IDENTIFIKASI TUMOR STROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DARI ASPEK PATOLOGI ANATOMI

oleh:
Irma Hassan[1]

ABSTRACT
Identification of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): anatomic pathological aspect

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common primary mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. The origin of GIST is interstitiel cell of Cajal(ICC), a pacemaker, derived from a variable of mesenchymal cell. Untill year of 2000, the tumor misdiagnosed as leiomyoma, or leiomyosarcoma. Using immunohistochemical exam, it is generally positive for CD117 indicating ICC, which distinguish GIST from the other mesenchymal tumor. Gastrointestinal mostly contain KIT and platelete derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) activating mutations. Interstitial cell of Cajal is an intermediate cell between autonomic nerve sistem of gastrointestinal tract and smooth muscle cells, that trigger the contraction and to control the motility of the gastrontestnal stromal tract. The terminology GIST introduced by Mazur and Clark.in 1983. Gastrointestinal stromal tumor has a histopathological picture characteristical, consisting mostly of spindle cell type, epithelioid cell, and sometimes pleomorphism, with broadspectrum of clinical manifestation from benign to malignant behaviour. 80% of gastrointestinal sarcoma is GIST, however from all of the gastrointestinal tumor just 0,2%, and from all of the malignant gastrointestinal tumor only 3%. The incidence of the tumor mostly in age 55-65 with the location stomach predominantly, following by small intestine, colorectal, and esophagus. The symptom of gastrointestinal stromal tumor frequently asymptomatic. Surgery is the primary treatment, with targeted therapy tyrosine-kinase inhibitor orally. Bleeding and obstruction as complication. The prognosis depends on mitotic activity, tumor size, invasion depth, and metastatic presents. The 2-year relative survival-rate improved by targeted-therapy. Gastrointestinal stromal tumor is a pacemaker/ICC tumor of gastrointestinal tract with clinical and histsopathological mimicking the other mesenchymal tumor diagnosed by immunohistochemical marker CD117 exam generally positive.

Key words: GIST, mesenchymal tumor, interstitiel cell of Cajal tumor/pacemaker tumor.

ABSTRAK
Identifikasi Tumor Stroma Gastrointestinal (GIST) dari aspek patologi anatomi

Tumor Stroma Gastrointestinal (GIST) merupakan jenis tumor mesenkimal primer saluran cerna tersering. Secara histogenesis GIST berasal dari suatu sel mesenkim, yaitu *pacemaker* sel interstisial Cajal *(Interstitiel Cell of Cajal/ICC).* Sampai tahun 2000, tumor ini didiagnosis sebagai leiomyoma, ataupun leiomyosarcoma, namun dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) petanda tumor CD117 yang hasilnya sebagian besar posistif yang menunjukkan tumor tersebut sebenarnya berasal dari sel Cajal. Tumor Stroma Gastrointestinal umumnya mengandung aktivasi mutasi KIT dan *platelete derived growth factor*

receptor alpha (PDGFRA). Sel interstisial Cajal adalah sel intermediet antara sistem saraf otonom saluran cerna dan sel otot polos, yang mencetuskan kontraksi dan mengontrol motilitas saluran cerna. Istilah GIST diperkenalkan oleh Mazur dan Clark pada tahun 1983. Tumor Stroma Gastrointestinal merupakan tumor dengan gambaran histopatologik khas terutama terdiri atas tipe sel spindle, epitelioid dan jarang pleomorfik serta memberikan manifestasi klinik berspektrum luas dari jinak sampai ganas. Tumor ini merupakan 80% dari sarkoma saluran cerna, namun bila dari semua tumor saluran cerna hanya 0,2%, dan dari semua keganasan saluran cerna hanya 3%. Insiden tumor ini paling tinggi pada usia 55-65 tahun, dengan predileksi tempat paling sering pada lambung, diikuti usus kecil, kolorektum dan esophagus, dan tumor sering asimptomatik. Pengobatan utama dengan pembedahan, dan peroral obat inhibitor tirosin-kinase, suatu terapi target. Komplikasi berupa perdarahan dan obstruksi. Prognosis berdasarkan jumlah mitosis, ukuran tumor, kedalaman invasi dan ada/tidak adanya metastasis. Angka ketahanan hidup relatif 2 tahun meningkat dengan terapi target. Gastrointestinal stromal tumor merupakan suatu tumor sel Cajal/pacemaker saluran cerna dengan gambaran histopatologik dan klinik mirip dengan tumor mesenkim lainnya, didiagnosa dengan pemeriksaan IHK CD117 umumnya positif.

Kata-kata kunci: GIST, mesenchymal tumor, interstitiel cell of Cajal tumor/pace-maker tumor.

