

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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Ghidirim Nicolae, Dr.hab.în med.,
profesor universitar (321.20 -
Oncologie și radioterapie)

Consultant științific:

Mișin Igor, Dr.hab.în med.,
profesor cercetător (321.13 -
Chirurgie)

Autor:

Cernat Mircea

CHIȘINĂU 2016

© Cernat Mircea, 2016

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. CONSIDERAȚII CONTEMPORANE ASUPRA ONCOGENEZEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE	15
1.1. Oncogeneza și epidemiologia tumorilor gastrointestinale stromale	15
1.2. Particularitățile histopatologice și imunohistochimice ale tumorilor gastrointestinale stromale	19
1.3. Particularitățile metodelor instrumentale de diagnostic al tumorilor gastrointestinale stromale	24
1.4. Tratamentul chirurgical și combinat al tumorilor gastrointestinale stromale	31
1.5. Concluzii la capitolul 1	38
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE	39
2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinic	39
2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și statistice	44
2.3. Concluzii la capitolul 2	48
3. PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE	49
3.1. Manifestările clinice ale tumorilor gastrointestinale stromale	49
3.2. Aspectele ecografice, radiologice și endoscopice ale tumorilor gastrointestinale stromale	54
3.3. Tratamentul chirurgical al tumorilor gastrointestinale stromale	68
3.4. Particularitățile histopatologice și imunohistochimice ale tumorilor gastrointestinale stromale ale stomacului și intestinului subțire	79
3.5. Concluzii la capitolul 3	96
4. REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE	99
4.1. Progresarea și metastazarea tumorilor gastrointestinale stromale	99
4.2. Rezultatele terapiei țintite în cadrul tumorilor gastrointestinale stromale	109
4.3. Supraviețuirea reală și prognozată a pacienților cu tumori gastrointestinale	

stromale după tratamentul chirurgical și combinat	115
4.4. Concluzii la capitolul 4	121
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	123
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	148
BIBLIOGRAFIE	151
ANEXE	170
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	177
CV-ul AUTORULUI	178

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 localizate, 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

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Unul dintre compartimentele cel mai puțin studiate ale oncologiei moderne este acel al tumorilor mezenchimale ale tractului gastro-intestinal (TGI). Conform datelor literaturii acestea constituie 1-3% din totalul neoplaziilor gastro-intestinale sau circa 5% din totalul de sarcoame [2–4, 33, 50, 75, 79, 122, 169], fiind reprezentate în principal de leiomioame, leiomiosarcoame și schwanoame [6, 7, 11, 35, 70, 84]. În ultimii ani au fost obținute progrese semnificative în studiul acestor tumori, ca urmare a introducerii în practica clinică a metodelor de diagnostic imunohistochimic a tumorilor folosind anticorpi monoclonali [4, 10, 67, 86, 87, 89, 91, 107]. 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.

În 1983 cercetătorii Mazur și Clark au denumit un grup de leiomioame 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 [16] și proteina c-KIT (numită și CD117) evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [10]. Proteina c-KIT reprezintă un receptor membranar 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 evoluție neoplazică [17–21]. Identificarea unei mutații activatoare în protooncogenă 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 puternică împotriva receptorului transmembranar KIT [21], tratament ce a condus la un răspuns timpuriu, rapid și durabil [22, 23].

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*) [49]. 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.

Actualitatea temei abordate constă și în faptul că 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. 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.

Tratamentul TGIS poartă un caracter complex și include metode atât chirurgicale, cât și medicamentoase. În pofida succeselor terapiei cu inhibitori de tirozin-kinază, tratamentul pacienților cu TGIS este o problemă rezolvată incomplet. 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 [35, 79, 125, 191, 227].

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.

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 tumorii primare, gradul de malignitate și dimensiunea tumorii, 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 chirurgia 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 tratament 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 <5cm sau cu forma total exoluminală de creștere, care urmăresc excizia completă a tumorii, cu margini de rezecție negative de cel puțin 1cm 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 tratamentului chirurgical solitar aplicat inițial.

Supraviețuirea generală ”*de facto*” la 3-ani a TGIS gastrice este mai mare decât a tumorilor intestinului subțire ($p=0,029$), 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 ($p=0,0248$), iar rata supraviețuirii la 3-ani este semnificativ mai înaltă la pacienții după tratament combinat ($p=0,0022$).

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.

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.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie, anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul și obiectivele, noutatea științifică și importanța teoretică cu valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

În capitolul 1 **”Considerații contemporane asupra oncogenezei, diagnosticului și tratamentului tumorilor gastrointestinale stromale”** se conține analiza publicațiilor actuale la tema tezei sub aspectul oncogenezei, epidemiologiei, evoluției, diagnosticului instrumental, histopatologic și imunohistochimic și a diferitor opțiuni de tratament al tumorilor gastrointestinale stromale. De asemenea este discutată prognozarea evoluției biologice a acestei neoplazii.

În capitolul 2 **”Caracteristica materialului de observație clinică și a metodelor de cercetare”** se prezintă caracteristica generală a lotului studiat și metodologia cercetărilor efectuate în baza grupului clinic. În acest capitol este prezentat design-ul cercetării și formula de calcul al eșantionului lotului de studiu, diverse clasificări, printre care clasificarea UICC/AJCC a tumorilor maligne, ediția 7-a și clasificarea riscului de recidivă/metastazare pentru TGIS primare, metodele de prelucrare statistică.

În capitolul 3 **”Particularitățile de diagnostic și tratament al tumorilor gastrointestinale stromale”** sunt analizate aspectele clinice, paraclinice, instrumentale și ale tratamentului chirurgical, particularitățile histopatologice și profilul imunohistochimic al tumorilor gastrointestinale stromale în funcție de localizarea anatomică.

În capitolul 4 **”Rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului tumorilor gastrointestinale stromale”** se conține analiza evoluției și rezultatelor înregistrate ale tratamentului combinat al pacienților cu tumori gastrointestinale stromale, precum și diferitele tipare de supraviețuire în funcție de localizarea anatomică a tumorii primare, gradul de malignitate și tipul tratamentului aplicat.

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

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

1.1. Oncogeneza și epidemiologia tumorilor gastrointestinale stromale

Tumorile gastrointestinale stromale (*engl.* – "*gastrointestinal stromal tumors*" – GIST) 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) [1-4]. TGIS constituie 1-3% din totalul neoplaziilor gastro-intestinale și circa 5% din totalul sarcoamelor de părți moi [3,5,6,7]. Tumorile TGIS posedă un spectru clinic larg de manifestări, localizări, aspect histopatologic și pronostic. Ele pot apărea pe parcursul întregului tract gastrointestinal și pot avea, de asemenea, o implicare extragastrointestinală [2, 8, 9]. Semnificația clinică a acestei tumori a fost generată de descoperirea caracteristicilor molecular-genetice și, în consecință, sintetizarea unui medicament eficient în tratarea neoplaziei.

TGIS sunt definite ca tumori ce își au originea în celulele intestinale Cajal (CIC), celule pacemaker ale tractului gastrointestinal sau subsetul lor de celule stem pluripotente [10].

La început, tumorile stromale cu punct de pornire din tractul gastro-intestinal au fost clasificate în neoplasme constituite din fibre musculare netede, inclusiv leiomiome [11], leiomioblastoame sau sarcoame [12], în baza descrierii acestor tumori de Stout și colegii încă în 1940 [13]. Termenul "tumori stromale" a fost propus în 1983 de Mazur și Clark pentru a desemna tumorile gastrice cu caracteristici speciale [1]. În 1989, a fost descoperit un subset distinctiv al acestor tumori stromale cu caracteristici nervoase autonome și a fost denumit "plexosarcom" [14], iar ulterior – tumori gastrointestinale nervoase vegetative (*engl.* – "*gastrointestinal autonomic nerve tumors*" – GANT) [15]. TGIS au devenit o entitate nozologică distinctă odată cu identificarea a doi markeri – CD34 în anul 1994 [16] și proteina c-KIT (numită și CD117) evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [10]. Bazându-se pe imunoreactivitate la acești doi markeri, cercetătorii au promovat ipoteza prin care CIC, de asemenea cunoscute sub numele de celule pacemaker pentru contracțiile peristaltice ale TGI, posedă caracteristici imunofenotipice și ultrastructurale atât ale structurilor neuronale, cât și ale elementelor musculare netede. Între timp, studiile suplimentare au constatat că CIC expresează gena c-KIT și sunt dependente, în dezvoltarea lor, de factorul celulelor stem, reglat prin tirozin-kinază (TK) [17, 18]. Studiile ulterioare au susținut ipoteza că TGIS pot

deriva din celulele stem care în final se diferențiază spre fenotipul CIC și au confirmat markerul c-KIT(CD117) ca un instrument de diagnostic pentru TGIS [19, 20]. Identificarea unei mutații activatoare în protooncogenul c-KIT a oferit o țintă terapeutică pentru tratamentul TGIS. Un pacient cu TGIS metastatic refractar la mai multe tipuri de tratamente a fost tratat cu STI-571 (Imatinib mesylate – Gleevec; Novartis, Basel, Elveția), care este o moleculă mică – un inhibitor de TK – cu activitate puternică împotriva receptorului transmembranar KIT, ABL-kinazei și produsului fuziunii oncoproteinelor himerice BCR-ABL în leucemia mieloidă cronică [21]. Tratamentul a condus la un răspuns timpuriu, rapid și durabil [22, 23].

Deși incidența exactă a TGIS în lume este greu de determinat întrucât entitatea nozologică nu a fost definită uniform până la sfârșitul anilor 1990, câteva estimări și studii indică o incidență de aproximativ 14,5 cazuri/milion/an în Suedia [24], 14,2 în nordul Italiei [25], 13,7 în Taiwan [26], 12,7 în Olanda [27], 11 în Islanda [28] și 6,5 în Norvegia [29]. În studiul lui Pisters ș.a. între anii 1992 și 2000 în SUA incidența prin TGIS a constituit 6,8 cazuri/milion/an [30]. Astfel, incidența TGIS în populația generală variază între 6,5 și 14,5 per milion pe an. Incidența reală a TGIS în populație poate fi mult mai mare decât o relatează studiile de specialitate. Un studiu japonez condus de Kawanowa K. ș.a. a depistat la 100 de pacienți supuși gastrectomiei pentru adenocarcinom gastric – TGIS microscopice (<5mm) la 35% din indivizi [31]. În alt studiu german condus de Agaimy A. ș.a. la 22,5% din indivizii supuși autopsiei s-au depistat TGIS <1cm [32]. Majoritatea studiilor retrospective au relatat localizarea micro-TGIS mai frecvent în porțiunea proximală a stomacului și joncțiunea eso-gastrică și mult mai rar în intestinul subțire și gros [33]. Incidența anuală relativ scăzută a TGIS din studiile populaționale și clinice sugerează că cele mai multe tumori rămân cu evoluție subclinică și doar câteva tumori microscopice ating dimensiuni clinic relevante cu potențial malign.

TGIS afectează în principal adulții în decada a cincea și a șasea de viață [34], fără vreo predilecție clară pentru gen [35], deși unele studii au relatat o ușoară predominanță masculină [36]. TGIS sunt rar observate la pacienții mai tineri de 40 de ani [35].

Aproximativ 1-2% din TGIS sunt depistate la copii și adolescenți [35, 37]. TGIS pediatrice sunt considerate o patologie rară, care poate fi destul de diferită de omologul său la adult și depistată predominant în a doua decadă de viață [38], cu o predilecție pentru pacienții de gen feminin [35]. Cel mai frecvent, leziunile apar drept noduli multipli în stomac cu morfologie epitelioidă. Neoplazia

tinde să metastazeze în ganglionii limfatici și recidivează tardiv. Rareori se depistează mutații KIT sau PDGFRA [39].

Rareori, TGIS pot apărea asociate cu alte sindroame. Aproximativ 7% dintre pacienții cu neurofibromatoza tip I (NF1) (boala von Recklinghausen) pot dezvolta TGIS ce nu cuprind mutații în genele KIT sau PDGFRA [40]. Cel mai frecvent cu NF1 se asociază TGIS ale duodenului (6%), jejunului/ileonului (4%) și ale stomacului (0,06%) [41]. Deseori aceste tumori sunt reprezentate de leziuni mici, asimptomatice, cu activitate mitotică redusă și evoluție clinică benignă [41]. Sindromul autosomal dominant Carney-Stratakis, în care TGIS gastrice sunt asociate cu paraganglioame extra-adrenaliene [42], se caracterizează prin leziuni multifocale în stomac. Acesta trebuie deosebit de Triada Carney, o afecțiune non-familială în care TGIS se asociază cu tumori endocrine și condroame pulmonare [43]. Formele familiale de TGIS prezintă mutații ereditare ("germline") ale genelor KIT și PDGFRA [44, 45]. Aceste tumori sunt multifocale, localizate, cel mai frecvent, în intestinul subțire și, în general, au o evoluție indolentă [46].

TGIS pot apărea și la pacienții cu alte tumori, fie sincron sau metacron, fiind descoperiri incidentale în cadrul examinărilor pentru alte patologii. Frecvența TGIS ca a doua neoplazie este cuprinsă între 4,5—33%, în cazul în care triada Carney sau neurofibromatoza tip 1 au fost excluse. Cel mai des, cu alte tumori se asociază TGIS gastrice, ceea ce reflectă frecvența lor globală mare. Carcinomul tractului gastrointestinal a fost descris drept cea mai frecventă malignizare asociată cu TGIS (47%), urmată de patologii hematologice (7%), carcinomul de prostată (9%), glandă mamară (7%), rinichi (6%), plămân (5%) sau tract genital la femei (5%), tumori carcinoide (3%), sarcom (3%), melanom (2%) și seminom (2%) [47]. A fost descrisă o asociere cu leucemia mieloidă cronică [48] (Tabelul 1.1).

La începutul anului 2010, în urma analizei datelor acumulate, în special pe parcursul ultimului deceniu, pentru prima dată a fost publicat un sistem de gradare al tumorilor TGIS, conform clasificării TNM ("American Joint Committee on Cancer" (AJCC) și "International Union Against Cancer" (UICC), ediția 7-a, 2010) [49] care se bazează pe calcularea ratei mitozelor în celulele tumorale. Astfel, o rată mai mică de 5 mitoze, cercetată în cel puțin 50 de câmpuri microscopice de înaltă rezoluție (CIR), este considerată o rată redusă, iar una mai mare de 5 – o rată înaltă. E necesar de a menționa diferența între criteriile de stadializare TNM pentru TGIS gastrice și TGIS ale intestinului subțire, care accentuează o dată în plus evoluția clinică mai agresivă a tumorilor intestinului subțire, chiar și cu parametri tumorali similari [50]. Aceasta a reprezentat un pas

important către un tratament chirurgical și oncologic standartizat pentru pacienții cu TGIS, iar în viitor poate facilita elaborarea unui sistem de monitorizare uniformă bazat pe stadiul tumorii [51].

Tabelul 1.1. Sumarul asocierii tumorilor TGIS cu carcinomul gastric (2004-2011) [52]

Autor (an)	Gen	Vârstă	Tum. epitelială	Loc.; dim. (cm)	Tum. stromală	Loc.; dim. (cm)	Tip OP
Bircan S et al. (2004)	M	71	ACa, sl.dif.	Antrum, 5,7x4,2	TGIS	prox., corp 0,5	GE tot.
	M	77	ACa, mod.dif.	Pp. corp, 7,5x6x2	TGIS	JEG 0,6	GE tot.
Lin YL et al. (2006)	F	70	ACa sl.dif.	Cm., corp 1,7x1,4	TGIS	Pp. prox. 1,1x0,8x0,7	GE subtot. +rez. locală
Uchiyama S et al. (2007)	M	74	ACa sl.dif.	antrum 1,5x1,5	TGIS	Pp, Cm	NR
Lee FY et al. (2007)	M	82	ACa, sl.dif.	CM corp 1,5x1,5x1	TGIS	CM corp 9,5x5x3	rez. locală paliativă
Katsoulis IE et al. (2007)	F	78	ACa, sl.dif.	corp, prox.	TGIS	antrum 0,9	GE tot.,SE
Kountourakis P et al. (2008)	F	72	ACa	NR	TGIS	NR	GE subtot.
Villias C et al. (2008)	M	78	ACa, mod.dif.	antrum	TGIS	antrum 0,9	GE subtot.
Salemis NS et al. (2008)	F	78	ACa, sl.dif.	antrum 6,5x5,5	TGIS	Cm 1,0	GE tot.
Bi R et al. (2009)	F	73	ACa, înalt dif.	CM, prox.	TGIS	CM, prox. 4x3x3	GE subtot. prox.
Ozgun YM et al. (2009)	M	78	ACa	Cm, corp	TGIS	antrum 10x8	GE tot.
Narasimhamurthy MS et al. (2010)	M	65	ACa sl.dif.	Cm., prox. 4x3x1,2	TGIS	Cm.,prox., 2,5	GE subtot.
Constantin G et al. (2011)	M	78	ACa sl.dif., + înalt dif.+ Adenom tubular	Cm. corp, antrum, 2,0/1,2/1,0 /0,4/0,3	TGIS	CM. corp, 4x3x2,5	GE tot.
Legendă: ACa.-adenocarcinom; dif.-diferențiat; dim.-dimensiune; GE-gastrectomie; JEG-joncțiunea eso-gastrică; CM.-curbura mare; Cm.-curbura mică; mod.-moderat; NR-nu este înregistrat; Loc.-localizare; OP-operație; Pp.-perete posterior; Pa.-perete anterior; prox.-proximal; rez.-rezecție; SE-splenectomie; sl.-slab; subtot.-subtotală; tot.-totală; Tum.-tumoră.							

1.2. Particularitățile histopatologice și imunohistochimice ale tumorilor gastrointestinale stromale

Mecanismul patogenetic de bază în apariția TGIS îl reprezintă activarea oncogenetică a protooncogenei KIT [53]. Cu toate că în literatură au fost raportate TGIS familiale cu mutații ereditare (germline) [54, 55], majoritatea mutațiilor KIT în TGIS sunt somatice [56].

În prezent se cunoaște că 70-80% din TGIS expresează o mutație în gena KIT care cauzează activarea TK [10, 19], 5-10% expresează mutații în gena PDGFRA [57], iar aproximativ 9-15% dintre toate tumorile TGIS nu prezintă mutații în oricare din genele KIT sau PDGFRA și sunt denumite "de tip sălbatic" (*engl. – "wild-type"*) [57].

Aproximativ 80% dintre TGIS care expresează o mutație activatoare în gena KIT, este localizată pe brațul cromozomului 4q12 și rezultă în fosforilare ligand-independentă cu activarea ulterioară a căii de semnalizare spre nucleu [58]. În 5-8% TGIS și 40% TGIS "tip sălbatic" (fără mutație KIT) mutațiile au loc la nivelul genei PDGFRA [59] localizată în aceeași regiune cromozomială ca și gena KIT [60]. Ambele gene codează sinteza unei proteine-receptor de tirozin-kinază, compusă dintr-o regiune extracelulară (EC), o secvență transmembranară, o regiune juxtamembranară (JM) și două regiuni citoplasmice [61]. În condiții normale, activarea KIT și PDGFRA conduce, prin diverse mecanisme de semnalizare, la activarea proliferării celulare și mecanismelor de adezie, motilitate și apoptoză celulară [62]. În TGIS, mutațiile în aceste gene inițiază un semnal oclitor, independent de liganzi, aberant și oncogenic, ce activează ulterior sinteza proteinelor țintă [63] și este implicat în patogeneza numeroaselor tumori umane în afară de TGIS și leucemia mieloidă cronică, precum seminomul [64], leucemia mieloidă acută [65] și mai recent – melanomul [66]. Tiparele de aberații cromozomiale variază de la caz la caz, dar tumorile cu un grad înalt de malignizare au de multe ori trei sau mai multe aberații [59]. Majoritatea mutațiilor (cca 65%) apar în regiunea JM a exonului 11, urmate de regiunea EC a exonului 9 (aproximativ 9%) și mult mai rar în exonul 13 și 17 (cca 2 %) [67, 68]. Mutațiile în exonul 11 se întâlnesc în TGIS ale întregului TGI, mutațiile în exonul 9 se regăsesc de obicei în TGIS ale intestinului subțire și colon și determină o evoluție clinică agresivă [69, 70], iar substituțiile în exonul 18 al PDGFRA se limitează la TGIS ale stomacului și omentului și se asociază cu profil histologic epitelioid [58, 71].

Adițional la statutul mutațional al KIT/PDGFRA, mutațiile cromozomiale secundare contribuie semnificativ la progresarea TGIS, iar complexitatea genomică pare să aibă o valoare independentă de pronostic, complementară informației genotipice și fenotipice cunoscute [72].

Din punct de vedere histopatologic, se consideră că tumorile TGIS își au originea în CIC sau în celulele stem precursoră-CIC. Dacă semnalizarea KIT este perturbată, CIC pot să se diferențieze în celulele musculare netede, având ca rezultat o proliferare celulară intensă și creștere tumorală necontrolată [73, 74].

Aspectul macroscopic al TGIS este reprezentat de o tumoră intramurală, cu pornire din musculara proprie. Ca și alte sarcoame, TGIS tind, mai degrabă, să înlocuiască, decât să invadeze structurile adiacente. În secțiune, tumora prezintă o suprafață de culoare albă sau roză, cu aspect tisular variat, de la mixoid sau neted, omogen, cu o textură flască, spre o structură mai fermă, mai fibroasă și neomogenă, cu zone de hemoragie, degenerare chistică centrală, necroză și calcifiere [75, 76].

În general, în cadrul TGIS, tumorile gastrice sunt cele mai frecvente. TGIS gastrice prezintă tumori submucoase gri-albe, cu contururi regulate, circumscrise, bogat vascularizate și, de obicei, cu o pseudo-capsulă. Mucoasa de deasupra tumorilor mari este de obicei ulcerată [35]. Ulcerul cu "margini invaginate" reprezintă aspectul clasic al unei tumori submucoase [77]. TGIS gastrice cu extindere exoluminală sunt mai frecvente decât tumorile endoluminale [78].

TGIS ale intestinului subțire, și, în special, ale duodenului, relevă particularități histopatologice și imunohistochimice deosebite față de tumorile stromale gastrice [79, 80]. Acestea sunt mai mici în dimensiuni, în medie raportându-se cu diametrul de 4 cm, în comparație cu cele gastrice [81]. TGIS duodenale sunt depistate precoce și, fiind de dimensiuni reduse, beneficiază mai des de rezecții sau excizii limitate [82, 83].

Microscopic, TGIS sunt formate din celule fuziforme (aproximativ 70%), dar pot avea și o structură epitelioidă (aproximativ 20%) sau morfologie mixtă (aproximativ 10%) [84]. În tipul histologic fuziform celulele sunt alungite, aranjate în fascicule scurte și spiralate, citoplasma este dispersată, fibrilară, bazofilă sau rar eozinofilică, și, uneori, conține vacuole PAS-pozitive. Pleomorfismul nuclear nu este caracteristic pentru TGIS. Tumorile de dimensiuni mari pot prezenta zone de calcifiere.

În tipul epitelioid celulele au formă sferică și citoplasmă eozinofilică. Această formă microscopică poate fi întâlnită, în special, în tumorile gastrice, demonstrând nuclee rotunde sau excentrice, cu vacuolizare perinucleară și nucleoli mici. Vacuolizarea perinucleară este o descoperire obișnuită în TGIS ale stomacului, fapt ce consolidează relația dintre CIC și celulele musculare netede [85]. La fel, pot fi prezente celule gigante multinucleate dispersate sau celule cu

nuclee bizare și mitoze rare [75]. În ambele variante celulare (epitelioid sau fuziform) pot fi întâlnite colecții de collagen extracelular, numite "fibre skeinoide". Aceste fibre sunt detectate în stroma celulelor tumorale ale TGIS ale intestinului subțire ca structuri eozinofilice, clare, sferice sau alungite, formate din fibre de collagen întrepătrunse cu aspect de noduli sau globuli. Conform datelor literaturii [86, 87] "fibrele skeinoide" pot fi considerate un marker de diagnostic histopatologic, deoarece nu au fost detectate în tumorile musculaturii netede ale TGI [88].

Imunohistochimic, majoritatea vastă a TGIS (95%) expresează pozitiv markerul c-KIT(CD117), ceea ce îl transformă într-un marker foarte specific și sensibil în diferențierea TGIS de alte tumori mezenchimale ale TGI [10,19]. Formele familiale de TGIS prezintă mutații ereditare [46, 89, 90]. Reacția este, de obicei, intensă și difuză și se manifestă prin distribuție citoplasmatică, membranară sau perinucleară de tip punctiform (*engl. – "dot-like"*) [89, 90]. Deși expresia pozitivității pentru c-KIT pare a avea implicații terapeutice semnificative, intensitatea, gradul și tiparele de colorare pentru c-KIT nu corelează cu tipul de mutație în gena KIT și nici nu posedă semnificație terapeutică [89].

Trebuie menționat faptul că și alte neoplazii non-TGIS pot expresa pozitiv markerul c-KIT(CD117): melanomul, angiosarcomul, tumora Ewing, seminomul și cancerul pulmonar microcelular. Astfel, profilul imunohistochimic al TGIS trebuie interpretat în conformitate cu tabloul clinic și histopatologic [46].

CD34 este un alt marker comun pentru TGIS, dar nu este la fel de sensibil sau specific. Este pozitiv în aproximativ 80% din TGIS gastrice, în 50% din TGIS ale intestinului subțire și în 95% din TGIS esofagiene și colorectale [70, 91]. Expresia CD34 nu pare a avea semnificație pronostică. În caz de rezultate negative pentru ambii markeri, CD117 și CD34, confirmarea diagnosticului trebuie efectuată prin analiza mutațională a genelor KIT și PDGFRA [92].

Recent a fost descoperit un alt marker, DOG1 (*engl. – "discovered on gist – I"*), care s-a dovedit a fi un biomarker promițător pentru diagnosticul TGIS [93]. Studiile recente au demonstrat că anticorpul împotriva DOG1 are o sensibilitate și o specificitate superioară față de c-KIT(CD117) și CD34 cu 75% și 100% respectiv [92, 94–96].

Alți markeri care pot fi exprasați în TGIS includ vimentina, markeri ai celulei musculare (actina mușchilor netezi (SMA), desmina, h-caldesmonul), markeri ai tumorilor neurogene (proteina S100, enolaza neuron specifică (NSE), citokeratinele 8 și 18), markerul Ki-67 [97].

Ki-67 este un marker nuclear legat de proliferarea celulelor tumorale care s-a dovedit a avea o corelație directă cu pronosticul diverselor tumori maligne, inclusiv TGIS. Numeroase studii au sugerat ideea că Ki-67 este un indicator important de pronostic în TGIS, chiar dacă este mai puțin valoros decât rata mitozelor, și este util pentru estimarea ”riscului agresivității” tumorale [98–100]. În cea mai recentă cercetare condusă de Liu ș.a. s-a determinat că ratele de supraviețuire la 1-, 3- și 5-ani, pentru pacienții a căror tumori TGIS expresau pozitiv markerul Ki-67, au fost semnificativ mai reduse decât la pacienții cu expresie negativă a Ki-67 [101]. Cu toate că markerul Ki-67 rămâne un parametru important al pronosticului în TGIS și nu ar trebui să fie neglijat atunci când se evaluează potențialul malign și stadializarea clinică a acestor neoplazii, nu există protocoale clinice sau histopatologice de corelare a expresivității Ki-67 cu conduita clinică, imagistică sau terapeutică ulterioară.

O parte mică de TGIS (<5%) sunt negative sau posedă o expresie imunohistochimică minimă pentru c-KIT. Aceste tumori par a fi de tipul ”wild-type” sau posedă o mutație în gena PDGFRA, au o predilecție pentru stomac sau oment/peritoneu și corespund, de obicei, tipului celular epitelioid sau mixt [102, 103]. Este important menționarea faptului că expresia negativă a markerului c-KIT(CD117) nu exclude posibilitatea aplicării tratamentului cu inhibitori de TK (imatinib sau sunitinib) din moment ce unele TGIS de tip ”wild-type” sunt, totuși, sensibile la tratamentul cu inhibitori de TKI [104].

Din punct de vedere histologic, tumorile GANT, considerate o variantă rară a TGIS, sunt de obicei tumori cu celule fuziforme sau, ocazional, cu celule epitelioid, care nu pot fi diferențiate definitiv de tumorile stromale sau alte tumori neurogene doar prin particularități histologice. Sunt necesare studii ultrastructurale și imunohistochimice pentru a stabili diagnosticul definitiv. Imunohistochimic, tumorile GANT demonstrează pozitivitate pentru markerii CD117, CD34, vimentină precum și pentru markerii tumorilor neurogene: enolaza neuronal specifică, sinaptofizina, proteina S-100, cromogranina A [105, 106].

Tabloul clinic, în patologia TGIS, variază în funcție de localizarea tumorii primare, dimensiuni și gradul implicării mucoasei [4, 46, 107]. Dimensiunile TGIS variază între câțiva milimetri și 40 cm, cu o dimensiune medie între 5—8 cm [75]. TGIS de dimensiuni mici (<2cm) sunt, de obicei, asimptomatice și pot fi descoperite incidental în timpul intervențiilor chirurgicale pentru alte patologii (ginecologice, hepatobiliare) sau manipulații medicale (TC, examinări endoscopice de rutină) [24]. Un studiu populațional a demonstrat că dimensiunea medie a tumorii de

8,9 cm este caracteristică pacienților care prezintă simptome clinice, ceea ce reprezintă aproximativ 70% din TGIS studiate, dimensiunea medie de 2,7 cm este caracteristică pacienților care nu prezintă simptome clinice (20%) și 3,4 cm – la pacienții cu TGIS detectate la autopsie (10%) [24].

Mai mult de 80% din TGIS sunt primar localizate în limitele TGI [9,85,97]. Cea mai frecventă localizare a TGIS este stomacul (50-60%), urmată de intestinul subțire (30%-40%) [70, 75, 108, 109]. Aproximativ 5-10% din TGIS apar în colon și rect, 5% în duoden, iar 5% sunt situate în esofag și apendice vermicular [35, 70, 75]. Alte localizări mai puțin frecvente sunt cele din afara TGI, cum ar fi mezenter, retroperitoneu și epiploon [9, 97]. Cu toate acestea, au fost raportate TGIS cu localizare rară, precum vezicula biliară [110], ficat [111, 112], pancreas [113], pleură [114], sept vaginal [115]. În cazurile în care TGIS survin în afara TGI, tumorile sunt cunoscute drept tumori stromale extra-gastrointestinale (E-TGIS) [107].

Pentru o TGIS simptomatică, localizată în TGI, majoritatea simptomelor sunt cauzate de efectul mecanic al tumorii asupra țesuturilor [116]. Frecvent, dimensiunile TGIS ating cifre mari înainte de a fi descoperite, iar diagnosticul este stabilit după intervenții chirurgicale urgente. Uneori, prima manifestare a TGIS gigante este masa palpabilă în exterior [117].

Simptomele sunt nespecifice, iar în consecință circa 50% din TGIS au metastazat la momentul depistării. Pacienții, de obicei, se prezintă cu dureri abdominale, dereglări dispeptice, anorexie, pierdere ponderală sau ocluzie intestinală [68]. Uneori, manifestarea inițială o prezintă hemoragia gastrointestinală, acută sau cronică, intraluminală, cauzată de ulcerarea mucoasei, ce se traduce prin hematemeză, melenă sau anemie, sau intraabdominală, cauzată de ruptura tumorii cu hemoragie catastrofală [75].

Mai mulți factori contribuie la potențialul hemoragic al acestor tumori. În primul rând, localizarea tumorii: intestinul subțire este asociat cu cea mai mare incidență de hemoragie în comparație cu stomacul, colonul sau rectul [118]. În al doilea rând, dimensiunea și extinderea tumorii la suprafața mucoasei poate provoca sângerare gastrointestinală. Al treilea factor este legat de caracteristicile histologice ale TGIS: structura microscopică a tumorii prezintă collagen stromal minim și vase proeminente cu pereți vasculari subțiri, ceea ce conduce ușor la hemoragie [119]. Astfel, complicații precum hemoragia digestivă, ocluzia intestinală sau perforația intestinului subțire sunt cele mai frecvente prezentări clinice ale TGIS ale intestinului subțire [85].

Metastazele sunt frecvente în TGIS (50% din pacienți). Ficatul este sediul cel mai frecvent al metastazelor (65%), urmat de peritoneu (21%) sau în ambele concomitent [7]. Metastazarea în

ganglionii limfatici este rară. Metastazele în plămâni, oase și alte țesuturi moi sunt rare și, în general, sunt văzute doar în stadiile avansate ale bolii [108]. Metastazarea poate surveni chiar și după 10-15 ani de la operația radicală inițială [7].

1.3. Particularitățile diagnosticului instrumental al tumorilor gastrointestinale stromale

Diagnosticul TGIS, în studiul multidisciplinar al tumorilor primare, dar și al celor metastatice, se bazează pe tehnici imagistice, precum radiografie convențională, ecografia (USG) cu sau fără examen Doppler color, tomografie computerizată (TC), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și PET-CT (*engl.* = "*positron-emission tomography—computed tomography*"), iar un rol deosebit îl deține examenul endoscopic, deoarece este accesibil atunci când tumorile sunt localizate în esofag, stomac, duoden sau colon. Toate aceste metode sunt utilizate pentru identificarea, caracterizarea, stadializarea și urmărirea în dinamică a TGIS și mai ales în evaluarea răspunsului la tratament.

Ecografia abdominală și radiografia (cu substanță de contrast sau fără) sunt, indiscutabil, explorări accesibile, dar valoarea lor diagnostică este destul de limitată. Ele pot fi informative în evaluarea dimensiunilor și localizării tumorii, diagnosticul ganglionilor limfatici regionali sau metastazelor hepatice [78, 120].

Ecografia abdominală nu este tehnica cea mai potrivită în cazul suspiecției unei tumori a TGI, deoarece există metode radiologice și endoscopice mai informative care pot caracteriza mucoasa gastro-intestinală. Totuși, o tumoră a TGI poate fi identificată prin USG la un pacient cu simptome vagi, precum pierdere ponderală sau anemie sau în cadrul controalelor USG de rutină, și această oportunitate trebuie utilizată pentru evaluarea tumorii primare, identificarea semnelor de invazie în peritoneu sau în organele adiacente [121].

Utilizarea USG în identificarea TGIS depinde, în primul rând, de dimensiunea tumorii. În cazurile cu simptome nespecifice de masă palpabilă sau fenomene subocluzive și de compresie a organelor – USG este metoda de rutină. Cel mai frecvent semn depistat în cadrul acestei metode este imaginea de "pseudorinichi" – în care peretele îngroșat și infiltrat al intestinului apare hipoecogen, similar stratului cortical al rinichiului, iar complexul mucoasă-lumen intestinal apare similar țesutului celulo-adipos al sinusului renal [122].

Imaginea ultrasonografică a tumorii TGIS are aspectul unei formațiuni hipoecogene și neomogene, cu posibile zone anecogene ale unei cavități centrale provocate de necroză intratumorală (focare centrale unice sau focare multiple). Uneori, TGIS prezintă aspectul unui

pseudochist și sunt confundate cu aceste formațiuni benigne. Marginile tumorilor apar circumscrise, comprimând structurile adiacente [121, 122]. În prezența fistulelor cu lumenul organelor digestive conținutul intratumoral poate fi completat cu bule de gaz cu aspect ecografic de benzi și focare hiperecogene cu con de umbră posterior [123].

Criteriul ”dimensiunea tumorii” este cel mai obiectiv pentru presupunerea potențialului malign al leziunii și pentru pronostic. Alte particularități care pot sugera caracterul malign sunt neomogenitatea structurală, necroza centrală, zone chistice intratumorale, margini neregulate ale tumorii, caracter exofit de creștere față de organele TGI, infiltrarea structurilor adiacente, diseminare peritoneală și metastaze la distanță [123].

Ultrasonografia simplă sau însoțită de examen Doppler color este utilă în cercetarea metastazelor propagate pe cale hematogenă, mai ales în ficat. Metastazele hepatice ale TGIS au, în general, aspect ecografic de formațiuni hipoeecogene neomogene, iar la examinarea Doppler color – prezintă semnal vascular, preponderent periferic. Chiar și în absența tratamentului medicamentos specific metastazele hepatice pot prezenta aspect de formațiuni pseudochistice, cu conținut lichidian central [124]. În cazul metastazelor de dimensiuni mari cu creștere exofită vis-a-vis de țesutul hepatic – leziunile pot mima formațiuni chistice sau solide ale organelor adiacente, în special ale organelor TGI. Există cazuri descrise în literatură ale chisturilor hepatice cu structură neomogenă care au fost interpretate incorect drept TGIS [125]. În aceste și în alte cazuri, formațiunile hepatice trebuie incluse în diagnosticul diferențial al tuturor leziunilor focale hepatice și mai ales al celor maligne, iar diagnosticul definitiv va fi stabilit doar în baza examenului histopatologic [126].

Radiografia abdominală simplă (”pe gol”) poate fi utilă în depistarea formațiunilor radioopace care compresează sau dislocă cadrul gastric și care uneori pot conține calcificări [127, 128]. Prin utilizarea substanței de contrast (sulfat de bariu) cele mai frecvente semne radiologice detectate sunt cele ale unei formațiuni submucoase (similare cu leiomiomul și leiomiosarcomul) – unghiuri obtuze între formațiune și peretele gastric și mucoasa netedă și de obicei, intactă, fără ulcerare. Ocazional, TGIS intraluminal pot apărea sub forma unui polip izolat cu/fără pedicul. În cazul tumorilor de dimensiuni mari, cu caracter exoluminal de creștere, zonele cu hemoragie și necroză pot da naștere ulcerelor profunde în mucoasa gastrică sau cavităților ce comunică cu lumenul gastric printr-un canal și conțin nivele hidroaerice [78]. TGIS ale intestinului subțire, având ca punct de pornire stratul muscular al peretelui intestinal, relevă mai des un caracter exoluminal de creștere și dimensiuni considerabile, ceea ce se traduce prin semne radiologice de compresie a ansei intestinale

implicate și a anșelor adiacente. Relativ frecvent, tumorile de dimensiuni mari cu caracteristici maligne pot forma cavități intratumorale și fistule cu lumenul intestinal. Uneori se înregistrează implicarea mezoului intestinului subțire, manifestată radiologic prin rigiditatea anșelor intestinale. TGIS ale intestinului subțire de dimensiuni mari pot cauza ocluzii intestinale cu manifestări radiologice caracteristice (nivele hidroaerice Kloiber).

Cu toate acestea, e necesar a menționa că la momentul actual stabilirea diagnosticului de TGIS în baza metodelor radiologice convenționale este raportat ocazional, deoarece caracteristicile radiologice sunt nespecifice, iar rezultatele radiografiilor simple și cu substanță de contrast pot orienta clinicianul spre alte metode imagistice precum USG, TC sau RMN.

Potrivit datelor literaturii, examenul radiologic în diagnosticul TGIS posedă o specificitate și sensibilitate inferioară TC și RMN [129, 130].

Un rol central în diagnosticul tumorilor non-epiteliale ale stomacului, duodenului și colonului îi aparține metodei endoscopice. Endoscopia convențională poate descoperi o tumoră stromală incidental în cadrul investigațiilor pentru alte maladii sau în cazul hemoragiei digestive superioare cauzate de ulcerația formațiunii. Mai puțin frecvent, TGIS este detectată în baza manifestărilor clinice și a efectelor mecanice de expansiune a formațiunii, în funcție de localizarea și dimensiunea tumorii. Cu toate acestea, în aproximativ 40% din cazuri, TGIS sunt identificate drept leziuni primare în timpul examinărilor endoscopice de rutină [131–133].

Aspectul endoscopic al leziunii reprezintă o formațiune protruzivă în lumenul TGI, puțin mobilă sau de formă polipoidă. Tumorile de dimensiuni mici (<5cm) sunt situate în stratul submucos, se vizualizează ca formațiuni semisferice, proeminente în lumenul organului, cu mucoasa supraiacentă tumorii – intactă. În cazul tumorilor de dimensiuni mai mari, cu invazie în straturile submucos și mucos al peretelui organului – pot fi observate defecte ulcerose adânci cu margini excavate [134].

Caracteristicile morfologice ale unei leziuni submucoase, precum TGIS, nu pot fi identificate doar prin examen endoscopic și nu pot fi diferențiate de alte formațiuni tumorale submucoase: leiomioame, schwanoame, lipoame, țesut pancreatic ectopic. Mai mult, diferențierea între leziuni benigne sau maligne poate fi efectuată doar în baza criteriilor indirecte: creșterea marcată în dimensiuni într-o perioadă scurtă de timp, ulcerația mucoasei supraiacente formațiunii sau aspectul endoscopic multilobulat al protruziei [135].

Biopsia endoscopică simplă este tehnica de primă intenție în cazul unei hemoragii din leziune. Altfel, biopsia din mucoasa intactă este puțin informativă. Rezultatele unui studiu amplu recent de meta-analiză relatează contribuția metodei endoscopice cu biopsie în formularea unui diagnostic corect ca fiind 34% [136].

În aceste condiții, ecografia endoscopică (EES) posedă semnificație clinică în stabilirea preoperatorie a diagnosticului de TGIS și este o metodă precisă și eficientă [137]. Semnificația metodei a fost accentuată în numeroase studii și a raportat o sensibilitate de 80-85% [7]. EES este utilă în a preciza dacă leziunea ia naștere din stratul submucos sau are originea în structurile intramurale și poate identifica din care strat intramural pornește [138]. Un studiu recent a sugerat că rezultatele EES privind caracteristicile tumorii, cum ar fi dimensiunea, conturul iregular, creșterea exoluminală și heterogenitatea, pot fi utilizate pentru a prezice potențialul malign al TGIS [139]. Deși criteriile EES sunt utile în depistarea TGIS rezecabile, cheia determinării preoperatorii a potențialului malign constă în examenul citologic, histologic și imunohistochimic obținut prin prelevarea mostrelor de țesut tumoral [140].

Biopsia endoscopică ecoghidată este utilizată pentru stabilirea diagnosticului histopatologic, cu toate că sensibilitatea probelor obținute prin această metodă din TGIS ale duodenului, de exemplu, sunt nesatisfăcătoare în comparație cu cele obținute din TGIS gastrice (37,5% vs. 84,4%, respectiv) [141].

Contribuția biopsiei endoscopice ecoghidate în depistarea TGIS pare a fi limitată în comparație cu utilitatea ei în alte neoplasme – diagnosticul citologic al caracterului malign al tumorii primare, în general, nu este posibil deoarece mostrele obținute prin puncție-aspirație endoscopică nu sunt suficiente pentru evaluarea indicelui mitotic al tumorii. Un alt aspect discutabil este oportunitatea și informativitatea metodei ecoendoscopice în cadrul recidivelor TGIS pe un fond anatomic postoperator alterat. Până în prezent nu au fost efectuate studii asupra grupurilor suficient de mari de pacienți care ar putea furniza răspunsuri la întrebările importante existente: care pacienți cu anamnestice de TGIS pot fi supuși ecografiei endoscopice cu prelevarea biopsiei, care sunt intervalele de urmărire în dinamică și care este impactul acestei metode de investigație în planificarea tratamentului și pronosticul acestui grup de pacienți [135].

Preoperator, în cadrul studiilor inițiale ale TGIS, a fost cercetată și biopsia-aspirația percutană cu ac fin ce avea ca scop prelevarea probelor de țesut tumoral în cazul tumorilor de dimensiuni mici sau rezecabile chirurgical, dar care a fost ulterior abandonată și nu este recomandată în continuare,

deoarece este asociată cu un risc semnificativ de ruptură a tumorii și diseminare intraperitoneală [46].

Tomografia computerizată (TC) este cea mai frecvent utilizată metodă imagistică în caz de suspecție a TGIS. Este considerată examinarea de referință atât pentru cercetarea bolii locale, cât și pentru evaluarea răspândirii tumorii la distanță. TC în regim angiografic este considerată investigația imagistică de primă intenție pentru detectarea, stadializarea, planificarea chirurgicală și monitorizarea pacienților cu TGIS, iar ulterior, un rol deosebit de important îi revine în evaluarea răspunsului la tratament, prin raportarea la criteriile RECIST (*engl. – "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors"*) (Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide) [142] și criteriile lui Choi H ș.a. (2007) [143].

Caracteristicile tomografice ale TGIS sunt foarte variate în funcție de dimensiunea, localizarea și agresivitatea tumorii [144]. Tumorile primare, de obicei, se prezintă drept formațiuni solitare, circumscrise, fără capsulă, dar cu margini bine-definite și dimensiuni variabile [5].

Tumorile de dimensiuni mici au aspect de formațiuni intraluminale sau intramurale, cu o structură relativ omogenă și o priză de contrast moderată sau înaltă [145]. TGIS de dimensiuni mai mari se caracterizează printr-un model preponderent exofit de creștere, structură heterogenă, cu o zonă centrală hipodensă, cauzată de necroză intratumorală sau degenerare chistică și mixohialină, și o porțiune solidă periferică, cu densitate tomografică caracteristică țesuturilor moi [146, 147]. Leziunea poate avea, ocazional, un aspect multicameral, septat, cu vase sangvine în proiecția septurilor. În unele cazuri depistarea zonelor hiperdense poate indica prezența sectoarelor de hemoragie intratumorală. Depistarea focarelor calcificate, înaintea tratamentului medicamentos, este rară [148]. În prezența ulcerațiilor profunde, a hemoragiilor masive sau a necrozei, se pot forma cavități cu fistule ce comunică cu lumenul intestinal [149]. În aceste cazuri imaginea tomografică este completată de bulele de gaz sau de substanța de contrast din interiorul formațiunii neoplazice sau de nivele hidro-aerice similare abceselor. Microcalcinatele, hemoragia intratumorală și ulcerațiile sunt toate semne certe ale unei tumori cu potențial malign.

Formațiunile de dimensiuni mari cu caracter exoluminal de creștere dislocă organele și vasele adiacente, fără semne radiologice de invazie, iar în unele cazuri, când ating dimensiuni gigante, este dificil de a identifica organul de origine.

Un alt criteriu al variabilității caracteristicilor tomografice îl reprezintă localizarea tumorii primare TGIS. Cea mai frecventă localizare este stomacul, iar TGIS gastrice posedă un potențial

malignt redus. Tumorile intraluminale sau intramurale sunt, de obicei, de dimensiuni reduse, cu contururi bine delimitate, cu priză de contrast omogenă sau slab neomogenă, din contul prezenței unei zone centrale hipodense [150]. Leziunile de dimensiuni mai mari demonstrează caracter exofit de creștere cu priză de contrast heterogenă [151].

Pentru intestinul subțire, care este a doua localizare ca frecvență, este caracteristică apariția TGIS din stratul extern al tunicii musculare, astfel ele prezentându-se drept formațiuni voluminoase, neomogene, cu caracter extraparietal de creștere. Mai rar ele se prezintă drept leziuni intraluminale cu aspect polipoid ce pot cauza invaginare [152] și/sau ocluzie intestinală și mult mai rar demonstrează un caracter mixt (intra-extraluminal) de expansiune [78]. TGIS ale duodenului se întâlnesc mai rar și se prezintă drept formațiuni intraluminale, hipervasculare și relativ omogene sau drept formațiuni extraluminale heterogene [150].

În caz de recidivă, TGIS au o tendință de creștere agresivă sub formă de tumori voluminoase cu contururi neregulate, invazie în organele adiacente și metastaze la distanță. Uneori, însă, se pot prezenta prin noduli mici pe suprafața peritoneului parietal sau visceral [153].

În mod clasic, răspunsul tumorii la tratamentul aplicat este evaluat în funcție de criteriul de dimensiune – criteriile RECIST [154]. Din punct de vedere histologic, sensibilitatea la tratamentul medicamentos este demonstrată de necroză, pierderea celularității, degenerare mixohialină și formarea pseudochisturilor. Aceste fenomene se manifestă la TC prin tranziția de la aspectul tumoral cu priză de contrast heterogenă spre un aspect tumoral aproape omogen, cu o reducere semnificativă a prizei de contrast a tumorii și a vaselor intratumorale. Densitatea întregii formațiuni scade dramatic simultan cu dezvoltarea zonelor de degenerare mixohialină și reducerea progresivă a stratului superficial de țesuturi moi care tind să formeze o pseudocapsulă [155].

Unele tumori, sensibile la tratamentul medicamentos, demonstrează o creștere paradoxală a densității tomografice a leziunii după administrarea imatinib mesilat ca rezultat al hemoragiei intratumorale. Aceste modificări, însă, nu demonstrează progresarea maladiei, dar mai degrabă sensibilitate la tratamentul administrat, drept consecință a degenerării mixohialine intratumorale sau a necrozei (răspuns ”paradoxal” la tratament). Acest fapt confirmă corelația strânsă între modificările histologice și cele urmărite la TC [156]. De aceea, sistemele de calculare a răspunsului la tratament, bazate pe criteriul de dimensiune, precum RECIST, subestimează semnificativ sensibilitatea TGIS la imatinib. Recent, a fost propus un sistem nou – criteriile Choi – care includ, în afara aprecierii dimensiunii și vascularizării tumorii, determinarea densității ei tomografice [157].

Având intenția de a evalua cât mai obiectiv posibil răspunsul tumorii la tratamentul medicamentos, Choi H ș.a. [158] au sugerat că o reducere de peste 10% în dimensiuni a tumorilor, măsurate într-un plan unidimensional, și o scădere de peste 15% a densității tomografice a leziunilor după tratament medicamentos – sunt criterii mult mai fiabile și mai complete pentru evaluarea sensibilității tumorii la imatinib și demonstrează o corelație mai exactă cu supraviețuirea pacienților decât exclusiv criteriile RECIST [159, 143].

Pe de altă parte, apariția leziunilor noi, creșterea în dimensiuni a tumorii per ansamblu și a zonei periferice solide, creșterea heterogenității tomografice a tumorii la administrarea substanței de contrast sau apariția nodulilor hipervasculari în interiorul tumorii hipodense tratate („nodul în nodul”) – sunt toate semne ce sugerează rezistența sau ineficacitatea tratamentului cu imatinib mesilat și progresarea maladiei [160].

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este utilizată în identificarea, caracterizarea și stadializarea TGIS, precum și în evaluarea răspunsului la tratamentul medicamentos. RMN poate servi ca metodă de precizare a particularităților tumorii primare la pacienții cu leziuni neoplazice ale stomacului și rectului, precum și pentru determinarea gradului de afectare hepatică (mai ales la pacienții cu contraindicații pentru utilizarea substanțelor de contrast) [161].

Metoda de investigare prin PET-CT cu administrarea substanței de contrast este un examen fundamental pentru orientarea opțiunii terapeutice, atunci când specialistul se află în fața unei dileme: când este nevoie de o re-evaluare globală a extinderii tumorale și a gradului de activitate a bolii pentru a determina cele mai fiabile tactici medicale sau chirurgicale de tratament [162].

