

# Bölüm 1

## GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER

Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ<sup>1</sup>

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), gastrointestinal sistemin en yaygın mezenkimal neoplazmaları olmasına rağmen, mezenkimal tümörler primer gastrointestinal kanserlerin sadece yüzde 1 ila 3'ünü oluşturur (1). GIST'ler, gastrointestinal sistemin myenterik pleksusunda bulunan, bağırsak motilitesini ve peristaltizmini koordine eden düz kas pacemaker'ı interstisyel Cajal hücrelerinden (ICC) kaynaklanır (2). Gastrointestinal sistemin (GI) mezenkimal neoplazmaları geniş bir şekilde iki gruba ayrılır: Daha sık görülen birinci grup gastrointestinal stromal tümörlerdir ve en sık midede (%60), daha sonra sırasıyla proksimal ince barsak (%30), kolon ve rektum (%5–10) ve nadiren mezenter ya da omentum (%7) ve özofagusta (<5%) görülmektedirler Çok daha az yaygın ikinci grupta lipomlar, liposarkomlar, leiomyomlar, leiomyosarkomlar, desmoid tümörler, schwannomlar ve periferik sinir kılıfı tümörleri bulunur (1, 3). Genellikle erişkin yaşlarda görülür ve ortalama tanı yaşı 60'tır (40-80yaş) (4). GIST'lerin boyutları çok değişkendir ve birkaç milimetreden büyük kitlelere kadar değişebilir (5). Bazı GIST'ler asemptomatiktir ve tesadüfen tespit edilir. Klinik belirti verenlerde ise semptomlar spesifik değildir ve tümörün boyut ve lokalizasyonuna göre değişir. En sık görülen semptomu mukozal ülserasyonlara bağlı gastrointestinal kanamadır (4). Büyük lezyonlarda karın ağrısı, halsizlik, muayenede ele gelen kitle olabilir. GIST'ler CD117 veya CD34-pozitif iç hücre tümörleri olarak tanımlanırlar (6). CD117, transmembran KIT reseptörü tirozin kinaz ile eş anlamlıdır ve bazen c-KIT olarak adlandırılır. İmmünohistokimyasal boyama GIST'in diğer subepitelyal tümörlerden ayırt edilmesine yardımcı olabilir. GIST'in en belirgin tanı markeri, reseptör tirozin kinaz KIT'in (CD117) aşırı ekspresyonudur. Leiomyosarkomlar, leiomyomlar ve diğer iç hücresi tümörleri tipik olarak CD117 negatiftir (1, 2) Bazı GIST'ler, nörofibromatoz tip 1 (NF1), Carney Triad'ı (gastrik GIST, pulmoner kondroma ve paraganglioma), ve Carney Stratakis sendromu (gastrik GIST ve paraganglioma) gibi ailesel kalıtsal sendromlarla ilişkilidirler. Bu kalıtsal GIST'ler, sporadik GIST'lerden daha erken yaşta ortaya çıkarlar ve kadın hâkimiyetine sahiptirler (7).

<sup>1</sup> Dr., Koç Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drdenizkoc@gmail.com

## PATOLOJİ

GIST'lerin histolojik paterne göre üç tipi vardır; iğ hücresi tipi (%70), epitelloid hücre tipi (%20) veya hem iğ hem de epitel hücrelerinin karışımı (8). İğ hücre tipi ve epitelloid tip stromal tümörler en sık midede görülür (5). Morfolojiden bağımsız olarak c-KIT ekspresyonu, GIST'in tanımlayıcı özelliği olmuştur. Epitelloid tip GIST'ler daha çok KIT ekspresyon negatiftir, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa (PDGFRA) mutasyonlarını taşır. GIST'ler ayrıca hücre yüzeyi glikoprotein CD34, vimentin ve düz kas aktin (SMA) için pozitif, S100 proteini ve desmin için genellikle negatiftirler (9).

## İmmunohistokimyasal Belirteçler

GIST'in patolojik tanısı, morfoloji ve immunohistokimyasal bulgularla belirlenir. En önemlisi, hücre çoğalmasını uyaran ve apoptozu inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörü olan KIT'dir (CD117). GIST'lerin yaklaşık % 85'i aktiveleştirici bir KIT mutasyonuna sahipken, %3 ila %5'i PDGFRA geninde bir mutasyon taşır (3,10). GIST'de KIT/PDGFRA mutasyon durumuna bakılmaksızın pozitif olan iki immunohistokimyasal marker, DOG-1 ve PKC-teta'dır (protein kinaz C teta) (11). GIST'deki KIT mutasyonları, genin farklı bölgelerinde (eksonlar) meydana gelebilir. Tek bir mutasyonel nokta olmamakla birlikte bazı bölgeler diğerlerinden daha çok etkilenir. KIT gen mutasyonlarının üçte ikisi, reseptörün hücre içi jukstamembran alanını kodlayan ekson 11'i etkiler. GIST'lerin %7 ila %10'u ekson 9 tarafından kodlanan hücre dışı alanda bir mutasyona sahiptir. Daha nadir görülen diğer mutasyonlar ekson 13 ve ekson 17'dir. Önemli olarak, bu mutasyonlar, imatinib-dirençli GIST'de ikincil mutasyonlar olarak yüksek bir frekansta görülür (12). KIT mutasyonu olmayan GIST'lerin bir alt kümesi, PDGFRA'da aktive edici mutasyonlara sahiptir ve bunlar tirozin kinaz inhibitörleri imatinib ve sunitinib'in antitümör etkinliğine duyarlıdır. Bununla birlikte, PDGFRA'daki aktive edici mutasyonların tümü biyolojik olarak eşdeğer değildir ve özellikle PDGFRA D842V mutasyonu imatinibe göreceli duyarsızlıkla karakterizedir (13).

