

## **Gastrointestinal stromal tumor: gambaran klinik, histopatologik dan imunohistokimia**

**Wiwit Ade Fidiawati, Ening Krisnuhoni**

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jakarta*

### **ABSTRAK**

#### **Latar Belakang**

Tumor mesenkimal traktus gastrointestinal mempunyai gambaran histopatologik yang sulit untuk dibedakan. Tumor tersebut dapat berasal dari otot dan saraf maupun campuran keduanya. Beberapa tahun belakangan ini tumor mesenkimal traktus gastrointestinal dinyatakan berasal dari Intertitial Cells of Cajal (ICC) dan disebut sebagai Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST).

#### **Bahan dan cara**

data arsip Departemen Patologi Anatomi selama dua tahun (2006-2007) terdapat 25 kasus yang didiagnosis sebagai GIST dengan pulasan Hematoxilin & Eosin, CD117, CD34, S100 dan SMA. Langkah berikutnya dilakukan analisis gambaran klinik, histopatologik dan imunohistokimia.

#### **Hasil**

Dari 25 kasus GIST, 84,9% terdapat pada pria dan usia terbanyak antara 40-49 tahun. Gaster merupakan lokasi GIST tersering (72%), kemudian diikuti oleh usus kecil (16%), usus besar (8%) dan esophagus (4%). Gambaran histopatologik yang terbanyak adalah subtype sel kumparan (52%), kemudian subtype campuran (28%) dan subtype epiteloid (20%). GIST dengan diferensiasi saraf merupakan jenis diferensiasi terbanyak, kemudian diikuti oleh GIST yang tidak berdiferensiasi, berdiferensiasi otot polos dan GIST berdiferensiasi campuran otot polos dan saraf.

#### **Kesimpulan**

Pada penelitian ini, kasus GIST lebih banyak terdapat pada pria dan lokasi tersering adalah gaster. Sub tipe histopatologik terbanyak adalah subtype spindle dan diferensiasi saraf merupakan diferensiasi tersering. Diagnosis GIST dapat ditegakkan bila sel tumor positif dengan pulasan CD117.

**Kata kunci:** *GIST, sub tipe histopatologik, sub tipe imunohistologik.*

### **ABSTRACT**

#### **Background**

Histological appearance of mesenchymal tumor in gastrointestinal tract almost similar. Mesenchymal tumor can derived from muscle cells (myoid differentiation), peripheral neural cells (neural differentiation), or both. In the recent years claimed that most of the mesenchymal tumor of gastrointestinal derived from the interstitial cell of Cajal (ICC) and named as Gastrointestinal stromal tumor (GIST).

#### **Material and method**

Twenty five cases of mesenchymal of gastrointestinal tumors were diagnosed between 2006 and 2007 at Department of Anatomical Pathology as GIST based on H&E staining were analyzed to evaluate their clinical, pathologic and immunohistochemical findings (CD117, CD34, S100 and SMA staining).

#### **Result**

Of 25 tumors, 84.9% were from males (age 40-49 years) and the most frequent location of tumor was in the stomach (72%), followed by the small intestine (16%), the colorectum (8%), and the esophagus (4%). Histologically GISTs vary from spindle cell type (52%) to epithelioid type (20%) and mixed type (28%). All cases (100%) were express CD117 antigen, CD34 (86,32%), whereas 64% are positive for S100 and 32% for smooth muscle actin.

#### **Conclusion**

Cases of GIST were more more in men, most commonly from stomach. Mostly in spindle cell type and neural differentiation. A definite diagnosis of GISTs can be established in the presence of positive expression of CD117.

**Key Words :** *Gastrointestinal Stromal Tumors, histopathology sub type, immunohistopathology sub type.*

**PENDAHULUAN**

*Gastrointestinal Stromal Tumor* (GIST) merupakan neoplasma mesenkimal traktus gastrointestinal, pertamakali dipublikasikan pada tahun tahun 1983 oleh Mazur dan Clark, berasal dari *interstitial cells of Cajal* (ICC) yaitu sel yang berfungsi sebagai *intestinal pacemaker*.<sup>1</sup> Gambaran histologik GIST sulit dibedakan dengan tumor mesenkimal lain di saluran cerna tetapi memiliki ciri imunohistokimia yang spesifik, dan masih terdapat kontroversi mengenai histogenesis, klasifikasi dan kriteria diagnostik.

