

Bölüm 5

KOLON VE REKTUM GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİ

Remzi KURT⁵

GİRİŞ

Başlangıçta leiomyom ve leiomyosarkom olarak kabul edilen gastrointestinal stromal tümörler ilk olarak 1941’de Golden ve Stout tarafından tanımlanmıştır(1). GIST terimi ise ilk defa 1983 yılında Mazur ve Clark tarafından schwann hücrelerinin immün histokimyasal özelliklerini göstermeyen ve düz kas hücrelerinin ultrastrüktürel karakteristiklerini taşımayan gastrointestinal nonepitelial neoplazmaları tanımlamak için kullanılmıştır(2). Gastrointestinalstromal tümörlerin (GIST) aslen gastrointestinal sistemin mezenkimal hücrelerinden kaynaklandığına inanılıyordu. Kindblom ve arkadaşları 1998’de bu tümörlerin aslında Cajal’ıninterstisyel hücrelerinden kaynaklandığını buldu. Hirota ve arkadaşları, bu tümörlerin CD117 antijenini (C-Kit) eksprese ettiğini ve büyümesini harekete geçirmekten sorumlu fonksiyon mutasyonu kazandıklarını keşfettiler(3).

KIT tirozin kinaz reseptörünün keşfi ve ardından bağlantılı özel KIT ve PDGFRA fonksiyon mutasyonları kazancının keşfi, GIST’leri sınıflandırma, teşhis etme ve en önemlisi tedavi etme biçiminde bir paradigma kayması sağlamıştır. KIT / PDGFRA mutasyonu negatif veya “vahşi tip” (WT) GIST’lerin çalışmaları, BRAF’ta mutasyonlar ve süksinat dehidrojenaz (SDH) kompleksinin alt birimleri dahil olmak üzere çok sayıda başka moleküler grubu ortaya çıkardı. Rutin genotiplendirme, tirozinkinaz inhibitörü (TKI) tedavisi gören GIST’lerin yönetiminin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. KIT antikorunu olan CD117 GIST numunelerinin %95’inde pozitif olup GIST için hassas ve spesifik bir marker olduğu daha önce gösterilmiştir. Kit gen mutasyonları en sık ekson 11 (61–71%)ve daha az olarak da ekson 9’da (7–15%) olmaktadır(4). KIT mutasyonlarının yanı sıra (vakaların%75’i), GIST’lerde diğer olası tetikleyiciler: trombosit kaynaklı büyüme

⁵ Uzman Doktor, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği remkurt@windowlive.com

Hepatik Arter Embolizasyonu

Gistlerin en sık metastaz yaptığı organ olan karaciğerdeki metastatik lezyonlara yönelik trans arteriyel kemoembolizasyon iyi tolere edilen ve efektif bir yöntemdir. Bununla birlikte imatinib ve sunitinib tedavisine refrakter hastalarda alternatif veya ikinci, üçüncü seçenek bir tedavi olarak düşünülmektedir(62).

Sitoredüktif Cerrahi İntraoperatif Perioperatif Kemoterapi

Peritonektominin cerrahi tekniklerinin sistemik hale gelmesi, deneyimli hastanelerde düşük morbidite ve mortalite oranlarının başarılması sayesinde olası endikasyonları genişletmiştir. GIST bağlamında, en uygun sitoredüksiyonu sağlayan hepatic metastatik hastalığın yoğun tedavisinde olduğu gibi, özellikle kemoterapiye yanıt veren hastalarda sağkalımı artırabilir. Öte yandan, bu tip tümörlerde sisplatin ve doksorubisin ile HIPEC uygulaması, bu sitostatik ajanlar için GIST'in düşük duyarlılığından dolayı hala tartışmalıdır. Klinik çalışmalar, HIPEC'in bu neoplazmanın evrimi üzerindeki gerçek etkisini belirlememizi sağlayacaktır(63).

Takip

Optimal takip ile ilgili bir standart oluşturulmamıştır. Örnek olarak, bazı kuruumlarda, yüksek riskli hastalar, kontrendike olmadıkça, adjuvan tedavi sırasında 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, abdominal BT taraması veya MRG ile rutin bir takip uygulanır, daha sonra adjuvan tedavisinin kesilmesini takiben 3 ayda bir 2 yıl süresince , sonra her 6 ayda bir adjuvan tedavinin bitmesinin üzerinden 5 yıl geçinceye kadar ve ilave 5 yıl boyunca yıllık kontroller şeklinde uygulanır.

Düşük riskli tümörler için rutin bir izlemin faydası bilinmemektedir; Seçilmiş vakalarda , bu abdominal CT taraması veya MRI ile, örn. 5 yıl boyunca her 6–12 ayda bir şeklinde uygulanabilir.