PENDAHULUAN

Tumor Stroma Gastrointestinal (GIST) adalah tumor saluran cerna yang jarang, namun merupakan tumor mesenkim primer saluran cerna tersering,[1-4] dan khas untuk saluran cerna, berasal dari *pacemaker Interstitiel cell of Cajal* (ICC). Tumor Stroma Gastrointestinal berperilaku khas, biasanya dengan pemeriksaan imunohitokimia (IHK) mengekspresikan protein CD117 (c-kit), dan sering terdapat mutasi gen KIT ataupun gen *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA)[2-6] yang mengkode reseptor tirosin-kinase sebanyak kira-kira 85% seperti yang dilaporkan oleh Corless,[7] dan kira-kira 90% oleh Miettinen.[5] CD117 merupakan suatu epitop reseptor tirosin kinase yang dapat ditemukan pada ICC,[7] Pada pemeriksaan imunohistokimia petanda CD117 ini, dapat dideteksi adanya antibodi Kit pada suatu tumor saluran cerna yang mengidentifikasikan sel Cajal,[7-8] dan memberikan hasil positif pada sebagian besar GIST (95%). Teridentifikasinya sel *Cajal* menunjukkan bahwa tumor itu merupakan suatu GIST.

Sampai kira-kira tahun 2000 semua tumor nonepitelial saluran cerna disebut gastrointestinal stromal tumor berasal dari otot polos,[2,5] jaringan ikat, dan saraf;[2] namun dengan pemeriksaan IHK petanda CD117 dan CD34 yang umumnya

[1] **Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara**
(dr. Irma Hassan, Sp. PA)
Correspondence to:
dr. Irma Hassan, Sp.PA,
Department of Pathology Anatomy, Faculty of Medicine,
Tarumanagara University,
Jl. S. Parman No. 1,
Jakarta 11440.

positif.[2-5] Tumor ini dapat dibedakan dari tumor mesenkim lainnya. yang histogenesisnya berasal dari suatu sel mesenkim[2] dan diidentifikasikan berasal dari sel interstitial Cajal (ICC)[5] atau sel stem[5,9]/*stem-cell like precursor*[10]/sel ICC berdiferensiasi.[2,9]

Sel interstisial *Cajal* adalah suatu jenis sel interstisial yang terdapat pada salurana cerna,[11] suatu *pacemaker-like intermediate* antara sistem saraf otonom saluran cerna dan sel otot polos, normal merupakan bagian dari sistem saraf autonom usus,[5,12] berfungsi sebagai *pacemaker* yang mencetuskan kontraksi saluran cerna, mengontrol motilitas dan fungsi saraf otonom saluran cerna.[5,12] Sel intertisial *Cajal* berlokasi di sekitar pleksus mienterik dan muskularis propria di seluruh saluran cerma, dan dalam abdomen.[9] Sel Interstisial *Cajal* atau *stem-cell like precursor* dapat berdiferensiasi menjadi sel otot polos bila sinyal KIT terganggu.[13-14] Sel interstisial Cajal ditemukan oleh Ramon Cajal (Spanyol),[14] dan istilah GIST diperkenalkan oleh Mazur dan Clark pada tahun. 1983.[15]

Istilah GIST adalah istilah netral untuk tumor-tumor bukan leiomyoma ataupun schwannoma, dan sekarang digunakan untuk tumor grup spesifik yang merupakan bagian terbesar dari tumor mesenkim saluran cerna. Sebagian besar tumor otot polos lambung, mencakup leiomyoma, cellular leiomyoma, leiomyoblastoma dan leiomyosarcoma, sebelum konsep baru tentang GIST, dan sebelumnya dikenal sebagai *gastrointestinal autonomic nerve tumours* (GANTS).[2]

Tumor Stroma Gastrointestinal memberikan gambaran histologik khas terutama terdiri atas sel spindel dan epitelioid dan jarang pleomorfik, serta berpotensi biologik spektrum luas.[16] Gambaran klinik dan histopatologik GIST mirip dengan tumor jenis mesenkim lainnya. Identifikasi tepat GIST dengan *"genotyping"* sangat penting karena terapi spesifik "molecular-targeted" dengan KIT/PDGFRA *tyrosine kinase inhibitors* (TKI), misalnya imatinib mesylate, atau pada kasus GIST resisten imatinib dengan sunitinib malate.[1, 17]

EPIDEMIOLOGI

Menurut data WHO 2010, GIST tersebar di seluruh dunia sebanyak 2,2% dan mengenai berbagai grup etnik.[18] Meskipun insiden GIST hanya 0,1-0,2% (10-20 perjuta dari penduduk pertahun), 0,2%[2] dan kurang dari 1% dari semua tumor saluran cerna,[1,17] 2,2%[2] dan 1-3% dari semua keganasan saluran cerna, namun merupakan 80% dari sarkoma saluran cerna.[3] Tumor Stroma Gastrointestinal merupakan tumor mesenkim saluran cerna primer tersering dan 25% GIST gaster secara klinik adalah ganas.[2]