Sebelum GIST dikenal, tumor ini masuk dalam klasifikasi tumor yang berasal dari otot polos dan saraf perifer. Jumlah mitosis yang meningkat dan ukuran tumor dipakai sebagai acuan untuk menentukan derajat keganasan dan prognosis GIST berhubungan dengan jumlah mitosis, ukuran tumor, selularitas, nekrosis, lokasi dan pertumbuhan yang invasif.<sup>2</sup>

GIST juga memperlihatkan varian gambaran histopatologik, dan juga mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel otot polos, sel saraf atau dapat juga tidak berdiferensiasi.<sup>3</sup> GIST secara histopatologik sulit dibedakan dengan leiomyosarkoma, leiomioma dan schwannoma.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran klinis dan klasifikasi subtipe histopatologik serta diferensiasi GIST berdasarkan ekspresi imunofenotip di Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM pada tahun 2006 sampai tahun 2007.

Tumor ini menarik perhatian karena terkait dengan modalitas targeted terapi yang dapat diterapkan dalam penatalaksanaan tumor ini.

**BAHAN DAN CARA**

Bahan diambil dari kasus-kasus yang didiagnosis sebagai *Gastrointestinal Stromal Tumor* dari tahun 2006 sampai dengan tahun 2007 di bagian Arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM. Selanjutnya, setiap kasus dievaluasi sediaan hematoxillin eosin dan sediaan dengan pulasan imunohistokimianya yang telah dipulas dengan panel antibodi terhadap protein KIT (CD 117), CD 34, SMA (Smooth Muscle Actin) dan S100. Parameter seperti umur, jenis kelamin, lokasi, jumlah mitosis dan subtipe histologik serta diferensiasi tumor dicatat. Kemudian dilakukan uji korelasi Spermman untuk melihat hubungan antara jumlah mitosis dengan masing-

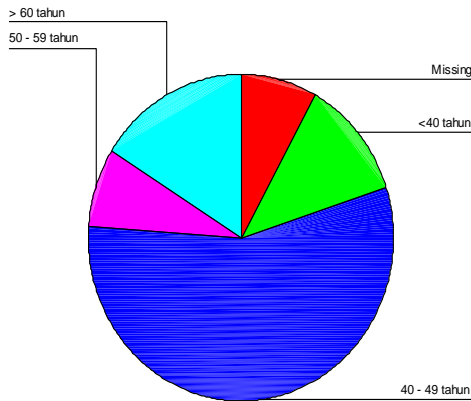
masing subtipe dan dengan diferensiasi sel tumor.

**HASIL**

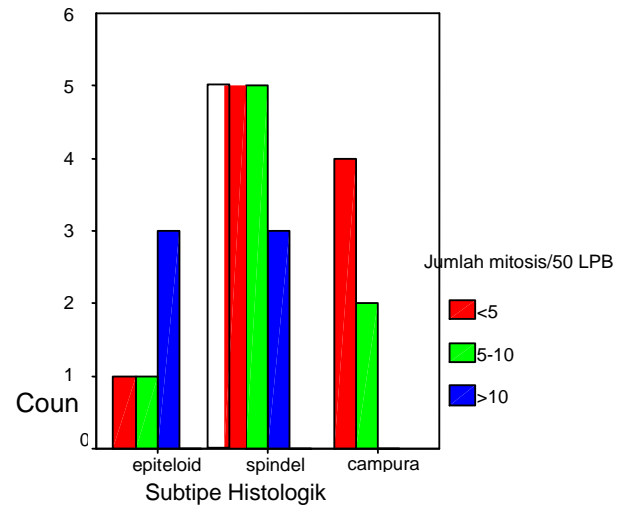
Dalam jangka satu tahun dari tahun 2006-2007 didapatkan 25 kasus dengan karakteristik pasien dan tumor GIST yang tampak pada Tabel 1. 21 (84%) kasus diantaranya terdapat pada laki-laki. Dari 25 kasus, 2 kasus tidak diketahui usianya. Usia terbanyak pada penelitian ini antara 40-49 tahun (n=14, 56%) (Gambar 1). Lokasi tumor tersering adalah di gaster (n=18, 72%), kemudian usus halus (n= 4, 16%) dan usus besar (n= 2, 8%) (Gambar 2). Subtipe epiteloid banyak terdapat di usus sedangkan subtipe spindel terbanyak di gaster. (Gambar 3)

