

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Gaster Lanjut dengan Infiltrasi Organ Sekitar dan Metastasis Hepar: Penatalaksanaan Bedah Radikal Multiorgan

Risal wintoko¹, Yovan Dwi Prakoso²

¹ Surgical Subspecialty Study Program, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University/Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia

² Department of Surgery, Digestive Division, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University/Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) merupakan tumor mesenkimal paling umum di saluran cerna, dengan insidensi tertinggi pada lambung. Terapi standard untuk GIST metastasis atau tidak resectable adalah imatinib mesylate sebagai tyrosine kinase inhibitor (TKI). Namun, resistensi primer atau sekunder terhadap imatinib masih menjadi tantangan, terutama pada GIST lanjut dengan infiltrasi organ dan metastasis hepar. Tujuan: Melaporkan penatalaksanaan kasus GIST gaster lanjut yang menunjukkan progresivitas klinis dan radiologis meskipun telah diberikan terapi imatinib maksimal, serta upaya kontrol local melalui tindakan pembedahan radikal multiorgan. Deskripsi Kasus: Seorang perempuan usia 64 tahun datang dengan hematemesis dan melena, disertai massa abdomen dan gejala anemia berat. Riwayat menunjukkan GIST gaster yang telah diterapi dengan imatinib 400 mg/hari selama 6 bulan, dilanjutkan 800 mg/hari karena progresivitas penyakit. CT scan menunjukkan massa besar pada curvature mayor gaster dengan infiltrasi ke limpa, distal pankreas, kolon transversum, serta metastasis ke hepar segmen 2 dan 3. Dilakukan total gastrektomi, distal pankreatektomi, splenektomi, hemikolektomi kiri, dan segmental hepatektomi, disertai rekonstruksi esophagojejunostomi J-pouch Roux-en-Y. Kesimpulan: Tindakan pembedahan radikal pada kasus GIST lanjut dengan progresi terapi TKI dapat dipertimbangkan sebagai upaya kontrol lokal, terutama pada kasus dengan gejala perdarahan aktif atau kompresi organ. Penanganan GIST lanjut memerlukan pendekatan multidisiplin dan rencana terapi sistemik lanjutan berbasis profil molekular.

Kata kunci: GIST, imatinib, resistensi, metastasis hepar, operasi multiorgan, J-pouch.

Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Infiltration of Surrounding Organs and Liver Metastasis: Multiorgan Radical Surgical Management

Abstract

Background: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor in the gastrointestinal tract, with the highest incidence in the stomach. The standard therapy for metastatic or unresectable GIST is imatinib mesylate, a tyrosine kinase inhibitor (TKI). However, primary or secondary resistance to imatinib remains a challenge, especially in advanced GIST with organ infiltration and liver metastases. Objective: To report the management of a case of advanced gastric GIST that showed clinical and radiological progression despite maximal imatinib therapy and local control efforts through radical multiorgan surgery. Case Description: A 64-year-old woman presented with hematemesis and melena, an abdominal mass, and symptoms of severe anemia. History revealed a gastric GIST that had been treated with imatinib 400 mg/day for 6 months, followed by 800 mg/day due to disease progression. CT scan showed a large mass in the greater curvature of the stomach with infiltration into the spleen, distal pancreas, transverse colon, and metastasis to the liver segments 2 and 3. Total gastrectomy, distal pancreatectomy, splenectomy, left hemicolectomy, and segmental hepatectomy were performed, accompanied by J-pouch Roux-en-Y esophagojejunostomy reconstruction. Conclusion: Radical surgery in cases of advanced GIST with TKI therapy progression can be considered as an effort for local control, especially in cases with symptoms of active bleeding or organ compression. Management of advanced GIST requires a multidisciplinary approach and advanced systemic therapy planning based on molecular profiles.

Keywords : GIST, imatinib, resistance, liver metastasis, multiorgan surgery, J-pouch

Korespondensi : Risal Wintoko | Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Pendahuluan

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) merupakan jenis tumor mesenkimal paling

sering ditemukan pada saluran pencernaan, yang umumnya berasal dari sel interstitial of Cajal, yakni sel pacemaker yang terletak di

lapisan otot saluran cerna dan mengatur peristaltik.¹ GIST dapat muncul di sepanjang saluran gastro intestinal, tetapi paling sering ditemukan di lambung (60–70%), diikuti oleh usus halus (20–30%), kolon dan rektum (5%), serta lokasi langka seperti esofagus atau peritoneum.² Secara histopatologis, GIST memiliki karakteristik berupa ekspresi imunohistokimia positif terhadap KIT (CD117) pada >95% kasus dan DOG-1 pada sebagian besar lainnya, serta sering menunjukkan mutasi pada gen KIT (sekitar 75–80%) dan PDGFRA (5–10%).^{3,4} Keberadaan mutasi inilah yang menjadi dasar terapi target dengan imatinib mesylate, suatu tyrosine kinase inhibitor (TKI) yang mengubah secara dramatis manajemen GIST metastatic sejak diperkenalkan awal 2000-an.^{5,6}

