

IDENTIFIKASI TUMOR STROMA GASTROINTESTINAL (GIST) DARI ASPEK PATOLOGI ANATOMI

oleh:
Irma Hassan¹

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 interstitial cell of Cajal (ICC), a pacemaker, derived from a variable of mesenchymal cell. Until 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 platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRα) activating mutations. Interstitial cell of Cajal is an intermediate cell between autonomic nerve system of gastrointestinal tract and smooth muscle cells, that trigger the contraction and to control the motility of the gastrointestinal stromal tract. The terminology GIST introduced by Mazur and Clark in 1983. Gastrointestinal stromal tumor has a histopathological picture characteristic, consisting mostly of spindle cell type, epithelioid cell, and sometimes pleomorphism, with broad spectrum 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 histopathological mimicking the other mesenchymal tumor diagnosed by immunohistochemical marker CD117 exam generally positive.

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

ABSTRAK

Identifikasi Tumor Stroma Gastrointestinal (GIST) dari aspek patologi anatomi

Tumor Stroma Gastrointestinal (GIST) merupakan jenis tumor mesenchimal primer saluran cerna tersering. Secara histogenesis GIST berasal dari suatu sel mesenchim, yaitu *pacemaker* sel interstisial Cajal (*Interstitial 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 positif yang menunjukkan tumor tersebut sebenarnya berasal dari sel Cajal. Tumor Stroma Gastrointestinal umumnya mengandung aktivasi mutasi KIT dan *platelet 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, epiteloid 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 asimtomatik. 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, interstitial 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 Interstitial cell of Cajal* (ICC). Tumor Stroma Gastrointestinal berperilaku khas, biasanya dengan pemeriksaan imunohistokimia (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 mengidentifikasi sel Cajal,⁷⁻⁸ dan memberikan hasil positif pada sebagian besar GIST (95%). Teridentifikasi 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 mesenkim² dan diidentifikasi berasal dari sel interstitial Cajal (ICC)⁵ atau sel stem^{5,9}/*stem-cell like precursor*¹⁰/sel ICC berdiferensiasi.^{2,9}

Sel interstitial *Cajal* adalah suatu jenis sel interstitial yang terdapat pada saluran cerna,¹¹ suatu *pace-maker-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 interstitial *Cajal* berlokasi di sekitar plexus mienterik dan muskularis propria di seluruh saluran cerna, dan dalam abdomen.⁹ Sel Interstitial *Cajal* atau *stem-cell like precursor* dapat berdiferensiasi menjadi sel otot polos bila sinyal KIT terganggu.¹³⁻¹⁴ Sel interstitial 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 histologi khas terutama terdiri atas sel spindle dan epiteloid dan jarang pleomorfik, serta berpotensi biologik spektrum luas.¹⁶ Gambaran klinik dan histopatologi GIST mirip dengan tumor jenis

mesenkim lainnya. Identifikasi tepat GIST dengan "*genotyping*" sangat penting karena terapi spesifik "*molecular-targeted*" dengan KIT/PDGFR *tyrosine kinase inhibitors* (TKI), misalnya imatinib mesylate, atau pada kasus GIST resisten imatinib dengan sunitinib maleate.^{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 per juta 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 epidemiologi 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 epiteloid, 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 mengidentifikasi 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 plexus mienterik dan muskularis propria di seluruh saluran cerna, dan dalam abdomen.¹⁰ Keadaan normal, ICC merupakan bagian dari sis-

tem 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 berpotensi gelombang lambat¹¹ 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 *Interstitial cell of Cajal* telah dideskripsi lebih dari 100 tahun yang lalu oleh Ramon Cajal,¹⁴ dan istilah 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 melenah 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 abdo-

men 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

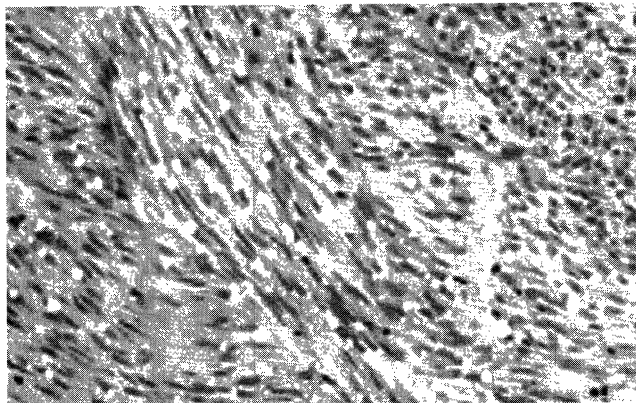
Makroskopik

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 eksternal yang bersamaan dengan lumen oleh suatu saluran/fistul serta berbentuk seperti gelas pengukur waktu yang asimetris dengan komponen lebih kecil sebelah dalam dan yang lebih besar sebelah luar.⁵