Çok düşük riskli GIST'ler için risk sıfır olmasa da muhtemelen rutin takip gerektirmezler. X-ışınına maruz kalınmaması nedeni ile özellikle düşük riskli GIST'te, abdominal MRG'nin göz önünde bulundurulması uygun olur(64).

KAYNAKLAR

1. Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. Surg Gynecol Obstet 73:784-810, 1941
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983; 7: 507–519.
3. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. J Gastrointest Oncol. 2019;10(1):144–154.
4. Szucs Z, Thway K, Fisher C, et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. Future Oncol. 2017;13: 93–107

5. Ricci R, Dei Tos AP, Rindi G. GISTogram: a graphic presentation of the growing GIST complexity. *Virchows Arch.* 2013;463:481–7.
6. Joensuu, H., Hohenberger, P. & Corless, C. L. *Gastrointestinal stromal tumour.* *Lancet* 382, 973–983 (2013).
7. Grassi N, Cipolla C, Torcivia A, Mandala S, Graceffa G, Bottino A, Latteri F. Gastrointestinal stromal tumour of the rectum: report of a case and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2008 28;14(8):1302-1304.
8. Feng F, Tian Y, Liu Z, et al. Clinicopathological features and prognosis of colonic gastrointestinal stromal tumors: evaluation of a pooled case series. *Oncotarget* 2016;7:40735. DOI: 10.18632/oncotarget.9196 0.
9. Theodoropoulos DG: Gastrointestinal tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011, 24: 161-170
10. Zhiqiang L. Yan S. Yongfeng L. Jingyuan Z. Shihong W. Zibo M. Heshui W., *Gastroenterology Research and Practice* 2019(10):1-10 · April 2019
11. De Francisco R, Díaz G, Cadahía V, Velázquez RF, Giganto F, González O, et al. Lower GI bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST). *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 387-9.
12. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M (2003) From the archives of the AFIP: gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 23(2):283–304
13. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(9):1121–1133
14. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(10): 1339–1352
15. Xu H, Liu C, Chen Y, Gu M, Cai Z, Chen Q, Wang Z. Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor extending to prostate: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5439.
16. Lau, S., Tam, K. F., Kam, C. K., Lui, C. Y., Siu, C. W., Lam, H. S., & Mak, K. L. (2004). Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Clinical Radiology*,2004 jun 59(6), 487–498. doi:10.1016/j.crad.2003.10.018
17. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(Suppl 2):S1–41.
18. Cârțână ET, Gheonea DI, Săftoiu A. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1756–66. doi:10.3748/wjg.v22.i5.1756.
19. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Minato H, Kurumaya H, Oda Y, Mai M, Sawabu N. Endosonographic evaluation of c-kit-p
20. Elliott DD, Fanning CV, Caraway NP. The utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A cytomorphologic and immunohistochemical analysis with emphasis on malignant tumors. *Cancer* 2006;108:49-55.
21. Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, et al. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(2):254–61
22. Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, et al. Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1998;29(8):791–800.
23. G. L. Ma, J. D. Murphy, M. E. Martinez, and J. K. Sicklick, “Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study,” *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 24, no. 1, pp. 298–302, 2015.

24. H. Joensuu, A. Veltari, J. Riihimäki et al., "Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts," *The Lancet Oncology*, vol. 13, no. 3, pp. 265–274, 2012
25. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2010;97(12):1854–1859
26. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:50–9.
27. Catena F, Di Battista M, Ansaloni L, et al. Microscopic margins of resection influence primary gastrointestinal stromal tumor survival. *Onkologie*. 2012;35:645–648.
28. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045–52
29. M. L. Yang, J. C. Wang, W. B. Zou, and D. K. Yao, "Clinicopathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors in Chinese patients," *Oncology Letters*, vol. 16, no. 4, pp. 4905–4914, 2018.
30. Aparicio T, Boige V, Sabourin J, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(10): 1098–103.
31. Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L, Akriviadis E, Drevelegas A. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:379–83.
32. Chen C W, Wu C C, Hsiao C W, et al. Surgical management and clinical outcome of gastrointestinal stromal tumor of the colon and rectum. *Z Gastroenterol*. 2008;46(8):760–765.
33. Li JC, Ng SS, Lo AW, Lee JF, Yiu RY, Leung KL. Outcome of radical excision of anorectal gastrointestinal stromal tumors in Hong Kong Chinese patients. *Indian J Gastroenterol*. 2007;26:33–35
34. Christiansen J. Excision of mid-rectal lesions by the Kraske sacral approach. *Br J Surg* 1980;67:651–2.
35. Chaudhry UI, DeMatteo RP. Advances in the surgical management of gastrointestinal stromal tumor. *Adv Surg* 2011;45:197–209. 10.1016/j.yasu.2011.03.018
36. Nishida, T., Goto, O., Raut, C. P., & Yahagi, N. (2016). Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*, 122(20), 3110–3118.
37. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest* 2002;20(5-6):605–612
38. von Mehren M, Randall RL, Boles S, et al. Soft Tissue Sarcoma. Vers_on 1.2015. In: *Nat_onal Comprehens_ve Cancer Network (NCCN) Cl_n_cal Pract_ce Gu_del_nes_n Oncology (NCCN Gu_del_nes)*. NCCN 2015 Feb
39. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5):536–63.
40. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:20516
41. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med*. 1991;32:623–648.
42. Shankar, S., Dundamadappa, S. K., Karam, A. R., Stay, R. M., & van Sonnenberg, E. (2009). Imaging of gastrointestinal stromal tumors before and after imatinib mesylate therapy. *Acta Radiologica*, 50(8), 837–844.
43. ESMO/European Sarcoma Network Working Group . Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii49-55.

