

## GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN YÖNETİMİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNİN DENEYİMİ

### Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Experience of a University Hospital

Ahmet AKBAŞ<sup>1</sup> (0000-0002-6333-4919), Hüseyin BAKIR<sup>2</sup> (0000-0002-4282-7351), Hasan DAGMURA<sup>1</sup> (0000-0003-2289-5514), M. Fatih DAŞİRAN<sup>2</sup> (0000-0003-1358-0158), Emin DALDAL<sup>2</sup> (0000-0001-8928-3884), Yavuz Selim ANGIN<sup>2</sup> (0000-0001-5315-8360), F. Alev DERESÖY<sup>3</sup> (0000-0002-2243-9394), İsmail OKAN<sup>2</sup> (0000-0001-8110-356X)

#### ÖZET

**Amaç:** Gastrointestinal stromal tümör (GIST) gastrointestinal kanalın en sık görülen mezenkimal tümörüdür. Özofagustan rektuma kadar tüm gastrointestinal kanal boyunca izlenebilir. Son yıllarda radyolojik yöntemlerin kullanımının artmasıyla birlikte GIST'lere daha sıklıkla rastlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Ocak 2010- Ocak 2018 yılları arasında hastanemizde tanı konulan ve cerrahi tedavileri yapılan 28 GIST olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinden tümörün yerleşim yeri, boyutu, çapı ve tümörde nekroz varlığı değerlendirildi. Ameliyatla çıkarılan tümörlü dokuların histopatolojik incelemesinde tümör çapı, tümörde nekroz varlığı ve mitoz oranı belirlenerek tümörler çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplara ayrılarak BT görüntüleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması 66,64±10,30 olan 28 hasta (16 kadın, 12 erkek) alındı. Tümörlerin tamamı gastrointestinal sistemden kaynaklanıyordu. Yerleşim yerine göre % 60,7 (n:17) mide, %32,2 (n:9) ince barsak ve %7,1 (n:2) kolon kaynaklı, ilk başvuru anındaki en belirgin şikâyetlerinin %67,8 ise karın ağrısı olduğu görüldü. Yüksek risk grubunda olan hastalardaki tümörün diğer risk grupları ile karşılaştırıldığında BT'de tanımlanan maksimum çap, santral nekroz ve metastaz görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (p<0,05). Histopatolojik inceleme sonunda hastaların 9'u yüksek, 5'i orta, 4'ü düşük ve 10 hasta ise çok düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Hastaların hepsine cerrahi rezeksiyon uygulandı. 19 hastanın ameliyatı açık, kalan 9 hastanın ise laparoskopik olarak yapılmıştır.

**Sonuç:** Radyolojik yöntemler GIST'lerin tanı, tedavi ve takibinde önemlidir. BT radyolojik yöntemlerden en sık kullanılan tetkik aracıdır.

**Anahtar Kelimeler:** *Gastrointestinal stromal tümör; bilgisayarlı tomografi; cerrahi tedavi*

#### ABSTRACT

**Objective:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. It can be observed through out the gastrointestinal tract from esophagus to rectum. The incidence of GIST has increased in recent years with the increasing use of radiological methods.

**Materials and Methods:** In this study, 28 GIST cases diagnosed and treated surgically in our hospital between January 2010 and January 2018 were evaluated retrospectively. Tumor location, size, diameter and tumor necrosis were evaluated according to computed tomography (CT) images. Histopathological examination of the specimens removed by surgery revealed tumor diameter, presence of necrosis in the tumor and the rate of mitosis. Tumors were divided into very low, low, medium and high risk groups and compared with CT images.

**Findings:** The study included 28 patients (16 females, 12 males) with a mean age of 66.64 ± 10.30 years. All tumors originated from the gastrointestinal tract. 60.7% (n: 17) of the tumors were located in the stomach, 32.2% (n: 9) of the small intestine and 7.1% (n: 2) of the colon. The most significant complaint at the time of admission was abdominal pain (67.8%). When the tumor in the high-risk group was compared with the other risk groups, a statistically significant difference was observed between the maximum diameter defined in CT, the presence of central necrosis and metastasis (p <0.05).

**Conclusion:** Radiological methods are important in diagnosis, treatment and follow-up of GISTs. CT is the most commonly used diagnostic tool of radiological methods.

