

Addome acuto da GIST perforato del digiuno

Contributo clinico



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 69-74

Antonino Versaci, Antonio Macrì, Maddalena Grosso**, Marialuisa Terranova*,
Grazia Leonello*, Antonio Ieni**, Giovanna Rivoli*, Ciro Famulari*

Dipartimento di Patologia Umana dell'Università di Messina

*Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e Trapianti d'Organo (Direttore: Prof. C.Famulari)

**Cattedra di Anatomia Patologica (Direttore: Prof. G.Barresi)

Acute abdomen for perforated gastrointestinal stromal tumor (GIST). A case report

The authors report on a case of voluminous perforated gastrointestinal stromal tumor (GIST) of small intestine and make a review to the light of most recent clinicopathologic advancements. The first clinical manifestation as acute abdomen due to their perforation extremely rare. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) represent a rare group of multiforms tumors with various biological behaviour.

Were identified in the past as leiomyomas, leiomyosarcomas or leiomyoblastomas, has been reclassified on immunochemical features, with a positive expression of Kit (CD117 antigen). Traditionally the prognostic factors of these tumour are: mitotic rate, tumor size and anatomic site. The complete surgical resection and use of imatinib mesylate (Gleevec) are the best available approach.

KEY WORDS: Acute abdomen, CD117, Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), Perforation.

Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) costituiscono un interessante capitolo di patologia oncologica, sia per la loro relativa rarità (0,2%) sia per le problematiche diagnostiche e terapeutiche che frequentemente sollevano¹⁻⁴ per la loro potenziale aggressività biologica^{5,8,9}

L'assenza di sintomi tipici associata con un quadro obiettivo e strumentale non sempre valutabile, rende difficile la diagnosi precoce; possono crescere in modo silente e manifestarsi con lo sviluppo di una tumefazione addominale, costituire un reperto intraoperatorio inatteso o esordire clinicamente con un quadro di urgenza chirurgica (30-50%)¹⁰⁻¹⁴. La morfologia macroscopica dei GIST non differisce significativamente da quella di altri tumori del tratto gastrointestinale. Anche se in prevalenza di piccole dimensioni, il loro diametro può variare da 1 a 20 cm; per lo più di forma rotondeggiante, apparentemente capsulati, con la presenza di aree di necrosi e di emorragia focale nelle forme di maggiori dimensioni, sembrano originare dal tessuto muscolare liscio della parete viscerale, assumendo sviluppo endo o esofitico con mucosa indenne ed a volte ulcerata^{15-16,17,19,20}.

La neoplasia è più frequente oltre i 50 anni e nel sesso maschile; possono riscontrarsi GIST in qualunque tratto dell'apparato digerente, con rare segnalazioni all'omento, al mesentere ed al retroperitoneo (5-7%)^{8,16}. L'eseresi completa della neoplasia (R0), rappresenta il momento terapeutico fondamentale ai fini prognostici^{4,7,20,21,28}. Il successivo studio dei caratteri macroscopici e microscopici, soprattutto la valutazione immunoistochimica, forniscono elementi prognostici affidabili per un razionale programma terapeutico post-operatorio^{5,15,24,26-27,33}. Riteniamo interessante riferire su di un caso di GIST perforato del digiuno che ha determinato, quale esordio clinico, un quadro di addome acuto.

Caso clinico

Il paziente (LV. D). di anni 46 riferiva al ricovero una sintomatologia, insorta da circa 6 ore, caratterizzata da dolore di tipo colico in regione mesogastrica con irradiazione a tutto l'addome e posteriormente, a cintura, alla regione dorsale, vomito dapprima alimentare e successivamente biliare e chiusura dell'alvo a feci e gas. All' EOL l'addome appariva globoso, teso, dolente, scarsamente trattabile su tutti i quadranti, con comparsa di vivo dolore e di contrattura di difesa alla palpazione profonda dell'emiaddome di sinistra, peristalsi torpida e

Pervenuto in Redazione Marzo 2008. Accettato per la pubblicazione Ottobre 2008.