Miettinen dkk., menemukan kasus GIST sebanyak 94% (1765) dari 1869 kasus yang diklasifikasikan sebagai tumor otot polos lambung.[3] Pengalaman studi epidemiologik dan percobaan terapi memperkirakan insiden GIST tahunan di AS minimal didapat 4000 sampai 6000 kasus baru atau secara kasar 7 sampai 20 kasus per juta populasi pertahun.[19] Peneliti Tzen dkk., memperkirakan insiden tahunan GIST 13,74 per juta orang Taiwan.[20] Miettinen dkk. menemukan GIST sebanyak 1-3% dari semua keganasan saluran cerna.[5] Hasil studi berbasis populasi di Iceland dan Swedia diperkirakan insiden pertahun GIST berkisar 11-14.5 per 100.000.[9]

Miettinen dkk (2005) melaporkan bahwa dari 1765 kasus, lebih banyak pada laki-laki (55%) dengan usia median 63 tahun, berusia kurang dari 40 tahun sebanyak 9,1%, dan di bawah usia 21 tahun hanya sebanyak 2,7%,[3]

sedangkan peneliti lain melaporkan tidak terdapat perbedaan gender.[2,18,21] Nowain dkk., melaporkan GIST tersebar sama di seluruh dunia dan tidak terdapat perbedaan gender. [2,21]

Hasil analisis statistik Koniaris dan Cheung dengan menggunakan *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) database mengidentifikasi 3795 pasien dengan diagnosis GIST dan tumor mesenkim intestinal lainnya antara tahun 1992-2005, menunjukkan lebih dari 72% Kaukasia, hampir 16% African-American. dan 9% Hispanics.[22]

Tumor Stroma Gastrointestinal biasanya terjadi pada usia dekade ke-6 - 8, dan paling sering pada usia di atas 50 tahun, dan jarang pada anak-anak.[5] Janeway dan Pappo melaporkan bahwa sebanyak 85% GIST pada perempuan condong multipel, sering pada lambung, dengan gambaran histopatologik yang sering menunjukkan jenis epitelioid, tidak terdapat mutasi onkogen tirosin kinase, sering bermetastasis pada kelenjar limfe.[23]

HISTOGENESIS

Sampai kira-kira tahun 2000, gastrointestinal stromal tumor didiagnosis sebagai leiomyoma, leiomyosarcoma,. leiomyoblastoma, namun Kitamura dan Hirota pertama kali melaporkan pada tahun 1998 bahwa terdapat mutasi fungsi pada KIT (ckit) proto-oncogene pada sebagian besar GIST.[24] Dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) petanda CD 117, didapat hasil positif kuat pada GIST yang mengidentifikasikan sel tumor berasal dari sel interstisial Cajal.[5,6,14,16]

Interstitial cell Cajal (ICC) adalah suatu jenis sel interstisial yang ditemukan pada saluran cerna,[11] berlokasi di sekitar pleksus mienterik dan muskularis propria di seluruh saluran cerma, dan dalam abdomen.[10] Keadaan normal, ICC merupakan bagian dari sistem saraf otonom usus, suatu sel intermediet antara sistem saraf otonom saluran cerna dan sel otot polos.[13] Sel interstisial Cajal ini berfungsi sebagai pacemaker yang menciptakan bioelektrik berpotensial gelombang lambat[11] yang menyebabkan kontraksi otot polos saluran cerna [5,11,12], mengontrol motilitas dan fungsi saraf otonom saluran cerna.[5,12] Gelombang lambat elektronik dari ICC secara spontan tersebar ke sel otot polos dan mengalami depolarisasi yang menginisiasi pemasukkan ion kalsium, sehingga terjadi kontraksi. Gelombang lambat mengorganisir kontraksi saluran cerna masuk ke fase kontraksi, terjadilah peristaltik. Hilangnya ICC pada banyak orang dengan gangguan motilitas diduga sebagai hipotesis baru untuk etiologi gangguan ini, dan ICC atau *precursor stem-cell like precursor* dapat berdiferensiasi menjadi sel otot polos bila sinyal KIT terganggu.[14] *Interstitiel cell of Cajal* telah dideskripsi lebih dari 100 tahun yang lalu oleh Ramon Cajal,[14] dan istilaih GIST diperkenalkan oleh Mazur dan Clark pada tahun 1983.[15]

