



BÖLÜM 19

MİDENİN GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİ

Mustafa Suphi TURGUT¹

1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST'ler) nadir görülen tümörlerdir ve tahmini insidansı yaklaşık 1/100000/yıldır (1,2). GİST'ler, primer gastrointestinal (Gİ) kanserlerin yaklaşık %1-2'sinde görülen nadir neoplazmlardır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) mide tümörlerini histolojik olarak epitelyal, nonepitelyal ve sekonder tümörler olarak sınıflandırılmıştır. Nonepitelyal mide tümörleri altında GİST'ler, gastrointestinal sistemin en yaygın mezenkimal tümörleridir. Esas olarak subseroza veya muskularis propria içindeki submukozada bulunurlar. GİST'lerin, Cajal'ın interstisyel hücreleri olarak adlandırılan intestinal yolun pacemaker hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (2).

2002 ve 2015 yılları arasında GİST'li 7204 hastanın SEER veritabanı analizinde, Afrikalı Amerikalılar en yüksek genel insidans oranına (milyon nüfus başına 13.7 vaka), ardından Asyalılar/Pasifik Adalıları (milyon nüfus başına 11 vaka), Beyaz Amerikalılar (milyon nüfus başına 6.5 vaka) ve Amerikan Yerlileri/Alaska Yerlileri (milyon nüfus başına 2.8 vaka) sahiptir (4). GİST'ler ağırlıklı olarak yaşlı erişkinlerde görülür. Median tanı yaşı 65 ile 69 arasındadır ve 40 yaşın altında nadiren görülür (5).

¹ Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD, Cerrahi Onkoloji BD., msturgutcerrah@gmail.com

GİST'e özgü histoloji kodu kullanılarak tanımlanan 6142 vakanın SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) analizinde, GİST'lerin insidansı 2001 ve 2011 yılları arasında yılda milyon nüfus başına 5,5'ten 7,8'e yükselmiştir (6).

2. SENDROMİK GİST'LER

KIT, PDGFRA(trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa) veya BRAF mutasyonları olmayan yetişkin GİST'lerin yaklaşık %12-15'i ve pediatrik GİST'lerin %90'ı süksinat dehidrojenaz (SDH) eksikliği ve SDH eksikliği olmayan gruplar olarak sınıflandırılır (2).

Sendromik GİST'ler nadir görülürler. KIT veya PDGFRA mutasyonu olmayan GİST'lerde SDHB (süksinat dehidrojenaz alt birimi B) için immünohistokimya önerilmektedir. SDHB ekspresyon kaybını barındıran GİST'lerin lenfatik yayılma riskide daha yüksektir (7).

GİST'lerin çoğu sporadik olmasına rağmen, GİST'li hastaların yaklaşık %5'inde bu tümörlerin gelişimi ile ilişkili birkaç genetik sendrom vardır. Bu genetik sendromlar, Primer Ailesel GİST Sendromu, Carney-Stratakis Sendromu ve Carney triadı, Nörofibromatoz tip 1 (NF1) dir (1,8).

Primer Ailesel GİST Sendromu: Ailesel GİST vakaları, fenotip, histoloji ve moleküler özellikler açısından sporadik vakalardan ayırt edilemez. Primer ailesel gastrointestinal stromal tümör (GİST) sendromu olan hastalar, KIT veya trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa (PDGFRA) genlerinde kalıtsal mutasyonlarla karakterize tümörlere sahiptir. Bu ailelerin, mide ve ince bağırsak gibi birden fazla birincil bölgede GİST'lerin erken gelişimine yatkınlığı vardır (8).

Neurofibromatosis type 1 (NF1): NF1'li hastalarda, en sık ince bağırsakta (>%70) görülen yüksek GİST insidansı vardır. NF1 ile ilişkili GİST'ler genellikle multibl, işsi histolojiye ve düşük mitotik oranlara sahiptir. Sporadik GİST vakalarının aksine bu tümörler arasında KIT veya PDGFRA genlerindeki somatik mutasyonlar nadirdir (1,7,8).

SDH-eksik GİST'ler (7)

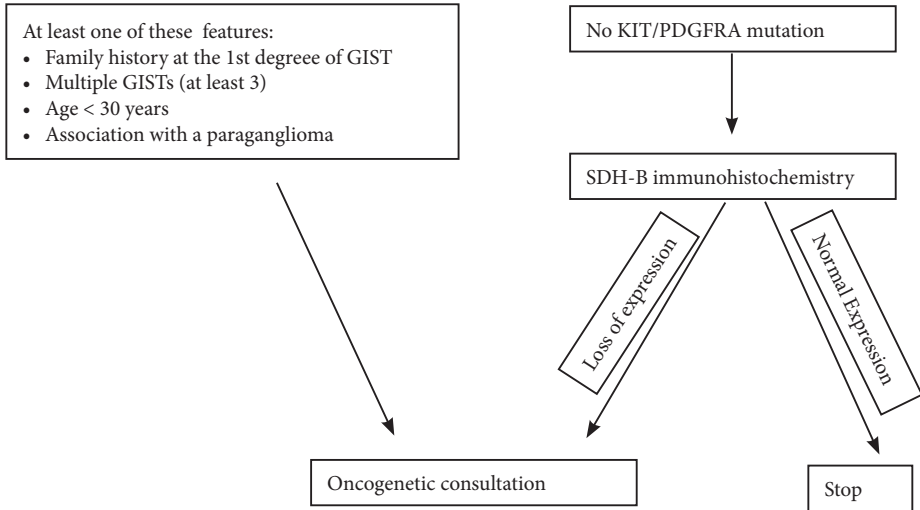
Pediatrik ve Genç Erişkin Hastalarında GİST Sendromları-Carney-Stratakis sendromu ve Carney triad, pediatrik, ergen ve genç erişkin hastalarda GİST gelişimi ile yaygın olarak ilişkili sendromlardır. Bu sendromlar tipik olarak süksinat dehidrojenaz (SDH) eksikliği olan tümörler ile karakterizedir. GİST'lü pediatrik ve genç erişkin hastalarının yaklaşık yüzde 85'i KIT ve PDGFRA'da onkojenik mutasyonlardan yoksundur ve bunların çoğu SDH gen ailesindeki moleküler değişikliklerle karakterizedir.

Carney-Stratakis Sendromu- Bu nadir, kalıtsal duruma sahip hastalar GİST ve paraganglioma ikilisi ile başvururlar. Carney-Stratakis sendromlu hastalardaki GİST'ler, KIT veya PDGFRA'daki mutasyonlarla yaygın olarak ilişkili değildir. Aksine, birçok durumda, bir SDH ailesi enziminin (tipik olarak SDHB, SDHC veya SDHD) işlev kaybına neden olan SDH genindeki germline mutasyonları ile ilişkilidir.

Carney Triadı - GİST, paraganglioma ve pulmoner kondromlardan oluşan oldukça nadir görülen bir sendromdur. Ağırıklı olarak genç kadınları etkiler ve genellikle süksinat dehidrogenaz C (SDHC) düzenleyicinin hipermetilasyonunun neden olduğu kalıtsal olmayan bir bozukluk olarak kabul edilir. SDH kompleksinin fonksiyonel bozukluğu ile SDHC gen lokusunun epigenetik inaktivasyonu ile sonuçlanır (8).

Kalıtsal KIT veya PDGFRA mutasyonları: Genç yaş, aile öyküsü, özofagus motor bozuklukları, pigmente cilt makülleri, Cajal hücre hiperplazisi ile karakterizedir.

Kalıtsal bir hastalıktan şüpheleniliyorsa, genetik danışma endikedir. Genetik danışmanlık için endikasyonlar ve SDH-B immünohistokimyasına göre bir genetik analiz algoritması Şekil 19.1'de özetlenmiştir.



Şekil 19.1. SDH immünohistokimyasına göre onkogenetik konsültasyon endikasyonları ve yapısal genetik analiz algoritması (7).

Patogenez

GİST'lerin teşhisi, histopatoloji, immünohistokimya (IHC) ve bu neoplazmalara özgü hastalığa özgü mutasyonların tanımlanması kullanılarak konur.

Histopatoloji

GİST'lerin hücresel morfolojisi ağırlıklı olarak iğ şeklinden epiteloid karaktere kadar değişir. Histolojik olarak, bu tümörlerin görünümü genellikle nispeten üç kategoriden birine girer: İğ hücreli tip-%70, Epiteloid tip-%20, Miks tip - %10

İmmünohistokimya

IHC boyaması, GİST'leri gastrointestinal sistemde ortaya çıkabilecek diğer subepitelial tümörlerden ayırt etmeye yardımcı olabilir (8).

GİST'ler CD117 antijeninin evrensel ekspresyonuna sahiptir (**Tablo 19.1**) (9). Oysa gerçek leiomyosarkomlar, leiomyomlar ve gastrointestinal sistemin diğer iğsi hücreli tümörleri tipik olarak CD117 negatiftir. CD117 antijeni, KIT proto-onkogeninin ürünü olan transmembran KIT reseptörü tirozin kinaz ile eş anlamlıdır (8,10).

