

Deteksi Dini Gastrointestinal Stromal Tumor

Dukut Respati Kastomo
Staf Medik Fungsional Bedah Digestif RS. Kanker "Dharmais"

ABSTRAK

Gastro Intestinal Stromal Tumor (GIST) merupakan keganasan yang berasal dari jaringan mesenkhim dan dapat ditemukan diseluruh jaringan mesenkhim. Istilah gastrointestinal dipakai karena keganasan ini mula-mula dan terbanyak (dua pertiga tumor stromal) ditemukan di gaster. Jaringan mesenkhim terletak di submukosa, sehingga dalam keadaan dini hampir tidak mungkin dapat diketahui sampai menimbulkan gejala klinis dari yang ringan sampai berat.

Dilakukan reevaluasi hasil pemeriksaan histopatologi kasus dengan diagnosis leiomyosarkoma, leiomioma saluran cerna hasilnya yang ditemukan 22 kasus tumor *Gastro Intestinal Stromal Tumor* dari 932 kasus keganasan saluran cerna dari tahun 1995 - 2007.

Di RS. Kanker "Dharmais", dari 22 kasus tumor GIST, 8 kasus ditemukan pasca bedah pada pemeriksaan histopatologi dan kedua secara imunohistokimia setelah pada pemeriksaan pertama didiagnosis leiomioma atau leiomyosarkoma. Empat belas kasus lainnya ditemukan secara imunohistokimia pada sediaan penderita yang sudah meninggal. Lokasi terbanyak adalah di lambung (7 kasus), omentum (6 kasus), rektum (3 kasus), esofagus dan jejunum (masing-masing 2 kasus), dan mesokolon dan hati (masing-masing 1 kasus).

Kelainan awal pada tumor GIST dapat menimbulkan gangguan ringan gerakan usus, seperti rasa tidak nyaman, mual, sampai mulas. Bila ditemukan gejala obstruksi, kolik, dan perdarahan hal ini biasanya merupakan gejala yang sudah lanjut.

Kata kunci : deteksi dini, *Gastro Intestinal Stromal Tumor* , gangguan peristaltik

ABSTRACT

Gastro Intestinal Stromal Tumor (GIST) is a malignancy found in all parts of the mesenchymal tissue. The term *Gastrointestinal* is used since the malignancy is noticed initially and dominantly (two thirds) in the gaster system. The mesenchymal tissue is located in the sub-mucosa, which makes it almost undetectable in the early stage until clinical symptoms start to appear ranging from mild to severe symptoms. From re-evaluating the histopathology examination results on cases that are diagnosed with leiomyosarcoma and gastro leiomyoma, there were 22 cases of GIST tumor from 932 malignant gastro cases between 1995 - 2007. In "Dharmais" Cancer Center Hospital, from the 22 GIST tumor cases, 8 cases were determined after surgery in the second histopathology through immunohistochemistry that was based upon the first examination diagnosed with leiomyoma or leiomyosarcoma. Fourteen other cases were detected through immunohistochemistry from deceased patients. The locus of the incidence ranged the most in the stomach (7 cases), then in the omentum (6 cases), in the rectum (3 cases), in the oesophagus and jejunum (2 cases) respectively, and in the mesocolon and the liver (1 case) each.

The early development of the GIST tumor may cause mild disorder of the intestine peristaltic waves such as the feeling of discomfort in the abdomen, nausea, stomach pain. Meanwhile in advance stages the symptoms are obstruction, colic and hemorrhage.