Așadar, metodele imagistice de diagnostic (în special TC) sunt metode de rutină, utilizate în identificarea și stadializarea TGIS. În timpul tratamentului acestor leziuni cu terapii moleculare țintă, TC împreună cu RMN și PET-CT pot fi utilizate în evaluarea răspunsului la tratament chiar în fazele inițiale, utilizându-se nu doar criteriul dimensiunii, ci și evaluarea altor semne de activitate neoplazică, precum vascularizarea, prezența degenerării mixohialine sau necrozei hemoragice. Un rol important al metodelor imagistice este urmărirea în dinamică de lungă durată și precisă a pacienților cu diagnostic stabilit de TGIS, cu scop de a identifica cât mai curând posibil metastazele și/sau recidivele maladiei care ulterior vor fi supuse tratamentului local, precum ablația sau rezecția.

Diagnosticul diferențial al tumorilor gastrointestinale stromale. Cu toate că TGIS sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale TGI, diagnosticul diferențial se efectuează cu mai multe tipuri de tumori. Astfel, diagnosticul diferențial al TGIS cu celule fusiforme este extins și include

tumorile cu origine musculară (leiomiomul și leiomiosarcomul), tumorile cu origine neurală (schwannomul, tumora malignă de teacă nervoasă periferică), tumorile fibroblastice (fibromatoza, tumora desmoidă, tumora inflamatorie miofibroblastică, polipul fibroid inflamator), tumora melanică (melanomul malign) și tumora epitelială (carcinomul sarcomatoid) [46, 104].

Diagnosticul diferențial al TGIS epitelioid include carcinomul neuroendocrin, melanomul malign, variantele epitelioid de leiomiosarcom, tumora malignă de teacă nervoasă periferică și angiosarcomul (Tabelul 1.2.) [163].

Tabelul 1.2. Tumorile care necesită diagnostic diferențial cu TGIS

Leiomiom	Angiosarcom
Leiomiosarcom	Sarcom cu celule clare
Schwannom	Liposarcom
Neurofibrom	Sarcom sinovial
Tumora neuroendocrină	Mezoteliom malign
Carcinoid	Carcinom dediferențiat
Fibromatoză / tumora desmoidă	Carcinom sarcomatoid
Tumora fibroasă solitară	Melanom metastatic
Polip inflamator fibroid	

Aceste tumori au fost raportate ca fiind c-KIT-negative și prezintă expresivitate pentru markeri care nu sunt exprimați în TGIS. Prin urmare, profilul imunofenotipic trebuie interpretat în corelație cu tabloul clinic și histopatologic [46].

1.4. Tratamentul chirurgical și combinat al tumorilor gastrointestinale stromale

Tratamentul TGIS este abordat în funcție de caracteristicile bolii: boală localizată sau boală avansată (extinsă sau metastatică). Boala avansată este caracterizată de diseminare peritoneală și/sau hepatică. Dintre toți pacienții la care se dezvoltă metastaze – la 50% se localizează în ficat și pe peritoneu, iar la ceilalți – doar pe peritoneu, sau, mai rar, doar în ficat [24]. La fel este posibilă diseminarea extra-abdominală, însă în cazuri mult mai rare. Metastazele pulmonare, atât de caracteristice pentru sarcoame în general, apar extrem de rar în TGIS, iar metastazele osoase, în schimb, sunt subestimate, mai ales în contextul unei boli avansate la distanță.

Înainte de utilizarea imatinib mesilat la pacienții cu TGIS metastatice, supraviețuirea medie dura 1-2 ani, iar odată cu introducerea terapiei țintite supraviețuirea a crescut la 5 ani [164].

Tratamentul bolii localizate. În cazul unei tumori locale rezecabile, unicul tratament cu potențial curativ al TGIS rămâne rezecția chirurgicală completă (R0), deoarece atunci când este

completă, aceasta servește drept cel mai important factor de pronostic [82, 165, 166], cu ratele de supraviețuire de la 40%–55% la 5 ani [3, 24, 167]. Cu toate acestea, la circa 40-90% dintre pacienții tratați chirurgical vor apărea recidive [168]. În studiul lui Dematteo RP ș.a. (2008), într-un lot de 127 de pacienți cu TGIS localizate, supuși tratamentului chirurgical radical, s-a determinat o rată de supraviețuire fără recidivă la 5 ani de 63% [169]. În acest studiu s-a demonstrat că dimensiunea tumorii >10 cm, o rată a mitozelor mai mare de 5/50 CIR și localizarea tumorii primare în intestinul subțire a fost fiecare asociată cu un risc crescut de recidivă a maladiei. Suplimentar, ruptura intraperitoneală sau hemoragia din tumoră au fost, la fel, asociate cu un risc postoperator sporit de recidivă egal cu 100% [107, 170].

De regulă, pentru tumorile limitate (<10 cm în diametru), rezecția poate fi realizată cu o morbiditate minimă în majoritatea TGIS gastrice și ale intestinului subțire [171]. O rezecție ”în pană” a peretelui gastric sau o rezecție segmentară a intestinului subțire permite înlăturarea completă a leziunilor. În alte cazuri, sunt necesare rezecții anatomice mai extinse, "en bloc", care să includă rezecții de organe adiacente [172]. Rezecția TGIS trebuie să păstreze pseudocapsula integră și să evite fragmentarea tumorii. Păstrarea pseudocapsulei este cheia evitării diseminării tumorale intraperitoneale. Ruptura tumorii presupune reducerea supraviețuirii medii de la 46 la 17 luni [173, 174]. TGIS metastazează rar în ganglionii limfatici, de aceea limfadenectomia profilactică regională, de regulă, nu este necesară [80, 175–178], cu excepția cazurilor în care există dovezi ale implicării ganglionare [167].

Particularitățile tratamentului chirurgical al TGIS gastrice. Stomacul este cea mai frecventă localizare a TGIS, cu o cunoaștere mai amplă a datelor clinice, patologice și de prognostic (Tabelul 1.3.) [179]. În general, tehnica chirurgicală cel mai des utilizată este rezecția gastrică segmentară. Cele mai multe serii chirurgicale nu au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung între gastrectomie și rezecțiile locale gastrice [35, 180, 181].

În ultimii ani rolul laparoscopiei în tratamentul TGIS ia amploare. Localizarea frecventă în stomac, cu creștere mai des exoluminală, și lipsa necesității efectuării limfadenectomiei de rutină facilitează abordul laparoscopic și rolul metodelor minim invazive în general (Tabelul 1.4.) [174, 182–184].

Cel mai recent studiu al cercetătorilor canadieni Pelletier JS ș.a. (2015) de meta-analiză al rezecțiilor gastrice laparoscopice versus clasice în caz de TGIS ale stomacului, a sugerat că rezecțiile laparoscopice pentru TGIS gastrice sunt fezabile și au o rată de conversie de 5%, ceea ce

este similar cu alte studii privind chirurgia minim invazivă gastrică [185—187]. De asemenea, abordul laparoscopic a fost dovedit a fi sigur, fără a se înregistra diferențe în volumul hemoragiei intraoperatorii sau a altor complicații perioperatorii.

Tabelul 1.3. Rezumatul studiilor chirurgicale asupra TGIS gastrice 2004-2009 [52]

Autor	n	Rata G. (%)	Rata rez. (%)	Dim. (cm)	Mon. (luni)	SFB/SG (%) (5 ani)	RCD (%)
Bumming P et al. (2006)	259	55,2	—	—	—	95-0/—	17
Bucher P et al. (2006)	80	58	90	5 (0,5-26)	42	100-0/95-19	—
Rutkowski P (2007)	335	45,7	100	29%<5 / 30%>10	31	37,8/—	45
An JY et al. (2007)	111	100	—	17-26	23	—/77(R1)-100(R0)	35
Richter KK et al. (2008)	54	50	100	61%<5	—	76/65	21
Hassan I et al. (2008)	191	54	95	—	63	90-40/80-25*	—
Ahmed I et al. (2008)	185	52	83	6,7(10-45)	6,8 ani	—/100-55*	11
Das A et al. (2009)	50	64	94	—	—	100-45/100-58*	—
Legendă: Dim.-dimensiuni; G.-cazuri cu implicare gastrică; Mon.-durata monitorizării în medie; n-număr de pacienți; OP-operație; R0-rezecție cu margini negative; R1-rezecție cu margini pozitive; rez.-pacienți supuși rezecției; RCD-rata recidivei; SFB-supraviețuire fără boală; SG-supraviețuire globală; *-prima cifră corespunde tumorilor cu grad redus, a doua – tumorilor cu grad înalt de risc pentru recidivă.							

În plus, unul dintre studiile incluse în meta-analiză a raportat o ameliorare semnificativă a percepției durerii postoperatorii în primele 3 zile după operație, în cazul abordului laparoscopic [188]. Cu toate acestea, atât studiul de față, cât și alte studii din literatură raportează dificultăți în evaluarea rezultatelor oncologice la distanță, fapt ce încurajează efectuarea studiilor suplimentare prospective pentru a preciza dacă abordul laparoscopic este echivalent cu cel deschis în ceea ce privește siguranța oncologică.

Ocazional, se pot găsi tumori gastrice mari, ferm aderate la structurile adiacente, care impun efectuarea rezecțiilor extinse, "en bloc", foarte agresive [7, 172]. Există opțiunea administrării tratamentului neoadjuvant cu scop de a reduce dimensiunea tumorii și astfel – a volumului intervenției chirurgicale [189].

Tabelul 1.4. Rezumatul studiilor asupra rezecțiilor minim invazive în TGIS gastrice (adaptat după 174, 179, 182–187)

Autor (an)	n	Rata OP Lap. (%)	Rata G. (%)	Diametru (cm)	OP R0 (%)	Mon. (luni)	SFB (%)	SG (%)
Novitsky YW et al. (2006)	50	100	100	4,4±2 (1-8,5)	100	36	92	96
Nishimura J et al. (2007)	39	100	100	3,8 (0,8-7,3)	92,3	18,9	-	100
Choi SM et al. (2007)	23	100	100	4,3	100	61	100	100
Sexton JA et al. (2008)	61	98	100	3,8±1,8(0,4-9)	98,4	15±21,8	-	-
Nakamori M et al. (2008)	56	100	100	5,1±3 (1-15)	-	37	82	96
Silberhumer GR et al. (2009)	63	28,6	100	5,3±3,8	96,8	30	-	-
Sasaki A et al. (2010)	45	97,8	100	3,2 (1,6-7,4)	100	74	100	-
Karakousis GC et al. (2011)	155	25,8	100	-	100	34	-	-
<u>Legendă:</u> G.-cazuri cu implicare gastrică; Mon.-durata monitorizării în medie; Lap.-laparoscopic; n-număr de pacienți; OP-operatie; R0-rezecție radicală; SFB-supraviețuire fără boală; SG-supraviețuire globală;								

Particularitățile tratamentului chirurgical al TGIS ale duodenului. În funcție de localizarea tumorii în segmentele duodenului și dimensiunile leziunii au fost descrise mai multe tehnici de rezecție limitată a TGIS duodenale. Cu toate acestea, câteva particularități ale tratamentului chirurgical trebuie menționate.

În primul rând, TGIS sunt tumori mezenchimale cu un parcurs clinic similar cu alte sarcoame și diferit de adenocarcinoame [80, 190]. TGIS metastazează preponderent hematogen și nu posedă, sau posedă doar în cazuri excepționale, invazie limfatică [190, 191]. De aceea limfadenectomia de rutină nu este recomandată [7, 75, 192]. Acest fapt este confirmat, în literatură, și prin absența rapoartelor de cazuri cu invazie în ganglionii limfatici, chiar și după operații extinse de pancreatoduodenectomii [75, 79, 192–195].

În al doilea rând, TGIS sunt tumori incapsulate, care posedă foarte rar tendință de invazie locală [3, 80, 191]. Acestea ar trebui să fie abordate cu intenția de a efectua rezecții "en bloc" (rezecții R0) a tumorii și țesutului gastrointestinal adiacent [7, 173, 196]. Dimensiunea marginilor chirurgicale de siguranță oncologică nu au fost definite cu exactitate, dar de vreme ce TGIS prezintă invazie submucoasă neînsemnată – margini chirurgicale de 1—2 cm au fost recomandate în numeroase studii [3, 7, 80, 191]. Prin rezecții limitate se micșorează durata operației și volumul total al pierderilor sanguine [197]. Pentru leziunile de dimensiuni mici se efectuează rezecțiile "în pană" cu suturarea duodenului, dacă lumenul rezultat este adecvat, iar papila Vater poate fi păstrată [79, 196]. Rezecția segmentară a duodenului cu anastomoză latero-terminală, latero-laterală sau termino-terminală duodenojejunală se efectuează pentru tumorile de dimensiuni mai mari localizate distal de papila Vater în D3 și D4 [196, 198]. Recent, a fost descrisă o tehnică chirurgicală în cazul tumorilor ce implică marginea antimezenterică a D2 și D3, când defectul rezultat este dificil de suturat primar, care propune efectuarea duodenojejunostomiei pe ansa "Roux-en-Y" [196]. Rezecția majoră precum pancreatoduodenectomia, este indicată pentru tumora localizată pe peretele medial al D2 sau D3, care implică papila Vater sau pancreasul sau dacă tumora este de dimensiuni mari, posedă potențial malign sporit sau invadează organele adiacente [193]. Au fost descrise și intervenții chirurgicale combinate în care s-au efectuat pancreatoduodenectomii cu rezecții hepatice pentru TGIS duodenală cu metastaze hepatice localizate [193, 199]. Recent, în studiul lui Tien ș.a. (2010), au fost comparate pancreatoduodenectomiile cu operațiile limitate pentru TGIS duodenale și s-a demonstrat că tipul operației nu corelează cu riscul operator sau cu recidiva maladiei [200]. În acest și în alte studii [196] cercetătorii au concluzionat că operațiile limitate, precum rezecțiile segmentare de duoden, sunt argumentate în cazul TGIS duodenale fără implicarea papilei Vater.

Particularitățile tratamentului chirurgical al TGIS ale intestinului subțire. Intestinul subțire este a doua localizare după frecvență, iar tehnica de elecție este rezecția segmentară cu anastomoză termino-terminală fără limfadenectomie [82]. Pentru localizările deosebite, precum unghiul Treitz,

este preferabil să se efectueze rezecție urmată de duodenojejunostomie. Tumorile jejunoileale de dimensiuni mici pun probleme de apreciere a localizării. Pentru tumorile de dimensiuni >5cm sau pentru cele amplasate în vecinătatea ligamentului Treitz, este recomandat abordul laparotomic [82]. Deseori aceste tumori invadează organele adiacente și impun volume extinse de operații [116].

TGIS ale intestinului subțire posedă un potențial mare de diseminare peritoneală a tumorii, cauzat de caracterul mai frecvent exofit de creștere, ceea ce explică ratele înalte de apariție a metastazelor peritoneale la acești pacienți (41%–66%) [7, 116, 201].

Tratamentul adjuvant. Înțelegerea modificărilor moleculare în structura TGIS, alături de tratamentele țintă, au condus la o transformare considerabilă în managementul acestor tumori. Eficiența remarcabilă a imatinib mesilat în tratamentul TGIS metastatice au stimulat interesul în dezvoltarea metodelor de tratament adjuvant după rezecții chirurgicale radicale. Dematteo ș.a. (2009) au finisat un studiu randomizat de fază III cu implicarea a 778 de pacienți cu TGIS localizate care au fost supuși tratamentului chirurgical radical, urmat de administrarea adjuvantă a imatinib mesilat timp de 1 an (400 mg/zi) și au depistat îmbunătățirea indicilor de supraviețuire fără recidivă la 1 an (98%) față de placebo (83%) ($p < 0,0001$) [202]. Cele mai recente ghiduri de management a TGIS din SUA [203] și Europa [46] recomandă tratament adjuvant cu imatinib mesilat cel puțin timp de 1 an după tratament chirurgical radical la pacienții cu TGIS cu risc intermediar sau sporit de recidivă. Cu toate acestea, durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost încă stabilită.

Tratamentul bolii localizate nerezecabile sau bolii metastatice. Cu toate că tratamentul chirurgical a fost aplicat pacienților cu boală metastatică chiar și înainte de era imatinibului, șansele rezecției complete a tumorii fără o recidivă timpurie erau mici [7]. Nunobe ș.a. (2005) au studiat în Japonia rezultatele rezecțiilor chirurgicale ale TGIS la 18 pacienți cu metastaze hepatice și au determinat o rată a rezecțiilor complete a metastazelor hepatice de 83% cu o supraviețuire generală ulterioară la 3 ani de 64% și la 5 ani de 34% [204]. Însă recidivele în bontul hepatic și în alte organe, în acest studiu, au atins 94%. De aceea, tratamentul chirurgical izolat în boala TGIS metastatică poate fi doar paliativ [204].

Aplicarea imatinibului mesilat la pacienții cu boală GIS avansată sau non-rezecabilă a fost evaluată în aspect paliativ încă din anul 2000, când primul pacient a fost tratat utilizând terapia moleculară țintită [21]. Un studiu recent asupra unui lot mare de pacienți, tratați cu imatinib mesilat pentru boală metastatică sau non-rezecabilă, a stabilit o rată de supraviețuire generală de 57 luni [164], ceea ce reprezintă o creștere de circa 3 ori a supraviețuirii, de la 20 luni [7], înaintea

introducerii imatinibului. În prezent, tratamentul cu imatinib mesilat (400 mg/zi), stabilit conform ghidurilor internaționale (NCCN și ESMO), este standardul de tratament pentru pacienții cu boală local-avansată, boală metastatică sau boală recidivantă [40, 203].

În conformitate cu ghidurile internaționale, pacienții cu progresarea maladiei TGIS, după aplicarea tratamentului cu imatinib, pot beneficia de tratament chirurgical cu o rată mare de succes [205, 206]. În plus, pacienții pot beneficia de tratament neoadjuvant cu inhibitori de TK cu scopul facilitării rezecției complete și oferirea posibilității unei operații mai puțin morbide [207]. O cură scurtă de tratament neoadjuvant cu imatinib mesilat scade fluxul sangvin spre tumoră și crește apoptoza la 3-7 zile de la inițierea administrării [208].

Rezistența la tratament și terapii alternative. Utilizarea inhibitorilor de TK, în special IM, a rezultat în creșterea supraviețuirii fără boală la pacienții tratați chirurgical și creșterea ratelor de răspuns și supraviețuire la pacienții cu boală metastatică, dar unii pacienți dezvoltă rezistență la IM [209]. Au fost propuse numeroase mecanisme ce explică rezistența la preparat, printre care: diferite tipuri specifice de mutații (în gena KIT, exonul 9, în gena KIT tip "wild-type", în gena PDGFRA, exonul 18) [58, 210], dobândirea mutațiilor secundare în gena KIT, amplificări ale genei KIT sau nivele plasmatice inadecvate ale IM [211–214].

Sunitinib este un alt medicament de linia a doua, inhibitor de TK, care este aprobat spre utilizare după dobândirea rezistenței la IM [215], iar rolul inhibitorilor de KIT- și PDGFRA-kinază precum nilotinib, rămâne a fi determinat la pacienții cu rezistență multiplă după utilizarea IM sau sunitinib.

Cu toate că științele medicale au înregistrat progrese semnificative în ultimele decenii, multe aspecte ale evoluției, diagnosticului, alegerii metodei oportune de tratament și aprecierea pronosticului TGIS rămân discutabile, atât datorită incidenței reduse a acestei nozologii, cât și conceptului nou, insuficient cercetat, de TGIS. Tabloul clinic frecvent nespecific pune probleme de diagnostic în fața medicului practician, iar confirmarea histopatologică și imunohistochimică a diagnosticului necesită tehnici avansate de analiză. Mai mult decât atât, nu există un consens în ceea ce privește volumul intervenției chirurgicale în cadrul TGIS ale tubului digestiv. Un alt capitol controversat este identificarea veridică a factorilor de risc ce pot influența evoluția biologică a TGIS și determinarea pronosticului și supraviețuirii pacienților cu diferite localizări ale TGIS.

În legătură cu cele menționate, considerăm că cercetarea de față este importantă și oportună și are *drept scop*: creșterea eficacității diagnosticului și ameliorarea rezultatelor tratamentului TGIS în

baza analizei multilaterale a caracteristicelor clinice, metodelor instrumentale de diagnostic și diferitor opțiuni de tratament al acestor neoplazii. Pentru realizarea studiului ne-am propus următoarele obiective: (1) studierea particularităților clinice ale TGIS cu diferite localizări; (2) aprecierea informativității metodelor radiologice și endoscopice de diagnostic al TGIS; (3) determinarea volumului optim al intervenției chirurgicale la pacienții cu TGIS primare localizate și local avansate; (4) precizarea profilului imunohistochimic al TGIS cu diferite localizări; (5) identificarea factorilor ce influențează recidivarea și metastazarea tumorală; (6) studierea rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului chirurgical și combinat al TGIS, precum și influența lui asupra supraviețuirii pacienților.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. La momentul actual TGIS reprezintă o patologie rară cu o evoluție clinică impredictibilă, capabilă de agresivitate malignă sporită și incidență globală incertă.
2. Polimorfismul simptomatologic al TGIS face dificil diagnosticul preoperator, iar criteriile histopatologice de stabilire a diagnosticului pozitiv nu sunt sistematizate, fiind necesare cercetări ulterioare de stabilire a corelațiilor morfometrice și imunohistochimice cu evoluția bolii și supraviețuirea.
3. Până în prezent continuă studiile de determinare a sensibilității și specificității diferitor metode endoscopice și imagistice în diagnosticul TGIS, fapt ce încurajează cercetările ulterioare în acest domeniu.
4. Rezultatele cercetărilor tratamentului chirurgical al TGIS asupra volumului exciziei tumorii și a marginilor de rezecție în funcție de dimensiunea, localizarea și invazia structurilor anatomice adiacente poartă un caracter controversat și susțin studiile ulterioare.
5. Volumul cunoștințelor asupra factorilor de risc ce influențează supraviețuirea în perioada precoce și tardivă după tratamentul chirurgical al pacienților cu TGIS nu posedă un caracter sistematizat și lasă loc pentru studii ulterioare.
6. Termenii urmăririi în dinamică și frecvenței vizitelor la medic pentru pacienții cu TGIS în funcție de localizarea, forma histologică și opțiunea de tratament aleasă nu sunt stabiliți cu exactitate.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI 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. În lotul de studiu au fost incluși pacienți internați în mod urgent sau programat în aceste instituții. 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 [216]:

$$n = \frac{9NV^2}{ND^2 + 9V^2} \quad \text{unde,} \quad (2.1)$$

n – Volumul eșantionului reprezentativ

N – Volumul colectivității generale

V – Dispersia relativă (0,3)

D – Eroarea relativă (0,05)

$$\text{Astfel, } n = \frac{9 \cdot 54 \cdot 0,3^2}{54 \cdot 0,05^2 + 9 \cdot 0,3^2} = 46.28$$

Așadar, lotul minim trebuie să includă cel puțin 46 pacienți cu TGIS.

Din numărul total de pacienți bărbați au fost 23 (31,5%), iar femeii – 50 (68,5%) ($p < 0,0001$). Raportul B:F=1:2,2. Numărul pacienților de gen feminin, în cadrul studiului, s-a dovedit a fi statistic semnificativ mai mare de circa 2 ori comparativ cu numărul pacienților de gen masculin. Limitele de vârstă au variat între 21 și 83 de ani, cu o vârstă medie a pacienților incluși în grupul de studiu de $58,1 \pm 1,3$ ani (95% CI:55,32 – 60,68). Vârsta medie a bărbaților a constituit $59,3 \pm 1,3$ ani (95% CI:54,55 – 64,06), iar a femeilor – $57,4 \pm 1,7$ ani (95% CI:54,06 – 60,74) ($p > 0,05$). Caracteristica demografică a grupului de studiu este prezentată în tabelul 2.1. Importantă este menționarea faptului că TGIS au fost depistate statistic semnificativ mai des la pacienții mai în vârstă de 50 ani ($n=62$) (84,9%), decât la pacienții mai tineri de 50 de ani ($n=11$) (15,1%) ($p < 0,0001$).

Tabelul 2.1. Distribuția pacienților cu TGIS în grupuri conform criteriului de sex și vârstă

Vârsta (ani)		21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80	TOTAL
Bărbați		0	1	2	7	10	3	0	23
Femei		3	0	5	22	14	5	1	50
TOTAL	n	3	1	7	29	24	8	1	73
	%	4,1%	1,4%	9,6%	39,7%	32,9%	10,9%	1,4%	100%

În cadrul grupului de studiu, din 73 pacienți cu TGIS 43 de tumori au fost localizate în stomac (58,9%), 6 – în duoden (8,2%), 15 – în jejun (20,6%) și 9 – în ileon (12,3%). 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 ($p < 0,05$). Distribuția pacienților conform formei macroscopice a tumorilor s-a efectuat în baza clasificării propuse de către Agaimy ș.a. [217] care în 2012 a definit 6 tipuri macroscopice posibile de TGIS, luând în considerare tabloul macroscopic divers raportat în studii anterioare cu grupuri mari de pacienți (Tabelul 2.2).

Simptomatologia TGIS nu a prezentat o anumită specificitate, acest lucru ridicând probleme de diagnostic (pozitiv și diferențial), mai ales în lipsa examinărilor paraclinice. Spectrul manifestărilor clinice ale TGIS depinde de localizarea tumorii primare. Pentru TGIS gastrice ($n=43$), au fost caracteristice simptome nespecifice ale unei suferințe abdominale – dureri abdominale cu caracter difuz ($n=40$), astenie fizică generală ($n=40$), dereglări dispeptice (grețuri, vome) ($n=20$), scădere ponderală ($n=14$), iar pentru TGIS ale intestinului subțire ($n=30$) cele mai caracteristice au fost durerile difuze abdominale ($n=24$), astenia fizică generală ($n=28$) și masă palpabilă în regiunea abdomenului ($n=12$). Scăderea ponderală înregistrată s-a manifestat prin pierdere în greutate în

medie cu $6,8 \pm 0,9$ (de la 4 până la 15) kg într-o perioadă medie de $2,5 \pm 0,4$ (de la 1 până la 5) luni. De menționat este faptul că TGIS cu un parcurs clinic asimptomatic, depistate incidental în cadrul investigațiilor imagistice sau intervențiilor chirurgicale pentru alte patologii, în cadrul tuturor localizărilor, au prezentat o pondere între 18,6% și 23,3%.

Tabelul 2.2. Clasificarea tipurilor macroscopice ale TGIS după Agaimy ș.a.[217]

Tipul tumorii	Criteriu
Tip IA	Predominant polipoidă, aparent limitată la submucoasă, învecinează propria musculară fără implicare sau implicarea ei minimală (de obicei prelevat ca mostră endoscopică).
Tip IB	Aparent polipoidă, dar cu o implicare peste minimă a muscularei proprii și/sau cu fixare pe bază largă de aceasta.
Tip IC	Intramurală cu divizare fuziformă a muscularei proprii, cu țesut normal depistat atât intraluminal, cât și exoluminal.
Tip IIA	Formațiune proeminentă atât prin mucoasă, cât și prin seroasă (aspect de ”haltere”). Lipsește țesutul normal la marginea peritoneală (comparativ cu IC).
Tip IIB	Complet extramurală cu un pedicul scurt sau care formează o masă sesilă sau pseudo-diverticulară atașată la seroasă.
Tip IIC	Complet intraabdominală cu punct neclar de fixare de pereții organelor TGI sau cu aderențe fine la un segment de intestin (echivalent cu așa-numitele TGIS extra-gastrointestinale).

La momentul adresării primare au fost înregistrate următoarele complicații: hemoragie digestivă superioară, exteriorizată prin hematemeză și/sau melenă 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. În mod urgent au fost operați n=8 (11%) dintre pacienți, iar în mod programat – n=65 (89%). Diagnosticul histopatologic al TGIS a fost pus în baza aspectului macroscopic, microscopic și imunohistochimic. Din 73 pacienți aparținând lotului de studiu, 2,8% (n=2) au prezentat TGIS cu dimensiuni mai mici de 2 cm, 23,3% (n=17) au prezentat TGIS cu dimensiuni între 2-5 cm, 34,2% (n=25) – între 5-10 cm, 32,9% (n=24) – între 10-20 cm și 6,8% (n=5) au prezentat TGIS cu dimensiuni mai mari de 20 cm. Din grupul de

studiu, la 6 (8,2%) pacienți a fost diagnosticată patologie sincronă multiplă: cel mai des (50%, n=3) s-a înregistrat asocierea TGIS cu adenocarcinomul TGI. În alte 3 cazuri (50%) tumorile stromale au fost integrate în sindroamele TGIS: NF1 (boala von Recklinghausen) sau triada Carney.

Complicațiile postoperatorii au fost distribuite conform clasificării propuse de autorii Clavien PA. și Dindo D. (2004) [253], clasificare demonstrată a reprezenta un instrument convingător pentru evaluarea calității actului chirurgical în toate părțile lumii (Tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. Clasificarea Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale

GRAD	DEFINIȚIE
I	Orice deviere de la parcursul postoperator normal, fără a fi nevoie de tratament farmacologic, chirurgical, endoscopic sau intervenții radiologice. Acest grad include, de asemenea, infecții ale plăgilor deschise la patul pacientului. Medicamente permise: antiemetice, antipiretice, analgetice, diuretice și electroliți, fizioterapie;
II	Complicații care necesită tratament farmacologic altul decât remediile permise pentru gradul I. Sunt incluse transfuzii de sânge și nutriție parenterală totală;
III	Complicații care necesită intervenții chirurgicale, endoscopice sau radiologice;
III a	intervenții chirurgicale fără anestezie generală
III b	intervenții chirurgicale cu anestezie generală
IV	Complicații care pun viața în pericol (inclusiv complicații la nivelul SNC)* necesitând TI sau gestionare în ATI;
IV a	disfuncția unui singur organ (inclusiv dializă);
IV b	disfuncție poliorganică;
V	Deces
<u>Legendă:</u> * – hemoragie cerebrală, ictus ischemic, hemoragie subarahnoidală (cu excepția atacurilor cerebrale ischemice tranzitorii); SNC – sistem nervos central; TI – terapie intensivă; ATI – anestezie și terapie intensivă.	

Toate tumorile au fost stadializate după sistemul TNM, utilizându-se noua clasificare reunită ”American Joint Committee on Cancer” (AJCC) și ”International Union Against Cancer” (UICC) valabilă din ianuarie 2010, ediția 7-a (UICC Classification of Malignant Tumors, 7th edition – UICC Clasificarea tumorilor maligne, ediția 7-a) (tabelul 2.4) [49].

Tabelul 2.4. Clasificarea UICC/AJCC a tumorilor maligne, ediția 7-a, 2010 [49]

$T_1 \leq 2\text{cm}$					$T_2 > 2\text{—}5\text{cm}$				
$T_3 > 5\text{—}10\text{cm}$					$T_4 > 10\text{cm}$				
INTESTIN SUBȚIRE					STOMAC				
Stadiu	T	N	M	Mitoze	Stadiu	T	N	M	Mitoze
I	$T_{1,2}$	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$	IA	$T_{1,2}$	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
II	T_3	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$	IB	T_3	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
IIIA	T_1	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$	II	T_2	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
	T_4	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$		T_4	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
IIIB	$T_{2,3,4}$	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$	IIIA	T_3	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
IV	$T_{1,2,3,4}$	N_1	M_0	$< >5/50\text{HPF}$	IIIB	T_4	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
	$T_{1,2,3,4}$	$N_{0,1}$	M_1	$< >5/50\text{HPF}$					
					IV	$T_{1,2,3,4}$	N_1	M_0	$< >5/50\text{HPF}$
						$T_{1,2,3,4}$	$N_{0,1}$	M_1	$< >5/50\text{HPF}$

Cu scop de apreciere a riscului de recidivă sau metastazare a TGIS în baza unor criterii stabilite în cadrul studiilor pe loturi mari de pacienți, în cercetarea de față au fost utilizate Criteriile AFIP – (engl. – “American Forces Institute of Pathology” – Institutului de Patologie al Forțelor Armate Americane) [2] (Tabelul 2.5) care clasifică riscul progresării TGIS conform indicelui mitotic, dimensiunii și localizării tumorii primare.

Conform recomandărilor ESMO (engl. – “European Society of Medical Oncology”- Societatea europeană de oncologie medicală) din 2010 și 2014 și abordului multidisciplinar, care a inclus specialiști histopatologi, radiologi, chirurghi, hematologi, chimioterapeuți, de tratament adjuvant cu imatinib mesilat au beneficiat în total 30 (41,1%) de pacienți. Tratament neoadjuvant nu s-a efectuat la pacienții din grupul de studiu.

Cu scop de apreciere a efectului toxic al target-terapiei cu imatinib mesilat au fost utilizate criteriile comune pentru efecte adverse – Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 [252], unde s-a ținut cont de toxicitatea hematologică, toxicitatea non-hematologică și toxicitatea digestivă (Tabelul 2.6).

Pentru monitorizarea pacienților la distanță au fost utilizate metode imagistice (ultrasonografia abdomenului, tomografia computerizată) și de laborator (analiza generală de sânge, analiza biochimică a sângelui) la intervale de 3, 6, 12, 24 și 36 luni postoperator și la necesitate.

Tabelul 2.5. Clasificarea riscului de recidivă/metastazare pentru TGIS primare conform indicelui mitotic, dimensiunii și localizării tumorii. Adaptat după Miettinen M. ș.a.[2].

Parametrii tumorii			Risc de progresare a bolii			
Grup	Indice mitotic	Dimensiuni	Stomac	Duoden	Jejun, ileon	Rect
1	$\leq 5 / 50$ <i>HPF</i>	≤ 2 cm	absent (0%)	absent (0%)	absent (0%)	absent (0%)
2		$> 2 \leq 5$ cm	foarte redus (1.9%)	reduc (8.3%)	reduc (4.3%)	reduc (8.5%)
3a		$> 5 \leq 10$ cm	reduc (3.6%)	<i>date insuficiente</i>	moderat (24%)	<i>date insuficiente</i>
3b		> 10 cm	moderat (10%)	înalt (34%)	înalt (52%)	înalt (57%)
4	$> 5 / 50$ <i>HPF</i>	≤ 2 cm	absent ^a	<i>date insuficiente</i>	înalt ^a	înalt (54%)
5		$> 2 \leq 5$ cm	moderat (16%)	înalt (50%)	înalt (73%)	înalt (52%)
6a		$> 5 \leq 10$ cm	înalt (55%)	<i>date insuficiente</i>	înalt (85%)	<i>date insuficiente</i>
6b		> 10 cm	înalt (86%)	înalt (86%)	înalt (90%)	înalt (71%)
	^a – denotă număr mic de cazuri					

2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și statistice

Totalitatea metodelor de cercetare au inclus: metode clinice de cercetare, cercetări endoscopice, cercetări radiologice ale TGI cu substanță de contrast, ultrasonografia abdomenului, tomografia computerizată cu angiografie, cercetări histologice și imunohistochimice.

Metode clinice. Aprecierea clinică a materialului de studiu s-a efectuat în baza anamnesticii, studierea fișelor medicale a bolnavilor internați în staționar și a fișelor medicale a bolnavilor din ambulator, studierea protocoalelor intervențiilor chirurgicale, a fișelor de externare a pacienților din alte instituții medicale, a radiogramelor și de TC și a altor surse portabile de informație.

Toți pacienții au beneficiat de un set de investigații complexe. Examenul clinic și de laborator (analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, radiografia de ansamblu a toracelui) a fost efectuat de rutină.

Examenul endoscopic a fost efectuat cu aparatul Olympus GIF-H180 (Olympus, Germania) și Olympus GIF-H185 (Olympus, Germania) cu captarea imaginilor video și înregistrarea pe

suporturi portabile de informație în 61,6% (n=45) cazuri, dintre care în 87,2% (n=41) la pacienți cu localizarea TGIS în stomac și duoden.

Tabelul 2.6. Criteriile comune pentru efecte adverse v4.03 [252]

Efectul advers	Gradul de severitate				
	1	2	3	4	5
Anemie, (Hgb-g/L)	<LJN - 100	<100 - 80	<80	consecințe cu pericol pentru viață	deces
Neutropenie	<LJN- $1,5 \times 10^9$ /L	$1,5-1,0 \times 10^9$ /L	$1,0-0,5 \times 10^9$ /L	< $0,5 \times 10^9$ /L	–
Leziune eritematoasă	leziuni ”în țintă” ce acoperă <10% din SC	leziuni ”în țintă” între 10% și 30% din SC; sensibilitatea pielii;	leziuni ”în țintă” >30% din SC, asociate cu eroziuni bucale sau genitale;	leziuni ”în țintă” >30% din SC; dereglări hidrice; spitalizare TI.	deces
Edeme periorbitale	edem facial localizat	edem facial localizat moderat	edem facial sever	–	–
Edeme periferice	5-10% discrepanță între membre în volum sau circumferință;	>10-30% discrepanță între membre în volum sau circumferință;	>30% discrepanță între membre în volum; deviere de la conturul anatomic normal;	–	–
Diaree	creștere <4 scaune/zi peste valoarea obișnuită;	creștere de 4-6 scaune/zi peste valoarea obișnuită;	creștere de >7 scaune/zi peste valoarea obișnuită; incontinență; spitalizare;	consecințe ce pun viața în pericol; intervenție urgentă;	deces
Grețuri	pierderea poftei de mâncare, fără modificarea obiceiurilor alimentare	aport alimentar redus fără pierdere în greutate, deshidratare sau malnutriție	aport caloric/fluide inadecvat; instalarea tub de alimentare;	–	–
Legendă: Hgb—hemoglobină; LJN—limita de jos a normei; SC—suprafața corpului; TI—terapie intensivă;					

Ultrasonografia s-a efectuat cu aparatul Philips EnVisor HD7XE (Philips, Germania). La pacienții cu tumori GIST incluși în studiu examenul ecografic a caracterizat ecogenitatea formațiunilor tumorale și omogenitatea lor, precum și caracteristicile conturilor tumorilor.

Examenul radiologic s-a efectuat cu utilizarea complexului BACCARA 90/20 (DMS—APELEM, Franța), evaluându-se localizarea tumorilor, conturul formațiunilor și forma macroscopică de creștere a TGIS.

Tomografia computerizată spiralată multisectională a fost efectuată la o serie de aparate: ”Aquilion-64” (TOSHIBA, Japonia), ”Somatom Sensation-64” (SIEMENS, Germania), ”Somatom Emotions 16” (SIEMENS, Germania), BrightSpeed Elite (16 slices) (GE Healthcare, SUA), GE Optima™ CT660 128 Slices (GE Healthcare, SUA). La efectuarea TC cu contrast sau a angio-CT a fost injectată o venă periferică în bolus cu un volum între 50-100ml (Omnipaque 350, Iopamiro 370, Ultravist 370, Vizipaque 320). Imaginile obținute au fost supuse reconstrucției 3D.

Drept instrument de apreciere a eficacității target-terapiei aplicate la pacienții cu TGIS au fost utilizate criteriile elaborate de către echipa cercetătorilor Choi ș.a., adoptată pentru evaluarea caracteristicilor tomodensitometrice ale TGIS primare și metastatice după aplicarea tratamentului medicamentos (Tabelul 2.7) [143,157].

Tabel 2.7. Criteriile TC de evaluare a leziunilor tumorale după tratament medicamentos

Răspuns la tratament	Definiție
Răspuns complet (RC)	Dispariția tuturor leziunilor. Lipsa leziunilor noi.
Răspuns parțial (RP)	Reducerea dimensiunilor $\geq 10\%$ a sumei celor mai lungi diametre ale leziunilor țintă (conform RECIST) sau o scădere a densității tumorii țintă $\geq 15\%$, evaluate prin TC. Lipsa leziunilor noi. Lipsa progresării evidente a leziunilor ce nu pot fi măsurate.
Stabilizarea bolii (SB)	Nu îndeplinește criteriile pentru alte răspunsuri. Lipsa deteriorării manifestărilor clinice atribuite progresării tumorii
Progresarea bolii (PB)	Creșterea dimensiunilor tumorii cu $\geq 10\%$ și nu întrunește criteriile pentru RP a densității tumorii, evaluate prin TC. Depistarea leziunilor noi. Noduli intratumorali noi sau creșterea în dimensiuni a nodulilor intratumorali existenți.

Examenul histopatologic al specimenelor rezecate a fost efectuat în cadrul Laboratorului științific morfologie a tumorilor al IMSP Institutul Oncologic din Moldova. În scopul cercetărilor histopatologice, fragmentele de țesut au fost fixate în soluție de 10% formalină neutră tamponată, iar secțiunile transversale au fost colorate cu hematoxină și eozină.

Particularitățile morfologice ale tumorilor au fost evaluate în baza totalității caracteristicilor macro- și microscopice precum: dimensiunea, tipul histologic, gradul de diferențiere, celularitate, gradul de atipie celulară și nucleară, indicelui mitotic, prezența/absența zonelor de necroză tumorală, invazia capsulei tumorale și a țesuturilor adiacente, forma de creștere. La descrierea dimensiunii tumorii s-a ales dimensiunea maximă din 3 măsurate.

În cadrul examenului imunohistochimic caracteristicile tumorale au fost apreciate prin cercetarea expresiei markerilor *c-kit* (CD117) (anticorpi Polyclonal Rabbit Anti-Human, Dako®, Denmark) (diluția 1:400), CD34 (anticorpi Monoclonal Mouse Anti-Human, Class II, Clone QBE10, Dako®, Denmark), numărului de mitoze în 50 CIR, a indicelui Ki-67 (Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone MIB-1, Dako®, Denmark) (supraexpresia fiind definită ca >10% de colorare a nucleului). Pentru efectuarea diagnosticului diferențial a fost studiată, de asemenea, reacția celulelor tumorale cu markerii: enolaza neuron specifică (NSE – *engl. "neuronal specific enolaza"*) (anticorpi Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone BBS/NC/VI-H14, Dako®, Denmark), actina mușchilor netezi (SMA – *enlg. "smooth muscle actin"*) (anticorpi Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone 1A4, Dako®, Denmark), vimentina (anticorpi Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone V9, Dako®, Denmark), desmina (anticorpi Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone D33, Dako®, Denmark) și proteina S-100 (anticorpi Polyclonal Rabbit Anti-Human, Dako®, Denmark). Pentru demascare a fost utilizată încălzirea lamelelor cu secțiuni în tamponul Tris pe baia cu apă (97°C, expoziția 40 minute). Peroxidaza endogenă a fost blocată prin incubarea secțiunilor cu peroxid de hidrogen 3% (15 minute). Vizualizarea reacțiilor a fost efectuată cu utilizarea setului de reactive Envision FLEX, high pH (Dako®, Denmark) și a microscopului Nikon Eclipse Ni-U CFI60 Infinity Optical System (Nikon®, Japonia) dotat cu controler al camerei digitale DS-L3 (Nikon®, Japonia). Cercetarea statistică a rezultatelor a fost efectuată cu utilizarea Fisher exact test. A fost calculată media aritmetică (M) și eroarea mediei aritmetice (m). Pentru testarea normalității distribuției datelor cantitative s-a utilizat testul Kolmogorov-Smirnov. Datele simetrice au fost comparate utilizând unpaired *t* test. Pentru aprecierea semnificației statistice a datelor asimetrice a fost utilizat testul Mann Whitney. Rezultatele au fost considerate statistic veridice pentru $p < 0,05$. Prognozarea

supraviețuirii și dezvoltării complicațiilor a fost calculată prin metoda Kaplan-Meier, utilizând testul log-rank și Hazard Plots.

Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul IBM/PC, utilizând softurile de prelucrare statistică "Statistical Package for the Social Sciences" SPSS 17 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și "GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. Grupul de studiu cuprinde un număr suficient și reprezentativ de pacienți cu TGIS cu diferite localizări, calculat conform formulei pentru studii descriptive.
2. Este prezentată caracteristica generală a pacienților cu TGIS din grupul de studiu, prezentat complexul simptomatologic și descrierea generală a opțiunilor terapeutice.
3. Pentru confirmarea diagnosticului au fost utilizate metode contemporane de laborator și imagistice și au fost utilizate sisteme de scoruri pentru aprecierea riscului de recidivă/metastazare, precum și pentru pronosticarea morbidității și evoluției bolii.
4. Cercetarea statistică a fost efectuată utilizând metode matematice moderne și a softului general-acceptat de prelucrare statistică "Statistical Package for the Social Sciences" SPSS 17 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și "GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ALE TUMORILOR GASTROINTESTINALE STROMALE

3.1. Manifestările clinice ale tumorilor gastrointestinale stromale

În ultimii aproximativ 20 ani s-a considerat că cele mai multe tumori mezenchimale își au originea în straturile musculaturii netede, fiind numite "leiomiome" și "leiomiosarcome". Doar recent, prin intermediul cercetărilor ultrastructurale și imunohistochimice, s-a precizat faptul că toate aceste neoplazii constituie o entitate nozologică bine definită, denumită TGIS [19]. La moment, stabilirea diagnosticului preoperator este un subiect controversat din cauza incidenței rare a acestei patologii, a unui tablou clinic nespecific, a riscului crescut de hemoragie sau fragmentare la biopsia tumorii și a unor caracteristici imagistice nespecifice [7, 24, 35, 70, 75, 86, 218].

Manifestările clinice ale TGIS depind de localizarea tumorii primare, gradul de malignitate și dimensiunile tumorii [4, 46, 107]. În fazele incipiente ale bolii, simptomele TGIS sunt nespecifice și apar în funcție de creșterea în dimensiuni a tumorii [24, 85]. De menționat este faptul că TGIS cu un parcurs clinic "asimptomatic" sunt depistate ocazional în cadrul investigațiilor imagistice, endoscopice sau în timpul intervențiilor chirurgicale efectuate pentru alte patologii [24].

Tabelul 3.1. 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%

Așadar, conform tabelului 3.1, 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 $6,8 \pm 0,9$ kg (de la 4 până la 15) într-o perioadă medie de $2,5 \pm 0,4$ luni (de la 1 până la 5 luni). TGIS depistate incidental au prezentat o pondere de 20,5% (n=15).

Cele mai frecvente complicații survenite la pacienții cu TGIS au fost hemoragia digestivă intraluminală sau intraabdominală înregistrată în 17 cazuri (70,8%) ($p < 0,0001$) (Tabelul 3.2), perforația unui organ cavităar – în 4 (16,7%) cazuri și tulburări de tranzit intestinal, manifestate prin ocluzie intestinală – în 3 cazuri (12,5%). Din totalul de 73 de pacienți la care s-au depistat TGIS – în 8 (11%) cazuri complicația înregistrată ca prima manifestare a TGIS a servit drept indicație pentru intervenție chirurgicală în mod urgent.

Tabelul 3.2. Frecvența complicațiilor în TGIS primare

Tip complicație	n	%
Hemoragie gastro-intestinală intraluminală/intraabdominală	17	70,8%
Perforație	4	16,7%
Ocluzie intestinală a intestinului subțire	3	12,5%
Total	24	100%

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 acest context se impune un diagnostic diferențial preoperator riguros cu alte neoplazii benigne ale TGI și o vigență oncologică sporită a medicului la orice etapă de asistență medicală.

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. Având în vedere incidența rară a asocierii TGIS cu alte nozologii, prezentăm următorul caz clinic:

Caz clinic: Pacientul M.I., 65 ani, f/o nr. 10687, a fost spitalizat în secția Gastrologie a IMSP IOM la 27.05.2014. Pacientul relatează un anamnezic cu dureri abdominale în regiunea epigastrului de circa 6 luni și un episod de hemoragie digestivă superioară tratată conservativ în staționarul de chirurgie. Cu aproximativ 2 săptămâni în urmă sindromul algic în regiunea epigastrului a revenit și a căpătat un caracter permanent. Din anamneza vieții, pacientul relatează debutul dezvoltării formațiunilor papilomatoase de diverse dimensiuni (0,5-3 cm) pe toată suprafața corpului (neurofibroame) în urmă cu circa 25 de ani. La momentul spitalizării examenul obiectiv a evidențiat, în afara numeroaselor neurofibroame cutanate și a câtorva macule hiperpigmentate caracteristice (*"café-au-lait"*) (Figura 3.1a,b), dureri de intensitate moderată în etajul superior al abdomenului și o astenie fizică generală, însoțită de fatigabilitate. Testele de laborator de rutină au indicat un indice de hemoglobină – Hb—117g/l și o concentrație serică a markerilor tumorali în limitele normei.

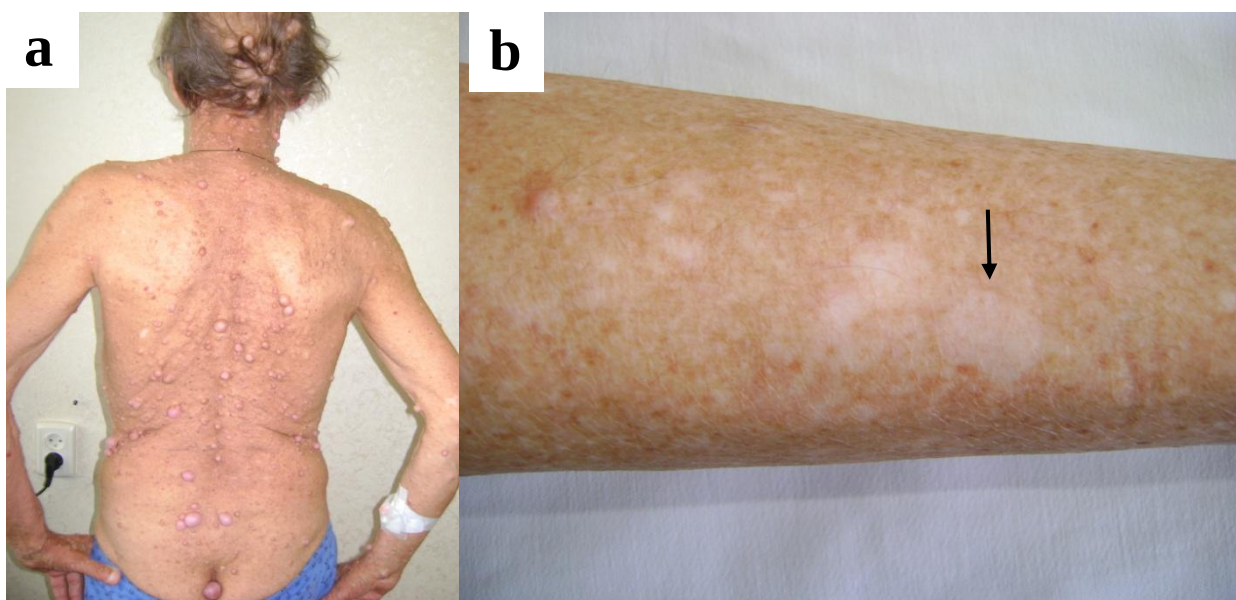


Fig 3.1. Papiloame (a) și macule hiperpigmentate (*"café-au-lait"*) (b) caracteristice pentru NF1 (boala von Recklinghausen).

