

СТРОМАЛНИ ТУМОР КОЈИ ПОТИЧЕ ОД АУТОНОМНИХ НЕРАВА (ПЛЕКСОСАРКОМ) ДУОДЕНУМА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Маријан МИЦЕВ¹, Владимир РАДАК¹, Никица ГРУБОР¹,
Наташа ЧОЛОВИЋ², Стојан ЛАТИНЧИЋ¹

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Гастроинтестинални стромални тумори који потичу од аутономних нерава Мајснеровог или Ауербаховог нервног сплета (плексоми и плексосаркомом) су ретки тумори, са свега 87 описаних случајева до 2001. године. Аутори су приказали веома ретак случај гастроинтестиналног стромалног тумора (*plexosarcoma*) треће и четврте порције дуоденума, величине 130×98×87 mm, који је полазио од његовог задњег зида, са централном некрозом која је преко улцерације од 15×7 mm комуницирала с дуоденумом и који се ширио према великим крвним судовима ретроперитонеума. Тумор је одстрањен у целини, заједно са 17 cm дуоденума и почетног дела јејунума, уз терминотерминалну дуоденојејуностомију испод папиле Ватери. Током одстрањења тумора била је лигирана горња мезентерична артерија, која је због тромбозе морала бити ресецирана и реанастомозирана. Тринаестог дана од операције, после нормалног постоперационог тока, током којег је анастомоза нормално срасла, јавило се јако артеријско кривљење, те је на хитној поновној операцији уочена руптура мезентеричне артерије изнад анастомозе, која је била тромбозирана. Иако је артерија морала бити лигирана, до некрозе црева није дошло и даљи постоперациони ток је био потпуно нормалан. Онколошки конзилијум је одлучио да се болесница клинички надгледа.

Кључне речи: дуоденум; плексосарком; ресекција

УВОД

Гастроинтестинални стромални тумори или плексосаркомом су врста стромалних тумора који потичу од ћелија аутономног, Мајснеровог или Ауербаховог, нервног сплета (*gastrointestinal autonomous nerve tumors – GANT*), чији су прекурсори Џајалове ћелије [1]. Први их је описао Херера (*Herrera*) 1984. године. То су ретки тумори и до 2001. године описано је 87 случајева [1]. Рачуна се да чине једну трећину гастроинтестиналних стромалних тумора (ГИСТ) [2].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 44 године примљена у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду крајем септембра 2005. године због болова у епигастријуму који су се ширили дуж појаса, бледила и замарања. Тегобе су почеле око месец дана раније. Десет дана пре пријема урађене су ултрасонографија и компјутеризована томографија абдомена, чији налази су указали на тумор у пределу репа панкреаса, док се на једном од пресека видео мали депо контраста у средини туморске масе (Слика 1). Осим бледила, палпабилне осетљивости, палпабилног тумора величине средње јабуке у епигастријуму, који је био благо осетљив и фиксиран, и варикозитета вена на доњим екстремитетима, клинички налаз је био нормалан. Лабораторијски налази су били у границама нормалних вредности, осим високе седиментације (96/l. сат), микрорхемотурије (6-8 еритроцита у видном пољу седимента) и благе анемије (*Hb* 105 g/l, *Er* 4,2×10¹²/l, хематокрит 31, *K-MCV* 74 fl/l, *Le* 10,0×10⁹/l, *Tr* 470×10⁹/l).

Болесница је оперисана следећег дана по пријему кроз леву субкосталну лапаротомију. Утврђен је овалан, фиксиран тумор који је потицао од задњег зида треће и четврте порције дуоденума, доста добро ограничен, али урастао у ретроперитонеум. Положај и фиксираност тумора нису омогућавали увид у односе тумора према ретроперитонеумским крвним судовима, пре свега према мезентеричним. Тумор је полако ослобађан уз подвезивање крвних судова који су ишли у тумор. У једном тренутку било је јасно да је подвезана (али не и пресечена) горња мезентерична артерија, јер се налазила у капсули тумора. Лига-



СЛИКА 1. Налаз компјутеризоване томографије приказује туморску масу у пројекцији тела и репа панкреаса. У центру тумора види се мали депо контраста (стрелица).

FIGURE 1. CT scan with the mass in the area of the body and the tail of the pancreas with the small depot of the contrast within the centre of the tumour (arrow).