GIST'lerin %5 ila %10'unda KIT veya PDGFRA mutasyonu yoktur. Geçmişte vahşi tip GIST'ler olarak adlandırılan bu tümörlerin, bugün için sıklıkla NF1 veya SDH (süksinat dehidrogenaz) genlerinde başka mutasyonlara sahip oldukları bilinmektedir (14). Carney triad'ı muhtemelen SDHC ve Carney Stratakis sendromu SDHX gen mutasyonları ile ilişkilidir. Bu tümörlerin çoğu genç hastalarda ortaya çıkar ve imatinibe zayıf yanıtları vardır (1,14). Adjuvan veya neoadjuvan imatinib düşünülen hastalarda bu değişkenlik, mutasyonel durumun değerlendirilmesi amaçlı moleküler analiz, tedavi amaçlı klinik karar verme için önemlidir.

## **Malign Potansiyel**

GIST'lerin değişken biyolojik davranışları vardır ve geçmişte GIST'ler için iyi huylu ve kötü huylu terimleri kullanılmıştır. Ancak iyi huylu olarak düşünülen çok küçük (2 cm veya daha küçük) lezyonlar ve çok düşük mitotik oranlı (<5/50 HPF) lezyonlar bile bazen metastaz yaparlar. Bazı mikro-GIST'ler küçük boyutlarına rağmen KIT veya PDGFRA genlerinde mutasyon barındırabilir ve zaman içerisinde nadiren klinik bir GIST'e dönüşebilen preneoplastik lezyonları temsil edebilirler (15). Uzun süreli takipte, klinik semptomları olan veya tedavi gerektiren hemen hemen tüm GIST'ler malign potansiyel gösterirler. Artık iyi ve kötü huylu terimleri, hasta yönetimi için klinik yararları olmadığından dolayı kullanılmamakta ve tüm GIST'ler potansiyel olarak kötü huylu olarak kabul edilmektedir (16).

GIST sınıflandırılması, lezyonları göreceli nüks ve metastaz riskine göre sınıflandırmaya odaklanmaktadır. 2002'de yayınlanan GIST'lerin risk sınıflandırmasına ilişkin Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) fikir birliğinin temelini, primer tümörün büyüklüğü ve mitotik indeksi oluşturmuştur. NIH sınıflandırma sistemi, gerçek klinik verilerden çok konsensüs görüşüne dayanmaktaydı. Ancak daha sonra biriken kanıtlar gerçek prognostik değerini desteklemiştir ve cerrahi rezeksiyon sonrası hasta prognozunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. GIST'ler için mitotik hızın >5mitoz/50 HPF (yüksek güç alanı) ve boyutun 5-10 cm olması, yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (16). Çapı >10 cm olan tümörler ise, mitoz hızı ne olursa olsun yaygın metastaz riskini ortaya koymaktadır (5). Ancak NIH konsensüs sınıflandırmasının bazı sınırlamaları vardır. Bu sınıflandırma sisteminde, mitotik sayımın nasıl belirleneceği ve tümör boyutu ölçüm yöntemi tanımlanmamıştır ve tümör yerleşim yeri ve tümör rüptürü gibi güçlü prognostik faktörler dikkate alınmamıştır (17). Spontan veya cerrahi müdahale sırasında tümör rüptürü olan hastalarda, karın içi implant tümörleri riskinin artması nedeniyle GIST rekkürens riski çok yüksektir. Tümör rüptürü sağkalımı öngörmede, tümörün büyüklüğü ve mitotik sayısından bağımsız olarak risk faktörüdür (18). Gastrik GIST'ler, aynı boyutta ve mitotik sayıdaki nongastrik tümörlerden daha düşük nüks riskine sahiptir. İnce bağırsak, kolon, rektum veya mezenter gibi ektragastrik yerleşimli GIST'ler artmış kötü sonuç riski ile ilişkilidir (3). Miettinen ve ark. gastrik GIST'lerde, antrumda tümör yerleşimini olumlu, fundus ve gastroözefagial bileşkede tümör yerleşimini ve tümörde koagülatif nekroz, ülserasyon ve mukozal invazyonun görülmesini olumsuz sonuçlarla ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca mitotik hızdan bağımsız olarak 5 cm'den büyük tüm bağırsak GIST'lerinin en az orta derecede metastaz riski olduğunu ve bu hastalarda 50 HPF başına >5 mitoz sayısının yüksek metastaz riski taşıdığını göstermişlerdir. Miettinen kriterleri olarak bilinen Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü (AFIP) kriterlerinde, boyut ve mitotik sayıya tümör yerleşim yerini eklemiştir (19, 20).