La examenul prin VFEGDS+biopsie s-a depistat o formațiune tumorală endoluminală în regiunea cardială a stomacului, necomplicată. Examenul prin TC (Figura 3.2a) cu contrastare a evidențiat o formațiune tumorală în cavitatea stomacului, cu contururi neregulate, boselate, de dimensiuni 7,8x5,2 cm, ce capta heterogen substanța de contrast. S-a presupus diagnosticul preoperator de tumoră mezenchimală gastrică, asociată cu neurofibromatoza tip 1 și pacientul a

fost programat pentru intervenție chirurgicală. După reechilibrare hidroelectrolitică, sub protecția anesteziei generale, s-a intervenit chirurgical prin laparotomie superioară medio-mediană. Intraoperator, în regiunea proximală gastrică, palpator s-a depistat o tumoră endoluminală, dură la palpare, multinodulară, dimensiuni 10x8cm, ce nu implica seroasa gastrică. Ganglioni limfatici măriți în dimensiuni, leziuni metastatice ale ficatului sau peritoneului nu au fost depistate. S-a efectuat rezecție gastrică polară superioară cu refacerea continuității digestive prin anastomoză esofago-gastrică termino-laterală. Rezecția a fost apreciată R₀ deoarece în timpul operației a fost păstrată integritatea capsulei tumorale, iar marginile de siguranță oncologică ale rezecției au fost respectate (Figura 3.2b).

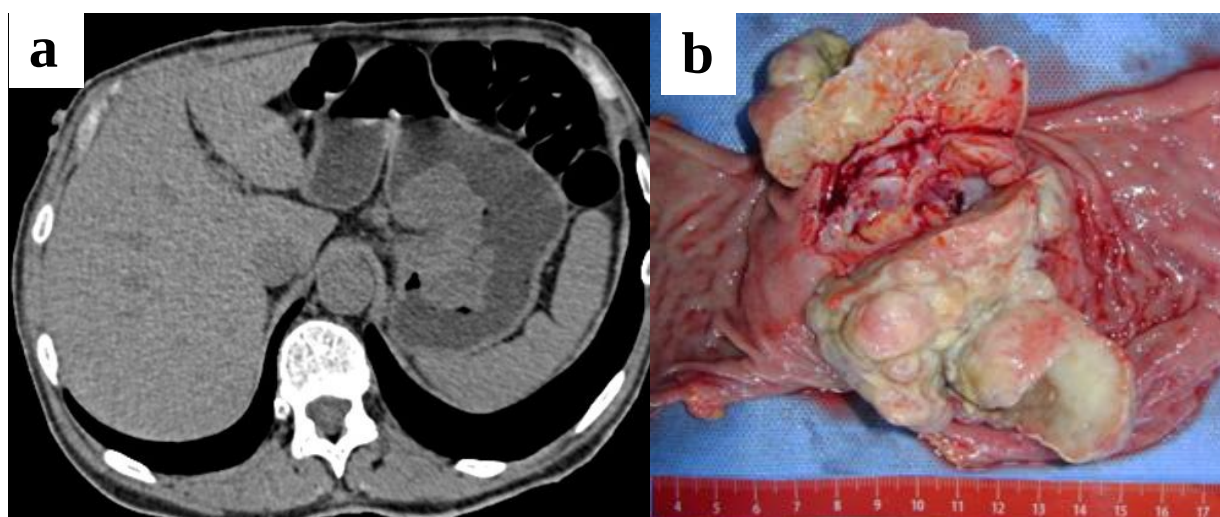


Fig. 3.2. (a) Imagine TC a unei formațiuni tumorale în lumenul gastric cu contururi neregulate, boselate; (b) Piesă operatorie a stomacului rezecat cu tumora TGIS.

Examenul histopatologic al piesei postoperatorii a confirmat prezența unei tumori intraluminală gastrice de 8,5x8,0 cm diametru, cu zone de necroză și hemoragie intratumorală. Examenul microscopic a depistat prezența celulelor de tip epitelioidocelular (Figura 3.3a), cu arii de polimorfism celular și nuclear, cu necroză masivă și hemoragii. Numărul de mitoze a constituit 67/50 CIR. Imunohistochemic celulele tumorale au exprimat pozitiv markerii *c-Kit*(CD117) (Figura 3.3b) și proteina S-100 și negative la CD34, actina mușchilor netezi, pancitokeratină și enolaza neuron specifică, stabilindu-se diagnosticul de TGIS a stomacului. Examenul histopatologic și imunohistochemic al unei formațiuni papilomatoase cutanate a exprimat pozitivitate pentru proteina S-100 și enolaza neuron specifică, ceea ce a confirmat asocierea diagnosticului de neurofibromatoză tip 1 (boala von Recklinghausen).

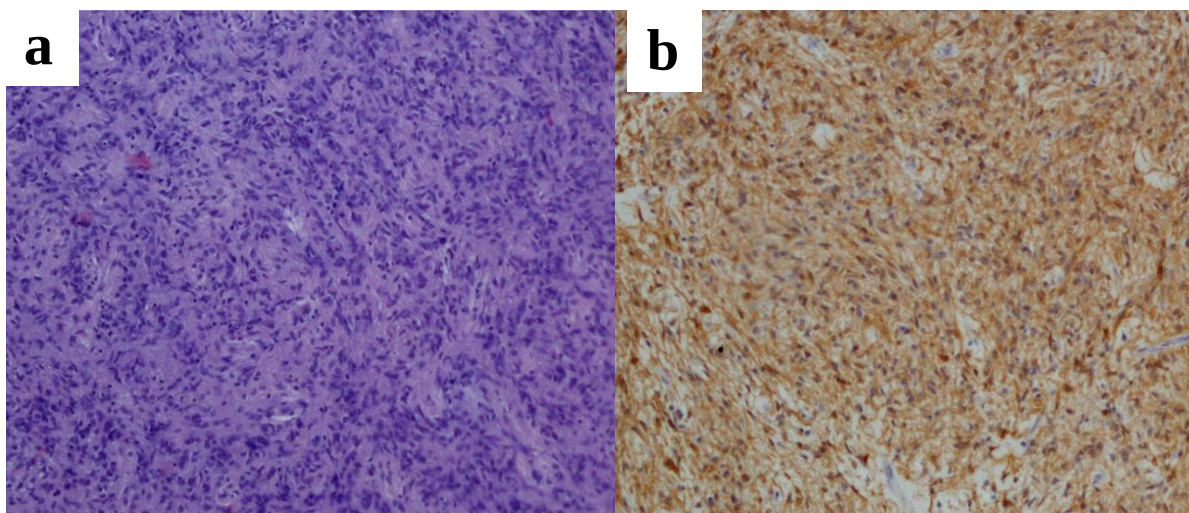


Fig. 3.3. (a) Aspect microscopic al TGIS de tip epitelioid de structură histologică. *Colorație H&E, (X100)*; (b) Expresie pozitivă a markerului *c-Kit*(CD117). *(X100)*.

Evoluția postoperatorie a fost fără complicații și la a 10-a zi pacientul a fost externat la domiciliu. Prin utilizarea criteriilor histologice de stratificare a riscului de progresare a bolii conform clasificării Miettinen ș.a. [2], tumora a fost apreciată drept TGIS gastrică cu grad înalt al riscului de recidivă tumorală (55%) și pacientul a fost inclus în programul european Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) (Programul internațional Glivec® de asistență a pacienților) al Novartis Pharma AG, cu administrarea postoperatorie a imatinib mesilat. Însă la 9 luni de la tratamentul chirurgical a fost diagnosticată recidiva TGIS în spațiul retroperitoneal, iar la momentul finalizării studiului de față, pacientul a fost programat pentru tratament chirurgical repetat.

TGIS asociate cu NF1 prezintă particularități caracteristice în comparație cu TGIS sporadice:

- a) Localizarea tumorilor stromale în stomac este mai puțin caracteristică pentru TGIS asociate cu NF1, mai frecvent fiind depistate în duoden și jejun/ileon;
- b) Apariția TGIS multiple este frecventă la pacienții cu NF1 și se întâlnește foarte rar printre pacienții cu TGIS sporadice;
- c) Majoritatea TGIS la pacienții cu NF1 au dimensiuni relativ mici, activitate mitotică redusă și un pronostic favorabil, fără dezvoltarea recurențelor sau metastazelor în decursul urmăririi pe termen lung. În aceeași ordine de idei, localizarea duodenală

se prezintă cu tumori mai agresive, cu dimensiuni mai mari și rată a mitozelor crescută.

- d) Mutațiile KIT și PDGFRA la pacienții cu TGIS asociate cu NF1 nu sunt depistate, iar oncogeneza tumorii stromale în cadrul bolii von Recklinghausen nu este clară.

În contextul celor expuse, TGIS, diagnosticate la pacienți cu NF1, necesită a fi incluse în diagnosticul diferențial al tumorilor tubului digestiv, iar acești pacienți necesită o urmărire în dinamică cu mare atenție.

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

Diagnosticul imagistic este o etapă importantă în stabilirea diagnosticului de tumoră gastrointestinală stromală. Aspectele imagistice și clinicopatologice ale TGIS gastrice și ale intestinului subțire au fost revizuite pe larg în literatura de specialitate [7, 78, 116], însă corelația lor este contradictorie și nu a fost elaborat, încă, un ghid unic standardizat. În această cercetare ne propunem să studiem unele aspecte de diagnostic imagistic al TGIS și să elucidăm relațiile dintre parametrii investigați.

Ecografia abdominală este cea mai accesibilă și rapidă metodă de investigație. În studiul prezent, ecografia abdominală a fost efectuată la 50 (68,5%) de pacienți. Cu localizare gastrică au fost înregistrați 29 (58%) de pacienți, cu localizare în duoden – 5 (10%), iar în intestinul subțire – 16 (32%). În cazurile simptomatice (masă palpabilă, fenomene subocluzive) USG este prima investigație utilizată. Majoritatea TGIS depistate incidental sunt identificate anume prin ecografie transabdominală [24]. În cercetarea noastră, din totalul de 15 cazuri depistate incidental, prin USG tumora mezenchimală a fost suspectată în 9 (60%) cazuri.

La pacienții cu TGIS incluși în studiu examenul ecografic a pus în evidență formațiuni intraabdominale hipoecogene și neomogene, adiacente peretelui organelor tractului gastrointestinal (mai ales ale stomacului și intestinului subțire) (figura 3.4a). Conturul formațiunilor a fost circumscris pereților organelor TGI cu compresarea formațiunilor adiacente, cu o ecostructură heterogenă sau complexă și calcificări ocazionale [121, 122]. Unele formațiuni au prezentat cavități intratumorale hipo-anecogene (unicamerale sau multicamerale), datorate necrozei și lichefierii centrale, cu aspect pseudochistic (figura 3.4b).

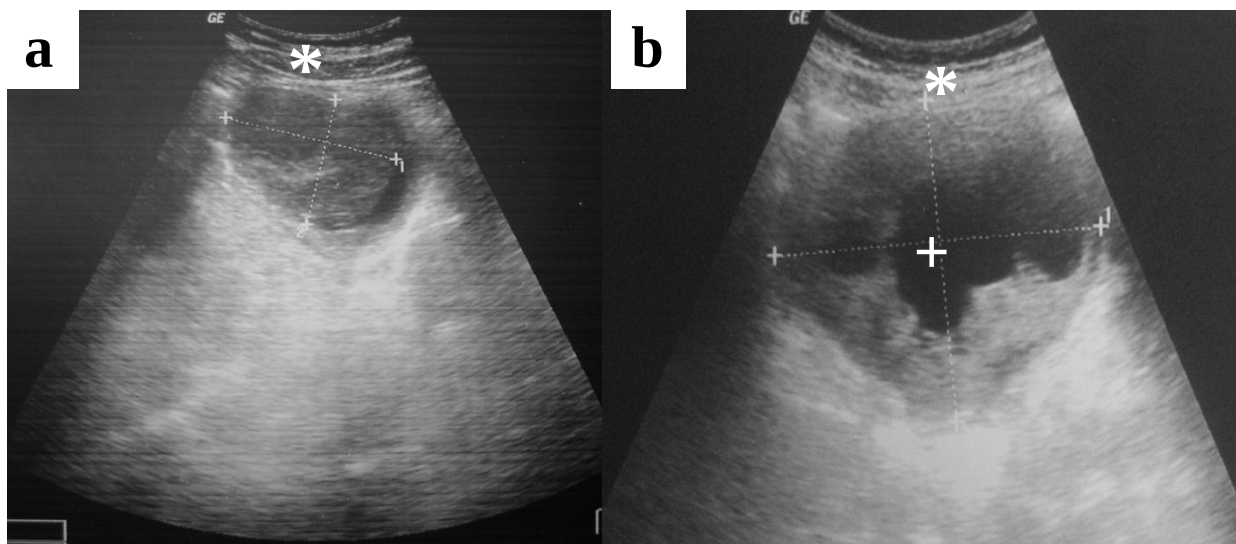


Fig. 3.4. Formațiuni tumorale hipoeecogene cu contur neomogen, circumscris peretelui stomacului (*), interpretate drept tumori mezenchimale (TGIS); a – formațiune tumorală cu incluziuni solide; b – formațiune tumorală cu aspect pseudochistic central (+).

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 10 (20%) cazuri nu a fost posibilă aprecierea implicării peretelui organelor TGI în procesul neoplazic. În studiul de față, în 12 (24%) cazuri tumorile au posedat caracteristici omogene hipoeecogene. În restul 38 (76%) de cazuri structura tumorii a fost neomogena hipoeecogenă cu incluziuni anecogene sau heterogene din contul: zonelor centrale de necroză, sectoarelor difuze de degenerare sau aspectului pseudochistic cu incluziuni solide și septuri. Heterogenitatea ecografică a acestor neoplazii a fost determinată în funcție de dimensiunea tumorii și activitatea mitotică. Tumorile heterogene au avut dimensiuni semnificativ mai mari ($p=0,03$) și activitate mitotică mai înaltă ($p=0,05$).

Utilizarea USG în identificarea TGIS depinde, în primul rând, de dimensiunea tumorii [122]. Un studiu recent a efectuat o analiză a diferitor parametri a pacienților cu TGIS și a demonstrat că unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru determinarea potențialului malign al TGIS este dimensiunea tumorii [121].

Cu scop de a testa această ipoteză am efectuat analiza comparativă a dimensiunilor TGIS stabilite ecografic cu dimensiunile evaluate prin tomografie computerizată și intraoperator. Astfel, dimensiunea maximă a tumorii stabilită ecografic a constituit în medie $8,8 \pm 0,9$ cm (95% CI: 7,05-

10,60), dimensiunea maximă la examenul tomografic a fost în medie de $11,1 \pm 1,1$ cm (95% CI: 8,87-13,37), iar dimensiunea maximă evaluată intraoperator – $10,3 \pm 1,1$ cm (95% CI: 8,12-12,48). Analiza statistică comparativă a acestor date nu a scos în evidență o diferență semnificativă ($p=0,2725$) (conform testului ANOVA), demonstrând astfel utilitatea și acuratețea acestor măsurări (Figura 3.5).

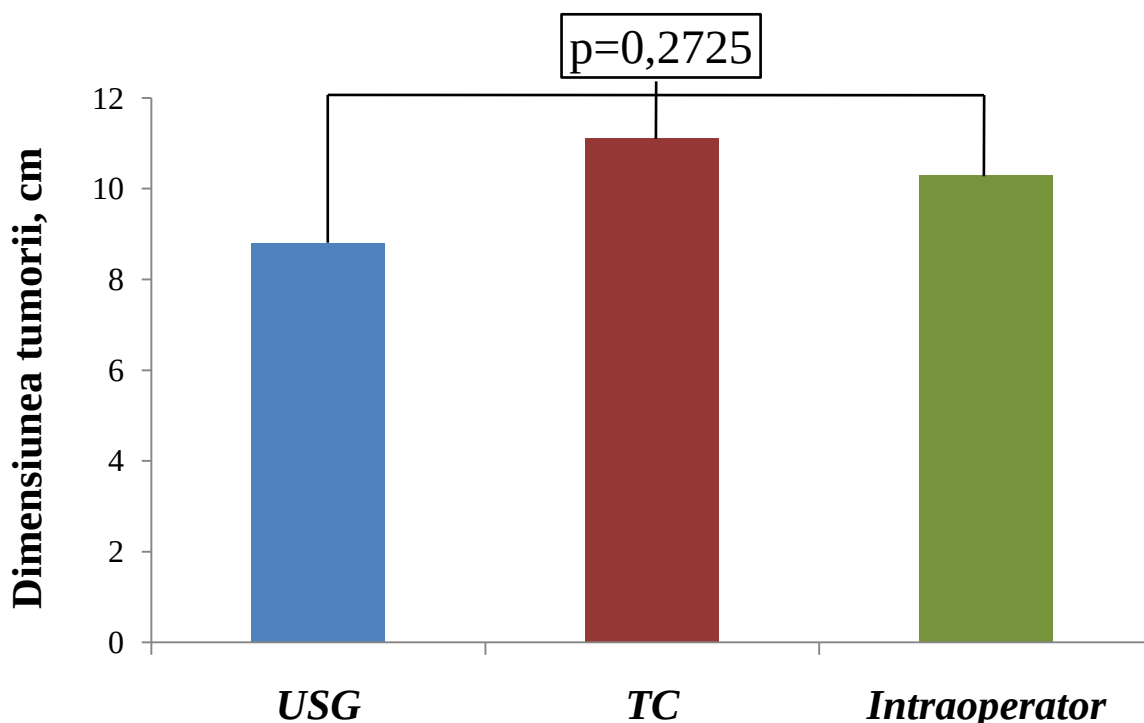


Fig. 3.5. Analiza comparativă a dimensiunilor maxime ale tumorii stabilite ecografic, tomografic și intraoperator.

Metastazele hepatice în TGIS posedă un aspect neomogen hipoecon, în cazul leziunilor de dimensiuni mari, sau modificări în focar cu contururi clare, din contul grosimii neuniforme a pseudocapsulei la periferia tumorii, în cazul leziunilor de dimensiuni mici [124, 125]. În studiul nostru prin ecografie transabdominală metastaze hepatice au fost depistate în 11 cazuri (22%) (Figura 3.6).

Investigațiile radiografice cu/fără substanță de contrast pot furniza informații prețioase despre localizarea TGIS [219]. Conform datelor literaturii de specialitate, TGIS primare posedă semiologie radiologică și endoscopică similară, independent de localizarea în TGI [220].

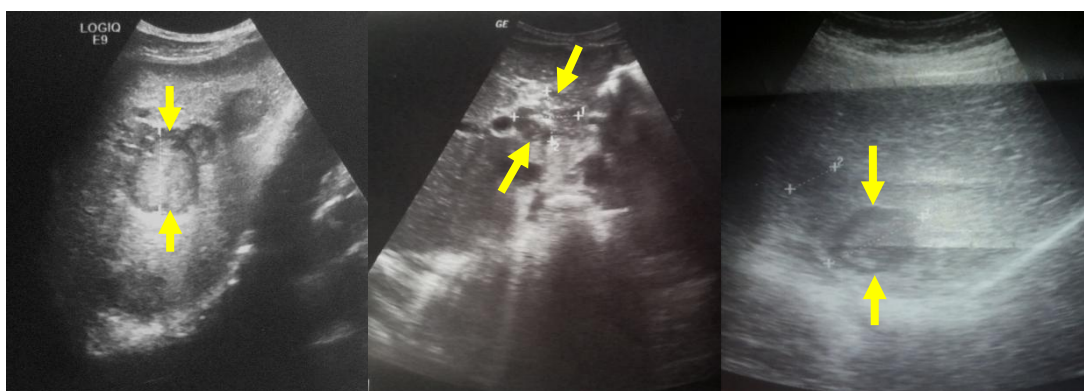


Fig. 3.6. Metastaze hepatice în TGIS cu aspect neomogen hipoecogen (a,b,c).

În acest context, am considerat că este oportun să examinăm și să clasificăm simptomatologia radiologică și endoscopică a TGIS, indiferent de localizarea tumorii primare.

În cadrul studiului au fost cercetate rezultatele a 30 (41,1%) de investigații radiologice cu/fără substanță de contrast din totalul de 73 cazuri de TGIS cu diferite localizări. Analiza materialului de studiu a permis precizarea faptului că semiologia radiologică a TGIS depinde, în primul rând, de forma macroscopică de creștere. Astfel, rezultatele investigațiilor radiologice au fost grupate conform formei macroscopice de creștere a tumorii: forma endoluminală, forma exoluminală și forma mixtă de creștere.

Forma endoluminală de creștere: înregistrată în 6 (20%) cazuri (din 30) (Figura 3.7a,b).

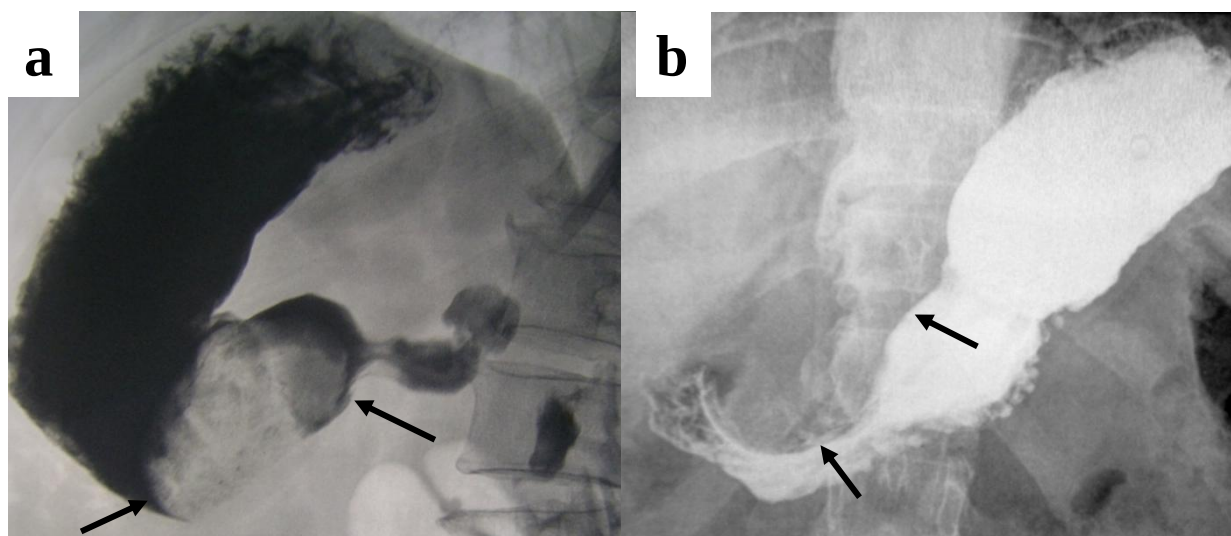


Figura 3.7. Imagini ale radiografiilor cu substanță de contrast ale TGIS gastrice de formă sferică; semnul "inelului" (a) și semnul "unghiului obtuz" (b).

În toate cazurile (n=6) tumora a prezentat un defect local, solitar de umplere adiacent peretelui gastric ($p<0,001$), cu formă variată în funcție de dimensiunile tumorii. În 5 (83,3%) cazuri defectul de umplere a avut formă sferică cu contur regulat. Depistarea semnelor radiologice „unghi obtuz”, format între baza defectului de umplere și peretele organului cavităar investigat, și semnul „inelului”, care reprezintă răspândirea substanței de contrast în jurul bazei defectului de umplere, au fost depistate în 2 cazuri (33,3%).

Forma mixtă de creștere a fost depistată în 17 (56,7%) cazuri. În majoritatea cazurilor aceste tumori au fost diagnosticate sub formă de ”defecte de umplere” (n=14; 82,4%), asociate cu deformarea peretelui organului cavităar de fenomenele de compresie a elementului exoluminal al tumorii (n=8; 47,1%) (Figura 3.8). Trebuie menționat faptul că severitatea manifestării acestui simptom depinde de dimensiunea elementului exoluminal al TGIS.

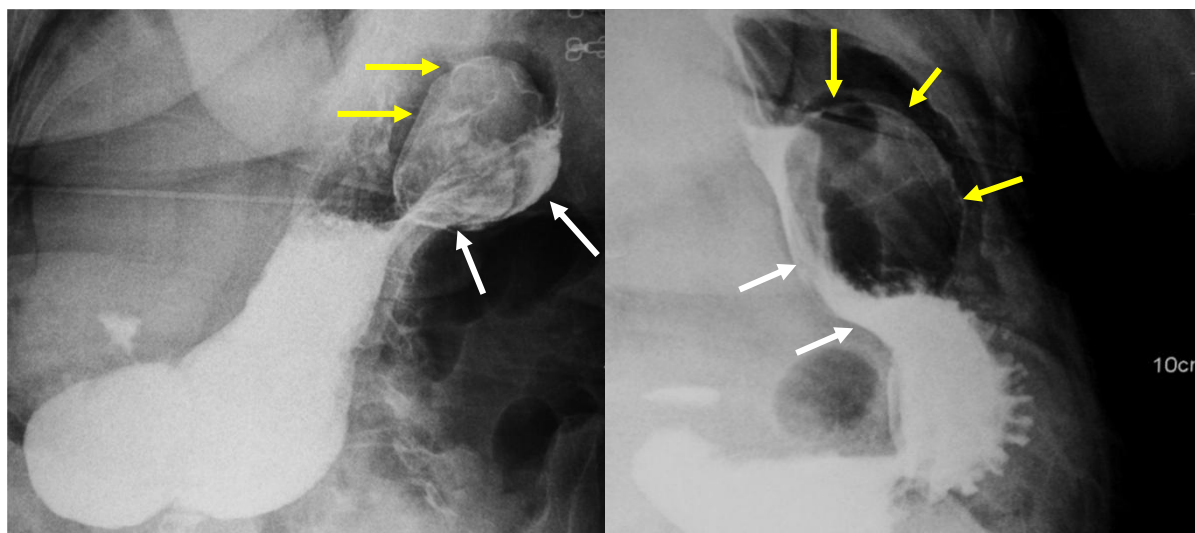


Fig. 3.8. Imagini ale radiogramelor cu substanță de contrast ale TGIS gastrice de formă sferică; asocierea semnelui ”defectului de umplere” (săgeți galbene) și semnelui deformării peretelui organului cavităar (săgeți albe).

Forma exoluminală de creștere a fost înregistrată în 7 (23,3%) cazuri. Deformarea peretelui organului cavităar, condiționată de fenomene de compresie (Figura 3.9a), reprezintă o particularitate radiografică caracteristică a tumorii cu creștere exoluminală, care a fost detectată în cercetare în 6 cazuri (85,7%) ($p<0,001$). Formarea fistulelor și a cavităților în cercetare au fost constatate în 5 (16,7%) cazuri, independent de forma de creștere a tumorii. Aceste semne se vizualizează radiologic

după pătrunderea substanței de contrast în cavitatea de necroliză a tumorii. Uneori substanța de contrast poate trece în afara limitelor lumenului organului examinat (Figura 3.9b).

În studiul nostru nu am înregistrat semne de complicații gastro-intestinale, la examenul radiologic baritat, precum stenoza tubului digestiv, semne de obstrucție sau perforația unui organ.

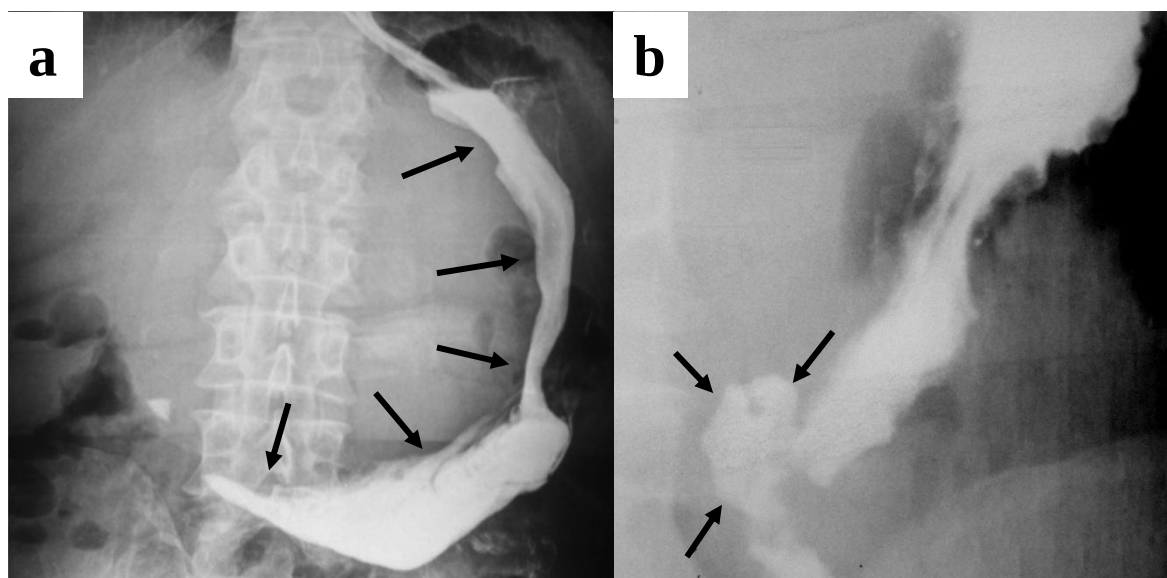


Fig. 3.9. Imagine radiografică a TGIS gastrice gigante care dislocă cadrul gastric și compresează peretele stomacului (a) și a TGIS a duodenului ce comunică prin fistulă cu lumenul duodenal (b).

Cea mai frecventă investigație efectuată la pacienții cu TGIS din lotul de studiu cu localizare la nivelul stomacului și duodenului, ca urmare a sângerărilor gastrointestinale, a durerilor abdominale sau a simptomelor obstructive gastro-intestinale a fost endoscopia digestivă. Tumorile de dimensiuni până la 5 cm, situate în stratul submucos, au fost vizualizate drept formațiuni semisferice, proeminente în lumenul organului, cu mucoasa tumorii intactă. În cazul tumorilor de dimensiuni mari, cu invazie în stratul submucos și mucos al peretelui organului cavităar, pot fi vizualizate defecte ulcerative profunde cu margini excavate. La fel, metoda endoscopică este utilizată în scopul obținerii materialului biptic pentru efectuarea examenului histopatologic.

În această cercetare examenul endoscopic s-a efectuat la 50 de pacienți (68,5%) din 73 cu TGIS ale stomacului și duodenului, completat cu biopsie în 36 de cazuri (72%). Tabloul endoscopic macroscopic al TGIS este în mare măsură determinat de forma macroscopică de creștere.

Forma endoluminală de creștere a fost înregistrată în 8 (16%) cazuri (din 50). În 87,5% din cazuri această formă de creștere este reprezentată de o tumora a submucoasei și în mai mult de

jumătate din cazuri a fost prezentată de un singur nodul de formă semisferică. În majoritatea cazurilor tumora a fost atașată de peretele gastric prin bază lată de implantare și dispunea de margini bine delimitate (Figura 3.10a).

Hiperemie locală, mucoasă gastrică fragilă și hemoragie de contact a mucoasei deasupra tumorii s-a înregistrat în 5 (62,5%) cazuri. Ulcerații, în această formă de creștere, au fost observate în 6 (75%) cazuri, dintre care 36,4% dintre pacienți au avut un singur ulcer cu localizare pe apexul tumorii (Figura 3.10b).

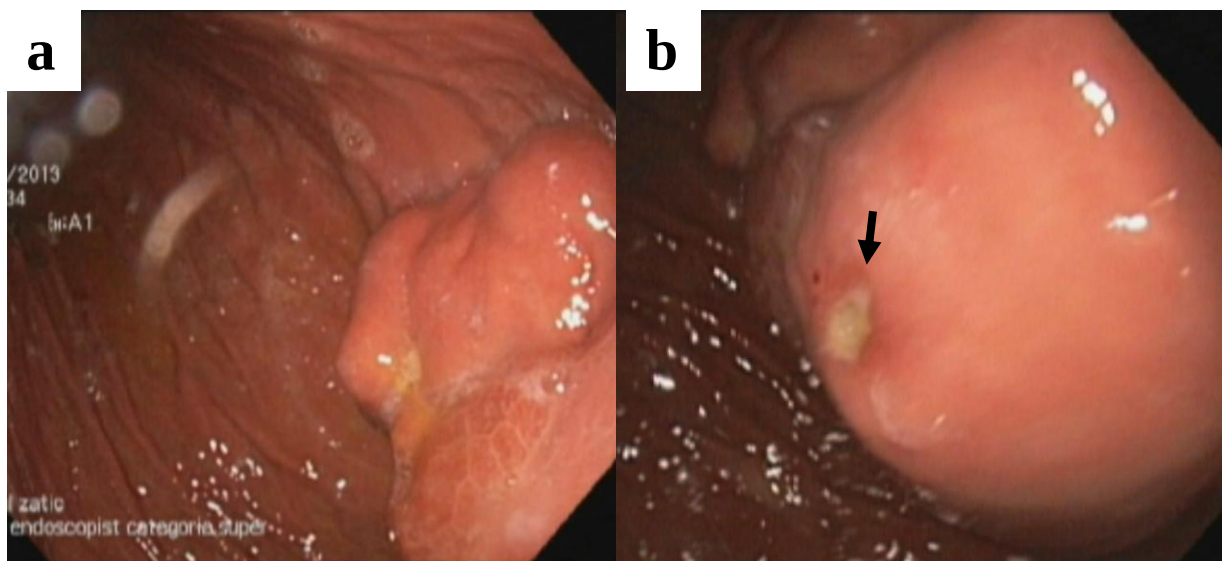


Figura 3.10. a – Imagine endoscopică a TGIS gastrice endoluminale cu bază lată de implantare; b – Imagine endoscopică a ulcerației cu margini excavate și depuneri de fibrină, localizată pe vârful TGIS gastrice endoluminale.

Elasticitatea pereților gastrici a fost păstrată în majoritatea cazurilor. La palparea instrumentală tumora a demonstrat o consistență dur-elastică în 6 (75%) cazuri, iar în 50% din cazuri a fost imobilă.

Forma mixtă de creștere a fost determinată în 24 (48%) de cazuri. Tabloul macroscopic al acestei forme a fost reprezentat de o formațiune submucoasă în 11 (45,8%) cazuri, dar în același timp asocierea semnelor de compresie a peretelui organului cavitărilor și o formațiune submucoasă a fost depistată în 3 (12,5%) cazuri (Figura 3.11a). În această cercetare, în 75% din cazuri tumorile au înregistrat dimensiuni mari, iar elementul submucos al tumorii a fost localizat, bine delimitat, de formă sferică, cu suprafața rugoasă (Figura 3.11b). În această formă de creștere ulcerații ale mucoasei au fost observate cel mai frecvent – în 14 (58,3%) cazuri.

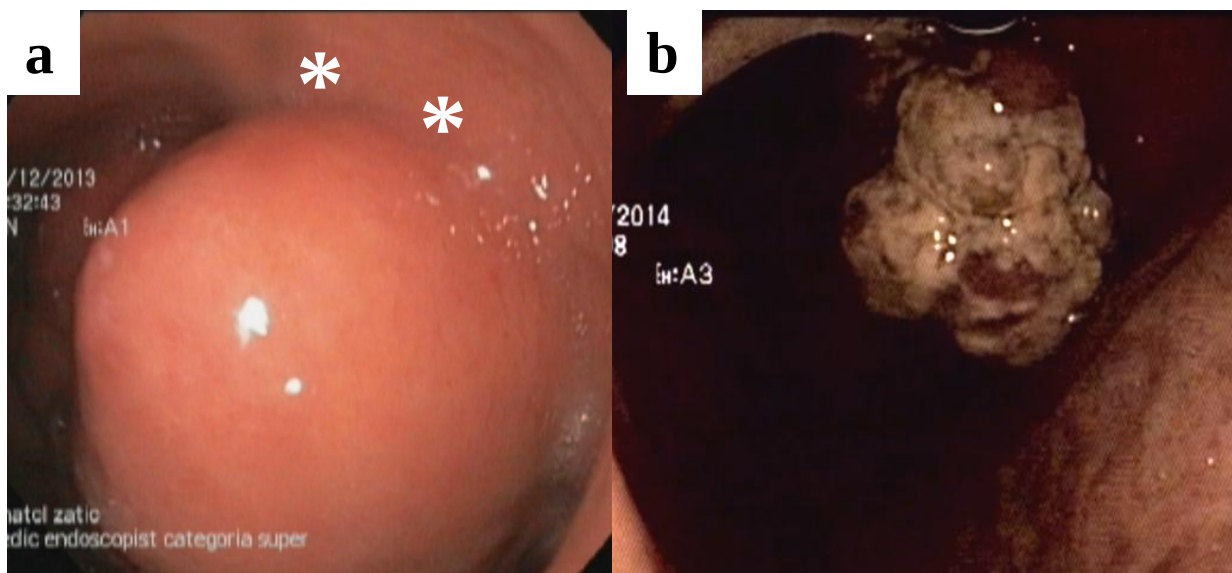


Figura 3.11. a – Imagine endoscopică a TGIS gastrice cu formă mixtă de creștere: formațiunea submucoasă de formă sferică și, adiacent, semne de compresie externă a peretelui gastric (*); b – Imagine endoscopică a TGIS gastrice cu formă mixtă de creștere. Formațiunea prezintă formă sferică, cu suprafața rugoasă.

Forma exoluminală de creștere a fost înregistrată în 18 (36%) cazuri. Principala manifestare endoscopică a acestor tumori a fost deformarea lumenului organului cavitărilor prin fenomene de compresie asupra pereților – în 11 (61,1%) cazuri. În același timp au fost înregistrate modificări neînsemnate ale mucoasei supraincizate tumorii, la majoritatea pacienților sub formă de nivelare sau absența pliurilor. Într-un singur caz (5,6%) a fost determinată asocierea fenomenelor de compresie a peretelui gastric cu ulcerarea mucoasei, interpretată drept invazie în perete a unei tumori extraorganice.

TC este cea mai importantă cercetare imagistică care poate detecta și caracteriza TGIS, odată ce furnizează informații despre dimensiunea tumorii, caracterul anatomic de creștere, dovezi ale necrozei intratumorale, invazia organelor adiacente și metastazare, în același timp oferind posibilitatea monitorizării tratamentului și evaluării progresării neoplaziei [7, 221]. TC a fost stabilită drept tehnică imagistică standard în examenul preoperator al TGIS [222]. Până în prezent se pune problema asocierii parametrilor TC cu potențialul malign al tumorii, aceste rezultate fiind contradictorii în diverse studii și neexistând un consens unanim acceptat [7, 78, 221, 223–226].

În studiul lui Tateishi și colaboratorii cea mai importantă caracteristică tomografică raportată care poate prognoza potențialul malign înalt al unei TGIS a fost un epicentru extrinsec și un contur

neregulat [221]. Recent, Miettinen și colaboratorii au propus 3 parametri pentru aprecierea gradului de malignitate al TGIS – localizarea anatomică, dimensiunea tumorii (diametrul maxim în centimetri) și rata mitozelor [225], iar Kim și colaboratorii au evaluat corelațiile între acești parametri și caracteristicile tomografice ale TGIS [224]. Cercetătorii au concluzionat că unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru prognozarea potențialului malign al TGIS este dimensiunea tumorii. La fel au stabilit și echipa de cercetători conduși de Ulasan care au raportat că parametrii depistați cel mai frecvent în tumorile TGIS cu rata înaltă a mitozelor au fost dimensiunea tumorii >5cm, priza heterogenă de substanță de contrast, localizarea tumorii, metastazarea și componentul necrotic intratumoral [124]. În cadrul prezentei cercetări, ne-am propus să investigăm corelația dintre caracteristicile tomografice ale TGIS și parametrii cei mai des invocați în cadrul studiilor precedente.

Astfel, în acest studiu, 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 pacienți, iar în intestinul subțire – 9 (28,1%). În regiunea distală gastrică s-au înregistrat 7 (30,4%) tumori, în regiunea corpului gastric – 9 (39,2%), iar în regiunea proximală – 7 (30,4%). Pentru intestinul subțire a fost caracteristică localizarea mai frecventă în jejun și ileon – $n=7$ (77,8%), decât în duoden – $n=2$, 22,2% ($p<0,05$), dar acest fapt se datorează frecvenței globale reduse a TGIS ale duodenului.

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 studiul nostru a fost calculată 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) (Figura 3.12). Aceste valori au prezentat diferențe statistice semnificative ($p=0,0023$). Așadar, se poate afirma că tumorile cu un indice înalt al mitozelor vor avea semnificativ mai des dimensiuni crescute.

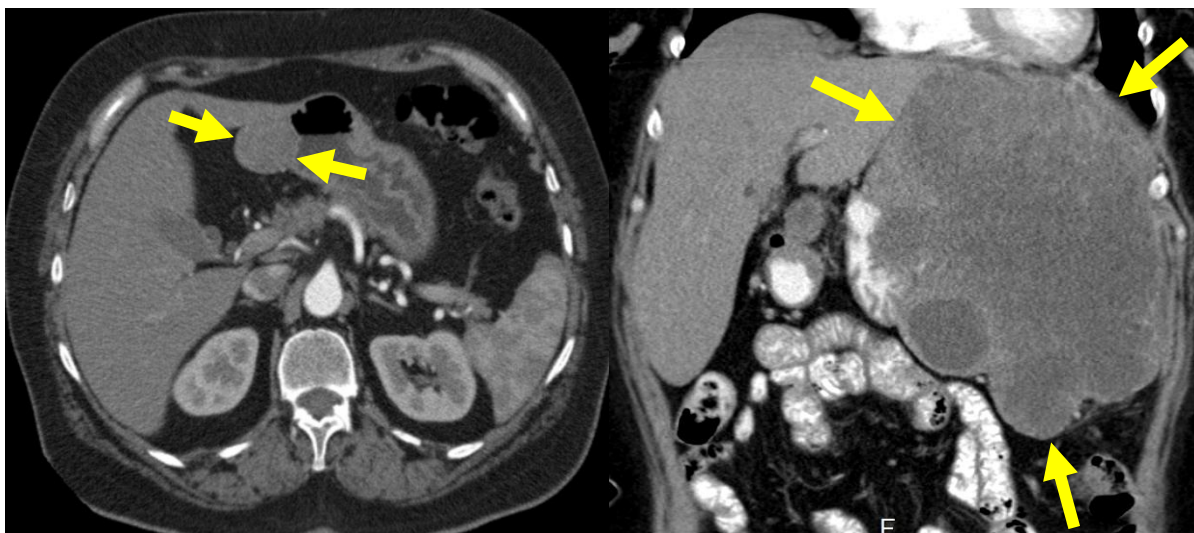


Fig. 3.12: Imagini TC ale variabilității dimensiunilor TGIS gastrice și ale intestinului subțire;

Caracterul de expansiune a tumorii în funcție de peretele organului cavitărilor este un alt parametru implicat în prognozarea malignității TGIS [7, 221, 225]. La pacienții din studiu au predominat tumori cu un caracter exofit de expansiune – în 16 cazuri din 32 (50%), urmate de tumori cu un caracter mixt de expansiune – $n=13$ (40,6%) și tumori cu un caracter endofit – $n=3$ (9,4%). Printre TGIS cu dimensiuni $>10\text{cm}$ ($n=16$) – în 11 (68,8%) cazuri tumorile au prezentat un caracter exofit de expansiune (Tabelul 3.3), în 5 (31,2%) – un caracter mixt, iar caracterul endofit nu a fost înregistrat.

Tabelul 3.3. Distribuția caracteristicilor tomografice ale TGIS în funcție de caracterul de expansiune și dimensiunea tumorii

Creștere Dimensiuni	Endofit, n (%)	Mixt, n (%)	Exofit, n (%)	Total, n (%)
$\leq 5\text{ cm}$	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0	7 (100%)
5—10 cm	2 (22,2%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	9 (100%)
$>10\text{cm}$	0	5 (31,2%)	11 (68,8%)	16 (100%)
Total, n	3 (9,4%)	13 (40,6%)	16 (50%)	32 (100%)

Pe de altă parte, printre tumorile $\leq 5\text{ cm}$ ($n=7$) – nu au fost înregistrate tumori cu caracter exofit de creștere, în 6 (85,7%) cazuri – tumorile au prezentat caracter mixt de expansiune și într-un caz (14,3%) – caracter endofit de creștere. 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 – cu cât este mai mare dimensiunea tumorii, cu atât tinde să posede un caracter exofit de creștere.

Caracteristicile morfometrice ale TGIS au fost apreciate conform criteriului de formă și contur. Astfel, tumorile cu morfologie sferică/ovală au constituit 7 (21,9%) cazuri și au fost depistate semnificativ mai rar decât tumorile cu morfologie neregulată – 25 (78,1%) cazuri ($p<0,0001$) (Figura 3.13a,b).

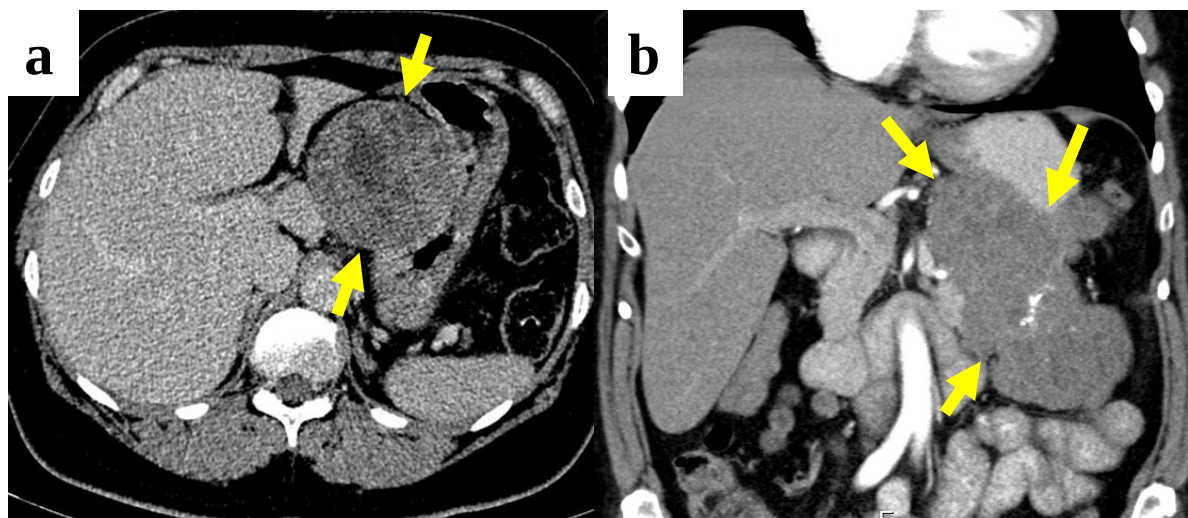


Fig. 3.13. Imagini tomografice ale TGIS gastrice de formă sferică (a) cu caracter exofit de creștere și formă neregulată (b).

În funcție de dimensiune, TGIS cu morfologie diversă au fost clasificate în 3 categorii și s-au depistat diferențe statistic semnificative pentru neoplaziile cu dimensiuni >10 cm – morfologie sferică/ovală – 1 (14,2%) vs. morfologie neregulată – 15 (60%) ($p<0,01$) (Tabelul 3.4).

Conturul tumorilor, apreciat tomografic, a fost înregistrat drept contur regulat semnificativ mai rar – în 7 (21,9%) cazuri, decât contur neregulat – în 25 (78,1%) ($p<0,0001$) (Figura 3.14a,b). Pentru tumorile cu contur regulat valoarea medie a diametrului maxim al tumorii a constituit $11,23 \pm 3,28$ cm (95% CI: 3,20—19,25), iar pentru tumorile cu contur neregulat – $11,09 \pm 1,12$ cm (95% CI: 8,77—13,40), neînregistrându-se diferențe semnificative între valorile medii ale dimensiunilor tumorilor în raport cu conturul acestora ($p>0,05$).

Tabelul 3.4. Distribuția caracterelor tomografice ale TGIS conform morfologiei și dimensiunii tumorii

Dimensiuni Morfologie	≤5 cm, n (%)	5—10 cm, n (%)	>10cm, n (%)	Total, n (%)
Sferic/oval	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,2%)	7 (100%)
Neregulat	4 (16%)	6 (24%)	15 (60%)	25 (100%)
Total	7 (21,9%)	9 (28,1%)	16 (50%)	32 (100%)

Componentul necrotic intratumoral, prezentat la TC prin zone hipodense centrale (HC), este un alt parametru care, corelat cu rata mitozelor și dimensiunile tumorilor, servește drept indicator al gradului de malignitate al TGIS și ulterior al pronosticului [124].

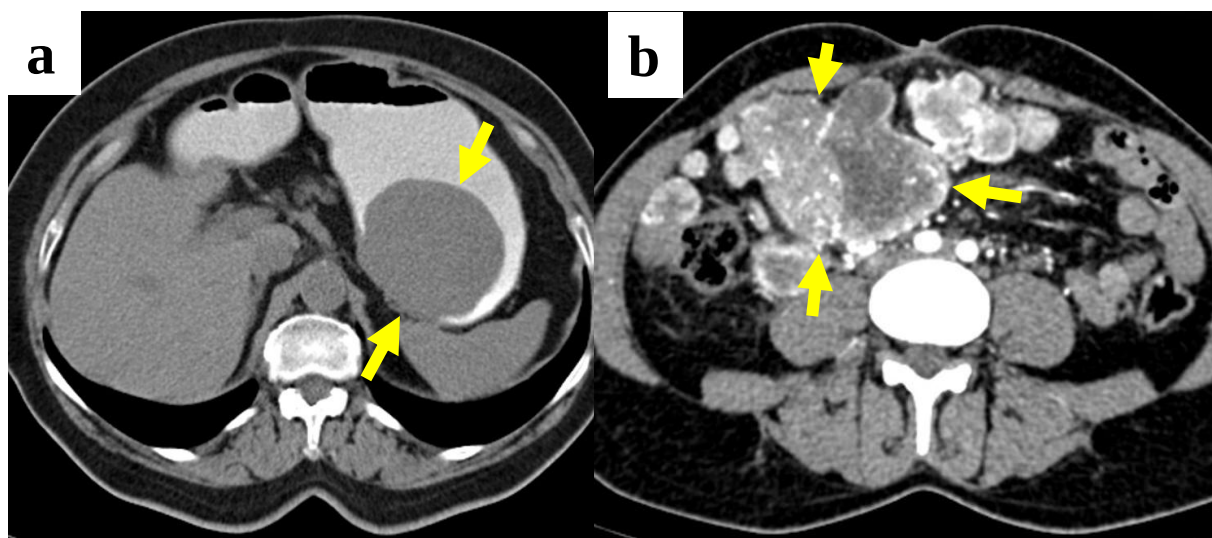


Fig. 3.14: Imagini TC ale TGIS cu contur regulat și caracter endofit de expansiune (a) și cu contururi neregulate (b).

Un studiu recent condus de Yang și colaboratorii [226] a demonstrat corelația dintre gradul de răspândire a HC și dimensiunile crescute ale TGIS. Astfel, se conturează ideea că identificarea prin TC a zonelor de HC, corelate cu dimensiunile sporite ale tumorilor și cu rata înaltă a mitozelor, demonstrează un potențial malign crescut al TGIS.

În studiul efectuat, ne-am propus demonstrarea ipotezei respective. Dovezi tomografice de HC au prezentat 24 (75%) din 32 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 cu HC(-) a constituit $5,01\pm 0,47$ cm (95% CI: 3,91—6,12), semnificativ mai redusă decât în grupul cu HC(+) – $13,15\pm 1,20$ cm (95% CI: 10,67—15,64) ($p=0,003$).