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien dan Tumor pada 25 pasien GIST

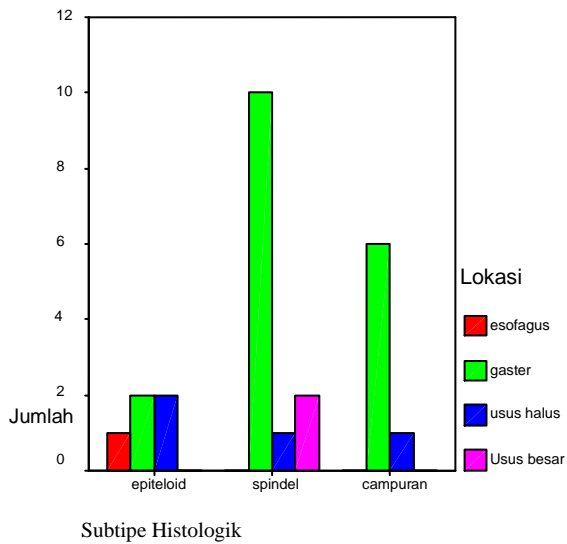
VARIABEL	JUMLAH KASUS (%)
<b>Umur (tahun)</b>	
<40	3 (12%)
40-49	14 (56%)
50-59	2 (8%)
>60	4 (16%)
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	21 (84%)
Perempuan	4 (16%)
<b>Lokasi</b>	
Esofagus	1 (4%)
Gaster	18 (72%)
Usus Halus	4 (16%)
Usus Besar	2 (8%)
<b>Subtipe histologik</b>	
Sel epiteloid	5 (20%)
Sel spindel	13 (52%)
Campuran	7 (28%)
<b>Rerata jumlah mitosis/50 lpb</b>	
5	11 (44%)
5-10	7 (28%)
>10	7 (28%)



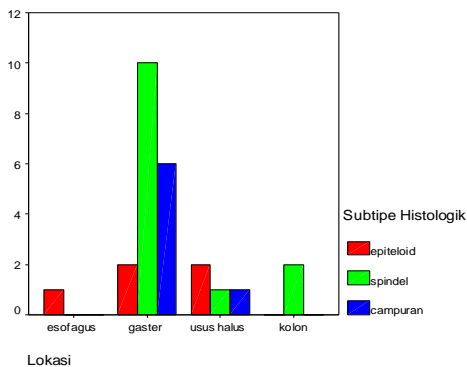
**Gambar 1.** Distribusi pasien berdasarkan usia.



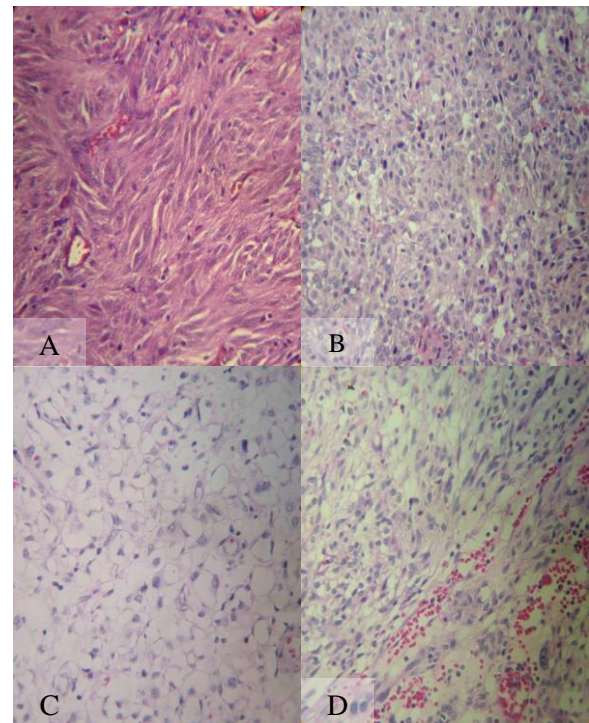
**Gambar 4.** Jumlah mitosis pada masing-masing subtype GIST.