Joensuu, NIH kriterlerini yeniden gözden geçirmiş ve risk sınıflandırmasında tümör boyutunun tek başına kullanılmasının, adjuvan sistemik tedavilerden fayda görecekt hastaları seçmede yeterince hassas prognostik bir parametre olmadığını belirtmiştir. Nongastrik tümörler aynı boyutta ve mitotik sayıdaki gastrik GIST'lere kıyasla yüksek nüks riski altındadır ve NIH kriterleri ile yaklaşım düşük mitotik sayımlara sahip mide GIST'lerinde aşırı tedaviye, yüksek hücre proliferasyon oranına sahip ince barsak tümörlerinin ise tedavi edilmemesine neden olabilecektir. Joensuu, adjuvan sistemik tedavilerin hedef kriterlerini belirlemede tümör boyutu, mitotik sayım, tümör rüptürü ve tümörün menşe aldığı bölge kullanımının daha avantajlı olduğunu belirtmiş ve bu kriterlerle NIH konsensüs sınıflandırmasında modifikasyon yapılmasını önermiştir (17) (Tablo 1).

Ayrıca literatürde, semptomatik hastalık, karışık ve saf epitelloid tip, tümör nekroz varlığı, KIT / PDGFRA mutasyon varlığı ve KIT ekson 11 mutasyon varlığı hasta gruplarında kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (17).

**Tablo 1: GIST'lerde Risk Sınıflaması (Modifiye NIH kriterleri)**

Risk Sınıflaması	Tümör boyutu (cm)	Mitotik Sayım (per 50 HPFs)	Primer tümör bölgesi
Çok düşük risk	<2	≤5	Herhangi bir bölge
Düşük Risk	2-5	≤5	Herhangi bir bölge
Orta Risk	<5 5.1-10	6-10 ≤5	Gastrik Gastrik
Yüksek risk	>5 ≤5 5.1-10	>5 >5 ≤5	Herhangi bir bölge Gastrik olmayan bölge Gastrik olmayan bölge

High power field- Yüksek güç alanı

## GÖRÜNTÜLEME DEĞERLENDİRMESİ

### Bilgisayarlı tomografi

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), hastalığı evrelemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemdir. BT'de küçük GIST'ler (<5 cm), intravenöz kontrast ile parlak, solid, genellikle düzgün sınırlı, homojen, intraluminal büyüme paterni gösteren yumuşak doku kitleleri olarak görülür (21). Ancak çok büyük tümörler nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon nedeniyle daha karmaşık görünebilirler. Büyük GIST'ler, homojen olmayan yoğunluk, intraluminal/ekstraluminal büyüme, çevre yapılaraya yayılma eğilimi gösterirler ve ekstraluminal büyüme nedeniyle kökenini tespit etmek zor olabilir (7).

### **Magnetik rezonans**

GIST'lerde magnetik rezonans (MR) tümör boyutu, perforasyonu, metaztaz ve tümör invazyonu hakkında BT'ye benzer bilgiler verir. MR bulgularında küçük GIST'ler yuvarlak, simetrik ve homojen görünürken, büyük tümörler simetrik olmayan lobüle yapıda ve heterojen görülür (7) (Resim 1). BT, tüm ince bağırsağın kalınlığını gösterme avantajına sahipken, MR rektal GIST'leri tanımlamak ve karaciğer metaztazı, kanama ve nekrozu saptamakta daha duyarlıdır (1, 22).

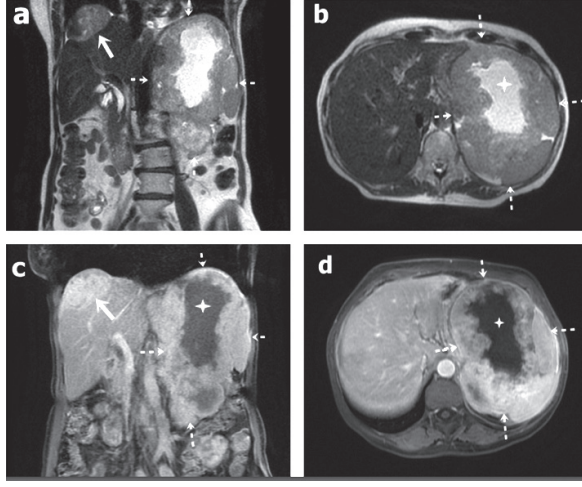
### **Endosonografi**

Endosonografik (EUS) olarak, GIST'ler hipoekoik, homojen, düzgün sınırlı lezyonlardır. Gastrik GIST'lerin çoğu muscularis propria'dan kaynaklanır, küçük lezyonlar muskularis mukozadan kaynaklanabilir. Özefagogastroduodenoskopide genellikle oval, pürüzsüz bir şekil, nadiren üstte ülserasyonlu mukoza ve bası belirtileri gösterebilirler (2) (Resim 3). Maligniteyi düşündüren EUS özellikleri, büyümüş lenf nodları, 4 cm'den büyük boyut, düzensiz sınırlar ve kitle içinde kistik boşluklar olarak tanımlanmıştır (Resim 2) (23). EUS, daha büyük boyutlu bir submukozal tümörü ekstrinsik kompresyondan ayırmada %92 duyarlılık ve %100 özgüllük ile çok yararlıdır (24).