Per corrispondenza: Prof Antonino Versaci, Via Olimpia 41, 98168 Messina (e-mail: aversaci@unime.it)

timpanismo diffuso; ampolla rettale vuota; temperatura febbrile 38,8°, tachicardia ed ipotensione. L’Rx dell’addome documentava la presenza di plurimi livelli idroarei, senza segni di aria libera in cavità peritoneale; esami di laboratorio nella norma tranne una leucocitosi neutrofila (G.B. 17300 N.80%). La TC dell’addome rilevava la presenza di plurime piccole raccolte gassose intraperitoneali; nella regione del fianco sinistro era apprezzabile un agglomerato di anse intestinali con presenza di piccola raccolta fluida adiacente; venivano segnalate plurime formazioni diverticolari del discendente-sigma. Si procedeva, in urgenza, a laparotomia esplorativa per sospetta peritonite da perforazione dei diverticoli del colon sinistro. All’apertura del cavo peritoneale si apprezzava la fragorosa fuoriuscita di abbondante quantità di gas e si evidenziava la presenza di discreta quantità di liquido torbido misto a fibrina tra le anse intestinali e nello scavo pelvico; il colon sin appariva normale con la presenza di numerosi diverticoli, ma senza segni di perforazione. A livello della flessura duodeno-digiunale era presente una formazione ovale, a superficie bozzoluta, del diametro maggiore di circa 12 cm, con base di impianto, sul margine antimesenteriale del viscere, con un peduncolo diverticolare di circa 4 cm. La neoformazione, di consistenza teso-elastica, appariva in parte flaccida ed in preda a fenomeni di necrosi perforativa nella sua porzione distale. (Fig.1)

Si procedeva alla sezione della neoformazione alla sua base di impianto con suturatrice meccanica lineare ed all’affondamento del margine di sezione con punti staccati (Fig. 2); il fegato appariva indenne così come gli altri organi addominali.

L’esame istologico estemporaneo dava esito a formazione di tipo leiomiomatoso.

Il decorso post-operatorio risultava regolare con canalizzazione in 3^a giornata e dimissioni in 7^a.

Valutazione anatomopatologica: campione operatorio di cm 12,2x7. Al taglio presenza di area solida di colorito



Fig 1: Esame macroscopico: presenza di tessuto solido alternato ad area cistica necrotica.



Fig 2: Resezione della neoformazione con GIA-50.

bianco-grigiastro alternata ad area cistica necrotica di cm 6. (Fig. 3).

Reperti microscopici: neoplasia costituita prevalentemente da cellule neoplastiche fusate, localmente nucleolate, con cromatina dispersa o talora addensata, organizzate in fascetti di tipo storiforme (Fig. 4); il citoplasma si presenta lievemente eosinofilo. Presente talora una componente cellulare di tipo epitelioido, discreta la vascolarizzazione. (Fig. 5). Il margine di resezione del peduncolo è indenne.

Profilo immunoistochimico: le cellule neoplastiche pre-

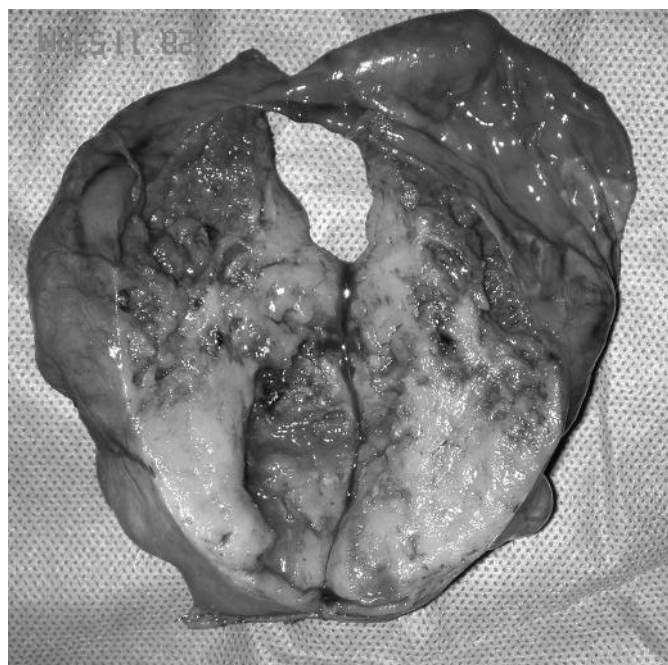


Fig 3: Neoformazione digiunale con area di necrosi perforativa.

