

## GASTRIC GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

*Tondolo V\*, Fantola G.\*, Cappai M.A.^; Sirigu D.°, Zamboni F.\**

\* Division of General Surgery and Organ Transplantation – Hospital G. Brotzu – Cagliari – Italy

° Division of Radiology – Hospital G. Brotzu – Cagliari – Italy

^ Division of Pathology – Hospital G. Brotzu- Cagliari-Italy

### Case

A 65 years old man was admitted due to a recurrent epigastric pain associated with weight loss during the last four months. He was on anticoagulant therapy for an atrial fibrillation and his history was positive for a hypertensive cardiopathy.

The patient performed an **ultrasound examination (VIDEO 1):**

Abdominal sonography with contrast showed an epigastric mass 8 x 6 cm in diameter with a vascular pole. The contrast (*SonoVue®*) distributed inside the tumor in an irregular fashion and an agiomatous lesion was excluded.

Abdominal TC and MRI confirmed a tumor localized between the pylorus and the left liver lobe with a necrotic-colliquative central area and irregular margins. No other lesions none lymphnodes enlarged were found. The study was suggestive for a gastric GIST. Tumoral markers were in the normal range.

**A laparoscopic approach** was performed. **(VIDEO 2)**

The tumor was isolated from the gastro-colic ligament and a thin pedicle arising from the gastric wall was dissected. The dissection was very accurate with the aim to avoid mass damage and consequent peritoneal seeding. A gastric wedge resection was safely conducted. Frozen section of the resected margin was negative for tumoral infiltration. Cholecistectomy was done for a cholelithiasis. (*video*). Postoperative course was uneventful.

**Histology** demonstrated a Gastric GIST 8 cm in diameter; mitosis < 5x50 HPF; CD117 +; CD34 +; S protein +; Ki 67: 1%. Low Risk sec. Miettinen 2006 (Seminar Diagn Pathol 23 (2): 70-83).

Negative resection margins.

### ( VIDEO 3 )

Hematoxylin eosin staining shows cells epitelioides focally vacuolated (signet-ring, "signet ring change").

Immunohistochemical staining with CD 117 The tumor expresses positivity 'of membrane and cytoplasm.

Immunohistochemical staining with CD 34 The tumor and the vascular component are strongly positive.

No adjuvant therapy was indicated.

After one year of follow-up the patients has no signs of recurrence.

## Short review

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal (GI) tract developing from the interstitial cells of Cajal, innervated cells associated with the Auerbach plexus. GISTs are typically defined by the expression of *c-KIT* (CD117) in the tumor cells.<sup>[1,2,3]</sup> GISTs are rare tumors, constituting only 1% of all GI malignancy but are the most common mesenchymal neoplasm of the GI tract. In general, they constitute 1-3% of all gastric malignancies. GISTs are most commonly found in the stomach (47-60% of cases)<sup>[4]</sup> as compared to small bowel (30%) and esophagus and rectum (10%). Characteristics of GISTs that are predictive of aggressive behavior are mitotic rate greater than 5 per 10 high-power fields (HPF), size larger than 5 cm and 10 cm, and location (small bowel GISTs of comparable size and mitotic rate are generally more aggressive than gastric GISTs). However, tumors with low mitotic index (<5 per 50 HPF) and smaller size (2-5 cm) can also metastasize. Gastric GISTs are commonly less aggressive than those non-gastric intestinal origin but still have the propensity for distant spread.

GISTs are typically diagnosed as solitary lesions. These tumors can grow intraluminally or extraluminally toward adjacent structures. When the growth pattern is extraluminal, symptoms could be presented very late when an abdominal mass appears. Distant metastases are not common and tend to appear late. Liver and peritoneum are the commonest metastases sites. Lymph node involvement is rare, occurring in only 0-8% of cases.

G-GIST occurs most commonly in the sixth and seventh decades of life with a clinical manifestation:

- Upper GI bleeding (the most common)
- abdominal pain, anorexia, nausea, vomiting, weight loss, epigastric fullness, and early satiety
- Not uncommonly, GISTs can be found incidentally, at endoscopy or even at the time of surgery

Differential diagnoses are with *gastric schwannoma*, *true smooth muscle tumor of the stomach (leiomyoma)*, *gastric sarcoma*, *gastric adenocarcinoma*, *ectopic pancreas*, *lipoma*, *lymphoma* and *carcinoid*.

Laboratory studies are not diagnostic, and no identifiable tumor markers exist.

## Imaging

**Trans-abdominal ultrasonography:** often first line instrumental tool; useful for identification of the mass; first line to evaluate liver metastasis

**CT scanning:** mandatory in the evaluation of the tumor and tumor invasion to adjacent structures and the presence of intra-abdominal metastasis.