GİST'ler muhtemelen bazen gastrointestinal(GI) pacemaker hücreleri olarak adlandırılan Cajal'ın intramuskuler hücrelerinden (ICC'ler) kaynaklanır. Icc'ler, epitelin altındaki bağırsak duvarının intramüsküler tabakasında bulunur; bağırsak duvarının otonomik innervasyonu ile düz kasın kendisi arasında bir ara yüzey oluşturarak peristaltizm düzenlerler (11). Cajal hücreleri veya öncüllerinden birinden türetilirler ve fenotipleri genellikle KIT + (%95) ve DOG-1 + (%95) ' dir (1,7).

Tipik olarak, tirozin kinaz reseptörleri KIT veya PDGFRA' yı kodlayan genlerin aktive edici mutasyonlarını barındırırlar (7). Patolojik olarak, GİST tanısı morfoloji ve immünohistokimyaya dayanır, ikinci olarak CD117 (KIT) ve/veya DOG1 pozitifdir. GİST'lerin bir kısmı (%5) CD117 negatiftir. Mitotik sayı prognostik bir değere sahiptir ve toplam 5 mm²'lik bir alandaki mitoz sayısı olarak ifade edilmelidir. KIT ve PDGFRA' yı içeren bilinen mutasyonlar için mutasyonel analiz, şüpheli ise GİST tanısını doğrulayabilir (özellikle nadir CD117/DOG1 negatif şüpheli GİST'de). Dörtlü negatif GİST'de (KIT/PDGFRA/BRAF/SDH), tanınmayan altta yatan bir NF1 sendromu hariç tutulmalıdır (1).

Tablo 19.1. Gastrointestinal sistemin işi hücreli tümörlerinin ayırıcı tanısı için immünohistokimyasal şema (8).

Tip	CD117	DOG-1	PKC-theta	CD34	SMA*	S100 protein	Desmin
GİST	+ (>95%)	+ (97%)	+ (72%)	+ (60 to 70%)	+/- (30 to 40%)	- (5% +)	Çok nadir
Leiomyoma	-	-	+ (10-15%)	+	-	+	
Leiomyosarkom	-	-	+ (10%)	-	+	-	+
Schwannom	-	-	+ (10%)	-	-	+	-

DOG-1: discovered on GİST-1; PKC-theta: protein kinase C theta; GİSTs: gastrointestinal stromal tumors. * Alpha smooth muscle actin.

KIT (CD117) - GİST' in en belirgin tanısal belirteci, pozitif IHC boyaması ile kolayca tanımlanabilen reseptör tirozin kinaz kitinin (CD117) universal aşırı ekspresyonudur. Bununla birlikte, KIT proteininin (CD117) ekspresyonu ile GİST'lerdeki KIT mutasyonu arasındaki ilişki tamamen açık değildir. GİST'lerin yaklaşık yüzde 95'i IHC'de KIT ekspresyonu için pozitifdir ve çoğunluğu bilinen KIT mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Ancak KIT ifade eden bazı GİST'lerde KIT mutasyonu negatiftir.

DOG-1 and PKC-theta – DOG - 1 (discovered on GİST-1) ve PKC-teta (protein kinase C theta), KIT veya PDGFRA mutasyon durumundan bağımsız olarak GİST' de pozitif olan iki immünohistokimyasal belirteçtir. DOG-1, özellikle KIT IHC'ye ek olarak yaygın olarak kullanılan bir tanı belirteci haline gelmiştir.

Diğer belirteçler – GİST'lerin %60-70'i CD34 için pozitifdir; Düz kas aktin için %30-40; S-100 proteini için %5; ve desmin veya keratin için %1-2 dir.

Moleküler değişiklikler-GİST'lerde yaygın olarak tanımlanan moleküler değişiklikler, KIT, PDGFRA ve SDH gen ailesindeki mutasyonları içerir. Sistemik tedaviye (örneğin, imatinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri) verilen klinik yanıtlar tümör genotipi ile korele olduğundan, GİST tanısı konan çoğu hastanın ilk değerlendirmesi sırasında DNA dizilme teknikleri kullanılarak KIT/PDGFRA tümör mutasyon durumunun değerlendirilmesi tavsiye edilir. Bununla birlikte, daha küçük GİST'leri (örneğin, 0.5 mm ila 2 cm) ve tam rezeksiyona maruz kalan düşük mitotik oranı olan hastalarda sıklıkla mutasyonel test yapılmamaktadır; bu hastalar gözlenir ve mutasyonel test tedavi yönetimini değiştirmez.

KİT mutasyonları-yetişkinlerde GİST'lerin yaklaşık %95'i tirozin kinaz reseptör kitini aşırı eksprese eder. GİST'lerin yaklaşık yüzde 80'i, KIT reseptörünün kurucu aktivasyonuna yol açan KIT gen mutasyonlarına sahiptir. GİST'lerde primer KİT mutasyonları en sık ekzon 11 ve 9'da ve daha nadiren ekzon 13, 17, 14 ve 18'de görülür.

PDGFRA mutasyonları-KIT mutasyonlarından yoksun GİST'lerin bir alt kümesi, tirozin kinaz trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa (PDGFRA) geninde aktive edici mutasyonlara sahiptir. KIT ve PDGFRA, GİST'lerde birbirini dışlayan onkojenik mutasyonlardır. Ayrıca, PDGFRA mutasyonlarının, KİT'in IHC ekspresyonundan yoksun GİST'lerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. PDGFRA mutasyonları olan hastalar, en sık midede ortaya çıkan ve daha yavaş hastalıklarla ortaya çıkan tümörlere sahiptir. GİST'li hastalarda PDGFRA mutasyonlarının sıklığı %2-14 arasında değişmektedir (8).

Mutasyon tipi, adjuvan ve ilerlemiş durumlarda hem prognozu hem de tedavi etkinliğini etkiler. Çoğu GİST, çoğunlukla ekson 11'de (%65) veya ekson 9'da (%10) meydana gelen KIT'de (%75) aktive edici bir mutasyon barındırır. Ekson 11'deki KİT değişikliklerinin doğası değişkendir (silme, değiştirme). PDGFRA mutasyonları lokalize GİST'lerin %10'unda ve metastatik GİST'lerin %3'ünde, özellikle ekson 18'de (D842V mutasyonu imatinib'e karşı zayıf hassastır) görülür.

GİST'lerin %15'inde KIT/PDGFRA mutasyonu bulunmaz. Vahşi tip GİST'ler olarak adlandırılan heterojen bir tümör grubudur. Bazıları onkojenik mutasyonlar (SDH, RAS, NF1...) veya SDH ekspresyon kaybı tarafından yönlendirilen sporadik GİST'leri ve sendromik GİST'leri içerir. Bu GİST'ler klinik davranış, moleküler anormallikler, prognoz ve tedavi duyarlılığı açısından farklılıkları ifade eder (7).

3. KLİNİK

Lokalizasyon

Primer tümör - GİST'ler, özofagustan anüse kadar gastrointestinal (GI) yol boyunca meydana gelir. GI yol içinde birincil tümör bölgeleri en sık midede (%40-60) ve jejunum/ileumda (%25-30) bulunur. Daha az görülen bölgeler özofagus (%1), duodenum (%5), kolorektum (%5-15) ve anüsü (< %0,5) içerir. Ekstragastrointestinal stromal tümörler bağırsak duvarı ile herhangi bir ilişkisi olmayan ve retroperiton, mezenter ve omentumda ortaya çıkan nadir tümörlerdir (< %5).

Metastatik hastalık - Hastaların yaklaşık %10-20'si metastatik hastalık ile başvurmaktadır. Multifokal hastalığı olan hastalar genellikle ileri (metastatik) evre olarak sınıflandırılır, ancak bazıları (özellikle nadir kalıtsal durumları olanlar) birden fazla primerden etkilenir.

En yaygın metastaz bölgeleri karaciğer, omentum ve peritondur. Bunlar karın ağrısı veya bağırsak tıkanıklığı ile kendini gösterebilir. GİST'ler nadiren abdominal lenf nodlarına (pediatrik hastalar hariç) veya karın boşluğunun dışına metastaz yapar. Çoğu yumuşak doku sarkomunun aksine, GİST'lerde pulmoner metastazlar da nadirdir (8).

Primer gastrik GİSTlerin tam cerrahi rezeksiyonu birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. Optimal cerrahi rezeksiyon elde etmek için literatürde tarif edilen çeşitli cerrahi yaklaşımlar ve teknikler vardır. Minimal invaziv cerrahi, primer gastrik GİST'lerin küratif amaçlı rezeksiyonunda daha yaygın ve kullanılabilir hale gelmektedir. Tirozin kinaz inhibitörü (TKI) şeklinde moleküler hedefli tedavi ile tedavi edilen ilerlemiş, tekrarlayan ve metastatik GİST'lerde rezektabilite artışı ve genel sağkalımda (OS) iyileşme cesaret vericidir. Bu nedenle, gastrik GİST'lerin başarılı multimodal tedavisi, endoskopi, radyoloji, cerrahi, malign potansiyel risk değerlendirmesi ve moleküler hedefli tedavi ile kombinasyon halinde mutasyonel analiz kullanılarak yeterli evreleme gerektirir (2).