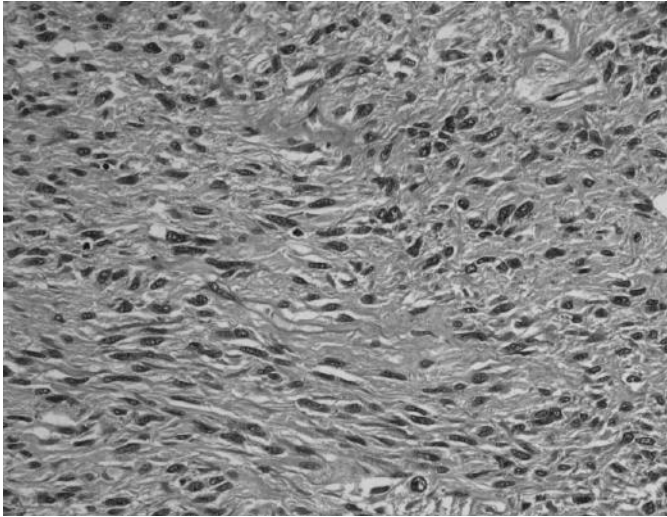


Fig 4: Colorazione E-E (x 200): Cellule fusate disposte in corti fasci, pattern storiforme.

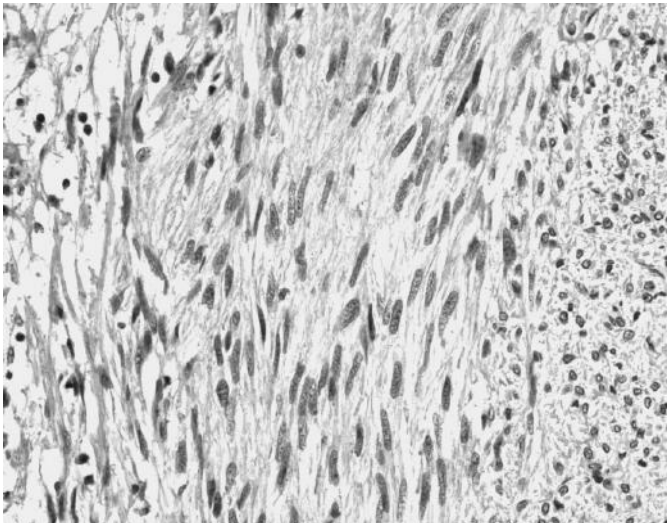


Fig 5: Colorazione E-E (x 200): Popolazione di cellule fusate e cellule epitelioidi.

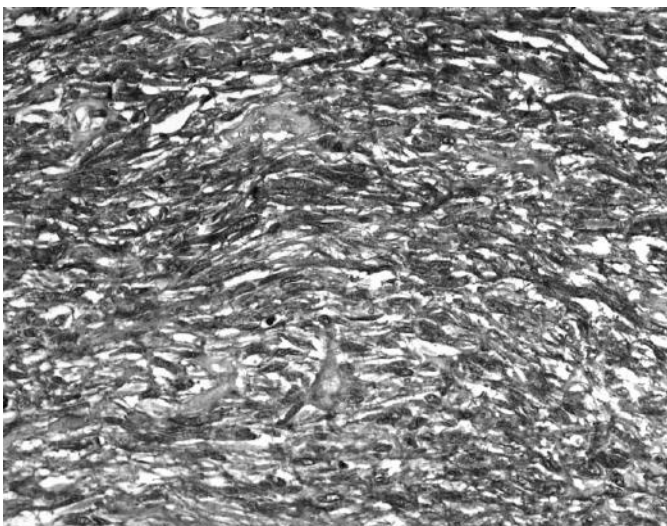


Fig 6: CD-117 (x 200): Cellule tumorali intensamente positive.

sentano una intensa positività per C-Kit (CD-117), AML, CD-34, Mib-1 positività nucleare inferiore al 5%/50. Alcune cellule, verosimilmente di natura nervosa, esibiscono inoltre positività per S-100. (Fig 6). Complessivamente i reperti orientano la diagnosi verso un tumore stromale gastrointestinale (GIST).

Nonostante il basso numero di mitosi, il diametro del tumore (>10 cm), faceva inquadrare la neoplasia nella categoria a rischio alto secondo Fletcher.

Alla luce di tali parametri e del rischio di disseminazione di cellule tumorali in cavità peritoneale, il paziente è stato sottoposto ad un trattamento adiuvante con imatinib-mesilato (400mg/die). Al follow up ad un anno è libero da recidive locoregionali.