PATOGENESIS

Corless melaporkan bahwa kira-kira 95% GIST menunjukkan antigen CD117 positif. Antigen CD117 merupakan suatu epitop Kit reseptor tirosin-kinase yang menunjukkan sel Cajal, dan kira-kira 85% GIST mengandung mutasi onkogenik pada satu dari dua reseptor tyrosine kinase yaitu *Kit* atau PDGFRA.[7] Keaktifan reseptor tirosin kinase ini yang berperan paling penting dalam patogenesis GIST.[25] Aktifnya mutasi KIT dan PDGFRA menyebabkan terjadinya fosforilasi pada reseptor tirosin-kinase yang menimbulkan sinyal reseptor terus-menerus dan mengaktifkan efektor selanjutnya. Sebagai hasil akhir dari keaktifan ini berupa bertambahnya proliferasi sel

dan berkurangnya apoptosis, dan kemudian menjadi neoplasia, kemungkinan selanjutnya terbentuk gen baru yang tidak dikenal.[7] Selain mutasi reseptor tirosine kinase, ditemukan perubahan genetik lain pada GIST, antara lain hilangnya gen yang berpotensi menekan tumor *(tumor suppressor gene)* yang sering terjadi awal, dan mungkin juga merupakan patogenesis yang penting.[26]CD117 dapat pula memberikan reaksi positif lemah pada neoplasma mesenkim lainnya,[27] dan pada sel mast.[24].

Tumor Stroma Gastrointestinal dapat terjadi pada seluruh saluran cerna, namun tersering pada lambung atau usus halus. Menurut data *The American joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual*[18] distribusi GIST dapat pada lambung (60%), usus halus (30%), rektum (3%), kolon (1-2%), esophagus (<1%), dan omentum/ mesenterium jarang.[18] Peneliti Miettinen dkk, juga mendapatkan hasil yang kurang lebih sama, terbanyak pada lambung 60%,[2,5] usus halus sebanyak 30%,[6] 35%,[5,6] kurang dari 5% pada rektum, esophagus, omentum dan mesenterium,[5] dapat terjadi di seluruh saluran cerna[5,6,18] dan jaringan lunak intrabdomen[6,18] dekat saluran cerna.[18]

MANIFESTASI KLINIK

Penulis Demetri mengemukakan bahwa gejala klinik penderita GIST bervariasi bergantung pada lokasi GIST, ukuran dan agresifitas tumor.[17] Peneliti Miettinen dkk. dan Scarpa dkk., menemukan gejala paling sering berupa perdarahan saluran cerna[3,5,28], perdarahan mendadak dengan bentuk melena atau hematemesis, atau menahun sehingga terjadi anemi,[5] dan 12% terdeteksi secara kebetulan.[3]

Pada umumnya GIST memberikan keluhan di perut yang samar-samar. Gejala dapat berupa perdarahan akibat ulkus, massa di perut; akut abdomen karena tumor yang ruptur, nyeri seperti apendisitis, sedangkan gejala obstruksi jarang didapatkan. Keluhan lain dapat berupa lelah, disfagi dan merasa kenyang.[7] Tumor Stroma Gastrointestinal yang lebih kecil banyak terdeteksi pada saat dilakukan endoskopi, pembedahan maupun CT *scans,* dan bila pada jenis yang ganas tumor dapat menyebar ke omentum, ke dalam rongga abdomen, dan hati.[2] Sebagian besar GIST jenis sporadik, namun jarang didapatkan, dapat pula berhubungan dengan sindroma penyakit tertentu.[7]