În cadrul grupului de studiu, distribuția TGIS cu HC a fost diferită în funcție de rata mitozelor. Conform tabelului 3.5, printre pacienții cu TGIS la care au lipsit semnele de HC evaluată prin TC, tumorile cu o rată redusă a mitozelor ($\leq 5/50$ CIR) au predominat asupra TGIS cu o rată înaltă a mitozelor ($>5/50$ CIR) – $n=7$ (87,5%) vs. $n=1$ (12,5%), respectiv ($p<0,0001$).

Tabelul 3.5. Distribuția HC a TGIS în funcție de rata mitozelor

Mitoze \ HC	$\leq 5/50$, n (%)	$>5/50$, n (%)	Total, n (%)
HC (-)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)
HC (+)	9 (37,5%)	15 (62,5%)	24 (100%)

Pe de altă parte, 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%) ($p=0,1482$).

Pentru exprimarea gradului de răspândire a hipodensității centrale a fost utilizată clasificarea conform intensității semnalului radiologic reflectat de zonele respective (reduc – (+), moderat – (++) și sporit – (+++)) (Figura 3.15 a,b,c).

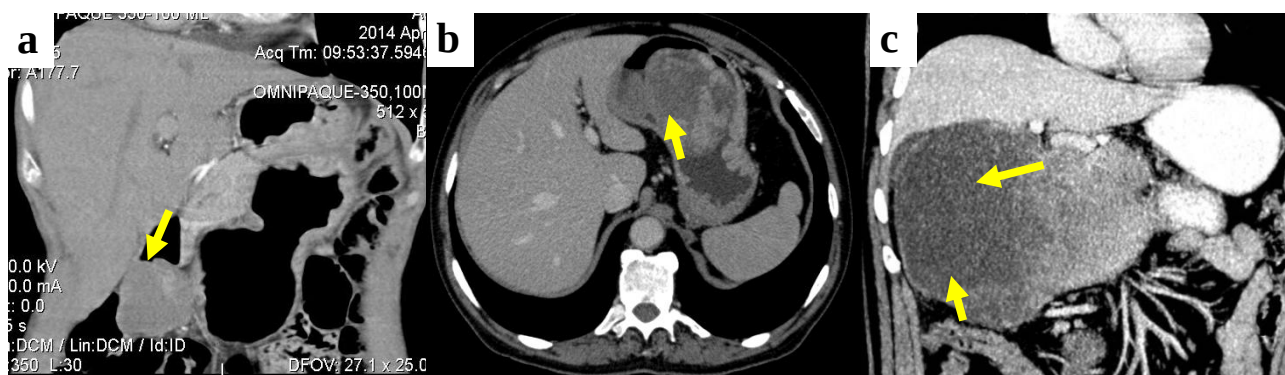


Fig. 3.15. Diferite grade de intensitate și răspândire a HC: absent (a), moderat (b), sporit (c).

Toate TGIS cu o rată înaltă a mitozelor ($>5/50$ CIR) au exprimat mai frecvent diferite grade de intensitate a HC decât neoplaziile cu o rată joasă a mitozelor, iar TGIS la care s-a înregistrat grad

sporit (+++) de răspândire a HC au prezentat diferențe statistic semnificative – n=1 (14,3%) vs. n=6 (85,7%) (p=0,0291) (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Exprimarea gradului de răspândire a HC în funcție de rata mitozelor

Mitoze Intensitate	$\leq 5/50$		$> 5/50$		Total
	n	%	n	%	
(+)	6	42,9%	8	57,1%	14 (100%)
(++)	1	33,3%	2	66,7%	3 (100%)
(+++)	1	14,3%	6	85,7%	7 (100%)

Așadar, în urma cercetării efectuate, a fost demonstrată importanța aprecierii prezenței și gradului de răspândire a componentului necrotic intratumoral, exprimat la TC prin hipodensitate centrală, care, corelat cu dimensiunea tumorii și rata mitozelor, orientează clinicianul spre clasificarea TGIS într-o categorie de neoplazii cu risc malign înalt.

Ulterior, în cadrul cercetării au fost înregistrate semne tomografice caracteristice tumorilor mezenchimale. Calcificări au fost depistate în 6 (18,8%) cazuri din 32, fistule cu prezența contrastului în interiorul leziunii – în 3 (9,4%) cazuri, iar limfadenopatie adiacentă a fost decelată în 6 (18,8%) cazuri (Figura 3.16). În toate cele 3 grupuri, ponderea TGIS cu rate înalte ale mitozelor ($> 5/50$ CIR) a fost mare – 66,7% , 100% și 60% respectiv.

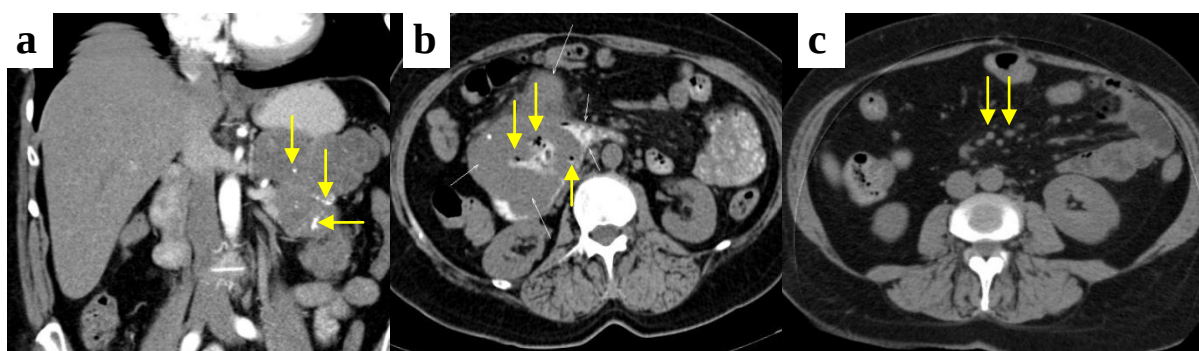


Fig. 3.16. Semne tomografice caracteristice tumorilor mezenchimale: calcificări intratumorale (a), incluziuni intratumorale gazoase și de substanță de contrast (b), limfadenopatie retroperitoneală (c).

Invazia organelor adiacente a fost înregistrată în 7 (21,9%) cazuri, cel mai frecvent afectat fiind pancreasul în 4 cazuri (57,1%), urmat de ficat, diafragm și retroperitoneu – câte 1 caz (14,3%)

respectiv. Rata mitozelor tumorilor care au înregistrat invazia organelor adiacente a fost semnificativ mai frecvent înaltă – 6 (85,7%) cazuri, decât redusă – 1 (14,3%) caz ($p < 0,001$), iar dimensiunile medii ale acestor tumori au constituit $15,37 \pm 2,64$ cm (95% CI: 8,91—21,84).

Concluzionând asupra studiului, e necesar a menționa că tabloul clinic al TGIS nu este specific, în funcție 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 complicate este hemoragia digestivă înregistrată în 70,8% din cazuri. Analiza comparativă a dimensiunii tumorii primare stabilit ecografic cu diametrul evaluat prin TC și intraoperator nu a scos în evidență o diferență semnificativă, demonstrând utilitatea și acuratețea acestor măsurări. Semiologia radiologică și endoscopică a TGIS depinde în mod direct de dimensiunea tumorii și de forma macroscopică de creștere: endoluminală, exoluminală și mixtă. TC poate fi considerată tehnica imagistică de primă intenție în examenul preoperator al TGIS. Dimensiunea tumorii este unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru prognozarea potențialului malign al TGIS. Semnele tomografice calcificări intratumorale, fistule digestive și limfadenopatie adiacentă au fost caracteristice tumorilor cu indice mitotic înalt. Identificarea prin TC a zonelor de HC, corelate cu dimensiunile crescute și indicele mitotic înalt, sunt semne imagistice de potențial malign crescut. Tumorile cu indice mitotic înalt invadează organele adiacente semnificativ mai frecvent ($p < 0,001$).

3.3. Tratamentul chirurgical al tumorilor gastrointestinale stromale

Tratamentul TGIS poartă un caracter complex și include metode atât chirurgicale, cât și medicamentoase. În ciuda succeselor terapiei cu inhibitori de tirozin-kinază, tratamentul pacienților cu TGIS este o problemă incomplet rezolvată. Tactica terapeutică de bază este cea chirurgicală, aceasta urmărind excizia completă a tumorii, inclusiv a organelor adiacente, în cazurile necesare, cu margini oncologice negative și păstrând integritatea pseudocapsulei tumorale [35, 79, 125, 191, 227]. 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. În compartimentul ce urmează autorii analizează, în baza unui material clinic bogat, volumul optim al intervențiilor chirurgicale pentru diverse segmente ale TGI, care păstrează radicalitatea oncologică și asigură un pronostic favorabil supraviețuirii acestor pacienți.

Tratamentul TGIS primar locale și local avansate. Pronosticul pacienților cu TGIS depinde de localizarea, dimensiunile, răspândirea procesului neoplazic, tipul celular de structură, indicele mitotic, gradul de malignitate și statutul mutațional al tumorii primare. Din 73 de pacienți cu TGIS înregistrați în studiul de față, în 8 (10,9%) cazuri pacienții au prezentat metastaze la distanță la momentul adresării inițiale.

Tratament chirurgical pentru TGIS primar locale 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 (intraabdominale, manifestate prin hemoperitoneu, sau intraluminal, manifestate prin hemoragie digestivă superioară/inferioară) – 5 (62,5%) pacienți, pentru ocluzie intestinală – 2 (25%) și pentru perforația unui organ cavităar – 1 (12,5%).

Accesul chirurgical care permite efectuarea reviziei depline a cavității abdominale, apreciază răspândirea procesului neoplazic, asigură accesul spre vasele sangvine magistrale și oferă confort maxim pentru executarea manipulațiilor chirurgicale este laparotomia medio-mediană extinsă superior sau inferior în funcție de organul afectat (stomac vs. intestin subțire). În cadrul studiului, abordul chirurgical prin laparotomie medio-mediană a fost utilizat în toate cazurile (n=73).

Volumul intervențiilor chirurgicale a fost ales în funcție de localizarea, dimensiunile, caracterul de expansiune și invazia tumorii în organele vecine (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. 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 prezentul studiu au fost comparate intervențiile chirurgicale cu volum operator redus (econome) conform localizării tumorii – excizia tumorii peretelui gastric, gastrotomie cu excizia tumorii, rezecție gastrică segmentară, excizia tumorii duodenului/rezecția duodenului, excizia tumorii/rezecția cuneiformă a intestinului subțire – cu intervențiile chirurgicale cu volum extins (clasice) – rezecții gastrice clasice, gastrectomii, rezecții pancreatoduodenale sau rezecții segmentare de intestin subțire.

În localizarea gastrică, ponderea intervențiilor chirurgicale economice (Figura 3.17a,b) a fost comparabilă cu ponderea intervențiilor chirurgicale clasice (Figura 3.18a,b) – 52,5% (n=21) vs. 47,5% (n=19). Cu toate acestea, analizând volumul intervențiilor chirurgicale conform localizării anatomice a TGIS în diferite segmente ale stomacului (Tabelul 3.8) (proximal/mediu/distal și curbura mare/curbura mică/perete anterior/perete posterior), s-a înregistrat, pe de o parte, o predominare a intervențiilor chirurgicale economice în segmentul proximal gastric – 7 (33,3%) și segmentul mediu – 11 (52,4%) vs. segmentul distal – 3 (14,3%) ($p=0,1789$; $p=0,007$).

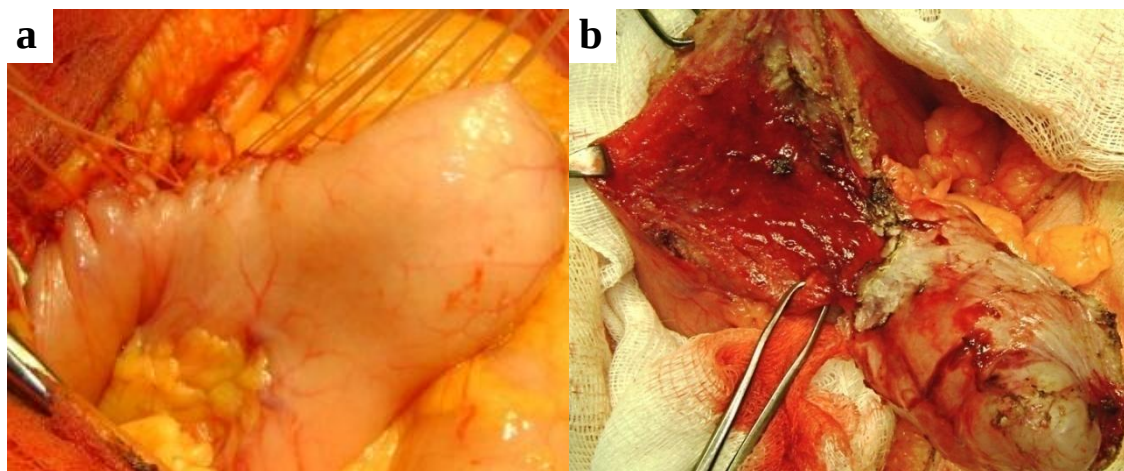


Fig. 3.17. Imagini intraoperatorii ale intervențiilor chirurgicale economice pe stomac: rezecție gastrică segmentară (a) și excizia tumorii peretelui gastric (b).

Pe de altă parte, s-a observat predominarea operațiilor cu volum clasic în segmentul distal al stomacului vs. segmentul proximal – 36,8% (n=7) vs. 21,1% (n=4), însă rezultatele nu au atins valoare statistic semnificativă ($p=0,3949$).

În aceeași ordine de idei, operațiile cu volum redus au avut o pondere mai mare în cazul localizării TGIS pe curbura mare gastrică în comparație cu localizarea pe curbura mică – 14 (66,7%) vs. 3 (14,3%) ($p=0,0004$) și localizarea pe peretele gastric anterior vs. peretele gastric posterior – 3 (14,3%) vs. 1 (4,8%) ($p=0,4857$).

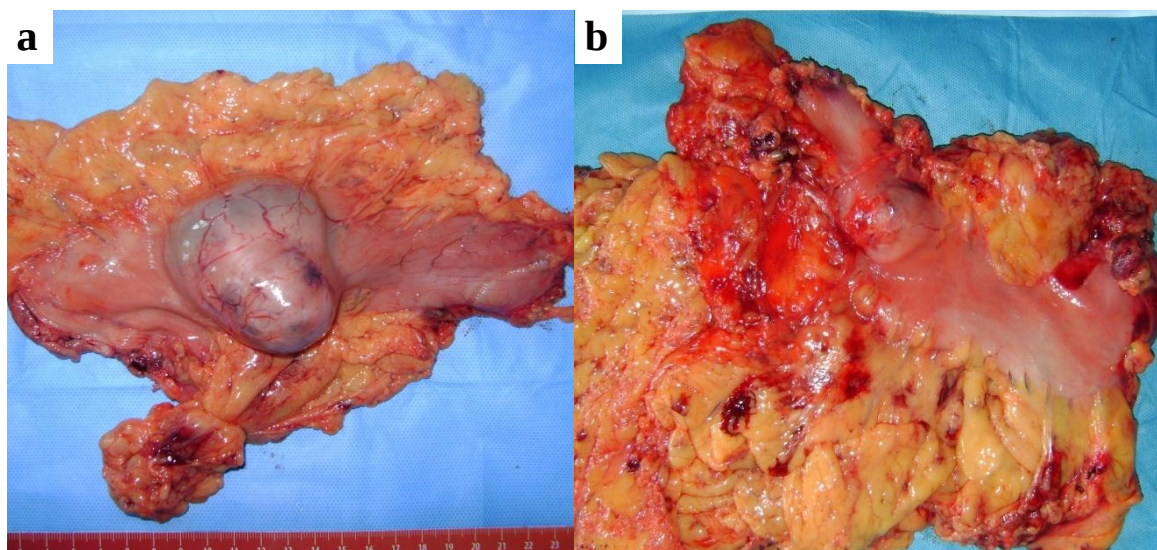


Fig. 3.18. Imagini intraoperatorii ale intervențiilor chirurgicale cu volum clasic pe stomac: rezecție gastrică subtotală (a) și gastrectomie totală (b).

În cadrul localizării duodenale a TGIS prin operații economice s-a micșorat durata intervenției chirurgicale și volumul total al pierderilor sanguine. Pentru leziunile de dimensiuni mici s-au efectuat rezecțiile ”în pană” (cuneiforme) cu suturarea duodenului dacă lumenul rezultat era adecvat, iar papila Vater putea fi păstrată.

Tabelul 3.8. Volumul intervențiilor chirurgicale gastrice conform clasificării anatomice

Localizare	Operații economice, n (%)	Operații clasice, n (%)	Total
Segment distal	3 (14,3%)	7 (36,8%)	10
Segment mediu	11 (52,4%)	8 (42,1%)	19
Segment proximal	7 (33,3%)	4 (21,1%)	11
Total	21 (100%)	19 (100%)	40
Curbura mare	14	5	19
Curbura mică	3	9	12
Perete anterior	3	4	7
Perete posterior	1	1	2
Total	21 (100%)	19 (100%)	40

Rezecția majoră precum pancreatoduodenectomia este indicată pentru tumora localizată pe peretele medial al D2 sau D3, care implică papila Vater, pancreasul sau dacă tumora este de

dimensiuni mari, posedă potențial malign crescut sau invadează organele adiacente [193]. Recent, în studiul lui Tien ș.a. au fost comparate rezecțiile pancreatoduodenale cu operațiile limitate pentru TGIS duodenale și s-a demonstrat că tipul operației nu corelează cu riscul operator sau cu recidiva maladiei [200]. În acesta și în alte studii [196] cercetătorii au concluzionat că operațiile economice, precum rezecțiile segmentare de duoden, sunt argumentate în cazul tumorilor TGIS duodenale fără implicarea papilei Vater.

Astfel, în acest studiu, în cazul TGIS localizate în duoden (Figura 3.19) (n=5) nu s-a înregistrat o diferență statistic semnificativă între ponderea operațiilor economice – 60% (n=3) și ponderea operațiilor clasice – 40% (n=2) ($p>0,05$).

Cu toate acestea, particularitățile localizării tumorilor primare, în funcție de segmentul afectat al duodenului, au jucat un rol decisiv. 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 în 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.

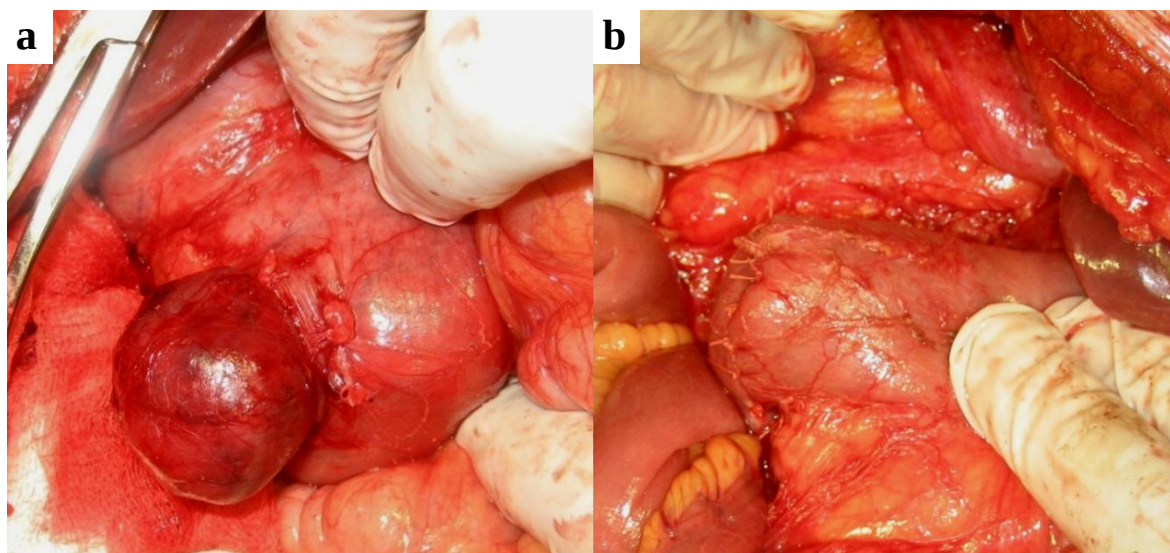


Fig. 3.19. Imagini intraoperatorii ale intervențiilor chirurgicale economice pe duoden: excizia tumorii duodenului (a) și rezecția duodenului (b).

În cadrul TGIS ale intestinului subțire (n=20), trebuie menționat faptul că atât particularitățile anatomice – organ situat intraperitoneal și mobil, cât și caracterul predominant

exoluminal și mixt de creștere al TGIS cu această localizare, au încurajat efectuarea intervențiilor chirurgicale cu volum clasic – rezecții segmentare de intestin subțire cu anastomoze primare – în majoritatea cazurilor – 16 (80%) ($p < 0,001$). În restul cazurilor 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, 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.

În cadrul studiului a fost cercetat impactul parametrului independent „dimensiunea tumorii” asupra volumului intervenției chirurgicale. TGIS au fost grupate în funcție de localizarea primară – stomac, duoden, intestin subțire – și de volumul operator – econom sau clasic. Conform tabelului 3.9, s-a observat că dimensiunile maxime ale TGIS, în medie, pentru diferite localizări și diferite volume de intervenții chirurgicale, nu au înregistrat diferențe semnificative statistice. Pentru localizarea TGIS în stomac dimensiunile tumorilor, în medie, ale pacienților supuși operațiilor economice au constituit $9,54 \pm 1,56$ cm, iar ale celor supuși operațiilor cu volum clasic – $9,37 \pm 1,31$ cm ($p > 0,05$). Aceeași tendință a fost urmărită și în cazul TGIS ale intestinului subțire – dimensiunile tumorilor în intervențiile chirurgicale economice $12,2 \pm 3,39$ cm vs. $9,44 \pm 1,32$ cm în cadrul intervențiilor cu volum clasic ($p > 0,05$). 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 ($p < 0,05$).

Tabelul 3.9. Dimensiunile maxime în medie ale TGIS în funcție de localizare și volumul intervențiilor chirurgicale

	Volum econom (cm)	Volum clasic (cm)	p
Stomac	$9,54 \pm 1,56$	$9,37 \pm 1,31$	$> 0,05$
Duoden	$4,5 \pm 1,89$	$9,0 \pm 2,0$	$< 0,05$
Intestin subțire	$12,2 \pm 3,39$	$9,44 \pm 1,32$	$> 0,05$

Așadar, dimensiunea TGIS, analizată drept parametru independent, influențează alegerea volumului chirurgical doar în cazul TGIS localizate în duoden.

În literatura de specialitate nu există studii randomizate pe loturi mari de pacienți asupra TGIS de dimensiuni gigante și se întâlnesc doar rapoarte unice sau serii mici de cazuri clinice [75, 254, 255]. Drept exemplu al unui algoritm de evaluare imagistică preoperatorie și aplicarea unui tratament chirurgical radical ulterior la un pacient cu TGIS gastrică gigantă în studiul de față, prezentăm următorul caz clinic:

Caz clinic: Pacientul B.V., 62 ani, f/o nr. 818, a fost spitalizat în secția Gastrologie a IMSP IOM la 09.01.2012, după ce pe parcursul ultimelor 2 săptămâni anterior internării a prezentat dereglări dispeptice și disconfort în regiunea epigastrului. La momentul spitalizării examenul obiectiv a evidențiat dureri de intensitate moderată în etajul superior al cavității abdominale și o formațiune tumorală palpabilă, imobilă în regiunea epigastrului. Conform anamnesticalui, pacientul nu a prezentat istoric de patologie chirurgicală. Testele de laborator de rutină au fost în limitele normei, cu excepția indicelui de hemoglobină – Hb—112g/l, iar concentrația serică a markerilor tumorali nu a depășit limitele normei. La examenul radiografic cu substanță de contrast s-a depistat deplasarea spre stânga a cadrului gastric (Figura 3.20), iar examenul endoscopic a confirmat compresia extrinsecă a peretelui anterior gastric, fără implicarea mucoasei stomacului. Examenul prin TC (Figura 3.21) cu administrarea intravenoasă a substanței de contrast



Fig. 3.20. Imagine a radiografiei baritate a unei formațiuni gigante care deplasează spre stânga cadrul gastric.



Fig. 3.21. Imagine TC a unei tumori voluminoase ce compresează ficatul și peretele gastric.

a evidențiat o formațiune tumorală voluminoasă, situată între curbura mică a stomacului, ficat, pancreas și peretele abdominal anterior, cu dimensiuni de 16x12x14 cm, cu structură neomogenă, cu conținut mixt (tisular și chistic), ce captează heterogen substanța de contrast, cu margini externe relativ bine definite și care exercită caracter compresiv asupra structurilor anatomice adiacente, însă nu a putut fi precizată apartenența de organ o formațiunii tumorale.

Nu s-au constatat leziuni secundare hepatice sau limfoganglionare vizibile tomografic. S-a stabilit diagnosticul preoperator de tumoră mezenchimală gastrică și pacientul a fost programat pentru intervenție chirurgicală. Intraoperator, pe curbura mică gastrică, în regiunea omentului mic, între ficat și stomac, a fost depistată o tumoră gigantă gastrică, incapsulată, fragilă, culoare roz-albă, care nu invadează organele adiacente (ficat, pancreas, splină) și avea punct de pornire peretele gastric posterior. Leziuni metastatice ale ficatului sau peritoneului nu au fost depistate. S-a practicat rezecție gastrică subtotală ”*en-bloc*” cu tumora și refacerea continuității digestive prin anastomoză gastrojejunală tip Hofmeister-Finsterer. Rezecția a fost apreciată R₀ deoarece în timpul operației a fost păstrată integritatea capsulei tumorale (Figura 3.22).

Examenul histopatologic al piesei operatorii a confirmat prezența unei tumori de 20x17x10 cm cu zone de necroză și hemoragie intratumorală, ce invadează corpul gastric. Examenul microscopic a confirmat prezența celulelor de tip fuziform, aranjate în fascicule longitudinale, pe alocuri cu prezența vacuolizării perinucleare, celularitate densă și pleomorfism celular. Numărul de mitoze a fost 4/50 CIR. Imunohistochimic celulele tumorale au exprimat pozitiv markerii *c-Kit*(CD117) (Figura 3.23) și CD34 (Dako, Danemarca).

Evoluția postoperatorie a fost fără complicații și la a 11-a zi pacientul a fost externat la domiciliu.

Prin utilizarea criteriilor histologice de stratificare a riscului de progresare a bolii, sediul tumorii, dimensiunea tumorală și numărul de mitoze identificate prin examenul histopatologic tumora a fost apreciată drept TGIS gastric cu grad intermediar al riscului de recidivă tumorală (12%), dar, datorită volumului mare tumoral, nu a putut fi exclusă microfragmentarea intraoperatorie a capsulei tumorale și pacientul a fost inclus în programul european Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) (Programul internațional Glivec® de asistență a pacienților) al Novartis Pharma AG, cu administrarea postoperatorie a imatinib mesilat.

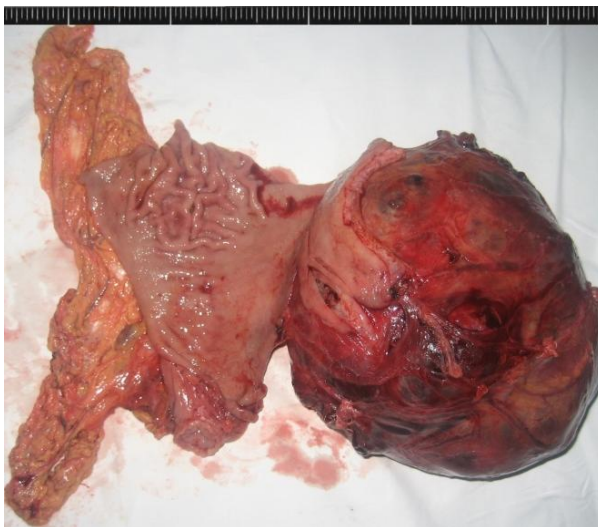


Fig. 3.22. Piesa operatorie a stomacului rezecat *en-bloc* cu TGIS gigantă.

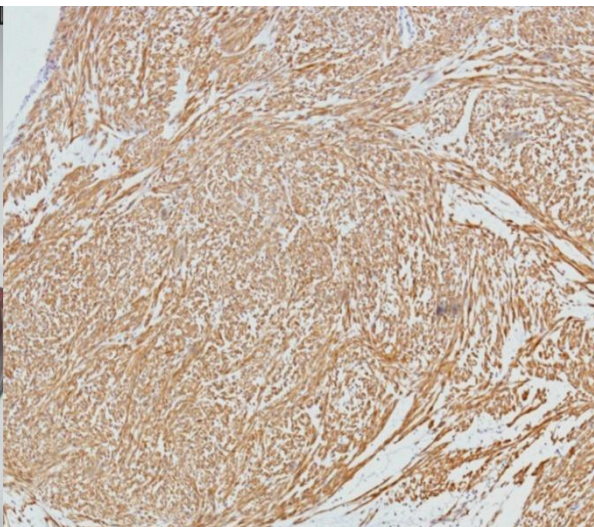


Fig. 3.23. Expresia pozitivă a markerului imunohistochimic *c-Kit*(CD117) (X40).

Fiind urmărit clinico-paraclinic și imagistic pe întreaga perioadă de administrare a imatinibului, la 43 de luni de la operație pacientul nu prezintă date pentru progresarea TGIS clinic sau imagistic.

Astfel, respectarea algoritmului de evaluare clinico-paraclinică și imagistică completă a permis stabilirea diagnosticului corect și planificarea oportună a abordului și amplitudinii intervenției chirurgicale.

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

TGIS metastazează preponderent hematogen și nu posedă, sau posedă doar în cazuri excepționale, invazie limfatică [190, 191]. Din acest motiv majoritatea autorilor nu recomandă efectuarea limfadenectomiei de rutină [7, 75, 192]. Acest fapt este confirmat, în literatură, și prin absența rapoartelor de cazuri cu invazie în ganglionii limfatici, chiar și după operații extinse de pancreatoduodenectomii [75, 79, 192–195].

Cu toate cele menționate mai sus, în cadrul studiului de față, metastaze limfoganglionare au fost depistate în 3 (4,1%) cazuri din 73, când limfadenopatia a fost depistată macroscopic. De aceea autorii studiului consideră oportună limfodisecția doar în cazul depistării macroscopice a ganglionilor limfatici măriți în dimensiuni în cadrul reviziei intraoperatorii.

În funcție de invazia TGIS în organele adiacente toți pacienții au fost supuși intervențiilor chirurgicale clasice, fără rezecția organelor vecine, sau intervențiilor chirurgicale combinate, cu excizia sau rezecția structurilor anatomice invadate de tumoră.

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

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. Cele mai frecvente procedee chirurgicale asupra organelor adiacente au fost reprezentate de către splenectomie – 8 (42,1%) cazuri, urmate de rezecții de colon – 5 (26,3%), rezecții pancreatice caudale – 3 (15,8%), rezecții ale diafragmului – 2 (10,5%) și rezecție gastrică – 1 (5,3%).

Cel mai frecvent operațiile combinate au inclus rezecția unui organ adiacent (splină, colon sau diafragm) (Figura 3.24a) – în 11 (78,6%) cazuri, două organe adiacente (pancreas și splină) – 2 (14,3%) (Figura 3.24b) și trei organe adiacente (pancreas, splină și diafragm) – 1 (7,1%).

În 3 cazuri splenectomia a purtat caracter tactic și a fost executată în cadrul rezecțiilor pancreatice caudale. Intervențiile chirurgicale cu intenție radicală au constituit 94,5% (n=69) din totalul operațiilor efectuate la pacienții cu TGIS cu diferite localizări, iar operații paliative s-au efectuat în 4 cazuri (5,6%).

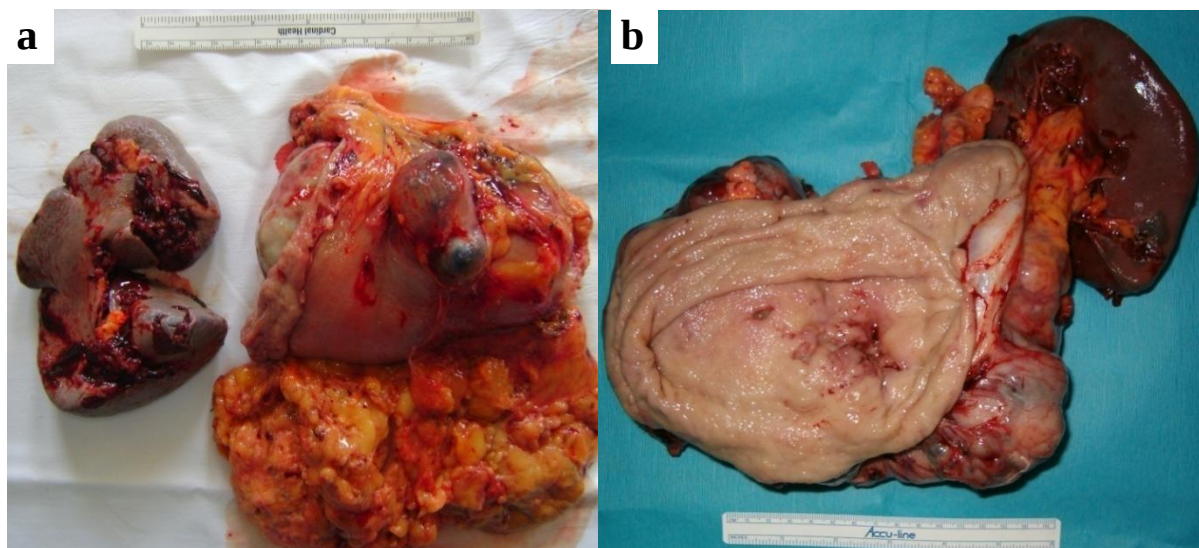


Fig. 3.24. Imagini ale pieselor operatorii în cadrul intervențiilor chirurgicale combinate cu rezecția unui organ (a) sau a două organe (b) adiacente.

Majoritatea intervențiilor chirurgicale în cadrul TGIS primar locale au decurs fără complicații intraoperatorii. Cu toate acestea, din 65 de operații efectuate, în 4 cazuri (6,2%) a survenit fragmentarea TGIS în timpul mobilizării chirurgicale.

În perioada postoperatorie, la 8 (12,3%) pacienți din 65 au survenit diferite complicații care au fost divizate în funcție de tipul tratamentului administrat. Astfel complicații chirurgicale au fost înregistrate în 5 (7,7%) cazuri și au fost gradate conform clasificării Clavien-Dindo. Complicațiile terapeutice s-au întâlnit în 3 (4,6%) cazuri (Tabelul 3.10). Ponderea redusă a complicațiilor postoperatorii se datorează, pe de o parte, vârstei relativ tinere a pacienților operați și absenței, la majoritatea din aceștia, a comorbidităților severe, iar pe de altă parte, examinării minuțioase, urmate de o pregătire preoperatorie riguroasă a pacienților cu patologii concomitente.

Tabelul 3.10. Frecvența și caracterul complicațiilor postoperatorii în TGIS.

Tipul complicației	n	%	Clavien-Dindo (grad)
<i>CHIRURGICALE</i>			
Supurarea plăgii postoperatorii	2/65	3,1%	I
Dehiscenta anastomozelor digestive menajată fără reintervenție chirurgicală	1/65	1,5%	II
Dehiscenta anastomozelor digestive menajată cu reintervenție chirurgicală	2/65	3,1%	IIIb
TOTAL	5/65	7,7%	
<i>TERAPEUTICE</i>			
Pneumonie	1/65	1,54%	–
Insuficiență cardiovasculară	1/65	1,54%	–
Tromboza venelor membrelor inferioare	1/65	1,54%	–
TOTAL	3/65	4,6%	

Cele mai frecvente complicații chirurgicale la pacienții cu TGIS primar locale au fost complicațiile postoperatorii precoce – dehiscenta anastomozelor digestive – 3 (4,6%) cazuri. Într-un caz de dehiscentă a anastomozelor pacientul nu a necesitat reintervenție chirurgicală și a fost clasificat de grad II după Clavien-Dindo, iar 2 cazuri s-au impus cu reintervenție și au fost clasificate de grad IIIb. Complicațiile septico-purulente – supurări de plagă postoperatorie – s-au întâlnit în 2 (3,1%)

cazuri, au fost rezolvate conservativ și au fost clasificate de grad I după Clavien-Dindo. Complicații de grad IV sau V nu au fost înregistrate.

Complicațiile terapeutice au fost repartizate în egală măsură între complicațiile infecțioase – pneumonie, complicații trombotice – tromboza venelor membrelor inferioare și insuficiență cardiovasculară – câte un caz, ceea ce a constituit 1,54%.

Toate aceste complicații au fost rezolvate cu succes până la externare, iar pacienții au fost externați în starea satisfăcătoare.

În cadrul studiului, din lotul total nici un pacient nu a decedat în perioada postoperatorie după tratament chirurgical al TGIS, astfel letalitatea postoperatorie a fost nulă.

Astfel, intervenția chirurgicală, în TGIS ale stomacului și intestinului subțire, este metoda de elecție pentru tratamentul tumorilor primar locale și local avansate, urmărind excizia completă a tumorii, cu margini de rezecție negative (R0) 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 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. 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. Limfodisecția este recomandată în cazul depistării intraoperatorii a ganglionilor limfatici măriți în dimensiuni. Rata complicațiilor postoperatorii precoce este redusă, iar letalitatea postoperatorie nulă.

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

Evaluarea potențialului malign al TGIS încă mai reprezintă o provocare majoră pentru radiologi, chirurghi-oncologi sau, mai ales, histopatologi, care sunt implicați direct în managementul pacienților cu TGIS. Mai mulți parametri clinico-patologici au fost analizați pentru a prezice recurența bolii, cei mai importanți dintre ei fiind dimensiunea tumorii, localizarea focarului primar și rata mitozelor în 50 de CIR [2]. O serie de alți parametri secundari sunt considerați, în literatura de specialitate, a fi asociați cu un pronostic nefavorabil, printre care valoarea indicelui proliferării celulare Ki-67 sau tipul de structură histologică a tumorii [228, 229].

Macroscopic TGIS se prezintă drept formațiuni solitare (sau conglomerate de noduli tumorali) bine delimitate, înconjurate de o pseudo-capsulă, care frecvent conțin cavități chistice cu necroză centrală și zone de hemoragii. În cercetarea de față, pentru TGIS a fost caracteristic nu doar modelul mononodular de creștere, dar și modelul multinodular, cu aspect de formațiuni multiple dezvoltate în peretele organului sau multipli noduli de dimensiuni mici fuzionați între ei. În baza pieselor macroscopice postoperatorii au fost cercetate valorile dimensiunii pseudo-capsulei tumorale, în secțiune transversală, la 56 (76,7%) din 73 de pacienți. Aceasta a constituit în medie $0,9 \pm 0,03$ mm (de la 0,5 până la 1,5 mm) (Figura 3.25).

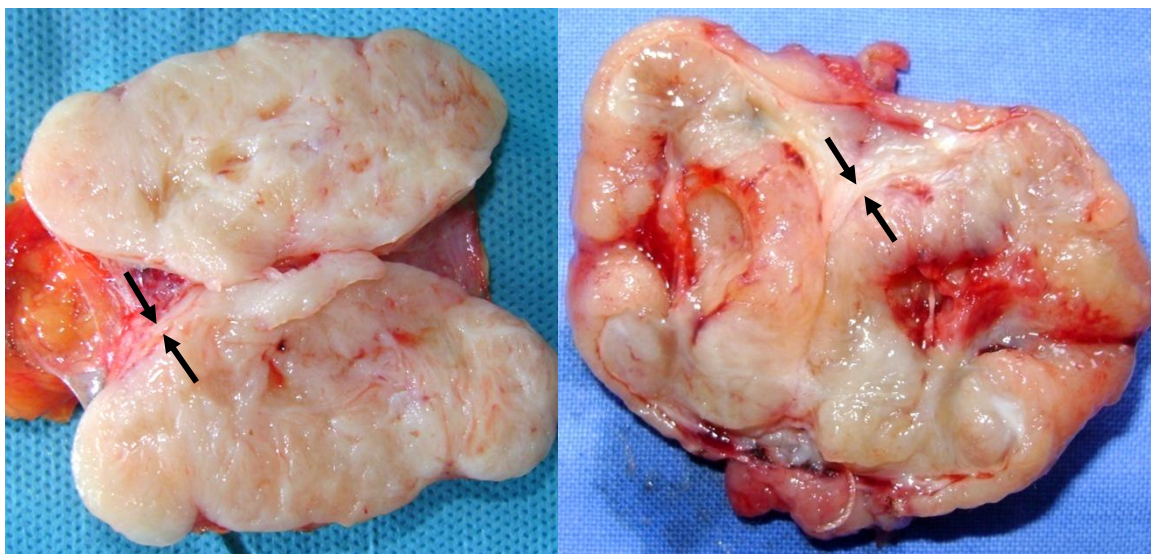


Fig. 3.25. Imagini ale pieselor postoperatorii ale TGIS cu pseudo-capsula tumorală (↑).

Un studiu recent, condus de Agaimy și colaboratorii asupra 67 pacienți cu TGIS, clasifică tumorile stromale în 6 subtipuri macroscopice, descrise separat în diverse studii anterioare pe serii mari de pacienți [230], iar apoi, cele șase subtipuri le concentrează în două grupuri principale, fiecare compus din trei subtipuri [217]. Tumorile clasificate în "tipul I" au în comun un plan de țesut normal comprimat, constituit din musculara proprie sau subseroasă, situat între țesutul tumoral și planul peritoneal/seros. Prin contrast, tumorile de "tip II" sunt acoperite de un strat fin de țesut seros (pseudocapsula tumorală sau un strat de celule mezoteliale) și au în comun un component extramural variabil, proeminent în cavitatea abdominală (Figura 3.26).

În baza acestei clasificări, cu scopul de a examina influența tipului macroscopic asupra evoluției biologice și modelelor de recidivă tumorală, TGIS din studiu au fost separate în două loturi

conform structurii macroscopice: grupul cu tipul I de structură – 23 (31,5%) de cazuri și grupul cu tipul II de structură – 50 (68,5%) de cazuri.

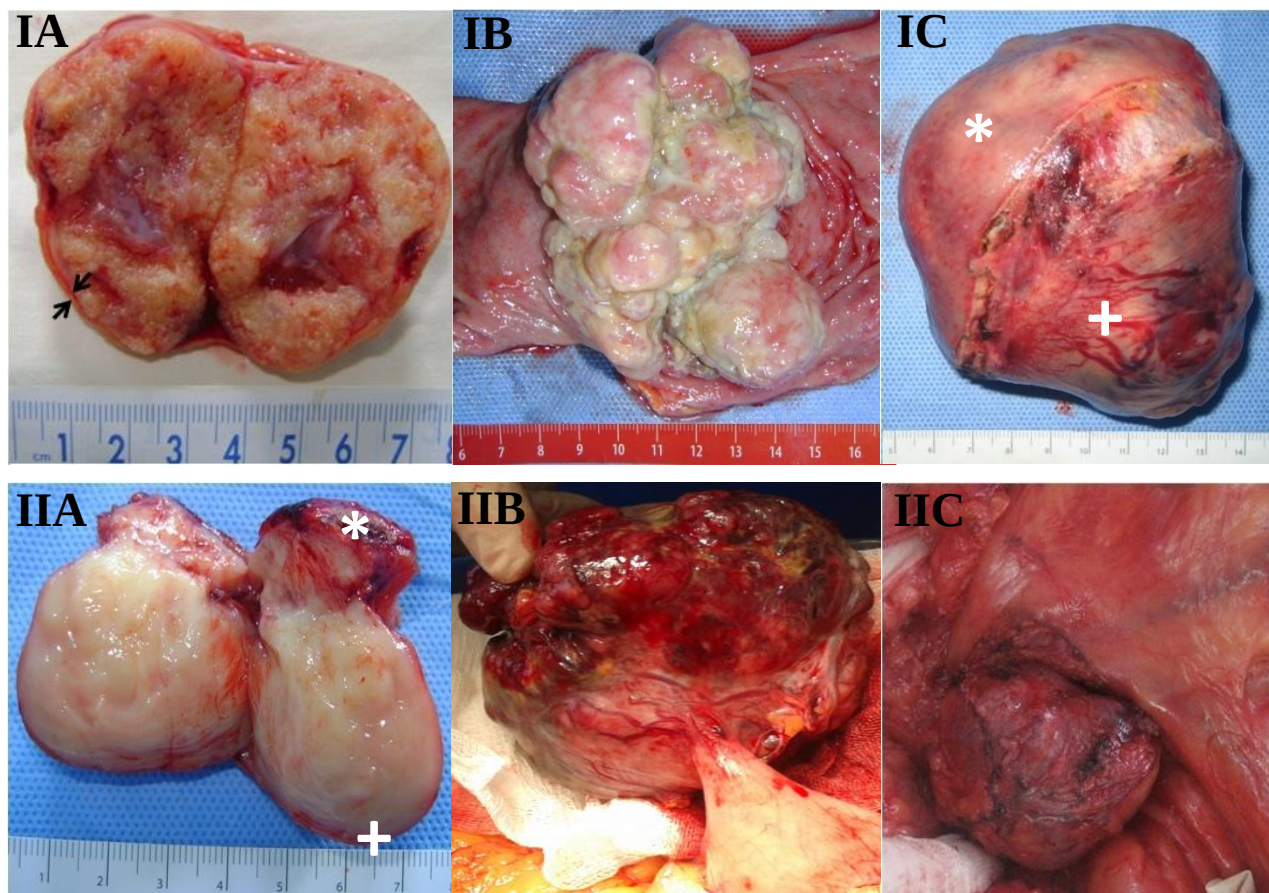


Fig. 3.26. Exemple reprezentative ale celor 6 subtipuri macroscopice ale TGIS. ↑ - planul submucoasei; * - planul mucoasei; + - planul seroasei

Conform tabelului 3.11, tumorile de tipul II predomină asupra tumorilor de tipul I (23 vs. 50, $p < 0,0001$). Din grupul total de tumori, TGIS gastrice au aparținut mai frecvent tipului I de structură – 23 (53,5%), decât tipului II – 20 (46,5%), însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,6665$). Dimpotrivă, TGIS ale intestinului subțire au fost asociate semnificativ mai frecvent cu tipul II de structură ($n = 24$, tip II vs. $n = 0$, tip I, $p < 0,0001$), la fel precum și TGIS ale duodenului ($n = 6$, tip II vs. $n = 0$, tip I, $p = 0,0022$). Așadar, pentru tipul II de structură macroscopică este caracteristică localizarea non-gastrică a TGIS.

Pentru aprecierea riscului de recidivă sau de metastazare în aceste două grupuri de studiu au fost utilizate criteriile AFIP (după Miettinen ș.a. [2]) care clasifică riscul progresării TGIS conform indicelui mitotic, dimensiunii și localizării tumorii primare.

Tabel 3.11. Distribuția tipurilor macroscopice de tumori în funcție de localizare.

Parametru	Stomac	Duoden	Jejun, ileon	TOTAL
Tip I	23 (100%)	- -	- -	23 (100%)
Tip II	20 (40%)	6 (12%)	24 (48%)	50 (100%)
TOTAL	43	6	24	73

Astfel, din totalul tumorilor din grupul cu tipul I de structură macroscopică (n=23), pacienții cu risc absent/foarte redus/reduc (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/reduc (n=9; 18%). Aceste rezultate posedă semnificație statistică înaltă (p=0,0001) și au confirmat ipoteza precum că tumorile de tip II, cu component extramural și extensie în cavitatea abdominală, sunt predispușe la un risc moderat sau înalt de recidivă/metastazare statistic semnificativ mai frecvent.

În funcție de criteriul histologic, tumorile de tip I, pe de o parte, au demonstrat o distribuție mai mare pentru varianta TGIS cu celule epitelioid/mixte (n=15; 65,2%), decât pentru varianta cu celule fuziforme (n=8; 34,8%) (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Distribuția tipurilor macroscopice de tumori în funcție de localizare, grup de risc și tip histologic.

Parametru	Tip I		Tip II		p	Total
	n	%	n	%		
Tumori gastrice	23	53,5%	20	46,5%	>0,05	43
Tumori non-gastrice	-	-	30	100%	<0,0001	30
Risc absent/foarte redus/reduc	15	62,5%	9	37,5%	0,1482	24
Risc moderat/înalt	8	16,3%	41	83,7%	<0,0001	49
Tip fuziform	8	18,6%	35	81,4%	<0,0001	43
Tip epitelioid/mixt	15	50%	15	50%	>0,05	30

Pe de altă parte, la majoritatea pacienților cu tumori de tip II s-a înregistrat semnificativ mai frecvent ($p<0,001$) tipul fuziform de structură histologică ($n=35$; 70%), decât tipul epitelioid sau mixt ($n=15$; 30%).

Așadar, tumorile cu tipul II de structură macroscopică aparțin mai frecvent variantei histologice cu celule fuziforme.

Din punct de vedere microscopic, în cadrul TGIS, din totalul de 73 de pacienți cel mai frecvent înregistrat tip histologic a fost tipul cu celule fusiforme – 43 (58,9%), urmat de tipul cu celule epitelioid – 16 (21,9%) ($p<0,0001$) și tipul mixt – 14 (19,2%), caracterizat prin prezența ambelor tipuri de celule (fusiforme și epitelioid) (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Frecvența tipului de structură histologică a TGIS în funcție de localizare.

Celule	Stomac	Duoden	Jejun, ileon	Total
Fusiforme	19	5	19	43
	(44,2%)	(83,3%)	(79,2%)	(58,9%)
Mixte	10	1	3	14
	(23,3%)	(16,7%)	(12,5%)	(19,2%)
Epitelioid	14	-	2	16
	(32,5%)	-	(8,3%)	(21,9%)
Total	43	6	24	73
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)

Conform tabelului 3.13, la pacienții cu tumori stromale ale stomacului a predominat tipul fusiform și mixt de structură histologică – 29 (67,5%), în comparație cu tipul epitelioido-celular, care s-a înregistrat în 14 cazuri (32,5%) ($p=0,0023$). TGIS ale intestinului subțire au demonstrat, la fel, o predominare semnificativă a tipului celular fusiform în comparație cu tipul epitelioid – duoden 5 (83,3%) vs. 0 (0%) ($p<0,0079$) și jejun+ileon – 19 (79,2%) vs. 2 (8,3%) ($p<0,0001$) respectiv. Aceste rezultate sunt comparabile cu datele literaturii [2, 75, 85-87].

În tipul fusiform celulele sunt alungite, cu nucleu uniformi, aplatizați, cu cromatină veziculară și citoplasmă bazofilă sau eozinofilă (Figura 3.27a,b).

TGIS epitelioid sunt compuse din celule rotunde sau poligonale cu eozinofilie variabilă, cu nucleu rotunde centrale sau excentrice și incluziuni eozinofile perinucleare (Figura 3.28a,b).