тура је одмах скинута, артерија је пулзирала, те се наставило с постепеном мобилизацијом тумора. Када је тумор потпуно извађен, утврђено је да потиче из треће и четврте порције зида дуоденума с којом је широким припојем био везан, тако да је с тумором било ресецирано и 17 *cm* дуоденума и почетног дела јејунума, и начињена је терминотерминална дуоденојејунална анастомоза, одмах испод Ватерове папиле. Тада је уочено да је мезентерична артерија тромбозирана на месту где је била лигирана. Позван је васкуларни хирург, који је утврдио да је до тромбозе дошло због оштећења интима на месту лигатуре. Ресециран је сегмент од око 0,5 *cm* и начињена је терминотерминална анастомоза. Артерија је добро пулзирала. Уз дренажу ложе трбух је затворен по слојевима.

Постоперациони ток је протекао нормално, осим што се одржавала блага гнојна секреција на дренажу, који је био недалеко од анастомозе на мезентеричној артерији, те је он задржан, иако су конци са коже већ били скинути. Тринаестог дана од операције дошло је до изненадног јаког артеријског крвављења на дренажу, те се приступило хитној релапаротомiji по старом резу. Утврђено је да крвављење потиче из расцепа на предњем зиду мезентеричне артерије, изнад места анастомозе, али и да је артерија на месту анастомозе тромбозирана. И поред тога, црева су добро изгледала, иако се пулзације нису уочавале, али уз добар ретроградни проток из мезентеричне артерије. То је указивало на доста добре колатерале које ће, надали смо се, можда бити довољне да црево преживи. Уосталом, није било услова за реконструкцију крвотока кроз артерију, те је пресечена и подвезана. Дуоденојејунална анастомоза начињена током прве операције је зарасла, тако да се место анастомозе једва могло и приметити. Постоперациони ток је био изненађујуће добар, дигестивне функције су се успоставиле на време, оперативна рана је зарасла *per primam* и дренажа је могао бити одстрањен.

Ресецирани препарат састојао се од сегмента дуоденума дужине од око 17 *cm*, који је уз један ресекциони руб садржавао субмукозни нодозни тумор претежно екстрамуралног раста. По уздужном отварању дуоденума и јејунума, на задњем зиду иначе макроскопски нормалне мукозе налазио се отвор (Слике 2а, 2б и 2с) величине 15×7 *mm* који је водио у центар тумора, из којег се осећао јако непријатан мирис. Сам тумор био је величине 130×98×87 *mm*, а на пресеку солидне, мекане, делом крхке папилизоване грађе, са централном шупљином у зони описане улцерације, која је била окружена фокусима крвављења. Улцерисани и некротични део захватао је око 70% туморске масе. Спољашња површина тумора била је обавијена серозом и масним ткивом.

Микроскопским прегледом у зиду дуоденума са претежно екстрамуралним растом утврђен је мезенхимни тумор нејасне хистогенезе, фасцикуларне организације, изграђен од вретенастих ћелија са централном улцерацијом мукозе и крвављењем, али је некроза била присутна само у непосредној околини улцерације (25%) (Слика 3а, б). Целуларност је била висока, а целуларна анаплазија умерена, док је митотски индекс био 27/10 *HPF*. Ненормалних митотских фигура није било. Пролиферациони индекс *Ki-67* био је висок



СЛИКА 2а. Добро ограничен полинодуларни тумор који потиче од задњег зида дуоденума.

FIGURE 2a. Well circumscribed polynodular mass arising from the back wall of the duodenum.



СЛИКА 2б. Улцерација на задњем зиду дуоденума (стрелица) преко које је дуоденум комуницирао с кавитетом у центру тумора.

