



## Gastrointestinal Stromal Tümörler

Cemalettin AYDIN, Cüneyt KAYAALP

İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya

### TANIM ve ETİYOLOJİ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen, özgün histolojik özellikleri olan, mezenkimal tümörlerdir.

Normalde barsak duvarında gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen interstisyel Cajal hücreleri bulunur. Bu hücreler yetişkin barsağında myenterik plexusun içinde ve etrafında bulunur. GİST'lerin Cajal hücrelerinin öncüllerinden (prekürsörlerinden) kaynaklanan mezenkimal tümörler olduğu düşünülmektedir (1). Cajal hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen C-kit gen proteini bulunur. GİST'lerin patogenezinde C-kit proto-onkogenindeki mutasyon yer almaktadır. Otonom olarak C-kit reseptör aktivasyonu sonrasında internal tyrosine kinaz aktive olur. Sonuç olarak hücre büyü-

mesi uyarılır ve/veya apoptozis inhibe olur. Onkogenik C-kit gen mutasyonları en sık ekson 11 ve daha az olarak da ekson 9'da olmaktadır. Bazı GİST'lerde C-kit mutasyonu yerine başka bir tirozin kinaz protoonkogeni olan PGFRa (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha) geninde mutasyon tespit edilir. Bazı GİST'lerde ise hiç mutasyon tespit edilememektedir (*wild tip*) (2-4). C-kit'in immun işaretleyeni (marker) CD117'dir. GİST'leri tanımlayan önemli özelliklerden birisi bu tümörlerin tamamına yakınında CD117 (C-kit proteini) ekspresyonunun görülüyor olmasıdır. Ailevi GİST olguları bildirilmiştir. Nörofibromatozis Tip I ile ilişkili olabilen GİST'lerin beraberlerinde kutanöz hiperpigmentasyon ile myenterik plexus hiperplazisi bildirilmiştir. Bu hastalarda çoğunlukla ekson 11 mutasyonu görülür (5, 6). Ailevi GİST'lerde genellikle tümör sayısı çok sayıdadır (multiple) (7).

### Tarihçe

Geçmişte, primer olarak düz kas hücrelerden oluşan tümörler benign ise leiomyom, malign ise leiomyosarkom olarak isimlendiriliyorlardı. İmmunhistokimya ve elektron mikroskopik incelemeler sonrasında bu patolojiler özellikle 1990'lı yıllardan sonra gastrointestinal stromal tümörler (GİST) adı altında toplanmıştır (8). Gastrointestinal kanal mezenkimal tümörlerinin çoğunun GİST kategorisinde olduğu ve C-kit eksprese etmeyenlerin ise gerçek leiomyom ya da leiomyosarkom olduğu düşünülmüştür (9-11).