Discussione

I GIST pur se relativamente rari rappresentano la gran parte dei tumori mesenchimali gastrointestinali (60% stomaco, 30% digiuno-ileo, 4-5% duodeno, 4% retto, 1-2% colon ed appendice, < 1% esofago) e costituiscono una classe di neoplasie multiformi non più inquadrabili in forme benigne e maligne, ma come tumori agli estremi del comportamento biologico^{8,12,16,18,19}. La loro rarità si presta ad interpretazioni etiopatogenetiche suggestive e per molti aspetti ancora oggi non perfettamente chiarite; in passato infatti, sulla base delle evidenze morfologiche, i tumori stromali gastrointestinali venivano inquadrati tra le neoplasie originate dal muscolo liscio, in quanto la struttura microscopica, costituita da fasci di cellule muscolari lisce commisti a tessuto nervoso, li faceva classificare come leiomiomi o leiomiosarcomi^{8,27,30}. L'origine di tali neoplasie va oggi riferita ad una piccola popolazione di elementi di tipo epitelioidi presenti nella parete intestinale, le cellule interstiziali di Cajal, cellule mesenchimali totipotenti (fortemente positive per il CD117 (C-Kit) in grado di differenziarsi in linee cellulari diverse (muscolari, nervose, ganglionari, miste, ecc.) o di restare indifferenziate^{4,8,17,19,31,32}.

Approssimativamente i GIST mostrano una immunoespressività del 95% per C-Kit (CD 117) rispetto al 70% per CD 34, al 50% per l'actina m.specifica, al 35% per l'actina m. liscio, al 10% per S100 ed al 5% per la desmina; la biologia molecolare ha evidenziato anche una mutazione oncogenica della glicoproteina di membrana KIT che esprime una attività tirosinchinasica rilevata comunemente nei GIST. Queste osservazioni rilancerebbero l'ipotesi che i GIST possano essere manifestazione della potenzialità fenotipica e funzionale di cellule staminali normali che con la trasformazione neoplastica seguono varie vie di differenziazione^{4,25,26,30}.

Le dimensioni, la sede, unitamente all'indice mitotico, rappresentano i più importanti parametri predittivi del comportamento clinico e biologico di queste neoplasie; mentre la necrosi intratumorale, frequente nelle forme voluminose, quasi sempre a livello del tenue, va consi-

derato come fattore prognostico minore^{16,21,22,24}. La dimensione del tumore maggiore o uguale a 10 cm è associata con un più elevato tasso di recidiva e rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente per la sopravvivenza^{10,24,34,35}.

I GIST del piccolo intestino sono più frequentemente associati con lo sviluppo di metastasi e di recidive rispetto a quelli a localizzazione gastrica a prognosi più favorevole^{6,15,16}. Il numero di mitosi consente una valutazione dell'aggressività biologica del GIST; un numero di mitosi >10 per 50 campi consente la diagnosi di neoplasia stromale maligna, indipendentemente dalle dimensioni.

Tuttavia non è facile prevederne il comportamento biologico, a meno di chiare evidenze di malignità come l'invasività o la metastatizzazione che si verifica principalmente per via ematogena, interessando principalmente la cavità peritoneale ed il fegato. Per l'inquadramento prognostico della neoplasia si utilizza oggi la classificazione proposta da Fletcher⁴.

La tendenza alla crescita extraluminale e la rottura in addome condizionano l'elevato rischio di contaminazione peritoneale che, talora anche dopo trattamento locale adeguato, si esprime con lesioni multiple diffuse. La prognosi è decisamente peggiore nei GIST perforati ed in questi casi la resezione chirurgica R0 deve essere seguita da una terapia adiuvante^{5,6,10,14,21,29}. Poiché questi tumori sono resistenti alla chemioterapia antiblastica ed alla radioterapia, quello che oggi emerge con sempre maggiore chiarezza dall'osservazione clinica è la necessità dell'integrazione terapeutica con una sostanza, l'imatinib-mesilato, che può configurarsi come target therapy e che sembra fornire risultati incoraggianti^{29,33,34}.

Nonostante non esistano evidenze supportate da trial clinici controllati di una effettiva riduzione della mortalità, l'utilizzo dell'imatinib-mesilato (STI-571), sostanza che inibisce selettivamente alcune tirosin-chinasi (Kit), sembra fornire risultati incoraggianti sia in ambito adiuvante sia nelle forme metastatiche, anche se gravati da rischi di effetti tossici, per lo più dose dipendente^{29,33,35}.