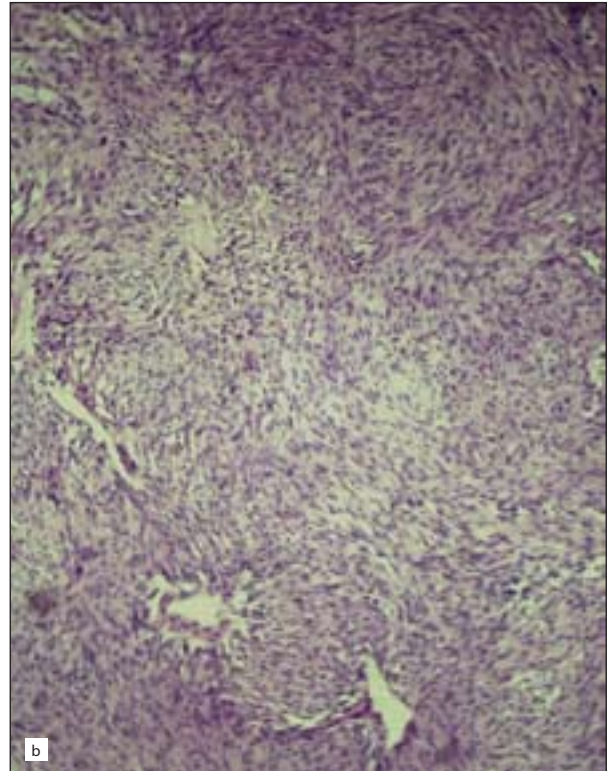
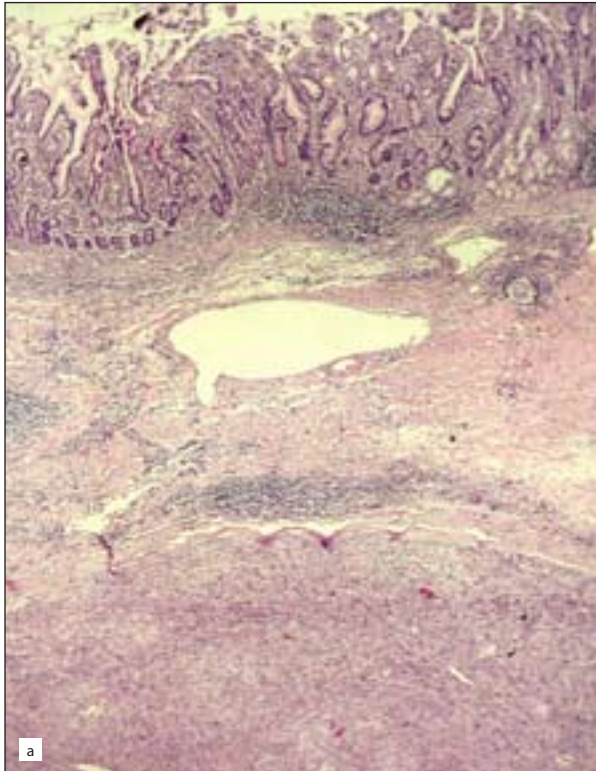
FIGURE 2b. The ulceration on the back wall of the duodenum (arrow) leading to the necrotic cavity of the tumour.



СЛИКА 2с. Тумор на пресеку. Запазити централну некротичну зону тумора (стрелице).

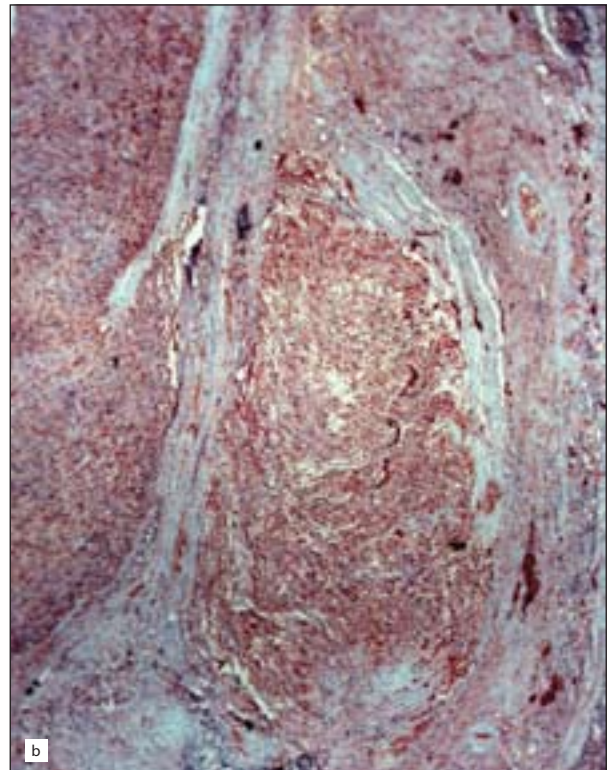
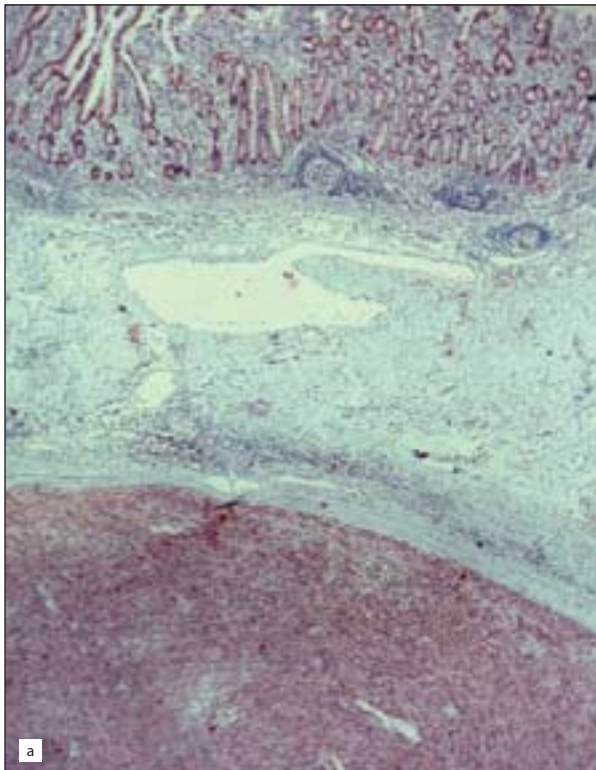
FIGURE 2c. The tumour on cross section. Note the central necrotic area of the tumour (arrows).

