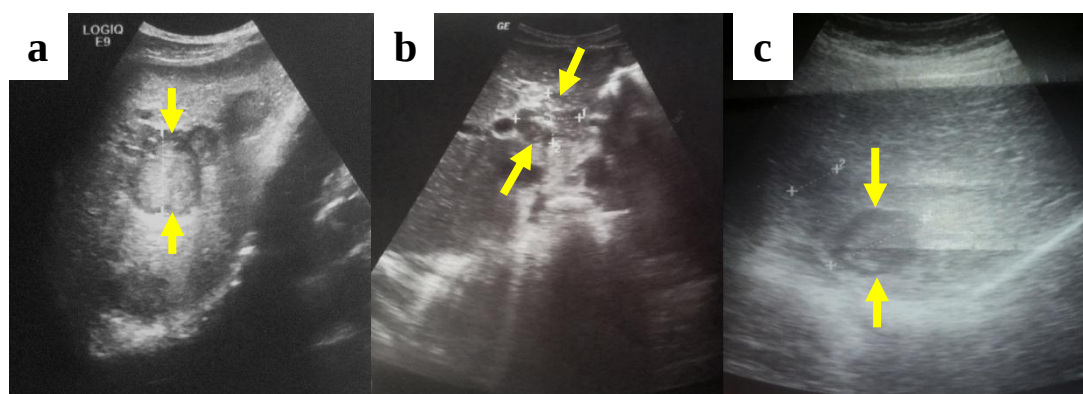


Fig. 1. Metastaze hepatice în TGIS cu aspect neomogen hipoecogen (a,b,c).

Investigațiile radiografice cu/fără substanță de contrast, precum și examenul endoscopic, pot furniza informații prețioase despre localizarea TGIS, iar metodele endoscopice sunt utilizate în scopul obținerii materialului biptic pentru efectuarea examenului histopatologic. Astfel, rezultatele investigațiilor radiologice și endoscopice au fost clasificate și evaluate conform

forme macroscopice de creștere a tumorii: forma endoluminală, forma exoluminală și forma mixtă de creștere.

TC a fost stabilită drept tehnica imagistică standard în examenul preoperator al TGIS. TC cu reconstrucție 3D s-a efectuat la 32 (43,8%) de pacienți cu TGIS. Conform localizării tumorii primare, în stomac s-au depistat 23 (71,9%) de cazuri, iar în intestinul subțire – 9 (28,1%).

Dimensiunile TGIS în cadrul studiului au variat între 3,4 și 25,0 cm în diametrul maxim, în medie constituind $11,12 \pm 1,10$ cm (95% CI: 8,87—13,37). În funcție de localizare, valorile dimensiunilor medii nu au prezentat diferențe semnificative – pentru TGIS gastrice dimensiunea medie a fost $11,22 \pm 1,42$ cm (95% CI: 8,28—14,16), iar pentru TGIS ale intestinului subțire – $10,86 \pm 1,62$ cm (95% CI: 7,12—14,59) ($p=0,8014$).

În acest studiu a fost cercetată rata mitozelor TGIS în funcție de dimensiunea tumorii. Astfel, pentru tumorile cu rata mitozelor $\leq 5/50$ CIR dimensiunile medii au constituit $7,83 \pm 1,08$ cm (95% CI: 5,52—10,14), iar pentru tumorile cu rata mitozelor $> 5/50$ CIR – $14,41 \pm 1,56$ cm (95% CI: 11,09—17,72). Așadar, se poate afirma că tumorile cu un indice înalt al mitozelor vor avea semnificativ mai des dimensiuni crescute ($p=0,0023$).

La pacienții din studiu au predominat tumori cu un caracter exofit de expansiune – în 16 (50%) cazuri, urmate de tumori cu un caracter mixt de expansiune – în 13 (40,6%) cazuri și tumori cu un caracter endofit – în 3 (9,4%) cazuri. Dimensiunea medie a tumorilor cu caracter endofit de creștere a constituit $6,07 \pm 1,35$ cm (95% CI: 0,24—11,89), iar cu caracter exofit – $14,88 \pm 1,55$ cm (95% CI: 11,57—18,19) ($p=0,0386$). Așadar, caracterul de expansiune al tumorii este în relație directă cu dimensiunea tumorii primare.

Componentul necrotic intratumoral, prezentat la TC prin zone hipodense centrale (HC), este un alt parametru care servește drept indicator al gradului de malignitate al TGIS și ulterior al pronosticului. Dovezi tomografice de HC au prezentat 24 (75%) de pacienți cu TGIS investigați prin TC – HC(+), iar în 8 (25%) cazuri pacienții nu au prezentat semne de HC – HC(-) ($p=0,0001$). Dimensiunea medie a tumorilor din grupul HC(-) a constituit $5,01 \pm 0,47$ cm (95% CI: 3,91—6,12), semnificativ mai redusă decât în grupul HC(+) – $13,15 \pm 1,20$ cm (95% CI: 10,67—15,64) ($p=0,003$). Printre pacienții cu TGIS la care au lipsit semnele de HC tumorile cu o rată redusă a mitozelor ($\leq 5/50$ CIR) au predominat asupra tumorilor cu o rată înaltă a mitozelor ($> 5/50$ CIR) – $n=7$ (87,5%) vs. $n=1$ (12,5%), respectiv ($p<0,0001$), iar TGIS la care au fost înregistrate grade diferite de HC au demonstrat mai frecvent rate înalte ale mitozelor – $n=15$ (62,5%) vs. $n=9$ (37,5%) ($p=0,1482$) (Figura 2 a,b,c).

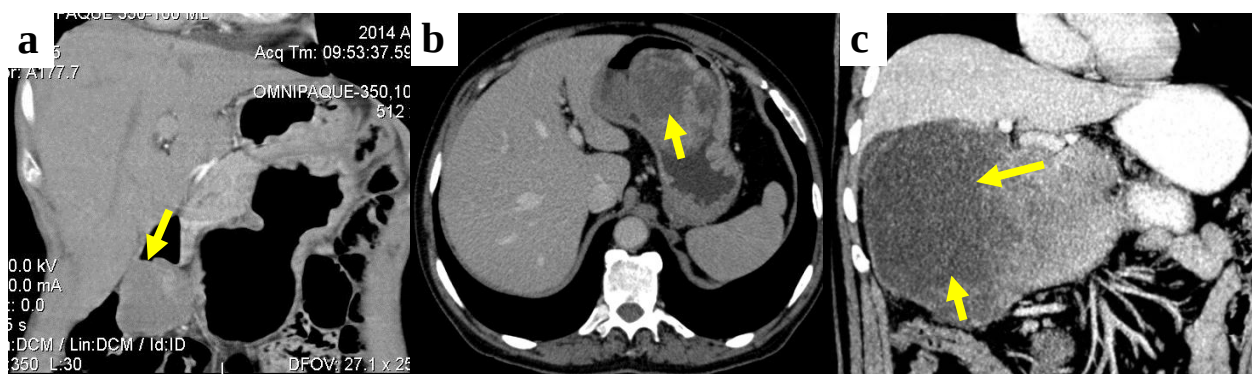


Fig. 2. Diferite grade de intensitate și răspândire a HC: absent (a), moderat (b), sporit (c).

Astfel, importanța evaluării riguroase preoperatorii a pacienților cu TGIS, utilizând toată gama de investigații disponibile, este indiscutabilă. Analiza minuțioasă a tuturor parametrilor descriși permite sporirea ratei diagnosticului pozitiv preoperator, care la rândul său oferă oportunitatea planificării eligibilității pacienților pentru diferite tipuri și volum al tratamentului chirurgical.

3.3. Tratamentul chirurgical al tumorilor gastrointestinale stromale

Tratamentul chirurgical pentru TGIS primar localizate a fost aplicat în 65 de cazuri. În mod urgent au fost operați 8 (12,3%) pacienți pentru complicații ale TGIS: pentru hemoragii cu etiologie diversă – 5 (62,5%), pentru ocluzie intestinală – 2 (25%) și pentru perforația unui organ cavităar – 1 (12,5%) (Tabelul 2).

În cadrul cercetării au fost comparate intervențiile chirurgicale cu volum redus (econome) cu cele de volum extins (clasice).

Tabelul 2. Volumul intervențiilor chirurgicale în TGIS

Tip intervenție	n	%
Excizia tumorii peretelui gastric (enucleere)	5	7,7%
Gastrotomie cu excizia tumorii	5	7,7%
Rezecție gastrică segmentară, tangențială	11	16,9%
Rezecție gastrică (2/3, subtotală, polară superioară)	15	23,1%
Gastrectomie	4	6,2%
Excizia tumorii duodenului	2	3,1%
Rezecția duodenului	1	1,5%
Rezecție pancreatoduodenală	2	3,1%
Excizia tumorii peretelui intestinului subțire	1	1,5%
Rezecție cuneiformă a intestinului subțire	3	4,6%
Rezecție segmentară a intestinului subțire	16	24,6%
Total	65	100%

În localizarea gastrică, ponderea intervențiilor chirurgicale economice a fost comparabilă cu ponderea intervențiilor chirurgicale clasice (Figura 3 a,b).