Meskipun terapi TKI lini pertama seperti imatinib efektif pada sebagian besar pasien, sekitar 10-15% mengalami resistensi primer, dan lebih banyak lagi mengalami resistensi sekunder dalam 2-3 tahun pengobatan, terutama karena mutasi sekunder pada KIT exon 13, 17 atau PDGFRA.⁷ Dalam kasus resistensi atau progresivitas penyakit, opsi terapi meliputi peningkatan dosis imatinib, pergantian TKI (seperti sunitinib atau regorafenib), atau tindakan pembedahan selektif, terutama pada pasien dengan progresivitas local atau komplikasi seperti perdarahan atau obstruksi.^{8,9}

GIST dengan keterlibatan organ sekitar seperti pankreas, limpa, kolon, atau metastasis kehati, merupakan kondisi lanjut yang jarang dapat direseksi secara kuratif. Namun, pada beberapa kasus, terutama jika lesi dominan bersifat lokal dan pasien masih dalam kondisi fungsional baik, pendekatan surgical debulking atau bahkan reseksi radikal multiorgan dapat dipertimbangkan, baik sebagai tindakan kuratif maupun paliatif.^{10,11} Keputusan ini sering kali memerlukan pendekatan multidisiplin yang mencakup ahli bedah digestif, onkologi, radiologi, dan patologi.

Deskripsi kasus

Seorang pasien perempuan berusia 64 tahun datang keinstalasi gawat darurat rumah

sakit sardjito dengan keluhan utama muntah darah dan buang air besar berwarna hitam (melena) sejak dua hari yang lalu. Keluhan ini disertai dengan perasaan lemas, nyeri epigastrium ringan, serta perut yang terasa semakin membesar dalam beberapa minggu terakhir. Tidak ditemukan keluhan demam, ikterus, atau penurunan kesadaran.

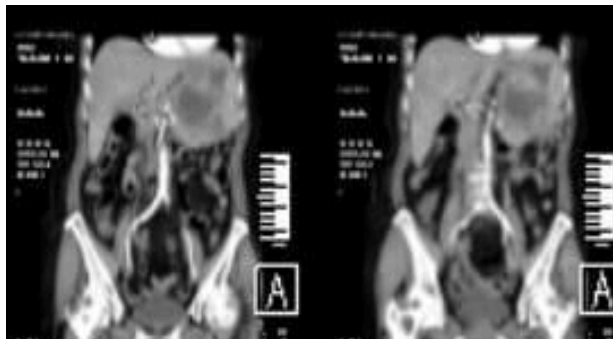
Satu tahun sebelumnya, pasien didiagnosis dengan massa pada gaster, yang ditemukan saat dilakukan evaluasi nyeri perut kronik dan anemia. Pasien kemudian menjalani tindakan laparotomi eksplorasi dengan biopsi pada massa gaster, dan hasil histopatologi mengonfirmasi Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan ekspresi CD117 dan DOG-1 positif.

Pasien kemudian menjalani terapi neoadjuvan dengan imatinib 400 mg/hari. Namun, setelah 6 bulan evaluasi, ditemukan progresivitas massa berdasarkan imaging dan klinis, sehingga dilakukan eskalasi dosis imatinib menjadi 800 mg/hari. Evaluasi ulang setelah 3 bulan tetap menunjukkan progressive disease, dengan penambahan ukuran massa dan dugaan keterlibatan organ sekitar.

Pemeriksaan fisik didapatkan status umum: tampak lemah, sadar compos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 96x/menit, RR 20x/menit, suhu 36,7°C. Pada kepala dan leher: konjungtiva anemis, tidak ikterik. Abdomen: didapatkan massa padat di kuadran kiri atas hingga ke regio umbilikus, tidak bergerak dengan pernapasan, nyeri tekan ringan, ukuran ±10 cm. Tidak ditemukan asites, hepatomegali, atau splenomegali jelas secara klinis. Tanda perdarahan gastrointestinal atas seperti melena ditemukan melalui digital rectal examination.

Pada pemeriksaan Penunjang laboratorium didapatkan hemoglobin: 7,4 g/dL (anemia berat), leukosit dan trombosit dalam batas normal, serta fungsi hepar dan ginjal dalam batas normal. Pada pemeriksaan CT-scan abdomen dengan kontras menunjukkan: Massa eksofitik di curvature mayor gaster ukuran AP 8,3 cm × LL 9,0 cm × CC 9,5 cm, massa mendesak ginjal ke posterior dan mendorong

gaster kearah medio anterior. Terdapat infiltrasi ke lien dan distal pankreas, serta flexura lienalis dari kolon transversum. Ditemukan nodul metastasis di hepar kiri segmen 2 dan 3.