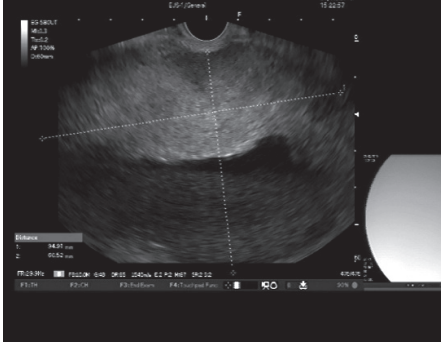
### **Pozitron emisyon tomografisi**

Pozitron emisyon tomografisi (PET), tümör glikozundaki erken fonksiyonel değişiklikleri vurgulayarak tümör davranışının değerlendirmesini sağlamak için oldukça hassastır. PET, başlangıç evrelemesi ve hastalık ilerlemesini izlemek için kullanılır (22). PET, bilinmeyen bir primer bölgeyi bulmak, ameliyattan önce malign potansiyelini tahmin etmek, tirozin kinaz inhibitörlerine erken cevabı tespit için önemli bir değere sahip olabilir (1, 25). BT ile, imatinib tedavisinden sonra hücrel ve makroskopik değişikliklerin ölçülmesinde gecikme olabilirken, PET imatinibin neden olduğu erken etkileri tespit edebilir. İmatinib tedavisinin başlamasından sonra PET ile FDG (Fludeoksiglukoz) alımında azalma iyi prognozu gösterir (26).

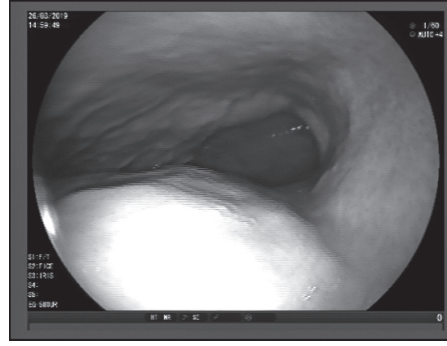
Bununla birlikte, PET ile elde edilen verilerin çoğu BT taranmasında da bulunabilir. Kontrastlı BT tarama ve evreleme için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MR, rektum ve karaciğer gibi belirli bölgelerdeki GIST'lerde, özellikle ameliyat değerlendirmesi için tercih edilebilir (7). BT'de, 5 cm'den büyük, lobüle, heterojen yapıda, mesenterik yağlı doku infiltrasyonu, ülserasyon, egzofitik büyüme paterni ve bölgesel lenfadenopati gösteren tümörlerde metastaz riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. BT ve EUS aynı zamanda GIST rekkürens riskini de gösterebilir (1).



**Resim 1:** GIST (kesikli oklar) ve peritoneal metastazı (ok) olan 67 yaşında kadın hastada MR görüntülemesi. a ve b, kitlenin santral nekroze (yıldız). c ve d, santral nekroze alan ve periferik solid alanlarda kontrast tutulumu.



**Resim 2:** GIST'in endosonografi görüntüsü, santralinde nekroz



**Resim 3:** GIST'in özefagogastroduodenoskopi'de bası görüntüsü, üzerinde sağlam, normal mukoza

## Biyopsi

GIST'in preoperatif biyopsi tanısı, radyolojide yüksek şüphe bulunan ve rezektabl hastalar için gerekli değildir. Çünkü biyopsi büyük tümörlerde tümör rüptürü riski ve biyopsi yolunda seeding riski taşır (7). Bununla birlikte, metastatik hastalıkta veya GIST düşünülen büyük lezyonu olan bir hastada, rezeksiyon yapılmadan önce preoperatif imatinib düşünüldüğünde, tanıyı doğrulamak için biyopsi tercih edilir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) (27) ve Amerikan Gastroenteroloji Derneği (28) güncel kılavuzları, GIST tümörlerinden EUS eşliğinde örneklemenin, tercih edilen örneklemme tekniği olduğunu belirtmektedir. Endoskopik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-FNA), sınırlı kanama,

daha az görülen tümör rüptürü ve yayılma riski nedeniyle perkütan biyopsi yerine tercih edilir (3). GIST tanısında EUS-FNA performans özellikleri %82 duyarlılık, %100 özgüllük ve %86 genel doğruluk içermektedir (29).

## **TEDAVİ**

GIST'lerin geleneksel kemoterapi ve radyasyona karşı dirençli, imatinib'e ise iyi cevaplı olmaları diğer mezenkimal tümörlerden ayırt edilmesinde önemlidir (27). GIST için tedavi stratejisi tümör bölgesine, büyüklüğüne ve metastaz varlığına veya yokluğuna bağlıdır (3). Lokalize GIST'lerin standart tedavisi, lezyonun net sınırlarla cerrahi tam rezeksiyonudur (2). Preoperatif (neoadjuvan) imatinib tedavi endikasyonları konusunda uzman grupları arasında fikir birliği yoktur (30).