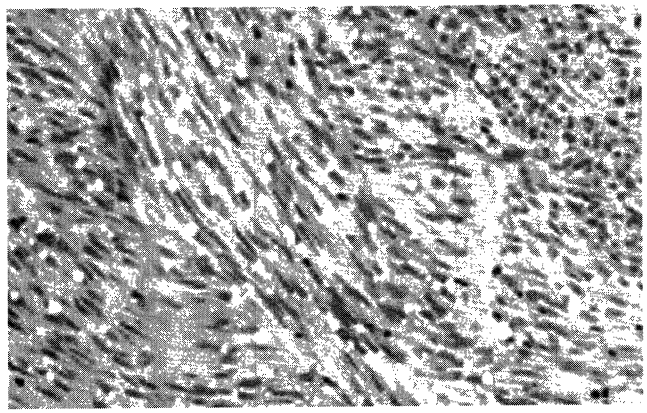
DIAGNOSIS

Makroskopik

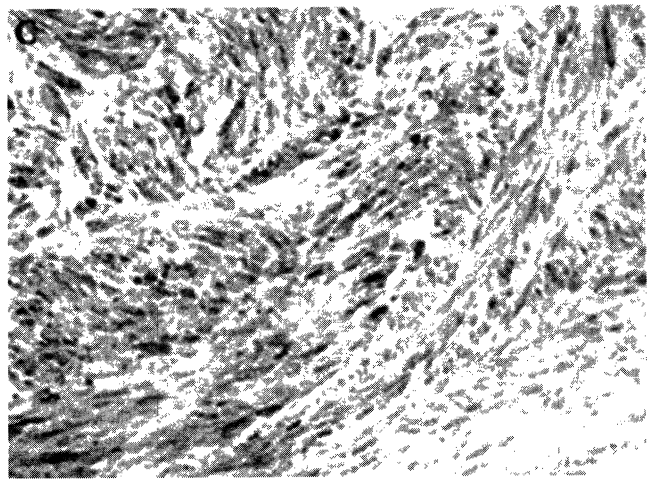
Tumor Stroma Gastrointestinal khas timbul dalam dinding otot saluran cerna, berdiameter kurang dari 1 cm sampai lebih dari 40cm, dengan rata-rata 5 cm saat didiagnosa secara klinik.[7] Miettinen dkk. melaporkan ukuran tumor berkisar 0,5 – 44 cm dengan median 6 cm.[3] Tumor Stroma Gastrointestinal dapat berupa nodul kecil sampai massa besar dengan pertumbuhan intralumen dan eksternal, dapat meluas ke hati dan limpa, mesokolon, dan pankreas. Pada laminasi warna bervariasi terutama pada tumor yg besar.[3] gastrointestinal stromal tumor yang kecil sering berbentuk solid pada subserosa, intramural, atau jarang berupa massa polipoid intralumen. Sebagian besar GIST berupa massa eksternal, kadang bertangkai melekat pada sebelah luar usus dan mengenai lapisan otot. Sebagian lainnya menunjukkan kistik di pusat, dan berkembang seperti divertikulum sebagai tumor eksterna yang bersambungan dengan lumen oleh suatu saluran/fistul serta berbentuk seperti gelas pengukur waktu yang asimetris dengan komponen lebih kecil sebelah dalam dan yang lebh besar sebelah luar.[5]

Mikroskopik

Gambaran histologik GIST berspektrum luas, dan yang paling banyak adalah jenis sel spindel, sel epitelioid dan sel campuran. Corless, melaporkan jenis spindel sebanyak 70% (Gambar: 1A,B), sel epitelioid 20%, dan jenis campuran sebanyak 10%,[7] namun menurut WHO 2010, 20-25% sel epitelioid6 atau campuran. Pleomorfisme inti relatif jarang, tetapi sering dijumpai pada GIST jenis sel epitelioid dan pleomorfik.[5] Tumor Stroma Gastrointestinal jenis sel spindel mempunyai 4 pola varian, yaitu palisade bervakuol yang merupakan tipe tersering, sklerosing terutama pada tumor GIST berukuran kecil dan sering dengan kalsifikasi, hiperseluler difus dan pola sarkomatoid dengan inti atipia bermakna dengan aktifitas mitosis. Tumor Stroma Gastrointestinal jenis epiteliod juga memperlihatkan 4 varian berupa sklerosing, diskohesif, hiperseluler kadang dengan pola pseudopapiler atau morfologi sarkomatous dengan atipia bermakna dan aktifitas mitosis. Selain itu matriks miksoid dapat ditemukan.[3]



Gambar: 1A. Tumor Stroma Gastrointestinal, tipe sel spindel (pewarnaan HE, 100x)



Gambar:1B. Tumor Stroma Gastrointestinal jenis sel spindel (pewarnaan imunohistokimia-CD 117, 100x)

Imunohistokimia

Sebagian besar GIST mengandung KIT atau mutasi PDGFRA[4,6] dan memperlihatkan KIT (CD117) positif kuat sebanyak 95%[6] terwarnai pada sitoplasma, membrane sitoplasma, atau kadang sebagai titik/dot periinti (Gb.1B), namun positif lemah pada sebagian kecil GIST (<5%) terutama pada GIST dengan mutan PDGFRA.[2] Gastrointestinal stromal tumor juga memberikan CD34 positif sebesar 70%, dan *heavy caldesmon* 80%, sedangkan dengan *smooth muscle actin* positif 25%, dan *desmin* kurang-lebih 5%.[6] Hasil penelitian Miettinen dkk. menunjukkan ekspresi KIT (CD117) 91% dari 1765 dari 1765 kasus, CD34 sebanyak 82%, *smooth muscle actin* sebanyak 18%, dan desmin 5%.[3]

Sebagian besar GIST menunjukkan mutasi pada *Kit juxtamembrane domain* (exon 11), sedangkan mutasi pada PDGFRA telah diidentifikasi pada *juxtamembrane* (exon 12), dan *domains tyrosine-kinase* (exon 14 dan 18) hampir khas pada GIST lambung dengan gambaran sebagian besar varian epitelioid.