Key words : early detection, *Gastro Intestinal Stromal Tumor*, peristaltic disorder

PENDAHULUAN

Gastro Intestinal Stromal Tumor (GIST) merupakan keganasan yang berasal dari jaringan mesenkhim dan dapat ditemukan diseluruh jaringan mesenkhim. Istilah gastrointestinal dipakai karena keganasan ini mula-mula dan terbanyak (dua pertiga tumor stromal) ditemukan di gaster (Tabel 1). Jaringan mesenkhim berhubungan dengan sel saraf mirip otot polos dan dikenal juga sebagai *interstitial cells of Cajal (ICC)*. Klasifikasinya secara patologi masih kontroversial, yaitu antara leiomioma dan leiomyosarkoma.¹⁻⁵ Sel saraf mirip

otot polos yang merupakan cikal bakal GIST, berfungsi sebagai koordinator gerakan otonom saluran cerna.⁶ Jaringan mesenkhim terletak submukosa, sehingga dalam keadaan dini hampir tidak mungkin diketahui. Tanda dini GIST sukar dijumpai sebelum ada kelainan anatomis permukaan mukosa saluran cerna, mulai mulai dari benjolan sampai ulkus. Kelainan ini yang menimbulkan gangguan peristaltik *gastrointestinal*. *CT Scan* dan endoskopi, secara umum merupakan pendekatan awal untuk keganasan abdomen. Tumor yang berasal dari jaringan mesenkhim (submukosa),

ALAMAT KORESPONDENSI

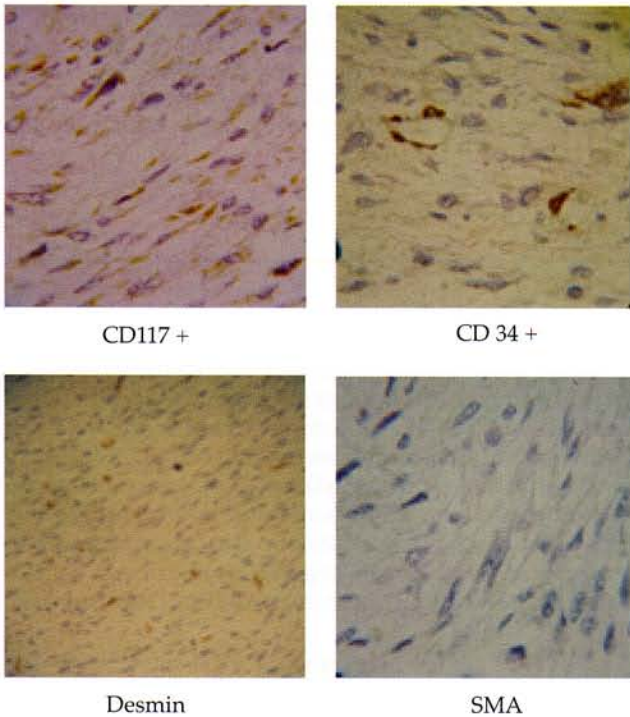
dr. Dukut Respati Kastomo SpB KBD
SMF Bedah Digestif RS. Kanker "Dharmais"
Jl. S. Parman Kav. 84-86 Slipi Jakarta Barat
Email : dukutrespati@yahoo.com

dalam keadaan dini belum tampak pada mukosa tetapi sudah dapat mengganggu peristaltik saluran cerna. Gangguan dapat berupa rasa tidak nyaman, mual, mulas, dan kolik pada keadaan lanjut. Masa besar tanpa adenopati pada *CT Scan* merupakan salah satu petanda yang sebaiknya dipertimbangkan.⁶

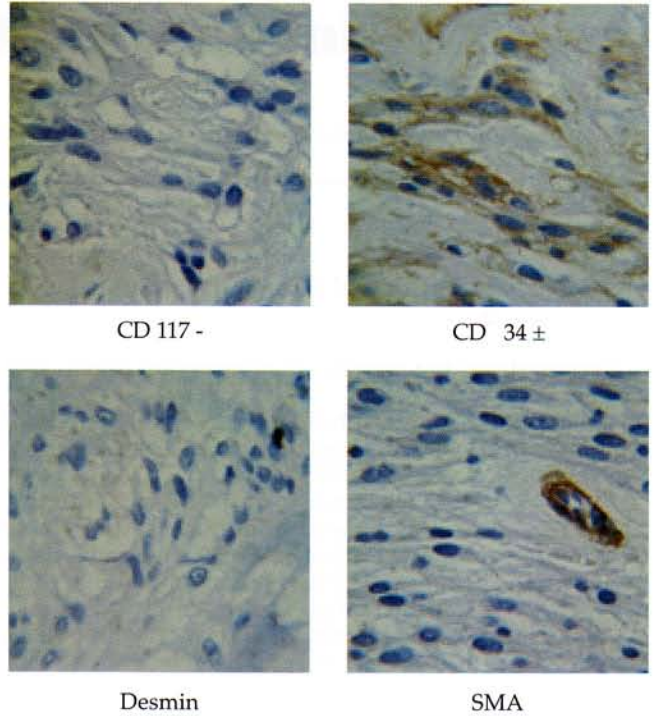
Tabel 1. Location of primary GIST Tumour in Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NYC. 1982-1998. from 200 cases.³