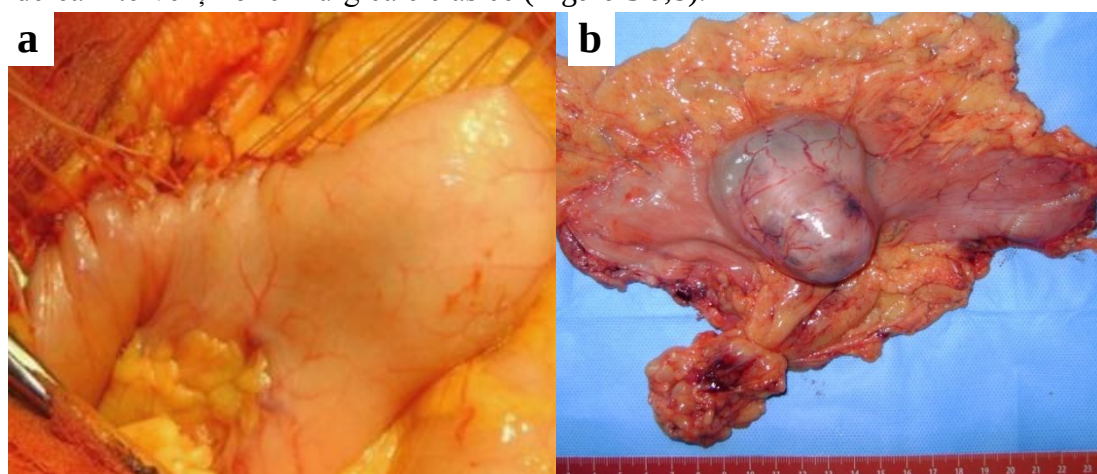


Fig. 3. Imagini intraoperatorii ale intervențiilor chirurgicale pe stomac: cu volum econom (rezecție gastrică segmentară) (a) și clasic (rezecție gastrică subtotală) (b).

Intervențiile chirurgicale economice au predominat în segmentul gastric proximal – 7 (33,3%) și segmentul mediu – 11 (52,4%) ($p=0,1789$; $p=0,007$), iar operațiile cu volum clasic – în segmentul distal al stomacului – 7 (36,8%) ($p=0,3949$). Particularitățile localizării tumorilor primare, în funcție de segmentul afectat al duodenului, au jucat un rol decisiv. Pe de o parte, formațiunile tumorale la pacienții cu TGIS, supuși intervențiilor chirurgicale economice, au fost localizate, în proporție de 66,7% ($n=2$), în segmentul D2 al duodenului (marginea antimezenterică) și 33,3% – în segmentul D3. Pe de altă parte, operațiile clasice s-au practicat pentru TGIS localizate în segmentele D2 ($n=1$, 50%) și D3 ($n=1$, 50%), dar care implicau papila Vater.

În cadrul TGIS ale intestinului subțire ($n=20$), rezecții segmentare cu anastomoze primare s-au practicat în majoritatea cazurilor – 16 (80%) ($p<0,001$). În restul – s-au efectuat operații economice – rezecții cuneiforme („în pană”) ale intestinului subțire ($n=3$) și excizia tumorii peretelui intestinal ($n=1$).

Așadar, localizarea anatomică a TGIS joacă un rol important în alegerea volumului intervenției chirurgicale.

Pentru TGIS localizate în duoden dimensiunea tumorii a dictat în mod direct volumul intervenției chirurgicale – pentru operațiile economice media dimensiunilor tumorii a constituit $4,5\pm 1,89$ cm și a fost semnificativ mai redusă decât în cazul operațiilor cu volum clasic – $9,0\pm 2,0$ cm ($p<0,05$).

Rezecția omentului mare s-a efectuat în 19 (26%) cazuri din 73, iar examenul histopatologic al pieselor operatorii a depistat metastaze în 3 cazuri (15,8%). Astfel, omentectomia în cadrul TGIS primar localizate și local avansate este oportună și trebuie executată cu scop profilactic.

Din 65 de operații efectuate pe motiv de TGIS primar localizate sau local avansate, la 51 (78,5%) de pacienți intervenția chirurgicală a fost clasică, fără rezecția organelor adiacente. Intervenții chirurgicale combinate au necesitat 14 (21,5%) pacienți (Figura 4).

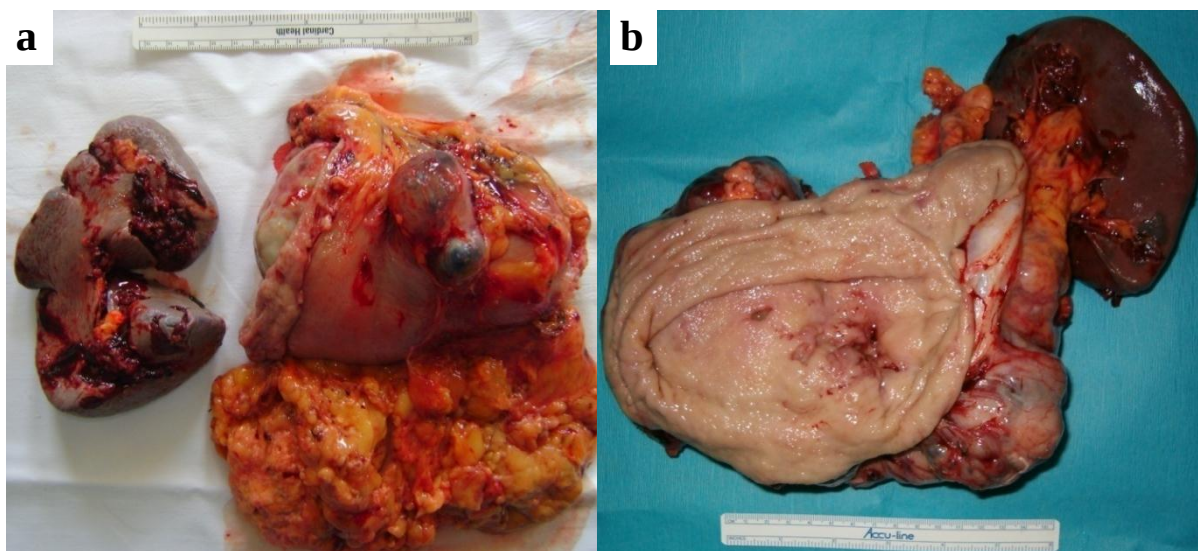


Fig. 4. Imagini ale pieselor operatorii în cadrul intervențiilor chirurgicale combinate cu rezecția unui organ (a) sau a două organe (b) adiacente.

În perioada postoperatorie, la 8 (11%) pacienți au survenit diferite complicații care au fost divizate în funcție de tipul tratamentului administrat. Astfel complicații chirurgicale au fost

înregistrate în 5 (6,8%) cazuri și au fost gradate conform clasificării Clavien-Dindo. Complicațiile terapeutice s-au întâlnit în 3 (4,2%) cazuri. În cadrul studiului, din totalul de 73 de cazuri nu s-a înregistrat nici un deces în perioada postoperatorie.

Astfel, intervenția chirurgicală este metoda de elecție pentru tratamentul TGIS primar localizate și local avansate, urmărind excizia completă a tumorii, cu margini oncologice negative (R0) și cu păstrarea integrității pseudocapsulei tumorale. Localizarea anatomică și dimensiunea TGIS joacă un rol important în alegerea volumului intervenției chirurgicale. Pentru atingerea radicalității actului chirurgical operațiile combinate sunt argumentate în cazul invaziei TGIS în organele adiacente, iar omentectomia este oportună și trebuie executată cu scop profilactic.

3.4. Particularitățile histopatologice și imunohistochimice ale tumorilor gastrointestinale stromale ale stomacului și intestinului subțire

Macroscopic TGIS se prezintă drept formațiuni solitare (sau conglomerate de noduli tumorali) bine delimitate, încadrate într-o pseudo-capsulă. În baza pieselor macroscopice postoperatorii au fost cercetate valorile dimensiunii pseudo-capsulei tumorale, în secțiune transversală, la 56 (76,7%) de pacienți. Aceasta a constituit în medie $0,9 \pm 0,03$ mm (de la 0,5 până la 1,5 mm).

În baza clasificării conform tipului macroscopic, TGIS au fost separate în două loturi: grupul cu tipul I de structură – 23 (31,5%) de cazuri și grupul cu tipul II de structură – 50 (68,5%) de cazuri. Din totalul tumorilor cu tipul I de structură macroscopică (n=23), pacienții cu risc de recidivă sau metastazare absent/foarte redus/redus (n=15; 65,2%) au fost înregistrați mai frecvent decât pacienții cu risc moderat/înalt de recidivă sau metastazare (n=8; 34,8%) (p=0,078). Dimpotrivă, în grupul cu tipul II de structură macroscopică a tumorii (n=50), pacienții cu risc moderat/înalt (n=41; 82%) au fost înregistrați semnificativ mai frecvent decât pacienții cu risc absent/foarte redus/redus (n=9; 18%). Așadar, tumorile de tip II, cu component extramural și extensie în cavitatea abdominală, sunt predispuse la un risc moderat sau înalt de recidivă/metastazare statistic semnificativ mai frecvent (p=0,0001).

Din punct de vedere microscopic, din totalul de 73 de pacienți cu TGIS cel mai frecvent înregistrat tip histologic a fost tipul cu celule fusiforme – 43 (58,9%), urmat de tipul cu celule epitelioide – 16 (21,9%) (p<0,0001) și tipul mixt – 14 (19,2%), caracterizat prin prezența ambelor tipuri de celule (fusiforme și epitelioide) (Figura 5 a,b).

Din lotul total de 73 de pacienți tumorile cu număr redus al mitozelor ($\leq 5/50$ CIR) au constituit 56,2% din cazuri (n=41), iar cu indice înalt al mitozelor ($> 5/50$ CIR) – 43,8% (n=32) (p>0.05). Numărul mediu de mitoze al întregului grup de studiu a constituit $11,2 \pm 1,8$ (95% CI: 7,59—14,73) mitoze/50 CIR.

Studiind dependența indicelui mitotic de localizarea tumorii primare, pentru TGIS gastrice (n=29) a fost caracteristic mai frecvent un număr redus al mitozelor – în 18 (62,1%) cazuri, față de un indice înalt al mitozelor – în 11 (37,9%) cazuri (p=0,1144). Tumorile intestinului subțire (duoden+jejun+ileon) (n=29), aparținând tipului fusiform și mixt de structură histologică, au înregistrat o frecvență egală a ratei reduse sau înalte a mitozelor – 14 (50%) vs 14 (50%) respectiv.