(око 20%). Туморска некроза била је мања од 50%. Устроми су уочене секундарне промене, фокуси крвављења и едем. Стромални тумор је инфилтровао зид дуоденума, али није показивао сателитске депозите у



СЛИКА 3a, b. Интрамурална јасно ограничена мезенхимна вретенастоћелијска пролиферација дуоденума (a. H&E, 13x), која хистолошки показује и поља с фасцикуларном, вртложном и псеудонодуларном организацијом, фокално и епителоидном ћелијском презентацијом (b. H&E, 56x).

FIGURE 3a, b. Intramural well circumscribed mesenchymal spindle cell neoplastic proliferation of the duodenum (a. H&E, 13x) histologically shows various fields with fascicular, whirled and pseudonodular organization and focal epithelioid cellular presentation (b. H&E, 56x).



СЛИКА 4a, b. Тумор је, осим јаке *CD117* и *CD34* имунореактивности, показао и јаку, мада фокално променљиву, имунореактивност с антителима против паннеуроендокриних показатеља, која је била нешто слабија у односу на реактивност контролних ћелија, тј. ендокриних ћелија у мукози (*anti-synaptophysin*, LSAB+/AEC; 13x) или неуронских елемената у околини тумора (*DSCN1951*, *anti-PGP9.5*, LSAB+/AEC; 56x)

FIGURE 4a, b. Besides strong immunoreaction of tumour cells to anti-CD117 and CD34 antibodies, there was significant although focally variable immunoreaction against antibodies to pan-neuroendocrine markers, which was less strong compared to immunoreaction of control cells i.e. endocrine cells in mucosa (*anti-synaptophysin*, LSAB+/AEC; 13x) or neuronal elements in periphery of the tumour (*DSCN1932*, *anti-PGP9.5*, LSAB+/AEC; 56x).

околном масном ткиву. Васкуларна инвазија није забележена. На ресекционим ивицама није било тумора – R0 категорија. Из перидуоденалног масног ткива изолована су два лимфна чвора без елемената тумора. Четири жлезде из мезоа танког црева, посебно достављене, такође су биле без елемената тумора.

Како се права природа тумора није могла утврдити класичном хистологијом, урађено је и имунохистохемијско испитивање тумора антихуманим моноклонским и поликлонским антителима: антивиментин, CK, c-kit, CD34, Desmin, Smooth muscle actin, NSE, S-100, PGP9.5, NF, GFAP, Synaptophysin, Chromogranin A, PCNA, Ki-67 (Dako), техника LSAB+/AEC визуелизација. Утврђена је јака дифузна и значајна имунореактивност с антивиментин (+++), анти-c-kit CD117 и анти-CD34 (+++), анти-Synaptophysin (+++), анти-S-100 (+), анти-NFP (+) и PGP 9.5 (++) антитела у већини ћелија (Слика 4a, b). На поновљеним анализама остали показатељи нису приказивали значајније специфичне имунолошке реакције. Дефинитивна патохистолошка дијагноза била је *Plexosarcoma s. GANT* (тумор гастроинтестиналних аутономних нерава) са хистолошки високим степеном малигнитета.

Стање болеснице је средином октобра 2005. године приказано на онколошком консилијуму, који је закључио да су, с обзиром на радикалност хируршког захвата, засад довољне само редовне контроле свака три месеца, као и да се у случају рецидива размотри могућност поновне операције. Тек ако би она била неизводљива, биће примењена системска хемиотерапија.