Søreide ve ark. tarafından GİST'li toplam 2.456 hastayı kapsayan 15 çalışmanın sistematik bir incelemesi %81,3'ünde (n=1,997) semptomatik hastalık ve %18,7'sinde insidental asemptomatik hastalık bildirmiştir (2,5).

GİST'li hastalar %61'inde karın ağrısı, %58'inde hematemez veya melena gibi gastrointestinal kanama ve daha az sıklıkla intestinal obstrüksiyon veya ele gelen kitle olarak başvurur (2).

Coe ve ark.'nın önemli bir epidemiyolojik çalışmasında, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanını kullanarak GİST'lerin <2 cm ölüm oranlarına bakıldığında lokalize GİST'leri (%5,6) olanlara kıyasla bölgesel ilerlemiş GİST'leri (%34) veya metastatik GİST'leri (%34,3) olan hastalarda, 5 yıllık GİST'e özgü mortalitede belirgin artış tanımlanmıştır (2,12).

4. TANI VE EVRELEME

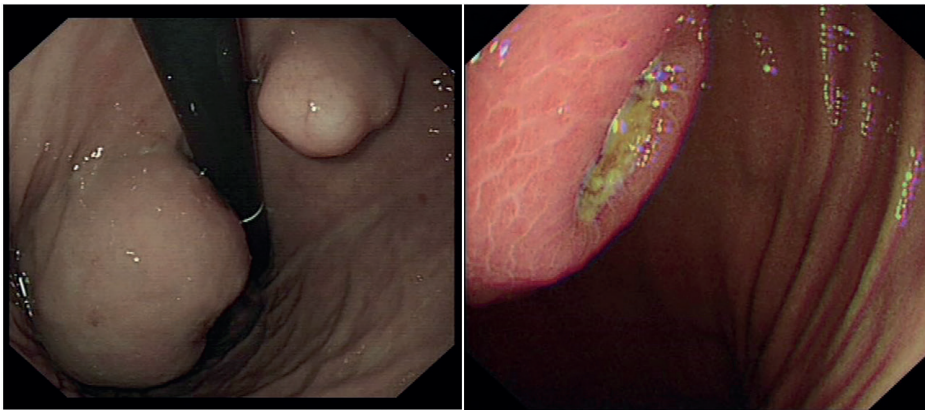
GİST tanısından şüpheleniliyorsa, multidisipliner bir toplantıda preoperatif biyopsi tartışılmalıdır. Rezeksiyon basit bir prosedür ise, lokalize GİST'de tavsiye edilir, ancak zorunlu değildir. Tedavi seçiminin tanıya dayandığı durumlar (7):

- Ayırıcı tanıda: lenfoma, fibromatoz, vb.
- İmatinib ile neoadjuvan tedavi endikasyonunda
- Rezektabl olmayan veya metastatik tümörde

Doku örneklemesi

Endoskopik biyopsiler, muskularis propriadan tümörün büyümesi nedeniyle genellikle negatiftir (1,7).

Çoğunlukla mukoza altındaki submukozal kas tabakasından kaynaklanan ve psödo bir kapsül ile çevrili düzgün konturlu lümeneye doğru itilen, iyi tanımlanmış ve sınırlı küresel veya hemisferik bir kitle, GİST'in tipik endoskopik özellikleridir (Şekil 19.2)(2).



Şekil 19.2. SOL RESİM-Düzgün konturlu kitle, SAĞ RESİM-Fokal mukozal ülserasyon.

Fokal mukozal ülserasyon (**Şekil 19.2**)(2) genellikle semptomatik gastrik GİSTlerde görülür. Gastrik GİST'ler çoğunlukla normal mukoza ile kaplandığından, biyopsiler doğrudan tümörün ülser kısmından veya "ısırık üzerine ısırık"(bite on bite) biyopsi tekniği kullanılarak alınmadıkça, yüzeysel doku biyopsileri genellikle GİST'ler için negatif histoloji olarak rapor edilir (2).

Ameliyat öncesi biyopsi endikasyonları-GİST'lerin preoperatif tanısı, radyolojik veya endoskopik görünümü ile şüphe ve aşinalık gerektirir. GİST olduğundan şüphelenilen büyük, lokal olarak ilerlemiş lezyonları olan, metastatik hastalığı olan veya neoadjuvan imatinib için uygun olan hastalarda tanıyı doğrulamak için ilk olarak cerrahi rezeksiyon yerine preoperatif biyopsi önerilmektedir.

EUS kılavuzlu biyopsi (primer tümör)- Primer tümörün preoperatif biyopsisi yapılan hastalar için, tek başına endoskopik örnekleme veya perkütan biyopsi yerine endoskopik ultrason (EUS) kılavuzlu doku örnekleme önerilmektedir (8,13).

Perkütan biyopsi- Primer tümörün EUS kılavuzluğunda biyopsisi yapılamayan hastalarda, görüntü kılavuzluğunda perkütan biyopsi, primer tümörü veya uzak metastatik bölgeleri örnekleme için alternatif bir seçenektir. Bununla birlikte, potansiyel primer tümör rüptürü veya metastatik hastalığın yayılması riski nedeniyle perkütan biyopsi daha az tercih edilmektedir. Bu tür hastalar ayrıca cerrahi rezeksiyon için değerlendirilebilir (8).

Primer tümörün perkütan biyopsisi- Primer tümörün görüntü kılavuzluğunda perkütan biyopsisi, teorik olarak tümör kapsülünün rüptürü ve hastalığın peritoneal yayılması riskini taşır. Bununla birlikte, imatinib alan hastalarda, perkütan biyopsi yapılan bireylerin, almayanlara kıyasla daha kötü sonuçlara sahip olduğuna dair bir kanıt yoktur (8,14).

Metastatik hastalığın perkütan biyopsisi- Görüntü kılavuzlu perkütan biyopsi, karaciğer, omentum veya periton gibi uzak metastatik hastalık alanlarında biyopsi yapmak için kullanılabilir. Bu yaklaşım, primer tümör bölgesi alternatif yaklaşımlarla (EUS kılavuzlu biyopsi gibi) biyopsi yapılan hastalarda ve GİST'in patolojik tanısında yetersizlik olduğunda (örneğin, yetersiz doku örnekleme nedeniyle) veya metastatik bölge biyopsi için primer tümör bölgesinden daha erişilebilir ise kullanılabilir. En yaygın yöntemler BT veya ultrason kılavuzlu biyopsidir (8).

Preoperatif ince iğne aspirasyon (FNA) biyopsisi sitolojik ve/veya histolojik tanıyı %81,6 doğrulukla doğrulamak için kullanılabilir. Semptomatik primer gastrik submukozal tümörler (SMT) nedeniyle cerrahi rezeksiyon gerektiren ol-

gularda tanıda şüphe kalmadığı sürece preoperatif doku tanısı mutlak bir gereklilik olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, metastatik veya rezektabl olmayan hastalıklarda ve neoadjuvan tedaviyi planlayan sınırdaki rezektabilitesi olanlarda, çok büyük gastrik GİSTlerin evresi veya büyüklüğünü küçültmek amacıyla doku biyopsisi önerilmektedir (2).

Cerrahi rezeksiyon endikasyonları- Primer tümörün cerrahi rezeksiyonu, güvenli bir şekilde biyopsi alınamayan hastalıklarda veya biyopsi girişimleri başarısız olduğunda veya tanı konulamadığında endikedir (8).

5. TANISAL DEĞERLENDİRME

Çalışılan testler arasında üst gastrointestinal endoskopi ve toraks-karın pelvisin bilgisayarlı tomografi (BT) taraması bulunur. Diğer tıbbi endikasyonlar nedeniyle evreleme testlerinin bir parçası olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taraması ve 18floro-deoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (18FDG-PET) taraması gerekebilir. Endoskopik ultrason taraması (EUS), ameliyatı planlamadan önce belirli intestinal katmanlarının ve GİST'lerin tutulum derinliğinin doğrulanmasında yararlı olabilir. GİST'lerin spesifik özelliklerine ve görünümüne göre endoskopik ve radyolojik tanı koymak mümkündür (2).

GİST'den şüphelenilen hastalarda, primer tümörün ilk değerlendirmesi için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanarak görüntülemeyi önerilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BT kontrastı alamayan veya rektal primeri olan hastalarda bir alternatiftir (8,15).