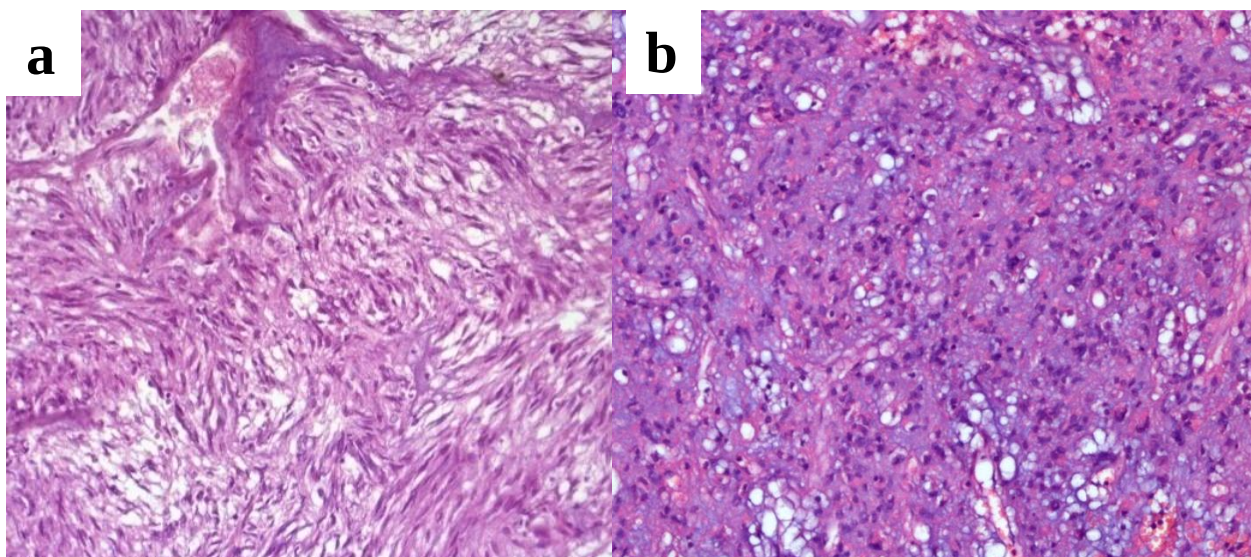


Fig. 5. Aspect microscopic al tipului fusiform (a) și epitelioid (b) de structură histologică a TGIS. (x100). Colorație H&E.

La pacienții cu tumori stromale, rata mitozelor corelează cu dimensiunile tumorilor. Astfel, la 78,9% (n=15) dintre pacienții cu tumori mai mici de 5 cm în diametru a fost înregistrată o rată redusă a mitozelor, iar toți pacienții cu TGIS de dimensiuni mai mari de 20 cm (100%, n=5) au demonstrat o rată înaltă a mitozelor ($p=0,0079$).

Una dintre principalele caracteristici histopatologice ale TGIS este expresia imunohistochimică a receptorului transmembranar c-KIT(CD117). Expresie pozitivă a markerului CD117 a fost înregistrată la toți 73 (100%) pacienți din lotul de studiu (Figura 6 a,b).

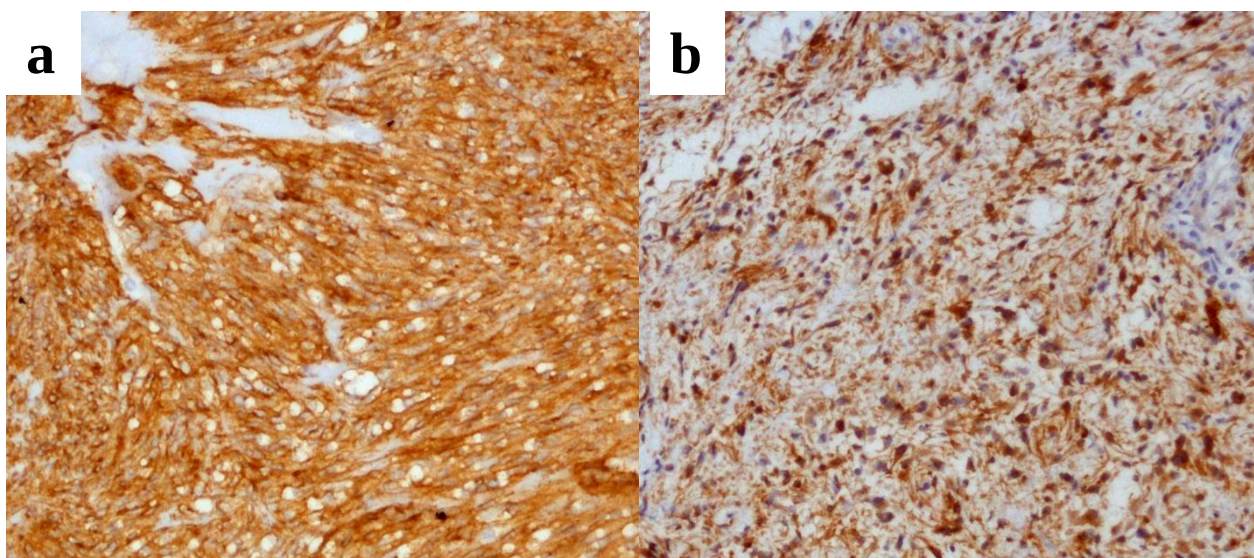


Figura 6. Expresia markerului imunohistochimic c-KIT(CD117). a – grad înalt de expresie în tipul fusiform de structură histologică, caracter difuz, citoplasmatic (X100)DAB; b – grad redus de expresie în tipul epitelioido-celular, caracter punctiform – ”structură golgi” (X100)DAB.

Expresia altor markeri a demonstrat un grad variabil de pozitivitate imunohistochimică: CD34(+) – 80,8% (n=59) vs. CD34(-) – 19,2% (n=14) ($p<0,0001$), vimentină(+) – 95,9% (n=70) vs vimentină(-) – 4,1% (n=3) ($p<0,0001$), SMA(+) – 47,9% (n=35) vs. SMA(-) – 52,1% (n=38)

($p=0,7407$), proteina S-100(+) – 30,1% ($n=22$) vs. proteina S-100(-) – 69,9% ($n=51$) ($p<0,0001$), NSE(+) – 11% ($n=8$) vs. NSE(-) – 89% ($n=65$) ($p<0,0001$), desmina(+) – 8,2% ($n=6$) vs. desmina(-) – 91,8% ($n=67$) ($p<0,0001$).

În cadrul acestui studiu, din grupul total de pacienți ($n=73$), caracterul difuz de expresie celulară a markerului CD117 a fost înregistrat în 53 (71,8%) de cazuri, iar caracterul punctiform ("dot-like") de expresie – semnificativ mai rar – în 20 (28,2%) cazuri ($p<0,0001$).

Pentru tumorile cu tipul fusiform și mixt de structură histologică ($n=57$) s-a înregistrat o frecvență semnificativ mai mare a gradului înalt de expresie a CD117 (+++/+++++) – 35 (61,4%) cazuri, în comparație cu gradul redus de expresie (+/++) – 22 (38,6%) ($p=0,0242$). Așadar, rezultatele au confirmat gradul înalt de expresie CD117 pentru tumorile cu tipul fuziform și mixt de structură histologică și un grad redus de expresie pentru TGIS epitelioido-celulare.

Din grupul de studiu de 73 de pacienți investigația imunohistochimică pentru markerul Ki-67 s-a efectuat în 56 (76,7%) de cazuri. Valoarea medie a indicelui Ki-67 pentru întregul grup de pacienți a constituit $9,1\pm 1,6$ (95% CI: 5,85—12,27). Pentru grupul de pacienți cu TGIS ale stomacului ($n=32$) valoarea medie a indicelui a constituit $7,7\pm 1,2$ (95% CI: 5,29—10,03), iar pentru grupul intestinului subțire – $10,9\pm 3,4$ (95% CI: 3,89—17,99) ($p=0,5078$).

Pacienții cu TGIS cu valoarea indicelui Ki-67 $\leq 5\%$ au înregistrat statistic semnificativ mai frecvent o rată redusă a mitozelor ($\leq 5/50$ CIR) în comparație cu pacienții din același grup, dar cu o rată înaltă a mitozelor ($>5/50$ CIR) – 80,8% ($n=21$) vs. 19,2% ($n=5$) ($p<0,0001$).

Aceeași tendință a fost identificată și în grupul tumorilor cu valoarea indicelui Ki-67 între 5% și 10% – 70,6% ($n=12$) vs 29,4% ($n=5$) ($p=0,0381$). Pe de altă parte, în grupul pacienților cu tumori cu valoarea indicelui Ki-67 $>10\%$ – numărul pacienților cu rată redusă a mitozelor a fost înregistrat semnificativ mai rar decât cu rată înaltă a mitozelor – 23,1% ($n=3$) vs 76,9% ($n=10$) ($p=0,0169$) (Figura 7 a,b).