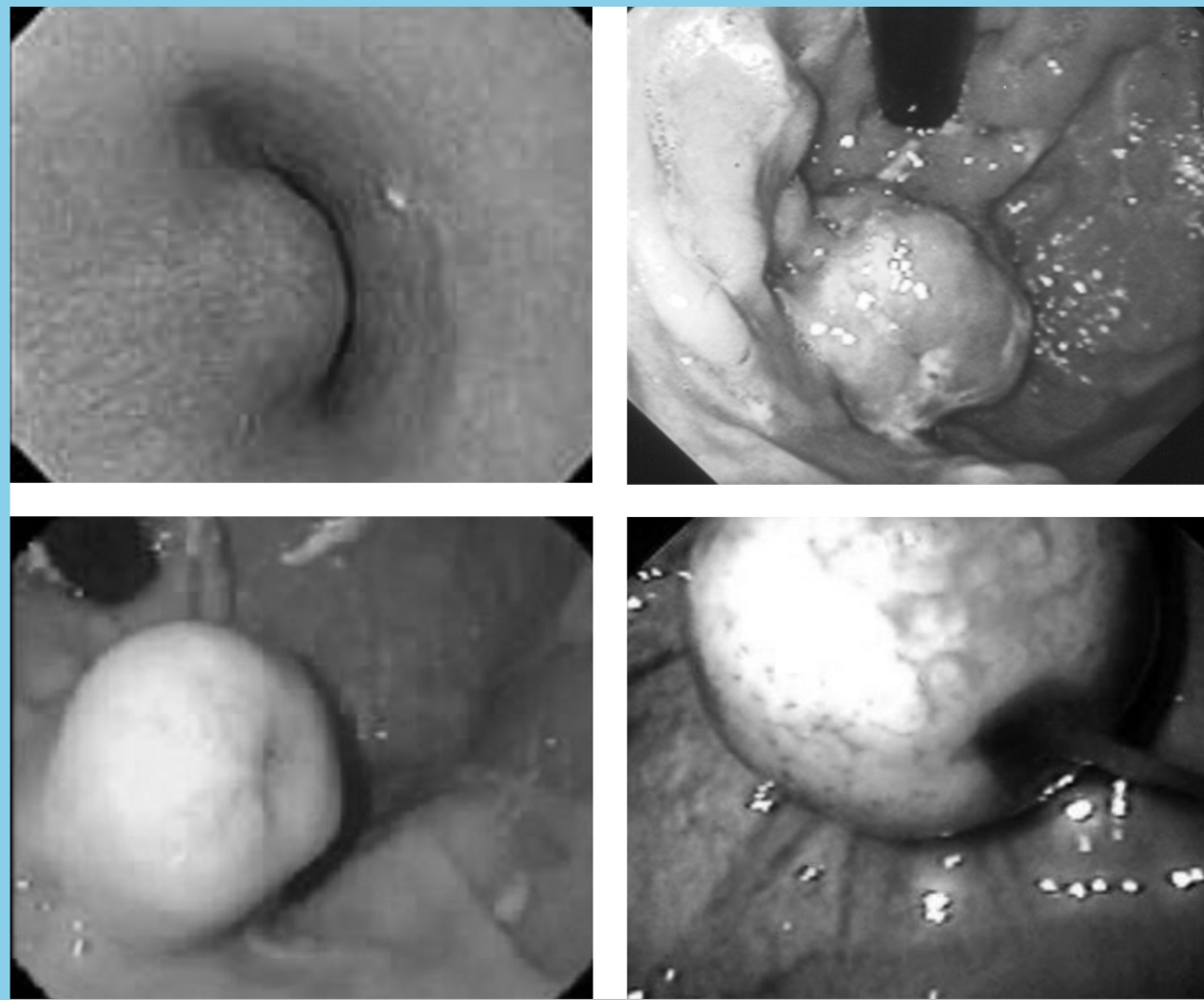
### Epidemiyoloji

GİST'ler, gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan mezenkimal tümörleridir. Toplumdaki sıklığı kesin olarak bilinmemek-

le birlikte her yıl, milyon nüfus başına ortalama 10 kişide hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıklığının arttığı öne sürülmekle birlikte sayının artmasında tanı yöntemindeki değişikliklerin önemi olabilir. Elli yaş üstü otopsislerde milimetrik düzeydeki (<1 cm) GİST'ler %22,5 oranında tespit edilmiştir (12). Dolayısı ile her GİST'in büyük kitleler haline hızla geldiği kabul edilebilir. Her yaşta görülse de gençlerde ve çocuklarda çok nadirdir. GİST'ler genellikle 40-80 yaşları arasında gözlenirken en sık 60'lı yaşlarda tespit edilirler (13).

### Yerleşim

Gastrointestinal sistemin her yerinde olabilirler ama en sık mide (%50) daha sonra da ince barsaklarda (%25) görülürler. Kolorektal (%10), omentum/mezenter (%7), özofagus (%5)

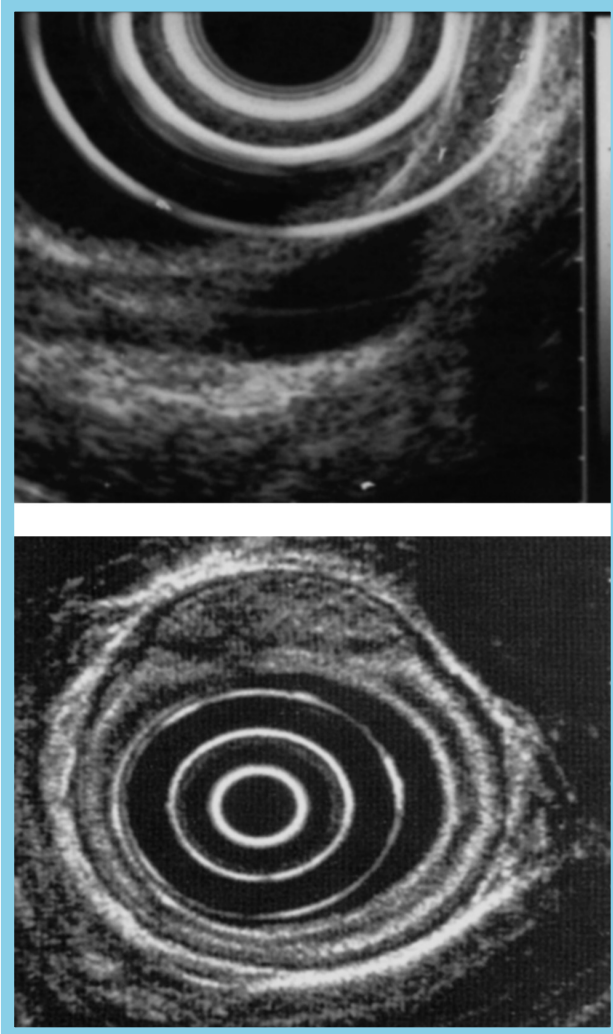


**Resim 1.** Midedeki gastrointestinal stromal tümör görüntüleri (düzenli ve düzensiz yapıdaki tümörler) (Resimler Novartis firmasının izni ile alınmıştır)

ve nadiren gastrointestinal sistem ile bağlantısız olarak retroperitonda veya abdomende ortaya çıkabilirler (%3) (13, 14). Omental ve mezenterik primer stromal tümörler, GİST'lerin tipik immunhistokimyasal özelliklerini gösterirler. Bu lokalizasyonda Cajal hücreleri olmadığından gastrointestinal sistemin dışında görülmesi garip karşılanabilir. Bu durum GİST'lerin multipotent mezenkimal kök hücrelerinden (Cajal hücrelerinin öncüllerinden) gelişmiş olabileceği ile açıklanmaktadır. Çünkü mezotelin hemen altında ve omentumda CD117 pozitif hücreler bulunmaktadır (15).