Lokasi	Insidens (%)
Esofagus	< 5
Lambung	39-60
Usus Halus	30-42
Kolon-rektum	5-11
Lain-lain tidak diketahui (omentum, mesenterial, peritoneum, retroperitoneum)	5-7

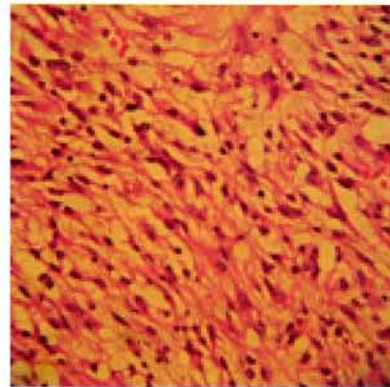
Pada GIST terjadi mutasi spesifik DNA yang menyebabkan enzim tirokinase aktif. Over aktif dari mutan enzim tirokinase ini akan merangsang pertumbuhan GIST. Enzim tirokinase akan teridentifikasi dengan melihat dari porsi enzim, antigen CD 117. Secara imunohistokimia, pemeriksaan CD 117 KIT (Gambar 1) sangat tinggi *cluster differentiation* (CD) pada kasus GIST.^{2,6,7} Disamping analisis imunohistokimia, CD 117, juga CD 34, PS 100, desmin, dan *smooth muscle actin* (SMA) merupakan pemeriksaan standar untuk GIST. Apabila CD 117 negatif, dianjurkan molekuler biologi untuk indentifikasi KIT dan mutasi PDGFRA.¹ CD 117 negatif didukung negatif nilai CD 34, desmin dan SMA juga dapat menegaskan diagnosis GIST (Gambar 2). Pada pemeriksaan histopatologi dijumpai gambaran keganasan mesenkhim (Gambar 3), imunohistokimia CD 17, CD 34, Desmin dan SMA sebaiknya dikerjakan.



Gambar 1. Histopatologi GIST CD 117 +



Gambar 2. Histopatologi GIST CD 117 -



Gambar 3. Histopatologi Leiomioma tersangka GIST.

Sumber : Lenny S, Maria Y, Evelina, SMF Patologi Anatomi, RSKD.



Gambar 4. Total Gastrektomi pada Leiomioma tersangka GIST. Ulkus di bagian proksimal lambung dengan mukosa yang datar dan infiltrasi GIST dari submukosa

HASIL

Di RS. Kanker "Dharmais", dari 932 keganasan saluran cerna. Sejak 1995-2007 dijumpai 22 kasus GIST. Delapan kasus ditemukan pasca bedah pada pemeriksaan histopatologi kedua, secara imunohistokimia setelah pada pemeriksaan pertama didiagnosis leiomioma atau leiomiosarkoma. Empat belas kasus lain ditemukan juga pada reevaluasi histopatologi secara imunohistokimia pada sediaan penderita yang secara klinis sudah tidak pernah kontrol lagi atau mungkin sudah meninggal. GIST belum pernah ditemukan prabedah atau pascabedah pada pemeriksaan histopatologi yang pertama. Organ apa saja disaluran cerna yang terlibat, dapat di lihat pada tabel 2.