### **Neoadjuvan Tedavi**

İmatinib, sunitinib ve regorafenib dahil tirozin kinaz inhibitör ajanlarının kullanılmasından bu yana, GIST'lerin tedavi stratejisi temel olarak değişmiştir. Neoadjuvan tedavi olarak preoperatif uygulanan imatinib, lokal ileri hastalıkta tümör rüptürünü ve eksik rezeksiyon olasılığını azaltabilir (31). Bazı uzmanlar neoadjuvan tedaviyi sadece ileride kullanılacak adjuvan imatinib uygulamasını garanti etmek için yüksek riskli hastalar ile sınırlandırır (boyut > 5 cm, 50 HPF başına > 5 mitoz, potansiyel olarak morbid rezeksiyon ile sonuçlanan anatomik yerleşim) (32). Lokalize hastalıkta cerrahi birincil tedavidir, imatinib destekleyici rol oynar. Lokal ileri inoperabl ve metastatik hastalıkta ise imatinib birincil tedavidir, kanıtlanmamış olmakla birlikte cerrahi destekleyici rol oynar. Özofagus, özofagogastrik kavşak, duodenum veya distal rektumdaki GIST'lerde preoperatif tedavi tümörü küçültebilir ve radikal cerrahi yerine daha konservatif lokal eksizyon yapılmasına izin verebilir (33). Lokal olarak ilerlemiş rezeke edilemeyen veya sınırlı rezektabl primer tümörlerde, yaygın organ hasarı ile sonuçlanacak potansiyel olarak rezeke edilebilir tümörlerde, metastatik tümörlerde ve gastro-özofageal kavşak, duodenum ve rektumdaki tümörlerde preoperatif tedavi düşünülebilir (30, 34). Stiekema ve ark, gastrik GIST'lerde preoperatif imatinib uygulanması ile tümör boyutunda önemli bir azalma olduğunu gösterdiler. Ameliyat öncesi ortalama imatinib tedavi süresi 8,4 ay, tümör boyutunda azalma %33'lük olarak bildirildi (35). NCCN konsensüs esaslı kılavuzlar, marjinal olarak rezeke edilebilir tümörleri olan ve potansiyel olarak rezeke edilebilir tümörleri olan fakat anlamlı morbidite riski olan hastalar için imatinib ile ilk tedaviyi önerir (27). Her durumda neoadjuvan tedavinin amacı tümör boyutunu azaltarak tam cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırmak, tümör hücrelerinin rüptür ve periton boşluğuna dökülme riskini azaltmak, organ koruma olasılığını arttırmak ve nüks oranını düşürmektir (30, 31).

Neoadjuvan tirozin kinaz inhibitörleri ile optimal tedavi süresi belirlenmemiştir. İmatinibin ne kadar süreyle verileceği ve hastanın ne zaman opere olacağına dair karar kişiselleştirilmelidir. Cerrahi işlemi kolaylaştıracak şekilde tümörün küçüldüğü sürekli radyografik takip ile izlendiği sürece tedavi genellikle 12 ay kadar uygulanır. Genellikle tedavinin 10 ila 12 ayı geçmemesi önerilir (27, 30). Bazı veriler, en azından primer GIST'ler için, neoadjuvan tedavinin 10 ila 12 aydan daha fazla uzatılmasının, ameliyat sonrası hastalık nüks olasılığını arttırdığını göstermektedir. Bunun nedeni, uzun süreli tedaviye sekonder gelişen direnç veya yeni mutasyonların gelişmesine bağlanmıştır (36) GIST'lerde standart imatinib dozu günlük 400 mg'dır. Neoadjuvan tedavi için düşünülen ve tümörü bir ekson 9 KIT mutasyonuna sahip olan nadir görülen bir hasta grubu için tolere edilebilirse günde 800 mg tercih edilebilir (37). KIT/PDGFRα mutasyonları olmayan (vahşi tip), PDGFRα D842V mutasyonu olan, süksinat dehidrogenaz eksikliği olan ve nörofibromatozis ile ilişkili GIST hastalarında preoperatif imatinib kullanılmaz, bunun yerine doğrudan ameliyata geçilir (30).