## KLİNİK BULGULAR ve TANI

İki cm ve daha küçük GİST'ler genellikle asemptomatiktir ve başka bir sebep yüzünden yapılan cerrahi, radyoloji veya endoskopi esnasında tesadüfen tespit edilirler. Semptomatik



**Resim 2.** Midedeki gastrointestinal stromal tümörlerin endosonografik bulguları (düzenli ve düzensiz yapıdaki tümörler) (Resimler Novartis firmasının izni ile alınmıştır)

olanlar yerleşim yerlerine göre ama GİST'e özgün olmayan şikayetlere neden olurlar (karın ağrısı, gastrointestinal kanama, anemi, karında kitle, dispeptik yakınmalar, disfaji) (16, 17). Bazen acil abdominal şikayetlerle (karın içi kanama, masif gastrointestinal kanama, perforasyon veya obstrüksiyon) ile bulgu verebilir. Karında büyük kitleler haline gelmelerine karşın intestinal obstrüksiyon bulguları nispeten daha az görülür. GİST şüphesinde ilk önce hikaye ve fizik muayene değerlendirilmesi yapılmalı, sonra kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme çekilmelidir. Akciğere nadiren yayılım gösterdiklerinden rutin toraks tomografisi gerekli değildir ve akciğer grafisi genellikle yeterlidir (13). Baryumlu grafi, endoskopi ve endosonografi bazı olgularda faydalıdır. Endoskopi esnasında tesadüfen küçük bir submukozal lezyon tespit edilse dahi ekstraluminal büyüme olup olmadığı ve tümörün boyutunun ne kadar olduğunu anlamak için bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Hiçbir radyolojik veya endoskopik tetkik yöntemi GİST tanısını koymak için yeterli değildir. Kesin GİST tanısı için biyopsi materyali şarttır, ancak cerrahi olarak çıkartılabilir kitlelerden ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmez. Çünkü tümörün kapsül bütünlüğünün bozulması ve tümör hücrelerinin ekilme riski vardır. Preoperatif biyopsi ancak cerrahi olarak çıkartılmayacak veya riskli bir cerrahi olacağı düşünülen GİST şüpheli olgularda neoadjuvan tedavi için gereklidir. GİST'lerin histolojik malignite kriterlerinin en önemlilerinden biri olan mitoz, ince iğne biyopsisi ile alınan sitolojik preparatlarda genelde göze çarpan bir bulgu değildir. Bu nedenle sitolojide mitozdan prognostik bir kriter olarak yararlanmak mümkün değildir (18). Nadiren GİST'ler bir sendromun parçası olarak ta karşımıza çıkabilir (Carney triadı: midede GİST, paraganglioma ve pulmoner kondroma) (13).

## PATOLOJİ ve AYIRICI TANI

### Makroskobik ve Mikroskobik Patoloji

Boyutları birkaç milimetre ile 35 cm arasında değişir ama ortalama boy genellikle 5 cm'dir. Tümör genellikle gastrointestinal duvardadır ve sıklıkla serozal yüzden abdominal kaviteye doğru büyür. Bazen lümen içine polipoid kitle şeklinde büyüyebilir. Genellikle mukoza bütünlüğü tamdır ancak gastrointestinal sistem kanaması olanlarda mukozal ülserasyon sıktır. Çok nadiren her iki yöne (serozaya ve lümen içine)



doğru büyüme olur ve bu kum saati izlenimini verir (7, 19). Birden fazla (multisentrik) olanlarda ailevi GİST düşünülmemlidir. Dış yüzü gri-beyaz renkli olan tümörün kesitleri düzgün yüzeylidir. Tümör, genellikle iyi sınırlıdır. Özellikle büyük çaplı tümörlerde, santral bölgede nekroz, kanama veya kistik dejenerasyon sıklıkla (19). GİST'lerde, birçok hücre tipi (iğsi, epiteloid vb.) ve birçok farklı histolojik büyüme şekli (fasiküle, miksoid, yaygın vb.) görülebilir (13, 20).

### İmmünohistokimya

GİST'ler tanıda kolaylığı sağlayacak immünohistokimyasal boyanma özellikleri gösterirler. GİST'lerde C-kit (CD117) %95, CD34 %60-70 ve düz kas aktini %30-40 oranında pozitifdir. Diğer mezenkimal tümörlerde olduğu gibi, GİST'ler vimentin pozitifler ancak, vimentin özgün olmadığı için genellikle tanıda kullanılmaz. GİST'ler genellikle S-100 proteini, desmin ve keratin negatifdir (S-100 %5, desmin ve keratin %1-2 oranında pozitifdir). Bunlar dışında birçok immünohistokimyasal işaretleyiciler GİST'lerin tanı, ayırıcı tanı ve prognoz tayininde halen araştırılmaktadır (2, 7, 19, 21).