Tabel 2. Lokasi 22 kasus GIST tumor di RSKD (1995-2007)

Lokasi	insiden	(%)
Lambung	7	31 %
Omentum	6	27 %
Rektum	3	13 %
Jejunum	2	0,09 %
Esofagus	2	0,09 %
Mesokolon	1	0,045 %
Hati	1	0,045 %

DISKUSI

Keganasan mesenkhim terletak di submukosa, pada keadaan dini tidak akan terlihat dari arah mukosa atau serosa. Keganasan leiomiosarkoma dari mesenkhim, sebelum menembus mukosa, tumbuh infiltratif kearah submukosa. Kondisi ini yang menyebabkan pertumbuhan tumor lebih kearah submukosa sebelum menembus dan tampak pada mukosa. Sangat sulit menentukan berapa ukuran tumor yang dapat menimbulkan gangguan peristaltik saluran cerna. Sebelum tampak kelainan pada mukosa atau serosa, gangguan ringan gerakan usus sudah bisa dirasakan seperti rasa tidak nyaman, mual, mulas sampai kolik.⁹ Hal demikian jarang dianggap proses serius dan lebih sering langsung diterapi dengan kompres hangat atau obat anti spasmodik yang banyak dijumpai dipasaran. Juga tidak akan tampak pada pemeriksaan pembantu dengan radiologis atau endoskopi dan tidak ada marker yang pernah dilaporkan. Penderita dengan keluhan saluran cerna minimal, ditemukan masa besar tanpa adenopathy pada CT Scan merupakan salah satu petanda yang dapat diperhitungkan.⁶ Pada pemeriksaan endoskopi, karena permukaan mukosa normal, tidak ditemukan gambaran abnormal selain penonjolan submukosa. Pada keadaan ini bisa dilakukan biopsi dengan jarum kearah submukosa bila mungkin. Bila sudah ada gambaran abnormal pada mukosa, seperti leukoplakia, ulkus (Gambar 4), dan granulasi berarti sudah stadium lanjut seperti yang dijumpai di RS. Kanker "Dharmais". Eksplorasi diagnostik dan terapi GIST di dunia berkembang pesat pada 4 tahun terakhir. Pertama dikenal sejak 1983 sebagai tumor gastrointestinal dan mesenterium. Banyak terdapat pada usia

pertengahan, terutama pada laki-laki.^{1,2} *Gastro Intestinal Stromal Tumor* adalah satu bentuk kasus onkologi digestif yang jarang dijumpai, hanya 0,1-3% dari keganasan digestif dan kurang lebih 5% dari sarkoma jaringan lunak.^{4,6} Di Amerika Serikat, 2000-5000 kasus per tahun terdiagnosis GIST. Usia median dari 1765 kasus GIST di *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP), Washington DC, adalah 63 tahun. Sedangkan di Swedia dan Korea, 3% GIST didiagnosis sebelum usia 21 tahun dan ada yang dijumpai pada usia anak.³ Ditentukan tiga kriteria diagnosis di Swedia barat: 1) Lokasi tumor pada saluran cerna, mesenterium, omentum dan retroperitoneum; 2) Penampakan sel epiteloid dan *spindle* dapat terkait dengan GIST; 3) *Unequivocal immunoreactivity* untuk CD 117.⁵ Tahun 1977 dikenal sebagai *Carney triad*, yang terdiri dari *gastric leiomyosarcoma*, *functioning extra-adrenal paraganglioma*, dan *pulmonary chondroma*, suatu kondisi yang kemudian akan banyak dihubungkan dengan GIST.⁸ *Gastro Intestinal Stromal Tumor* bisa didapatkan di seluruh gastrointestinal dan cenderung lebih sering di lambung dan di usus halus. Biasanya disertai gangguan peristaltik sebelum tanda klinis yang lebih berat, seperti obstruksi dan perdarahan terjadi.^{2,3,9} Kurang lebih 20-30% GIST memperlihatkan perangai keganasan. Keadaan ini dapat dinilai dari ukuran tumor dan aktivitas mitosis. Untuk ukuran tumor >5 cm dan >5-10 mitosis X 50 *high power field* (HPF) mempunyai potensi keganasan, disamping itu <5cm ukurannya dengan mitosis rate 1-5X50 HPF, mitosis rate 13%⁸ (Tabel 3). Rekurensi mendekati 90% setelah dilakukan reseksi *en block* dengan *five years survival rate* kurang lebih 50%.⁶ Dari diskusi diatas jelas sulitnya menemukan kasus dini pada tumor GIST, dari lokasi yang submukosa dan gejala dini, seperti perasaan tidak nyaman pada saluran cerna yang sering diabaikan. Di samping itu, kepastian diagnosis berjenjang secara histopatologi, pemeriksaan standar HE, dan imunohistokimia CD 117, CD 34, PS 100, Desmin, dan *smooth muscle actin* (SMA) merupakan standar untuk GIST. Apalagi bila CD 117 negatif, dianjurkan pemeriksaan biologi molekuler untuk indentifikasi KIT dan mutasi PDGFRA.¹ Sedangkan gejala obstruksi, kolik, dan perdarahan merupakan gejala yang sudah lanjut.