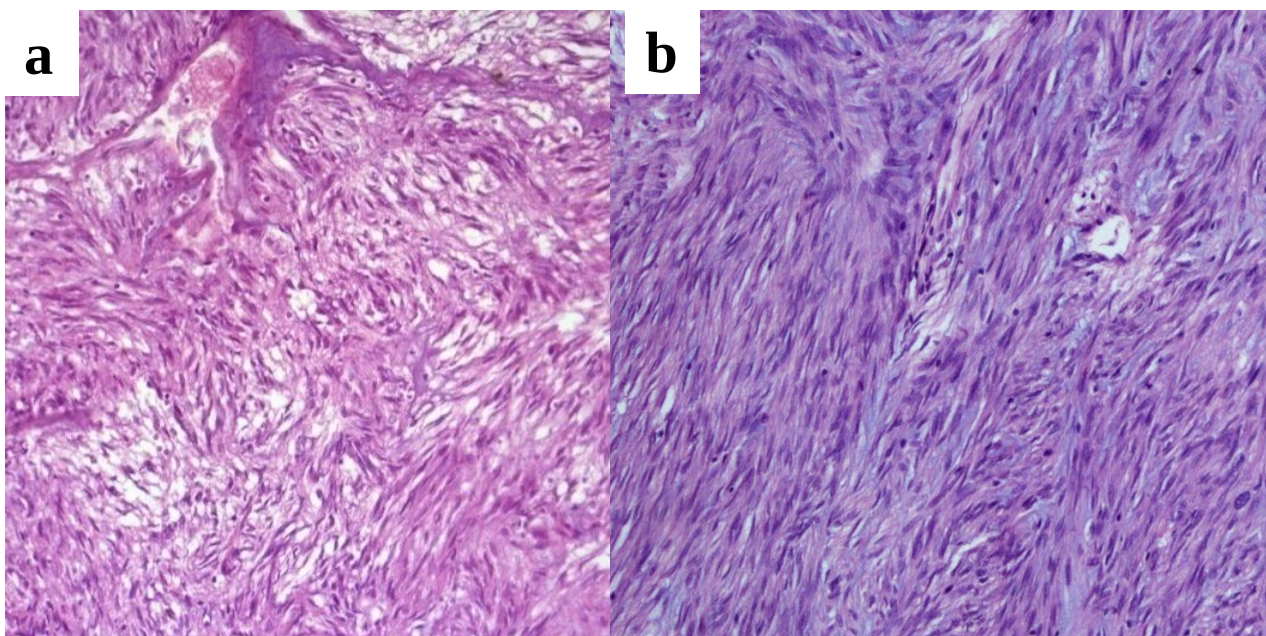


Fig. 3.27 (a,b). Aspect microscopic al tipului fusiform de structură histologică a TGIS. (x100).
Colorație H&E.

Cel de-al treilea tip histologic al TGIS este tipul mixt, caracterizat prin asocierea zonelor epitelioido-celulare cu cele fusiforme.

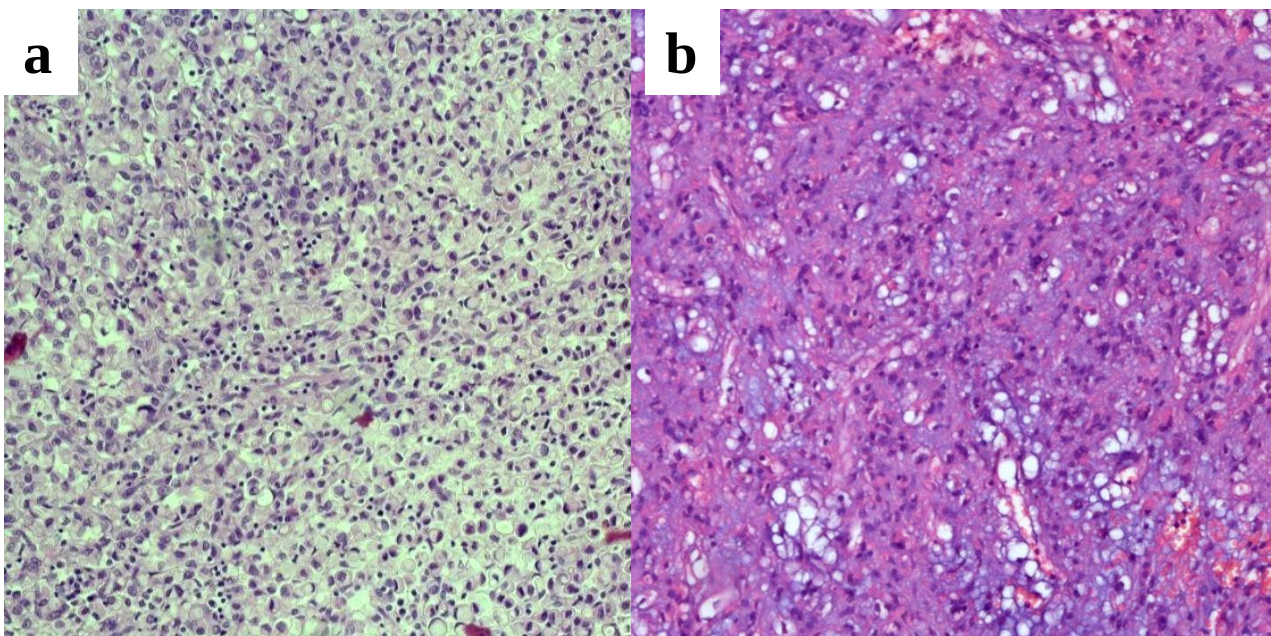


Fig. 3.28 (a,b). Aspect microscopic al tipului epitelioid de structură histologică a TGIS. (X100).
Colorație H&E.

Într-o serie mică de tumori stromale tabloul histopatologic microscopic este reprezentat de fibre de collagen ferm aderate între ele și grupate în fascicule, care în literatură poartă denumirea de "fibre skeinoide" (*engl.- "skeinoid fibers"*) [86, 87].

În cercetarea de față, fibrele skeinoide au fost identificate în 13,3% din cazuri (n=4) în stroma tumorală a pacienților cu TGIS ale intestinului subțire (n=30) (Figura 3.29a,b). La pacienții cu TGIS ale stomacului aceste structuri nu au fost identificate. Toate cele 4 cazuri de TGIS, în stroma cărora au fost prezente fibrele skeinoide, au fost asociate cu un indice redus al mitozelor, lipsa zonelor de necroză și indicatori favorabili ai supraviețuirii fără recidivă – în medie 14,25 luni (95% CI: 4,67 – 23,8).

Cele relatate anterior confirmă datele literaturii precum că prezența fibrelor skeinoide în stroma țesutului tumoral reprezintă un factor de pronostic favorabil la acești pacienți [86].

Conform datelor literaturii, rata mitozelor reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de pronostic ai evoluției biologice a TGIS [2, 32, 38, 46, 169]. 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.

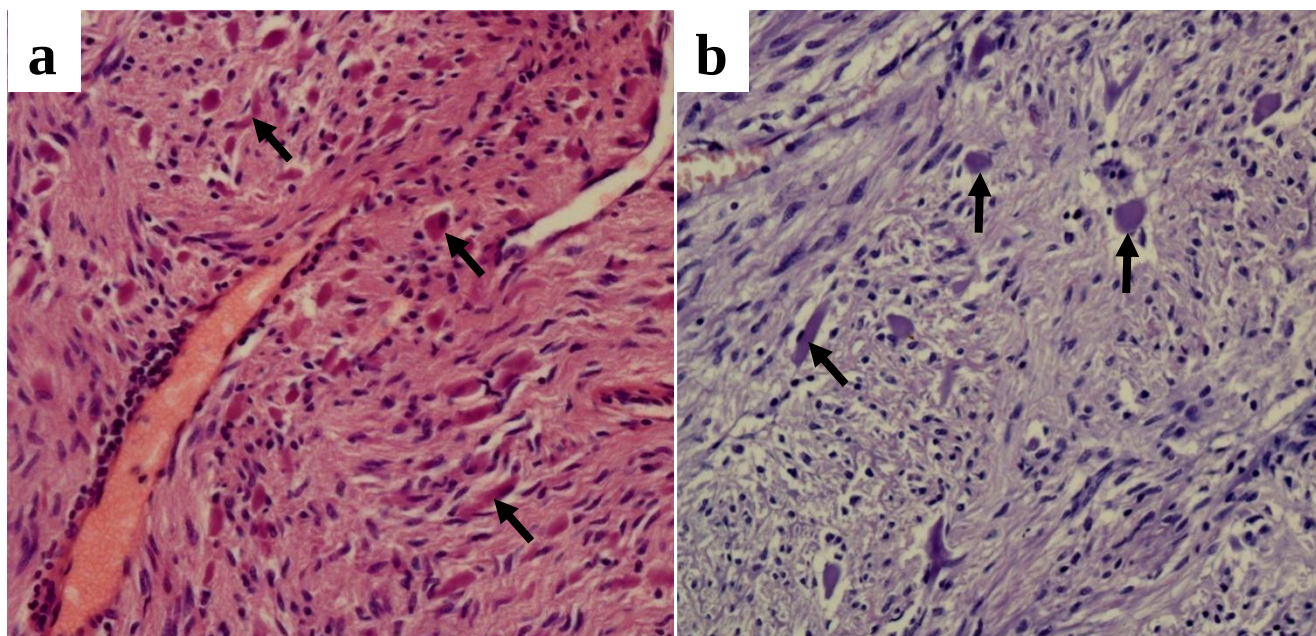


Fig. 3.29 (a,b). Aspect microscopic al fibrelor skeinoide în secțiune transversală sau longitudinală. (X40). Colorație H&E.

Pentru TGIS gastrice valoarea medie a mitozelor a constituit $11,8 \pm 2,6$ (95% CI: 5,99—16,56). În lotul de pacienți cu TGIS ale stomacului s-au înregistrat statistic semnificativ mai frecvent tumori cu un număr redus al mitozelor – în 27 (62,8%) cazuri, în comparație cu tumori cu o rată înaltă a mitozelor – în 16 (37,2%) ($p=0,0304$).

În lotul de pacienți cu TGIS ale intestinului subțire nu au fost apreciate diferențe semnificative între tumorile cu rată redusă și înaltă a mitozelor – 46,7%, $n=14$ vs 53,3%, $n=16$ respectiv ($p>0.05$). Valoare medie a mitozelor în acest lot a constituit $11,1 \pm 2,3$ (95% CI: 6,36—15,64). Pentru a efectua o analiză detaliată a ratei de proliferare celulară în cadrul TGIS în diferite segmente ale TGI, grupul pacienților cu TGIS ale intestinului subțire au fost separate în trei subgrupuri conform localizării anatomice: TGIS ale duodenului, jejunului și ileonului.

Pentru TGIS localizate în duoden valoarea medie a numărului de mitoze a constituit $7,5 \pm 2,5$ (de la 2 până la 18). Raportul tumorilor cu număr redus și înalt de mitoze a fost egal – 50%, $n=3$ vs. 50%, $n=3$, respectiv. Numărul mediu al mitozelor pentru tumorile jejunului și ileonului nu au înregistrat diferențe semnificative - $11,5 \pm 3,4$ (de la 1 până la 55) și $12,6 \pm 4,8$ (de la 2 până la 38), respectiv, la fel precum nu s-au înregistrat diferențe nici între raportul tumorilor cu număr redus și înalt de mitoze în aceste două subgrupuri – 60%, $n=9$ vs 40%, $n=6$ pentru jejun și 44,4%, $n=4$ vs 55,6%, $n=5$ pentru ileon, respectiv. Conform cercetării noastre, rata proliferării celulelor tumorale în duoden este mai joasă decât în jejun și ileon, iar aceste rezultate coincid cu cele relatate de alți autori în literatura de specialitate [81].

Cu scop de evaluare a ipotezei influenței diferitor criterii morfologice asupra evoluției biologice și a pronosticului pacienților cu TGIS, în studiul de față a fost efectuată analiza dependenței indicelui mitotic de localizare, tipul histologic de structură și dimensiunea tumorii.

Astfel, studiind dependența indicelui mitotic de localizarea tumorii primare, conform tabelului 3.14 s-au înregistrat corelații semnificative, la pacienții cu tipul fusiform și mixt de structură histologică, doar în cazul tumorilor localizate în stomac. 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 – 11 (37,9%) ($p=0,1144$).

TGIS ale 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 – 50% ($n=14$) vs 50% ($n=14$) respectiv.

Tabelul 3.14. Rata mitozelor în funcție de localizare la pacienții cu tipul fusiform și mixt de structură histologică.

Localizare Mitoze	Stomac	Duoden	Jejun, ileon	Total
≤ 5	18 (62,1%)	3 (50%)	11 (50%)	32 (56,1 %)
> 5	11 (37,9%)	3 (50%)	11 (50%)	25 (43,9 %)
Total	29 (100%)	6 (100%)	22 (100%)	57 (100%)

Așadar, tipul fuziform și mixt demonstrează o distribuție comparabilă între stomac și intestinul subțire, dar pentru stomac sunt caracteristice tumorile cu rată redusă a mitozelor.

Din grupul de studiu de 73 de pacienți, TGIS cu tipul epiteloido-celular de structură histologică au constituit 21,9% (n=16). Pentru aceste tumori a fost caracteristică, în majoritatea cazurilor, localizarea gastrică – 87,5% (n=14) în comparație cu localizarea în intestinul subțire – 12,5% (n=2) ($p<0,0001$) (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Rata mitozelor în funcție de localizare în tipul epiteloido-celular.

Localizare Mitoze	Stomac	Duoden	Jejun, ileon	Total
≤ 5	9 (64,3%)	-	-	9 (56,3 %)
> 5	5 (35,7%)	-	2 (100%)	7 (43,7 %)
Total	14 (100%)	-	2 (100%)	16 (100%)
	14 [87,5%]	-	2 [12,5%]	16 [100%]

În grupul de tumori cu tipul epiteloido-celular de structură histologică s-a înregistrat o tendință de predominare a tumorilor cu rată redusă a mitozelor (56,3%, n=9) asupra tumorilor cu

rată înaltă a mitozelor (43,7%, n=7) ($p>0,05$). Așadar, tipul epitelioido-celular se întâlnește rar în intestinul subțire, dar este caracteristic pentru tumorile stromale ale stomacului, unde demonstrează o rată redusă a mitozelor.

În funcție de dimensiunea tumorii, în cadrul TGIS epitelioido-celulare a fost observată prevalența tumorilor de dimensiuni ≤ 10 cm în diametru – 75% (n=12) față de tumorile >10 cm – 25% (n=4) ($p=0,0121$). În cazul TGIS cu tipul fuziform și mixt de structură histologică nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative în distribuția tumorilor conform criteriului de dimensiune – 57,9% (n=33) pentru tumorile de dimensiuni ≤ 10 cm vs 42,1% (n=24) pentru tumorile >10 cm ($p>0,05$). Totuși, în cadrul tumorilor de dimensiuni ≤ 10 cm au predominat TGIS cu o rată redusă a mitozelor asupra TGIS cu o rată înaltă a mitozelor – 69,7% (n=23) vs 30,3% (n=10) ($p=0,0028$). În cazul TGIS de dimensiuni >10 cm, s-au înregistrat tumori cu o rată înaltă a mitozelor mai frecvent decât cu o rată redusă a mitozelor – 62,5% (n=15) vs 37,5% (n=9) ($p>0,05$) (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Frecvența TGIS în funcție de dimensiunea tumorii la pacienții cu tipul fuziform și mixt de structură histologică

Dimensiuni Mitoze	≤ 10 cm	>10 cm	Total
≤ 5	23	9	32
> 5	10	15	25
Total	33	24	57

Așadar, pentru TGIS cu tipul epitelioid de structură histologică sunt caracteristice dimensiuni ≤ 10 cm. În cadrul TGIS cu tipul fuziform și mixt de structură histologică a fost demonstrată relația directă între dimensiunea ≤ 10 cm a tumorii și rata redusă a mitozelor, pe de o parte, și dimensiunea >10 cm și rata înaltă a mitozelor pe de altă parte.

La pacienții cu tumori stromale, independent de tipul celular de structură histologică, rata mitozelor corelează cu dimensiunile tumorilor (Tabelul 3.17). 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, în comparație cu tumorile de aceleași dimensiuni, dar cu o rată înaltă a mitozelor – 21,1% (n=4) ($p=0,0009$). Pe de altă parte, toți pacienții cu TGIS de dimensiuni mai mari de 20 cm (100%, n=5) au demonstrat o rată înaltă a mitozelor ($p=0,0079$), iar 80% (n=4) dintre tumorile din acest grup au

prezentat o rată mai mare de 20 mitoze/50 CIR. Așadar, pentru tumorile cu dimensiuni ≤ 5 cm este caracteristică o rată a mitozelor $\leq 5/50$ CIR, iar pentru tumorile >20 cm – o rată $>5/50$ CIR.

Tabelul 3.17. Distribuția pacienților cu TGIS în funcție de dimensiune și rata mitozelor.

Dimensiuni Mitoze	≤ 5 cm	5—10 cm	10—20 cm	> 20 cm
$\leq 5/50$	15 (78,9%)	15 (60%)	11 (45,8%)	-
$> 5/50$	4 (21,1%)	10 (40%)	13 (54,2%)	5 (100%)
Total	19 (100%)	25 (100%)	24 (100%)	5 (100%)

Una dintre principalele caracteristici histopatologice ale TGIS este expresia imunohistochimică a receptorului transmembranar c-KIT (CD117) [85, 87, 91]. În afară de CD117, tumorile stromale expresează cu o rată variabilă de pozitivitate markerii CD34, vimentina, actina mușchilor netezi, desmina, proteina S-100 și enolaza neuron specifică [4, 10, 67, 86, 87, 89, 91, 107].

În grupul de studiu diagnosticul histopatologic a fost confirmat prin examen imunohistochimic (Figura 3.30).

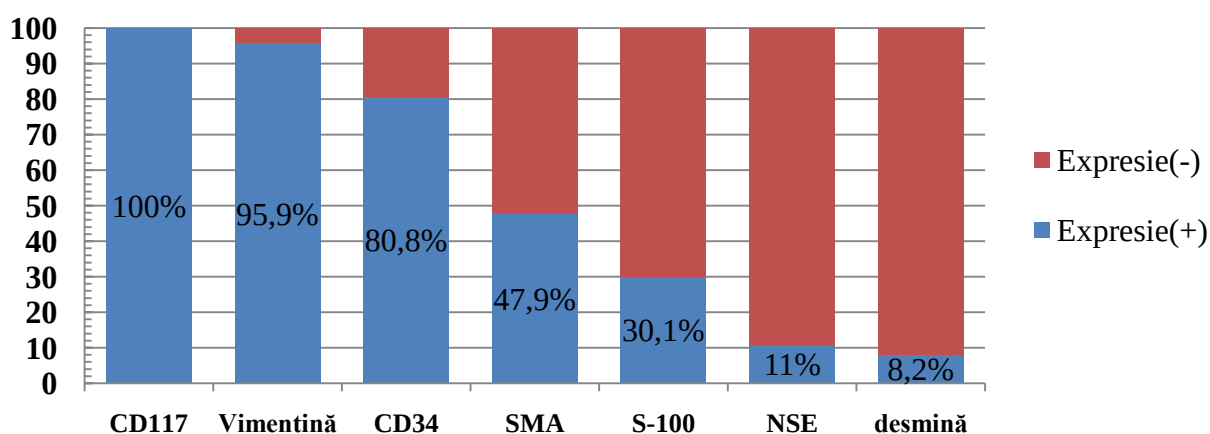


Fig. 3.30. Fenotipul imunohistochimic al TGIS

Expresie pozitivă a markerului CD117 a fost înregistrată la toți 73 (100%) pacienți din lotul de studiu. Expresia altor markeri a dispus de 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) ($p<0,0001$).

Conform rezultatelor relatate de diverși autori, în cadrul examenului imunohistochimic, gradul de expresie al receptorului c-KIT în TGIS este variabil. În majoritatea tumorilor gradul de expresie al CD117 este înalt și demonstrează un caracter difuz citoplasmatic. În unele tumori, însă, poate avea un grad redus de expresie, cu un caracter punctiform, perinuclear, așa-numita ”structură golgi” (”dot-like”) [85]. În plus, gradul de expresie în TGIS de tip fuziform este mai înalt decât în TGIS de tip epitelioido-celular (Figura 3.31) [86, 231].

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

Intensitatea colorației țesutului tumoral prin metoda imunohistochimică a fost apreciată conform scorului în 2 trepte: +/++ – grad redus de colorare, +++/++++ – grad înalt de colorare. Scorul de apreciere al intensității expresiei markerului CD117 a fost aplicat asupra întregului lot de pacienți cu TGIS (n=73), dar a ținut cont de tipul de structură histologică. Astfel, 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 (+++ /++++) – în 61,4% (n=35), în comparație cu gradul redus de expresie (+/++) – 38,6% (n=22) ($p=0,0242$).

Cea mai intensă colorare a receptorului c-KIT la pacienții cu TGIS cu tipul fusiform și mixt a fost înregistrat în tumorile stomacului – (+++ /++++) 69% (n=20) vs (+/++) 31% (n=9) ($p=0,0081$) (Tabelul 3.18).

Pentru majoritatea TGIS cu tipul epitelioido-celular de structură histologică a fost caracteristică semnificativ mai frecvent o expresie redusă a celulelor tumorale în comparație cu o expresie intensă – 87,5% (n=14) vs 12,5% (n=2) ($p<0,0001$), cu localizarea cea mai frecventă în stomac – 92,9% (n=13) (Tabelul 3.19).

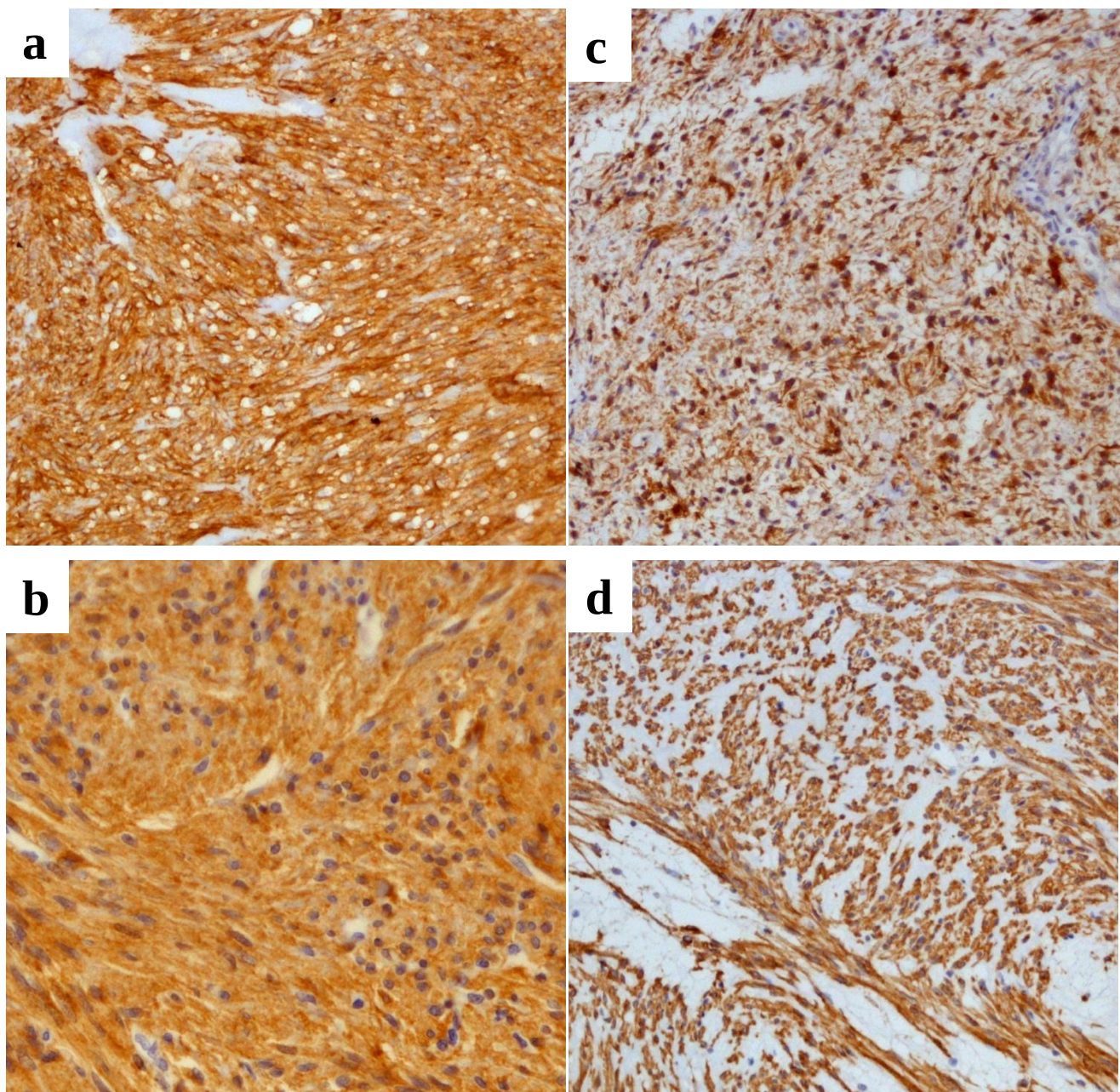


Figura 3.31. Expresia markerului imunohistochimic c-KIT(CD117). a,b – grad înalt de expresie în tipul fusiform de structură histologică, caracter difuz, citoplasmatic (*X100,X200*)DAB; c,d – grad redus de expresie în tipul epitelioido-celular, caracter punctiform – ”structură golgi” (*X100*)DAB.

Așadar, rezultatele cercetării noastre confirmă datele relatate de diverși autori despre gradul înalt de expresie al markerului imunohistochimic CD117 în tumorile cu tipul fuziform și mixt de structură histologică și un grad redus de expresie pentru TGIS epitelioido-celulare.

Tabelul 3.18. Distribuția gradului de expresie a CD117 în TGIS cu tipul fuziform și mixt de structură histologică.

Localizare Grad de expresie	Stomac	Intestin subțire (duoden+jejun+ileon)	Total
+/++	9	13	22
+++/>++++	20	15	35
Total	29	28	57

Unele studii populaționale globale efectuate asupra pacienților cu tumori stromale gastrointestinale au demonstrat importanța markerilor imunohistochimici suplimentari, precum CD34, în stabilirea diagnosticului de TGIS. Datele literaturii raportează expresia pozitivă a CD34 în 60-70% dintre TGIS, aceasta explicându-se prin unul din mecanismele probabile ale carcinogenezei tumorilor cu punct de pornire în transformarea neoplazică a celulelor stem pluripotente [24, 88].

Tabelul 3.19. Distribuția gradului de expresie a CD117 în TGIS cu tipul epitelioid de structură histologică.

Localizare Grad de expresie	Stomac	Intestin subțire (duoden+jejun+ileon)	Total
+/++	13	1	14
+++/>++++	1	1	2
Total	14	2	16

În studiul nostru a fost stabilit faptul că expresie pozitivă a markerului CD34 au exprimat 80,8% (n=59) din cazuri. Frecvența expresiei pozitive a CD34 a fost statistic semnificativ mai mare în stomac – 66,1% (n=39), decât în intestinul subțire – 33,9% (n=20) ($p=0,0008$). Pe de altă parte, expresia negativă a CD34 a fost înregistrată în 19,2% (n=14) din cazuri și a fost semnalată semnificativ mai frecvent în intestinul subțire – 71,4% (n=10), decât în stomac – 28,6% (n=4) ($p=0,0570$).

Prin urmare, studiul de față a confirmat expresia pozitivă a markerului CD34 în cadrul TGIS cu o rată de circa 80%, acest fapt fiind caracteristic mai mult pentru localizarea gastrică.

Proteina Ki-67, de asemenea cunoscută sub denumirea de MKI67, este depistată în celulele sănătoase cu proliferare activă în fazele G1, S și G2 și este un marker nuclear asociat cu proliferarea celulelor tumorale [232]. Numeroase studii au demonstrat faptul că expresia pozitivă a markerului Ki-67 este asociată cu o evoluție agresivă a celulelor tumorale în TGIS, iar valoarea indicelui de

proliferaare celulară Ki-67, exprimat ca o rată a expresiei celulare pozitive față de expresia celulară negativă, este esențială pentru stabilirea gradului de malignitate a tumorii și aprecierea gradului de risc de recidivă/metastazare [91, 100, 101, 228, 229, 233–236]. Cu toate acestea, semnificația *de facto* a indicelui de proliferaare celulară Ki-67 și raportarea lui la parametrii histopatologici și imunohistochimici cu scopul de a estima pronosticul pacienților cu TGIS rămâne un subiect discutabil.

Din grupul de studiu de 73 de pacienți investigația imunohistochimică pentru markerul Ki-67 s-a efectuat în 76,7% (n=56) din 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). Nu au fost depistate diferențe semnificative între valorile medii ale indicelui Ki-67 apreciat în diferite localizări: stomac vs. intestin subțire. Astfel, 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 cu TGIS ale intestinului subțire – $10,9 \pm 3,4$ (95% CI: 3,89—17,99) (p=0,5078).

Din întregul lot de pacienți cercetați, TGIS cu un indice Ki-67 mai mic de 10% a fost înregistrat semnificativ mai frecvent – 76,8% (n=43), decât cu un indice mai mare de 10% – 23,2% (n=13) (p<0,0001). Aceeași tendință a fost observată și în cadrul loturilor divizate conform criteriului de localizare. În lotul de pacienți cu TGIS ale stomacului (n=32) au predominat tumorile cu un indice Ki-67 $\leq 10\%$ (Figura 3.32a) (84,4%, n=27) asupra tumorilor cu un indice $>10\%$ (Figura 3.32b) (15,6%, n=5) (p<0,0001), la fel precum și în lotul de pacienți cu TGIS ale intestinului subțire – Ki-67 $\leq 10\%$ (66,7%, n=16) vs Ki-67 $>10\%$ (33,3%, n=8) (p=0,0422).

În urma cercetărilor efectuate, Hasegawa și coautorii au stabilit o corelație statistic semnificativă între indicele mitotic și valoarea indicelui Ki-67 [228], studiat în 3 categorii de pacienți: cu TGIS cu valoarea indicelui Ki-67 $\leq 5\%$, valoarea indicelui între 5% și 10% și valoarea indicelui Ki-67 $>10\%$. În studiul de față am verificat această ipoteză comparând loturile de pacienți cu valori diferite ale indicelui Ki-67 în funcție de numărul de mitoze/50 CIR. Astfel, conform tabelului 3.20, 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).

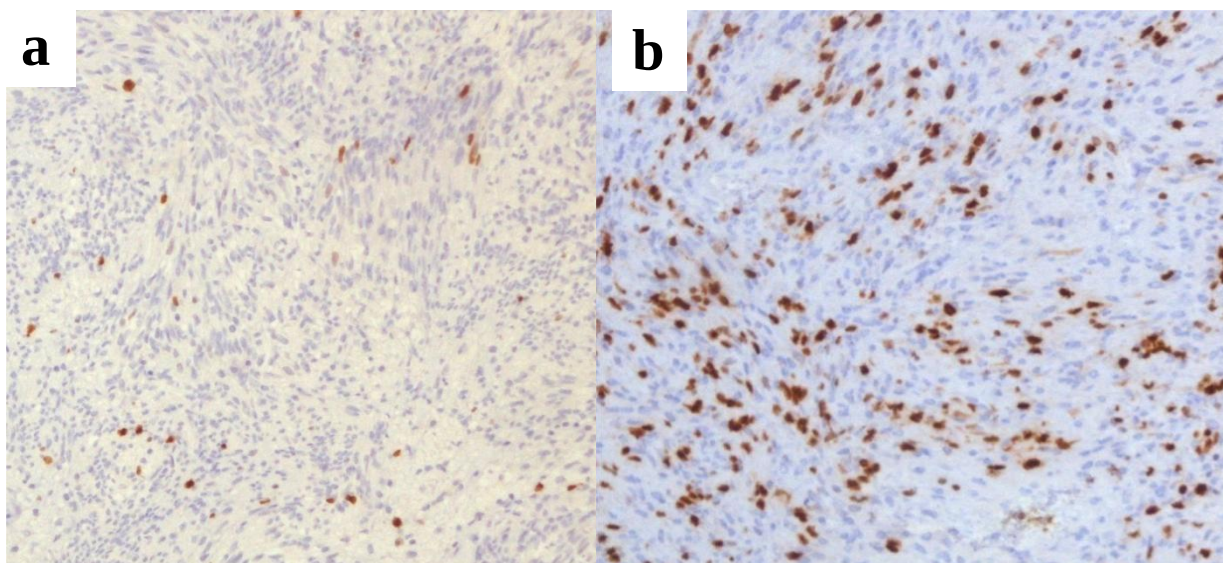


Figura 3.32. Expresia markerului imunohistochimic Ki-67. a – grad redus de expresie (2%) (X100); b – grad înalt de expresie (18%) (X100).

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). Dimpotrivă, 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).

Tabel 3.20. Distribuția pacienților cu TGIS în funcție de rata mitozelor și valoarea indicelui de proliferare celulară Ki-67

Mitoze Ki-67	≤5/50	>5/50	valoarea p	Total
	n	n		n
≤5%	21	5	<0,0001	26
>5% și ≤10%	12	5	0,0381	17
>10%	3	10	0,0169	13

Așadar, în cadrul acestui studiu a fost dovedită ipoteza prin care TGIS cu valoarea indicelui Ki-67 ≤10% se caracterizează, mai frecvent, printr-un număr redus al mitozelor (≤5/50 CIR), iar tumorile cu valoarea indicelui Ki-67 >10% – printr-un indice înalt al mitozelor (>5/50 CIR).

În continuare, au fost studiate tiparele de recurență ale TGIS în funcție de valoarea indicelui Ki-67. Astfel, conform tabelului 3.21, în grupul pacienților cu valoarea indicelui Ki-67 ≤ 10% rata recidivelor/metastazelor a fost înregistrată mai mică decât în grupul pacienților cu valoarea indicelui

Ki-67 > 10% – 20,9% (n=9) vs. 38,5% (n=5), însă datele nu poartă un caracter semnificativ statistic ($p>0,05$).

Tabelul 3.21. Ratele de recidivă/metastază în funcție de valoarea indicelui Ki-67

Ki-67 \ Mt	Recidivă/metastază (+)	Recidivă/metastază (-)	p	Total
Ki-67 ≤ 10%	9 (20,9%)	34 (79,1%)	0,0001	43 (100%)
Ki-67 >10%	5 (38,5%)	8 (61,5%)	>0,05	13 (100%)

În aceeași ordine de idei, pentru tumorile cu un indice de proliferare Ki-67 ≤ 10% rata recurențelor a fost semnificativ mai redusă – 20,9% (n=9) vs. 79,1% (n=34) ($p<0,0001$) – decât pentru grupul de tumori cu valoarea indicelui Ki-67 > 10%, unde rata recurențelor a fost mai înaltă – 38,5 (n=5) vs. 61,5% (n=8).

Cu scop de cercetare a riscului de recidivă/metastază, în funcție de valoarea indicelui de proliferare celulară Ki-67 [2], pacienții din lotul de studiu (n=56) au fost separați în două grupuri de TGIS.

Conform tabelului 3.23 grupul de TGIS cu valoarea indicelui Ki-67 >10% a fost asociat cu un risc intermediar/înalt semnificativ mai frecvent decât cu risc absent/foarte redus/ redus – 100% (n=13) vs. 0% (n=0) ($p<0,0001$).

Tabelul 3.22. Distribuția pacienților în funcție de valoarea indicelui Ki-67 și riscul de recidivă/metastază

Ki-67 \ Risc	absent / foarte redus / redus		intermediar / înalt		Total
	n	%	n	%	
Ki-67 ≤ 10%	20	46,5%	23	53,5%	43
Ki-67 >10%	0	0	13	100%	30

Pentru grupul de tumori cu valoarea indicelui Ki-67 < 10% – diferențele înregistrate nu au fost semnificative statistic – 46,5% (n=20) vs. 53,5% (n=23) ($p>0,05$).

Prin urmare, în acest studiu a fost demonstrată frecvența crescută a TGIS cu valoarea indicelui de proliferare celulară Ki-67 mai mică de 10% în toate localizările, media acestui indice

constituind 9,1. La fel, au fost confirmate datele literaturii care menționează că valoarea de referință a indicelui de proliferare Ki-67 în diferențierea malignității reduse sau înalte a unei TGIS este 10%, stabilindu-se o dependență directă a indicelui de proliferare de rata mitozelor celulelor tumorale ($\leq 5/50$ CIR sau $> 5/50$ CIR). Mai mult, a fost confirmată ipoteza conform căreia riscul de recidivă/metastazare este direct proporțional cu valoarea indicelui de proliferare celulară, dar sunt necesare studii ulterioare asupra loturilor cu un număr mai mare de pacienți.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Tabloul clinic al TGIS nu este specific, 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 cazuri.
2. Analiza comparativă a dimensiunii tumorii primare stabilită ecografic cu diametrul evaluat prin TC și intraoperator nu a scos în evidență o diferență semnificativă, demonstrând utilitatea și acuratețea acestor măsurări. Astfel, dimensiunea maximă a tumorii stabilită ecografic a constituit în medie $8,8 \pm 0,9$ cm (95% CI: 7,05-10,60), dimensiunea maximă la examenul tomografic a fost în medie de $11,1 \pm 1,1$ cm (95% CI: 8,87-13,37), iar dimensiunea maximă evaluată intraoperator – $10,3 \pm 1,1$ cm (95% CI: 8,12-12,48) ($p=0,2725$).
3. Semiologia radiologică și endoscopică a TGIS depinde în mod direct de dimensiunea tumorii și de forma macroscopică de creștere: endoluminală, exoluminală și mixtă. Manifestarea radiologică principală a formei endoluminale de creștere a tumorii a fost defectul de umplere ($p<0,001$) asociat, în forma mixtă și exoluminală, cu fenomene de compresie și deformare a peretelui organului cavitat. Tabloul endoscopic corespunde celui radiologic, tumora fiind reprezentată, în majoritatea cazurilor, de un nodul semisferic cu hiperemie locală, mucoasă fragilă și hemoragie de contact, uneori cu prezența unui ulcer localizat în vârful tumorii.
4. TC poate fi considerată tehnica imagistică de primă intenție în examenul preoperator al tumorilor TGIS. Dimensiunea tumorii este unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru prognozarea potențialului malign al TGIS.

5. Semnele tomografice cu calcificări intratumorale, fistule digestive și limfadenopatie adiacentă au fost caracteristice tumorilor cu indice mitotic înalt. Identificarea prin TC a zonelor de HC, corelate cu dimensiunile crescute și indicele mitotic înalt, sunt semne imagistice de potențial malign crescut. Tumorile cu indice mitotic înalt invadează organele adiacente semnificativ mai frecvent ($p < 0,001$).
6. Intervenția chirurgicală este metoda de elecție pentru tratamentul tumorilor TGIS primar locale și local avansate, care urmărește excizia completă a tumorii, cu margini de rezecție negative și cu păstrarea integrității pseudocapsulei tumorale.
7. 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. Limfodisecția este recomandată în cazul depistării intraoperatorii a ganglionilor limfatici măriți macroscopic în dimensiuni. Rata complicațiilor postoperatorii precoce este redusă, iar letalitatea postoperatorie nulă.
8. Tipul II de structură macroscopică este caracteristică cu localizare non-gastrică a tumorilor GIST. Tumorile de tip II, cu component extramural și extensie în cavitatea abdominală, sunt predispuse la un risc moderat sau înalt de recidivă/metastazare, aparțin mai frecvent variantei histologice cu celule fuziforme.
9. Tipul fuziform și mixt de structură celulară demonstrează o distribuție comparabilă între stomac și intestinul subțire, dar pentru stomac sunt caracteristice tumorile cu rată redusă a mitozelor. Tipul epitelioido-celular se întâlnește rar în intestinul subțire, dar este caracteristic pentru tumorile stromale ale stomacului, unde demonstrează o rată redusă a mitozelor.
10. Prezența fibrelor skeinoide în stroma țesutului tumoral reprezintă un factor de pronostic favorabil la pacienții cu TGIS.
11. Pentru TGIS cu tipul epitelioid de structură histologică sunt caracteristice dimensiuni ≤ 10 cm. În cadrul TGIS cu tipul fuziform și mixt de structură histologică a fost demonstrată relația directă între dimensiunea ≤ 10 cm a tumorii și rata redusă a mitozelor, pe de o parte, și dimensiunea > 10 cm și rata înaltă a mitozelor pe de altă parte. Pentru tumorile cu dimensiuni ≤ 5 cm este caracteristică o rată a mitozelor $\leq 5/50$ CIR, iar pentru tumorile > 20 cm – o rată $> 5/50$ CIR.

12. Au fost confirmate în cadrul studiului datele despre gradul înalt de expresie al markerului imunohistochimic CD117 în tumorile cu tipul fuziform și mixt de structură histologică și un grad redus de expresie pentru GIST epitelioido-celulare. A fost apreciată expresia pozitivă a markerului CD34 în cadrul TGIS cu o rată de circa 80%, acest fapt fiind caracteristic mai mult pentru localizarea gastrică.
13. A fost dovedită 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).
14. A fost demonstrată frecvența crescută a TGIS cu valoarea indicelui de proliferare celulară Ki-67 mai mică de 10% în toate localizările, media acestui indice constituind 9,1. La fel, au fost confirmate datele literaturii care menționează căci valoarea de referință a indicelui de proliferare Ki-67 în diferențierea malignității reduse sau înalte a unei TGIS este 10%, stabilindu-se o dependență directă a indicelui de proliferare de rata mitozelor celulelor tumorale ($\leq 5/50$ CIR sau $> 5/50$ CIR). Mai mult, a fost confirmată ipoteză conform căreia riscul de recidivă/metastazare este direct proporțional cu valoarea indicelui de proliferare celulară, dar sunt necesare studii ulterioare asupra loturilor cu un număr mai mare de pacienți.

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

4.1. Progresarea și metastazarea tumorilor gastrointestinale stromale

La momentul actual, tratamentul curativ al TGIS este tratamentul chirurgical radical care are drept scop obținerea marginilor de rezeecție negative microscopic [237]. Cu toate acestea, pacienții cu tumori stromale sunt expuși riscului de recurență, astfel că aproximativ 30-50% dintre acei care au fost supuși tratamentului chirurgical radical vor dezvolta recidive sau metastaze [238]. La unii pacienți leziunile neoplazice nu pot fi înlăturate complet, fie din cauza localizării anatomice specifice (joncțiunea eso-gastric, duoden) sau din cauza dimensiunilor gigante [68], iar atunci tratamentul specific prin terapie țintită revoluționează managementul TGIS metastatice și recidivante [87].

Dintre 73 pacienți incluși în studiu, metastaze sau recidive ale TGIS au dezvoltat 22 (31,1%) de pacienți, dintre care 8 pacienți cu TGIS 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 (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Frecvența și localizarea metastazelor TGIS

Localizarea metastazelor	n	%
Ficat	8	36,5
Peritoneu	7	31,8
Ficat + peritoneu	5	22,7
Ganglioni limfatici retroperitoneali	1	4,5
Peritoneu + plămân	1	4,5
Total	22	100%

Conform tabelului 4.1 în majoritatea cazurilor (91%, n=20) TGIS ale TGI au metastazat pe cale hematogenă în ficat și prin implantare – pe peritoneu. În 3 cazuri au fost depistate metastaze în omentul mare, după examenul histopatologic, fapt ce nu exclude opțiunea omentectomiei în cadrul intervențiilor chirurgicale pentru TGIS. Metastaze limfogene și hematogene în alte organe se înregistrează extrem de rar, iar în studiul nostru nu au fost înregistrate astfel de cazuri.

Din totalul de 73 de pacienți incluși în studiu, 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%) ($p < 0,001$) (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Localizarea metastazelor TGIS la prima vizită

Localizarea metastazelor la prezentarea inițială	n	%
Ficat	3	37,5%
Peritoneu total	5	62,5%
Peritoneu solitar	4	80%
Peritoneu + pulmonar	1	20%
Total	8	100%

Conform tabelului 4.2 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 66,7% (n=2) din cazuri, iar în stomac – în 33,3% (n=1) din cazuri (Figura 4.1a,b).

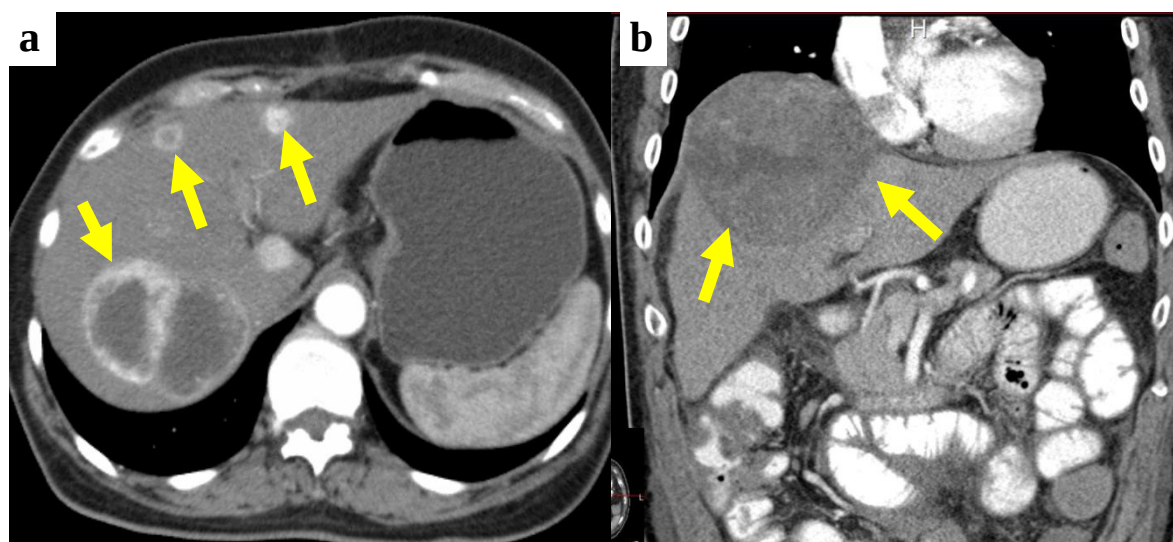


Fig. 4.1. Metastaze hepatice ale TGIS ale intestinului subțire (a) și stomacului (b).

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).

Pentru metastazele peritoneale ($n=5$; 62,5%) a fost caracteristică localizarea tumorii primare mai frecvent în intestinul subțire – în 60% ($n=3$), decât în stomac – 40% ($n=2$) ($p > 0,05$) (Figura 4.2a,b). 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.

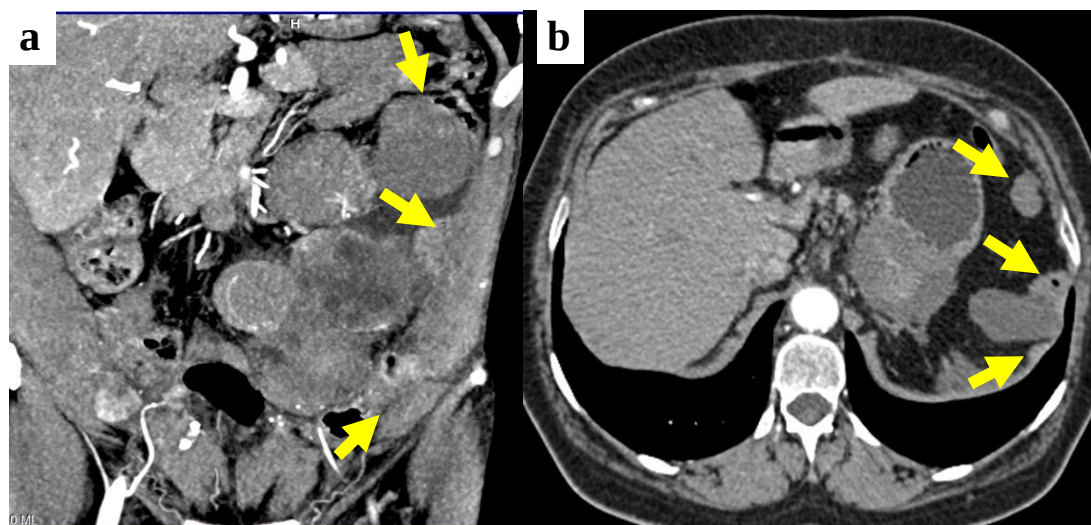


Fig. 4.2. Metastaze peritoneale ale TGIS ale intestinului subțire (a) și stomacului (b).

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 ($n=65$) (Tabelul 4.3) – $9,38 \pm 0,74$ cm (95%

Tabelul 4.3. Analiza comparativă a valorilor medii ale parametrilor TGIS cu/fără metastaze

Parametru	Mt (+) ($n=8$)	Mt (–) ($n=65$)	p
Valoarea medie a ratei mitozelor	$23,25 \pm 8,62$	$9,68 \pm 1,65$	0,0638
Valoarea medie a dimensiunii tumorii primare	$17,76 \pm 3,43$	$9,38 \pm 0,74$	0,0120

CI: 7,90—10,87) ($p=0,0120$), diferențele purtând un caracter semnificativ statistic.

În 14 cazuri pacienții cu TGIS au dezvoltat boală recidivantă sau metastatică după o perioadă medie de aproximativ 2 ani ($20,43 \pm 3,28$ luni). Astfel, pentru intervalul de timp între diagnosticarea tumorii primare și dezvoltarea bolii metastatice ≤ 2 ani – s-au înregistrat 10 (71,4%) pacienți, iar pentru un interval >2 ani – 4 (28,6%) pacienți ($p=0,0570$).

Metastaze izolat în ficat au dezvoltat 35,7% ($n=5$) dintre pacienți, izolat în peritoneu – 21,4% ($n=3$), în ficat și peritoneu – 35,7% ($n=5$) și retroperitoneal – 7,1% ($n=1$) (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Distribuția metastazelor TGIS la pacienții cu boală metastatică

Localizare	n	%
Ficat	5	35,7
Peritoneu	3	21,5
Ficat + peritoneu	5	35,7
Retroperitoneal	1	7,1
Total	14	100%

Localizarea tumorii primare, la pacienții care au dezvoltat boală metastatică, a înregistrat o distribuție relativ simetrică între stomac și intestinul subțire – 45,5% ($n=10$) vs. 54,5% ($n=12$) respectiv ($p>0,05$). Valoarea medie a ratei mitozelor TGIS care au dezvoltat boală metastatică (diagnosticată la prezentarea inițială sau după un interval de timp) ($n=22$) a fost semnificativ mai înaltă decât valoarea medie a ratei mitozelor tumorilor GIST care nu au dezvoltat metastaze ($n=51$) – $21,41 \pm 4,03$ (95% CI: 13,03—29,79) vs. $6,75 \pm 1,54$ (95% CI: 3,65—9,84) ($p<0,0001$).