### Patolojik Ayırıcı Tanı

Her GİST C-kit pozitif değildir (%5'inde C-kit negatifdir). Bu durumda diğer işaretleyiciler ve morfolojik özellikler ile GİST tanısı koyulur. C-kit ile pozitif boyanan her tümör de GİST değildir. Yine diğer işaretleyiciler ve morfolojik özellikler ile tanı desteklenmelidir. Gastrointestinal sistemin mezenkimal tümörlerinin hepsi stromal tümör değildir. GİST'lerle ayırıcı tanı grubuna giren diğer mezenkimal tümörler, inflamatuvar fibroid polip, intra-abdominal fibromatozis, inflamatuvar myofibroblastik tümör, soliter fibröz tümör, schwannoma, leiomyom, leiomyosarkom, dediferansiye retroperitoneal liposarkom, malign melanom ve anjiosarkomdur (19).

*Inflamatuvar fibroid polip*, iyi huylu bir lezyondur. Histolojik olarak tanı koymada en önemli kriter, eozinofillerle beraber görülen çok sayıda vasküler yapıdır. Lezyonların çoğunun CD34 ve düz kas aktini pozitif olması nedeniyle, GİST'ler ile ayırıcı tanıda zorluk yaşanır. Tümörün stromal komponenti C-kit ile pozitif boyanmamasına rağmen, içerdiği mast hücreleri pozitif boyanacağından, tanı koyarken dikkatli olunmalı ve GİST'lerle karıştırmamalıdır (22).

*Intraabdominal fibromatozis (desmoid tümör)*, C-kit pozitif, CD34 negatif, düz kas aktini pozitif, desmin pozitif ve S100 negatif bir tümördür.

*Inflamatuvar myofibroblastik tümörler*, genellikle çocuklarda ve gençlerde görülür. İmmünohistokimyasal olarak, desmin ve aktin pozitifken, C-kit ve CD34 negatiftir (22).

*Leiomyom ve leiomyosarkom*, desmin ve düz kas aktini pozitif boyanırken, C-kit ve CD34 negatif boyanır (23).

*Schwannoma*, S-100 ile kuvvetli bir şekilde boyanma gösterirken, C-kit ile boyanma göstermezler. Bazı schwannoma'larda fokal CD34 pozitifliği görülür. Bu lezyonları stromal tümörlerden ayırmak önemlidir, çünkü schwannoma'lar iyi huylu tümörlerdir (24).

*Soliter fibröz tümör*, iğsi hücreli bir tümördür. Periton boşluğunda yerleşirler ve barsağa yapışırlar. CD34 ile pozitif boyanma gösterdiklerinden, GİST'ler ile ayırıcı tanıya girerler, fakat C-kit ile boyanma göstermezler (19).

*Metastatik melanom ve anjiosarkom*, gastrointestinal sistemin C-kit pozitif tümörü olduğu halde GİST olmayan tümörleridir. Bu tümörlerin kendilerine özgü histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ayırıcı tanıda yardımcı olur (23).

*Dediferansiye retroperitoneal liposarkom*, barsak duvarına yapışık olabilir ve GİST'leri taklit edebilir. Daha çok ekstramural kitle oluşturdıkları için ve lipomatöz bir komponente sahip oldukları için, GİST'lerden ayırımı yapılabilir (19).

### Metastaz

Karaciğer metastazı ve /veya peritoneal yayılım malignite göstergesidir. Lenf nodu metastazı, akciğer metastazı ve abdomen dışı yayılım çok nadirdir.

## PEDİATRİK GİST'LER

GİST'ler yenidoğanda dahi tariflenmiştir ama 30 yaşından küçüklerde çok nadirdir. Erişkinlerden bazı farklılıklar gösterir.

**Tablo 1.** GİST'de mitotik oran ve tümör boyutuna göre nüks nedenleri

Risk	Tümör çapı	Mitotik oran
Çok az	<2 cm	<5/50 BBA
Az	2-5 cm	<5/50 BBA
Orta	<5 cm	6-10/50 BBA
	5-10 cm	<5/50 BBA
Yüksek	5-10 cm	5-10/50 BBA
	>10 cm	Herhangi bir mitotik oran
	Herhangi bir boyut	>10/50 BBA

Genellikle kızlarda daha sıktır, mide dışında yerleşim azdır ve lenf nodu metastazı daha sıktır. Karaciğer ve peritonda nöksler erişkinlerdeki gibi sıktır. C-kit pozitifliği tamamına yakınında vardır ve genellikle herhangi bir ekson mutasyonu göstermezler (*wild tip*). Ancak erişkin wild tiplerden farklı davranırlar. Yavaş bir büyüme seyri gösterirler ve metastaz gelişmiş olanlarda dahi erişkinlere göre daha iyi yaşam süresi gözlenir. İlaç tedavisine olan cevaplar konusunda çok az çalışma vardır. Ön planda olan semptom, gizli GİS kanaması sonucu gelişen anemiye bağlı halsizlik ve baylımadır. Rezeksiyon sonrası mide-duodenum güdüğünde nöks pediatrik GİST'lerde sık görülür ve postoperatif endoskopik olarak duodenal güdük kontrolü yapmak gereklidir (7).