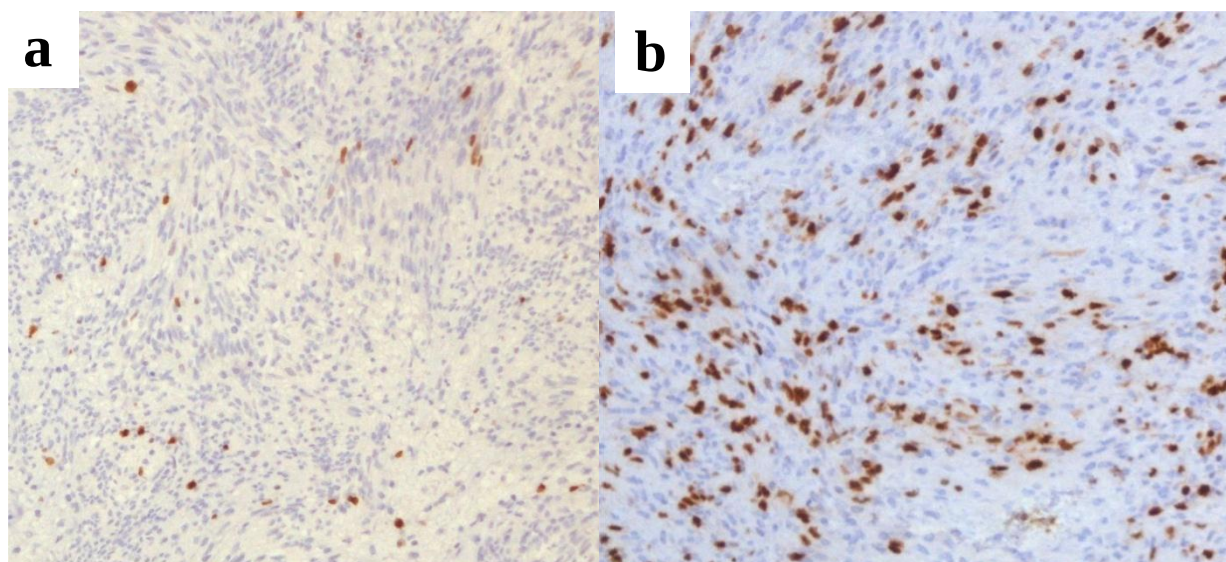


Figura 7. Expresia markerului imunohistochimic Ki-67. a – grad redus de expresie (2%) ($X100$); b – grad înalt de expresie (18%) ($X100$).

Rezultatele obținute în cadrul studiului au dovedit ipoteza prin care TGIS cu valoarea indicelui Ki-67 $\leq 10\%$ se caracterizează, mai frecvent, printr-un număr redus al mitozelor ($\leq 5/50$ CIR), iar tumorile cu valoarea indicelui Ki-67 $>10\%$ – printr-un indice înalt al mitozelor ($>5/50$ CIR).

Astfel, sinteza rezultatelor clinice, de diagnostic imagistic și examen histopatologic, de rând cu fenotipizarea imunohistochimică, a permis stabilirea definitivă a diagnosticului de TGIS, prognozarea recurenței bolii și evoluției ei biologice, precum și alegerea tacticii optime de tratament ulterior.

4. REZULTATELE IMEDIEATE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE

4.1. Progresarea și metastazarea tumorilor gastrointestinale stromale

Din 73 de pacienți incluși în studiu, metastaze sau recidive ale TGIS s-au înregistrat în 22 (31,1%) cazuri, dintre care la 8 pacienți au fost primar metastatice. Recidivele loco-regionale, sub forma nodulilor solitari în loja tumorii înlăturate, nu au fost înregistrate, dar TGIS au progresat, dezvoltând noduli multipli în diverse etaje ale cavității abdominale. Din totalul de 73 de pacienți, la prezentarea inițială leziuni secundare au fost înregistrate în 8 (10,9%) cazuri. Din 65 de pacienți diagnosticați cu TGIS primare, 14 (21,5%) pacienți au dezvoltat metastaze sau recidive la un interval mediu de $20,43 \pm 3,28$ luni (de la 7 până la 48 luni) de la stabilirea primară a diagnosticului.

În grupul pacienților la care s-au înregistrat metastaze la prima vizită ($n=8$), cea mai frecventă localizare a metastazelor a fost cea intraabdominală ($n=7$; 87,5%), iar într-un caz – metastazele peritoneale au fost asociate cu metastaze extraabdominale pulmonare ($n=1$; 12,5%) ($p<0,001$). Ficatul a fost afectat de leziuni secundare ale TGIS, la prezentarea inițială, în 3 cazuri (37,5%). Tumora primară a fost localizată în intestinul subțire în 2 (66,7%) cazuri, iar în stomac – într-un caz (33,3%) (Figura 8 a,b). Dimensiunea maximă, în medie, a TGIS primare a constituit $8,7 \pm 2,82$ cm (de la 4,9—14,2). La toți 3 pacienți (100%) leziunile hepatice au fost multiple (de la 2—9) ($p<0,0001$). Diametrul maxim al leziunilor hepatice secundare în medie a constituit $3,47 \pm 1,41$ cm (de la 1,5—6,2).

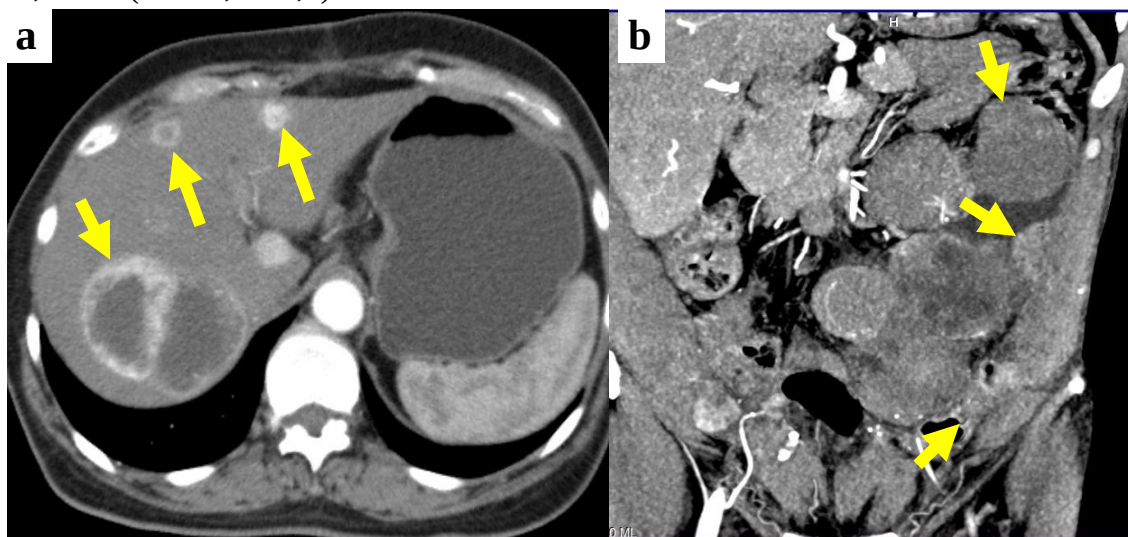


Fig. 8. Metastaze hepatice (a) și peritoneale (b) ale TGIS.

Pentru metastazele peritoneale ($n=5$; 62,5%) a fost caracteristică localizarea tumorii primare mai frecvent în intestinul subțire – în 3 (60%) cazuri, decât în stomac – 2 (40%) cazuri ($p>0,05$). Dimensiunea maximă în medie a tumorii primare a constituit $23,2 \pm 3,31$ cm (de la

12,0—30,0). La 4 pacienți (80%) leziunile metastatice peritoneale au fost solitare, iar la un pacient (20%) – multiple.

Rata mitozelor TGIS primare, la pacienții care au înregistrat metastaze la prezentarea inițială (n=8), a constituit în medie $23,25 \pm 8,62$ mitoze/50 CIR (95% CI: 2,87—43,63) și a fost mai înaltă decât rata mitozelor TGIS care nu au prezentat metastaze la prima vizită (n=65) – $9,68 \pm 1,65$ mitoze/50 CIR (95% CI: 6,37—12,98) (p=0,0638). Dimensiunile maxime ale TGIS primare care au înregistrat metastaze la prima adresare (n=8) în medie au constituit $17,76 \pm 3,43$ cm (95% CI: 9,64—25,88), iar ale tumorilor care nu au prezentat metastaze (n=65) – $9,38 \pm 0,74$ cm (95% CI: 7,90—10,87) (p=0,0120).

În cazul tumorilor cu dimensiuni reduse (≤ 5 cm) progresarea maladiei oncologice s-a înregistrat la un pacient (n=1; 7,1%), iar în cazul tumorilor cu dimensiuni > 5 cm – au progresat la 13 pacienți (n=13; 92,9%) (p<0,001). Așadar, în cadrul studiului a fost demonstrat că după operațiile radicale progresează mai frecvent TGIS cu dimensiuni mai mari de 5 cm și cu un număr înalt al mitozelor ($> 5/50$ CIR).

Întreg lotul de 22 de pacienți a fost urmărit în dinamică pentru o perioadă medie de $42,3 \pm 6,1$ luni (6—99). În urma analizei comparative a loturilor de pacienți cu TGIS recidivante sau metastatice, în funcție de tipul tratamentului inițial aplicat (după stabilirea diagnosticului de TGIS), s-a înregistrat o rată a supraviețuirii la 3-ani semnificativ mai înaltă la pacienții la care s-a aplicat tratament combinat (chirurgical+imatinib mesilat), în comparație cu pacienții tratați doar chirurgical – 61,1% vs. 25% respectiv (p=0,0022).

În 7 (50%) cazuri pacienții cu recidive ale TGIS au fost supuși tratamentului combinat. Excizia citoreductivă a TGIS recidivante solitare a fost efectuată în 3 (42,9%) cazuri, iar operații combinate cu unul sau două organe adiacente s-au efectuat în 4 (57,1%) cazuri.

Așadar, se poate concluziona că riscul de progresare al TGIS după tratament chirurgical radical depinde de dimensiunea tumorii primare. Rata supraviețuirii la 3-ani este semnificativ mai înaltă la pacienții după un tratament combinat, iar intervențiile chirurgicale maximal citoreductive, la pacienții cu efect pozitiv la tratament cu imatinib mesilat, sunt argumentate.

4.2. Rezultatele terapiei țintite în cadrul tumorilor gastrointestinale stromale

În studiul nostru tratament cu inhibitori de tirozin-kinază au primit 30 (41,1%) de pacienți, dintre care tratament adjuvant cu imatinib mesilat, după tratament chirurgical – 12 (40%) pacienți, iar pentru TGIS recidivante sau metastatice terapie țintită au primit 18 (60%) pacienți.