Riscul de progresare al TGIS după tratament chirurgical depinde de dimensiunea tumorii primare, indicele mitotic și localizarea tumorii inițiale [2, 85]. Pentru a verifica această ipoteză, în cadrul studiului am repartizat cazurile de progresare a TGIS după tratament chirurgical radical ($n=14$) conform parametrilor enunțați. Așadar, TGIS cu localizare gastrică au înregistrat o pondere egală cu tumorile localizate în intestinul subțire – 50% ($n=7$) vs. 50% ($n=7$) ($p>0,05$). Analizând frecvența progresării TGIS cu orice localizare în funcție de numărul de mitoze, s-a putut observa predominarea TGIS cu un indice înalt al mitozelor ($>5/50$ CIR) asupra tumorilor cu un număr redus al mitozelor ($\leq 5/50$ CIR) – 14 (100%) vs. 0 (0%) ($p<0,0001$).

Aceeași tendință a fost înregistrată și în urma cercetării progresării TGIS pentru tumori cu diferite dimensiuni. Astfel, în cazul tumorilor cu dimensiuni reduse ($\leq 5\text{cm}$) progresarea maladiei oncologice s-a înregistrat într-un caz ($n=1$; 7,1%), iar în cazul tumorilor cu dimensiuni $>5\text{cm}$ – au progresat 13 pacienți ($n=13$; 92,9%) ($p<0,001$). Așadar, în cadrul studiului am demonstrat veridicitatea ipotezei care enunță că după operațiile radicale progresează mai frecvent TGIS cu dimensiuni mai mari de 5 cm și cu un număr înalt al mitozelor ($>5/50\text{ CIR}$).

În cadrul planificării tratamentului tumorilor stromale rămâne nerezolvată problema rolului metodei chirurgicale în managementul neoplaziilor gastrointestinale stromale recidivante sau metastatice [239]. În ultimii ani, numeroase studii au abordat ideea combinării tratamentului chirurgical cu administrarea de imatinib mesilat, având drept scop îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pacienților cu TGIS avansate [240, 241].

Pentru evaluarea eficacității tratamentului aplicat după stabilirea inițială a diagnosticului de TGIS, grupul de pacienți cu tumori recidivante sau metastatice ($n=22$) a fost divizat în 2 loturi: I lot – pacienții cu TGIS la care s-a aplicat doar tratament chirurgical ($n=4$); lot II – pacienții cu TGIS la care tratamentul chirurgical a fost asociat cu terapia țintită cu imatinib mesilat ($n=18$) (Tabelul 4.5).

Toți 22 de pacienți au fost urmăriți 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 ($p=0,0022$).

Drept exemplu ilustrativ al unui algoritm de evaluare clinico-paraclinică și imagistică preoperatorie completă, tratament chirurgical repetat combinat cu tratament medicamentos și radioterapic, prezentăm următorul caz clinic:

Caz clinic: Pacientul G.A., 62 de ani, a fost spitalizat în secția Chirurgie №3 a CNȘP MU la 26.01.2011 pentru dureri cu caracter intens în regiunea mezogastrului, apărute brusc. La momentul spitalizării examenul obiectiv a evidențiat un abdomen moderat balonat, care nu participă în actul respirator, prezenta un sindrom algic intens, sindrom dispeptic și semne pozitive de excitare a peritoneului.

Tabelul 4.5. Analiza comparativă a pacienților cu TGIS recidivante sau metastatice în funcție de tipul tratamentului inițial aplicat

		Tip tratament			
		Chirurgical		Combinat (chirurgical + imatinib)	
		(n=4)		(n=18)	
		n	%	n	%
Gen	M	1	25%	8	44,4%
	F	3	75%	10	55,6%
Vârsta medie	ani	60,2±2,84 (52—64)		56,0±2,39 (30—71)	
Localizare primară	Stomac	2	50%	8	44,4%
	Intestin subțire	2	50%	10	55,6%
Dimensiunea tumorii primare	≤ 10cm	2	50%	5	27,8%
	> 10cm	2	50%	13	72,2%
Localizarea Mt/Rc	Peritoneu	1	25%	6	33,3%
	Ficat	2	50%	6	33,3%
	Ficat + peritoneu	1	25%	4	22,2%
	Peritoneu + extraabdomen	0	-	2	11,1%
Supraviețuire 3-ani		25%		61,1%	

Conform anamnesticalui, pacientul nu a prezentat istoric de patologie chirurgicală. Testele de laborator de rutină au fost în limitele normei, cu excepția indicelui leucocitar – $L=10,6 \times 10^9/l$. La examenul ecografic efectuat în mod urgent s-a depistat o formațiune tumorală localizată în mezogastru, cu dimensiuni 16,0x10,3x12,1 cm. La examenul radiografic de ansamblu al abdomenului s-a depistat semnul ”secerei” în regiunea subdiafragmală dreaptă, interpretat drept aer liber în cavitatea abdominală, și pacientului i s-au stabilit indicații pentru tratament chirurgical în mod urgent.

Prin anestezie generală s-a efectuat laparotomie superioară medio-mediană. Intraoperator s-a depistat o tumoră a ileonului cu caracter exoluminal de creștere, cu semne de hemoragie din tumoră și care a provocat perforația intestinului subțire. A fost efectuată rezecția unui segment al

intestinului subțire în bloc cu tumora și s-a aplicat ileojejunoanastomoză termino-terminală. Altă patologie la revizia cavității abdominale nu s-a depistat, iar operația s-a finalizat cu asanarea și drenarea cavității peritoneale. Examenul histopatologic al piesei operatorii a confirmat prezența unei tumori de 20x15x18 cm cu zone de necroză și hemoragie intratumorală. Examenul microscopic a determinat prezența celulelor de tip epitelioid (Figura 4.3a). Numărul de mitoze a fost înregistrat 38/50 CIR. Imunohistochimic celulele tumorale au exprimat pozitiv markerii *c-KIT*(CD117) (Figura 4.3b) și vimentina, iar negativ – CD34 și desmina (Dako, Danemarca). Perioada postoperatorie a evoluat fără complicații și la a 9-a zi pacientul a fost externat la domiciliu în stare ameliorată.

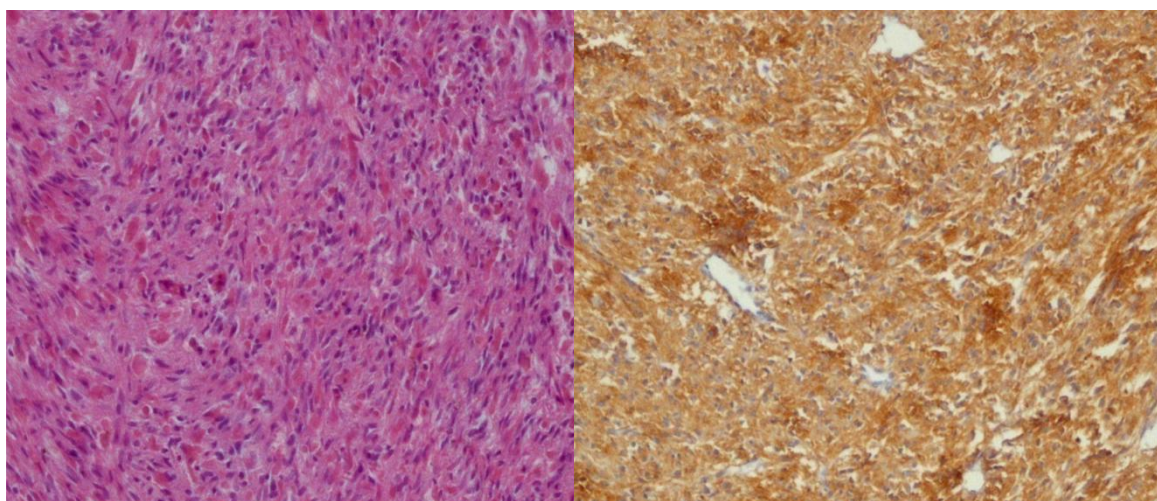


Fig. 4.3. a – Aspect microscopic al TGIS a intesinelui subțire la pacientul G.A. (x100). (colorație H&E) și b – Colorație pozitivă a markerului imunohistochimic *c-KIT*(CD117) la același pacient (x100).

Prin utilizarea criteriilor histologice de stratificare a riscului de progresare a bolii, sediul tumorii, dimensiunea tumorală și numărul de mitoze identificate prin examenul histopatologic tumora a fost apreciată drept TGIS a intestinului subțire cu grad înalt al riscului de recidivă/metastază tumorală (90%), dar, ulterior, pacientul nu s-a prezentat pentru continuarea tratamentului medicamentos adjuvant.

După 15 luni de absență, la data 27.04.2012, pacientul efectuează TC a abdomenului care depistează 4 formațiuni intrahepatice de diferite dimensiuni, interpretate drept leziuni metastatice și o formațiune gigantă de dimensiuni 14,3x10,0x6,8 cm pe flancul drept abdominal, anterior de corpul vertebrelor L₂-L₄. Pacientul inițiază cura de tratament cu inhibitori de tirozin-kinază –

imatinib mesilat 400mg/zi și este inclus în programul de supraveghere în dinamică cu evaluare tomografică periodică și aprecierea efectului tratamentului medicamentos. La 6 luni de la inițierea terapiei medicamentoase, examenul imagistic prin TC a abdomenului cu administrarea substanței de contrast a înregistrat transformarea chistică a formațiunilor secundare hepatice cu micșorarea cu >10% în dimensiuni a fiecărei leziuni și s-a apreciat efectul pozitiv al dozei 400mg/zi de imatinib mesilat (Figura 4.4). Acest fapt a argumentat decizia continuării tratamentului medicamentos.

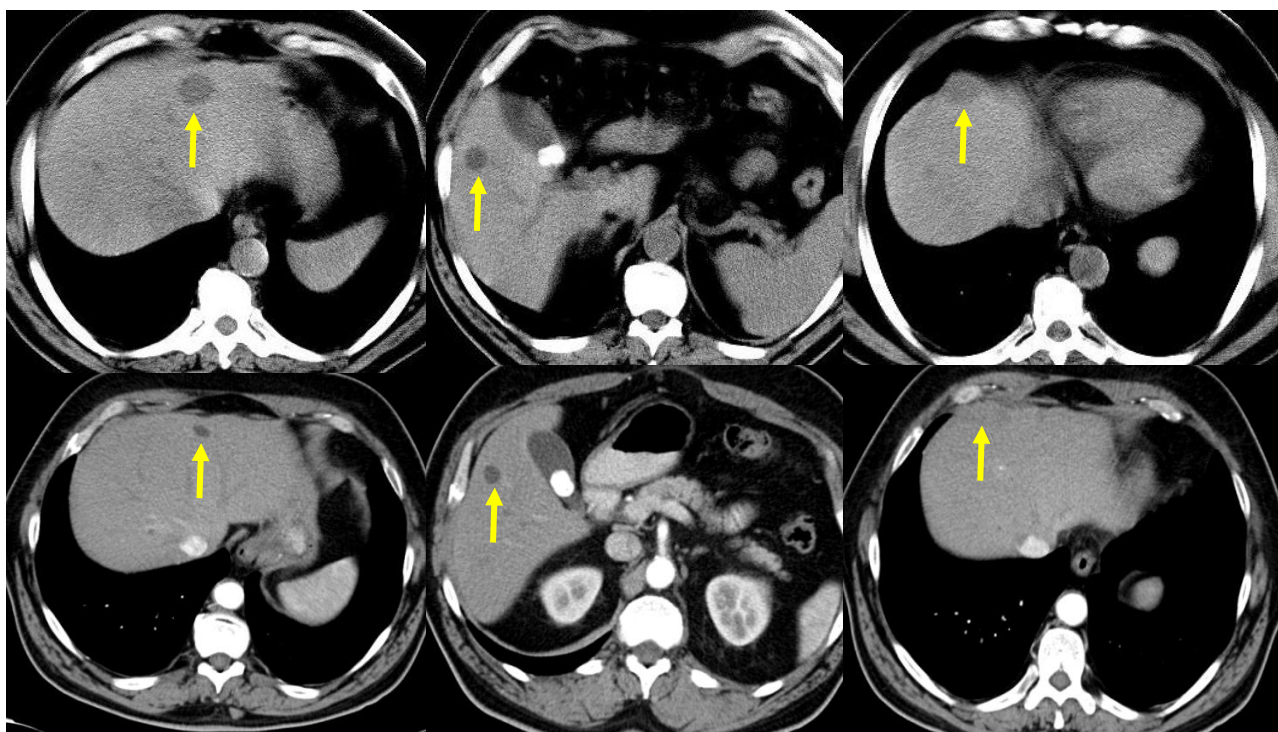


Fig. 4.4. Imagini TC a abdomenului. Transformare chistică a formațiunilor secundare hepatice (↑) cu micșorarea cu >10% în dimensiuni.

La 12 luni de la inițierea tratamentului cu imatinib mesilat (31.05.2013) examenul imagistic programat nu a depistat leziuni secundare noi și a pus în evidență micșorarea cu >10% a tumorii cavității abdominale. În cadrul echipei multidisciplinare s-a decis continuarea tratamentului medicamentos cu imatinib mesilat în doză de 400mg/zi cu supraveghere în dinamică în continuare și efectuarea examenelor imagistice periodice.

Următorul examen TC a abdomenului a depistat o creștere în dimensiuni a formațiunii tumorale situate în mezogastru pe dreapta până la 17,2x9,8x17,6 cm (Figura 4.5). Echipa multidisciplinară, în consiliu, a constatat apariția clonelor mutante ale TGIS, rezistente la imatinib mesilat în doza de 400mg/zi, și s-a luat decizia de a interveni chirurgical cu scop

citoreductiv. La 02.04.2014 s-a efectuat excizia citoreductivă a TGIS a mezoului intestinului subțire și rezecția omentului mare (Figura 4.6), iar postoperator s-a indicat imatinib mesilat 800mg/zi.



Fig. 4.5. Imagine TC a abdomenului care pune în evidență creșterea în dimensiuni a formațiunii tumorale din mezogastriu.



Fig. 4.6. Imagine a pieselor postoperatorii după intervenția chirurgicală citoreductivă.

Evaluarea imagistică în dinamică a pacientului a înregistrat un răspuns parțial al TGIS metastatice peritoneale la doza crescută de imatinib și nu a înregistrat nici un efect asupra metastazelor hepatice, care au crescut în dimensiuni (Figura 4.7). Astfel, la 10 luni de la intervenția precedentă, pacientului i s-a propus tratament chirurgical citoreductiv, iar la 11.02.2015 s-a intervenit chirurgical în volum de rezecție citoreductivă a tumorilor intestinului subțire în bloc cu rezecția intestinului subțire. Intraoperator s-a constatat că tumora hepatică metastatică poseda un potențial critic de hemoragie și a fost apreciată drept inoperabilă.

Postoperator s-a administrat o cură de tratament radioterapic (doză sumară 40 Gy) pentru metastaza gigantică hepatică, însă cu un efect terapeutic modest. La momentul încheierii studiului pacientul continua tratamentul cu imatinib mesilat 800mg/zi.

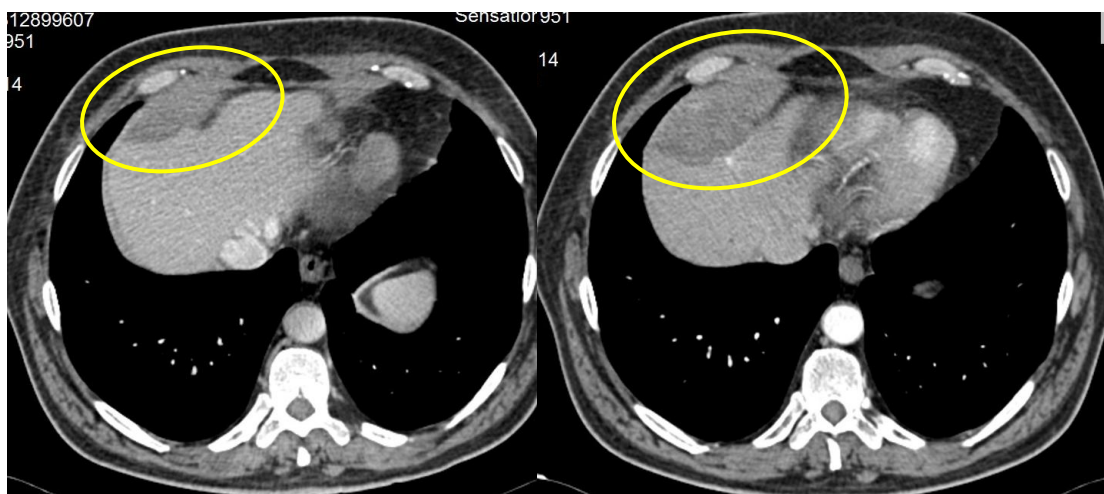


Fig. 4.7. Imagine TC a abdomenului ce demonstrează creșterea în dimensiuni a metastazei hepatice.

Astfel, implicarea echipei multidisciplinare în evaluarea clinico-paraclinică și imagistică completă, efectuarea curelor tratamentului chirurgical repetat combinat cu tratamentul medicamentos și radioterapic, la fel precum și supravegherea în dinamică a pacientului conform programului elaborat, toate au permis obținerea unui scor înalt de supraviețuire de 56 luni de la stabilirea diagnosticului de TGIS a intestinului subțire cu un risc înalt de recidivare/metastazare.

În cadrul studiului, grupul de pacienți care au dezvoltat TGIS recidivante sau metastatice după o perioadă medie de $20,43 \pm 3,28$ luni ($n=14$) au beneficiat în continuare de opțiunea tratamentului personalizat, strategie elaborată pentru fiecare pacient individual în cadrul echipei multidisciplinare.

Astfel, din totalul de 14 pacienți cu tumori recidivante dezvoltate la distanță – în 5 (35,7%) cazuri s-a aplicat tratament medicamentos cu imatinib mesilat în mono-regim (400mg/zi). Într-un caz pacientul a refuzat efectuarea oricărui tip de tratament după depistarea recidivei.

În 7 (50%) cazuri pacienții cu recidive ale TGIS au fost supuși tratamentului combinat – intervenție chirurgicală și imatinib mesilat administrat adjuvant sau tratament neoadjuvant urmat de intervenție chirurgicală.

În toate 7 cazuri intervențiile chirurgicale au fost efectuate în mod programat și au purtat caracter combinat, cu volum extins, cu excizii în bloc ale organelor sau structurilor anatomice adiacente. Astfel 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.

Cele mai frecvente organe adiacente implicate în procesul neoplazic și supuse procedurilor chirurgicale combinate au fost intestinul subțire (n=2), pancreasul (n=1), diafragma (n=1), splina (n=1), colonul transvers (n=1), omentul mare (n=1). În 42,9% (n=3) s-au înregistrat complicații intraoperatorii: fragmentarea TGIS recidivante (n=2) și hemoragie din tumoră (n=1). Dimensiunea maximă a celui mai mare nodul GIST, în medie, a constituit $9,2 \pm 3,1$ cm (de la 3,0—27,0). Cu toate acestea, la cei 7 pacienți s-a înregistrat un caracter paliativ al intervențiilor chirurgicale (R_1/R_2), acesta servind drept motiv și unul din criteriile de administrare a tratamentului medicamentos ulterior. Letalitatea postoperatorie nu a fost înregistrată.

Așadar, se poate concluziona că riscul de progresare al TGIS după tratament chirurgical radical depinde de dimensiunea tumorii primare – s-a determinat că progresează mai frecvent TGIS cu dimensiuni mai mari de 5 cm, și de indicele mitotic mai mare de $>5/50$ CIR. A fost identificată 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 ($p=0,0022$). Intervențiile chirurgicale maximal citoreductive la pacienții cu efect pozitiv la tratament cu imatinib mesilat sunt argumentate, cu toate că sunt laborioase, tehnic dificile, mai frecvent combinate și cu o rată mare a complicațiilor. Înlăturarea nodulilor rezistenți la imatinib mesilat cu citoreducție maxim posibilă este necesară și obligatorie pacienților cu progresare limitată a TGIS.

4.2. Rezultatele terapiei țintite în cadrul tumorilor gastrointestinale stromale

Tratamentul chirurgical standard cu intenție curativă pentru TGIS este eficient în aproximativ 60% cazuri, dar metastazele și recidivele sunt frecvente [242]. În legătură cu faptul că potențialul malign al TGIS este diferit, au fost elaborate mai multe sisteme de stratificare a riscului și apreciere a probabilității de recidivare sau metastazare după intervenții chirurgicale radicale [2, 85, 175]. Majoritatea TGIS, clasificate drept tumori cu risc înalt de recidivare/metastazare, produc un fenomen recurent într-un interval de până la 5 ani, ceea ce conduce la mortalitate crescută [153].

Odată cu înțelegerea mai profundă a mecanismelor patogenetice și molecular-genetice ale TGIS, a fost elaborat preparatul farmacologic imatinib mesilat (Glivec®/Gleevec®, Novartis Pharma AG, Basel, Elveția), membru al grupului de terapii țintite (target terapii), care reprezintă primul tratament efectiv non-chirurgical al TGIS, aprobat la nivel global. Studiile publicate anterior au sugerat că imatinib mesilat îmbunătățește considerabil pronosticul TGIS incluse în grupul cu risc

înalt sau tumori metastatice/recidivante [242, 243]. Datele literaturii relatează obținerea unui răspuns durabil la tratament cu imatinib mesilat la pacienții cu TGIS avansate, pe de o parte [244], iar pe de altă parte conduc la îmbunătățirea supraviețuirii fără recidivă a pacienților supuși tratamentului combinat [202, 243, 245].

În studiul nostru tratament cu inhibitori de tirozin-kinază au primit 30/73 (41,1%) de pacienți, dintre care tratament adjuvant cu imatinib mesilat, după tratament chirurgical, s-a aplicat la 12/30 (40%) pacienți, iar pentru TGIS recidivante sau metastatice terapie țintită au primit 18/30 (60%) pacienți. Eligibili pentru tratamentul medicamentos au fost toți pacienții cu TGIS care au exprimat pozitivitate pentru markerul imunohistochimic c-KIT(CD117) și la care s-a documentat, în primul rând, un risc înalt sau intermediar, conform clasificării riscului de recidivă/metastazare pentru TGIS primare, sau, în al doilea rând, la care s-a diagnosticat TGIS inoperabile sau metastatice confirmate histologic ori imagistic.

Pentru grupul pacienților la care s-a aplicat tratament adjuvant, inițierea tratamentului cu imatinib mesilat nu trebuia să depășească perioada de 3 luni de la intervenția chirurgicală, iar tipul oncologic al marginilor de rezecție să fie R₀ sau R₁. Fragmentarea intraoperatorie a tumorii cu distrugerea integrității pseudocapsulei tumorale și diseminare intraabdominală a fost clasificată drept rezecție cu margini R₁. În acest grup au fost incluși 5 bărbați și 7 femei cu vârsta medie de 59,92±3,69 ani (95% CI:51,78-68,05). La 7/12 (58,3%) pacienți TGIS primare au fost localizate în stomac, iar la 5/12 (41,7%) – în intestinul subțire. Conform clasificării riscului de recidivă/metastazare [2], 10/12 (83,3%) tumori au fost clasificate cu risc înalt, iar 2/12 (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), criteriul de bază de inițiere a tratamentului țintit l-a constituit diagnosticarea "de novo" sau, după aplicarea unei metode de tratament anterior, a unei tumori metastatice sau recidivante. În acest grup au fost incluși 8 bărbați și 10 femei cu vârsta medie de 56,0±2,39 ani (95% CI:50,96-61,04). TGIS a fost localizată în stomac în 8 (44,4%) cazuri, iar în intestinul subțire în 10 (55,6%) cazuri.

Alte criterii au fost vârsta mai mare de 18 ani a tuturor pacienților incluși în studiu, o funcție hepatică, renală și cardiacă adecvată și un scor ECOG mai mic de 3.

Cele mai importante criterii de excludere le-au constituit prezența contraindicațiilor majore pentru tratamentul cu imatinib mesilat (precum alergiile la compușii preparatului farmacologic) și sarcina sau lactația, în cazul pacienților de gen feminin.

Conform studiilor randomizate de fază II și III recent publicate în literatura de specialitate, doza de imatinib de 400 mg de două ori pe zi nu poartă un beneficiu semnificativ față de doza de 400 mg administrată o dată pe zi, totodată demonstrând efecte adverse mai frecvente [246, 247]. Astfel, terapia standard de primă linie în TGIS metastatice/recidivante a fost stabilită doza de 400 mg/zi de imatinib mesilat.

Alte studii de fază II, comparând administrarea de imatinib mesilat în doză de 400 mg/zi în regim adjuvant față de lipsa tratamentului, au demonstrat faptul că imatinib scade ratele de recidivă a bolii, confirmând beneficiul tratamentului adjuvant la pacienții cu TGIS primar-rezecată prin înregistrarea unei rate a intervalului liber de boală la 3 ani de 89% (tratament adjuvant) vs. 48% (nici un tratament) ($p < 0,001$) [169, 248].

Așadar, toți pacienții ($n=30$) incluși în studiu, 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 maladiei, dezvoltarea toxicității severe sau refuzul pacientului de a continua terapia.

Acești 30 de pacienți au fost urmăriți în dinamică după administrarea de imatinib la intervale stabilite de timp, fiind supuși examenului clinic regulat, iar examenul imagistic a fost efectuat la fiecare 3 luni în primii 2 ani, cu efectuarea TC cu administrarea substanței de contrast la fiecare 6 luni. Analiza indicatorilor de eficacitate a tratamentului și supraviețuire a avut loc până la survenirea decesului pacientului sau până în septembrie 2015. Drept instrument de apreciere a eficacității tratamentului medicamentos aplicat au fost utilizate criteriile elaborate de către echipa cercetătorilor Choi și colaboratorii [143, 157] adoptată pentru evaluarea caracteristicilor tomodesitometrice ale tumorilor primare și metastatice TGIS (răspuns complet (RC); răspuns parțial (RP); stabilizarea bolii (SB); progresarea bolii (PB). 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 maladiei 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 nici un pacient nu a înregistrat recurența TGIS (Figura 4.8).

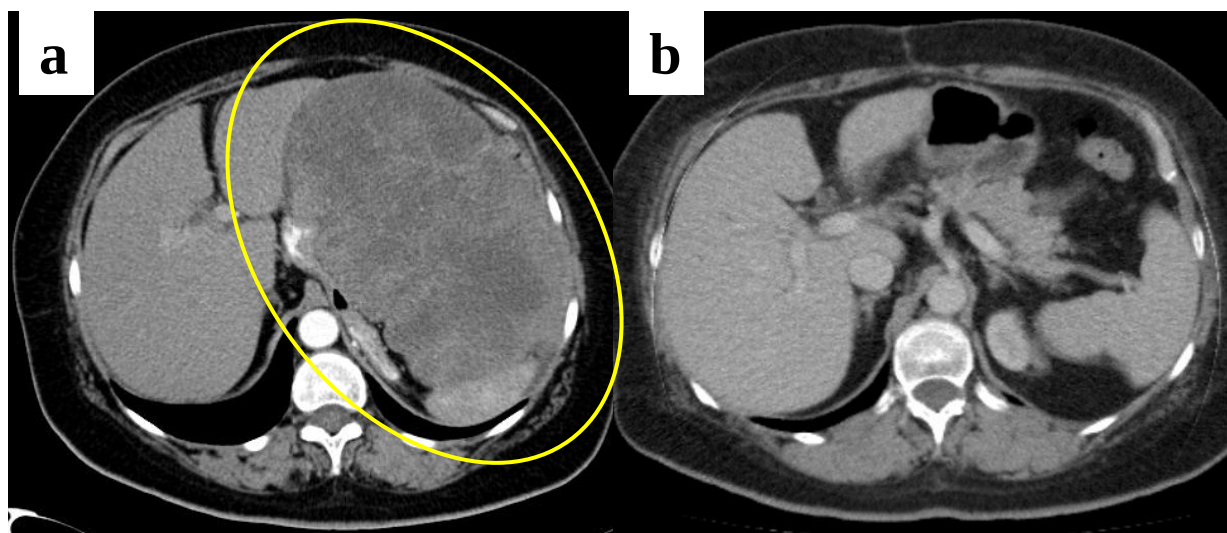


Fig. 4.8: Imagini TC ale TGIS gastrice până la tratament chirurgical (a) și după 18 luni de tratament adjuvant cu imatinib mesilat (b), fără semne de progresare a TGIS.

În grupul pacienților cu TGIS metastatice/recidivante ($n=18$) – 3 pacienți au decedat după 6, 19 și 23 de luni respectiv din cauza progresării TGIS, iar la 2 pacienți cu progresare – schema de

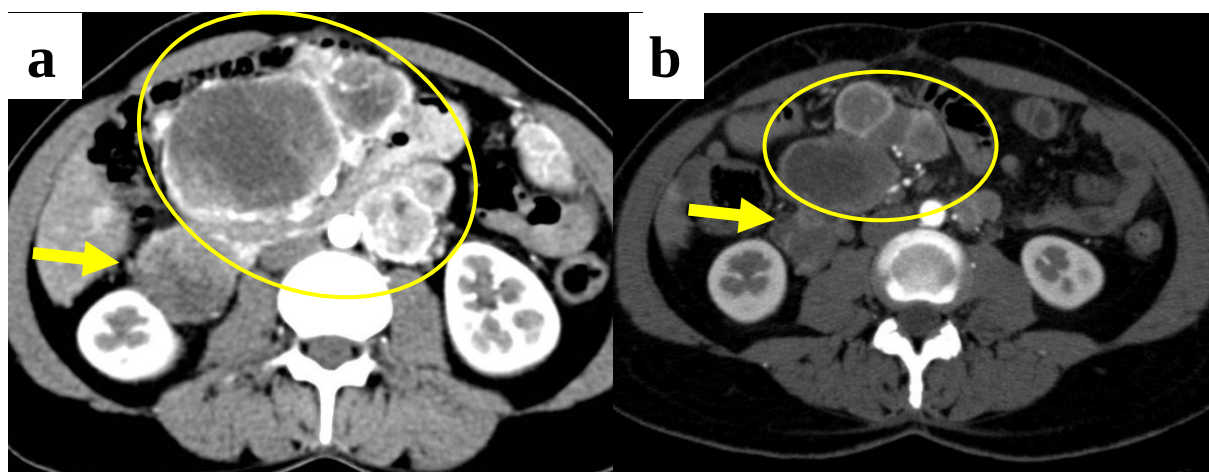


Fig. 4.9. Imagini TC ale TGIS a intestinului subțire la inițierea tratamentului medicamentos (a) și răspuns parțial (RP) după 20 de luni de tratament cu imatinib mesilat (b).

tratament a fost modificată după 23 și 34 de luni respectiv, în calitate de tratament de linia a II-a indicându-se imatinib mesilat în doză dublă – 800 mg/zi (Figura 4.9, 4.10).

Răspunsul obiectiv la tratamentul medicamentos cu imatinib mesilat, evaluat utilizând criteriile Choi [143], s-a efectuat 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.

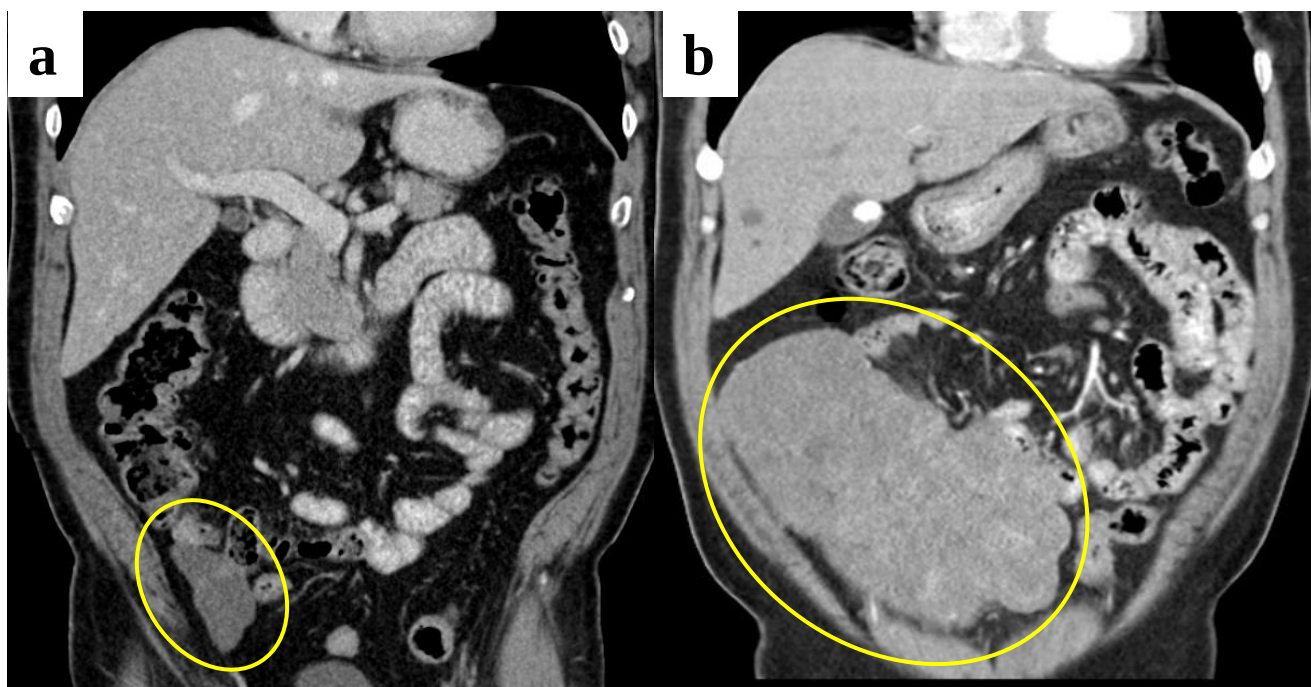


Figura 4.10: Imagini TC ale TGIS ale intestinului subțire la 12 luni de la inițierea tratamentului medicamentos cu imatinib mesilat (a) și progresarea bolii (PB) după 22 luni de tratament (b).

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 țintit cu imatinib mesilat s-a înregistrat la 4 (22,4%) pacienți.

Intervalul de timp până la constatarea progresării TGIS a constituit în medie $24,07 \pm 2,97$ luni (95% CI: 17,70—30,43). La momentul analizei datelor statistice (01.09.2015) 15 pacienți continuă terapia cu imatinib mesilat cu un răspuns diferit la tratament. Luând în considerare urmărirea în dinamică a pacienților pentru o perioadă medie de $34,6 \pm 3,64$ luni, supraviețuirea "de facto" la 1-an a constituit 94,4%, la 2-ani – 83,3% iar la 3-ani – 72,2% (Tabelul 4.6).

În studiul nostru a fost înregistrată o toleranță bună la imatinib mesilat, efectele adverse au fost minime, iar anularea preparatului farmacologic datorită toxicității nu a fost necesară la nici un pacient.

Tabelul 4.6. Eficacitatea tratamentului cu imatinib mesilat a pacienților cu TGIS metastatice/recidivante

Indicator	Valoare
Răspuns obiectiv (RC+RP), % (n)	61,1% (n=11)
Control asupra bolii (RC+RP+SB), % (n)	77,8% (n=14)
Stabilizarea bolii ≥ 6 luni, % (n)	16,7% (n=3)
Intervalul mediu până la progresare, luni	24,07 $\pm$ 2,97 luni
Supraviețuirea la 1-an, %	94,4%
Supraviețuirea la 2-ani, %	83,3%
Supraviețuirea la 3-ani, %	72,2%

Toxicitate hematologică de gradul 3 sau 4 nu a fost înregistrată, iar de gradul 1 sau 2 – a fost constatată neutropenie (n=2; 6,7%) și anemie (n=5; 16,7%). Toxicitate nonhematologică de gradul 1 (leziune eritematoasă) a fost înregistrată într-un caz (3,3%). Sindromul de retenție hidrică s-a manifestat preponderent prin edeme periorbitale – constatat în 46,7% (n=14), edeme periferice – 10% (n=3). Toxicitatea digestivă a fost exprimată prin diaree – în 6,7% (n=2) și grețuri – în 23,3% (n=7). Astfel, imatinib mesilat reprezintă un remediu medicamentos sigur, bine tolerat de către pacienți și cu o toxicitate redusă.

Așadar, aceste rezultate indică 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. În cercetarea noastră eficacitatea tratamentului cu imatinib mesilat în doză de 400 mg/zi ca tratament de I linie la pacienții cu TGIS metastatică/recidivantă a constituit: răspuns obiectiv în 61,1% cazuri, iar intervalul mediu până la progresare – 24,07 $\pm$ 2,97 luni. Urmărind în dinamică pacienții pentru o perioadă medie de 34,6 $\pm$ 3,64 luni, supraviețuirea la 1-an a constituit 94,4%, iar la 3-ani – 72,2%. În cazul pacienților cărora imatinib mesilat li s-a administrat în calitate de tratament adjuvant pentru o perioadă medie de 23,4 $\pm$ 4,7 luni – nu s-a înregistrat recurența TGIS. În final s-a apreciat că imatinib mesilat reprezintă un remediu medicamentos sigur, bine tolerat de către pacienți și cu o toxicitate redusă.

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

TGIS posedă o variabilitate mare din punct de vedere clinic și morfologic, de aceea evoluția lor biologică este dificil de pronosticat. În conformitate cu ghidurile elaborate pentru evaluarea potențialului de malignitate, aceste tumori au fost clasificate în tumori cu potențial benign, cu potențial malign și cu potențial oncologic nedeterminat [85].

La momentul actual, una dintre cele mai controversate probleme o reprezintă prognozarea evoluției biologice a TGIS cu potențial divers de malignitate și termenii de supraviețuire a pacienților cu TGIS după aplicarea tratamentului chirurgical sau combinat.

Dimensiunea tumorii, localizarea și valoarea indicelui mitotic rămân în continuare principalii parametri utilizați în diversele sisteme de stratificare a riscului și prognozare a potențialului de malignitate al TGIS [249]. Cu toate acestea, în unele studii de specialitate au fost reflectate o serie de alți parametri care influențează, într-o măsură mai mare sau mai mică, malignitatea TGIS – metoda de tratament aleasă (tratament chirurgical vs. tratament combinat) sau variabilitatea supraviețuirii pacienților incluși în diferite grupe de risc conform clasificării Miettinen [2].

Astfel, în cadrul studiului, s-a efectuat prognozarea supraviețuirii în perioada postoperatorie și s-au identificat factorii care influențează negativ acest indicator. Analiza s-a efectuat în baza principalilor parametri identificați: localizarea anatomică a TGIS primare, dimensiunea tumorii primare și valoarea indicelui mitotic.

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), diferența nefiind semnificativă statistic ($p > 0,05$). Cu toate acestea, în

cadru studiului, a fost calculată supraviețuirea generală la 1-an și la 3-ani pentru cele două localizări TGIS. Astfel, 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, se poate observa o tendință de micșorare a supraviețuirii pacienților cu TGIS ale intestinului subțire în comparație cu TGIS gastrice după cel puțin 3 ani de supraveghere. La prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier această tendință se păstrează, astfel că după 60 de luni de supraveghere, în grupul pacienților cu TGIS gastrice, supraviețuirea prognoată constituie 95% vs. 42% în grupul pacienților cu TGIS ale intestinului subțire ($p=0,029$) (Figura 4.11).

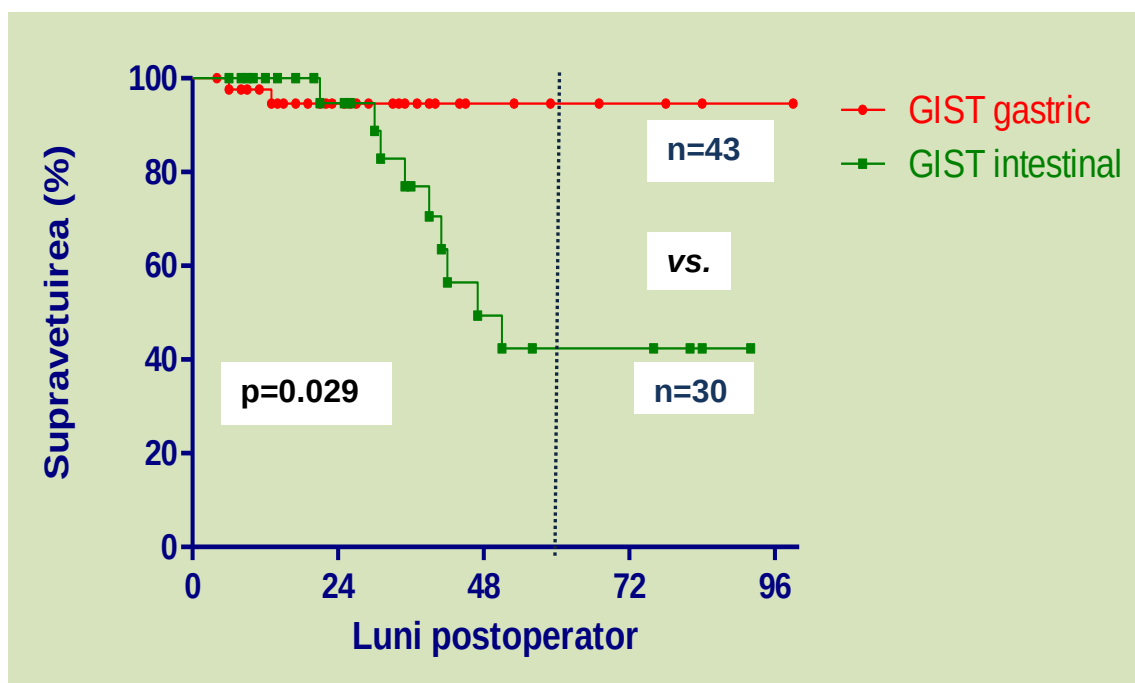


Fig. 4.11. Prognozarea letalității în perioada postoperatorie tardivă (după metoda Kaplan-Meier) în funcție de localizarea anatomică a TGIS primare.

Dimensiunea tumorii primare este un alt parametru valoros al prognozei supraviețuirii pacienților cu TGIS cercetat în numeroase studii anterioare. DeMatteo și colaboratorii au raportat că dimensiunea tumorii primare poate prognoza statistic veridic termenul supraviețuirii acestor pacienți [7]. Însă un studiu recent a identificat dimensiunea tumorii primare drept o variabilă care posedă semnificație statistică de hotăr [250].

În studiul nostru termenul ”*de facto*” al supraviețuirii generale pentru pacienții cu tumori GIST cu dimensiuni $<10\text{cm}$ a fost mai mic decât al pacienților cu tumori $\geq 10\text{cm}$ și a constituit $28,5 \pm 3,5$ luni (de la 4 până la 108) vs. $35,8 \pm 4,6$ luni (de la 6 până la 99) respectiv, dar diferențele nu

au fost semnificative statistic ($p > 0,05$). Pe de altă parte, după analiza termenilor supraviețuirii fără progresare a TGIS s-a determinat o ușoară îmbunătățire a supraviețuirii la 1-an și la 3-ani pentru pacienții cu tumori de dimensiuni $< 10\text{cm}$ față de pacienții cu tumori $\geq 10\text{cm}$ – 97,6% și 94,6% vs. 93,5% și 86,8%, respectiv ($p > 0,05$). Aceste diferențe nu poartă un caracter semnificativ statistic, dar acest fapt se datorează intervalului mic de supraveghere al pacienților și, probabil, va căpăta semnificație statistică odată cu creșterea termenilor de supraveghere.

La efectuarea analizei supraviețuirii pacienților cu TGIS în funcție de rata mitozelor, scorul mitotic s-a determinat a fi un factor impotant al pronosticului, similar studiilor anterioare descrise în literatură [2, 24, 75, 251]. Toate TGIS au fost divizate 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). *"De facto"*, termenii supraviețuirii fără progresare a bolii nu au înregistrat diferențe semnificative statistic pentru grupurile cu indice redus și înalt al mitozelor – $28,9 \pm 2,79$ luni (95% CI: 23,24—34,51) și $28,1 \pm 3,33$ luni (95% CI: 21,26—34,86) respectiv. Cu toate acestea, 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 a fost posibilă prognozarea supraviețuirii pacienților cu TGIS pentru intervale mai mari de timp (Figura 4.12).

Așadar, pentru un termen de supraveghere de 48 de luni și mai mult supraviețuirea prognoată a pacienților cu indice înalt al mitozelor – HG – scade *"în pantă"*, acești pacienți înregistrând statistic semnificativ mai frecvent un sfârșit letal (în circa 25% din cazuri) în comparație cu pacienții cu indice redus al mitozelor – LG ($p = 0,0248$).

În cadrul studiului am cercetat ipoteza conform căreia există diferențe în supraviețuirea pacienților incluși în diverse grupuri de risc definite în clasificarea riscului de recidivă/metastazare pentru TGIS primar după indicele mitotic, dimensiunea și localizarea tumorii după Miettinen și coautorii [2]. Cu toate acestea, studiind respectiva clasificare, nu au fost identificați pacienți din grupul 4, deoarece tumorile din acest grup, cu un indice mitotic $> 5/50$ CIR, cresc în dimensiuni $> 2\text{cm}$ înainte de a fi detectate. În continuare, studiind supraviețuirea fără progresare, nu au fost identificate diferențe între grupul 1 și 2 de risc și între grupul 3b și 5.

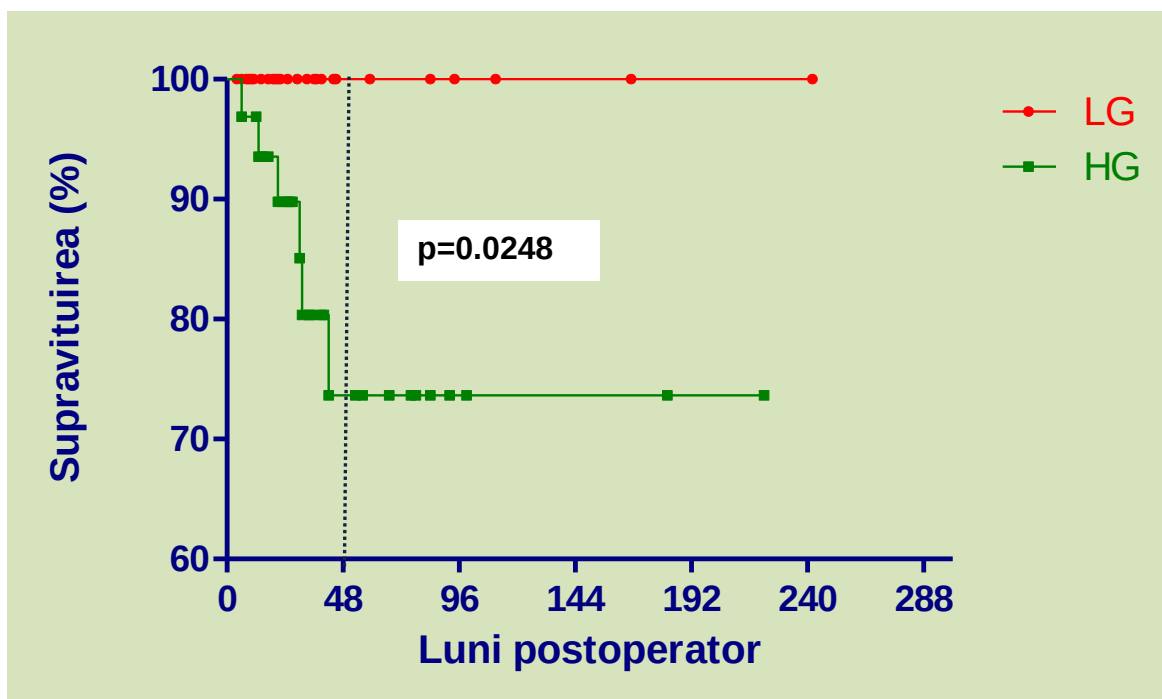


Fig. 4.12. Prognoza letalității în perioada postoperatorie tardivă (după metoda Kaplan-Meier) în funcție de numărul de mitoze în 50 CIR.

Prin urmare, pentru scopul acestui studiu, am combinat grupurile de risc similare din clasificarea lui Miettinen și am creat o clasificare simplă cu 4 nivele, constatând diferențe semnificative statistic din punct de vedere al supraviețuirii fără progresare (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Model de clasificare a riscului de progresare a bolii

Grup de risc	Parametru		Stratificarea riscului
	dimensiune	mitoze	
1	<5 cm	<5/50 CIR	foarte redus
2	>5 cm	<5/50 CIR	redus
3	≤10 cm	>5/50 CIR	intermediar
4	>10 cm	>5/50 CIR	înalt

Așadar, conform studiului nostru cea mai mare supraviețuire prognozată fără progresare a bolii o au pacienții cu rata mitozelor <5/50 CIR și cu orice dimensiune, iar supraviețuirea pacienților din grupul 4 cu rata mitozelor >5/50 CIR și dimensiuni >10cm este redusă și constituie circa 25% la

48 luni de supraveghere. Aceste diferențe poartă caracter semnificativ statistic ($p=0,0001$) (Figura 4.13).

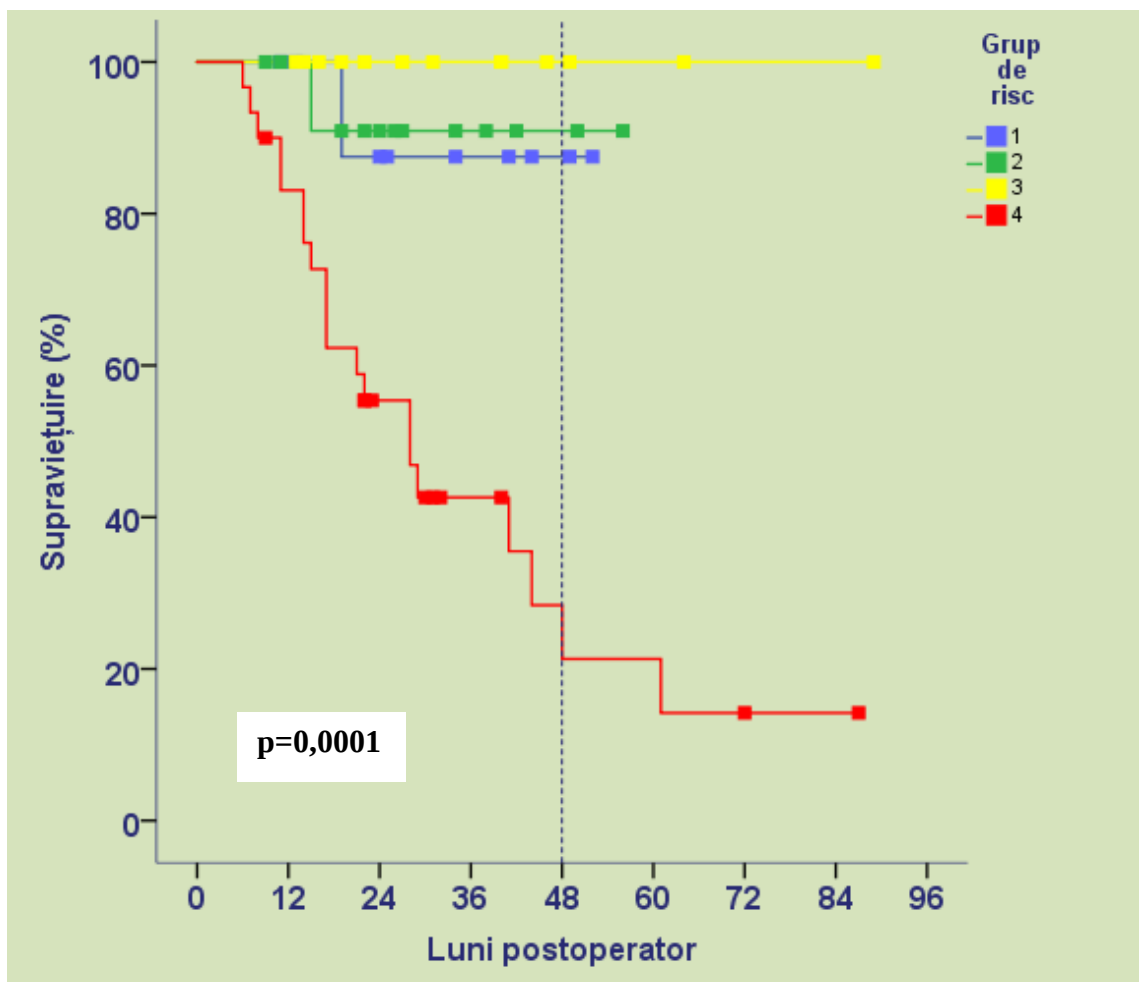


Fig. 4.13. Prognostarea letalității în perioada postoperatorie tardivă (după metoda Kaplan-Meier) în funcție de grupul de risc de progresare a TGIS.