### **Cerrahi**

Cerrahi, metastaz bulgusu olmayan lokalize GIST hastaları için tedavinin temelini oluşturur. NCCN,  $\geq 2$  cm büyüklüğündeki tüm GIST'lerin çıkarılmasını önerirken, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO),  $>2$  cm'den büyük tüm GIST'lerin çıkarılmasını önermektedir (27, 38). Kılavuzlar küçük, tesadüfen keşfedilen GIST'lerin yönetimini tartışmalı kabul etmektedir. Şüpheli endosonografik özellikler göstermeyen, tesadüfen keşfedilen küçük bir GIST'i ( $<2$  cm) olan asemptomatik hastanın yönetimi için bu yönergeler güvenli bir yaklaşım göstermektedir. Küçük gastrik GIST'ler büyüyen veya semptomatik hale gelinceye kadar endoskopik olarak takip edilebilir, ancak bu yaklaşımın riskleri ve takip sıklığı belirsizdir (3, 27). Gastrointestinal stromal tümörlerin cerrahi tedavisinde açık ameliyatlara, laparoskopik yöntem ve robot destekli ameliyatlara yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (39). Laparoskopik rezeksiyonlar postoperatif ağrılar, enfeksiyonlar ve fıtık ortaya çıkma olasılığını azaltması, intraoperatif alanın net bir görünümünü sağlaması, işlem sırasında ellerin ve aletlerin neden olduğu hasarı en aza indirmeye yardımcı olması, postoperatif iyileşmeyi hızlandırması ve hastanede kalış süresini kısaltması ile geleneksel açık cerrahlere göre avantajlar göstermiştir (40, 41). Laparoskopik rezeksiyon için ana sınırlama tümör boyutu ve yerleşim yeri nedeniyle teknik güçtür. 2 cm'den küçük GIST'lerde laparoskopik uygulama NCCN tarafından kısıtlanmıştır. Bununla birlikte, çok sayıda çalışma, gastrik  $>5$  cm GIST'ler ve küçük rektal GIST'ler için laparoskopik rezeksiyonunun mümkün olduğunu göstermiştir. Nüks riskini en aza indirmek



için tümör, koruyucu bir plastik torba ile çıkarılmalıdır (3, 27). Ayrıca zor bölge yerleşimli GIST'lerde laparoskopi, teknik olarak zor olabilir ve yetersiz rezeksiyon sınırlarına ve tümör dökülmesine neden olabilir (9, 27). Negatif mikroskobik sınırlara ulaşmak için mide veya bağırsağın segmental rezeksiyonu yapılmalıdır ve eğer GIST yakındaki yapılara yapışmışsa en blok halinde rezeksiyon gereklidir (3). Lenfadenektomi genellikle gereksizdir, çünkü GIST'lerde genellikle lenf nodu metastazları nadirdir. Anatomik gastrik rezeksiyon, formal lenf nodu diseksiyonu, yayılım olmayan dokunun geniş rezeksiyonu belirgin fayda göstermemektedir. Ancak gastroözefajial bileşke, duodenum veya rektum gibi kompleks anatomik lokasyonlarda bulunan ve geniş organ bozulması gerektiren potansiyel olarak rezektabl hastalık durumunda multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Bu durumlarda, tümör evrelerini küçültmek ve tam rezeksiyonu kolaylaştırmak veya rezeksiyon morbiditesini azaltmak için imatinib ile neoadjuvan tedavi önerilmiştir (3, 42). Negatif mikroskobik sınırların değeri, hücreleri yüzeylerinin herhangi bir yerinden doğrudan periton içine dökülebilen büyük (>10 cm) GIST'lerde belirsizdir. Tam cerrahi rezeksiyon semptomatik hastalarda tedavinin temelini oluşturur (27).

Her ne kadar cerrahi primer ve lokalize GIST'ler için standart tedavi olmaya devam etse de <5 cm büyüklüğündeki üst GIST'lerde endoskopi ile minimal invaziv bir tedavinin uygulanabilir ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Bu uygulamalar arasında endoskopik bant ligasyonu, endoskopik submukozal diseksiyon ve endoskopik mukozal diseksiyon bulunmaktadır (2).

### **Metastatik ve rekküren hastalık**

GIST'ler en sık karaciğer ve peritona metastaz yaparlar. Metastatik hastalığı olan çoğu hasta, potansiyel olarak rezektabl olsa bile ilk aşamada rezeksiyon yerine imatinib ile tedavi edilir. Metastatik hastalık ile başvuran hastalara tanıyı doğrulamak ve tümör genotipini saptamak için biyopsi yapılmalıdır. Metastatik GIST'li hastalarda cerrahi tedavi endikasyonları konusunda fikir birliği yoktur. Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi alırken hastalığı ilerlemeyen rezektabl metastazı olan hastalarda ve rezektabl olmayan, imatinib aldıktan sonra rezektabl hale gelen sınırlı sayıda bölgede lezyonu olan hastalarda cerrahi düşünülür. Ayrıca ileri hastalığı olup da tirozin kinaz inhibitörlerine kısmi yanıt veren veya fokal progresyonu olanlarda rezeksiyon, tümör yükünü azaltıp dirençli klonların gelişimini geciktirerek veya önleyerek fayda sağlayabilir. Eğer tirozin kinaz inhibitörü alırken hastalık ilerlemesi varsa, bu hastalarda cerrahinin yararı çok sınırlıdır, denenmemelidir (30).