Pada beberapa GIST, terjadinya mutasi Kit dan PDGFRA mempunyai nilai prognostik.[5] Bila tidak terdapat mutasi KIT atau PDGFRA, disebut tumor GIST tipe wild, ditemukan pada 12% sampai 15% dari semua GIST. Untuk tumor-tumor ini tidak terdapat asosiasi khas dengan lokasi anatomik atau manisfestasi klinik.[7] Selain petanda Kit, antibodi DOG1 *(discoverd on GIST)* suatu petanda yang juga sensitif dan spesifik dapat digunakan untuk mengidentifikasi sel intertitiel Cajal. Antibodi DOG1 ini untuk mendeteksi *Anoctamin-1* (ANO1), suatu protein *chloride-channe.*[29]

Pemeriksaan penunjang untuk mendeteksi GIST antara lain dengan pemeriksaan endoskopi disertai biopsi dan kontras radiografi usus, EUS *(endoscopic ultrasound-guided)* dan EUS yang disertai FNA, CT-*scan* dan pemeriksaan MRI. Peneliti Scarpa dkk. menemukan secara berurutan hasil pemeriksaan tersebut 33,8% dan 35,1%, 68.7% dan 84%, 73.6% dan 91,7%.[28]

Peneliti Tzen dkk., telah melakukan penelitian tentang insiden GISTs dengan melihat ulang sebanyak 17.858 lesi eksisi grastrointestinal dari tahun 1998 sampai 2004. Dari semua tumor mesenkim dengan diagnosa sebelumnya dilakukan pemeriksaan ekspresi CD 117 secara imunohistokimia, dan tiap tumor mesenkim dengan CD-117 yang negative dilanjutkan dengan analisa mutasi KIT dan exons PDGFRA. Hasilnya menunjukkan bahwa 35% dari tumor stromal gastrointestinal terdiagnosa salah bila tidak dilakukan analisa imunohistokimia ekspresi CD117; dan kira-kira 15% salah diagnosa bila analisa mutasi tidak tersedia.[20]

Untuk diagnosa pasti *GIST* diperlukan pemeriksaan imunohistokimia antara lain CD 117, CD34, PDGFRA, DOG1. CD117 untuk mendeteksi *Kit* reseptor tirosin-kinase yang mengidentifikasikan sel Cajal7 dan 95% sering positif.5 Protein KIT dideteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia, dan mutasi gen dapat dideteksi dengan analisis mutasi. Pemeriksaan diagnostik lain yang berguna untuk GIST adalah dengan pewarnaan imuno

untuk *Desmin* negatif >95%, dan tidak ditemukan metastasis pada kelenjar limfe dan paru.[8]

CD117 dapat pula memberikan hasil positif lemah pada neoplasma mesenkhim lainnya. Interpretasi pemeriksaan imunohistokimia CD117 hendaknya hati-hati dalam konteks dengan petanda-imuno lainnya, lokasi anatomik, dan morfologi tumor guna membedakan GIST dari neoplasma mesenkhim lainnya, neural dan neuroendokrin.[7] Petanda CD34 memberikan hasil positif pada sebagian besar GIST jenis spindel, sedangkan tipe epitelioid dengan hasil positif kurang konsisten[2] tetapi pada GIST dengan mutasi PDGFRA yang terjadi pada kira-kira 5% sampai 8% memberikan hasil positif lemah.[2] Bila perlu dilakukan pewaranaan imunohistokimia untuk protein kinase C *theta* dan DOG 1 terutama pada kasus GIST tipe *wild* (KIT/PDGFRA) negatif. [7, 29]

PENGOBATAN

Pembedahan merupakan pilihan pengobatan primer[30] dan sebagai standar untuk GIST tanpa rmetastasis, dan berpotensi kuratif.[31] Pembedahan harus dilakukan dengan tepi sayatan reseksi yang adekuat.[8] Bila secara anatomik dan fisiologik memungkinkan, GIST yang terlokalisir dapat direseksi, dianjurkan pula pengobatan *adjuvant* pasca operasi.[32]

Untuk GIST yang bermetastasis, *inhibitor tyrosine kinase* dipertimbangkan sebagai pengobatan standar. *Obat inhibitor tyrosine kinase* yaitu imatinib (Gleevec), sunitinib. Imatinib diberikan peroral sampai gagal terapi dengan dossis biasanya mulai 400-600mg perhari dan harus dilakukan monitoring hitung sel darah, kimia darah dan respon terapi dengan misalnya CT-scan abdomen 1 bulan setelah dimulainya pengobatan, kemudian dengan interval kira-kira 3 bulan. Sunitinib dipertimbangkan untuk terapi *second-line*.[8] Mutasi gen tampaknya berpengaruh guna menentukan kriteria untuk terapi adjuvant misalnya dengan Gleevec(imatinib).[5]

PROGNOSIS

Ukuran tumor dan jumlah mitosis merupakan parameter prognostik yang paling penting[3,6] dan paling bermanfaat,[2] khas jumlah mitosis per 50 lapang pandang besar (LPB)[2,6] dengan total area 5 mm^{2}.[2] Miettinen dkk. melaporkan tumor lambung dengan diameter ⩽ 10cm dan ⩽ 5 mitosis per 50 LPB mempunyai resiko rendah untuk bermetastasis sebanyak 2%-3%; sedangkan 86% tumor dengan mitosis > 5/50 LPB dan diameter >10cm,[5] ataupun dengan diameter >5cm,[16] mempunyai resiko tinggi untuk bermetastasis, namun tumor >10cm dengan keaktifan mitosis < 5/50 LPB <, dan tumor < 5 cm dengan mitosis >5/50 LPB mempunyai tingkat metastasis yang relatif rendah. (11-15%).[3] Semua GIST dengan mitosis >5 mitosis/50 LPB mempunyai risiko tinggi untuk bermetastasis.[16.]