Conclusioni

Il caso di GIST digiunale da noi descritto è peculiare in diversi aspetti: per l'assenza di una sintomatologia specifica nell'anamnestico, nonostante le grosse dimensioni raggiunte, per l'esordio clinico con un quadro di addome acuto conseguente alla necrosi perforativa della neoplasia, per le difficoltà di inquadramento clinico-diagnostico dal momento che le indagini strumentali avevano orientato per una perforazione dei diverticoli del colon. Da una revisione della letteratura si rileva che la necrosi perforativa di queste forme tumorali è estremamente rara e costituisce una sorpresa durante l'atto chirurgico, principalmente quando il GIST non ha mai dato segni clinici di sé. Anche l'immediata diagnosi intraoperatoria

è difficile da formulare con certezza e necessita sempre del supporto delle indagini immunoistochimiche. Infine il volume del tumore (>10cm) e la complicità perforativa con il rischio di disseminazione di cellule tumorali in cavità peritoneale, rappresentano fattori prognostici sfavorevoli importanti che impongono, dopo il trattamento primario di exeresi chirurgica radicale (R0) della neoplasia, l'impiego di un trattamento adiuvante con imatinib-mesilato al fine di interferire positivamente sulla ripresa di malattia e sulla sopravvivenza.

Riassunto

Gli Autori, descrivono un caso di voluminoso GIST perforato del digiuno e rivedono l'argomento alla luce delle più recenti acquisizioni anatomo-cliniche. L'esordio clinico di un GIST con un quadro di addome acuto correlato alla perforazione è estremamente raro.

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) rappresentano un raro gruppo di tumori multiformi classificati agli estremi del comportamento biologico per la loro potenziale malignità.

Descritti in passato come leiomiomi, leiomiosarcomi o leiomioblastomi, sono stati di recente riclassificati sulla base dell'immunoistochimica che ne ha evidenziato la positività per il c-Kit (CD-117).

L'indice mitotico, unitamente alle dimensioni, alla sede ed all'acuzie di presentazione del tumore, costituiscono i parametri più affidabili ai fini della prognosi. Il trattamento chirurgico con resezione completa (R0) della neoplasia, riveste un ruolo fondamentale; l'integrazione terapeutica con la somministrazione di imatinib-mesilato sulla base dei criteri di rischio rappresenta il programma terapeutico oggi più razionale.

Bibliografia

- 1) Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV: *Gastrointestinal stromal tumors*. Br J Surg, 2003; 90 (10): 1178-186.
- 2) Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CY, Siu CW, Lam HS, Mak KL: *Imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. Clinical Radiology, 2004; 59: 487-98.
- 3) Levy AD, Remotti HE, Thomson WM, Sobin LH, Miettinen M: *Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation*. Radiographics, 2003; 23:283-304.
- 4) Fletcher CDM, Barman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TS, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol, 2002; 33: 459-65.
- 5) Yan H, Marchettini P, Acherman YIZ, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH: *Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor*. Am J Clin Oncol, 2003; 26: 221-28.
- 6) Hohenberger P: *Gastrointestinal stromal tumors*. Med Prax, 2007; 96: (1-2): 29-33.