## Adjuvan Tedavi

Çeşitli klinik çalışmalar, adjuvan imatinib tedavisinin, ileri GIST'lerin tedavisi için faydalı olduğu sonucuna varmıştır (43). Adjuvan tedavinin amacı, bir GIST'in tam rezeksiyonundan sonra mikroskopik tümörlerin büyümesini azaltmak veya geciktirmektir (44). Rezeksiyon sonrası yüksek rekkürens veya metastaz riski nedeniyle adjuvan imatinib tedavisinden fayda görecektir hastalar belirlenmelidir. Çeşitli çalışmalarda saptanan nüksün ana belirleyicileri tümör mitotik oranı, boyutu ve yeridir. Artmış tümör boyutu, yüksek mitotik aktivite veya ince bağırsak, kolon, rektum veya mezenter gibi ekstragastrik yerleşim artmış kötü sonuç riski ile ilişkilidir (3). Takahashi ve ark, hastaliksız sağkalımın büyük ölçüde etkilendiği peritoneal yayılım, metastaz, invazyon veya tümör rüptürü olan hastalarda imatinib'in adjuvan tedavi olarak kullanılmasını önermiştir (45). İskandinav Sarkom Grubu (SSG) XVIII, tamamen rezekt edilen, primer, yüksek riskli hastalarda en az üç yıl boyunca bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI; imatinib 400mg) ile adjuvan tedavi önermiştir. İdeal sürenin 3 yıl veya 3 yıldan uzun olması, belirsizliğini korumaktadır. Yüksek rekürrens riski taşıyan GIST hastalarında, 3 yıllık adjuvan imatinib uygulaması 1 yıllık imatinib ile karşılaştırıldığında, 3 yıllık tedavinin rekürrenssiz ve genel sağkalımı iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Adjuvan imatinibin kesilmesinden sonra GIST rekürrensi riski yüksektir (46). Neoadjuvan sonrası ameliyat edilen bir hastada tümör mitotik sayısı tedavi etkinliğine bağlı olarak düşebileceğinden, mitotik sayıya göre imatinib tedavi süresi belirlenemez. Neoadjuvan tedaviden sonra rekürrens riski doğru bir şekilde sınıflandırılmadığından, imatinib tedavisi preoperatif ve postoperatif dönem süresince toplam üç yıl devam edilmelidir (30).

BT'de Choi kriterleri ile GIST'lerin imatinib tedavileri değerlendirilebilir. Bu kriterler arasında miksoid dejenerasyon, kanama veya nekroz ile ilişkili lezyonların yoğunluğunda azalma, tümör boyutu ve intratümöral hipervasküler nodüllerin görünümü yer alır (47). Üç yıl alınan adjuvan imatinib tedavisinin kesilmesinden sonraki 6 ila 12 ay içerisinde hastalık nüks oranları yüksektir. Yüksek risk taşıyan tümörleri olan hastalar, ilacın kesilmesinden sonra artmış bir nüks oranına maruz kalmak yerine, ilaca devam etmeyi seçebilirler (30).

## Takip

Ameliyattan sonra veya adjuvan imatinib tedavisi sırasında ve sonrasında optimal hasta takip stratejileri bilinmemektedir (14). İlerlemeyi belirlemek için BT ve MR kullanılabilir, belirsiz olduğunda PET BT düşünülebilir. Rezektabl olmayan, tekrarlayan ve metastatik hastalığın yanı sıra preoperatif imatinib tedavisine yanıtı değerlendirmek için, her 8-12 haftada bir abdominal ve pelvik BT taraması veya MR endikedir (2).

NCCN, tamamen rezeke edilmiş GIST'lerde, 3-5 yıllık bir süre için 3-6 ayda bir, ardından yıllık abdominal ve pelvik BT önerir. İmatinib alan daha ileri lokal veya metastatik hastalığı olan hastalar için her 3-6 ayda bir abdominopelvik BT taraması önerir. Yüksek riskli EUS özelliği olmayan çok küçük gastrik GIST'li (<2 cm) hasta grubu için, 6-12 aylık aralıklarla endoskopik gözetim düşünülebilir (27). Buna karşılık ESMO'nun verdiği tedavi sonrası takip kılavuzları, takip sıklığı ve spesifik komponentlerin seçilmesinde risk değerlendirmesinin değerini vurgulamaktadır. ESMO, adjuvan imatinib tedavisi sırasında her 6 ayda bir, tedavinin kesilmesini takip eden iki yıl boyunca her 3 ila 4 ayda bir kesitsel görüntüleme önerir. Daha sonra ESMO kılavuzuna uygun olarak 10 yıl boyunca, takip eden 6 ila 12 aylık aralıklarla kesitsel görüntüleme önerilir. Çok düşük riskli vakalarda, her yıl yapılan taramalar makul gözükmektedir (37).

## **SONUÇ**

GIST tanı ve tedavisi, tümörün patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile hızla değişmiştir. Risk sınıflandırması, hastalığın yönetimi ve sonuçları için çok önemlidir. Cerrahi rezeksiyon tedavide altın standart olarak kalmaktadır. Tam rezeksiyon, hastalarda postoperatif sağkalım ile ilişkilidir. GIST hastalarında hastalısız sağkalım için, adjuvan ve neoadjuvan tedavinin ümit verici rolünü belirlemek amacıyla büyük klinik araştırmaları içeren çalışmalar devam etmektedir.