### Prognostik Özellikler

Teorik olarak tüm GİST'lerin malignite potansiyeli olduğu kabul edilir. Bu nedenle benign veya malign ayrımı yerine çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk tanımlamalarının kullanılması daha doğrudur. Ancak 2 cm'den küçük GİST'lerin genellikle benign seyirli olduğu kabul edilebilir. Riski belirlemede kullanılan en önemli özellikler tümör çapı (cm olarak maksimum tümör çapı) ve mitotik orandır (mitoz sayısı/50 Büyük Büyütme Alanında). Fletcher ve arkadaşları 2002'de, tümör çapı ve mitoz sayısını kullanarak GİST'leri dört gruba ayırmışlardır (Tablo 1) (20). Ayrıca Miettinen ve Lasota'nın 1055 mide, 629 ince barsak, 144 duodenum ve 111 kolorektal GİST'i içeren analizlerinde, tümör yerleşim yerinin de prognostik rolü olduğu ve barsak GİST'lerinin aynı boyut ve mitoz sayısındaki mide GİST'lerinden daha kötü seyrettiği ortaya koyulmuştur (Tablo 2) (7). Nüks riskini arttıran diğer iki faktör de metastaz varlığı ve tümörün perfore olmasıdır (7, 25).

Bugüne kadar rapor edilmiş apendiks yerleşimli tüm GİST'ler insidental olarak bulunmuş, küçük boyutlu ve iyi huylu tümörlerdir. Primer omentum, mezenter ve retroperitoneal yerleşimli GİST'lerin seyirleri az sayıdaki olgu nedeniyle net değildir ancak omentum yerleşimli GİST'lerin prognozu, mezenter yerleşimlilere göre daha iyidir (19).

### TEDAVİ

GİST'lerde tedavi hastanın ve tümörün özelliklerine göre farklılık gösterir.

#### Cerrahi Tedavi

Tüm GİST'lerde (özellikle 2 cm'in üstündekilerde) cerrahi rezeksiyon öncelikli olarak düşünülmelidir. Birkaç milimetrelilik küçük GİST'lerde endoskopik takip düşünülebilir. Küçük mide GİST'lerinin endoskopik olarak rezeksiyonu tanımlanmıştır, ancak pozitif rezeksiyon sınırı, tümör yayılımı ve mide perforasyonu riskleri nedeniyle henüz fazla tercih edilmemektedir (26). İlaç tedavisindeki ilerlemelere karşın, cerrahi rezeksiyon her zaman GİST tedavisinin en önemli elemanıdır ve total rezeksiyon halen en başarılı olan tedavi yöntemidir. Yaygın metastazlar (I) veya lokal ilerleme (II) nedeniyle total eksizyon yapılamayacak olan hastalar ile genel durumu cerrahiye uygun olmayan hastalar (III) ve hasta açısından morbidite ve mortalitesi yüksek cerrahi işlemler gerekiyorsa (IV) cerrahi yerine öncelikle ilaç tedavisi tercih edilmelidir. Cerrahide üç amaç vardır; negatif cerrahi sınırlar, tümörün rüptüre olmaması ve artık tümör bırakılmadan yapılacak tam rezeksiyon (27-30). GİST'ler büyük boyutlara ulaşmalarına karşın fazla infiltratif olmadıkları için, patolojik olarak bu tümörlerde negatif cerrahi sınır elde edilmesi zor değildir. Bu yüzden

**Tablo 2.** GİST'de mitotik oran, tümör boyutu ve yerleşim yerine göre nöks nedenleri

MİTOTİK ORAN	Boyut (cm)	Organlar			
		Mide	Duodenum	Jejunum/ileum	Kolorektal
50 büyük büyütme altında 5 ve altında	≤ 2 cm	Yok (0%)	Yok (0%)	Yok (0%)	Yok (0%)
	> 2 cm ≤ 5 cm	Çok az (%1,9)	Az (%4,3)	Az (%8,3)	Az (%8,5)
	> 5 cm ≤ 10 cm	Az (%3,6)	Orta (%24)	Yetersiz bilgi	Yetersiz bilgi
	> 10 cm	Orta (%10)	Yüksek (%52)	Yüksek (%34)	Yüksek (%57)
50 büyük büyütme altında 5'den fazla	≤ 2 cm	Yok*	Yüksek*	Yetersiz bilgi	Yüksek (%54)
	> 2 cm ≤ 5 cm	Orta (%16)	Yüksek (%73)	Yüksek (%50)	Yüksek (%52)
	> 5 cm ≤ 10 cm	Yüksek (%55)	Yüksek (%85)	Yetersiz bilgi	Yetersiz bilgi
	> 10 cm	Yüksek (%86)	Yüksek (%90)	Yüksek (%86)	Yüksek (%71)