În grupul pacienților cu tratament adjuvant au fost incluși 5 bărbați și 7 femei cu vârstă medie de $59,92 \pm 3,69$ ani (95% CI: 51,78-68,05). La 7 (58,3%) pacienți TGIS primare au fost localizate în stomac, iar la 5 (41,7%) – în intestinul subțire. Conform clasificării riscului de recidivă/metastazare, 10 (83,3%) tumori au fost clasificate cu risc înalt, iar 2 (16,7%) – cu risc intermediar. Margini chirurgicale R₀ s-au înregistrat în 11 (91,7%) cazuri, iar R₁ – într-un caz (8,3%).

Pentru grupul pacienților cu TGIS recidivante sau metastatice (n=18), au fost selectați 8 bărbați și 10 femei cu vârstă medie de $56,0 \pm 2,39$ ani (95% CI: 50,96-61,04). TGIS au fost localizate în stomac în 8 (44,4%) cazuri, iar în intestinul subțire în 10 (55,6%) cazuri.

Toți pacienții incluși în studiu (n=30) cu TGIS metastatice/recidivante sau care au necesitat tratament adjuvant, au primit, în primă instanță, imatinib mesilat în doză de 400 mg/zi

"per os" până la recurența bolii, dezvoltarea toxicității severe sau refuzul pacientului de a continua terapia. Urmărirea în dinamică a pacienților s-a efectuat pentru o perioadă medie de $34,6 \pm 3,64$ luni (de la 8—92).

În grupul pacienților care au primit tratament adjuvant ($n=12$) – 1 (8,3%) pacient a decedat din cauza progresării bolii gastrointestinale stromale după 5 luni de administrare a imatinib mesilat, 3 (25%) – au întrerupt tratamentul adjuvant, iar 8 (66,7%) – au primit imatinib mesilat 400 mg/zi pentru o perioadă medie de $23,4 \pm 4,7$ luni (de la 8—44). În această perioadă nu s-a înregistrat nicio recurență a TGIS.

Răspunsul obiectiv la tratamentul medicamentos cu imatinib mesilat a fost evaluat la toți pacienții. Așadar, RC s-a înregistrat la 3 (16,7%) pacienți, RP la 8 (44,4%) pacienți, SB ≥ 6 luni – la 3 (16,7%) pacienți și PB la 4 (22,2%) pacienți.

În aceeași ordine de idei, răspuns obiectiv la tratament (RC+RP) s-a constatat la 11 (61,1%) pacienți, control asupra bolii gastrointestinale stromale (RC+RP+SB) s-a obținut la 14 (77,8%) pacienți, iar progresarea bolii gastrointestinale stromale (PB) pe fond de tratament medicamentos cu imatinib mesilat s-a înregistrat la 4 (22,4%) pacienți. Intervalul de timp până la constatarea progresării a constituit în medie $24,07 \pm 2,97$ luni (95% CI: 17,70—30,43). În studiul nostru a fost înregistrată o toleranță bună la imatinib mesilat, efectele adverse au fost minime.

Așadar, aceste rezultate indică asupra criteriului major pentru eficiența "de facto" a terapiei cu imatinib mesilat ca fiind lipsa de progresare a TGIS, iar obținerea unui răspuns complet la tratament poate fi indicator indirect al pronosticului favorabil.

4.3. Supraviețuirea reală și prognozată a pacienților cu tumori gastrointestinale stromale după tratamentul chirurgical și combinat

Termenul supraviețuirii totale a pacienților din grupul de cercetare în medie a constituit $31,6 \pm 2,8$ luni (95% CI: 25,99—37,27). În perioada tardivă au fost înregistrate 11 decese, ceea ce a constituit 15,1% cazuri în termeni de la 6 până la 51 luni, cu valoarea medie – $32,4 \pm 4,2$ luni, în timp ce în rândul pacienților cu TGIS primar localizate în stomac au fost înregistrate doar în 2 (18,2 %) cazuri, iar cu localizare în intestinul subțire – în 9 (81,8%) cazuri ($p < 0,001$). Astfel, indicii letalității, în cazul sediului gastric a TGIS, sunt mai mici decât în localizarea tumorii în intestinul subțire și această diferență poartă un caracter semnificativ statistic ($p < 0,001$).

Pentru pacienții care au supraviețuit, termenul mediu de supraviețuire a constituit $35,9 \pm 2,7$ luni (95% CI: 30,48—41,32). Către finalizarea cercetării, supraviețuirea "de facto" a pacienților din grupul cu TGIS localizate în stomac ($n=43$) a fost mai mică și a constituit $28,9 \pm 3,4$ luni (95% CI: 22,06—35,76), decât a pacienților cu tumori localizate în intestinul subțire ($n=30$) – $35,5 \pm 4,9$ luni (95% CI: 25,59—45,47) ($p > 0,05$). Supraviețuirea la 1-an pentru TGIS gastrice vs. TGIS ale intestinului subțire a constituit 97,7% vs. 100% ($p > 0,05$), iar supraviețuirea la 3-ani – 94,7% vs. 80% ($p > 0,05$). Așadar, s-a putut observa o tendință de micșorare a supraviețuirii pacienților cu TGIS ale intestinului subțire în comparație cu TGIS gastrice după cel puțin 3 ani de supraviețuire. La prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier această tendință se păstrează, astfel că după 60 de luni de supraviețuire, în grupul pacienților cu TGIS gastrice, supraviețuirea prognoată constituie 95% vs. 42% în grupul pacienților cu TGIS ale intestinului subțire ($p=0,029$) (Figura 9).

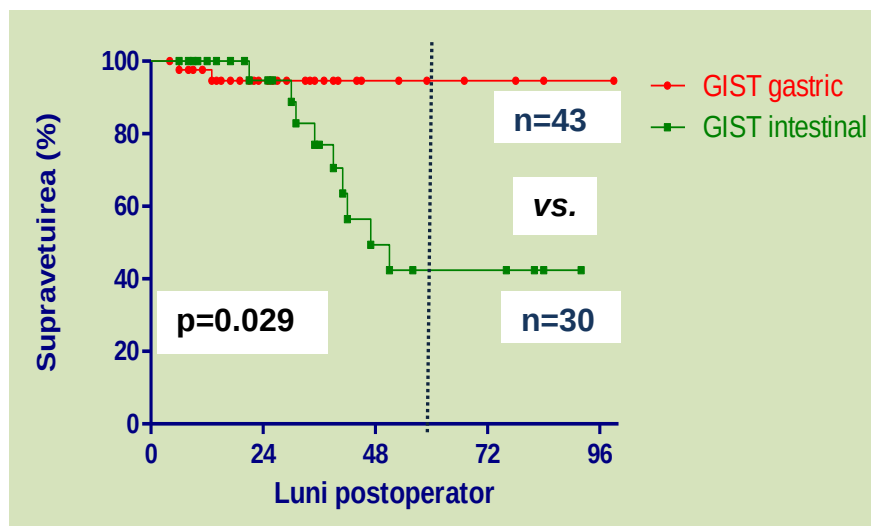


Fig. 9. Prognozarea letalității în perioada postoperatorie tardivă (după metoda Kaplan-Meier) în funcție de localizarea anatomică a TGIS primare.

Lotul de pacienți cu TGIS a fost divizat în 2 grupuri mari, conform numărului de mitoze în 50 CIR: $\leq 5/50$ CIR – indice redus al mitozelor ("low grade" – LG) și $> 5/50$ CIR – indice înalt al mitozelor ("high grade" – HG). Au fost observate diferențe între termenii de supraviețuire fără progresare la 1-an și la 3-ani de supraveghere. Astfel, pentru grupul pacienților cu TGIS cu un indice redus al mitozelor termenii de supraviețuire la 1-an și 3-ani au constituit 100% și 100% respectiv, iar pentru TGIS cu un indice înalt al mitozelor – 90,6% și 73,2% respectiv ($p > 0,05$). Utilizând metoda Kaplan-Meier, supraviețuirea prognozată a pacienților cu indice înalt al mitozelor – HG – scade "în pantă", acești pacienți înregistrând statistic semnificativ mai frecvent un sfârșit letal (cu circa 25% din cazuri) în comparație cu pacienții cu indice redus al mitozelor – LG ($p = 0,0248$) (Figura 10).

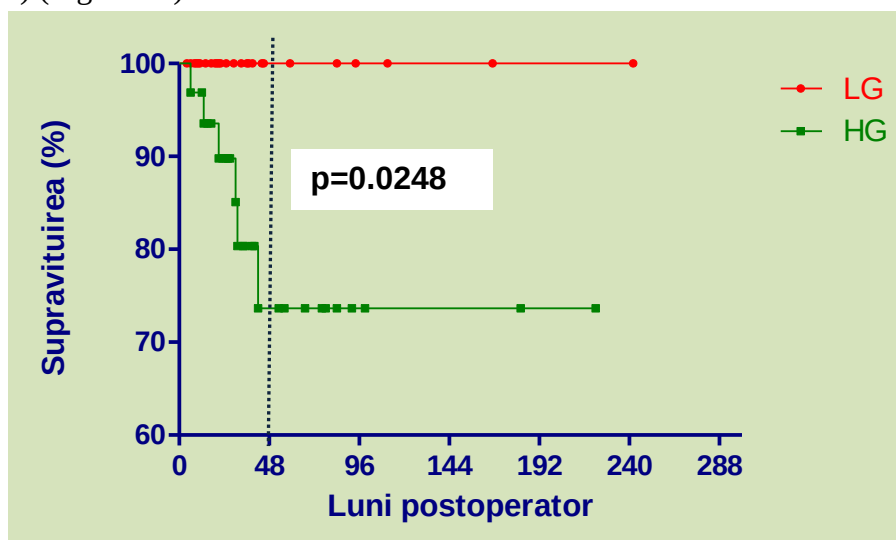


Fig. 10. Prognozarea letalității în perioada postoperatorie tardivă (după metoda Kaplan-Meier) în funcție de numărul de mitoze în 50 CIR.