## **KAYNAKÇA**

- Morgan AJ, Raut CP, Duensing A, et al. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal stromal tumors ( GIST ). UpToDate, 2019.
- Marcella C, Shi RH, Sarwar S. Clinical overview of GIST and its latest management by endoscopic resection in upper GI: A literature review. Gastroenterol. Res. Pract. 2018
- Sanchez-Hidalgo JM, Martinez-Duran M, Payan-Molero R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. World J. Gastroenterol., 2018; 24(18): 1925–1941,
- Kasapoğlu B, Türkay C. Gastrointestinal Stromal Tümörler. 2003; 18: 106–110.
- Koyuncuer A, Gönülşen L, Kutsal AV. A rare case of giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach involving the serosal surface. Int. J. Surg. Case Rep. 2015; 12: 90-94
- Miyazaki R, Arihiro S, Hayashi E, et al. A Giant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach with Extramural Growth. Case Rep. Gastroenterol. 2016; 10(2): 344–351
- Vernuccio F, Taibbi A, Picone D, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumors: From diagnosis to evaluation of therapeutic response. Anticancer Res. 2016; 36(6): 2639–2648,
- Zhou L, Liu C, Bai JG et al. A rare giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach traversing the upper abdomen: A case report and literature review. World J. Surg. Oncol. 2012;66:1–5.
- El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. J. Cancer Res. Ther. 2017; 13(6): 889–900.
- Cappellani A, Piccolo G, Cardi F, et al. Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: Surgical management. World J. Surg. Oncol. 2013; 11: 2–5.

## *Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları*

- Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Gallardo SP, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC $\theta$  expression. Is there any advantage in using several markers?. *Pathol. Res. Pract.*, 2012; 208(2): 74–81.
- Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat. Rev. Cancer*. 2011; 11(12): 865–878.
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: Frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(23): 5357–5364.
- Von Mehren M, Joensuu H. *Gastrointestinal Stromal Tumors*. 2018; 36(2):136-143
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol.* 2006; 37(12):1527–1535.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33(5): 459–465.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum. Pathol.* 2008; 39(10): 1411–1419.
- Rutkowski P, Nowecki Z, Micej W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14(7): 2018–2027
- 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; 29(1): 52–68.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23(2): 70–83.
- Ghanem N, Althoefer C, Furtwangler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur. Radiol.* 2003; 13(7): 1669–1678.
- Janke G, Lee JH. How best to manage gastrointestinal stromal tumor. *World J. Clin. Oncol.* 2017; 8(2): 135-144
- Palazzo L, Landi B, Cellier C et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal smooth muscle tumors. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 47(4): 88–92,
- Rösch BW, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2002 ;37(7)856-62.
- Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: Useful Technique for Predicting Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors. *World J. Surg.* 2005; 29(11): 1429–1435
- Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur. J. Cancer.* 2002; 38: 60–65.
- Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2010; 8(2): 1-41.
- Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastric Subepithelial Masses. *Gastroenterology.* 2006; 130(7): 2217–2228.
- Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, et al. Yield and Performance Characteristics of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Diagnosing Upper GI Tract Stromal Tumors. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56(6): 1757–1762.
- Morgan J, Chandrajit PR. Adjuvant and neoadjuvant imatinib for gastrointestinal stromal tumors. Update 2019.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2016; 14(6): 758–786.
- von Mehren M, Watson JC. Perioperative Tyrosine Kinase Inhibitors for GIST: Standard... or an Idea That Needs Further Investigation?. *Oncol. (willist. Park).* 2019; 23(1): 65–66.

- Gronchi A, Raut CP. The Combination of Surgery and Imatinib in GIST: A Reality for Localized Tumors at High Risk, an Open Issue for Metastatic Ones. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(4): 1051–1055.
- Mohamed A, Botros Y, Hanna P, et al. Gigantic GIST: A Case of the Largest Gastrointestinal Stromal Tumor Found to Date. *Case Rep. Surg.* 2018; 1–5
- Stiekema J, Kol S, Cats A, et al. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors located in the stomach in the imatinib era. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials.* 2015; 38(5): 502–507.
- Bednarski BK, Araujo DM, Yi M, et al. Analysis of Prognostic Factors Impacting Oncologic Outcomes After Neoadjuvant Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(8): 2499–2505.
- 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; 29: 68–78.
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 35–38.
- Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br. J. Surg.* 2009; 96(6): 567–578.
- Koh YX, Chok AY, Zheng HL, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Laparoscopic Versus Open Gastric Resections for Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(11): 3549–3560.
- Liang JW, Zheng ZC, Zhang JJ, et al. Laparoscopic Versus Open Gastric Resections for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2013; 23(4): 378–387.
- Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: A large population based analysis. *J. Surg. Oncol.* 2015; 111(6): 696–701.
- Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J. Surg. Oncol.* 2009; 99(1): 42–47.
- Koo DH, Ryu MH, Kim KM, et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Res. Treat.* 2016; 48(4): 1155–1166.
- Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, et al. An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007; 12(5): 369–374.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby HK, et al. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor. *JAMA.* 2012; 307(12): 1265–1272
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(13): 1753–1759.