**Gambar 2.** Distribusi lokasi GIST



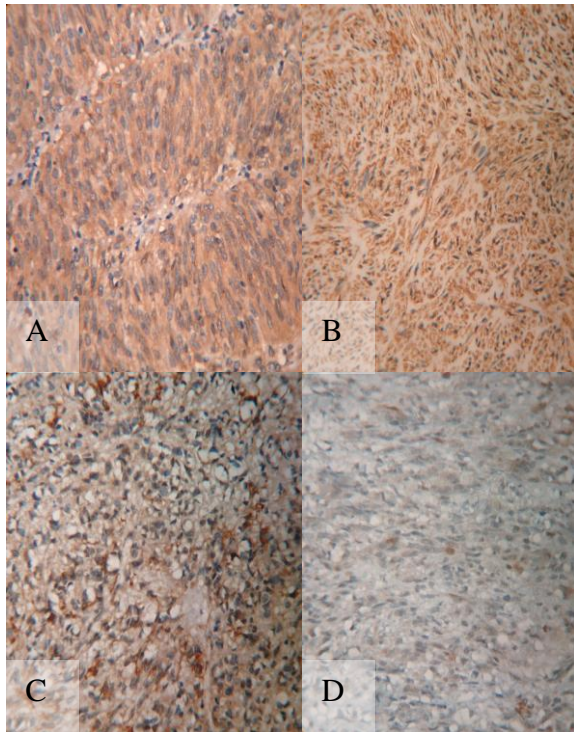
**Gambar 3.** Distribusi subtipe histologik pada lokasi GIST.



**Gambar 5.** Subtipe GIST: (A) Spindel; (B) Epiteloid; (C + D) Campuran.

Hasil pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan semua kasus (25) positif dengan CD 117 atau c-kit (100%). Positivitas pulasan imunohistokimia terhadap c-kit bersifat kuat, menyeluruh dan sering pansitoplasmik. Pada penelitian ini didapatkan juga sebanyak 13 kasus yang

positif terhadap CD 34, SMA positif sebanyak 9 kasus (32%) dan positif terhadap S100 sebanyak 16 kasus (64%). (Gambar 7) GIST dengan diferensiasi saraf merupakan jenis diferensiasi terbanyak (12 kasus, 48%). (Tabel 2)



**Gambar 6.** Hasil pulasan imunohistokimia: (A) CD 117; (B) CD 34; (C) SMA; (D) S100.

Pada penelitian ini dilakukan uji Spearman dan tidak didapatkan hubungan antara jumlah mitosis dengan subtype histologik maupun dengan diferensiasi sel tumor ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 2.** Diferensiasi 25 pasien GIST berdasarkan imunofenotip

DIFERENSIASI	JUMLAH (%)
Otot polos	4 (16%)
Saraf	12 (48%)
Campuran otot polos dan saraf	4 (16%)
Tidak berdiferensiasi	5 (20%)
Total	25 (100%)