Tabel 3. Prediktor Potensial Keganasan pada GIST. ¹²

	Jinak	Ganas
Ukuran	<5	>5
Mitosis	<2/50 HPF	>5/50 HPF
Selularitas	Rendah	Tinggi
Nekrosis	Tidak Ada	Ada
<i>Nuclear pleomorphism</i>	Tidak Ada/minimal	Nyata
<i>c-kit mutation(exon 11)</i>	Tidak Ada	Sering dijumpai

KESIMPULAN

Setiap gejala tidak nyaman pada saluran cerna diperlukan eksplorasi diagnosis secara radiologis, endoskopi, dan kalau perlu operatif untuk menentukan adanya kelainan anatomis. Kelainan anatomis pada saluran cerna bisa ganas atau jinak yang ditentukan secara histopatologi. Walaupun tumor GIST kurang dari 5%, bila diketahui pada keadaan dini akan memberi prognosis yang lebih baik.

KEPUSTAKAAN

1. J.-Y. Blay, S. Bonvalot, P. Casali, H. Choi, M. Debiec-Richter, A.P. Dei Tos, J.-F. Emile et al., Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Oncology* 2005; 16: 566-78.
2. Robert H. Riddell, MD., Robert E. Petras., Geraint T. William., Leslie H. Sobin. Tumors of the Intestine. AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), Washington, DC 2002. 325-56.
3. Heikki Joensuu. Current perspectives on the epidemiology of gastrointestinal stromal tumours. *EJC Supplement* 2006;(4 Suppl 1): 4-6.
4. Bengt Nilsson, Per Bummig, Jeanne M. Meis-Kindblom, Anders Oden, Aydin Dortok, Bengt Gustavsson et al., Gastrointestinal Stromal Tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and prognostication in the Preimatinib Mesylate Era A population-Based Study in Western Sweden, *American Cancer Society* 2005; 103(4): 821-9.
5. Charles D. Blanke. Gastrointestinal stromal tumours: three perspectives on current diagnosis and therapy. *EJC Supplements* 2006;(4Suppl): 1359-6349, 1-3.
6. Corman ML. Colon & Rectal Surgery. Fifth Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1111-3.
7. Michael C. Heinrich. Molecular basis for treatment of gastrointestinal stromal tumours. Department of Med, Oregon Health and Science University Cancer Institute and Portland Veteran Affairs Medical Center, Portland, Oregon USA. *EJC Supplement* Vol.4 Suppl 1(2006) 10-8.
8. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005; 1-7
9. Kothari MS, Kosmoliaptsis V, Meyrick-Thomas J. Small bowel Gastrointestinal Stromal Tumors can physiologically alter gut motility before causing mechanical obstruction. *International Seminars in Surgical Oncology*. 2005 Oct 26; 2:24: 1-4. Diunduh dari www.issoonline.com/content/2/1/24
10. Horton KM, Juluru K, Montgomery E, Fishman EK, Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2004, 28(6), 811-7.
11. Hersh MR, Choi J, Garrett C, Clark R, Imaging gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005, 12(2), 111-5
12. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF, Gastrointestinal stromal tumor: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann. Surg. Oncol.* 2000;7:705-12