**Endoscopic ultrasonography:** Endoscopic ultrasonography (EUS) can be a valuable tool when the diagnosis or location is in doubt but is not generally required.<sup>[5,6]</sup>

The use of **biopsy** is controversial in resectable lesion suspicious for GIST because intratumoral hemorrhage or rupture may increase malignancy seeding. A biopsy is important and required in the setting of suspected metastatic disease or when neoadjuvant treatment of borderline resectable GIST is being entertained.

**Staging** No consensus has been reached regarding a uniform staging system, and none of the currently used classifications is fully satisfactory. Most staging systems employ the 3 most important survival predictors—tumor size, histologic grade, and presence or absence of distant metastatic disease.

Many studies have shown that tumor diameter greater than 5 cm is associated with increased risk for malignancy. However, relation of size to malignant potential may be gradual, with no clear cut-off point.

The number of mitotic figures is the most accepted index for grade classification, although other histologic parameters, such as cellularity, atypia, and necrosis, are also taken into consideration.

**Therapy – Surgery** Surgery remains the treatment of choice and offers the only chance for cure from GIST despite the proven success of the tyrosine-kinase inhibitors.<sup>[7,8,9]</sup> The main operative principle is resection of the tumor with negative microscopic margins. Routine lymphadenectomy is not indicated, as lymph node involvement is very rare. Direct every effort at avoiding tumor rupture during the operation. Tumor rupture is associated with a worse prognosis because of peritoneal seeding.

Minimally invasive surgery techniques can be considered in selected cases. Numerous published reports of laparoscopic resection of gastric GISTs have demonstrated the feasibility and safety of this technique.<sup>[10,11,12]</sup>

**Therapy - Medical Care** Current data suggest a major role for the tyrosine-kinase inhibitor, imatinib mesylate (STI-571, Gleevec), for patients with GISTs.<sup>[13,14,15]</sup> No standard regimen for adjuvant therapy presently exists for GISTs. The optimal duration of treatment with imatinib remains unknown and observation after margin-negative resection of primary GIST remains acceptable. While recurrence-free and progression-free survival have clearly been increased with the use of imatinib in both the adjuvant and advanced/metastatic settings, overall survival has not been proven to be improved in either setting.

## References

1. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol*. Oct 2000;13(10):1134-42.
2. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol*. Jul 2004;28(7):889-94.
3. Kang HJ, Koh KH, Yang E, You KT, Kim J, Paik K. Differentially expressed proteins in gastrointestinal stromal tumors with KIT and PDGFRA mutations. *Proteomics*. Feb 2006;6(4):1151.
4. Durham MM, Gow KW, Shehata BM, Katzenstein HM, Lorenzo RL, Ricketts RR. Gastrointestinal stromal tumors arising from the stomach: a report of three children. *J Pediatr Surg*. Oct 2004;39(10):1495-9.
5. Chak A, Canto MI, Rosch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. Jun 1997;45(6):468-73.
6. Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut*. Jan 2000;46(1):88-92.

7. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World J Surg Oncol*. 2005;3:78.
8. Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol*. Apr 2006;32(3):310-4.
9. Kosmadakis N, Visvardis EE, Katsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol*. Aug 2005;14(2):75-84.
10. Aogi K, Hirai T, Mukaida H, et al. Laparoscopic resection of submucosal gastric tumors. *Surg Today*. 1999;29(2):102-6.
11. Bedard EL, Mamazza J, Schlachta CM, Poulin EC. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: not all tumors are created equal. *Surg Endosc*. Mar 2006;20(3):500-3.
12. Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc*. Aug 2005;19(8):1109-12. .
13. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. Apr 5 2001;344(14):1052-6.
14. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene*. Aug 16 2001;20(36):5054-8. .
15. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. March 28, 2009;373:1097-1104.

## TUMORE STROMALE GASTROINTESTINALE (GIST) A LOCALIZZAZIONE GASTRICA

*Tondolo V\*, Fantola G.\*, Cappai M.A.^; Sirigu D.°, Zamboni F.\**

\* Chirurgia Generale e Trapianti d'organo A.O.Brorzu-Cagliari i

° Servizio di Radiologia A.O.Brotzu- Cagliari

^ Anatomia Patologica A.O.Brotzu-Cagliari

### CASO CLINICO

Un paziente di 65 anni in terapia anticoagulante orale per fibrillazione atriale e anamnesi positiva per cardiopatia ipertensiva è giunto alla nostra osservazione per dolore epigastrico ricorrente associato a calo ponderale negli ultimi quattro mesi.

Il paziente è stato sottoposto ad ecografia addominale semplice e successivamente con contrasto (*SonoVue®*) ([VIDEO 1](#)):

**L'esame ecografico** evidenziava una neoformazione epigastrica bozzuta di circa 8 cm x 6 cm, in continuità con la parete dello stomaco, vascolarizzata al ColorDoppler.