**DISKUSI**

*GIST* merupakan neoplasma mesenkimal saluran cerna. Tumor ini memperlihatkan gambaran klinikopatologi dan diferensiasi yang bervariasi. Pada penelitian ini, *GIST* ditemukan pada umur 15 sampai dengan 66 tahun, kasus terbanyak pada umur antara 40 sampai 49 tahun (56%), umur ini lebih muda dari pada penelitian terdahulu, yaitu pada umur lebih dari 50 tahun.<sup>4,16</sup> Jenis kelamin terbanyak terdapat pada laki-laki (84%) hal ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu.<sup>4,21</sup> Seperti juga pada beberapa penelitian, gaster merupakan tempat tersering timbulnya tumor ini.<sup>1, 4,16,17,21</sup> Subtipe epiteloid terdapat pada 10% *GIST* gaster, pada penelitian ini terdapat 5 dari 25 kasus (20%) dan yang berasal dari gaster sebanyak 2 kasus (11%). Subtipe sel spindle merupakan subtype tersering dibanding kedua subtype lainnya, hasil ini sesuai dengan penelitian Hasegawa dkk, yaitu 77,2% subtype spindle, 14,6% subtype campuran dan 8,2% tipe epiteloid.<sup>4</sup> Banyak kasus *GIST* yang mempunyai dengan jumlah mitosis kurang dari 5 mitosis/50 LPB, hasil ini menurut peneliti terdahulu dihubungkan dengan potensi keganasan. Beberapa peneliti menyatakan bahwa jumlah mitosis lebih dari 15/50 LPB dan subtype campuran merupakan dua faktor prognostik *GIST* yang sangat penting dan bila ditemukan jumlah mitosis yang tinggi, hal ini merupakan indikator suatu keganasan.<sup>19</sup> Selanjutnya Wang dkk menyatakan bahwa walaupun analisis sitometri, *computerized static image analysis* dan Ki-67 serta *silver-stained nucleolar organizer regions* dapat digunakan untuk menilai proliferasi sel, tapi untuk pemeriksaan patologi rutin, mitosis masih menjadi *histological gold standard*.<sup>2</sup> Hal tersebut karena hitung mitosis lebih praktis dan gambaran mitosis mudah dikenal oleh ahli patologi.

Walaupun secara histologi dan radiologi pada beberapa kasus dapat didiagnosis sebagai *GIST*, tapi diagnosis tersebut harus ditegakkan secara imunohistokimia.<sup>19</sup> *GIST* mengekspresikan antigen CD117 (72-94%) dan CD34 (70-78%). Gabungan antara pulasan imunohistokimia terhadap CD117, CD34, SMA dan S100 dapat membantu dalam diagnosis dan diferensiasi *GIST*.<sup>4</sup>

CD117 yang dikenal sebagai protein KIT, merupakan reseptor membran dengan komponen tirosin kinase, mutasi pada gen c-kit berhubungan dengan patogenesis *GIST*. CD34 merupakan antigen sel progenitor yang dapat ditemukan pada berbagai tumor mesenkimal. Hasil peme-

riksaan imunohistokimia pada penelitian ini menunjukkan pada semua kasus dengan CD117 positif terdapat 13 kasus yang positif terhadap CD34 (52%), SMA sebanyak 9 kasus (32%) dan yang positif terhadap S100 pada 16 kasus (64%). Hasil dengan positifitas yang tinggi terhadap S100 dibanding terhadap SMA ini juga didapatkan pada penelitian Rauf dkk, yaitu CD117 (88,5%), CD34 (76,6%), SMA (15,5%) dan S100 (66,6%).<sup>(6)</sup> Beberapa penelitian di Eropa persentase positivitas pulasan SMA yang besar, sedangkan pulasan S100 jarang yang positif (<2%). CD34 yang positif lebih kecil jumlahnya dibanding penelitian Meittinen dkk sebelumnya yaitu CD34 positif 80-85%.<sup>3</sup> Perbedaan tersebut menurut Kim dkk dikarenakan oleh CD34 sering negatif pada GIST yang ganas. GIST dengan diferensiasi saraf merupakan jenis diferensiasi terbanyak (12 kasus, 48%). Diferensiasi saraf yang merupakan diferensiasi terbanyak dibandingkan kedua diferensiasi yang lain, juga didapatkan pada penelitian Kim dkk yaitu 20,2%.<sup>17</sup>

Uji korelasi pada penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna antara jumlah mitosis dengan masing-masing subtype histologik maupun dengan imunofenotipnya. Pada penelitian sebelumnya memang belum ada yang meneliti hubungan antara jumlah mitosis dengan subtype histologik dan dengan imunofenotip. Sangat mungkin jumlah mitosis, subtype histologik merupakan faktor-faktor independen terhadap prognosis.