44. Nishida T, Shirao K, Sawaki A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202). *Int J Clin Oncol*. 2008;13(3):244–51.
45. Loughrey, M. B. (2005). Gastrointestinal stromal tumour treated with neoadjuvant imatinib. *Journal of Clinical Pathology*, 58(7), 779–781. doi:10.1136/jcp.2004.023226
46. Quezada, N., Acevedo, F., Marambio, A., León, F., Galindo, H., Roa, J. C., & Jarufe, N. (2014). Complete pathological response to Imatinib mesylate in an extraintestinal gastrointestinal stromal tumor. *International Journal of Surgery Case Reports*, 5(10), 681–685.
47. Eldamshety, O., Metwally, I. H., Ghoneem, E., & Elkashef, W. F. (2017). Resection of rectal GIST using a novel technique: a report of two cases. *Ecancermedicalscience*, 11.
48. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Twelve vs. 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence. Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *JAMA* 2012;307(12):1265–72.
49. Yoo C, Ryu MH, Tyoo BY, Beck MY, Kang YK (2013) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of imatinib dose escalation to 800 mg/day in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Invest New Drugs* 31: 1367–1374.
50. Edmonson JH. Chemotherapeutic approaches to soft tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol*. 1994 Sep–Oct;10(5):357–363.
51. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1269–1275.
52. Demetri GD. ET-743: the US experience in sarcomas of soft tissues. *Anticancer Drugs*. 2002 May;13Suppl 1:S7–S9.
53. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg*. 2001 Oct;234(4):540–547. discussion 547–548.
54. Plager C, Papadopoulos NE, Salem P, et al.: Adriamycin based chemotherapy for leiomyosarcoma of the stomach and small bowel [abstract]. *Proc ASCO* 1991, 10:352.
55. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, et al.: Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000, 18:3211–3220.
56. Cuaron JJ, Goodman KA, Lee N, Wu AJ. External beam radiation therapy for locally advanced and metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Radiat Oncol*. 2013;8:274. doi: 10.1186/1748-717X-8-274.
57. Di Scioscio V, Greco L, Pallotti MC, Pantaleo MA, Maleddu A, Nannini M, et al. Three cases of bone metastases in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Rare Tumors*. 2011;3:e17.
58. Tezcan Y, Koç M. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum with bone and liver metastasis: A case study. *Med Oncol*. 2011;28(Suppl 1):S204–6. doi: 10.1007/s12032-010-9697-7.
59. Ordog T, Zörnig M, Hayashi Y. Targeting disease persistence in gastrointestinal stromal tumors. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4:702–7. doi: 10.5966/sctm.2014-0298.
60. Gatto L, Nannini M, Saponara M, Di Scioscio V, Beltramo G, Frezza GP, et al. Radiotherapy in the management of gist: State of the art and new potential scenarios. *Clin Sarcoma Res*. 2017;7:1.
61. Ciresa M, D'Angelillo RM, Ramella S, Cellini F, Gaudino D, Stimato G, et al. Molecularly targeted therapy and radiotherapy in the management of localized gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum: A case report. *Tumori*. 2009;95:236–9.
62. Takaki, H., Litchman, T., Covey, A., Cornelis, F., Maybody, M., Getrajdman, G. I., ... Erinjeri, J. P. (2014). Hepatic Artery Embolization for Liver Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor Following Imatinib and Sunitinib Therapy. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 45(4), 494–499

63. Medina Fernández, F. J., Muñoz-Casares, F. C., Arjona-Sánchez, Á., Casado-Adam, Á., & Rufián Peña, S. (2014). Gistosis peritoneal: Papel de la cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. *Cirugía Española*, 92(4), 289–290.
64. D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P et al. Impact of a risk-based follow-up in patients affected by gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer* 2017; 78: 122–132.