Dopo somministrazione di m.d.c. ecografico, la lesione presentava un irregolare enhancement nelle varie fasi ecocontrastografiche, con presenza di piccole aree colliquative intralesionali.

Il paziente ha eseguito TC ed RMN addome per caratterizzazione della massa che confermavano il reperto ecografico in assenza di ulteriori localizzazioni addominali né linfadenomegalie evidenti.

I reperti erano suggestivi per GIST a localizzazione gastrica.

I marcatori tumorali erano nella norma.

Il paziente è stato sottoposto ad **intervento chirurgico con approccio laparoscopico**. [VIDEO 2](#) :

La neoplasia è stata isolata dal legamento gastro-colico. La dissezione ha evidenziato una sottile base di impianto dal margine anteriore dello stomaco in regione antrale. È stata condotta una dissezione molto accurata per evitare lesioni della massa al fine di ridurre il rischio di disseminazione. Una resezione gastrica a cuneo è stata eseguita senza complicazioni. L'esame istologico estemporaneo dei margini di resezione sono risultati negativi per infiltrazione neoplastica. L'intervento è stato completato con la colecistectomia per colelitiasi. (*video*) Il decorso postoperatorio è stato regolare.

**L'esame istologico** definitivo ha evidenziato un GIST gastrico di 8 cm di diametro, mitosi < 5x50 HPF; CD117 +; CD34 +; S protein +; Ki 67: 1%. Basso rischio sec. MIETTINEN 2006 (SEMIN DIAGN PATHOL 23(2): 70-83). Margini di resezione negativi.

([VIDEO 3](#))

La colorazione con Ematossilina Eosina evidenzia cellule epitelioidee focalmente vacuolizzate (ad anello con castone, "signet ring change").

Con la colorazione Immunoistochimica CD 117 il tumore esprime una positività di membrana e citoplasmatica.

Con la colorazione Immunoistochimica CD 34 Il tumore e la componente vasale risultano intensamente positivi.

Non è stata posta indicazione a terapia adiuvante.

Ad un anno di follow-up il paziente è in ottime condizioni in assenza di segni di recidiva.

## DISCUSSIONE

I tumori stromali gastrointestinali sono neoplasie mesenchimali del tratto gastrointestinale che si sviluppano dalle cosiddette cellule interstiziali di Cajal, cellule innervate associate al plesso di Auerbach. I GIST sono tipicamente definiti dall'espressione del c-KIT (CD117) nelle cellule tumorali.<sup>[1,2,3]</sup> I GIST sono tumori rari, costituiscono solo l'1% dei tumori maligni gastrointestinali e sono i più comuni tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale. I GIST sono più comunemente riscontrati nello stomaco (47-60% dei casi)<sup>[4]</sup>; i GIST del piccolo intestino sono il 30% mentre le localizzazioni del retto e dell'esofago rappresentano il 10%. L'indice mitotico elevato (5x10 ingrandimenti – HPF), la grandezza superiore a 5 e 10 cm e la localizzazione (il piccolo intestino più che lo stomaco) hanno un valore predittivo negativo sull'aggressività della neoplasia. Sono descritti casi di metastasi anche in casi di tumori con basso indice mitotico e piccole dimensioni.

I GIST gastrici rappresentano l'1-3% delle neoplasie gastriche e sono comunemente meno aggressivi rispetto a quelli di origine intestinale non gastrica anche se conservano possibilità di metastasi.

I GIST sono tipicamente diagnosticati come lesioni solitarie; presentano crescita intraluminare o extraluminare verso strutture adiacenti. Nel secondo caso la sintomatologia può presentarsi tardivamente quando una massa addominale risulta apprezzabile. Le metastasi a distanza sono rare ed appaiono tardivamente specialmente nel fegato ed al peritoneo. Il coinvolgimento peritoneale è assai raro (0-8%).

I GIST gastrici sono tipici della sesta-settima decade di vita con le seguenti manifestazioni cliniche:

- Emorragia digestiva
- Dolore addominale, nausea, anoressia, vomito, calo ponderale, senso di riempimento epigastrico, senso di sazietà precoce
- Frequentemente vengono identificati come reperto occasionale endoscopico, radiologico o durante la chirurgia per altri motivi.

La diagnosi differenziale è con : *schwannoma gastrico, leiomyoma, sarcoma gastrico, adenocarcinoma dello stomaco, linfoma, pancreas ectopico, lipoma e carcinoide.*

Gli esami da laboratorio non hanno valore diagnostico e non vi sono markers specifici.