ДИСКУСИЈА

GANT су најчешће локализовани на желуцу и танком цреву [3], али су описани и на једњаку [4], колону [5,6], ретроперитонеуму [7,8] и мокраћној бешици [9]. Обично се јављају после 60. године, мада се могу јавити у свим старосним добима [8], тако да је описан и код дечака узраста од седам година [10].

На налазу светлосне микроскопије уочава се да су тумори обично састављени од вретенастих ћелија, које се не могу разликовати од тумора глатких мишића и тумора Шванових ћелија [11]. Њихово разликовање се заснива на електронској микроскопији [12], помоћу које се доказују неуронски елементи [2]. По ултраструктури, ћелије тумора личе на неуроне с интердигиталним цитоплазматским наставцима, *dense-core* неуросекреторним гранулама, изостанком базалне мембране и присуством интерстицијалних скиноидних влакана [3]. За њих је најспецифичнија виментин-специфична и неурон-специфична енолаза позитивност [3]. У једном испитивању које је обухватило 18 болесника, 12 тумора је било позитивно на протеин S-100 или неурон-специфичну енолазу (NSE) [11]. У другом истраживању са 10 испитаника, сви тумори су били позитивни на CD117 (KIT), осам је било позитивно на CD34, два на протеин S-100, док су сви били негативни на актин и дезмин [8]. Хистолошки, могу се заменити са запаљењским псеудотуморима, запаљењским фибросаркомима и туморима фоликуларних дендритских ћелија, али који су негативни на CD34 [4].

Најчешћи симптоми су гастроинтестинално крвављење [2], које може бити тако јако да захтева хитну операцију [13], бол, акутни или хронични [3], и губитак у тежини [5]. Ендоскопски, често се може уочити сесилни улцерисани субмукозни тумор. На налазу ендоскопске ултрасонографије примећује се ехолуцијентни тумор који потиче од четвртог ехослоја, тј. од мускуларис проприје [2].

На ове туморе треба помислити када се у већем солидном тумору припојеном за зид црева види гас [12]. Код наше болеснице гас у центру тумора ултрасонографски није забележен. Међутим, на снимку СТ у центру тумора је уочена мања количина контраста, што је несумњиво указивало на комуникацију с луменом црева. Нажалост, овом налазу нисмо придавали довољну важност, тако да снимање са баријумовим контрастом нисмо урадили. Оно би, несумњиво, боље приказало комуникацију централне некрозне зоне тумора са дуоденумом. Због нетипичних симптома често долази до кашњења у постављању дијагнозе, што је узрок великих варијација у величини тумора [3].

Хируршка ресекција је метод избора лечења. Њу треба покушати и кад се јави рецидив болести [1], јер се показало да су разни хемиотерапијски протоколи били потпуно неефикасни [1]. Чак се и мали ГАНТ с малим митотским индексом морају сматрати малигним, те радикално хируршки ресецирати [3]. Чак и када су хистолошки ниског малигнитета, локални рецидив и метастазе јављају се код 70% болесника [2].

Анализа 87 случајева приказаних у литератури показала је да је величина тумора била веома важна за прогнозу болести. Код тумора пречника до 5 cm после радикалне ресекције најчешће није било ни локалног рецидива, ни метастаза. Када су тумори били већи од 10 cm, већ у две године рецидив се јавио код скоро две трећине болесника [1]. У испитивању које је обухватило 10 болесника, три су умрла 22-30 месеци после операције, један болесник је умро од постоперационих компликација а један од компликација хроничне мијелоидне леукемије [8]. Током рецидива јављају се метастазе и по оментуму и перитонеуму [1].