\* Az sayıda olgu var

temiz cerrahi sınırların sağlanabileceği genişlikte rezeksiyonlar örneğin midede kısmi rezeksiyon ya da barsakta segmental rezeksiyon tedavi için yeterlidir. Nadiren de olsa cerrahi sınırlarda mikroskopik devam eden tümör varlığı görülebilir. Bu durumda tekrar rezeksiyon, yalnızca takip veya ilaç tedavisi seçeneklerinin hangisinin doğru olduğu henüz net değildir. Rezeksiyon sırasındaki ya da öncesindeki tümör rüptürü, kötü prognoz lehine bir bulgudur. Bu nedenle cerrahi esnasında kapsül bütünlüğünün bozulmamasına özellikle dikkat etmek gerekir. İntestinal adenokarsinomun aksine GİST'ler çok nadir olarak lenf nodlarına metastaz yaptıkları için lenfadenektomiye genel olarak gerek yoktur (27-30). Sayılan cerrahi prensiplere laparoskopik olarak ulaşmak mümkün olduğu için son zamanlarda GİST'ler için laparoskopik rezeksiyonlar yaygınlaşmaktadır. Laparoskopi ile açık cerrahidekine benzer, hatta daha iyi uzun dönem sonuçlar bildirilmektedir. Laparoskopik rezeksiyon mide GİST'leri için yaygınlaşsa da diğer organ GİST'leri ile ilgili fazla çalışma yoktur (7, 31, 32).

Tümör total olarak çıkarıldığı ve mikroskopik olarak cerrahi sınırlarda tümör görülmediği halde özellikle yüksek riskli tümörlerde nüks görülebilmektedir. Bu nedenle gündeme gelen yüksek riskli hastalarda ameliyat sonrası adjuvan ilaç tedavisi ile ilgili devam eden dört prospektif geniş çalışma vardır. Yüksek riskli hastalarda küratif cerrahi sonrası adjuvan tedavinin faydalı veya faydasız olduğunu söylemek şu an için erkendir (27-30).

Nüks sıklıkla peritonda, karaciğerde veya her ikisinde birden ortaya çıkar. Soliter nükslerden çok yaygın metastazlar daha sık görülür ve bu metastazların hepsi radyolojik yöntemlerle ortaya koyulamayabilir. Ek organ rezeksiyonları ikinci ameliyatlarda daha sık gerekli olur. Çünkü ilk ameliyatın tersine ikincil ameliyatlarda yapışıklıklar ve invazyonlar daha fazladır.

Periton boşluğundaki izole GİST rekürrensleri için cerrahi rezeksiyon kullanılabilir. Ne yazık ki periton hastalığı olan hastalarda, tüm tümörler rezeke edilmiş olsa da, nüks çok sıktır. Yaygın peritoneal tutulumu olanlarda omentektomi ile birlikte peritonektomi ve intraperitoneal kemoterapide peritonda tümörü olan hastalarda kullanılabilir (33).

Karaciğer metastazı olan kişilerde teknik olarak mümkün ise rezeksiyon yapılabilir. Ancak bu hastalarda karaciğerdeki çok sayıda metastaz nedeniyle veya peritondaki yaygın tutulumlar nedeniyle cerrahi çoğu zaman uygulanamaz (33). Bu tümörler vasküler yönden zengin oldukları için, hepatik arter embolizasyonu veya kemoembolizasyon düşünülebilir. Yine

radyo frekans ablasyon (RFA) tekniği rezeke edilemeyen tümörlerde kullanılabilir.

### İmatinib Mesilat

İmatinib'in keşfi cerrahiye uygun olmayan GİST hastalarının prognozlarını dramatik olarak değiştirmiştir. İmatinib GİST'lerde C-kit reseptörü tirozin kinazın özgün inhibitörüdür. Pratik uygulamaya giren ilk moleküler hedefli ilaçtır. Cerrahi olarak çıkartılamayacak durumda olan nüks, metastatik veya hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olmadığı durumlar ile yüksek riskli ameliyat gerektiren olgularda imatinib mesilat ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir. Tedavi öncesinde eğer patolojik tanı yoksa biyopsi şarttır. Tedavinin takibi için yine tedavi öncesi bilgisayarlı tomografi ve/veya pozitron emisyon tomografisi çekirilmelidir. Günümüzde genellikle önerilen 400 mg/gün ile tedaviye başlamak ve sonrasında tedaviye cevabı gözlemektir. Etkinlik için ilacın uzun süreli kullanımının devam etmesi gereklidir (en az 3 ay). Uzun süreli tedaviler sonrasında tedaviye cevap oranları %66 civarındadır. İlaç tedavisi sonrasında tümör gelişimi durabilir, gerileyebilir veya tümör tamamen ortada kalkabilir (%5 olguda tam kür). Tümörün sabit kaldığı veya ilerlemesinin çok yavaşladığı olgularda ilaç tedavisine uzun süreli devam edilmelidir (7). İmatinib mesilat oral olarak iyi tolere edilen ve yarılanma ömrü 16 saat olduğu için günde tek doz kullanılabilme avantajı olan bir ilaçtır (34).