## Imaging.

L'**ecografia trans addominale** è spesso l'esame di prima istanza; è utile per l'identificazione della massa e di prima linea per la valutazione della metastasi epatiche.

**TAC addome:** è l'esame di scelta per la valutazione del tumore; fornisce informazioni sull'invasione delle strutture adiacenti, le dimensioni, le caratteristiche nonché sulla presenza di metastasi

**Ecoendoscopia:** Può risultare molto utile quando la diagnosi e la localizzazione non sono chiare ma non è comunemente utilizzata<sup>[5,6]</sup>

L'utilizzo della **biopsia** è controverso specie nelle lesioni sospette per GIST che siano resecabili in relazione al rischio aumentato di emorragia intralesionale, rottura ed aumentato rischio di disseminazione peritoneale. Ha un ruolo importante nei casi di metastasi o quando la terapia può avere valore neoadiuvante nelle lesioni ai limiti della resecabilità.

**Stadiazione.** Non vi è consenso sul sistema di stadiazione e nessuna delle classificazioni utilizzate attualmente è universalmente riconosciuta come completa. La maggior parte delle classificazioni si basano sui tre importanti predittori di sopravvivenza - la grandezza, il grado istologico, la presenza o l'assenza di metastasi a distanza. Molti studi hanno evidenziato che il diametro maggiore di 5 cm è associato ad un rischio aumentato di malignità. La correlazione tra dimensioni e potenziale malignità può essere lineare senza chiari cut-off. Il numero di mitosi è l'indice più considerato come grado di malignità, sebbene altri parametri istologici come la cellularità, le atipie, la necrosi hanno un ruolo rilevante.

**Terapia – Chirurgia:** La resezione chirurgica è il trattamento di scelta e rappresenta l'unica possibilità di cura nonostante l'efficacia dei farmaci inibitori delle tirosin-kinasi.<sup>[7,8,9]</sup> L'obiettivo chirurgico fondamentale è la resezione R0 con margini microscopici negativi. La linfotomia di routine non è indicata essendo estremamente rara la diffusione linfonodale. E' di fondamentale importanza evitare la rottura della neoplasia durante l'intervento. Tale evenienza è associata a prognosi peggiore in relazione al seeding peritoneale.

La chirurgia mini invasiva può essere considerata in casi selezionati. Numerosi casi di resezioni laparoscopiche sono stati descritti in letteratura in localizzazioni gastriche di GIST che dimostrano la sicurezza e l'applicabilità della tecnica.

**Terapia – Medica:** I dati disponibili attualmente evidenziano un ruolo importante di un inibitore della tirosin-Kinasi: l'imatinib mesilato (STI-571, Gleevec) nei pazienti affetti da GIST.<sup>[13,14,15]</sup> Attualmente non vi sono standard di terapia adiuvante per tale patologia. Il timing di trattamento con imatinib resta non definito e il follow-up per asportazioni chirurgiche R0 resta accettabile. Nonostante l'utilizzo dell'imatinib abbia aumentato l'intervallo libero da recidiva e de progressione di malattia in modo chiaro, l'utilizzo come terapia adiuvante o nel trattamento di casi avanzati/metastatici non ha ancora dimostrato aumento della sopravvivenza globale.

## References

1. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol.* Oct 2000;13(10):1134-42.
2. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* Jul 2004;28(7):889-94.
3. Kang HJ, Koh KH, Yang E, You KT, Kim J, Paik K. Differentially expressed proteins in gastrointestinal stromal tumors with KIT and PDGFRA mutations. *Proteomics.* Feb 2006;6(4):1151.
4. Durham MM, Gow KW, Shehata BM, Katzenstein HM, Lorenzo RL, Ricketts RR. Gastrointestinal stromal tumors arising from the stomach: a report of three children. *J Pediatr Surg.* Oct 2004;39(10):1495-9.

5. Chak A, Canto MI, Rosch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc.* Jun 1997;45(6):468-73.
6. Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut.* Jan 2000;46(1):88-92.
7. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World J Surg Oncol.* 2005;3:78.
8. Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol.* Apr 2006;32(3):310-4.
9. Kosmadakis N, Visvardis EE, Katsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol.* Aug 2005;14(2):75-84.
10. Aogi K, Hirai T, Mukaida H, et al. Laparoscopic resection of submucosal gastric tumors. *Surg Today.* 1999;29(2):102-6.
11. Bedard EL, Mamazza J, Schlachta CM, Poulin EC. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: not all tumors are created equal. *Surg Endosc.* Mar 2006;20(3):500-3.
12. Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* Aug 2005;19(8):1109-12. .
13. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* Apr 5 2001;344(14):1052-6.
14. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene.* Aug 16 2001;20(36):5054-8. .
15. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* March 28, 2009;373:1097-1104.