- 7) Judson I: *Gastrointestinal stromal tumors (GIST): Biology and treatment*. Ann Oncol, 2002; 13 (4): 287-89.
- 8) Versaci A, Fedele F, Macrì A, Speciale G, Leonello G, Terranova M, Famulari C: *I tumori stromali dello stomaco di derivazione muscolare: esperienza personale*. Chirurgia Italiana, 2001; 53 (1): 81-88.
- 9) Miettinen M, Ei Rifai WE, Lesli HS, Lasota J: *Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review*. Hum Pathol, 2002; 33: 478-83.
- 10) Chao TC, Chao HH, Jan YY, Chen MF: *Perforation through smallbowel malignant tumors*. Gastrointest Surg, 2005; 9 (3): 430-35.
- 11) Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F, Gagliardi S, Di Saverio S, De Cataldis A, Taffurelli M: *Small bowel tumours in emergency surgery: Specificità of clinical presentation*. ANZ J Surg, 2005; 75 (11): 997-99.
- 12) Beltran MA, Cruces KS: *Primary tumors of jejunum and ileum as a causes of intestinal obstruction: A case control study*. Int J Surg, 2007; 5 (3): 183-91.
- 13) Sass DA, Chopra KB, Finkelstein SD, Schauer PR: *Jejunal gastrointestinal stromal tumor: a cause of obscure gastrointestinal bleeding*. Arch Pathol Lab Med, 2004; 128: 214-17.
- 14) Efremidu E I, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS, Romanidis K, Manolas KJ, Minopoulos GJ: *Perforated GIST of the small intestine a rare cause of acute abdomen: surgical treatment and adjuvant therapy: Case report*. J Gastrointest Liver Dis, 2006; 15 (3): 279-99.
- 15) Liang YM, Li XH, Lu YY, Zhong M, Pu XL, Li WM: *Prognostic significance of clinicopathologic parameters in gastrointestinal stromal tumor: A study of 156 cases*. Pub Med, 2007; 36 (4): 233-38.
- 16) Miettinen M, Lasota J: *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. Semin Diagn Pathol, 2006; 23 (2): 70-83.
- 17) Cavallaro A, Lauretta A, Cavallaro M, Pennisi S, Cavallaro: *La chirurgia dei tumori stromali gastrointestinali CD117+ (GIST): nostra esperienza*. Ann Ital Chir, 2006; 77: 137-42.
- 18) Cavallaro G, Paparelli C, Polistena A, Fornari F, Ruperto M, De Toma G: *Surgical options in the treatment of GIST of the upper portion of the stomach. Report of two cases*. Ann Ital Chir, 2007; 78 (2): 133-36.
- 19) Mingolla GP, Riccio PA, Linguerrì R, La Donna M, Zannelli M, Artuso S: *Gastric GISTs. Personal experience*. Ann Ital Chir, 2007; 78: 283-89.
- 20) Bucher P, Villiger P, Egger JF: *Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment*. Swiss Med Wkly, 2004; 134: 145-53.
- 21) Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S: *Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumors*. Eur J Surg Oncol, 2004; 30: 1098-103.
- 22) Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Brundler MA: *Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumours*. Am J Surg, 2004; 187: 761-66.
- 23) Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fusesi L, Becker H: *Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours*. Br J Surg, 2003; 90: 332-39.
- 24) Hsu KH, Yang TM, Shan YS, Lin PW: *Tumor size is a major determinant of recurrence in patents with resectable gastrointestinal stromal tumor*. Am J Surg, 2007; 194 (2): 148-52.
- 25) Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Dimetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA: *Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors*. J Clin Oncol, 2002; 20: 3898-905.
- 26) Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S: *Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis and prognostic classification based on tumour size and MIB-1 grade*. Hum Pathol, 2002; 33: 669-76.
- 27) Franquemont DW: *Differentiation a risk assessment of gastrointestinal stromal tumors*. AM J Clin Path, 1995; 103: 41-47.
- 28) Corless CL, Fletcher JA, Henrich MC: *Biology of gastrointestinal stromal tumour*. Jour of Clin Oncol Biol of Neopl, 2004; 22: 74-79.
- 29) Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC: *Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI- 571) era*. Surgery, 2003; 134 (4): 656-55.
- 30) Allander SV, Nupponen NN, Ringner M, Hostetter G, Maher W, Goldberger N, Chen Y, Carpten J, Elkahoun AG, Meltzer PS: *Gastrointestinal stromal tumors with Kit mutations exhibit a remarkably homogeneous gene expression profile*. Cancer Res, 2001; 61: 8624-628.
- 31) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F : *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of interstitial cell of Cajal*. Am J Pathol, 1998; 152: 1259-298.
- 32) Sirkar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH: *Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal tumors*. Am J Surg Pathol, 1999; 23:377-89.
- 33) Savage DG, Antman KH.: *Imatinib Mesylate- A new oral targeted therapy*. N Engl J Med, 2002; 346 (9): 683-93.
- 34) Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Simes J, Le Cesne A, Reichardt P, Issels R, Judson IR, van Oosterom AT, Blay J: *Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and trb Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISC-AGITG)*. Eur J Cancer, 2006; 42 (14): 2277-285.
- 35) Chen TW, Liu HD, Shyu RY, Yu JC, Shih ML, Chang TM, Hsieh CB: *Giant malignant gastrointestinal stromal tumors: recurrence and effects of treatment with STI-571*. World J Gastroenterol, 2005; 11: 260-63.