BT- Karın ve pelvisin kontrastlı BT'si, GİST için şüpheli bir abdominal kitleyi karakterize etmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bağırsak sınırlarını belirlemek için oral ve intravenöz kontrast uygulanmalıdır. Bir GİST'in olağan BT görünümü, intravenöz kontrastla parlak bir şekilde artan katı, düzgün konturlu bir kitle görünümüdür. Çok büyük tümörler (>15 cm) nekroz, kanama veya dejeneratif bileşenler nedeniyle daha karmaşık görünebilir.

Bilgisayarlı tomografi, komşu yapılara lokal invazyon da dahil olmak üzere primer kitlenin boyunu da değerlendirebilir. Bununla birlikte, ekzofitik büyüme nedeniyle BT'de büyük bir kitlenin primer yerini belirlemek zor olabilir. BT ayrıca MRG ile karşılaştırıldığında ince bağırsak kalınlığını ve bağırsak perforasyonunun varlığını daha iyi görselleştirebilir (8,15).

GİST'lerin BT tarama özellikleri tümör büyüklüğüne ve orijin organına bağlı olarak değişir. Muscularis propria içinde ortaya çıkan çoğu GİST, ekzofitik bir büyüme paternine sahiptir ve orijin organının dışındaki baskın kitleler olarak

kendini gösterir. Metastatik gastrik GİST'ler, BT taraması ile doğru bir şekilde evrelendirilebilir. Kontrast alerjisi veya kronik böbrek hastalığı nedeniyle BT taraması çalışması için tıbbi kontrendikasyonları olan hastalarda evreleme MRG taraması yapılabilir (2).

MRG- BT, şüpheli bir GİST'in değerlendirilmesi için tercih edilen ilk tanısal görüntüleme çalışması olmaya devam etse de, karın ve pelvis MRG'si, BT ile karşılaştırılabilir bir tanısal değere sahiptir ve hasta radyasyona maruz kalmamaktadır. MRG, intravenöz BT kontrastı alamayan hastalarda BT'ye alternatif olarak da sunulabilir. Primer rektal GİST'leri veya preoperatif değerlendirmeyi değerlendirmek için BT'ye göre MRG de tercih edilebilir. MRG'de küçük GİST'ler yuvarlak ve simetrik görünürken, daha büyük GİST'ler asimetric ve lobüledir (8,16).

PET-CT – PET-CT, GİST olduğundan şüphelenilen hastalarda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak BT veya MRG'nin yerini almamıştır (8,17). 18FDG-PET taraması, primer, tekrarlayan ve metastatik gastrik GİST'lerin metabolik aktivitelerinin derecesini göstermek için yararlıdır. Kombine CT ve 18FDG-PET taramaları, GİST'lerin boyut, yer, hacim ve metabolik aktivitelerinin yorumlanmasına izin verir. İmatinib gibi TKİ(Tirozin kinaz inhibitörleri)'lerle tedavi edilen hastalarda 18FDG-PET taramalarında görülen metabolik yanıtın klinik fayda ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tersine, 18FDG-PET taramasında metabolik yanıtın olmaması tedaviye primer direnci gösterir ve ikinci basamak tedaviden fayda görecektir hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Bir terapötik yanıt periyodundan sonra tümör bölgelerinde metabolik aktivitenin yeniden ortaya çıkması ilaca ikincil direnci gösterir (2).

EUS ile üst endoskopi-endoskopik ultrason ile üst endoskopi (EUS), mide, ince bağırsak veya özofagusu içeren GİST için şüpheli üst gastrointestinal (Gİ) tümörleri daha da karakterize etmek için tercih edilen tanı prosedürüdür. Endoskopide hem GİST'ler hem de leiomyomlar, normal bir mukoza ile örten ve mide lümenine doğru şişkin, düz kenarlı submukozal bir kitle olarak görünebilir. Santral ülserasyon bazen görülür. EUS'nin endoskopiye eklenmesi, orijin tabakasını tanımlayarak intramural tümörleri ektramural tümörlerden ayırt edebilir. Çoğu GİST, muskularis propria (Gİ yolun dördüncü tabakası) içinden kaynaklanır; küçük lezyonlar muskularis mukozadan (ikinci tabaka) kaynaklanabilir (8).

6. MİDE GİST'LERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Cerrahi tedavi endikasyonları genel olarak iki gruba ayrılabilir: (1) küratif amaçlı primer gastrik GİST rezeksiyonu ve (2) palyatif amaçlı ilerlemiş, tekrarlayan veya metastatik gastrik GİST rezeksiyonu.

Küratif Amaçlı Primer Gastrik GİST Rezeksiyonu

Primer gastrik GİSTlerin tam rezeksiyonu standart tedavidir (1,2,7,18).GİST'ler nadiren lenfatik damarlar yoluyla metastaz yaparlar. Patolojik genişlemiş lokorejyonel lenf nodu olmadığı sürece pediatrik GİST'ler dışında lenf nodu diseksiyonu genellikle endike değildir (lenf nodu metastazı riski: %1dir) (2,7,18).

Çevre organ veya iç organlara yapışık veya invaze olmuş GİST'lerde, mikroskopik negatif (R0) rezeksiyon marjı elde etmek için en blok rezeksiyon gerekir (2,18).

Gastrik veya rektal GİST'ler için enükleasyon önerilmemektedir, çünkü bu prosedür daha fazla lokal nüks ile ilişkilidir.

Rezeksiyon makroskopik olarak eksikse (R2) veya peritoneal nodüllerin rezeksiyonu durumunda prognoz kötüdür. Yeniden müdahalenin basit bir prosedür olmadığı ve R1 rezeksiyonunun prognozu net olarak belirlenmediği için, rezeksiyon R1 ise bireysel bazda tartışma gereklidir (1,7).

Lokal Olarak İlerlemiş Primer Tümörler

Randomize çalışma mevcut değildir. R0 rezeksiyonu mümkün değilse başlangıçta ameliyat önerilmez. Kanama veya tümör rüptürü riskleri de değerlendirilmelidir. Sitoredüksiyon için imatinib ile neoadjuvan tedavi düşünülebilir. Maksimum tümör yanıtına genellikle 6-12 ay sonra ulaşılır ve çoğu durumda ameliyat yapılabilir (**Şekil 19.3**)(1,7).

Mide GİST'lerinde wedge rezeksiyonu tercih edilen işlemdir. Mümkün değilse, segmental rezeksiyon yeterlidir. Laparoskopik yaklaşım standarttır, ancak intraoperatif rüptür riski yüksek olan büyük tümörler için önerilmemektedir. Total gastrektomi nadiren gereklidir (kardia lokalizasyonu veya uzantısında). Küçük boyutlu GİST'ler için endoskopik rezeksiyon (<2-3 cm) Avrupada henüz bir standart değildir.

Rezektabl tümörler için imatinib ile neoadjuvan tedavi endike değildir. Bununla birlikte, ameliyatı basitleştirebileceği veya daha az rezeksiyona izin verebileceği zaman tartışılabilir (örneğin rektal GİST için sfinkterin korunması gibi)(7).

1962 ve 1999 yılları arasında tedavi edilen primer gastrik GİST'leri olan 140 hastayı kapsayan Japon tek merkezli çalışmasında, farklı mide rezeksiyonları yapılmıştır. Cerrahi yaklaşımlar, 95(%68) wedge rezeksiyon, 21 distal gastrektomi, 18 proksimal gastrektomi, 5 total gastrektomi ve 1 enükleasyondan oluşmuş. Altmış iki (%44) hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve tüm lenf nodları metas-

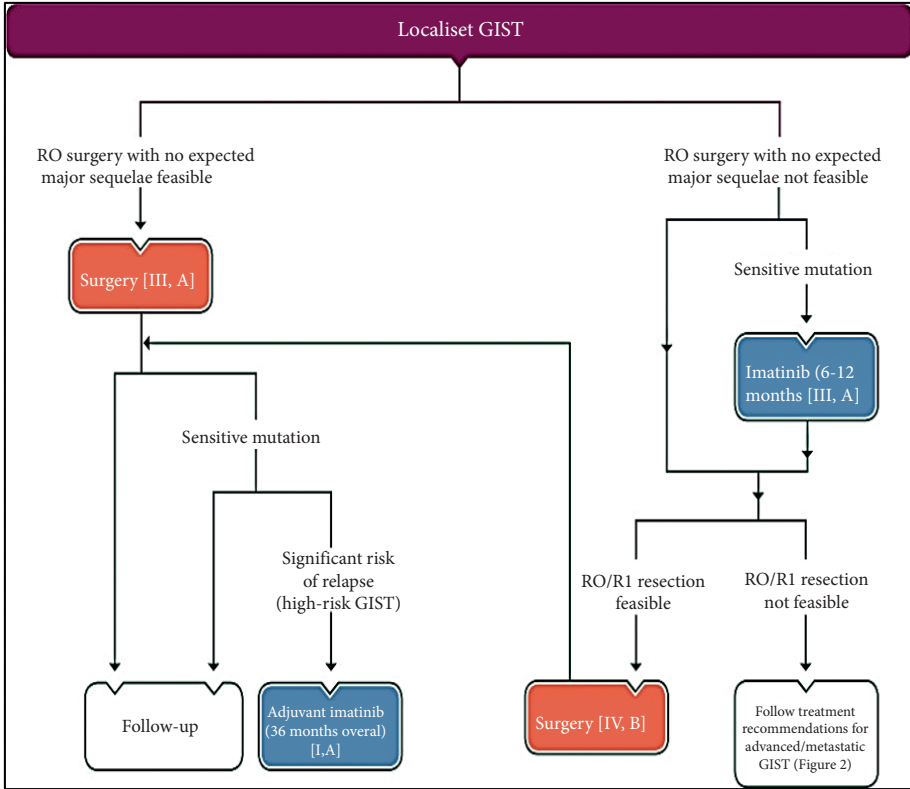
taz açısından negatif olduğu görülmüş. Bu çalışmada, bağımsız kötü prognostik göstergeler olarak erkek cinsiyet, ≥ 10 cm tümör boyutu ve mitotik indeks > 10 tanımlamıştır (2,18).