În continuare, am studiat supraviețuirea pacienților cu tumori stromale care au dezvoltat TGIS recidivante sau metastatice în funcție de tratamentul aplicat. Astfel, a fost comparat grupul de pacienți după tratament chirurgical de sinestătător (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.

Conform figurii 4.14, 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% ($p=0,0022$).

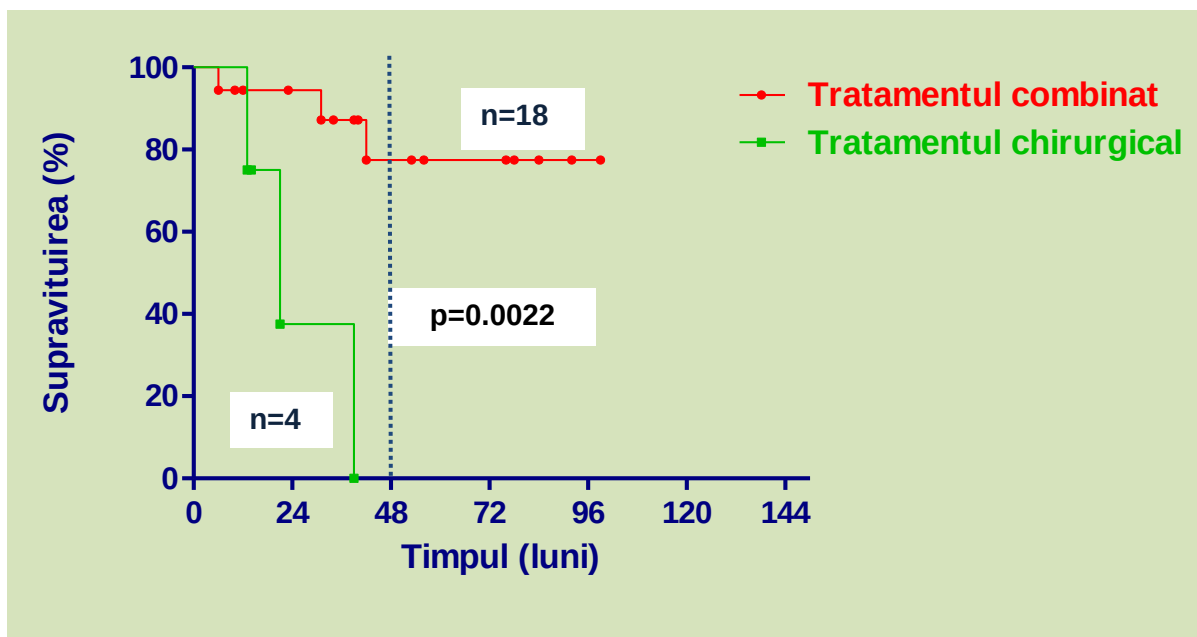


Fig. 4.14. Prognozarea letalității în perioada postoperatorie tardivă (după metoda Kaplan-Meier) în funcție de tipul tratamentului aplicat.

Așadar, în baza cercetării efectuate, s-a determinat că localizarea anatomică a TGIS joacă un rol decisiv în supraviețuirea pacienților. Riscul de deces pentru localizarea gatrică a TGIS este mai mic decât pentru localizarea tumorii în intestinul subțire ($p<0,001$). Supraviețuirea generală ”*de facto*” la 3-ani a TGIS gastrice este mai mare decât a tumorilor intestinului subțire – 94,7% vs. 80%, tendință ce se păstrează și în cadrul supraviețuirii prognozate care la 60 de luni constituie 95% pentru TGIS gastrice vs. 42% pentru TGIS ale intestinului subțire ($p=0,029$). Supraviețuirea ”*de facto*” fără progresare a TGIS la 1-an și la 3-ani pentru parametrul de dimensiune a tumorii posedă o tendință ușoară de îmbunătățire pentru pacienții cu tumori de dimensiuni $<10\text{cm}$ față de pacienții cu tumori $\geq 10\text{cm}$ – 97,6% și 94,6% vs. 93,5% și 86,8%, respectiv. Indicele mitotic a fost confirmat drept un factor important al pronosticului. Rata supraviețuirii fără progresare a bolii, atât ”*de facto*”, cât și prognozată, la distanța de 48 luni și mai mult, este statistic semnificativ mai mare la pacienții cu indice redus al mitozelor ($\leq 5/50$ CIR), decât la pacienții cu indice înalt al mitozelor ($>5/50$ CIR) – 100% vs. 25% ($p=0,0248$). Cea mai mare supraviețuire prognozată fără progresare a bolii o au

pacienții cu rata redusă a mitozelor și cu orice dimensiune, iar supraviețuirea pacienților cu rată înaltă a mitozelor și dimensiuni >10cm este redusă și constituie circa 25% la 48 luni de supraveghere ($p=0,0001$). Pacienții la care s-a aplicat tratament combinat au demonstrat o supraviețuire prognozată semnificativ mai mare la 48 de luni de supraveghere față de pacienții cu tratament chirurgical solitar (80% vs. 0%, $p=0,0022$).

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Riscul de progresare a tumorilor GIST după tratament chirurgical radical depinde de dimensiunea tumorii primare mai mari de 5 cm și de indicele mitotic mai mare de >5/50 CIR.
2. Rata supraviețuirii la 3-ani este semnificativ mai înaltă la pacienții la care s-a aplicat tratament combinat (chirurgical + imatinib mesilat), în comparație cu pacienții supuși doar tratamentului chirurgical – 61,1% vs. 25% respectiv ($p=0,0022$).
3. Intervențiile chirurgicale maxim citoreductive la pacienții cu efect pozitiv la tratament cu imatinib mesilat sunt argumentate, cu toate că sunt laborioase, tehnic dificile, mai frecvent combinate și cu o rată mare a complicațiilor. Înlăturarea nodulilor rezistenți la imatinib mesilat cu citoreducție maxim posibilă este necesară și obligatorie pacienților cu progresare limitată a TGIS.
4. Criteriul major pentru eficiența *"de facto"* a terapiei cu imatinib mesilat este lipsa de progresare a TGIS, iar obținerea unui răspuns complet la tratament poate fi indicator indirect al prognosticului favorabil.
5. Eficacitatea tratamentului cu imatinib mesilat în doză de 400 mg/zi ca tratament de I linie la pacienții cu TGIS metastatice/recidivante a constituit: răspuns obiectiv în 61,1% cazuri, iar intervalul mediu până la progresare – $24,07 \pm 2,97$ luni.
6. Urmărind în dinamică pacienții pentru o perioadă medie de $34,6 \pm 3,64$ luni, supraviețuirea la 1-an a constituit 94,4%, iar la 3-ani – 72,2%.
7. În cazul pacienților cărora li s-a administrat imatinib mesilat în calitate de tratament adjuvant pentru o perioadă medie de $23,4 \pm 4,7$ luni – nu s-a înregistrat recurența TGIS.
8. Deși au fost înregistrate efecte adverse hematologice, nonhematologice și digestive, nici unul dintre acestea nu a depășit gradul 2 de toxicitate, astfel imatinib mesilat s-a dovedit a fi un remediu medicamentos sigur, bine tolerat de către pacienți și cu o toxicitate redusă.

9. Localizarea anatomică a TGIS primare joacă un rol decisiv în supraviețuirea pacienților. Riscul de deces pentru localizarea gatrică a TGIS este mai mic decât pentru localizarea tumorii în intestinul subțire ($p < 0,001$). Supraviețuirea generală ”*de facto*” la 3-ani a TGIS gastrice este mai mare decât a tumorilor intestinului subțire – 94,7% vs. 80%, tendință ce se păstrează și în cadrul supraviețuirii prognozate care la 60 luni constituie 95% pentru GIST gastrice vs. 42% pentru TGIS ale intestinului subțire ($p = 0,029$).
10. Supraviețuirea ”*de facto*” fără progresare a TGIS la 1-an și la 3-ani pentru parametrul de dimensiune a tumorii posedă o tendință ușoară de îmbunătățire pentru pacienții cu tumori de dimensiuni $< 10\text{cm}$ față de pacienții cu tumori $\geq 10\text{cm}$ – 97,6% și 94,6% vs. 93,5% și 86,8%, respectiv.
11. Indicele mitotic a fost confirmat drept un factor important al pronosticului. Rata supraviețuirii fără progresare a bolii, atât ”*de facto*”, cât și prognozată, la distanța de 48 de luni și mai mult, este statistic semnificativ mai mare la pacienții cu indice redus al mitozelor ($\leq 5/50$ CIR), decât la pacienții cu indice înalt al mitozelor ($> 5/50$ CIR) – 100% vs. 25% ($p = 0,0248$).
12. Cea mai mare supraviețuire prognozată fără progresarea bolii o au pacienții cu rata redusă a mitozelor și cu orice dimensiune, iar supraviețuirea pacienților cu rată înaltă a mitozelor și dimensiuni $> 10\text{cm}$ este redusă și constituie circa 25% la 48 luni de supraveghere ($p = 0,0001$).
13. Pacienții cu tratament combinat au demonstrat o supraviețuire prognozată semnificativ mai bună la 48 de luni de supraveghere față de pacienții cu tratament doar chirurgical (80% vs. 0%, $p = 0,0022$).

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Unul dintre compartimentele cel mai puțin studiate ale oncologiei moderne este acel al tumorilor mezenchimale ale tractului gastro-intestinal (TGI). Conform datelor literaturii acestea constituie 1-3% din totalul neoplaziilor gastro-intestinale sau circa 5% din totalul de sarcoame [2–4, 33, 50, 75, 79, 122, 169] și sunt reprezentate, în principal, de leiomioame, leiomiosarcoame și șvanoame [6, 7, 11, 35, 70, 84]. În ultimii ani au fost obținute progrese semnificative în studiul acestor tumori, drept urmare a introducerii în practica clinică a metodelor de diagnostic imunohistochimic al tumorilor, folosind anticorpi monoclonali [4, 10, 67, 86, 87, 89, 91, 107]. 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. În 1983 cercetătorii Mazur și Clark au denumit un grup de leiomioame 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 [16] și proteina c-KIT (numită și CD117) evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [10]. Proteina c-KIT reprezintă un receptor membranar 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 evoluție neoplazică [17–21]. 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 puternică împotriva receptorului transmembranar KIT [21], tratament ce a condus la un răspuns timpuriu, rapid și durabil [22, 23].

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) [49]. 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 tractului gastro-intestinal (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.

La ora actuală 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. Având în vedere rezultatele bune obținute la administrarea Glivec pentru tratamentul TGIS avansate, efectuarea diagnosticului diferențial între TGIS și alte tumori mezenchimale ale musculaturii netede posedă valoare clinică importantă pentru definirea tacticii ulterioare de tratament al acestei patologii.

Tratamentul TGIS poartă un caracter complex și include metode atât chirurgicale, cât și medicamentoase. În pofida succeselor terapiei cu inhibitori de tirozin-kinază, problema tratamentului pacienților cu TGIS nu este complet rezolvată. Metoda principală este cea chirurgicală, însă, după cum o demonstrează experiența, multitudinea de tactici și metode utilizate de diferite școli chirurgicale indică lipsa unei strategii unice, clare și argumentate de tratament operator al TGIS [35, 79, 125, 191, 227].

Așadar, diagnosticul și tratamentul TGIS reprezintă un capitol important și dificil al chirurgiei oncologice moderne. Necesitatea acestei cercetări este condiționată de prezența multitudinii de abordări nestandardizate și absența unanimității în ceea ce privește unele aspecte principale în managementul acesteia.

Scopul de bază al studiului constă în 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. În cadrul realizării prezentului studiu au fost stabilite următoarele sarcini

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 localizate 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.

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 celor 73 de pacienți cu tumori gastrointestinale stromale ale stomacului și intestinului subțire. În lotul de studiu au fost incluși pacienți internați în mod urgent sau programat în aceste instituții. Criteriul de bază de includere în lotul de cercetare a fost fenotiparea imunohistochimică a mostrelor histopatologice postoperatorii, în baza markerului specific *c-KIT*(CD117), dar și a altor markeri.

Din numărul total de pacienți bărbați au fost 23 (31,5%), iar femeii – 50 (68,5%) ($p < 0,0001$). Raportul B:F=1:2,2. Numărul pacienților de gen feminin, în cadrul studiului, s-a dovedit a fi statistic semnificativ mai mare de circa 2 ori comparativ cu numărul celor de gen masculin. Limitele de vârstă au variat între 21 și 83 de ani, cu o vârstă medie a pacienților incluși în grupul de studiu de $58,1 \pm 1,3$ ani (95% CI:55,32 – 60,68). Vârsta media a bărbaților a constituit $59,3 \pm 1,3$ ani (95% CI:54,55 – 64,06), iar a femeilor – $57,4 \pm 1,7$ ani (95% CI:54,06 – 60,74) ($p > 0,05$). Importantă este menționarea faptului că TGIS au fost depistate statistic semnificativ mai frecvent la pacienții mai în vârstă de 50 ani ($n=62$) (84,9%), comparativ cu cei mai tineri de 50 de ani ($n=11$) (15,1%) ($p < 0,0001$).

În cadrul grupului de studiu, din 73 pacienți cu TGIS 43 de tumori au fost localizate în stomac (58,9%), 6 – în duoden (8,2%), 15 – în jejun (20,6%) și 9 – în ileon (12,3%). 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 ($p < 0,05$). Distribuția pacienților conform formei macroscopice a tumorilor s-a efectuat în baza clasificării propuse de către Agaimy ș.a. [217] care în 2012 a definit 6 tipuri macroscopice posibile de TGIS, luând în considerare tabloul macroscopic divers raportat în studii anterioare cu grupuri mari de pacienți.

Simptomatologia TGIS nu a prezentat o anumită specificitate, acest lucru ridicând probleme de diagnostic (pozitiv și diferențial), mai ales în lipsa examinărilor paraclinice. Spectrul manifestărilor clinice ale TGIS depinde de localizarea tumorii primare. Pentru TGIS gastrice ($n=43$), au fost caracteristice simptome nespecifice ale unei suferințe abdominale – dureri abdominale cu caracter difuz ($n=40$), astenie fizică generală ($n=40$), dereglări dispeptice (grețuri, vome) ($n=20$), scădere ponderală ($n=14$), iar pentru TGIS ale intestinului subțire ($n=30$) cele mai caracteristice au fost durerile difuze abdominale ($n=24$), astenia fizică generală ($n=28$) și masă palpabilă în regiunea

abdomenului (n=12). Scăderea ponderală înregistrată s-a manifestat prin pierdere în greutate în medie cu $6,8 \pm 0,9$ (de la 4 până la 15) kg într-o perioadă medie de $2,5 \pm 0,4$ (de la 1 până la 5) luni. De menționat este faptul că TGIS cu un parcurs clinic asimptomatic, depistate incidental în cadrul investigațiilor imagistice sau intervențiilor chirurgicale pentru alte patologii, în cadrul tuturor localizărilor, au prezentat o pondere între 18,6% și 23,3%.

La momentul adresării primare au fost înregistrate următoarele complicații: hemoragie digestivă superioară, exteriorizată prin hematemeză și/sau melenă 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. În mod urgent au fost operați 8 (11%) pacienți, iar în mod programat – 65 (89%). Diagnosticul histopatologic al TGIS a fost pus în baza aspectului macroscopic, microscopic și imunohistochimic. Din 73 pacienți aparținând lotului de studiu, 2 (2,8%) au prezentat TGIS cu dimensiuni mai mici de 2 cm, 17 (23,3%) au prezentat TGIS cu dimensiuni între 2-5 cm, 25 (34,2%) – între 5-10 cm, 24 (32,9%) – între 10-20 cm și 5 (6,8%) au prezentat TGIS cu dimensiuni mai mari de 20 cm. Din grupul de studiu, la 6 (8,2%) pacienți a fost diagnosticată patologie sincronă multiplă: cel mai des (50%, n=3) s-a înregistrat asocierea TGIS cu adenocarcinomul TGI. În alte 3 cazuri (50%) tumorile stromale au fost integrate în sindroamele TGIS: NF1 (boala von Recklinghausen) sau triada Carney.

Complicațiile postoperatorii au fost distribuite conform clasificării propuse de autorii Clavien PA. și Dindo D. (2004) [253], clasificare demonstrată a reprezenta un instrument convingător pentru evaluarea calității actului chirurgical în toate părțile lumii.

Toate tumorile au fost stadializate după sistemul TNM, utilizându-se noua clasificare reunită "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) și "International Union Against Cancer" (UICC) valabilă din ianuarie 2010, ediția 7-a (UICC Classification of Malignant Tumors, 7th edition – UICC Clasificarea tumorilor maligne, ediția 7-a) [49].

Cu scop de apreciere a riscului de recidivă sau metastazare a TGIS în baza unor criterii stabilite în cadrul studiilor pe loturi mari de pacienți, în cercetarea de față au fost utilizate Criteriile AFIP – (*engl.* – "American Forces Institute of Pathology" – Institutului de Patologie al Forțelor Armate Americane) [2] care clasifică riscul progresării TGIS conform indicelui mitotic, dimensiunii și localizării tumorii primare.

Conform recomandărilor ESMO (*engl.* – "European Society of Medical Oncology" – Societatea europeană de oncologie medicală) din 2010 și 2014 și abordului multidisciplinar, care a

inclus specialiști histopatologi, radiologi, chirurghi, hematologi, chimioterapeuți, de tratament adjuvant cu imatinib mesilat au beneficiat în total 30 (41,1%) de pacienți din lotul de studiu. Tratament neoadjuvant nu s-a efectuat la pacienții din grupul de studiu.

Cu scop de apreciere a efectului toxic al target-terapiei cu imatinib mesilat au fost utilizate criteriile comune pentru efecte adverse – Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 [252], unde s-a ținut cont de toxicitatea hematologică, non-hematologică și digestivă.

Pentru monitorizarea pacienților la distanță au fost utilizate metode imagistice (ultrasonografia și tomografia computerizată a abdomenului), de asemenea și datele de laborator (analiza generală de sânge, analiza biochimică a sângelui) la intervale de 3, 6, 12, 24 și 36 luni postoperator și la necesitate.

În ultimii aproximativ 20 ani s-a considerat că cele mai multe tumori mezenchimale își au originea în straturile musculaturii netede, fiind numite "leiomiome" și "leiomiiosarcome". Doar recent, prin intermediul cercetărilor ultrastructurale și imunohistochimice, s-a precizat faptul că toate aceste neoplazii constituie o entitate nozologică bine definită, denumită TGIS [19]. La moment, stabilirea diagnosticului preoperator este un subiect controversat din cauza incidenței rare a acestei patologii, a unui tablou clinic nespecific, a riscului crescut de hemoragie sau fragmentare la biopsia tumorii și a unor caracteristici imagistice nespecifice [7, 24, 35, 70, 75, 86, 218].

Manifestările clinice ale TGIS depind de localizarea tumorii primare, gradul de malignitate și dimensiunile tumorii [4, 46, 107]. În fazele incipiente ale bolii, simptomele TGIS sunt oculte și nespecifice, manifestându-se în funcție de creșterea în dimensiuni a tumorii [24, 85]. De menționat este faptul că TGIS cu un parcurs clinic "asimptomatic" sunt depistate ocazional în cadrul investigațiilor imagistice, endoscopice sau în timpul intervențiilor chirurgicale efectuate pentru alte patologii [24].

Așadar, pentru toate 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, astfel pentru TGIS gastrice tabloul clinic a fost dominat de dereglări dispeptice (grețuri, vome) (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 $6,8 \pm 0,9$ kg (de la 4 până la 15) într-o perioadă medie de $2,5 \pm 0,4$ luni (de la 1 până la 5 luni). TGIS depistate incidental au prezentat o pondere de 20,5% (n=15).

Cele mai frecvente complicații survenite la pacienții cu TGIS au fost hemoragia digestivă intraluminală sau intraabdominală înregistrată în 70,8% din cazuri (n=17) ($p < 0,0001$), perforația unui organ cavităar – în 16,7% (n=4) și tulburări de tranzit intestinal, manifestate prin ocluzie intestinală – în 12,5% din cazuri (n=3). Din totalul de 73 de pacienți la care s-au depistat TGIS – în 11% (n=8) complicația înregistrată ca prima manifestare a TGIS a servit drept indicație pentru intervenție chirurgicală în mod urgent.

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 acest context se impune un diagnostic diferențial preoperator riguros cu alte neoplazii ale TGI și o vigilență oncologică sporită a medicului oncolog la orice etapă de asistență medicală.

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.

TGIS asociate cu NF1 prezintă particularități caracteristice în comparație cu TGIS sporadice:

- a) Localizarea tumorilor stromale în stomac este mai puțin caracteristică pentru asocierea cu NF1, cea din urmă mai frecvent întâlnindu-se în duoden, jejun sau ileon;
- b) TGIS multiple sunt frecvente la pacienții cu NF1;
- c) Majoritatea TGIS la pacienții cu NF1 au dimensiuni relativ mici, activitate mitotică redusă și un pronostic favorabil, fără dezvoltarea recurențelor sau metastazelor în decursul urmăririi pe termen lung. În aceeași ordine de idei, localizarea duodenală a tumorii este mai agresivă, cu dimensiuni mai mari și o rată crescută a mitozelor.
- d) Mutațiile KIT și PDGFRA la pacienții cu TGIS asociate cu NF1 sunt absente, iar oncogeneza tumorii stromale în cadrul bolii von Recklinghausen nu este clară.

În contextul celor expuse, TGIS, diagnosticate la pacienți cu NF1, necesită a fi incluse în diagnosticul diferențial al tumorilor tubului digestiv, iar acești pacienți necesită o urmărire în dinamică cu mare atenție.

Diagnosticul imagistic este o etapă critică în stabilirea diagnosticului de tumoră gastrointestinală stromală. Aspectele imagistice și clinicopatologice ale TGIS gastrice și ale intestinului subțire au fost revizuite pe larg în literatura de specialitate [7, 78, 116], însă corelația lor este în continuare cercetată și nu a fost elaborat, încă, un ghid unic standardizat. În cercetarea de față ne propunem să studiem unele aspecte de diagnostic imagistic al TGIS și să elucidăm relațiile dintre parametrii investigați.

Ecografia abdominală este cea mai accesibilă și rapidă metodă de investigație. În studiul prezent, ecografia abdominală a fost efectuată la 50 de pacienți (68,5%). Localizare gastrică a fost înregistrată la 29 de pacienți (58%), cu localizare în duoden – în 5 (10%) cazuri, iar în intestinul subțire – 16 (32%). În cazurile simptomatice (masă palpabilă, fenomene subocluzive) USG este metoda de primă intenție. Majoritatea TGIS depistate incidental sunt identificate anume prin ecografie abdominală [24]. În cercetarea de față, din totalul de 15 cazuri depistate incidental, prin USG tumora mezenchimală a fost suspectată în 60% (n=9) cazuri.

La pacienții cu TGIS incluși în studiu examenul ecografic a pus în evidență formațiuni intraabdominale hipoecogene și neomogene, adiacente peretelui organelor tractului gastrointestinal (mai ales ale stomacului și intestinului subțire). Conturul formațiunilor a fost circumscris pereților organelor TGI cu comprimarea formațiunilor adiacente, cu o ecostructură heterogenă sau complexă și calcificări ocazionale [121, 122]. Unele formațiuni au prezentat cavități intratumorale hipoanecogene (unicamerale sau multicamerale), datorate necrozei și lichefierii centrale, cu aspect pseudochistic.

În cadrul studiului, în 40 de cazuri (80%) 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 iregulate. În 10 (20%) cazuri nu a fost posibilă aprecierea implicării peretelui organelor TGI în procesul neoplazic. În studiul de față, în 12 cazuri (24%) tumorile au demonstrat caracteristici omogene hipoecogene. În restul 38 de cazuri (76%) structura tumorii a fost neomogenă hipoecogenă cu incluziuni an- sau heterogene din contul zonelor centrale de necroză, a sectoarelor difuze de degenerare sau a aspectului pseudochistic cu incluziuni solide și septuri. Heterogenitatea ecografică a acestor neoplazii a fost determinată în funcție de dimensiunea tumorii și activitatea

mitotică. Tumorile heterogene au avut dimensiuni semnificativ mai mari ($p=0,03$) și activitate mitotică mai înaltă ($p=0,05$).

Utilizarea USG în identificarea TGIS depinde, în primul rând, de dimensiunea tumorii [122]. Un studiu recent a efectuat o analiză a diferitor parametri ai pacienților cu TGIS și a demonstrat că unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru determinarea potențialului malign al TGIS este dimensiunea tumorii [121].

Cu scop de a testa această ipoteză am efectuat analiza comparativă a dimensiunilor TGIS stabilite ecografic cu dimensiunile evaluate prin tomografie computerizată și intraoperator. Astfel, dimensiunea maximă a tumorii stabilită ecografic a constituit în medie $8,8 \pm 0,9$ cm (95% CI: 7,05-10,60), dimensiunea maximă la examenul tomografic a fost în medie de $11,1 \pm 1,1$ cm (95% CI: 8,87-13,37), iar dimensiunea maximă evaluată intraoperator – $10,3 \pm 1,1$ cm (95% CI: 8,12-12,48). Analiza statistică comparativă a acestor date nu a scos în evidență o diferență semnificativă ($p=0,2725$) (conform testului ANOVA), demonstrând astfel utilitatea și sensibilitatea acestor măsurări.

Metastazele hepatice în TGIS au un aspect neomogen hipoecogen, în cazul leziunilor de dimensiuni mari, sau modificări în focar cu contururi clare, din contul grosimii neuniforme a pseudocapsulei la periferia tumorii, în cazul leziunilor de dimensiuni mici [124, 125]. În studiul nostru prin ecografie abdominală metastaze hepatice au fost depistate în 11 cazuri (22%).

Investigațiile radiografice cu/fără substanță de contrast pot furniza informații prețioase despre localizarea TGIS [219]. Conform datelor literaturii de specialitate, TGIS primare au o semiologie radiologică și endoscopică similară, independent de localizarea lor [220].

În acest context, am considerat că este oportun să examinăm și să clasificăm simptomatologia radiologică și endoscopică a TGIS, indiferent de localizarea tumorii primare.

În cadrul prezentului studiu au fost cercetate rezultatele a 30 (41,1%) de investigații radiologice cu/fără substanță de contrast din totalul de 73 cazuri de TGIS cu diferite localizări. Analiza materialului de studiu a permis precizarea faptului că semiologia radiologică a TGIS depinde, în primul rând, de forma macroscopică de creștere. Astfel, rezultatele investigațiilor radiologice au fost grupate conform formei macroscopice de creștere a tumorii: forma endoluminală, forma exoluminală și forma mixtă de creștere.

Forma endoluminală de creștere a fost înregistrată în 6/30 cazuri (20%). În toate cazurile tumora a prezentat un defect de umplere local, solitar, adiacent peretelui gastric ($p<0,001$), cu formă

variata în funcție de dimensiunile tumorii. În 83,3% din cazuri (n=5) defectul de umplere a avut formă sferică cu contur regulat. Depistarea semnelor radiologice „unghi obtuz”, format între baza defectului de umplere și peretele organului cavitat investigat, și semnul „inelului”, care reprezintă răspândirea substanței de contrast în jurul bazei defectului de umplere, au fost depistate în 33,3% din cazuri (n=2).

Forma mixtă de creștere a fost depistată în 17 cazuri, ceea ce a constituit 56,7%. În majoritatea cazurilor aceste tumori au fost diagnosticate sub formă de ”defecte de umplere” – n=14 (82,4%), asociate cu deformarea peretelui organului cavitat de fenomenele de compresie a elementului exoluminal al tumorii – n=8 (47,1%) (Figura 3.8). Trebuie de menționat faptul că severitatea manifestării acestui simptom depinde de dimensiunea elementului exoluminal al TGIS.

Forma exoluminală de creștere a fost înregistrată în 7 cazuri (23,3%). Deformarea peretelui organului cavitat, condiționată de fenomene de compresie reprezintă o particularitate radiografică caracteristică a tumorii cu creștere exoluminală, care a fost detectată în prezentul studiu în 6 cazuri (85,7%) ($p < 0,001$). Formarea fistulelor și a cavităților în cercetare au fost constatate în 5 cazuri (16,7%), independent de forma de creștere a tumorii. Aceste semne se vizualizează radiologic după pătrunderea substanței de contrast în cavitatea de necroză a tumorii. Uneori substanța de contrast poate trece în afara limitelor lumenului organului examinat.

În acest studiu nu am găsit nici un semn radiologic de complicații gastro-intestinale ale TGIS, cum ar fi stenoza tubului digestiv cu semne de obstrucție sau perforația unui organ cavitat.

Cea mai frecventă investigație efectuată la pacienții cu TGIS din lotul de studiu cu localizare la nivelul stomacului și duodenului, ca urmare a sângerărilor gastrointestinale, a durerilor abdominale sau a simptomelor obstructive gastro-intestinale a fost endoscopia digestivă. Tumorile de dimensiuni până la 5 cm, situate în stratul submucos, sunt vizualizate drept formațiuni semisferice, proeminente în lumenul organului, cu mucoasa tumorii intactă. În cazul tumorilor de dimensiuni mari, cu invazie în stratul submucos și mucos al peretelui organului cavitat, pot fi vizualizate defecte ulcerative profunde cu margini excavate. La fel, metoda endoscopică este utilizată în scopul obținerii materialului biptic pentru efectuarea examenului histopatologic.

În această cercetare examenul endoscopic s-a efectuat la 50 de pacienți din 73 (68,5%) cu TGIS ale stomacului și duodenului, completat cu biopsie în 36 de cazuri (72%). Tabloul endoscopic macroscopic al TGIS este în mare măsură determinat de forma macroscopică de creștere.

Forma endoluminală de creștere a fost înregistrată în 8 (16%) cazuri din 50. În 87,5% din cazuri această formă de creștere este reprezentată de o tumoră a submucoasei și în mai mult de jumătate din cazuri a fost prezentată de un singur nodul de formă semisferică. În majoritatea cazurilor tumora a fost atașată de peretele gastric prin bază lată de implantare și dispunea de margini bine delimitate.

Hiperemie locală, mucoasă gastrică fragilă și hemoragie de contact a mucoasei deasupra tumorii s-a înregistrat în 62,5% cazuri (n=5). Ulcerații, în această formă de creștere, au fost observate în 6 (75%) din 8 cazuri, dintre care 36,4% dintre pacienți au avut un singur ulcer cu localizare la suprafața tumorii.

Elasticitatea pereților gastrici a fost păstrată în majoritatea cazurilor. La palparea instrumentală s-a constatat o consistență dur-elastică a tumorii în 75% (n=6) și în 50% din cazuri a fost imobilă.

Forma mixtă de creștere a fost determinată în 24 (48%) de cazuri. Tabloul macroscopic al acestei forme a fost reprezentat de o formațiune submucoasă în 11 cazuri (45,8%), dar în același timp asocierea semnelor de comprimare a peretelui organului cavităar și o formațiune submucoasă a fost depistată în 12,5% (n=3). În studiul de față, în 75% din cazuri aceste tumori au avut dimensiuni mari, iar elementul submucos al tumorii a fost localizat, bine delimitat, de formă sferică, cu suprafața rugoasă. În această formă de creștere ulcerăriile ale mucoasei au fost observate cel mai frecvent – în 14 (58,3%) cazuri.

Forma exoluminală de creștere a fost înregistrată în 18 (36%) cazuri. Principala manifestare endoscopică a acestor tumori a fost deformarea lumenului organului cavităar prin fenomene de compresie asupra pereților în 61,1% (n=11). În același timp au fost înregistrate modificări neînsemnate ale mucoasei supraiacente tumorii, la majoritatea pacienților sub formă de nivelare sau absența pliurilor. Într-un singur caz (5,6%) a fost determinată asocierea fenomenelor de compresie a peretelui gastric cu ulcerăriia mucoasei, interpretată drept invazia în perete a unei tumori extraorganice.

TC este cea mai importantă cercetare imagistică ce poate detecta și caracteriza TGIS, odată ce furnizează informații despre dimensiunea tumorii, caracterul anatomic de creștere, dovezi ale necrozei intratumorale, invazia organelor adiacente și metastazare, în același timp oferind posibilitatea monitorizării tratamentului și evaluării progresării neoplaziei [7, 221]. TC a fost considerată drept tehnică imagistică standard în examenul preoperator al TGIS [222]. Până în

prezent se pune problema asocierii parametrilor TC cu potențialul malign al tumorii, aceste rezultate fiind contradictorii în diverse studii și neexistând un consens unanim acceptat [7, 78, 221, 223–226].

În studiul lui Tateishi și colaboratorii cea mai importantă caracteristică tomografică raportată, care poate prognoza potențialul malign înalt al unei TGIS, a fost un epicentru extrinsec și un contur iregular [221]. Recent, Miettinen și colaboratorii au propus 3 parametri pentru aprecierea gradului de malignitate al TGIS – localizarea anatomică, dimensiunea tumorii (diametrul maxim în centimetri) și rata mitozelor [225], iar Kim și colaboratorii au evaluat corelațiile între acești parametri și caracteristicile tomografice ale TGIS [224]. Cercetătorii au concluzionat că unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru prognozarea potențialului malign al TGIS este dimensiunea tumorii. La fel au stabilit și echipa de cercetători conduși de Ulasan care au raportat că parametrii depistați cel mai frecvent în tumorile TGIS cu rata înaltă a mitozelor au fost dimensiunea tumorii >5cm, priza heterogenă de substanță de contrast, localizarea tumorii, metastazarea și componentul necrotic intratumoral [124]. În cadrul prezentei cercetări, ne-am propus să studiem corelația dintre caracteristicile tomografice ale TGIS și parametrii cel mai des invocați în cadrul studiilor precedente.

Astfel, în studiul nostru, TC cu reconstrucție 3D s-a efectuat la 32 (43,8%) din 73 de pacienți cu TGIS. Conform localizării tumorii primare, în stomac s-au depistat 23 (71,9%) de pacienți din 32, iar în intestinul subțire – 9 (28,1%). În regiunea distală gastrică s-au înregistrat 7 (30,4%) tumori, în regiunea corpului gastric – 9 (39,2%) tumori, iar în regiunea proximală – 7 (30,4%) tumori. Pentru intestinul subțire a fost caracteristică localizarea mai frecventă în jejun și ileon – $n=7$ (77,8%), decât în duoden – $n=2$, 22,2% ($p<0,05$), dar acest fapt se datorează frecvenței globale reduse a TGIS ale duodenului.

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 studiu a fost cercetată dimensiunea TGIS în funcție de rata mitozelor calculată la 50 CIR. 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). Aceste valori au prezentat diferențe statistic semnificative ($p=0,0023$). Așadar, se

poate afirma că tumorile cu un indice înalt al mitozelor vor avea semnificativ mai des dimensiuni crescute.

Caracterul de expansiune a tumorii în funcție de peretele organului cavitat este un alt parametru implicat în prognozarea malignității TGIS [7, 221, 225]. La pacienții din studiu au predominat tumori cu un caracter exofit de expansiune – în 16 cazuri din 32 (50%), urmate de tumori cu un caracter mixt de expansiune – $n=13$ (40,6%) și tumori cu un caracter endofit – $n=3$ (9,4%). Printre TGIS cu dimensiuni $>10\text{cm}$ ($n=16$) – în 68,8% din cazuri ($n=11$) tumorile au prezentat un caracter exofit de expansiune, în 31,2% ($n=5$) – un caracter mixt, iar cel endofit nu a fost înregistrat.

Printre tumorile $\leq 5\text{ cm}$ ($n=7$) – nu au fost înregistrate tumori cu caracter exofit de creștere, în 85,7% ($n=6$) – tumorile au prezentat caracter mixt de expansiune și în 14,3% ($n=1$) – cel endofit de creștere. Dimensiunea medie a tumorilor cu caracter endofit de creștere a constituit $6,07 \pm 1,35\text{ cm}$ (95% CI: 0,24—11,89), iar cu caracter exofit – $14,88 \pm 1,55\text{ cm}$ (95% CI: 11,57—18,19) ($p=0,0386$). Așadar, caracterul de expansiune al tumorii este în relație directă cu dimensiunea tumorii primare – cu cât este mai mare dimensiunea tumorii, cu atât tinde să posede un caracter exofit de creștere.

Caracteristicile morfometrice ale TGIS au fost apreciate conform criteriului de formă și contur. Astfel, tumorile cu morfologie sferică/ovală au constituit 7 (21,9%) cazuri și au fost depistate semnificativ mai rar decât tumorile cu morfologie iregulată – 25 (78,1%) cazuri ($p<0,0001$).

În funcție de dimensiune, TGIS cu morfologie diversă au fost clasificate în 3 categorii și s-au depistat diferențe statistic semnificative pentru neoplaziile cu dimensiuni $>10\text{cm}$ – morfologie sferică/ovală 14,2% ($n=1$) vs. morfologie iregulată 60% ($n=15$).

Conturul tumorilor, apreciat tomografic, a fost înregistrat drept contur regulat semnificativ mai rar – în 21,9% ($n=7$), decât contur iregulat – în 78,1% ($n=25$) ($p<0,0001$). Pentru tumorile cu contur regulat valoarea medie a diametrului maxim al tumorii a constituit $11,23 \pm 3,28\text{ cm}$ (95% CI: 3,20—19,25), iar pentru tumorile cu contur iregulat – $11,09 \pm 1,12\text{ cm}$ (95% CI: 8,77—13,40), neînregistrându-se diferențe semnificative între valorile medii ale dimensiunilor tumorilor în raport cu conturul acestora ($p>0,05$).

Componentul necrotic intratumoral, prezentat la TC prin zone de hipodensitate centrală (HC), este un alt parametru care, corelat cu rata mitozelor și dimensiunile tumorilor, servește drept indicator al gradului de malignitate al TGIS și ulterior al pronosticului [124].

Un studiu recent condus de Yang și colaboratorii [226] a demonstrat corelația dintre gradul de răspândire a HC și dimensiunile crescute ale TGIS. Astfel, se conturează ideea că identificarea prin TC a zonelor de HC, corelate cu dimensiunile sporite ale tumorilor și cu rata înaltă a mitozelor, demonstrează potențialul malign crescut al respectivei TGIS.

În studiul de față, ne-am propus verificarea acestei ipoteze. Dovezi tomografice de HC au prezentat 24 (75%) din 32 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 cu HC(-) a constituit $5,01\pm 0,47$ cm (95% CI: 3,91—6,12), semnificativ mai redusă decât în grupul cu HC(+) – $13,15\pm 1,20$ cm (95% CI: 10,67—15,64) ($p=0,003$).

În cadrul grupului de studiu, distribuția TGIS cu HC a fost diferită în funcție de rata mitozelor. Printre pacienții cu TGIS la care au lipsit semnele de HC evaluată prin TC, tumorile cu o rată redusă a mitozelor ($\leq 5/50$ CIR) au predominat asupra TGIS cu o rată înaltă a mitozelor ($>5/50$ CIR) – $n=7$ (87,5%) vs. $n=1$ (12,5%), respectiv ($p<0,0001$).

Dimpotrivă, 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%) ($p=0,1482$).

Pentru exprimarea gradului de răspândire a hipodensității centrale a fost utilizată clasificarea conform intensității semnalului radiologic reflectat de zonele respective (reduc – (+), moderat – (++) și sporit – (+++).

Toate TGIS cu o rată înaltă a mitozelor ($>5/50$ CIR) au exprimat mai frecvent diferite grade de intensitate a HC decât neoplaziile cu o rată joasă a mitozelor, iar TGIS la care s-a înregistrat grad sporit (+++) de răspândire a HC au prezentat diferențe statistic semnificative – $n=1$ (14,3%) vs. $n=6$ (85,7%) ($p=0,0291$).

Așadar, în urma cercetării de față, a fost demonstrată importanța aprecierii prezenței și gradului de răspândire a componentului necrotic intratumoral, exprimat la TC prin hipodensitate centrală, care, corelat cu dimensiunea tumorii și rata mitozelor, orientează clinicianul spre clasificarea TGIS într-o categorie de neoplazii cu risc malign înalt.

Ulterior, în cadrul cercetării au fost înregistrate fenomene tomografice caracteristice tumorilor mezenchimale. Calcificări au fost depistate în 6 (18,8%) cazuri din 32, fistule cu prezența contrastului în interiorul leziunii – în 3 (9,4%) cazuri, iar limfadenopatie adiacentă a fost decelată în 6 (18,8%) cazuri. În toate cele 3 grupuri, ponderea TGIS cu rate înalte ale mitozelor ($>5/50$ CIR) a fost mare – 66,7% , 100% și 60% respectiv.

Invazia organelor adiacente a fost înregistrată în 7 (21,9%) cazuri, cel mai frecvent afectat fiind pancreasul în 4 cazuri (57,1%), urmat de ficat, diafragm și retroperitoneu – câte 1 caz (14,3%) respectiv. Rata mitozelor tumorilor care au înregistrat invazia organelor adiacente a fost semnificativ mai frecvent înaltă – 6 (85,7%) cazuri, decât redusă – 1 (14,3%) caz ($p < 0,001$), iar dimensiunile medii ale acestor tumori au constituit $15,37 \pm 2,64$ cm (95% CI: 8,91—21,84).

Concluzionând asupra studiului, e necesar de a menționa că tabloul clinic al TGIS este nespecific, în funcție de localizarea tumorii primare, gradul de malignitate și dimensiunea tumorii, iar în circa 20% cazuri TGIS sunt descoperiri incidentale 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% din cazuri. Analiza comparativă a dimensiunii tumorii primare stabilită ecografic cu diametrul evaluat prin TC și intraoperator nu a scos în evidență o diferență semnificativă, demonstrând utilitatea și sensibilitatea acestor măsurări. Semiologia radiologică și endoscopică a TGIS depinde în mod direct de dimensiunea tumorii și de forma macroscopică de creștere: endoluminală, exoluminală și mixtă. TC poate fi considerată tehnica imagistică standard în examenul preoperator al TGIS. Dimensiunea tumorii este unicul parametru care are valoare predictivă pentru prognozarea potențialului malign al TGIS. Fenomenele tomografice calcificări intratumorale, fistule digestive și limfadenopatie adiacentă au fost caracteristice tumorilor cu indice mitotic înalt. Identificarea prin TC a zonelor de HC, corelate cu dimensiunile crescute și indicele mitotic înalt, sunt semne imagistice de potențial malign crescut. Tumorile cu indice mitotic înalt invadează organele adiacente semnificativ mai frecvent ($p < 0,001$).

La momentul actual, tratamentul curativ al TGIS este tratamentul chirurgical radical care are drept scop obținerea marginilor de rezecție negative microscopic [237]. Cu toate acestea, pacienții cu tumori stromale sunt expuși riscului de recurență, astfel că aproximativ 30-50% dintre acei care au fost supuși tratamentului chirurgical radical vor dezvolta recidive sau metastaze [238]. La unii pacienți leziunile neoplazice nu pot fi înlăturate complet, fie din cauza localizării anatomice specifice (joncțiunea eso-gastric, duoden) sau din cauza dimensiunilor gigante [68], iar atunci tratamentul specific prin terapie țintită revoluționează managementul TGIS metastatice și recidivante [87].

Dintre 73 pacienți incluși în studiu, metastaze sau recidive ale TGIS au dezvoltat 22 (31,1%) de pacienți, dintre care 8 pacienți cu TGIS 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.

În majoritatea cazurilor (91%, n=20) TGIS ale TGI au metastazat pe cale hematogenă în ficat și prin implantare – pe peritoneu. În 3 cazuri au fost depistate metastaze în omentul mare, după examenul histopatologic, fapt ce nu exclude opțiunea omentectomiei în cadrul intervențiilor chirurgicale pentru TGIS. Metastaze limfogene și hematogene în alte organe se înregistrează extrem de rar, iar în studiul nostru nu au fost înregistrate astfel de cazuri.

Din totalul de 73 de pacienți incluși în studiu, 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 pulmonare (extraabdominale) (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 66,7% (n=2) din cazuri, iar în stomac – în 33,3% (n=1) din cazuri.

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).

Pentru metastazele peritoneale (n=5; 62,5%) a fost caracteristică localizarea tumorii primare mai frecvent în intestinul subțire – în 60% (n=3), decât în stomac – 40% (n=2) ($p > 0,05$). 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) ($p = 0,0120$), diferențele purtând un caracter semnificativ statistic.

În 14 cazuri pacienții cu TGIS au dezvoltat boală recidivantă sau metastatică după o perioadă medie de aproximativ 2 ani ($20,43 \pm 3,28$ luni). Astfel, pentru intervalul de timp între diagnosticarea tumorii primare și dezvoltarea bolii metastatice ≤ 2 ani – s-au înregistrat 10 (71,4%) pacienți, iar pentru un interval > 2 ani – 4 (28,6%) pacienți ($p=0,0570$). Metastaze izolat în ficat au dezvoltat 35,7% ($n=5$) din pacienți, izolat în peritoneu – 21,4% ($n=3$), în ficat și peritoneu – 35,7% ($n=5$) și în ganglionii limfatici retroperitoneali – 7,1% ($n=1$).

Localizarea tumorii primare, la pacienții care au dezvoltat boală metastatică, a înregistrat o distribuție relativ simetrică între stomac și intestinul subțire – 45,5% ($n=10$) vs. 54,5% ($n=12$) respectiv ($p>0,05$). Valoarea medie a ratei mitozelor TGIS care au dezvoltat boală metastatică (diagnosticată la prezentarea inițială sau după un interval de timp) ($n=22$) a fost semnificativ mai înaltă decât valoarea medie a ratei mitozelor tumorilor GIST care nu au dezvoltat metastaze ($n=51$) – $21,41 \pm 4,03$ (95% CI: 13,03—29,79) vs. $6,75 \pm 1,54$ (95% CI: 3,65—9,84) ($p<0,0001$).

Riscul de progresare al TGIS după tratament chirurgical depinde de dimensiunea tumorii primare, indicele mitotic și localizarea tumorii inițiale [2, 85]. Pentru a verifica această ipoteză, în cadrul studiului am repartizat cazurile de progresare a TGIS după tratament chirurgical radical ($n=14$) conform parametrilor enunțați. Așadar, TGIS cu localizare gastrică au înregistrat o pondere egală cu tumorile localizate în intestinul subțire – 50% ($n=7$) vs. 50% ($n=7$) ($p>0,05$). Analizând frecvența progresării TGIS cu orice localizare în funcție de numărul de mitoze, s-a putut observa predominarea TGIS cu un indice înalt al mitozelor ($>5/50$ CIR) asupra tumorilor cu un număr redus al mitozelor ($\leq 5/50$ CIR) – 14 (100%) vs. 0 (0%) ($p<0,0001$).

Aceeași tendință a fost înregistrată și în urma cercetării progresării TGIS pentru tumori cu diferite dimensiuni. Astfel, în cazul tumorilor cu dimensiuni reduse (≤ 5 cm) progresarea maladiei oncologice s-a înregistrat într-un caz ($n=1$; 7,1%), iar în cazul tumorilor cu dimensiuni >5 cm – au progresat 13 pacienți ($n=13$; 92,9%) ($p<0,001$). Așadar, în cadrul studiului am demonstrat veridicitatea ipotezei care enunță 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).

În cadrul planificării tratamentului tumorilor stromale rămâne nerezolvată problema rolului metodei chirurgicale în managementul neoplaziilor gastrointestinale stromale recidivante sau metastatice [239]. În ultimii ani, numeroase studii au abordat ideea combinării tratamentului chirurgical cu administrarea de imatinib mesilat, având drept scop îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pacienților cu TGIS avansate [240, 241].

Pentru evaluarea eficacității tratamentului aplicat după stabilirea inițială a diagnosticului de TGIS, grupul de pacienți cu tumori recidivante sau metastatice (n=22) a fost divizat în 2 loturi: lotul I – pacienții cu TGIS cărora li s-a aplicat doar tratamentul chirurgical (n=4); lotul II – pacienții cu TGIS la care tratamentul chirurgical a fost asociat cu terapia medicamentoasă cu imatinib mesilat (n=18).

Acești 22 de pacienți au fost urmăriți 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), a fost înregistrată o rată a supraviețuirii la 3-ani semnificativ mai înaltă în cazul pacienților cu tratament combinat (chirurgical + imatinib mesilat), în comparație cu pacienții tratați doar chirurgical – 61,1% vs. 25% respectiv ($p=0,0022$).

În cadrul studiului, grupul de pacienți care au dezvoltat TGIS recidivante sau metastatice după o perioadă medie de $20,43 \pm 3,28$ luni (n=14) au beneficiat în continuare de opțiunea tratamentului personalizat, strategie elaborată pentru fiecare pacient individual în cadrul echipei multidisciplinare.

Astfel, din totalul de 14 pacienți cu tumori recidivante dezvoltate la distanță – în 5 (35,7%) cazuri s-a aplicat tratament medicamentos cu imatinib mesilat în mono-regim (400mg/zi). Într-un caz pacientul a refuzat efectuarea oricărui tip de tratament după depistarea recidivei.

În 7 (50%) cazuri pacienții cu recidive ale TGIS au fost supuși tratamentului combinat – intervenție chirurgicală și imatinib mesilat administrat adjuvant sau tratament neoadjuvant urmat de intervenție chirurgicală.

În toate cele 7 cazuri intervențiile chirurgicale au fost efectuate în mod programat și au purtat caracter combinat, cu volum extins, cu excizii în bloc ale organelor sau structurilor anatomice adiacente. Astfel 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.