Secara umum GIST lambung mempunyai prognosis lebih baik daripada GIST usus. Tumor Stroma Gastrointestinal usus halus berperilaku lebih agresif dari pada yang di lambung dengan parameter yang sama.[5,16.] Semua GIST usus >5cm tanpa memperhitungkan jumlah mitosis minimal

mempunyai resiko menengah untuk bermetastasis; dan GIST usus ⩽ 5cm dengan ⩽ 5 mitosis/50 LPB mempunyai resiko rendah untuk bermetastasis.[16] Tumor Stroma Gastrointestinal lambung yang berlokasi pada fundus atau sambungan gastoesofageal, adanya nekrosis koagulativa, ulserasi, dan invasi mukosa merupakan faktor yang buruk, sedangkan lokasi tumor pada antrum merupakan faktor yang baik.[3]

Sistem klasfikasi konsensus menurut *National Institute of health* bergantung pada ukuran tumor dan jumlah mitosis biasanya untuk menilai prognosis penderita pasca reseksi etalambung, dan mempunyai nilai prognostik. Terutama pada GIST dengan resiko tinggi (kira2 44% dari semua), hasil pengobatan lebih jelek dari pada dengan yang resiko intermediet (24%) atau dengan yang resiko rendah/ resiko sangat rendah (32%).[8]

Untuk klasifikasi tumor, nodul, metastasis *(TNM), grading*/derajat keganasan berdasarkan tingkat mitosis. <5 mitosis/50LPB merupakan tingkat mitosis rendah, sedangkan >5mitosis/50 LPB merupakan tingkat mitosis tinggi. Penentuan stadium berdasarkan kombinasi ukuran tumor dan aktifnya mitosis. Perkiraan tingkat metastasis untuk prognosis ditentukan oleh ukuran tumor dan tingkat mitosis.[2]

Berdasarkan penderita yang diobati antara 1992 dan 2000, secara keseluruhan penderita dengan diagnosa GIST ganas *survival rate* relatif 5 tahun diperkirakan 45%. Bila tumor terbatas pada organ, urival rate relatif 5 tahun sebanyak 64%. Bila tumor sudah mengenai jaringan sekitarnya pada saat pertama kali diagnosa, *survival rate* relatif 5 tahun sekitar 30%. Bila sudah bermetastasis ke tempat jauh saat pertama kali diagnosa, angka ketahanan hidup relatif 5 tahun 13%. Efek pengobatan baru belum dapat diikuti dalam jangka panjang, namun dapat diketahui angka kehdupan jangka pendek lebih baik, misalnya untuk penderita yang terdiagnosis antara 2000 dan 2002, dibandingkan yang terdiagnosis dari tahun 1992 sampai 1999 (sebelum pengobatan baru tersedia), survival rate relatif 2 tahun berturut-turut sebagai berikut:. Bila tumor terbatas pada organ, *survival rate* relatif 2 tahun meningkat dari 80% (1992-1999) menjadi 86%(2000-2002).[33]

RINGKASAN

Tumor Stroma Gastrointestinal merupakan tumor mesenkim primer saluran cerna tersering, namun merupakan tumor saluran cerna yang jarang, paling sering pada organ lambung, dan sering pada usia 55-65 tahun. Tumor Stroma Gastrointestinal berasal dari sel interstisil sel *Cajal,* dengan ciri khas, diidentifikasikan dengan pemeriksaan imunohistokimia petanda CD117 *receptor tyrosine kinase* yang umumnya postif. Sampai tahun 2000, GIST dianggap berasal dari tumor mesenkim lainnya yaitu dari otot polos maupun saraf. Pada GIST sering terjadi mutasi *KIT* atau PDGFRA. ICC merupakan suatu jenis sel interstisial yang ditemukan pada seluruh saluran cerna, berperan sebagai *pacemaker,* menciptakan kontraksi otot polos saluran cerna dan mengontrol motilitas serta fungsi saraf

otonom, dan bila terjadi gangguan pada atau hilangnya ICC akan menimbulkan kelainan berupa gangguan motilitas.

Tumor Stroma Gastrointestinal berperilaku biologik bersprektrum luas dari jinak sampai ganas, sering bersifat jinak dan sporadik, dan sering dengan manifestasi klinik berupa keluhan perut yang samar-samar. Gambaran mikroskopik GIST sebagian besar terdiri atas tipe sel spindel, dapat pula tipe sel epiteliolid, dan campuran dengan variannya. Diagnosis GIST berdasarkan pemeriksaan histopatologik dan imunohisto-kimia terutama petanda CD117, CD34.