1998 ve 2012 yılları arasında lokalize gastrik GİST'ler için küratif rezeksiyon uygulanan 406 ardışık hastanın Kore çok merkezli retrospektif incelemesinde, laparoskopik wedge rezeksiyonların (LWR) %38,4'ünde ve açık rezeksiyonların %61,6'sında başarıyla uygulandığı gösterilmiştir. Açık rezeksiyon grubunda 11 nüks GİST olgusu (%2,7) görülmüş ve LWR grubunda nüks görülmemiştir. Ortalama tümör boyutu LWR grubunda 3,45 cm iken açık grupta 5,46 cm dir. Bu çalışma, primer gastrik GİST'lerde LWR'un uygulanabilir olduğunu doğrulamıştır (2,19).

Bir Amerikan olgu serisinde 1998-2009 yılları arasında 12 yıllık süre boyunca gerçekleştirilen 155 primer gastrik GİST rezeksiyonu analiz için tanımlanmıştır. 40 ardışık laparoskopik rezeksiyon vakası, tümör boyutuna göre açık rezeksiyonlu hastalarla eşleştirilmiştir. Medyan takip süresi 34 ay olan çalışmada, ≤ 8 cm'lik GİST'lerin laparoskopik rezeksiyonunun, açık rezeksiyona kıyasla benzer onkolojik sonuçlarla daha kısa hastanede kalış süresi ile sonuçlandığını ortaya koymuştur. Açık cerrahiye 13 hastada dönüş olmuş, bunların 5'i gastroözofageal bileşke veya küçük kurvaturda tümör lokalizasyonuna sekonder olduğu belirtilmiş (2,20).

2006-2014 yılları arasında tedavi edilen primer gastrik GİST'li 214 hastadan oluşan Çin kohort çalışmasında, uygun alan (n=74 vaka) ve uygun olmayan alanlarda (n=140 vaka) bulunan GİST'lerin karşılaştırmalı bir çalışması analiz edilmiştir. Uygun olmayan alanlar gastroözofageal bileşke, küçük kurvatur, posterior duvar, antrum ve pilor, uygun alanlar gastrik fundus, anterior duvar, büyük kurvatur olarak belirlenmiş. İki gruba hem açık (n=81) hem de laparoskopik (n=133) rezeksiyon yapılmış. Çalışma, çoğunlukla laparoskopik olarak uygulanan wedge rezeksiyon oranının uygun grupta uygun olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Her iki grupta da laparoskopik rezeksiyonlarda, açık rezeksiyonlara göre daha kısa ameliyat süresi, daha düşük kan kaybı, ilk gaz çıkarma, ilk sıvı diyetine daha kısa sürede başlama ve daha kısa postoperatif yatış olduğu görülmüştür. Ortalama tümör boyutu, uygun grupta 5,3 cm iken uygun olmayan grupta 4,8 cm dir. Laparoskopik grupta ortalama tümör boyutu genellikle açık gruba göre yaklaşık 1 cm daha küçüktür. Açık veya laparoskopik rezeksiyondan bağımsız olarak bu grupların 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve nüksüz sağkalımında (RFS) hiçbir fark görülmemiştir (2,21).

Mevcut kanıtlar, açık cerrahi ile yapılan gastrik GİST rezeksiyonunun, eşdeğer güvenlik etkinliğine sahip minimal invaziv cerrahi ile sıklıkla yapılabileceğini göstermektedir. Açık veya laparoskopik cerrahi uygulama kararı, primer gastrik GİST'lerin yerine, boyutuna ve lokal invazyonuna bağlıdır. Laparoskopik gastrik GİST cerrahisinin birçok avantajı vardır ve daha da önemlisi açık cerrahiye göre benzer onkolojik sonuçlar elde edebilmektedir. LWR çoğu GİST için tercih edilen seçimdir, ancak bazı kompleks vakalarda parsiyel gastrektomi veya total gastrektomi gerekli olabilir. Cerrahi diseksiyon ve rezeksiyon sırasında tümörün psödo-kapsülünün bozulmamasına ve daha da önemlisi intraperitoneal implantasyon yapmamaya özen gösterilmelidir. Gastrik GİST'lerin tam cerrahi R0 rezeksiyonu küratif tedaviyi temsil etse de, rezeke edilen GİST'lerin bazı yüksek risk özellikleri yine de hastalığın tekrarlamasına neden olabilir (2). Çok yüksek nüks riski ile ilişkili olan tümör rüptürü riski nedeniyle büyük tümörleri olan hastalarda laparoskopik yaklaşım açıkça önerilmemektedir (1).



Şekil 19.3. Lokal/lokorejyonel GİST yönetimi (1). GİST: Gastrointestinal stromal tümör; R0: residual tümör yok; R1: mikroskopik residual tümör.

İmatinib'in keşfi, GİST'lerin tedavisinde devrim yaratmıştır. Birçok klinik çalışma, ileri, rezeke edilemeyen ve metastatik GİST'lerde imatinib'in faydasını göstermiştir. İmatinib, 2002'de rezeke edilemeyen veya metastatik GİST'lerin tedavisinde ve 2008'de nüksü önlemek için yüksek riskli rezeke edilmiş GİST hastalarında adjuvan tedavi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. İmatinib ile tedavi edilen ileri evre, rezeke edilemeyen veya metastatik gastrik GİST'leri olan hastalara daha sonraki bir tarihte palyatif amaçlı cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. İmatinib tümör hacmini azaltabilir ve primer hastalığı rezektabl hale getirebilir. Refrakter olmayan metastatik GİST'ler için sekonder mutasyon nedeniyle imatinibe dirençli olma olasılığını azaltmak için rezidüel hastalık için cerrahi önerilmiştir. İnkomplet rezeksiyon sınırının reeksizyonu ve tekrarlayan GİST'lerin yeniden eksizyonu bireysel olarak düşünülmelidir (2).

Nüks riski, mevcut risk sınıflandırmaları ile tanımlandığı gibi önemli olabilir. 3 yıl boyunca imatinib ile adjuvan tedavi verilen randomize bir çalışmada yüksek riskli hastalarda 1 yıllık tedaviye kıyasla nüksüz sağkalım (RFS) ve genel sağkalım daha fazla olduğu görüldü. Daha önce, plasebo kontrollü bir çalışmada, 1 yıl boyunca verilen imatinibin, makroskopik olarak tam rezeksiyonlu, ≥ 3 cm çapından büyük lokalize GİST'lerde nüksüz sağkalımı uzatabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, 3 yıl boyunca imatinib ile adjuvan tedavi, önemli nüks riski olan hastalar için standart tedavidir. GİST'lerde adjuvan tedavinin daha uzun sürelerini test etmek için randomize klinik çalışmalar devam etmektedir.

Adjuvan imatinibin yararı, KIT/PDGFR mutasyonunun türüne göre değişebilir, KIT ekson 11 delesyon mutasyonları olan hastalarda daha fazladır. Mutasyonel analiz, adjuvan tedavi hakkında klinik bir karar vermek için kritik öneme sahiptir. PDGFRA d842v mutasyona uğramış GİST'lerin, bu genotipin hem in vitro hem de in vivo duyarlılık eksikliği göz önüne alındığında, herhangi bir adjuvan tedavi ile tedavi edilmemesi gerektiği konusunda bir fikir birliği vardır. KIT/PDGFR/BRAF WT GİST ile ilgili olarak, NF1 ile ilişkili ve SDH ekspresyon negatif GİST'lerde adjuvan tedaviden kaçınma konusunda yaklaşım vardır.

Ameliyat sırasında tümör rüptürü durumunda, tümör hücrelerinin periton boşluğuna dökülmesi söz konusudur, bu nedenle okkült periton hastalığının var olduğu varsayılabilir. Bu durum hastayı peritonda nüks için çok yüksek bir risk altına sokar. Bu hastalar imatinib tedavisi için düşünülmelidir. Buradaki hücrelerin metastatik olarak kabul edilip edilmeyeceği belirsizliği göz önüne alındığında, bu vakalarda optimal tedavi süresi bilinmemektedir.