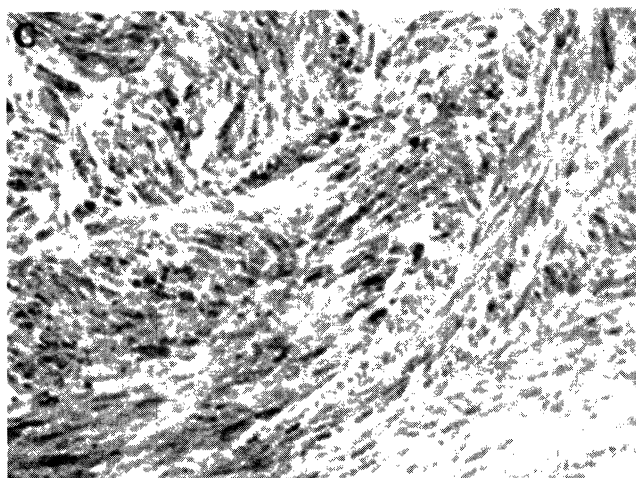
Mikroskopik

Gambaran histologik GIST berspektrum luas, dan yang paling banyak adalah jenis sel spindel, sel epiteloid dan sel campuran. Corless, melaporkan jenis spindel sebanyak 70% (Gambar: 1A,B), sel epiteloid 20%, dan jenis campuran sebanyak 10%,⁷ namun menurut WHO 2010, 20-25% sel epiteloid⁶ atau campuran. Pleomorfisme inti relatif jarang, tetapi sering dijumpai pada GIST jenis sel epiteloid 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 epiteloid juga memperlihatkan 4 varian berupa sklerosing, diskohefif, hiperseluler kadang dengan pola pseudopapiler atau morfologi sarkomatous dengan atipia bermakna dan aktifitas mitosis. Selain itu matriks mikroid 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 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 epiteloid.

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 manifestasi klinik.⁷ Selain petanda Kit, antibodi DOG1 (*discovered on GIST*) suatu petanda yang juga sensitif dan spesifik dapat digunakan untuk mengidentifikasi sel interstisial Cajal. Antibodi DOG1 ini untuk mendeteksi

Anoctamin-1 (ANO1), suatu protein *chloride-channel*.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 gastrointestinal 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 mengidentifikasi sel Cajal 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 konsisten² 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 primer³⁰ 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 dosis 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 ≤ 10 cm 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 ≤ 5 cm dengan ≤ 5 mitosis/50 LPB mempunyai resiko rendah untuk bermetastasis.¹⁶ Tumor Stroma Gastrointestinal lambung yang berlokasi pada fundus atau sambungan gastroesofageal, adanya nekrosis koagulativa, ulserasi, dan invasi mukosa merupakan faktor yang buruk, sedangkan lokasi tumor pada antrum merupakan faktor yang baik.³

Sistem klasifikasi 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 >5 mitosis/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, diidentifikasi dengan pemeriksaan imunohistokimia petanda *CD117 receptor tyrosine kinase* yang umumnya positif. Sampai tahun 2000, GIST dianggap berasal dari tumor mesenkim lainnya yaitu dari otot polos maupun saraf. Pada GIST sering terjadi mutasi *KIT* atau *PDG-FRA*. 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 berspektrum 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 epiteloid, dan campuran dengan variannya. Diagnosis GIST

berdasarkan pemeriksaan histopatologi 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 *inhibitor tyrosine kinase*, survival 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 molecular genetic study of 1765 cases with 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). "Gastrointestinal 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 of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol* 2008;3:557-86.
8. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (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 intestinal 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 interstitial cells of Cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology* 1999;17:140-8.
14. Sanders K and Ward S. Interstitial 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 comprehensive 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 gastrointestinal stromal 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 pathologists in identifying GISTs and 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 study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1401-8.
30. NCCN Clinical practice guidelines in oncology of tissue sarcoma, version 3.2012. National comprehensive cancer network [1] (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf).
31. Casali PG, Blay J-Y. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-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 revised 02/26/2013.