ЗАКЉУЧАК

Стромални тумори гастроинтестиналног тракта који потичу од аутономних нерава су релативно ретки, најчешће локализовани на желуцу и цревима. Они показују доминантно екстратурални раст и обично се могу успешно ресецирати. Хируршка ресекција је најбољи начин лечења, а примењује се и код рецидива болести. Аутори су приказали плексосарком који је полазио од треће порције дуоденума и растао у ретроперитонеум. Тумор је у централном делу некротизовао и преко једне улцерације на задњем зиду дуоденума комуницирао с његовим луменом, у који је продирао цревни садржај. Тумор је с успехом ресециран, али уз хируршке компликације, лигатуру горње мезентеричне артерије, што је довело до постоперационог крвављења, које је с успехом санирано, тако да је даљи ток лечења био нормалан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck A, Jonas J, Frenzel H, Bahr R. Gastrointestinal autonomic nerve tumor. *Zentralbl Chir* 2001; 126:702-6.
2. Rimmer DE Jr, Erickson RA. Plexosarcoma: endoscopic ultrasound and electron-microscopic characteristics of a stromal tumor. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:906-9.
3. Fluckiger R, Wegmann W, Huber A. Tumor of the gastrointestinal autonomic nervous system (GAN – tumor or plexus sarcoma). *Chirurg* 1996; 67:371-9.
4. Shek TW, Luk IS, Loong F, Ip P, Ma L. Inflammatory cell-rich gastrointestinal autonomic nerve tumor. An expansion of its histologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:325-31.
5. Estrada SM, Ruiz ME. Gastrointestinal stromal sarcoma. Report of a case and review of the literature *GEN* 1995; 49:310-3.
6. Pari F, Aitini E, Fante R, Pulica C, Adami F, Smerieri F. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: case report and review of the literature. *Tumori* 2001; 87:349-51.
7. Rueda O, Escribano J, Vicente JM, Garcia F, Villeta R. Gastrointestinal autonomic nerve tumors (plexosarcomas): Is a radiological diagnosis possible? *Eur Radiol* 1998; 8:458-60.
8. Lee JR, Joshi V, Griffin JW Jr, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:979-87.
9. Reid I, Suvarna SK, Wagner BE, Rogers K. Plexosarcoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:463-5.
10. Hughes JA, Cook JV, Said A, Chong SK, Towu E, Reidy J. Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum in a 7-year-old boy. *Pediatr Radiol* 2004; 34:1024-7. (Epub 2004 Oct 15)
11. Matsumoto K, Min W, Yamada N, Asano G. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: immunohistochemical and ultrastructural studies in cases of gastrointestinal stromal tumor. *Pathol Int* 1997; 47:308-14.
12. Jain KA, Gerscovich EO, Goodnight JJ. Malignant autonomic nerve tumor of the duodenum. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1461-3.
13. Parreira JG, de Freitas W, Rasslan S. Upper gastrointestinal hemorrhage due to duodenal stromal tumor. *Arq Gastroenterol* 2003; 40:188-91. (Epub 2004 Mar 15)

STROMAL TUMOUR OF DUODENAL AUTONOMOUS NERVES (PLEXOSARCOMA)

Radoje ČOLOVIĆ¹, Marijan MICEV¹, Vladimir RADAK¹, Nikica GRUBOR¹, Nataša ČOLOVIĆ², Stojan LATINČIĆ¹

¹Institute of Digestive System Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Gastrointestinal tumours arising from autonomic nerves of Meisner's or Auerbach's plexus (plexomas and plexosarcomas) are rare tumours in only 87 cases described in the literature up to 2001. We present a very rare case of gastrointestinal stromal tumour (plexosarcoma) of the third and fourth portion of the duodenum, 130x98x87 mm in diameter, arising from its back wall, with central necrosis of the well circumscribed tumour, which communicated with the duodenum through an ulceration of 15x7mm in diameter, spreading towards the great vessels of the retroperitoneum. It was gradually and carefully removed, together with 17 cm of the duodenum and few centimetres of the jejunum with end-to-end duodenojejunostomy below the Vater's papilla. During the removal of the tumour, the superior mesenteric artery, being within the tumour's capsule, was accidentally ligated but not transected. In spite of the removal of the ligature, the artery became thrombosed due to damage of the intima by ligature so that it had to be resected and reanastomosed. After otherwise uneventful recovery, except for a mild pus discharge through

the drain, not far from the arterial anastomosis, the patient suddenly started bleeding on the 13th day after surgery. At emergency reoperation, a rupture of the mesenteric artery above the thrombosed anastomosis was found. In spite of absence of the arterial pulsation within the mesentery, the bowel looked vital and the back flow from the artery was satisfactory. The arterial reconstruction was not possible, so the artery was ligated. The postoperative recovery was surprisingly uneventful. The patient was discharged ten days after surgery and has stayed symptom-free so far.

Key words: duodenum; plexosarcoma; resection

Radoje ČOLOVIĆ
 Institut za bolesti digestivnog sistema
 Klinički centar Srbije
 Dr Koste Todorovića 6, Beograd
 Tel.: 011 361 0715, lokal 133
 Tel/faks: 011 361 8669
 E-mail: marcolov@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 26. 12. 2005. године.