R0 ameliyatı mümkün değilse veya hacimsel azalma durumunda daha az sakatlayıcı/fonksiyon koruyucu cerrahi ile elde edilebilirse (bu total gastrektomi gibi), imatinib ile ön tedavi standarttır. Histolojik tanıyı doğrulamak, imatinib ile tedaviye dirençli genotipleri dışlamak (örneğin PDGFRA D842V mutasyonları) ve daha az hassas KİT ekson 9 mutasyonları için 800 mg imatinib dozunu uygulamak için histolojik ve mutasyonel analizlerle biyopsi yapılması önerilir. Maksimum tümör yanıtını takiben, genellikle 6-12 ay sonra ameliyat yapılır. Yanıt vermeyen hastalık durumunda ameliyatı geciktirmemek için erken tümör yanıtı değerlendirmesi gereklidir. Ameliyattan önce imatinib tedavisini ne zaman durduracağı konusunda hekime rehberlik edecek sınırlı veri vardır; ancak ameliyattan birkaç gün, hatta bir gün önce güvenle durdurulabilir ve hasta ameliyattan çıkınca hemen yeniden başlatılabilir (1).

Palyatif Amaçlı İleri, Tekrarlayan ve Metastatik Gastrik GİST Rezeksiyonu

Gastrik GİST'lerin tedavisi için geleneksel kemoterapötik ajanlara ve radyoterapiye yanıt yetersizdir ve bu nedenle önerilmemektedir (**Şekil 19.4**) (2,7,22).

Hepatik arter embolizasyonu ve debulking cerrahisi ve ardından intraperitoneal kemoterapi kullanılarak metastatik GİST'lerin tedavi sonuçları araştırılmış, olumsuz sonuçlar alınmıştır. GİST'ler radyasyona dirençli olarak kabul edilmekle birlikte, palyatif radyoterapi, hedef lezyonların semptomatik rahatlama ve stabilizasyonu yoluyla kemik ve yumuşak doku GİST metastazları olanlara fayda sağlayabilir (2).

Radyoterapi için veriler sınırlıdır. Bazen ağrılı veya kanamalı tümörler veya kemik metastazları için kullanılmıştır. Kısa bir seri (faz 2, 25 hasta), TKI'lerde gelişen abdominal veya hepatik lezyonları kontrol etmenin bazen yararlı olabileceğini düşündürmektedir (7,22).

Birçok çalışma, imatinib tedavisi sonrası rezidüel, ilerlemiş ve metastatik GİST hastalığının cerrahi rezeksiyonunun daha iyi sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir. 2 yılda, imatinib'e yanıt verip ardından cerrahi rezeksiyon yapılanlarda genel sağkalım (OS) %100 ve progresif hastalığı olanlarda OS %36-60 olduğu görülmüştür. İmatinib tedavisinden sonra tam rezeksiyonlu metastazektomi uygulanan 170'ten fazla hastayı içeren iki Avrupa çalışmasının uzun süreli takibinde, tam remisyonlu hastalarda medyan OS 7,3-8,7 yıl olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, inkomplet rezeksiyon ve debulking cerrahisi, tek başına imatinib ile tedaviye kıyasla sağkalımı uzatmaz. Benzer şekilde, imatinib tedavisi

Metastatik ortamda, imatinib ile tedaviye süresiz olarak devam edilmelidir. Tedavi kesilmesi ile lezyonlar daha önce cerrahi olarak eksize edilmiş olsa bile nispeten hızlı tümör ilerlemesi görülebilir. Tümör yanıtının izlenmesi tedavinin erken evrelerinde yapılmalıdır. Rezidüel metastatik hastalığın tam eksizyonunun, hastanın imatinibe cevap vermesi koşuluyla iyi bir prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak bunun cerrahiye mi yoksa hasta seçimine mi bağlı olduğu prospektif olarak asla gösterilmemiştir. Progresif hastalığın cerrahi eksizyonu yayınlanmış retrospektif serilerde faydalı olmamıştır, ancak kitle içindeki nodül gibi sınırlı progresyon cerrahisi, sunitinib ile ikinci basamak tedavi ile aynı aralıkta progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, imatinib devam ederken sınırlı progresyonu olan bireysel bir hasta için palyatif bir seçenek olabilir. Cerrahi olmayan prosedürler (örneğin, ablasyonlar veya palyatif radyoterapi gibi lokal tedavi) seçilebilir. 400 mg'da tümör ilerlemesi durumunda, duysarsız mutasyonlar hariç, imatinib dozunu günde 800 mg'a çıkarmak bir seçenek olabilir. Progresyon veya imatinib üzerinde nadir görülen intolerans durumunda, standart ikinci basamak tedavi başka bir TKI sunitinib'dir. İlacın 4 hafta kullanım/2 hafta ara şeklinde kullanımının etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Sunitinib üzerinde doğrulanmış ilerlemeden sonra, prospektif plasebo kontrollü randomize bir çalışmada regorafenib'in, her 4 haftadan 3'ünde günde 160 mg dozunda kullanımı progresyonsuz sağ kalımı önemli ölçüde uzatabileceğini kanıtlamıştır. Bu tedavi imatinib ve sunitinib tedavisinde ilerleyen veya yanıt vermeyen hastalar için standart üçüncü basamak tedavidir (1).

Rezeke Edilmiş Gastrik GİST'lerin Malign Potansiyel Risk Değerlendirmesi

GİST'lerde malign potansiyelin tarihsel değerlendirilmesi tümör büyüklüğü, mitotik sayım, çoğalan hücre nükleer antijeni ve proliferasyon indeksi kriterlerine dayanılarak düşük ve yüksek riskli alt gruplara sınıflandırılmasını sağlamıştır. Büyüklük ve mitotik sayıya dayalı Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH- National Institutes of Health) konsensüs kriterleri (Fletcher kriterleri) ve boyuta, mitotik sayı ve tümör bölgesine dayalı Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü (AFIP- The Armed Forces Institute of Pathology) kriterleri (Miettinen kriterleri) gibi GİST'ler için sonradan risk sınıflandırma sistemleri önerilmiştir.

Bu kritereler gastrik GİST'lerin aynı boyut ve mitotik sayıya sahip gastrik olmayan tümörlerden daha düşük nüks riskine sahip olduğunu tanımlamak içindir. Primer GİST'ler için NIH kriterlerine göre, risk dağılımı çok düşük risk (%15),

düşük risk (%30), orta risk (%22) ve yüksek risk (%33) olarak sınıflandırılmaktadır. Mitotik sayıya dayalı bir derece kategorisine ek olarak TNM sınıflandırmasını kullanan UICC (The International Union Against Cancer) 7. baskısı GİST'ler için oluşturulmuş ve daha sonra 8. baskıda güncellenmiştir. **Tablo 19.2**'de, gastrik GİST'lerin malign potansiyel riskini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan kriterler gösterilmektedir. Bu kriterlere dahil olmayan daha yüksek malign GİST riski ile ilişkili diğer faktörler; tümör nekrozu, seroza veya komşu yapıya invazyon, zengin vaskülarite, inkomplet rezeksiyon marjı, tümör rüptürü ve cerrahi sırasında tümörün dökülmesidir.

Tablo 19.2. AFIP, NIH, revize edilmiş NIH ve UICC kriterlerine göre primer gastrik GİST'lerin farklı risk sınıflandırmalarının karşılaştırılması (2). GİST, gastrointestinal stromal tumor; HPE, high power field; AFIP, the Armed Forces Institute of Pathology; NIH, the National Institutes of Health; UICC, the International Union Against Cancer.

Mitotik indeks (HPF)	Tümör boyu (cm)	AFIP hastalık ilerlemesi riski [%] [2006]	NIH risk [2002] ve revize edilmiş NIH risk [2008]	UICC TNM evresi [2010]
≤5 per 50	≤2	Yok [0]	Çok düşük	T1 IA
	>2≤5	Çok düşük [1.9]	Düşük	T2 IA
	>5≤10	Düşük [3.6]	Orta	T3 IB
>5 per 50	>10	Orta [12]	Yüksek	T4 II
	≤2	Yok [0]	Orta veya yüksek	T1 II
	>2≤5	Orta [16]	Orta veya yüksek	T2 II
	>5≤10	Yüksek [55]	Yüksek	T3 IIIA
	>10	Yüksek [86]	Yüksek	T4 IIIB

Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, mikroskopik pozitif (R1) rezeksiyon marjının değişikliğidir. Kuzey Amerika kılavuzları R1'i rezeksiyon sınırını (0 mm) yüzeyinde tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlarken, İngiliz Kraliyet Patoloji Koleji kılavuzları R1'i rezeksiyon sınırını 1 mm içinde tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlamıştır. Sınır tutulumunun tanımı için uluslararası fikir birliğinin olmaması, rapor edilen R1 oranlarındaki yüksek değişkenliği açıklamaktadır. Klinisyenler, rezeke edilen gastrik GİST'lerin malign risk potansiyelini kategorize ederek hastalara danışmanlık ve tavsiye verebilir, mevcut tedavi kılavuzlarını takip edebilir (2).