Gambar 1. CT Scan Abdomen



Gambar 2. Gaster, Pankreas dan lien

Tindakan Operatif laparotomi eksplorasi dengan rencana reseksi radikal multi organ, mengingat gejala perdarahan, anemia berat, dan progresivitas lokal. Saat operasi ditemukan: Massa tumor di gaster ukuran $\pm 10 \times 9 \times 9,5$ cm, bersifat padat, infiltratif, dan berwarna kecoklatan dengan sentral nekrosis. Infiltrasike lien (limpa), distal pankreas, colon transversum pada flexura lienalis dan nodul pada segmen 2 dan 3 hati kiri (nodul metastasis) dan tidak ditemukan metastasis peritoneal atau asites. Prosedur bedah yang dilakukan berupa total gastrektomy, distal pankreatektomi dengan spleenektomi, hemikolektomi kiri dan segmental hepatektomi lobus 2 dan 3. Rekonstruksi gastrointestinal dengan esophago jejunostomy menggunakan J-pouch dengan teknik Roux-en-Y dan anastomosis colon transversum ke colon sigmoid.

Pasca operasi pasien dipindahkan keruang perawatan intensif selama 3 hari untuk pemantauan ketat. Diberikan transfusi PRC selama 2 hari pasca operasi, fungsi pencernaan mulai pulih secara bertahap, dengan pemberian cairan per oral dimulai pada hari ke-3. Evaluasi patologi anatomi menunjukkan GIST dengan mitosis $>10/50$ HPF, indeks proliferasi Ki-67 tinggi, dan margin reseksi bebas tumor (R0). Kemudian rencana dilakukan terapi sistemik lanjutan akan direncanakan menggunakan TKI lini kedua (sunitinib).

Diskusi

Gastro intestinal stromal tumor (GIST) merupakan neoplasma mesenkimal saluran cerna yang berasal dari sel interstitial of Cajal. Meskipun sebagian besar GIST bersifat indolen atau pertumbuhannya lambat, sebagian kecil menunjukkan sifat agresif dengan kemampuan untuk mengalami infiltrasi lokal dan metastasis. Lokasi tersering adalah lambung (60–70%), diikuti oleh usus halus (20–30%), dan sisanya pada kolon, rektum, atau lokasi langka lainnya.^{12,13}

Sejak diperkenalkannya imatinib mesylate sebagai terapi target pada awal 2000-an, manajemen GIST mengalami perubahan besar, terutama untuk penyakit local lanjut atau metastasis. Imatinib bekerja sebagai tyrosine kinase inhibitor (TKI) yang menghambat mutasi aktif KIT dan PDGFRA dua gen yang paling sering mengalami aktivasi pada GIST.^{14,15} Dosis standar imatinib adalah 400 mg/hari, namun pada pasien dengan mutasi KIT exon 9, dosis 800 mg/hari menunjukkan respons yang lebih baik.¹⁶

Resistensi terhadap imatinib dibagi menjadi dua yaitu resistensi primer, yaitu progresivitas dalam 6 bulan awal terapi (terjadi pada 10–15% pasien) dan resistensi sekunder, biasanya terjadi setelah periode respons awal dan disebabkan oleh mutasi sekunder tambahan pada KIT exon 13, 17 atau mutasi PDGFRA D842V.^{17,18} Pada kasus ini, pasien mengalami progresivitas penyakit meskipun

telah mendapatkan imatinib 400 mg/hari selama 6 bulan, yang selanjutnya dilanjutkan dengan eskalasi dosis ke 800 mg/hari, tetapi tetap menunjukkan resistensi, mengindikasikan kegagalan terapi lini pertama.

Pasien datang dengan gejala hematemesis dan melenas, yang merupakan komplikasi umum pada GIST gaster karena pertumbuhan tumor yang menekan dan merusak mukosa lambung.¹⁹ Adanya massa abdomen besar serta anemia berat juga menandakan beban tumor yang signifikan. CT scan menunjukkan tumor eksofitik besar dengan infiltrasi ke limpa, pankreas distal, dan kolon transversum, serta adanya nodul metastasis hepar, menandakan stadium lanjut (unresectable or metastatic GIST). Meski secara umum reseksi kuratif sulit dilakukan pada GIST metastasis, surgical debulking atau reseksi agresif masih dapat dipertimbangkan dalam kondisi tertentu, seperti: Gejala perdarahan yang sulit dikontrol, obstruksi saluran cerna, perkembangan lokal yang cepat pada lesi dominan tunggal dan tujuan paliatif untuk meningkatkan kualitas hidup.^{20,21}