### **KESIMPULAN**

Dalam jangka satu tahun dari tahun 2006-2007 di dapatkan 25 kasus. Kasus terbanyak adalah pada laki-laki dengan usia terbanyak antara 40-49 tahun. Gaster merupakan lokasi GIST teresering. Gambaran histopatologik yang terbanyak adalah subtype sel spindel, kemudian subtype campuran, sedangkan subtype epiteloid merupakan subtype yang paling jarang. GIST dengan diferensiasi saraf merupakan jenis diferensiasi terbanyak, kemudian diikuti oleh GIST yang tidak berdiferensiasi dan GIST yang berdiferensiasi otot polos dan berdiferensiasi campuran antara otot polos dan saraf. Tidak terdapat hubungan bermakna antara jumlah mitosis dengan subtype histologik maupun dengan diferensiasi sel tumor. Metosis merupakan salah satu indikator kecepatan pertumbuhan tumor, mengingat hasil penelitian ini tidak terdapat korelasi antara jumlah metosis dengan subtype histologik

maupun diferensiasi sel tumor, maka perlu dilakukan penelitian apakah subtype histologik dan diferensiasi sel tumor berkorelasi dengan respon terapi dan prognosis perlu penelitian lebih lanjut.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Joel K, Greenon M.D. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesion of the gut. *Mod Pathol* 2003; 4:375.
2. Wang X, Mori T, Kunomiya H, Kamura M. Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32:347-351.
3. Meittinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466-1478.
4. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002; 33:669-676.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:580.
6. Rauf F, Bhurgri Y, Pervez S. Gastrointestinal stromal tumors: a demographic, morphologic and immunohistochemical study. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26(5):214-216.
7. Coffey R, Heinrich M, Corless C, Washington M. Menetrier disease and gastrointestinal stromal tumors: Hyperproliferative disorder of stomach. *J Clin Invest* 2007; 17(1):70-80.
8. Park SH, Kim MK, Kim H, Song BJ, Chi JG. Ultrastructural studies of gastrointestinal stromal tumors. *J Korean Med Sci* 2004; 19:244.
9. Tornillo L, Terracciano LM. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2006; 59:557-563.
10. Strickland L M.D, Muro-Cacho CA M.D P. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Control* 2001; 8:252-261.
11. Corless CL, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22:3813-3825.
12. Bucher P, Villiger P, Bucher P, Morel P. Management of gastrointestinal stromal

- tumours: From diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004; 134:145-153.
13. Levy AD, Remotti HE, Thompson WR, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: Radiologic features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2003; 23:283-304.
  14. Kim KM, Kang WD, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: It's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci* 2005; 20:977-984.
  15. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136:383-389.
  16. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, Gorstein F, Lasota J., Longley J et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-465.
  17. Chiu YC, Lin JW, Changchien CS, Huang CC, Liu SY, Yi LN et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of patients with small intestinal stromal tumors. *J Formos Med Assoc* 2005; 104:905-912.
  18. Coindre JM, Emile JF, Monges G, Ranchere-Vince D, Scoazec JY. Gastrointestinal stromal tumors: definition, histological, immunohistochemical, and molecular features, and diagnostic strategy. *Ann Pathol* 2005; 25:358-385.
  19. Ovali GY, Tarhan S, Selter S. Gastric stromal tumor. *Diagn Intervent Radiol* 2005; 11:102-104.
  20. Singer S, Brian P, Lux ML, Chen CJ, Fletcher CDM. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:3898-3905.
  21. D'Amato G M.D, Steinert DM M.D, Trent JC M.D P. Update on biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12:44-56.