7. RİSK SINIFLANDIRMASI VE TAKİBİ

RO Rezeksiyonundan Sonra

Nüks riskinin değerlendirilmesi, adjuvan tedavi ve takibini dikkate almak için önemlidir (1,7). Lokalize GİST'ler için, nüks riski şu anda primer lokalizasyona, 5 mm²'nin üzerinde değerlendirilen mitotik indekse (en önemli parametre) ve boyuta göre değerlendirilmektedir. Bu parametrelere bağlı olarak, nüks riski neredeyse sıfır olabilir veya %70'i aşabilir. Karın boşluğundaki tümör rüptürü bir başka önemli parametredir, çünkü bu durumda periton nüksü riski büyüktür (7). Tümör rüptürü ek bir olumsuz prognostik faktördür ve ameliyattan önce veya ameliyat sırasında olup olmadığına bakılmaksızın kaydedilmelidir (1).

İlk NIH (Ulusal Sağlık Enstitüleri) sınıflandırmasından sonra (uzman konsüsüne dayanarak), nüks riskini değerlendirmek için birçok sınıflandırma (imatinib öncesi retrospektif çalışmalara dayanarak) önerilmiştir (7,23-25).

Kabaca benzer bir doğruluğa sahiptirler. Bununla birlikte, düşük mitotik indeksli gastrik GİST için nüks riski muhtemelen NIH Sınıflandırması ile daha fazla tahmin edilmektedir. Genellikle nüks riski isteğe bağlı olarak değerlendirilir: yüksek > %30, orta %10-30, düşük < %10, çok düşük risk %0-2. AFIP ve modifiye NIH sınıflandırmaları (Tablo 19.3 ve 19.4). (7,26).

Tablo 19.3. AFIP sınıflaması (7).

Tümörün maksimum çapı	Mitotik** indeks	Gastrik GİST	Jejunoleal GİST	Duodenal GİST	Rektal GİST
≤2	≤5	0	0	0	0
>2-5	≤5	1,9% (çok düşük)	4,3 % (düşük)	8,3 % (düşük)	8,5% (düşük)
>5-10	≤5	3,6 % (düşük)	24% (orta)	-*	-*
>10	≤5	12% (orta)	52 % (yüksek)	34 % (yüksek)	57% (yüksek)
≤2	>5	0	50 % (yüksek)	-*	54% (yüksek)
>2-5	>5	16% (orta)	73 % (yüksek)	50 % (yüksek)	52% (yüksek)
>5-10	>5	55 % (yüksek)	85 % (eleve)	-*	-*
>10	>5	86 % (yüksek)	90 % (yüksek)	86 % (yüksek)	71% (yüksek)

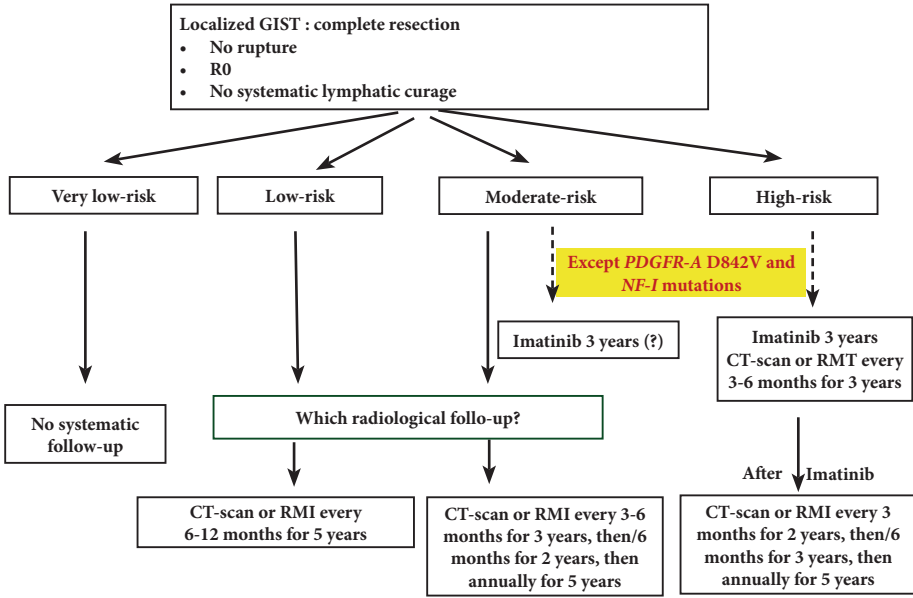
Tablo 19.4. Modifiye NIH sınıflandırmasında rezeke edilen lokalize GİST için nüks riskinin tahmini (7).

Nüks Riski	Çap	Mitotik indeks	Lokalizasyon
Çok düşük	≤2 cm	≤5	Herhangi bir yer
Düşük	>2–5 cm	≤5	Herhangi bir yer
Orta	≤5 cm	6-10	Gastrik
	>5–10 cm	≤5	Gastrik
Yüksek	Herhangi bir çap	Herhangi bir indeks	Tümör perforasyonu
	>10 cm	Herhangi bir indeks	Herhangi bir yer
	Herhangi bir çap	>10	Herhangi bir yer
	>5 cm	>5	Herhangi bir yer
	≤5 cm	>5	Ekstragastrik
	>5–10 cm	≤5	Ekstragastrik

Ameliyat sonrası nüksler esas olarak karaciğer ve / veya peritondadır. Tümörün mitotik indeksi nüks hızını etkiler. Nüks riski yüksek olan hastalar adjuvan tedaviyi tamamladıktan sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkarlar. Çoğu nüks, ameliyat veya adjuvan tedavinin tamamlanmasından sonraki 5 yıl içinde ortaya çıkar. Sonraki yıllarda nüksler mümkündür ancak nadirdir. Literatürde belirli bir izleme protokolünü doğrulayacak veri bulunmamaktadır (1,7).

Önerilen takip şekli **Şekil 19.5**'te gösterilmektedir.

- Yüksek riskli hastalar (adjuvan imatinib ile): 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir
- Yüksek riskli hastalar (adjuvan imatinib sonrası): 2 yıl boyunca 3 ayda bir, daha sonra 5 yıla kadar 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda bir
- Orta riskli hastalar (adjuvan imatinib olmadan): 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir, daha sonra 5 yıla kadar 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda bir
- Düşük riskli hastalar: 5 yıl boyunca her 6-12 ayda bir
- Çok düşük riskli hastalar: sistematik takip yok (7).



Radiologic procedures: Abdominopelvic CT-scan or RMIÜ; High-risk or rectal GIST: chest CT-scan at least 1/year

Şekil 19.5. Lokalize GİST yönetim ve izleme algoritması (7).

Genotipleme

Mutasyonel durum herhangi bir risk sınıflandırmasına dahil edilmemiştir, ancak bazı genotiplerin ayrı bir doğal geçmişi vardır ve özellikle, KIT/PDGFR WT GİST'leri kendine özgü klinik durumlara ve seyre sahiptir. PDGFRA d842v mutasyonu ile lokalize GİST genellikle iyi bir prognoz ve imatinib direnci ile ilişkilidir (1).

GİST'lerin optimal yönetimi için genotipleme mutasyon analizi zorunludur. Genotip nüks riskini etkiler ve adjuvan tedavinin karar sürecini etkileyebilir. KİT ekson 9 değişikliği veya KİT ekson 11 delesyonu olan tümörlerde daha fazla nüks görülürken, PDGFRA mutasyonları veya KİT ekson 11 duplikasyonu daha düşük bir riskle ilişkilidir. Ayrıca, genotip tedavi duyarlılığının öngörücüsü olabilir. KİT ekson 11 olan tümörler imatinib'e en duyarlı olanlardır, PDGFRA Asp842Val olanlar duyarsızdır (1,7).

Risk faktörleri - GİST'li hastalarda prognozu etkileyen risk faktörleri temel olarak birincil tümörün özelliklerine dayanır. Klinik olarak en alakalı risk faktörleri aşağıdaki gibidir.

Tümör boyutu ve mitotik hız-Tümör boyutu ve mitotik hız, bağımsız prognostik faktörlerdir ve agresif tümör davranışını tahmin etmek için modellerde kullanılır.

Bu faktörler (birincil tümör bölgesi ile), TKI önce büyük ölçüde teşhis ve tedavi edilen GİST'ler üzerine Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü'nün (AFIP-Armed Forces Institute of Pathology) yaptığı üç büyük retrospektif çalışmanın verileri kullanılarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, özellikle tümör mutasyon durumuna özgü hedefli tedavilerin rolü geliştikçe, gen mutasyonlarının varlığının veya yokluğunun bu prognostik faktörleri nasıl etkilediği açık değildir (8,27,28).