Gerileyen tümörlerde cerrahi tedavi için hasta tekrar değerlendirilmelidir. Ciddi bir morbidite ve mortalite riski olan ameliyatlarda neoadjuvan tedavi ile daha az riskli cerrahi işlemler ilaç tedavisi sonrasında mümkün olabilir (35). Tartışmalı konulardan birisi de ilaç tedavisine cevap veren tümörlerde cerrahi tedavinin ne zaman planlanması gerektiğidir. Genellikle ilaç tedavisine direnç iki yıl sonunda ortaya çıktığından iki yıldan önce cerrahi planı yapılmalıdır. Çoğu araştırmacı 6-12 ay sonra cerrahinin planlanmasını doğru bulmaktadır. Çünkü ilacın maksimum etki süresi içerisinde olan ancak tümörün ilerleme göstermediği dönemde ameliyat yapılması akılcı bulunmaktadır. Tümörün hızla progresyon göstermeye başladığı hastalarda cerrahi çok nadiren başarılı olmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda cerrahi sonrası ilaç tedavisine devam edilmelidir. İmatinib preoperatif ameliyat gününe kadar verilebilir ve postoperatif oral başlanınca tekrar alınabilir. Yeni çıkan diğer bir ilaç sunitinib ise preoperatif 5-7 gün önceden kesilmesi ve postoperatif 2 hafta sonra başlanmalıdır (7, 36, 37).

Altı aylık tedavi sonrası tedaviye hiç cevap vermeden ilerleme gösteren tümörlerde ilaca karşı direnç olduğu düşünülür. Ekson 11 mutasyonu gösterenler ilaç tedavisine iyi cevap verirler. Ekson 9 mutasyonu olanlar ve diğerleri ise ilaç tedavisine daha az cevap verirler. Hiçbir eksonda mutasyon olmayanlar ise wild tip olarak adlandırılır ve ilaç tedavisine en az cevap veren gruptur. İlk tedavi şemasına dirençli olgularda ilaç dozu 800 mg'a çıkarılmalıdır. Ekson 9 mutasyonlu olgular günde 800 mg'a daha iyi cevap verirler. Ekson mutasyonuna bakmaksızın direkt olarak 800 mg ile başlanan olgularda yan etkiler nedeniyle doz azaltma ihtiyacı daha fazladır. Bu nedenle günümüzde öncelikle ilacın 400 mg olarak başlanması takip sonuçlarına göre dozun artırılması tercih edilmektedir (7, 27-30). Yüksek doz (800 mg/gün) imatinib'e cevap vermeyen hastalarda sunitinib'e geçmek gereklidir. Sunitinib maleat, imatinib gibi tümörü tamamen ortadan kaldırmaya dahi yaşam süresinde uzamaya neden olmaktadır. Sunitinib ikinci sıra ilaç olarak ilerlemiş GİST'lerde artık kabul edilmiştir. İlk sıra ilaç olarak da pediatrik hastalarda ve kombine kullanımlarda tercih edilmektedir. Bugüne kadar bu iki ilaç dışında başka ilacın GİST'lerde etkinliği henüz gösterilememiştir. Kombine tedaviden de tedaviye cevap alınamıyorsa ilaçlar kesilmeli ve konservatif yöntemlerle en iyi destek tedavisi (en iyi palyasyon) sağlanmalıdır. Bazıları ilaç tedavisinin bu durumlarda kesilmesinin hızlı progresyona neden olacağını düşünerek devam ettirilmesini önermektedir. İlaç tedavisinden fayda görmüyorsa bu hastalarda cerrahinin de faydası olmamaktadır ve yaşam süresi bu durumlarda ortalama 6 ay kadar olmaktadır (7, 27-30).

### Radyolojik Takip

Tedavi sonrası takipler 3-6 ay aralıklarla oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile yapılmalıdır. Rezeksiyon sonrası nüksler genellikle ilk yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (25). Takipte yeni ortaya çıkan kitleler ve ilaç tedavisine verilen cevap izlenir. Ameliyat sonrasında veya ilaç tedavisi başlamadan önce daha sonraki kontrol filmleri ile karşılaştırmak için temel filmler çekilmelidir. Tedavinin radyolojik takibinde yalnızca tümör boyutu değerlendirilmemelidir. Çünkü nüks veya progresyon geliştiğinde kitle boyutlarında büyüme olmadan kitle içinde ayrı bir lezyon ortaya çıkabilir. Yine tedavinin erken dönemlerinde kitlede küçülme olmayabilir, hatta miksoid dejenerasyon ve tümör içi hemorajiler nedeniyle tümör hacmi büyüyebilir. Burada tümörün bilgisayarlı tomog-

rafideki dansitesindeki değişiklikler önemlidir. Ayrıca PET takipte yardımcıdır. Anatomik değerlendirmede tomografi etkinken fonksiyonel değerlendirmede PET daha iyidir. PET'in tomografiye göre bazı avantajları vardır; 1. Tomografide görülmeyen tümörleri ortaya koyabilir 2. Tedaviye cevabı değerlendirmede daha hızlı bilgi sahibi olunmasını sağlar (1-2 haftada) 3. Nekrotik doku ve tümör dokusunu ayırt edebilir (7, 38).