Cele mai frecvente organe adiacente implicate în procesul neoplazic și supuse procedurilor chirurgicale combinate au fost intestinul subțire (n=2), pancreasul (n=1), diafragma (n=1), splina (n=1), colonul transvers (n=1), omentul mare (n=1). În 3 cazuri (42,9%) s-au înregistrat complicații intraoperatorii: fragmentarea TGIS recidivante (n=2) și hemoragie din tumoră (n=1). Dimensiunea maximă a celui mai mare nodul TGIS, în medie, a constituit $9,2 \pm 3,1$ cm (de la 3,0—27,0). Cu toate acestea, la toți 7 pacienți s-a înregistrat un caracter paliativ al intervențiilor chirurgicale (R_1/R_2),

acesta servind drept motiv și unul din criteriile de administrare a tratamentului medicamentos ulterior. Letalitate postoperatorie nu s-a înregistrat.

Așadar, se poate concluziona că riscul de progresare a TGIS după tratament chirurgical radical depinde de dimensiunea tumorii primare – s-a determinat că progresează mai frecvent TGIS cu dimensiuni mai mari de 5 cm, și de indicele mitotic mai mare de $>5/50$ CIR. A fost identificată o rată a supraviețuirii la 3-ani semnificativ mai înaltă la pacienții la care s-a aplicat tratamentul combinat (chirurgical + imatinib mesilat), în comparație cu pacienții tratați doar chirurgical – 61,1% vs. 25% respectiv ($p=0,0022$). Intervențiile chirurgicale maximal citoreductive la pacienții cu efect pozitiv la tratament cu imatinib mesilat sunt argumentate, cu toate că sunt laborioase, tehnic dificile, mai frecvent combinate și cu o rată mare a complicațiilor. Înlăturarea nodulilor rezistenți la imatinib mesilat cu citoreducție maxim posibilă este necesară și obligatorie pacienților cu progresare limitată a TGIS.

Tratamentul chirurgical standard cu intenție curativă pentru TGIS este eficient în aproximativ 60% cazuri, dar metastazele și recidivele sunt frecvente [242]. Deoarece potențialul malign al TGIS este diferit, au fost elaborate mai multe sisteme de stratificare a riscului și apreciere a probabilității de recidivare sau metastazare după intervenții chirurgicale radicale [2, 85, 175]. Majoritatea TGIS, clasificate drept tumori cu risc înalt de recidivare/metastazare, produc un fenomen recurent într-un interval de până la 5 ani, ceea ce sporește mortalitatea [153].

Odată cu înțelegerea mai profundă a mecanismelor patogenetice și molecular-genetice ale TGIS, a fost elaborat preparatul farmacologic imatinib mesilat (Glivec®/Gleevec®, Novartis Pharma AG, Basel, Elveția), membru al grupului de terapii țintite (target terapii), care reprezintă primul tratament eficient non-chirurgical al TGIS, aprobat la nivel global. Studiile publicate anterior au sugerat că imatinib mesilat îmbunătățește considerabil pronosticul pacienților cu TGIS incluși în grupul cu risc înalt sau tumori metastatice/recidivante [242, 243]. Datele literaturii relatează obținerea unui răspuns durabil la tratament cu imatinib mesilat la pacienții cu TGIS avansate, pe de o parte [244], iar pe de altă parte conduc la îmbunătățirea supraviețuirii fără recidivă a pacienților supuși tratamentului combinat [202, 243, 245].

În studiul nostru inhibitori de tirozin-kinază au administrat 30/73 (41,1%) pacienți, dintre care tratament adjuvant cu imatinib mesilat, după tratament chirurgical, s-a aplicat la 12/30 (40%) pacienți, iar pentru TGIS recidivante sau metastatice tratament medicamentos s-a administrat la 18/30 (60%) pacienți. Eligibili pentru tratamentul medicamentos au fost toți pacienții cu tumori

GIST care au exprimat pozitivitate pentru markerul imunohistochimic *c-KIT*(CD117) și la care s-a documentat, în primul rând, un risc înalt sau intermediar, conform clasificării riscului de recidivă/metastazare pentru TGIS primare, sau, în al doilea rând, la care s-a diagnosticat TGIS inoperabile sau metastatice confirmate histologic ori imagistic.

Pentru grupul pacienților la care s-a aplicat tratament adjuvant, inițierea tratamentului cu imatinib mesilat nu trebuia să depășească perioada de 3 luni de la intervenția chirurgicală, iar tipul oncologic al marginilor chirurgicale să fie R_0 sau R_1 . Fragmentarea intraoperatorie a tumorii cu distrugerea integrității pseudocapsulei tumorale și diseminare intraabdominală a fost clasificată drept rezecție cu margini R_1 . În acest grup 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 7/12 (58,3%) pacienți TGIS primare au fost localizate în stomac, iar la 5/12 (41,7%) – în intestinul subțire. Conform clasificării riscului de recidivă/metastazare [2], 83,3% de tumori ($n=10$) au fost clasificate cu risc înalt, iar 2/12 (16,7%) – cu risc intermediar. Margini chirurgicale R_0 s-au înregistrat în 11 (91,7%) cazuri, iar R_1 – într-un caz (8,3%).

Pentru grupul pacienților cu TGIS recidivantă sau metastatică ($n=18$), criteriul de bază de inițiere a tratamentului medicamentos l-a constituit diagnosticarea "*de novo*" sau după aplicarea unei metode de tratament anterioare a unei tumori metastatice sau recidivante. În acest grup au fost incluși 8 bărbați și 10 femei cu vârstă medie de $56,0 \pm 2,39$ ani (95% CI: 50,96-61,04). TGIS a fost localizată în stomac în 8 (44,4%) cazuri, iar în intestinul subțire în 10 (55,6%) cazuri.

Alte criterii au fost vârsta mai mare de 18 ani a tuturor pacienților incluși în studiu, o funcție hepatică, renală și cardiacă adecvată și un scor ECOG mai mic de 3.

Cele mai importante criterii de excludere le-au constituit prezența contraindicațiilor majore pentru tratamentul cu imatinib mesilat (precum alergiile la compușii preparatului farmacologic) și sarcina sau lactația, în cazul pacienților de gen feminin.

Conform studiilor randomizate de fază II și III recent publicate în literatura de specialitate, doza de imatinib de 400 mg de două ori pe zi nu poartă un beneficiu semnificativ față de doza de 400 mg administrată o dată pe zi, totodată demonstrând efecte adverse mai frecvente [246, 247]. Astfel, terapia standard de primă linie în TGIS metastatice/recidivante a fost stabilită doza de 400 mg/zi de imatinib mesilat.

Alte studii de fază II, comparând administrarea de imatinib mesilat în doză de 400 mg/zi în regim adjuvant față de lipsa tratamentului, au demonstrat faptul că imatinib scade ratele de recidivă

a bolii, confirmând beneficiul tratamentului adjuvant la pacienții cu TGIS primar-rezecată prin înregistrarea unei rate a intervalului liber de boală la 3 ani de 89% (tratament adjuvant) vs. 48% (nici un tratament) ($p < 0,001$) [169, 248].

Așadar, toți pacienții ($n=30$) incluși în studiu, 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 maladiei, dezvoltarea toxicității severe sau refuzul pacientului de a continua terapia.

Toți 30 de pacienți au fost urmăriți în dinamică după administrarea de imatinib la intervale stabilite de timp, fiind supuși examenului clinic sistematic, iar examenul imagistic a fost efectuat la fiecare 3 luni în primii 2 ani, cu efectuarea TC cu administrarea substanței de contrast la fiecare 6 luni. Analiza indicatorilor de eficacitate a tratamentului și supraviețuire a avut loc până la survenirea decesului pacientului sau până în septembrie 2015. Drept instrument de apreciere a eficacității tratamentului medicamentos aplicat au fost utilizate criteriile elaborate de către echipa cercetătorilor Choi și colaboratorii [143, 157] adoptată pentru evaluarea caracteristicilor tomografice ale tumorilor primare și metastatice TGIS (răspuns complet (RC); răspuns parțial (RP); stabilizarea bolii (SB); boală progresivă (BP). 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 pacient (8,3%) a decedat din cauza progresării maladiei gastrointestinale stromale după 5 luni de administrare a imatinib mesilat, 3 (25%) pacienți au întrerupt tratamentul adjuvant după refuzul de a continua terapia, iar 8 (66,7%) pacienți 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 nici un pacient nu a înregistrat recurența TGIS.

În grupul pacienților cu TGIS metastatice/recidivante ($n=18$) – 3 pacienți au decedat după 6, 19 și 23 de luni respectiv din cauza progresării TGIS, iar la 2 pacienți cu progresare – schema de tratament a fost modificată după 23 și 34 de luni respectiv, în calitate de tratament de linia a II-a indicându-se imatinib mesilat în doză dublă – 800 mg/zi.

Răspuns obiectiv la tratamentul medicamentos cu imatinib mesilat, evaluat utilizând criteriile Choi [143], s-a efectuat la toți pacienții. Așadar, RC s-a înregistrat la 3 (16,7%) pacienți, RP la 8 (44,4%), $SB \geq 6$ luni – la 3 (16,7%) și BP 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%), iar

progresarea bolii gastrointestinale stromale (BP) pe fond de tratament medicamentos cu imatinib mesilat s-a înregistrat la 4 (22,4%) pacienți.

Intervalul de timp până la constatarea progresării TGIS a constituit în medie $24,07 \pm 2,97$ luni (95% CI: 17,70—30,43). La momentul analizei datelor statistice (01.09.2015) 15 pacienți continuă terapia cu imatinib mesilat cu un răspuns diferit la tratament. Luând în considerare urmărirea în dinamică a pacienților pentru o perioadă medie de $34,6 \pm 3,64$ luni, supraviețuirea "*de facto*" la un an a constituit 94,4%, la 2-ani – 83,3% iar la 3-ani – 72,2%.

În studiul nostru a fost înregistrată o toleranță bună la imatinib mesilat, efectele adverse au fost minime, iar anularea preparatului farmacologic din cauza toxicității nu a fost necesară la vre-un pacient.

Toxicitate hematologică de gradul 3 sau 4 nu a fost înregistrată, iar de gradul 1 sau 2 – a fost constatată anemie (n=5; 16,7%) și neutropenie (n=2; 6,7%). Toxicitate nonhematologică de gradul 1 (leziune eritematoasă) a fost înregistrată într-un caz (3,3%). Sindromul de retenție hidrică s-a manifestat preponderent prin edeme periorbitale – constatat în 46,7% (n=14), edeme periferice – 10% (n=3). Toxicitatea digestivă a fost exprimată prin grețuri – în 23,3% (n=7) și diaree – în 6,7% (n=2). Astfel, imatinib mesilat reprezintă un remediu medicamentos sigur, bine tolerat de către pacienți și cu o toxicitate redusă.

Așadar, aceste rezultate indică faptul că criteriul major pentru eficiența "*de facto*" a terapiei cu imatinib mesilat este stagnarea progresării TGIS, iar obținerea unui răspuns complet la tratament poate fi un indicator indirect al pronosticului favorabil. În cercetarea noastră eficacitatea tratamentului cu imatinib mesilat în doză de 400 mg/zi ca tratament de I linie la pacienții cu TGIS metastatică/recidivantă s-a constatat: răspuns obiectiv în 61,1% cazuri, iar intervalul mediu până la progresare – $24,07 \pm 2,97$ luni. Urmărind în dinamică pacienții pentru o perioadă medie de $34,6 \pm 3,64$ luni, supraviețuirea la un an a constituit 94,4%, iar la 3-ani – 72,2%. În cazul pacienților care au administrat imatinib mesilat în calitate de tratament adjuvant pentru o perioadă medie de $23,4 \pm 4,7$ luni – nu s-a înregistrat recurența TGIS. În final s-a apreciat că imatinib mesilat reprezintă un remediu medicamentos sigur, bine tolerat de către pacienți și cu o toxicitate redusă.

TGIS posedă o variabilitate mare din punct de vedere clinic și morfologic, de aceea evoluția lor biologică este dificil de pronosticat. În conformitate cu ghidurile elaborate pentru evaluarea potențialului de malignitate, aceste tumori au fost clasificate în tumori cu potențial benign, cu potențial malign și cu potențial oncologic nedeterminat [85].

La momentul actual, una dintre cele mai controversate probleme o reprezintă prognozarea evoluției biologice al TGIS cu potențial divers de malignitate și termenii de supraviețuire a pacienților cu TGIS după aplicarea tratamentului chirurgical sau combinat.

Dimensiunea tumorii, localizarea și valoarea indicelui mitotic rămân în continuare principalii parametri utilizați în diversele sisteme de stratificare a riscului și prognozare a potențialului de malignitate a TGIS [249]. Cu toate acestea, în unele studii de specialitate, au fost reflectate o serie de alți parametri care influențează, într-o măsură mai mare sau mai mică, malignitatea TGIS – metoda de tratament aleasă (tratament chirurgical vs. tratament combinat) sau variabilitatea supraviețuirii pacienților incluși în diferite grupe de risc conform clasificării Miettinen [2].

Astfel, în cadrul studiului, s-a efectuat prognozarea supraviețuirii în perioada postoperatorie și s-au identificat factorii care influențează negativ acest indicator. Analiza s-a efectuat în baza principalilor parametri identificați: localizarea anatomică a TGIS primare, dimensiunea tumorii primare și valoarea indicelui mitotic.

Termenul supraviețuirii totale a pacienților din grupul de cercetare a variat de la 4 la 108 luni, iar valoarea medie a constituit $31,6 \pm 2,8$ luni (95% CI: 25,99—37,27). În stadiile depășite letalitatea a fost înregistrată în 11 cazuri (15,1%) în termeni de la 6 până la 51 luni, cu valoarea medie – $32,4 \pm 4,2$ luni. Decese la pacienții cu TGIS primar localizate în stomac au fost înregistrate în 2/11 (18,2%) cazuri, iar cu localizare în intestinul subțire – în 9/11 (81,8%) cazuri ($p < 0,001$). Astfel, riscul de rezultat letal pentru localizarea gatrică a TGIS este mai mic decât pentru localizarea tumorii în intestinul subțire și această diferență poartă un caracter semnificativ statistic ($p < 0,001$).

Pentru pacienții care au supraviețuit, termenul mediu de supraveghere 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), diferența nefiind semnificativă statistic ($p > 0,05$). Cu toate acestea, în cadrul studiului, a fost calculată supraviețuirea generală la un an și la 3-ani pentru cele două localizări TGIS. Astfel, supraviețuirea la un 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, se poate observa o tendință de diminuare a supraviețuirii pacienților cu TGIS ale intestinului subțire în comparație cu TGIS gastrice după cel puțin 3 ani de supraveghere. La prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier această tendință se păstrează, astfel că după 60 de luni de

supraveghere, în grupul pacienților cu TGIS gastrice, supraviețuirea prognozată constituie 95% vs. 42% în grupul pacienților cu TGIS ale intestinului subțire ($p=0,029$).

Dimensiunea tumorii primare este un alt parametru valoros al prognozării supraviețuirii pacienților cu TGIS cercetat în numeroase studii anterioare. DeMatteo și colaboratorii au raportat că dimensiunea tumorii primare poate prognoza statistic veridic termenul supraviețuirii acestor pacienți [7]. Însă un studiu recent a identificat dimensiunea tumorii primare drept o variabilă care are semnificație statistică de hotăr [250].

În studiul nostru termenul "*de facto*" al supraviețuirii generale pentru pacienții cu tumori GIST cu dimensiuni $<10\text{cm}$ a fost mai mic decât al pacienților cu tumori $\geq 10\text{cm}$ și a constituit $28,5 \pm 3,5$ luni (de la 4 până la 108) vs. $35,8 \pm 4,6$ luni (de la 6 până la 99) respectiv, dar diferențele nu au fost semnificative statistic ($p>0,05$). Pe de altă parte, după analizarea termenilor supraviețuirii fără progresare a TGIS s-a determinat o ușoară îmbunătățire a supraviețuirii la un an și la 3-ani pentru pacienții cu tumori de dimensiuni $<10\text{cm}$ față de pacienții cu tumori $\geq 10\text{cm}$ – 97,6% și 94,6% vs. 93,5% și 86,8%, respectiv ($p>0,05$). Aceste diferențe nu poartă un caracter semnificativ statistic, dar acest fapt se datorează intervalului mic de supraveghere al pacienților și, probabil, va căpăta semnificație statistică odată cu creșterea termenilor de supraveghere.

La efectuarea analizei supraviețuirii pacienților cu TGIS în funcție de rata mitozelor, scorul mitotic s-a determinat a fi un factor important al pronosticului, similar studiilor anterioare descrise în literatură [2, 24, 75, 251]. Toate TGIS au fost divizate 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). "*De facto*", termenii supraviețuirii fără progresare a bolii nu au înregistrat diferențe semnificative statistic pentru grupurile cu indice redus și înalt al mitozelor – $28,9 \pm 2,79$ luni (95% CI: 23,24—34,51) și $28,1 \pm 3,33$ luni (95% CI: 21,26—34,86) respectiv. Cu toate acestea, au fost observate diferențe între termenii de supraviețuire fără progresare la un an și la 3-ani de supraveghere. Astfel, pentru grupul pacienților cu TGIS cu un indice redus al mitozelor termenii de supraviețuire la un an și la 3-ani au constituit în mod egal câte 100%, iar pentru TGIS cu un indice înalt al mitozelor – 90,6% și 73,2% respectiv ($p>0,05$). Utilizând metoda Kaplan-Meier a fost posibilă prognozarea supraviețuirii pacienților cu TGIS pentru intervale mai mari de timp.

Așadar, pentru un termen de supraveghere de 48 de luni și mai mult supraviețuirea prognozată a pacienților cu indice înalt al mitozelor – HG – scade "în pantă", acești pacienți

înregistrând statistic semnificativ mai frecvent un sfârșit letal (în circa 25% din cazuri) în comparație cu pacienții cu indice redus al mitozelor – LG ($p=0,0248$).

În cadrul studiului am cercetat ipoteza conform căreia există diferențe în supraviețuirea pacienților incluși în diverse grupuri de risc definite în clasificarea riscului de recidivă/metastazare pentru TGIS primar după indicele mitotic, dimensiunea și localizarea tumorii după Miettinen și coautorii [2]. Cu toate acestea, studiind respectiva clasificare, nu au fost identificați pacienți atribuiți grupului 4, deoarece tumorile din acest grup, cu un indice mitotic $>5/50$ CIR, cresc în dimensiuni $>2\text{cm}$ înainte de a fi detectate. În continuare, studiind supraviețuirea fără progresare, nu au fost identificate diferențe între grupul 1 și 2 de risc și între grupul 3b și 5.

Prin urmare, pentru scopul acestui studiu, am combinat grupurile de risc similare din clasificarea lui Miettinen și am creat o clasificare simplă cu 4 nivele, constatând diferențe semnificative statistic din punct de vedere a supraviețuirii fără progresare.

Așadar, conform studiului nostru cea mai mare supraviețuire prognozată fără progresare a bolii o au pacienții cu rata mitozelor $<5/50$ CIR și cu orice dimensiune, iar supraviețuirea pacienților din grupul 4 cu rata mitozelor $>5/50$ CIR și dimensiuni $>10\text{cm}$ este redusă și constituie circa 25% la 48 luni de supraveghere. Aceste diferențe poartă caracter semnificativ statistic ($p=0,0001$).

În continuare, am efectuat cercetarea supraviețuirii pacienților cu tumori stromale recidivante sau metastatice în funcție de tratamentul aplicat. Astfel, a fost comparat grupul de pacienți la care s-a aplicat tratament chirurgical de sinestătător (tip chirurgical de tratament) cu grupul de pacienți care a primit tratament adjuvant cu imatinib mesilat după tratament chirurgical (tip combinat de tratament). În urma analizei s-a identificat o diferență semnificativă în supraviețuirea pacienților la care s-a aplicat tratament combinat.

În termenul de 48 de luni de supraveghere toți pacienții cu tratament doar chirurgical au decedat, în timp ce o supraviețuire prognozată de aproximativ 80% au înregistrat pacienții cărora li s-a aplicat tratament combinat ($p=0,0022$).

Așadar, în baza cercetării efectuate, s-a determinat că localizarea anatomică a TGIS joacă un rol decisiv în supraviețuirea pacienților. Riscul de sfârșit letal pentru localizarea gastrică a TGIS este mai mic decât pentru localizarea tumorii în intestinul subțire ($p<0,001$). Supraviețuirea generală ”*de facto*” la 3-ani a TGIS gastrice este mai mare decât a tumorilor intestinului subțire – 94,7% vs. 80%, tendință ce se păstrează și în cadrul supraviețuirii prognozate care la 60 de luni constituie 95% pentru TGIS gastrice vs. 42% pentru cele ale intestinului subțire ($p=0,029$). Supraviețuirea ”*de*

facto” fără progresare a TGIS la un an și la 3-ani pentru parametrul de dimensiune a tumorii posedă o tendință ușoară de îmbunătățire pentru pacienții cu tumori de dimensiuni <10cm față de pacienții cu tumori ≥ 10 cm – 97,6% și 94,6% vs. 93,5% și 86,8%, respectiv. Indicele mitotic a fost confirmat drept un factor important al pronosticului. Rata supraviețuirii fără progresare a bolii, atât ”*de facto*”, cât și prognozată, la distanța de 48 de luni și mai mult, este statistic semnificativ mai mare la pacienții cu indice redus al mitozelor ($\leq 5/50$ CIR), decât a celor cu indice înalt al mitozelor ($> 5/50$ CIR) – 100% vs. 25% ($p=0,0248$). Cea mai mare supraviețuire prognozată fără progresare a bolii o au pacienții cu rata redusă a mitozelor și cu orice dimensiune, iar supraviețuirea pacienților cu rată înaltă a mitozelor și dimensiuni > 10 cm este redusă și constituie circa 25% la 48 luni de supraveghere ($p=0,0001$). Pacienții din grupul cu tratament combinat au înregistrat o supraviețuire prognozată semnificativ mai mare la 48 de luni de supraveghere față de pacienții cu tratament doar chirurgical (80% vs. 0%, $p=0,0022$).

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 al 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, iar metodele radiologice baritate de screening și endoscopice completează diagnosticul [152], date ce corespund relatărilor 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 [52,163,171].
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 [163].
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 [52,105,149,163,171]. 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 [171].
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 ($p=0,0022$) [52,105,149,163,171].
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 setul 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 localizate 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. Joensuu H. ş.a. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*. 2002;3(11):655-64.
4. Pithorecky I. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(9):705-12.
5. Steigen SE, Eide TJ. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS* 2009;117(2):73-86.
6. Katz SC, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *J Surg Oncol* 2008;97(4):350-9.
7. DeMatteo RP. ş.a. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231(1):51-8.
8. Sakurai S. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int*. 2001;51(7):524-31.
9. Reith JD. ş.a. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol*. 2000;13(5):577-85.
10. Hirota S. ş.a. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-80.
11. Appleman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer*. 1976;38(2):708-28.
12. Akwari OE. ş.a. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978;42(3):1375-84;
13. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer*;1962;15:400-9.
14. Herrera GA. ş.a. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. 'Plexosarcomas'. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113(8):846-53.
15. Lauwers GY. ş.a. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(9):887-97.

16. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol*. 1994;25(8):766-711.
17. Huizinga JD. *ş.a.* W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*. 1995;373(6512):347-9.
18. Isozaki K. *ş.a.* Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-kit-expressing cells in Ws/Ws mutant rats. *Gastroenterology*. 1995;109(2):456-64.
19. Kindblom LG. *ş.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.
20. Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):69-78.
21. Joensuu H. *ş.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.
22. Buchdunger E. *ş.a.* Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(1):139-45.
23. Heinrich MC. *ş.a.* Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood*. 2000;96(3): 925-32.
24. Nilsson B. *ş.a.* Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
25. Mucciariini C. *ş.a.* Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230.
26. Tran T. *ş.a.* The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):162-8.
27. Goettsch WG. *ş.a.* Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2868-72.
28. Tryggvason G. *ş.a.* Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117(2):289-93;

29. Sandvik OM. ş.a. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):515-20;
30. Pisters PW. ş.a. A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices. *Ann Oncol.* 2011;22(11):2523-9.
31. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006;37(12):1527–35.
32. Agaimy A. ş.a. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113-20;
33. Agaimy A. ş.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;
34. Kang DY. ş.a. Multiple gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):224-32;
35. Miettinen M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):1373-81.
36. Kawanowa K. ş.a. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006;37(12):1527-35.
37. Prakash S. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):179-87;
38. Janeway KA. ş.a. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2007;67(19):9084-850;
39. Agaram NP. ş.a. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3204-15.

40. Miettinen M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90-6.
41. Agaimy A. ş.a. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):852-62.
42. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet.* 2002;108(2):132-9.
43. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc.* 1999 Jun;74(6):543-52.
44. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *N Engl J Med.* 2007;357(10):1054-6.
45. Kleinbaum EP. ş.a. Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor. *Int J Cancer.* 2008;122(3):711-8.
46. Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v98-102.
47. Agaimy A. ş.a. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):120-9.
48. Miettinen M. ş.a. A nonrandom association between gastrointestinal stromal tumors and myeloid leukemia. *Cancer.* 2008;112(3):645-9.
49. Edge SB ş.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.
50. Miettinen M. ş.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.

51. Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3(5):461-71.
52. Ghidirim N., Cernat M. ş.a. Synchronous occurrence of gastric adenocarcinoma with signet-ring cell morphology and gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2014;49(suppl):97-101.
53. Gajiwala KS. ş.a. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(5):1542-7.
54. Nishida T. ş.a. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet.* 1998;19(4):323-4.
55. Li FP. ş.a. Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2735-43.
56. Mol CD. ş.a. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *J Biol Chem.* 2004;279(30):31655-63.
57. Corless CL. ş.a. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-64.
58. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:557-86.
59. Heinrich MC. ş.a. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299(5607):708-10.
60. Stenman G, Eriksson A, Claesson-Welsh L. Human PDGFA receptor gene maps to the same region on chromosome 4 as the KIT oncogene. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989;1(2):155-8.
61. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl 5:S3-10.
62. Blume-Jensen P. ş.a. Activation of the human c-kit product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis. *EMBO J.* 1991;10(13):4121-8.
63. Duensing A. ş.a. Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res.* 2004;64(15):5127-31.

64. Tian Q. ş.a. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Pathol.* 1999;154(6):1643-7.
65. Gari M. ş.a. C-kit proto-oncogene exon 8 in-frame deletion plus insertion mutations in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1999;105(4):894-900.
66. Curtin JA. ş.a. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340-6.
67. Heinrich MC. ş.a. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4342-9.
68. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-25.
69. Antonescu CR. ş.a. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2003;9(9):3329-37.
70. Miettinen M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477-89.
71. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Lab Invest.* 2006;86(1):94-100.
72. Silva M. ş.a. Chromosome copy number changes carry prognostic information independent of KIT/PDGFRA point mutations in gastrointestinal stromal tumors. *BMC Med.* 2010;8:26.
73. Torihashi S. ş.a. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology.* 1999;117(1):140-8.
74. Isozaki K, Hirota S. Gain-of-Function Mutations of Receptor Tyrosine Kinases in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Curr Genomics.* 2006;7(8):469-75.
75. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):52-68.
76. Akahoshi K. ş.a. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound - guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007;13(14):2077-2082.

77. Saleem TB, Ahmed I. Gastrointestinal stromal tumour--evolving concepts. *Surgeon*. 2009;7(1):36-41.
78. Levy AD. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23(2):283-304.
79. Miettinen M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):625-41.
80. Bucher P. ş.a. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(3):310-4.
81. Yang WL. ş.a. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):606-10.
82. Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2009;96(6):567-78.
83. Mennigen R. ş.a. Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *World J Surg Oncol*. 2008;6:105.
84. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1-12.
85. Fletcher CD. ş.a. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
86. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003;54(1):3-24.
87. 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.
88. Рябцева СН. ş.a. Сравнительная морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей и гладкомышечных новообразований. *Онкологический журнал*. 2010, vol.4, p.50-56.
89. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*. 2007;38(5):679-87.

90. Sarlomo-Rikala M. ş.a. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998;11(8):728-34.
91. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005;13(3):205-20.
92. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1401-8.
93. West RB. ş.a. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004;165(1):107-13.
94. Espinosa I. ş.a. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):210-8.
95. Ardeleanu C. ş.a. Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(5):413-8.
96. Liegl B. ş.a. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009;33(3):437-46.
97. Miettinen M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1109-18.
98. Wong NA. ş.a. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology.* 2003;43(2):118-26.
99. Nakamura N. ş.a. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol.* 2005;36(7):828-37.
100. Artigiani Neto R. ş.a. Ki-67 expression score correlates to survival rate in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Acta Cir Bras.* 2012;27(5):315-21.
101. Liu LC. ş.a. Overexpression of carbonic anhydrase II and Ki-67 proteins in prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19(16):2473-80.
102. Medeiros F. ş.a. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004;28(7):889-94.

103. Debiec-Rychter M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol* 2004;202(4):430-8.
104. Liegl-Atzwanger B. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch* 2010;456(2):111-27.
105. Ghidirim Gh., Cernat M. ş.a. Tumorile gastrointestinale neurogene autonome. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015;50(2)(suppl.1):33-8.
106. Снигур ПВ, ş.a. Гастроинтестинальная автономная нейрогенная опухоль желудка. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2005. Т. 16. № 1-2. С. 40-42.
107. 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.
108. Miettinen M. ş.a. 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(9):1121-33.
109. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(11):1433-7.
110. Mendoza-Marin M, Hoang MP, Albores-Saavedra J. Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(4):481-3.
111. Hu X, Forster J, Damjanov I. Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(12):1606-8.
112. Yamamoto H. ş.a. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver with PDGFRA gene mutation. *Hum Pathol*. 2010;41(4):605-9.
113. Padhi S. ş.a. Extragastrintestinal stromal tumor arising in the pancreas: a case report with a review of the literature. *JOP*. 2010;11(3):244-8.
114. Long KB. ş.a. Primary extragastrintestinal stromal tumor of the pleura: report of a unique case with genetic confirmation. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(6):907-12.
115. Molina I. ş.a. Reclassification of leiomyosarcoma as an extra-gastrointestinal stromal tumor of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(5):458-63.
116. Crosby JA. ş.a. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8(1):50-9.
117. Al-Shanafey S. ş.a. Circumferential giant leiomyoma of the esophagus. *J Am Coll Surg*. 2001;193(4):453.

118. Miettinen M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1339-52.
119. Ueyama T. ş.a. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69(4):947-55.
120. King DM. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cancer Imaging*. 2005;5:150-6.
121. Wronski M. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors: ultrasonographic spectrum of the disease. *J Ultrasound Med*. 2009;28(7):941-8.
122. Catalano O. ş.a. Gastrointestinal stromal tumours: Pictorial review. *Radiol Med*. 2005;110(5-6):484-91.
123. Fukuta N, ş.a. Estimation of the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: the value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonics US. *J Gastroenterol*. 2005;40(3):247-55.
124. Ulasan S, Koç Z, Kayaselçuk F. Imaging characteristics of liver metastasis from gastrointestinal stromal tumor before and after imatinib mesylate treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2008;19(2):129-32.
125. Park JM, ş.a. Hepatic cyst misdiagnosed as a gastric submucosal tumor: a case report. *World J Gastroenterol*. 2008;14(19):3092-4.
126. Luo XL, ş.a. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver: a case report. *World J Gastroenterol*. 2009;15(29):3704-7.
127. Pickhardt PJ, Bhalla S. Primary neoplasms of peritoneal and sub-peritoneal origin: CT findings. *Radiographics*. 2005;25(4):983-95.
128. Pickhardt PJ, ş.a. Evaluation of submucosal lesions of the large intestine: part 1. Neoplasms. *Radiographics*. 2007;27(6):1681-92.
129. Yang YS. ş.a. Primary jejunoileal neoplasms: a review of 60 cases. *World J Gastroenterol* 2003;9(4):862-4.
130. Grover S, Ashley SW, Raut CP. Small intestine gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(2):113-23.
131. Martínez-Ares D. ş.a. Usefulness of endoscopic ultrasonography in the preoperative diagnosis of submucosal digestive tumours. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97(6):416-26.

132. Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4Suppl):S43-8.
133. Argüello L. ş.a. [Utility of echoendoscopy in the evaluation of submucosal tumors and extrinsic compressions of the digestive tract]. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25(1):13-8.
134. Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23(5):539-43.
135. Chien CH. ş.a. The role of endoscopic ultrasonography examination for evaluation and surveillance of gastric subepithelial masses. *Chang Gung Med J.* 2010;33(1):73-81.
136. Scarpa M. ş.a. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98(5):384-92.
137. Gu M. ş.a. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol.* 2001;25(6):343-50.
138. Aydin A, ş.a. Value of endoscopic ultrasonography for upper gastrointestinal stromal tumours. A single center experience. *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(4):233-7.
139. Shah P, ş.a. Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound. *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1265-9.
140. Palazzo L, ş.a. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut.* 2000;46(1):88-92.
141. Sepe PS. ş.a. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):254-261.
142. Benjamin RS. ş.a. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1760-4.
143. Choi H. ş.a. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.
144. Bensimhon D, ş.a. Imaging of gastrointestinal stromal tumors. *J Radiol.* 2009;90(4):469-80.
145. Chourmouzi D, ş.a. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18(3):379-83.
146. Ulasan S, Koç Z. Radiologic findings in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Diagn Interv Radiol.* 2009;15(2):121-6.

147. Uluhan S, Koc Z, Kayaselcuk F. Gastrointestinal stromal tumours: CT findings. *Br J Radiol.* 2008;81(968):618-23.
148. Eslamy HK, Quon A. PET/CT imaging of gastrointestinal stromal tumor with calcified peritoneal implants after imatinib therapy. *Clin Nucl Med.* 2008;33(12):864-5.
149. Ghidirim N., Cernat M. ş.a. Interintestinal abscess formation in a patient with perforated gastrointestinal stromal tumor of the jejunum. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2014;49(suppl.1):101-3.
150. Sandrasegaran K. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1407-14.
151. Ghanem N. ş.a. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1669-78.
152. Cernat M. Rolul tomografiei computerizate în diagnosticul tumorilor gastrointestinale stromale. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2016;51(1)(suppl.1):28-32.
153. Joensuu H. ş.a. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265-74.
154. Eisenhauer EA. ş.a. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
155. Hong X. ş.a. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. *Radiographics.* 2006;26(2):481-95.
156. Stacchiotti S. ş.a. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment--pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology.* 2009;251(2):447-56.
157. Benjamin RS. ş.a. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1760-4.
158. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:4-7.
159. Choi H. ş.a. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1619-28.
160. Shankar S. ş.a. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology.* 2005;235(3):892-87.

161. Parikh T. ş.a. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology*. 2008;246(3):812-22.
162. Van den Abbeele AD. The lessons of GIST--PET and PET/CT: a new paradigm for imaging. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:8-13.
163. Ghidirim Gh., Cernat M. ş.a. Managementul chirurgical al tumorilor intestinului subțire. *Buletinul Academiei de Ştiințe a Moldovei – Ştiințe Medicale*. 2013;40(4):63-9.
164. Blanke CD. ş.a. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):620-5.
165. Demetri GD ş.a. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl 2:S1-29.
166. Raut CP, Ashley SW. How I do it: surgical management of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(9):1592-9.
167. Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM. Laparoscopic management and longterm outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg*. 2009;208(1):80-6.
168. Rossi CR. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer*. 2003;107(2):171-6.
169. Dematteo RP, ş.a. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112(3):608-15.
170. Hohenberger P, ş.a. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010;97(12):1854-9.
171. Ghidirim Gh., Cernat M. ş.a. GIST ale jejunului și ileonului: experiență proprie și revista literaturii. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015;50(2)(suppl.1):56-63.
172. An JY. ş.a. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(8):1030-5.
173. Aparicio T. ş.a. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(10):1098-103.
174. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol*. 2008;98(8):588-93.

175. Gold JS. ş.a. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-52.
176. Pierie JP. ş.a. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg.* 2001;136(4):383-9.
177. Tryggvason G. ş.a. Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003. *Dig Dis Sci.* 2007;52(9):2249-53.
178. Rutkowski P. ş.a. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2018-27.
179. Fernández JA. ş.a. Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cir Esp.* 2010;88(2):69-80.
180. Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol.* 2005;90(3):195-207.
181. Fujimoto Y. ş.a. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer.* 2003;6(1):39-48.
182. Matthews BD. ş.a. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc.* 2002;16:803-7.
183. Zhang Y. ş.a. Analysis of clinicopathology and prognosis in 181 patients with gastrointestinal stromal tumors. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2009;12:150-4.
184. Mochizuki Y. ş.a. Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: initial experience. *Surg Today.* 2006;36:341-7.
185. Pelletier JS. ş.a. A Systematic Review and Meta-Analysis of Open vs. Laparoscopic Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Med Res.* 2015;7(5):289-96.
186. Moisan F. ş.a. Completely laparoscopic versus open gastrectomy for early and advanced gastric cancer: a matched cohort study. *Surg Endosc.* 2012;26(3):661-72.
187. Sica GS. ş.a. Comparative study of laparoscopic vs open gastrectomy in gastric cancer management. *World J Gastroenterol.* 2011;17(41):4602-6.
188. Wu JM. ş.a. Gasless laparoscopy-assisted versus open resection for gastrointestinal stromal tumors of the upper stomach: preliminary results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010;20(9):725-9.

189. Fiore M, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(7):739-45.
190. Woodall CE, Scoggins CR. Retroperitoneal and visceral sarcomas: issues for the general surgeon. *Am Surg*. 2007;73(6):631-5.
191. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006;244(2):176-84.
192. Goh BK, et al. Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en-Y duodenojejunostomy. *J Surg Oncol*. 2005;91(4):273-5.
193. Winfield RD, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Am Surg*. 2006;72(8):719-22.
194. Kwon SH, et al. A gastrointestinal stromal tumor of the duodenum masquerading as a pancreatic head tumor. *World J Gastroenterol*. 2007;13(24):3396-9.
195. Lanuke K, Bathe OF, Mack LA. Local excision of duodenal gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol*. 2007;95(3):267-9.
196. Goh BK, et al. Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate? *J Surg Oncol*. 2008;97(5):388-91.
197. Nagakawa T, et al. Evaluation of long-term survivors after pancreatoduodenectomy for pancreatoduodenal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1995;42(2):117-22.
198. Sakamoto Y, et al. Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2003;33(7):364-6.
199. Tsiotos GG, Sarr MG. Pancreas-preserving total duodenectomy. *Digestive Surgery*. 1998;15(5):398-403.
200. Tien YW, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):109-14.
201. Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(4):407-16.
202. Dematteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-104.

203. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft tissue sarcoma. Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
204. Nunobe S, ş.a. Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(6):338-41.
205. Andtbacka RH, ş.a. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):14-24.
206. Bonvalot S, ş.a. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1596-603.
207. Lopes LF, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):42-50.
208. McAuliffe JC, ş.a. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):910-9.
209. Heinrich MC, ş.a. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4764-74.
210. Debiec-Rychter M, ş.a. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1093-103.
211. Jamali FR. ş.a. Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy. *Oncologist*. 2007;12(4):438-42.
212. Debiec-Rychter M, ş.a. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology*. 2005;128(2):270-9.
213. Liegl B, ş.a. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol*. 2008;216(1):64-74.
214. Bauer S, ş.a. Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res*. 2006;66(18):9153-61.
215. Heinrich MC, ş.a. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5352-9.
216. Spinei L. ş.a. Noţiuni de bază de epidemiologie şi metode de cercetare. Chişinău: Bons Offices, 2006. p.168. 224 p.

217. Agaimy A. ş.a. Impact of serosal involvement/extramural growth on the risk of synchronous and metachronous peritoneal spread in gastrointestinal stromal tumors: proposal for a macroscopic classification of GIST. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(1):12-22.
218. Velasco S. ş.a. Scanographic features of gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(12):1001-13.
219. Bucher P. ş.a. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(11-12):145-53.
220. Кадушев, Б.К. Неэпителиальные опухоли желудка (клиника, диагностика и лечение): Дис. канд.мед.наук / Б.К. Кадушев. –Москва, 1985.
221. Tateishi U. ş.a. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(5):792-8.
222. Buckley JA, Fishman EK. CT evaluation of small bowel neoplasms: spectrum of disease. *Radiographics.* 1998;18(2):379-92.
223. Horton KM. ş.a. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(6):811-7.
224. Kim HC. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: CT findings and prediction of malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):893-8.
225. Miettinen M. ş.a. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002;33(5):478-83.
226. Yang TH. ş.a. Gastrointestinal stromal tumors: computed tomographic features and prediction of malignant risk from computed tomographic imaging. *J Chin Med Assoc.* 2007;70(9):367-73.
227. Hinz S. ş.a. Audit of a series of 40 gastrointestinal stromal tumour cases. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(10):1125-9.
228. Hasegawa T. ş.a. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol.* 2002;33(6):669-76.
229. Zhao WY. ş.a. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2298-304.
230. Agaimy A, Wünsch PH. Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-

evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(4):322-9.

231. Bamboat ZM, Dematteo RP. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012;21(2):301-16.
232. Hutchins JR. ş.a. Systematic analysis of human protein complexes identifies chromosome segregation proteins. *Science.* 2010;328(5978):593-9.
233. Belev B. ş.a. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19(4):523-7.
234. Demir L. ş.a. Does immunohistochemistry provide additional prognostic data in gastrointestinal stromal tumors? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(8):4751-8.
235. Liang YM. ş.a. Prognostic significance of PTEN, Ki-67 and CD44s expression patterns in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2012;18(14):1664-71.
236. Neves LR. ş.a. Ki67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors--GIST. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(2):116-20.
237. Hohenberger P, Eisenberg B. Role of surgery combined with kinase inhibition in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2585-600.
238. Rutkowski P, Debiec-Rychter M, Ruka W. Gastrointestinal stromal tumors: key to diagnosis and choice of therapy. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(3):131-43.
239. Gronchi A. ş.a. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg.* 2007;245(3):341-6.
240. Bümming P. ş.a. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer.* 2003;89(3):460-4.
241. Bauer S. ş.a. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer.* 2005;117(2):316-25.
242. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013;382(9896):973-83.
243. Joensuu H. ş.a. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-72.

244. Demetri GD. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-80.
245. Casali PG. ş.a. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2015;33(36):4276-83.
246. Verweij J. ş.a. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9440):1127-34.
247. Blanke CD. ş.a. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626-32.
248. Li J. ş.a. Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(4):319-24.
249. Demetri GD. ş.a. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8 Suppl 2:S1-41.
250. Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS*. 2006;114(3):192-200.
251. Iesalnieks I. ş.a. Factors associated with disease progression in patients with gastrointestinal stromal tumors in the pre-imatinib era. *Am J Clin Pathol*. 2005;124(5):740-8.
252. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03.: National Cancer Institute, National Institutes of Health; Publish Date: June 14, 2010;
253. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
254. Okubo K. ş.a. Pedunculated GIST of the stomach showing extragastric growth; report of a case. *Jpn J Gastroenterol* 2001;98(7):822–6.
255. Kimura H. ş.a. Pedunculated giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing extragastric growth: report of a case. *Surg Today* 2004;34(2):159–162.

ANEXE

Certificat de inovator Nr. 5345: Managementul și algoritmul clinico-diagnostic al tumorilor gastro-intestinale stromale.



Certificat de inovator Nr. 5346: Managementul tratamentului chirurgical al tumorilor extraorganice.



Certificat de inovator Nr. 5347: Opțiuni chirurgicale de tratament a tumorilor gastro-intestinale stromale inclusiv local avansate.



Act de implementare practică: "Opțiuni chirurgicale de tratament a tumorilor gastro-intestinale stromale, inclusiv local avansate", implementat în IMSP Institutul Oncologic.



APROB
Vicedirector medical
IMSP Institutul Oncologic
Dr.șt.med.
Serghei ȘTEPA

FIȘĂ
ce confirmă implementarea practică a elaborării:

Metodă de tratament

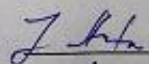
Clinica Institutul Oncologic din Republica Moldova
MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu 30

- Elaborarea "Opțiuni chirurgicale de tratament a tumorilor gastrointestinale stromale, inclusiv local avansate"

 Autori: Prof. univ., dr.hab.șt.med. Ghidirim Nicolae, prof. cerc., dr.hab.șt.med. Mișin Igor;
 dr.șt.med. Antoci Lilian, doctorand Cernat Mircea;
- Recomandată de Consiliul de Experți al MS RM și secția Științe Medicale a AȘ RM.
- Metoda a fost elaborată de un grup de colaboratori ai laboratorului Chirurgie gastrică și toracică, secția Gastrologie și este aplicată la tratamentul tumorilor gastrointestinale stromale.
- Instituțiile curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat:
Inovația este implementată în tratamentul tumorilor gastrointestinale stromale în secția gastrologie, Laboratorul Chirurgie gastrică și toracică, IMPS Institutul Oncologic.
- Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avize etc.) și rezultatele aplicării metodei:
 Metoda este utilizată în tratamentul pacienților cu tumori stromale ale tractului digestiv prin alegerea tipului de tratament chirurgical: operații cu volum econom sau cu volum clasic. Metoda a fost utilizată până în prezent la toți 73 de pacienți din lotul de studiu și este folosită în continuare la pacienții cu diagnostic stabilit de tumoră gastrointestinală stromală.
- Obiecții și propuneri (text):

ș/s Gastrologie, dr.șt.med

Vicedirector știință,
academician AȘM, prof.univ.

 L. Antoci

 Gh. Țibîmă

Act de implementare practică: "Managementul și algoritmul clinico-diagnostic al tumorilor gastro-intestinale stromale", implementat în IMSP Institutul Oncologic.

APROB
Vicedirector medical
IMSP Institutul Oncologic
Dr.șt.med.
Serghei ȘTEPA

FIȘĂ
ce confirmă implementarea practică a elaborării:

Metodă de diagnostic

Clinica Institutul Oncologic din Republica Moldova
MD 2025, Chișinău, str. Testemișanu 30

1. Elaborarea "Managementul și algoritmul clinico-diagnostic al tumorilor gastrointestinale stromale"

Autori: Prof. univ., dr.hab.șt.med. Ghidirim Nicolae, prof. cerc., dr.hab.șt.med. Mișin Igor; prof. cerc., dr.hab.șt.med. Cernat Victor; dr.șt.med. Antoci Lilian, doctorand **Cernat Mircea**; dr.șt.med. Burian Nicolae; Popova Svetlana; Godoroja Vitalie; dr.șt.med. Catrinici Victor; dr.hab.șt.med. Donscaia Anna; dr.șt.med. Mednicov Lorena;

2. Recomandată de Consiliul de Experți al MS RM și secția Științe Medicale a AȘ RM.

3. Metoda a fost elaborată de un grup de colaboratori ai laboratorului Chirurgie gastrică și toracică, secția Gastrologie în comun cu medicii gastrologi ai CCD al IMSP Institutul Oncologic și este aplicată în managementul diagnosticului pacienților cu tumori gastrointestinale stromale.

4. Instituțiile curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat: Inovația este implementată în managementul diagnosticului pacienților cu tumori gastrointestinale stromale în centrul consultativ diagnostic al IMPS Institutul Oncologic.

5. Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avize etc.) și rezultatele aplicării metodei:
Metoda este utilizată în selectarea pacienților cu tumori gastrointestinale stromale la etapa de centru consultativ diagnostic. Metoda a fost utilizată la toți de pacienți din lotul de studiu și este folosită în continuare la pacienții cu diagnostic stabilit sau suspexie de tumoră gastrointestinală stromală.

6. Obiecții și propuneri (text):

Vicedirector asistență consultativă,
dr.șt.med.

Vicedirector știință,
academician AȘM, prof.univ.

V. Ciobanu

Gh. Țibîmă

Act de implementare practică: "Metodă de apreciere a profilului imunohistochimic al tumorilor gastrointestinale stromale", implementat în IMSP Institutul Oncologic.



APROB
Vicedirector medical
IMSP Institutul Oncologic
Dr.șt.med.
Serghei ȘTEPA



FIȘĂ
ce confirmă implementarea practică a elaborării:

Metodă de diagnostic

Clinica Institutul Oncologic din Republica Moldova
MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu 30

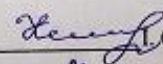
- Elaborarea "Metodă de apreciere a profilului imunohistochimic al tumorilor gastrointestinale stromale"

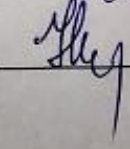
Autori: Prof.univ., dr.hab.șt.med. Ghidirim Nicolae, prof.cerc., dr.hab.șt.med. Mișin Igor; prof.cerc., dr.hab.șt.med. Cernat Victor; Chemencedji Inga, doctorand Cernat Mircea;

- Recomandată de Consiliul de Experți al MS RM și secția Științe Medicale a AȘ RM.
- Metoda a fost elaborată de un grup de colaboratori ai laboratorului "Chirurgie gastrică și toracică" în comun cu medici morfopatologi ai laboratorului "Morfologie a tumorilor" din cadrul IMSP Institutul Oncologic și este aplicată în determinarea profilului și particularităților imunohistochimice în diagnosticul pacienților cu tumori gastrointestinale stromale.
- Instituțiile curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat: Inovația este implementată în diagnosticul pacienților cu tumori gastrointestinale stromale în secția Morfopatologie a IMPS Institutul Oncologic.
- Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avize etc.) și rezultatele aplicării metodei:
Metoda prevede testarea imunohistochimică a mostrelor de țesut și aprecierea profilului imunohistochimic al pacienților cu tumori gastrointestinale stromale. Metoda a fost utilizată la toți de pacienți din lotul de studiu și este folosită în continuare la pacienții cu suspecție de tumoră gastrointestinală stromală.
- Obiecții și propuneri (text):

ș/secție Morfopatologie

Vicedirector știință,
academician AȘM, prof.univ.

 Chemencedji

 Gh. Țibîmă

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele, prenumele

Cernat Mircea

Semnătura



Data

10 iulie 2016

CV-ul AUTORULUI



Nume, Prenume: Cernat Mircea

Data și locul nașterii: 29.01.1983, or. Chișinău,
Republica Moldova

Studii:

- 2011—2016 IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul științific chirurgie gastrică și toracică, studii prin doctorat cu frecvență redusă, specialitatea Oncologie și Radioterapie;
2007—2011 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, catedra Chirurgie Nr.1 „N. Anestiadi”, studii prin rezidențiat, specialitatea „Chirurgie”;
2001—2007 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, facultatea Medicină Generală;

Stagii:

- 01.05. – 15.05.2012 Stagiul practic de chirurgie generală, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie; Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C.D.Heidecke, Greifswald, Germania;
15.05. – 31.05.2011 Stagiul practic ”Chirurgie generală și chirurgie de ambulator”, Clinica ”Palade”, Bacău, România;

Activitate profesională:

- 2011—prezent chirurg-oncolog, secția Gastrologie, Departamentul Chirurgie gastrică și toracică, IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova;

Lucrări publicate: 41 lucrări științifice, inclusiv 6 articole în reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS, 4 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, 31 de teze la forurile științifice internaționale peste hotarele RM și în republică.

Competență lingvistică:

- Româna (maternă);
- Rusa (fluent);
- Engleza (fluent);
- Germana (comunicare);
- Franceza (comunicare).

Date de contact (adresă, telefon, email):

2025 Republica Moldova,
or. Chișinău, str. Testemițanu 30
Tel. (+373) 22 852 661; (+373) 692 37951
e-mail: mircea2983@yahoo.com