Studiind supraviețuirea pacienților cu tumori stromale care au dezvoltat TGIS recidivante sau metastatice în funcție de tratamentul aplicat, a fost comparat grupul de pacienți după tratament doar chirurgical (tip chirurgical de tratament) cu grupul de pacienți care au profitat de

un tratament adjuvant combinat cu imatinib mesilat (tip combinat de tratament). În urma analizei s-a identificat o diferență semnificativă în supraviețuirea pacienților în cazul tratamentului combinat. La termenul de 48 luni de supraveghere, în grupul pacienților cu tratament doar chirurgical nu a supraviețuit nici un pacient, iar în grupul pacienților cu tratament combinat s-a înregistrat o supraviețuire prognozată de aproximativ 80% ($p=0,0022$) (Figura 11).

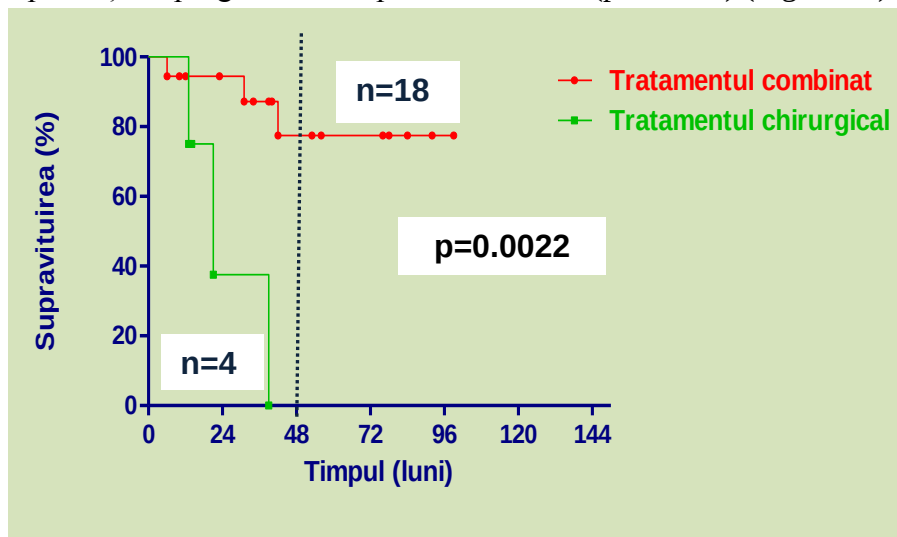


Fig. 11. Prognozarea letalității în perioada postoperatorie tardivă (după metoda Kaplan-Meier) în funcție de tipul tratamentului aplicat.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii

1. În baza studiului s-a stabilit că tabloul clinic al TGIS nu are manifestări specifice, depinde de localizarea, dimensiunea și gradul de malignitate a tumorii primare, în 20,5% cazuri sunt descoperite incidental în cadrul investigațiilor pentru alte patologii. Analiza comparativă a metodelor instrumentale de diagnostic a demonstrat că TC trebuie considerată tehnica imagistică de primă intenție în examenul TGIS [7,16], iar metodele radiologice baritate de screening și endoscopice completează diagnosticul, date ce corespund relațiilor din literatura de specialitate. Dimensiunea tumorii, apreciată tomografic, este unicul parametru preoperator care posedă valoare predictivă pentru prognozarea potențialului malign al TGIS.
2. S-a stabilit că intervenția chirurgicală este metoda principală de tratament al TGIS primare localizate și local avansate, care urmărește excizia completă a tumorii, cu margini de rezecție negative oncologic și cu păstrarea integrității pseudocapsulei tumorale. Localizarea anatomică și dimensiunea TGIS joacă un rol important în alegerea volumului intervenției chirurgicale, orientând chirurgia spre o operație cu volum redus (econom) în cazul localizării tumorii în segmentul proximal și mediu al stomacului, curbura mare și peretele anterior gastric și în segmentele duodenului ce nu implică papila Vater. Limfodisecția este recomandată în cazul depistării intraoperatorii a ganglionilor limfatici majorați macroscopic.
3. A fost stabilită influența tipului macroscopic și histologic al TGIS asupra evoluției biologice și modelelor de progresare a neoplaziei, iar pentru tipul microscopic fuziform și mixt de structură histologică a fost evidențiată relația directă între dimensiunea ≤ 10 cm a tumorii și rata redusă a mitozelor ($\leq 5/50$ CIR), pe de o parte, și dimensiunea > 10 cm și rata înaltă a mitozelor ($> 5/50$

CIR) pe de altă parte. Prezența fibrelor skeinoide în stroma țesutului tumoral reprezintă un factor de pronostic favorabil la pacienții cu TGIS.

4. Rezultatele studiului au demonstrat că stabilirea definitivă a diagnosticului de "tumoră gastrointestinală stromală" trebuie efectuată în baza examenului imunohistochimic cu determinarea obligatorie a setului de anticorpi CD117 și CD34 și completat cu anticorpii NSE, SMA, vimentina, desmina și proteina S-100 cu scop de diagnostic diferențial [7,16]. În baza cercetării a fost confirmată valoarea de referință de 10%, în conformitate cu datele literaturii de specialitate, a indicelui de proliferare celulară Ki-67 în diferențierea malignității reduse sau înalte a TGIS.
5. Factorii care influențează progresarea TGIS după tratament chirurgical radical sunt: dimensiunea tumorii primare mai mare de 5 cm, indicele mitotic mai mare de $>5/50$ CIR, localizarea tumorii primare în intestinul subțire și tipul de tratament doar chirurgical aplicat inițial.
6. Tratamentul combinat cu imatinib mesilat în doză de 400 mg/zi ca tratament de prima linie la pacienții cu TGIS metastatice sau recidivante este un tratament eficient. Răspunsul obiectiv la tratament s-a obținut în 61,1% cazuri, iar intervalul mediu până la progresare a constituit $24,07 \pm 2,97$ luni. Supraviețuirea generală "de facto" la 3-ani a TGIS gastrice este mai mare decât a tumorilor intestinului subțire. Rata supraviețuirii fără progresare a bolii, la distanța de 48 de luni și mai mult, este statistic semnificativ mai mare la pacienții cu indice redus al mitozelor. Rata supraviețuirii la 3-ani este semnificativ mai înaltă la pacienții după tratamentul combinat ($p=0,0022$).
7. Problema științifică soluționată constă în determinarea eficacității metodelor instrumentale de diagnostic al TGIS, determinarea volumului optim al intervenției chirurgicale, precizarea caracteristicilor histopatologice și profilului imunohistochimic al TGIS, fapt ce a contribuit la consolidarea diagnosticului și tratamentului acestor neoplazii și a permis sporirea supraviețuirii pacienților cu TGIS.

Recomandări practice

1. La etapa de evaluare primară a pacienților cu TGIS este rațională utilizarea endoscopiei digestive superioare și radiografiei baritate ca metodă standard în cadrul algoritmului de diagnostic.
2. Pentru confirmarea diagnosticului de TGIS este imperativă efectuarea TC cu contrast care pune în evidență semnele specifice imagistice și apreciază tactica chirurgicală ulterioară.
3. Tratamentul chirurgical al TGIS trebuie să urmărească excizia completă a tumorii, cu margini de rezecție negative oncologic de minim 1cm de la marginea tumorii și cu păstrarea integrității pseudocapsulei tumorale, iar limfodisecția trebuie efectuată în cazul depistării intraoperatorii a limfadenopatiei macroscopice. Operațiile cu volum redus (econome) sunt indicate pacienților cu TGIS cu dimensiuni <5 cm sau cu forma total exoluminală de creștere, iar un volum clasic este indicat pacienților cu TGIS >5 cm și cu forma mixtă de expansiune. Operațiile combinate se impun în cazurile în care TGIS implică organele adiacente sau vasele magistrale, iar tumora trebuie excizată în bloc cu structurile adiacente afectate.
4. În cazul TGIS duodenale, intervențiile chirurgicale cu volum econom sunt recomandate pentru neoplaziile localizate în segmentele D3 și D4 sau în segmentul D2, dar fără implicarea papilei Vater.
5. În cazul pacienților cu TGIS avansate sau metastatice intervențiile chirurgicale citoreductive sunt argumentate din punct de vedere al creerii condițiilor favorabile pentru target-terapia ulterioară.

Înlăturarea nodulilor rezistenți la imatinib mesilat cu citoreducție maximă este necesară și obligatorie pacienților cu progresare limitată a TGIS.

6. Examenul imunohistochimic al neoplaziilor mezenchimale ale TGI suspecte pentru TGIS trebuie să includă obligatoriu determinarea setului de anticorpi CD117, CD34 și calcularea indicelui de proliferare celulară Ki-67, iar pentru efectuarea diagnosticului diferențial necesită completat cu anticorpii NSE, SMA, vimentina, desmina și proteina S-100.
7. Target-terapia cu imatinib mesilat în calitate de tratament adjuvant, în doză de 400 mg/zi, este indicată pacienților cu TGIS primar locale sau local avansate cu risc moderat sau înalt de recidivă/metastazare sau pacienților cu TGIS metastatice/recidivante ca tratament de I linie, având o toxicitate redusă și fiind bine tolerat de către pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(6):507-19.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
3. Agaimy A. ș.a. Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(6):867-73;
4. Miettinen M. ș.a. WHO classification of tumours of the digestive system: Mesenchymal tumor of the stomach Bosman FT World Health Organization classification of tumours. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2010; 74-79.
5. Dematteo RP, ș.a. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112(3):608-15.
6. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006;244(2):176-84.
7. Ghidirim Gh., Cernat M. ș.a. Managementul chirurgical al tumorilor intestinului subțire. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei – Științe Medicale*. 2013;40(4):63-9.
8. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol*. 1994;25(8):766-711.
9. Hirota S. ș.a. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-80.
10. Kindblom LG. ș.a. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 1998;152(5):1259-69.
11. Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):69-78;
12. Joensuu H. ș.a. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1052-6.
13. Heinrich MC. ș.a. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood*. 2000;96(3): 925-32.

