

Bölüm 4

İNCE BAĞIRSAK GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRÜ

Osman ERDOĞAN⁴

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) mezenkimal dokudan kaynaklanır ve ince bağırsaktaki malign neoplazmaların yaklaşık % 20'sini oluşturur. Eski çalışmalarda daha önce sınıflandırılmış olan leiomyosarkomların çoğu aslında GİST tümörleridir. İnce bağırsakta GİST'in düşük insidansı, spesifik olmayan semptomları, radyolojik görünüm çeşitliliği ve görüntüleme çalışmalarını zorlaştıran nedenlerden dolayı tanısı gecikmekte veya yanlış teşhisine neden olmaktadır (1).

Epidemiyoloji

İnce bağırsak GİST'ler için mideden sonra en yaygın ikinci lokasyondur. İnce bağırsak GİST'leri tüm GİST'lerin yaklaşık % 30'unu oluşturur. Tümörler en sık jejunumda bulunur, bunu ileum ve sonra duodenum izler (2,3).

Duodenal GİST'ler tüm GİST'lerin sadece % 4-5'ini temsil eder, ancak cerrahi rezeke edilenlerin %5-20'ini oluşturur. Duodenal GIST'lerin çoğu duodenumun proksimal kısmında (superior ve desenden kısım) yerleşmiştir (1,4).

Ampulla vateri'nin GİST'i oldukça nadirdir ve dikkatli ayırıcı tanı gerektirir (nöroendokrin tümörler, karsinom, paraganglioma) , çünkü genellikle radikal tedavi (pankreatikoduedonektomi) gerektirir (5).

GİST'ler ağırlıklı olarak orta yaşlı ve yaşlı bireylerde görülür. Kırk yaşın altında nadiren görülür. Hafif bir erkek cinsiyet üstünlüğüyle ortaya çıkar (6).

⁴ Uzman Doktor, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı
osman_erdogan85@hotmail.com

rak rolü, birçok büyük, randomize, Faz III klinik denemesinde değerlendirilmiştir (38,39). Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, hem Asya hem de Batı kılavuzları yüksek riskli GİST hastaları için imatinib ile 3 yıl adjuvan tedavi önermiştir. Düşük riskli hastalarda adjuvan tedavi belirtilmemiştir. Ayrıca, orta riskli hastalar için imatinib ile adjuvan tedaviyi desteklemek için yeterli kanıt yoktur.

Relaps'ı geciktirmek veya önlemek ve hastanın sağkalımını uzatmak için, adjuvan imatinib tedavisi, tam cerrahi rezeksiyonu takiben yüksek riskli ince barsak GİST'li hastalarında endikedir ve 3 yıl boyunca önerilmektedir. Postoperatif imatinib dozu 400 mg/gündür (30, 33).

İmatinib irrezektable, metastatik veya tekrarlayan GIST için birinci basamak standart bir terapidir ve standart dozu 400 mg / gündür (28).

Gastrointestinal stromal tümörlerin %80'inde KIT geninde mutasyon vardır. En sık ekzon 11, daha az sıklıkla da 9, 13, 17 etkilenir. Ekzon 9 mutasyonlarının agresif fenotiple ilişkilidir ince bağırsaklarda daha sık görülmektedir. Genotipleme, ileri veya metastatik GIST hastaları için standart tedavidir. İleri GIST'i olan hastalarda KIT exon 11 mutasyonu varsa hastaların %90'ı imatinip tedavisinden fayda görecektir. KIT exon 9 mutasyonu olanların %50'si fayda görecektir, bu nedenle imatinip dozu günde 800 mg a çıkarılırsa cevapta iyileşme olur. İmatinip dirençli veya intoleransı gelişirse sunitinip tedavisi önerilir. Sunitinip tedavisi altında progrese olursa regorafenip tedavisi endikedir (9,28).

Metastaz en çok karaciğer ve peritona olur. Tümörün mitotik hızı muhtemelen yinelemedeki büyüme hızını da etkilemektedir. Mitoz sayısı, tümör boyutu ve tümör lokalizasyonuna dayanan risk değerlendirmesini kullanmak rutin takip çizelgesini belirlemede yardımcı olabilir. Yüksek riskli hastalar genellikle adjuvan tedaviden sonraki 1-2 yıl içerisinde nüksederler. (28)

Kontrendikasyon olmadıkça adjuvan tedavi kesildikten sonraki 2 yıl içinde her 3 ayda 1, sonrasında adjuvan tedavi kesildikten sonraki 5 yıl tamamlanana kadar 6 ayda 1, sonraki 5 yılda da yılda 1 takip edilmektedir (28). Düşük riskli hastalar için en yararlı takip planı bilinmemekle birlikte bu hastalar 5 yıl boyunca 6-12 aylık aralıklarla BT veya MRG ile takip edilebilir (28).

KAYNAKLAR

1. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum. Am J Surg Pathol 2003;27:625-41.
2. 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;30(4):477.