Primer tümör bölgesi-Genel olarak, mideden kaynaklanan primer tümörler, ince bağırsak, kolon, rektum veya mezenterden kaynaklanana kıyasla daha olumlu sağkalım sonuçları ile ilişkilidir (8,24).

Mide veya ince bağırsaktan kaynaklanan primer tümörlerin prognozu boyut ve mitotik sayıdan etkilenir. AFIP serisinden elde edilen verilere dayanarak, düşük mitotik orana sahip küçük tümörler, primer bölgenin mide veya ince bağırsak olup olmadığına bakılmaksızın benzer şekilde iyi bir prognoza sahiptir ve bu tümörlerin sadece yüzde 2 ila 3'ü metastatik hastalığa ilerlemektedir.

Yüksek mitotik orana sahip büyük tümörler, birincil bölgeden bağımsız olarak benzer şekilde kötü bir prognoza sahiptir ve bu tür tümörlerin %86'sından fazlası metastatik hastalığa ilerlemektedir. Bununla birlikte, mideden kaynaklanan orta dereceli tümörler (düşük mitotik oranlı daha büyük tümörler veya yüksek mitotik oranlı daha küçük tümörler) (metastatik oran %11- 15), ince bağırsaktan kaynaklanana kıyasla daha olumlu bir prognoza sahiptir.(metastatik oran> %50) (8,27,28).

Diğer birincil bölge – Kolorektal GİST'leri olan hastalar, ince bağırsak GİST'leri olanlarla karşılaştırıldığında, nüksüz sağkalım benzer veya biraz azalmış gibi görünmektedir. Benzer şekilde, gastrointestinal (GI) yolun dışındaki GİST'leri olan hastalar daha sık nüks ediyor gibi görünmektedir (8,29).

Diğer risk faktörleri

Tümör rüptürü-Tümör rüptürü (spontan veya cerrahi olarak) hastalısız sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız bir risk faktörüdür. Tümör rüptürü, risk sınıflandırması için Ulusal Sağlık Enstitüleri konsensüs kriterlerinin değiştirilmiş bir versiyonunda prognostik bir değişken olarak dahil edilmiştir (tümör boyutu, bölge ve mitotik hıza ek olarak) (8,30). Ancak tümör rüptürü, Amerikan Ortak

Kanser Komitesi'nin (AJCC) tümör, düğüm, metastaz (TNM) evreleme sisteminde yer almamaktadır (8).

Görüntüleme özellikleri-Bilgisayarlı tomografi (BT) veya endoskopik ultrason (EUS) tümör özellikleri GİST tanısını koymakla kalmaz, aynı zamanda nüks riskinide belirleyebilir. Genel olarak daha yüksek metastatik potansiyeli olan tümörler; 5 cm'den büyük olanlar, lobüle olanlar veya heterojen olarak gelişenler, mezenterik yağ infiltrasyonu, ülserasyonu veya bölgesel lenfadenopatisi olanlar veya BT'de ekzofitik büyüme paterni olanlardır (8,31).

Lenf nodu tutulumu - GİST'li erişkinlerde bu bulgunun nadir olduğu göz önüne alındığında, lenf nodu tutulumunun prognostik etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Örnek olarak, mide ve ince bağırsak GİST'lerinin AFIP serisinden elde edilen verilerde, nodal tutulumu olan hiçbir hasta tanımlanmamıştır (8,27,28).

GİST'li 5138 yetişkinin SEER veritabanı analizinden yapılan çalışmada, vakaların yaklaşık %5'inde nodal tutulum tespit edilmiş ve kansere spesifik ve genel sağkalımda azalma ile ilişki görülmüştür (8,32).

Bununla birlikte, süksinat dehidrojenaz (SDH)-mutant veya SDH-epimutant GİST'leri olan hastalarda nodal tutulum yaygındır (sırasıyla %65 ve %38) (8,33).

Moleküler değişiklikler-GİST'lerle ilişkili moleküler değişikliklere dayanarak risk değerlendirmesi için sınırlı veri vardır. TKI tedavisinin modern çağından önce elde edilen bazı çalışmalar, KIT mutasyonları olan hastaların KIT mutasyonları olmayanlara göre daha kötü bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir (8,34).

KAYNAKLAR

1. Casali PG, Abecassis N, Aro HT et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv68-iv78. doi: 10.1093/annonc/mdy095.
2. Lim KT. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: current status and future perspective. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec 7;2:104. doi: 10.21037/tgh.2017.12.01. eCollection 2017.
3. Miettinen M , Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001 Jan;438(1):1-12. doi: 10.1007/s004280000338.
4. Ulanja MB, Rishi M, Beutler BD et al. Racial Disparity in Incidence and Survival for Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): an Analysis of SEER Database. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2019 Oct;6(5):1035-1043. doi: 10.1007/s40615-019-00605-9. Epub 2019 Jun 18.
5. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016 Feb;40:39-46. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.031. Epub 2015 Nov 24.

6. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Jan;24(1):298-302. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1002. Epub 2014 Oct 2.
7. Landi B, Blay JY, Bonvalot S. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2019 Sep;51(9):1223-1231. doi: 10.1016/j.dld.2019.07.006. Epub 2019 Aug 3.
8. Uptodate (2021). Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal stromal tumors This topic last updated: May 24, 2021. (01.08.2021 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stromal-tumors?search=gist&source=search_result&selectedTitle=1~93&usage_type=default&display_rank=1adresinden ulaşılmıştır.)
9. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998 Jan 23;279(5350):577-80. doi: 10.1126/science.279.5350.577.
10. Besmer P, Murphy JE, George PC et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature.* 1986 Apr 3-9;320(6061):415-21. doi: 10.1038/320415a0.
11. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach *Int J Surg Pathol.* 2002 Apr;10(2):81-9. doi: 10.1177/106689690201000201.
12. Coe TM, Fero KE, Fanta PT, et al. PopulationBased Epidemiology and Mortality of Small Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors in the USA. *J Gastrointest Surg.* 2016 Jun;20(6):1132-40. doi: 10.1007/s11605-016-3134-y. Epub 2016 Mar 29.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: GIST. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf (Accessed on January 29, 2020).
14. Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K, et al. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *Eur J Cancer.* 2016 May;59:128-133. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.021.
15. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M et al. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr. Sep-Oct 2003;27(5):792-8.* doi: 10.1097/00004728-200309000-00018.
16. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol.* 2019 Feb;10(1):144-154. doi: 10.21037/jgo.2018.08.20.
17. Kim SJ, Lee SW. Performance of F-18 FDG PET/CT for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;33(3):576-582. doi: 10.1111/jgh.14015.
18. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer.* 2003;6(1):39-48. doi: 10.1007/s101200300005.
19. Kim IH, Kim IH, Kwak SG, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach: a multicenter, retrospective study of curatively resected gastric GISTs. *Ann Surg Treat Res.* 2014 Dec;87(6):298-303. doi: 10.4174/astr.2014.87.6.298. Epub 2014 Nov 28.
20. Karakousis GC, Singer S, Zheng J, et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun;18(6):1599-605. doi: 10.1245/s10434-010-1517-y. Epub 2011 Jan 5.
21. Huang CM, Chen QF, Lin JX, et al. Can laparoscopic surgery be applied in gastric gastrointestinal stromal tumors located in unfavorable sites? A study based on the NCCN guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(14):e6535. doi: 10.1097/MD.00000000000006535.

22. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: a prospective study. *J Clin Oncol* 2016;34:244–50.
23. Fletcher CDM, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002 May;33(5):459–65. doi: 10.1053/hupa.2002.123545.
24. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006 May;23(2):70–83. doi: 10.1053/j.semmp.2006.09.001.
25. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumour. *Hum Pathol*. 2008 Oct;39(10):1411–9. doi: 10.1016/j.humphath.2008.06.025.
26. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):265–74. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
27. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jan;29(1):52–68. doi: 10.1097/01.pas.0000146010.92933.de.
28. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006 Apr;30(4):477–89. doi: 10.1097/00000478-200604000-00008.
29. Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: a large population based analysis. *J Surg Oncol*. 2015 May;111(6):696–701. doi: 10.1002/jso.23873. Epub 2015 Jan 5.
30. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1999 Sep 1;59(17):4297–300.
31. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003 Feb;226(2):527–32. doi: 10.1148/radiol.2262011880.
32. Güller U, Tarantino I, Cerny T, et al. Population-based SEER trend analysis of overall and cancer-specific survival in 5138 patients with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer*. 2015 Jul 30;15:557. doi: 10.1186/s12885-015-1554-9.
33. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFR α Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol*. 2016 Jul 1;2(7):922–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0256.
34. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFR α mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):634–42. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4970. Epub 2015 Jan 20.