14. Edge SB ș.a. American Cancer Society, American College of Surgeons, AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual. Gastrointestinal Stromal Tumor. New York: Springer, 2010:648 p.
15. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(10):1466-78;
16. Ghidirim Gh., Cernat M. ș.a. Tumorile gastrointestinale neurogene autonome. Archives of the Balkan Medical Union. 2015;50(2)(suppl.1):33-8.
17. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses - a clinicopathologic analysis of 95 cases. Am J Surg Pathol. 2009;33(9):1267-75.
18. Spinei L. ș.a. Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare. Chișinău: Bons Offices, 2006. p.168. 224 p.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS:

1. Ghidirim N., Mișin I., Antoci L., **Cernat M.**, Chemencedji I. Interintestinal abscess formation in a patient with perforated gastrointestinal stromal tumor of the jejunum. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2014, vol.49, nr.-1, (suppl.), p.99-101. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
2. Ghidirim N., Mishin I., Antoci L., **Cernat M.**, Chemencedji I. Synchronous occurrence of gastric adenocarcinoma with signet-ring cell morphology and gastrointestinal stromal tumor of the stomach. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2014, vol.49, nr.-1, (suppl.), p.95-99. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
3. Ghidirim Gh., **Cernat M.**, Mișin I., Ghidirim N., Chemencedji I. Tumorile gastrointestinale neurogene autonome. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.50, nr.-2(suppl. 1), p.33-38. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
4. Ghidirim Gh., **Cernat M.**, Mișin I., Ghidirim N., Gheorghita V., Chemencedji I. GIST ale jejunului și ileonului: experiență proprie și revista literaturii. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.50, nr.-2(suppl. 1), p.56-63. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
5. Ghidirim Gh., Mișin I., Șor E., **Cernat M.**, Gheorghita V., Chemencedji I. Manifestările clinice ale neurofibromatozei tip 1: revista literaturii. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.50, nr.-2(suppl. 1), p.26-33. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
6. **Cernat M.** Rolul tomografiei computerizate în diagnosticul tumorilor gastrointestinale stromale. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2016, vol.51, nr.1(suppl. 1), p.28-32. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.

• Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

7. Ghidirim Gh., Mișin I., **Cernat M.** Invaginația intestinală la adult. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei – Științe Medicale. Chișinău, 2011, vol. 30, nr.2, p.62-66. (ISSN 1857-0011). Categoria B.
8. Ghidirim Gh., Ghidirim N., Mișin I., Rojnoveanu Gh., **Cernat M.** Managementul chirurgical al tumorilor intestinului subțire. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei – Științe Medicale. Chișinău, 2013, vol. 40, nr.4, p.63-69. (ISSN 1857-0011). Categoria B.

9. **Cernat M.** Tumorile gastrointestinale stromale gastrice (revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei – Științe Medicale. Chișinău, 2015, vol. 47, nr.2, p.329-340. (ISSN 1857-0011). Categoria B.
10. **Cernat M.** Tumorile gastrointestinale stromale ale duodenului – revista literaturii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei – Științe Medicale. Chișinău, 2015, vol. 48, nr.3, p.432-441. (ISSN 1857-0011). Categoria B.

• **Materiale/teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):**

11. Ghidirim Gh., Mișin I., Ghidirim N., Ciornîi A., Vozian M., **Cernat M.** Tumori gastrointestinale stromale multiple ale jejunului asociate cu neurofibromatoza tip I (boala von Recklinghausen). Congres Național al Societății Române de Chirurgie, ediția XXVI-a. Timișoara, România. În: Chirurgia (Bucur). 2012, vol. 107, supl.1, p. S42. (ISSN 1221-9118). **ISI IF:0.777.**
12. Ghidirim N., Donscaia A., Mișin I., Ciornîi A., **Cernat M.** Hemoperitoneu spontan – prezentare inițială a tumorii gastrointestinale stromale. Congres Național al Societății Române de Chirurgie, ediția XXVI-a, Timișoara, România. În: Chirurgia (Bucur). 2012, vol. 107, supl. 1, p.S218. (ISSN 1221-9118). **ISI IF:0.777.**
13. Mednicov Lorena, Ghidirim N., Misin I., Antoci L., **Cernat M.**, Godoroja V. Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum – one center experience. 23rd World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists "IASGO 2013", București, România. In: Hepato-Gastroenterology. 2013, vol.60, nr.126, p.141-142. (ISSN 0172-6390). **ISI IF:0.907.**
14. Ghidirim N., Mișin I., **Cernat M.** Tumorile gastrointestinale stromale gastrice: analiza retrospectivă a 26 cazuri. Congres Național al Societății Române de Chirurgie, ediția XXVII-a, Sinaia, România. În: Chirurgia (Bucur). 2014, vol. 109, supl. 1, p.S29. (ISSN 1221-9118). **ISI IF:0.777.**
15. Ghidirim Gh., Ghidirim N., Mishin I., **Cernat M.**, Gheorghitsa V. Gastrointestinal stromal tumor's (GIST) related emergencies. THE 33RD BALKAN MEDICAL WEEK, București, România. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2014, vol.49, nr.-suppl. 1, p.A99 (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS.**
16. Ghidirim N., Mișin I., **Cernat M.**, Antoci L., Godoroja V., Donscaia A., Mednicov L., Catrinici V. Rezultate imediate ale diagnosticului și tratamentului tumorilor gastrointestinale stromale (GIST). Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași "CONFER 2014", Iași, România. În: Culegere "Rezumate și lucrări in extenso". 2014, p.56-57.
17. Gh. Ghidirim, N. Ghidirim, I. Mișin, **M. Cernat**, V. Gheorghită. Prezentare clinică și tactică chirurgicală în tumorile gastrointestinale stromale ale intestinului subțire. A XXXVI-a Reuniune a chirurgilor din Moldova "Iacomî Răzeșu" și a VIII-a Conferință de chirurgie cu participare internațională, Piatra-Neamț, România. În: Volum de Rezumate. 2014, p.98-100.
18. Ghidirim Gh., **Cernat M.**, Mișin I., Ghidirim N., Gheorghita V., Chemencedji I. Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) ale jejunului si ileonului. A XXXVII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova "Iacomî – Răzeșu", Piatra-Neamț, România. În: Volum de Rezumate. 2015, p.89-90.
19. Гидирим Г.П., Мишин И.В., Гидирим Н.П., **Чернат М.В.**, Георгица В.А. Гастроинтестинальные автономные нейрогенные опухоли. XII Съезд хирургов России. Ростов-

на-Дону, Россия. В: Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского, 2015, №2, с.533-534 (ISSN 2075-6895).

20. G. Ghidirim, I. Mișin, **M. Cernat**, Inga Chemencedji, V. Gheorghita, V. Vasiliev. Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) ale intestinului subțire. Congresul Național de Chirurgie 2016, Sinaia, România. În: Culegere Rezumate. 2016, p.260.

• **Materiale/teze la forurile științifice internaționale în republică:**

21. Ghidirim N., Mishin I., **Cernat M.** Gastrointestinal autonomic nerve tumor: report of a case. 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors "Medespera 2012". Chisinau, Moldova. In: Abstract book. 2012, p.134.
22. Ghidirim Gh., Ischenko Anna, **Cernat M.**, Mishin I. Primary tumors of jejunum and ileum: one center experience. 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors "Medespera 2012". Chisinau, Moldova. In: Abstract book. 2012, p.167-168.
23. Donscaia Ana, **Cernat M.** Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) ale duodenului – experiență proprie. International Conference of Young Reserchers, Xth edition. Chișinău, Moldova. În: Scientific abstracts. 2012, p.26.
24. Ghidirim N., Mishin I., **Cernat M.** Aggressive treatment of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a case series. The XIXth Session of the Balkan Medical Days and the Second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova. Chisinau, Moldova. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2013, vol. 48, nr. 3(suppl.), p.40-41. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
25. Ghidirim Gh., Mishin I., Rojnoveanu Gh., **Cernat M.**, Ischenko A. Jejunoileal tumors: a review of 35 cases. The XIXth Session of the Balkan Medical Days and the Second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova. Chișinău, Moldova. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2013, vol. 48, nr. 3(suppl.), p.41-42. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
26. Ghidirim N., Misin I., **Cernat M.** Clinical presentation and surgical treatment of small bowel gastrointestinal stromal tumors: retrospective analisys of 13 cases. 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors "Medespera 2014". Chisinau, Moldova. In: Abstract book. 2014, p.156-157.
27. **Cernat M.**, Ghidirim N., Mișin I., Antoci L., Donscaia A., Godoroja V., Corobcean N., Chemencedji I., Gheorghita V. Tumorile gastrointestinale neurogene autonome (GANT): o provocare chirurgicală. Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Chișinău, Moldova. În: Arta Medica. 2015, vol.56, nr.3 (ediție specială), p.139-140. (ISSN: 1810-1852).
28. Ghidirim G., Mișin I., Rojnoveanu G., **Cernat M.**, Gheorghita V., Șor E. Boala von Recklinghausen asociată cu tumorile gastrointestinal: cazuri clinice. Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Chișinău, Moldova. În: Arta Medica. 2015, vol.56, nr.3 (ediție specială), p.154. (ISSN: 1810-1852).
29. Ghidirim G., Mișin I., Rojnoveanu G., **Cernat M.**, Gheorghita V., Shor E. Neurofibromatosis type 1 associated with gastrointestinal tumors. Congresul IV Național de Oncologie "Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării europene". Chișinău, Moldova. În: Buletin Informativ al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din RM. Program și Rezumate. 2015. nr. 1(3), p.81. (ISSN: 1857-4572)

ADNOTARE

Cernat Mircea

”Perfecționarea diagnosticului și tratamentului tumorilor gastrointestinale stromale”