Manajemen operatif pasien ini menjalani reseksi radikal multiorgan, mencakup: total gastrektomi, distal pankreatektomi end block dengan spleenektomi, hemikolektomi kiri dan hepatektomi kiri. Rekonstruksi dilakukan dengan esophagojejunostomy menggunakan J-pouch dan teknik Roux-en-Y, yang bertujuan menyediakan reservoir fungsional dan mengurangi risiko refluk sempe duodenum atau dumping syndrome.²² Teknik ini telah terbukti memberikan fungsi pencernaan lebih baik pasca-gastrektomi total dibandingkan anastomosis langsung. Meskipun tindakan ini bersifat invasif, reseksi multiorgan pada GIST telah dilaporkan dalam beberapa studi sebagai tindakan yang aman dan memberikan kontrol lokal, terutama jika margin reseksi negatif (R0) dapat dicapai.^{23,24}

Hasil histopatologi menunjukkan GIST berisiko tinggi (mitosis tinggi, ukuran besar, dan metastasis hepar), sehingga pasien termasuk dalam kategori very high-risk menurut NIH/Fletcher dan Miettinen criteria.²⁵ Terapi

pasca operasi yang disarankan adalah: sunitinib sebagai TKI lini kedua, karena pasien telah mengalami progresivitas pada imatinib dosis tinggi atau regorafenib atau ripretinib dapat dipertimbangkan pada kegagalan lini kedua.^{26,27}

Pemantauan jangka panjang dilakukan dengan CT-scan tiap 3–6 bulan, serta evaluasi laboratorium dan fungsional pasien. Prognosis GIST sangat tergantung pada lokasi, ukuran tumor, indeks mitosis, serta status mutasi genetik. GIST gaster umumnya memiliki prognosis lebih baik daripada usus halus, tetapi pada kasus dengan infiltrasi organ, ukuran >10 cm, dan mitosis >10/50 HPF, prognosinya buruk.²⁸ Namun, kombinasi antara reseksi agresif dan terapi target lini kedua tetap memberikan peluang memperpanjang survival dan kualitas hidup.

Simpulan

Kasus ini menunjukkan pentingnya evaluasi klinis menyeluruh dan keterlibatan tim multidisiplin dalam menangani GIST lanjut yang resisten terhadap imatinib. Tindakan pembedahan radikal multiorgan tetap menjadi pilihan yang valid dalam kondisi terpilih, terutama untuk mengatasi komplikasi lokal seperti perdarahan dan memberikan kesempatan untuk terapi sistemik lanjutan. Strategi personalisasi terapi berdasarkan profil genetik dan respons klinis tetap menjadi kunci keberhasilan manajemen jangka panjang GIST.

Daftar pustaka

1. Hirota S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577–80.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70–83.
3. Corless CL, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5357–64.
4. Rubin BP, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2001;61(22):8118–21.

5. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472–80.
6. Joensuu H, et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: analysis of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(3):244–50.
7. Heinrich MC, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in GIST. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4764–74.
8. Casali PG, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1021–31.
9. Bauer S, et al. Surgical interventions after TKI therapy in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):272–8.
10. Mussi C, et al. Surgery for metastatic GIST after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):476–83.
11. Fairweather M, et al. Surgical management of advanced and metastatic GIST. *J Surg Oncol*. 2015;111(7):808–14.
12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466–78.
13. Demetri GD, et al. NCCN Guidelines Version 1.2025: Soft Tissue Sarcoma. <https://www.nccn.org>
14. Corless CL, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and response to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5357–64.
15. Joensuu H, et al. Adjuvant imatinib for high-risk GIST: long-term results. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):922–8.
16. Heinrich MC, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with GIST. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4342–49.
17. Blay JY, et al. Consensus approach to the management of advanced GIST. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1651–59.
18. Serrano C, George S. GIST: Molecular insights and therapeutic options. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(9):494–504.
19. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of GIST in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(3):683–9.
20. Mussi C, et al. Surgery for metastatic GIST after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):476–83.
21. Bauer S, et al. Surgical interventions after TKI therapy in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):272–8.
22. Lee JH, et al. Functional results of J-pouch reconstruction after total gastrectomy. *J Gastric Cancer*. 2013;13(4):248–56.
23. Wilkinson MJ, Fitzgerald JE. Resection of multivisceral GIST: a systematic review. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:761098.
24. Rutkowski P, et al. Surgery guided by CT and PET for GIST after imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(1):65–75.
25. Fletcher CDM, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459–65.
26. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of sunitinib in GIST after imatinib failure. *Lancet*. 2006;368(9544):1329–38.
27. George S, et al. Regorafenib in patients with advanced GIST after failure of imatinib and sunitinib. *Lancet*. 2013;381(9863):295–302.
28. Miettinen M, et al. Tumor size, mitotic activity, and site predict prognosis of GIST. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(1):52–68.