3. Yang WL, Yu JR, Wu YJ, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis. *J Surg Oncol.* 2009;100(7):606.
4. Winfield RD, Hochwald SN, Vogel SB, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Am Surg* 2006;72:719-22; discussion 722-3
5. Cirocchi R, Kelly MD, Griffiths EA, et al. A systematic review of the management and outcome of ERCP related duodenal perforations using a standardized classification system. *Surgeon* 2017;15:379-87. DOI: 10.1016/j.surge.2017.05.004
6. Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer.* 2010;103(2):165. Epub 2010 Jun 29. DOI:10.1038/sj.bjc.6605743
7. DeWitt J, Emerson RE, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound-guided Trucut biopsy of gastrointestinal mesenchymal tumor. *Surg Endosc* 2011;25:2192-202. DOI:10.1007/s00464-010-1522-z
8. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708–710. DOI:10.1126/science.1079666
9. Von Mehren M, Randall L, Benjamin R et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma Version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:473-483.
10. Miettinen M, Fetsch JE, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90.
11. Ricci R, Martini M, Cenci T, et al. PDGFRA-mutant syndrome. *Mod Pathol.* 2015;28(7):954. Epub 2015 May 15 DOI:10.1038/modpathol.2015.56
12. Baheti AD, Shinagare AB, O'Neill AC, et al. MDCT and clinicopathological features of small bowel gastrointestinal stromal tumours in 102 patients: a single institute experience. *Br J Radiol.* 2015;88(1053):20150085 DOI:10.1259/bjr.20150085
13. Johnston FM, Kneuert PJ, Cameron JL, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: A multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19: 3351-60 DOI:10.1245/s10434-012-2551-8
14. Kobayashi M, Hirata N, Nakaji S, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the ampulla of Vater. *World J Gastroenterol* 2014;20:4817-21. DOI:10.3748/wjg.v20.i16.4817
15. Kothari MS, Kosmoliaptis V, Meyrick et al. Small bowel gastrointestinal stromal tumors can physiologically alter gut motility before causing mechanical obstruction. *Int Semin Surg Oncol.* 2005;2:24. DOI:10.1186/1477-7800-2-24
16. Masselli G, Casciani E, Poletti E, et al. Magnetic resonance imaging of small bowel neoplasms. *Cancer Imaging.* 2013;13(1):92–99. DOI:10.1102/1470-7330.2013.0012
17. Werewka-Maczuga A, Osiński T, Chrzan R et al. Characteristics of computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and related diagnostic problems. *Pol J Radiol.* 2011;76(3):38–48.
18. Tseng CM, Lin IC, Chang CY, et al. Role of computed tomography angiography on the management of overt obscure gastrointestinal bleeding. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172754. DOI: 10.1371/ journal.pone. 0172754
19. Moawad FJ, Larock TR, Biondi MC, et al. A case of obscure gastrointestinal bleeding secondary to a small bowel gastrointestinal stromal tumor detected by magnetic resonance enterography. *Medscape J Med.* 2008;10(11):263.
20. 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: 1429. DOI:10.1007/s00268-005-0045-6
21. Sugase T, Takahashi T, Nakajima K, et al. Clinicopathological characteristics, surgery and survival outcomes of patients with duodenal gastrointestinal stromal tumors. *Digestion* 2016;94:30-6. DOI:10.1159/000447665

22. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:82.
23. Graça BM, Freire PA, Brito JB, et al. Gastroenterologic and radiologic approach to obscure gastrointestinal bleeding: how, why, and when? *Radiographics*. 2010;30(1):235–252. DOI:10.1148/rg.301095091
24. He Q, Bai Y, Zhi FC, et al. Double-balloon enteroscopy for mesenchymal tumors of small bowel: nine years' experience. *World J Gastroenterol*. 2013;19(11):1820–1826. DOI:10.3748/wjg.v19.i11.1820
25. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev*. 2017;55:107–119. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.11.011
26. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1218-23. DOI:10.1016/j.gie.2008.09.045
27. Huang CC, Yang CY, Lai IR, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a clinicopathologic study of 70 cases in the postimatinib era. *World J Surg*. 2009;33(4):828. DOI:10.1007/s00268-009-9918-4
28. Casali PG, Abecassis N, Bauer S et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv68-iv78. doi: 10.1093/annonc/mdy095.
29. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and different diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-78. DOI:10.1007/s10354-009-0688-2
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma. Version 2.2019. (20.07.2019 tarihinde: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
31. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
32. Kang YK, Kang HJ, Kim KM, et al. Clinical practice guideline for accurate diagnosis and effective treatment of gastrointestinal stromal tumor in Korea. *Cancer Res Treat*. 2012;44(2):85–96. DOI:10.4143/crt.2012.44.2.85
33. Oida Y, Motojuku M, Morikawa G, et al. Laparoscopic-assisted resection of gastrointestinal stromal tumor in small intestine. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(81):146
34. Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, et al. Conservative surgery vs. duodeno-pancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group (FSG). *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(10):1369. DOI:10.1016/j.ejso.2014.04.011
35. Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z et al. Clinical, pathological and surgical characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumor and their influence on survival: a multi-center study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct;19(11):3361-7. DOI:10.1245/s10434-012-2559-0
36. Goh BK, Chow PK, Kesavan S, et al. Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal tumors involving duodenum. *J Surg Oncol* 2008;97:388-91. DOI:10.1002/jso.20954
37. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej 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. DOI:10.1245/s10434-007-9377-9
38. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097–1104. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60500-6
39. Nishida T, Blay JY, Hirota S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3–14. DOI:10.1007/s10120-015-0526-8