Pembedahan merupakan pengobatan standar untuk *GIST* tanpa metastasis, dan untuk yang bermetastasis diberikan obat inhibitor tyrosine kinase sebagai pengobatan standar. Dengan terapi target *inhibor tyrosine kinase* , surival rate relatif 2 tahun meningkat. Ukuran tumor dan jumlah mitosis merupakan parameter prognostik yang paling penting dan paling bermanfaat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Judson I, Demetri G. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Ann Oncol 2007;18(Suppl 10):20-4.
2. Miettinen M, Fletcher CDM, Kindblom LG, Tsui WMS. Mesenchymal tumours of the stomach In :WHO classification of tumours of the digestive system, edited by Fred T. Bosman, Fatima Carneiro, Ralph H. Hruban and Neil D. Theise. 4th ed. Lyon: International Agency for research on Cancer, 2010: 74-80.
3. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecla genetic study of 1765 cases witn long-term follow-up. Am j Surg Pathol 2005;29:52-68
4. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:49.
5. Miettinen M Lasota J(October 2006). "Gastrontestinal stromal tumors, review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis". Arch.Pathol.Lab. Med 2006;130: 1466-78.
6. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. J Surg Oncol.2011;104:865-73.
7. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathology ofl gastrointestinal stromal sarcomas. Annu Rev Pathol 2008;3:557-86.
8. Joensuu H. Gastrointestinal stromal umor (GIST). Ann Oncol 2006;17Suppl 10:280-6.
9. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era–a population-based study in western Sweden. Cancer 2005;103:821-829.
10. Kindblom LC, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT), Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998;153: 1259-69.

11. Sanders K, Koh S, Ward S. "Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract". Annu Rev Physiol 2006;68:307-43.
12. Huinzinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB and Berrstein A.: W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestnal pacemaker activity. Nature 1995; 373:347-9.
13. Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y, Nishi T, Ward S, Sanders KM. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitiel cells of Cajal to a smooth muscle phenotype. Gastroenterology 1999;17:140-8.
14. Sanders K and Ward S. Interstitiel cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. J Physiol 2006;576(Pt 3): 721-6.
15. Mazur MT, Clark HB.Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983;7:507-19.
16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006 23:70-83.
17. Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumor. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology.9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011:1060-73.
18. Edge SB., Byrd DR., Compton CC., Fritz AG, Greene FL, Trotti A(eds). AJCC Cancer Staging Manual in Gastrointestinal stromal tumor. 7th ed. New York: Springer, 2010: 175-80.
19. US population data from the US Census bureau, 2008. www.census. gov/popest/states/NST-ann-est.html[Accessed on March 08,2011].
20. Tzen CY, Wang JH, Huang Yj, Wang MN, Lin PC, Lai GL. et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors: a retrospective study based on immunohistochemical and mutational analysis. Dig Dis Sci 2007;52:792.
21. Nowain A, Bhakta H, Pais S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. J. Gastroenterol Hepatol 2005; 20:818-24..[PUBMED Abstract]
22. Koniaris LG, Cheung M. Survival rates from gastrointestinal tumors improving among African Americans. Univ. Of Miami Health system comprihensive cancer center. [diunduh tanggal 30 Juni 2013]. http://sylvester.org/news/2009/08/survival-rates-from-gi-tumors-improving-among-african-americans.
23. Janeway KA, Pappo A. Treatment guidelines for gastrointestnal stomal tumors in children and young adults. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34 (Suppl 2);S69-S72.
24. Kitamura Y, Hirota S. Kit as a human oncogenic tyrosine kinase, Cell Mol Life Sci. 2004;61:2924-31.
25. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N., et.al.:PDGFRA activating mutation in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003;299:708-10. .
26. El-Rifai W, Sarlomo –Rikala M, Andersson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: :tumor progression and prognostic significance. Cancer Res.2000;60:3899-903.

27. Antonescu CR. Targeted therapy of cancer:new roles for paathologits in identifying GISTs ansd other sarcomas. Mod Pathol 2008;21(Suppl 2):1-6 [PUBMED Abstract] & Wilkins, 2011, pp 1060-73.
28. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systemic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. J Surg Oncol 2008;98:384-92.
29. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a sstudy of 1840 cases.Am J Surg Pathol 2009;33:1401-8.
30. NCCN Clinical practice guidelines in oncology oft tissue sarcoma, version 3.2012. National comprehencive cancer net work [1] (http://www.nccn.org/professionals physician_gls/pdf/ sarcoma.pdf) .
31. Casali PG, Blay J-Y. Gastrointstinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follo-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v98-v102.
32. Bamboat ZM. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors. Surg Oncol Clin N Am 2012;21:301-16
33. Survival rates of gastrointestinal stromal tumors. American Cancer Society. Last revise 02/26/2013.