### İmatinib'in yan etkileri ve ilaç etkileşimleri

En sık yan etkiler; vücutta sıvı tutulumu, ishal, dispepsi, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmalardır. İlaç yemekler ile birlikte alındığında absorpsiyonu değişmez ve gastrointestinal yan etkiler (dispepsi) azalır. Antiasitler ve proton pompa inhibitörleri de dispeptik şikayetleri azaltmada etkindir. Diareyi loperamid etkin olarak azaltır. Karaciğer fonksiyon testi bozuklukları %5 olguda ortaya çıkar. Karaciğer fonksiyon testleri bozulanlarda steroid kullanımı tedavinin devamını sağlayabilir. Çok büyük tümörü olanlarda tedavi esnasında, tümörde kanama görülebilir (genellikle ilk 2 ayda). Uzun süreli imatinib kullanımı bu nedenle anemiye neden olabilir. Vücutta sıvı tutulumu hastaların en fazla etkilendikleri yan tesirdir. Ödem, plevral efüzyon ve asit olabilir ve kreatinin seviyeleri artabilir. Tuz alımının kısıtlanması ve intravasküler sıvıyı çok azaltmadan furosemid kullanımı önerilir (7).

### Etkileşimleri

100-250 ml'lik üzüm suyu imatinib plazma seviyesini yükseltir. Günde 1300 mg'dan fazla asetaminofen ile birlikte alınmalıdır. Klaritromisin, steroidler, kalsiyum kanal blokörleri, levotiroksin, warfarin, alprazolam ve simvastatin ile etkileşimi olduğundan birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekir (7).

### Kemoradyoterapi

GİST'lerin konvansiyonel kemoterapi ajanlarına cevabı çok düşüktür. Bu nedenle klasik kemoterapi tedavileri günümüzde ilaç tedavisinde ilk sırada kullanılmamaktadır. Tümör radyorezistan olduğu için ve etraf organlar çok hasar göreceği için, radyoterapi de çok nadir kullanılmaktadır. Sadece büyük kitle yapmış karaciğer metastazlarındaki ve pelvise fikse tümörün sebep olduğu ağrıyı azaltmak için, radyoterapi kullanılabilir.



## KAYNAKLAR

1. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
2. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005;16:566-78.
3. Heinrich M, Rubin B, Longley B, Fletcher J. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumours: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002;33:484-95.
4. Heinrich M, Corless C, Demetri G, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-9.
5. Kalender ME, Sevinc A, Tutar E, et al. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report. *World J Gastroenterol* 2007;13:2629-32.
6. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003;90:1178-86.
7. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN* 2007;5(Suppl 2):1-29.
8. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumours. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
9. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-20.
10. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002;38:S39-S51.
11. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001;54:96-102.
12. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113-20.
13. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-84.
14. Engin G, Asoglu O, Kapran Y, Mert G. A gastrointestinal stromal tumor with mesenteric and retroperitoneal invasion. *World J Surg Oncol* 2007;5:121.
15. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumours/ smooth muscle tumours (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-18.
16. Basoglu A, Kaya E, Celik B, Yildiz L. Giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus presenting with dyspnea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1198-9.
17. Bölükbaşı H, Nazlı O, Tansug T, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): analysis of 20 cases. *Hepatogastroenterology* 2006;53:385-8.
18. Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004;134:145-53.
19. Güllüoğlu M, Yılmazbayhan D, Kapran Y, et al. Gastrointestinal stromal tumörün ince iğne aspirasyon bulguları: iki olgu sunumu. *Türk Patol Derg* 2004;20:18-22.
20. Güzelçay T. Gastrointestinal stromal tümörlerin klinik, histolojik, immunohistokimyasal özellikleri; Bu özelliklerin birbirleri ile ve prognoz kriterleri ile ilişkileri. Uzmanlık tezi, SB, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği- 2006
21. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 1998;19:323-4.
22. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
23. 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;33:669-76.
24. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003;16:366-75.
25. 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* 2000;13:1134-42.
26. Piccini G, Marzullo A, Angrisano A, et al. Endoscopic resection of benign very low-risk gastric gastrointestinal stromal tumors. Is it enough? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:177-9.
27. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumours of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8:50-9.
28. Katoh T, Itoh Y, Mohri T, Suzuki H. Endoscopic enucleation of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: Report of five cases. *World J Gastroenterol* 2008;14:2609-11.
29. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465-75.
30. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ J Surg* 2005;75:165-72.
31. 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.
32. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001;136:383-9.
33. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg* 2008;12:561-8.
34. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243:738-45.
35. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-77.
36. Demetri G. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer* 2002;38:(Suppl 5)52-9.
37. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-31.
38. Andtbacka RHI, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14-24.