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2016

Structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 255 titluri, 2 anexe, 150 de pagini de text imprimat, 46 de figuri, 40 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 29 de lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** tumoră gastrointestinală stromală, parametru tomografic, tratament chirurgical, imunohistochimie, risc de recidivă/metastazare, terapie țintită, supraviețuire. **Domeniul de studiu:** Oncologie și radioterapie. **Scopul studiului:** sporirea eficacității diagnosticului și ameliorarea rezultatelor tratamentului tumorilor gastrointestinale stromale în baza analizei multilaterale a caracteristicilor clinice, metodelor instrumentale de diagnostic și diferitor opțiuni de tratament al acestor neoplazii. **Obiectivele studiului:** studierea particularităților clinice și aprecierea informativității metodelor instrumentale de diagnostic al TGIS cu diferite localizări; determinarea volumului optim al intervenției chirurgicale la pacienții cu TGIS primare locale și local avansate în funcție de localizarea neoplaziei; precizarea caracteristicilor histopatologice și profilului imunohistochimic al TGIS cu diferite localizări; identificarea factorilor ce influențează recidivarea și metastazarea tumorală; studierea rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului chirurgical și combinat al TGIS, precum și influența lui asupra supraviețuirii pacienților. **Noutatea și originalitatea științifică:** au fost studiate evoluția, particularitățile morfologice, imunohistochimice și opțiunile de tratament al TGIS. S-au stabilit cei mai importanți factori care influențează alegerea volumului intervenției chirurgicale. S-a determinat profilul imunohistochimic al TGIS. Au fost stabiliți factorii ce influențează negativ riscul de progresare al TGIS după tratament chirurgical radical. **Problema științifică soluționată:** constă în determinarea informativității metodelor instrumentale de diagnostic al TGIS, determinarea volumului optim al intervenției chirurgicale, precizarea caracteristicilor histopatologice și profilului imunohistochimic al TGIS, fapt ce a contribuit la consolidarea diagnosticului și tratamentului acestor neoplazii și a permis creșterea supraviețuirii pacienților cu TGIS. **Importanța teoretică:** au fost sistematizate criteriile de diagnostic imagistic și de aplicare a diverselor opțiuni de tratament. Au fost evidențiate particularitățile profilului imunohistochimic al TGIS. Au fost elaborate criteriile riscului de progresare al TGIS după tratament chirurgical radical. **Valoarea aplicativă a lucrării:** au fost elaborate recomandările diagnostic-curative și conduita chirurgicală și combinată de rezolvare a TGIS primar locale, local avansate sau metastatice/recidivante ale stomacului și intestinului subțire în funcție de localizarea tumorii primare, gradul de malignitate și dimensiunea tumorii primare. **Implementarea rezultatelor științifice:** rezultatele studiului au fost implementate în practica cotidiană a Laboratorului de chirurgie gastrică și toracică, Laboratorul morfologia tumorilor și al Centrului consultativ diagnostic din cadrul IMSP IOM.

РЕЗЮМЕ

Чернат Мирча

«Усовершенствование диагностики и лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей»

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Кишинев, 2016

Структура диссертации: Введение, 4 главы, синтез полученных результатов, выводы, методические рекомендации, библиография из 255 литературных источников, 2 приложения. Работа изложена на 150 печатных страниц. Представлены 46 рисунков, 40 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 29 научных работах. **Ключевые слова:** гастроинтестинальная стромальная опухоль, параметры компьютерной томографии, хирургическое лечение, иммуногистохимическое исследование, целенаправленное лечение, показатели выживаемости. **Область исследования:** Онкология и радиотерапия. **Цель исследования:** повышение эффективности диагностики и улучшение результатов лечения ГИСО на основе многофакторного анализа клинических данных, методов инструментальной диагностики и различных подходов в лечении указанных новообразований. **Задачи исследования:** Изучение клинических особенностей и оценка информативности инструментальных методов диагностики ГИСО различной локализации; определение оптимального объема хирургического вмешательства у больных первичными и местнораспространенными ГИСО в зависимости от локализации процесса; определение гистопатологических характеристик и иммуногистохимического профиля ГИСО различных локализаций; оценка факторов, влияющих на рецидивирование и прогрессирование опухоли; изучение ближайших и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения ГИСО и показателей выживаемости больных. **Научная новизна:** были изучены эволюция, морфологические и иммуногистохимические особенности и лечение ГИСО. Установлены наиболее важные факторы, влияющие на выбор объема операции. Был определен иммуногистохимический профиль ГИСО. Были установлены факторы риска, негативно влияющие на прогрессирование ГИСО после радикальной операции. **Решенная научная проблема:** Оценка информативности инструментальных методов диагностики ГИСО, определение оптимального объема хирургического вмешательства, уточнение гистопатологических характеристик и иммуногистохимического профиля ГИСО, что позволило улучшить диагностику и лечение этой категории больных с увеличением показателя выживаемости. **Теоретическое значение исследования:** систематизированы критерии рентгенологической диагностики и критерии выбора методов лечения. Отмечены особенности иммуногистохимического профиля ГИСО. Выработаны критерии риска прогрессирования процесса после радикального лечения. **Практическая ценность исследования:** разработаны рекомендации по диагностике, хирургическому и комбинированному лечению первичных, местнораспространенных и метастатических, а также рецидивных опухолей желудка и тонкого кишечника в зависимости от локализации процесса, степени злокачественности и размеров первичной опухоли. **Внедрение полученных результатов:** Результаты исследования внедрены в практику научной лаборатории хирургической гастропульмонологии, лаборатории морфологии опухолей и Консультативного Центра МСПУ Институт Онкологии.

SUMMARY

Cernat Mircea

“Improvement of diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors”

Thesis for the scientific degree of MD, PhD

Chisinau, 2016

Structure of the thesis: The thesis includes introduction, 4 chapters, resolution, conclusions, recommendations, 255 bibliographic references, 150 pages of main text, 46 figures, 40 tables. The obtained results were published in 29 scientific publications. **Key words:** gastrointestinal stromal tumor, computer tomography parameter, surgical treatment, immunohistochemistry, targeted therapy, risk of recurrence/metastasis, survival. **The research domain:** Oncology and radiotherapy. **Study aim:** enhancing efficiency and improving diagnosis of gastrointestinal stromal tumor treatment results based on the multilateral analysis of clinical features, instrumental methods of diagnosis and various treatment options for these malignancies. **Objectives of the study:** to study the clinical characteristics and to assess sensitivity of the instrumental methods of diagnostic in GISTs with different locations; to determine the optimum volume of surgery in patients with primary and locally advanced GISTs based on the location of the neoplasia; to specify the histopathological and immunohistochemical profile of GISTs at various sites; to identify the factors that influence tumor recurrence and metastasis; to study immediate and distant results of surgical and complex treatment of GISTs, as well as their influence on patient's survival. **The novelty and the scientific originality:** there were studied the evolution, morphological and immunohistochemical features and treatment options of GISTs. The most important factors influencing the volume of surgery were established. The immunohistochemical profile of GISTs was determined. The factors that negatively influence the risk of progression of GISTs after radical surgery were established. **The scientific problem solved:** resides in determining the sensitivity of instrumental diagnostic methods of GISTs, establishing the optimum volume of surgery, specifying of histopathological features and immunohistochemical profile of GISTs, which contributed to improving the diagnosis and treatment of these neoplasms, and increased survival of patients with GISTs. **The theoretical significance:** there were systematized criteria for diagnostic imaging and application of various treatment options. Peculiarities of immunohistochemical profile of GISTs were highlighted. There were developed the criteria of the risk of progression of GISTs after radical surgery. **The applicative value of the work:** Recommendations were developed for the diagnostic and therapeutic options and for surgical and complex management of primary localized, locally advanced or metastatic/recurrent stomach and small intestine GISTs depending on the location of the primary tumor, the degree of malignancy and primary tumor size. **The implementation of the scientific results:** The study results were applied in everyday practice of the scientific Laboratory of gastric and thoracic surgery, Laboratory of tumor morphology and Consultative-diagnostic Centre of the PMSI IOM.

LISTA ABREVIERILOR

AFIP	American Forces Institute of Pathology (Institutului de Patologie al Forțelor Armate Americane)
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Comisia comună americană pentru cancer)
CD117, CD34	Cluster de diferențiere 117, 34
CIC	Celule interstițiale Cajal
CIR	Câmp de înaltă rezoluție
DOG-1	Discovered on GIST – 1 (descoperit în tumori gastrointestinale stromale)
EC	Extra-celular
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Grupul de cooperare oncologică din est)
EES	Ecografie endoscopică
ESMO	European Society of Medical Oncology (Societatea europeană de oncologie medicală)
GANT	gastrointestinal autonomic nerve tumor (tumoră gastrointestinală nervoasă vegetativă)
HC	Hipodensitate centrală
HG	High grade (grad înalt)
IM	Imatinib mesilat
JM	Juxta-membranar
LG	Low grade (grad redus)
NF-1	Neurofibromatoza tip 1
NSE	Neuron-specific enolaza (enolaza neuron-specifică)
PB	Progresarea bolii
PDGFRA	Platelet derived growth factor receptor alpha (receptorul alfa al factorului de creștere derivat din plachete)
PET-CT	Positron emission tomography–computed tomography (tomografie prin emisie de pozitroni – tomografie computerizată)
RC	Răspuns complet
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide)
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
RP	Răspuns parțial
SB	Stabilizarea bolii
SMA	Smooth muscle actin (actina mușchilor netezi)
TC	Tomografie computerizată
TGI	Tract gastrointestinal
TGIS	Tumoră gastrointestinală stromală
TK	Tirozin-kinază
UICC	Union for International Cancer Control (Uniunea internațională pentru controlul cancerului)
USG	Ultrasonografie

CERNAT MIRCEA

**PERFEȚIONAREA DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI
TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE**

321.20 – ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Autoreferatul tezei de doctor științe medicale

Aprobat spre tipar: 23.11.2016	Formatul hârtiei: A5
Hârtie offset. Tipar digital.	Tiraj: 70 ex.
Coli de tipar: 2.0	Comanda nr. 85/11

SRL "EUROPRES"

Str. Alba Iulia 75/20, tel. 069130258