**Keywords:** *Gastrointestinal stromal tumor; computed tomography; surgical treatment*

<sup>1</sup>SBÜ İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü

<sup>2</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Ahmet AKBAŞ, Op. Dr.  
Hüseyin BAKIR, Op. Dr.  
Hasan DAGMURA, Op. Dr.  
M. Fatih DAŞİRAN, Dr. Öğr.Üyesi  
Emin DALDAL, Dr. Öğr.Üyesi  
Yavuz Selim ANGIN, Op. Dr.  
F. Alev DERESÖY, Dr. Öğr.Üyesi  
İsmail OKAN, Prof. Dr.

#### İletişim:

Uzman Dr. Ahmet AKBAŞ  
SBÜ İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, 34100 Bağcılar, İstanbul, Türkiye  
Tel: 0506 534 1973  
e-mail: draakbas@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: :05.11.2019

Kabul tarihi/Accepted: 14.01.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.643373

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):137-44

Bozok Med J 2020;10(2):137-44

## Giriş

Gastrointestinal stromal tümör (GIST) ilk olarak 1980'li yıllar da Mazur ve Clark tarafından gastrointestinal sistemden (GIS) kaynaklanan non-epitelyal tümörleri tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (1). Günümüzde ise GIS veya abdomenden kaynaklanan ve normal barsak duvarında bulunan interstisyel Cajal hücreleri veya prekürsörlerinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen mezenkimal tümörler için kullanılmaktadır (2). ABD'de yıllık insidans bir milyon kişide 15–20 iken bu oranın İzlanda'da bir milyonda 11 olduğu belirtilmektedir (3,4). GIST'de insidans ile coğrafi dağılım, ırk ve cinsiyet arasında ilişki gösterilememiştir (5,6).

GIST'lerin %90'dan fazlası GIS'den kaynaklanırken geri kalan kısmı ise endometrium, pankreas, uterus, mezenter ve retroperiton gibi GIS dışındaki solid organ veya boşluklardan kaynaklanır (2,7). Oldukça seyrek olarak görülen GIST'lerde tanı tümörün yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre değişim gösterebilir. Bu nedenle gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle beraber GIS'den kaynaklanan primer tümörlerin %1'ini oluşturduğu kabul edilmektedir. Hastalığa bağlı semptomlar tümörün primer kaynaklandığı yere, büyüklüğüne ve gelişimine bağlı olarak değişir. 2 cm den küçük mideden kaynaklanan tümörler genellikle asemptomatik olup rastlantısal olarak tanı alırken, ince barsak veya kolorektal alanda yerleşmiş olan tümörün büyüklüğüne bağlı olarak tıkanıklık, perforasyon gibi acil patolojik bir tablo da oluşturabilirler (8). GIST'lerin %15-50'si tanı anında metastatik olup en sık metastaz karaciğere yaparlar (7,9).

Nadir görülen tümörler olduğu için klinikte genelde gecikmiş tanı olarak karşımıza gelirler. Tanı koyma sürecinde yüksek şüphe gerekmektedir. Erken tanı konan GIST'lerin cerrahi tedavisi mümkün olmaktadır. Hedefe yönelik tedavilerle de ileri evre tümörler ve hatta metastatik tümörlerde sitostatik tedavi uygulanabilmektedir. Bu nedenle nadir rastlanan tümörlere tanı ve tedavi yaklaşımı konusunun sıklıkla işlenmesi bu tümörlerin tanılarının erken konmasına ve düzgün tedavi edilmelerine katkıda bulunacaktır. Burada kliniğimizde Ocak 2010-Ocak 2018 yılları arasında tanı konulan ve tedavi edilen GIST vakasını

literatür eşliğinde değerlendirmeyi hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD da Ocak 2010-Ocak 2018 yılları arasında GIST tanısı konulan ve tedavi edilen hastaların kayıtları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı (etik kurul onay numarası; 18-KAEK-242) alındıktan sonra geriye dönük olarak incelendi. Olguların saptanması için elektronik veri tabanı kullanılarak "stromal tümör" kelimeleri tarandı. Olguların; demografik bilgileri, klinik bulguları, tanı için kullanılan araçlar, tedavi yöntemleri elektronik dosyalarından elde edilerek kaydedildi. Olgular, içi boş organ (GIS içi-özefagus, mide, ince barsak, kolon ve rektum-) ve GIS dışı (periton, mezenter, omentum, retroperiton) olarak ikiye ayrıldı. Ameliyat bulgularından tümörün yerleşim yeri, tümör boyutu, tümör çapı, tümörde nekroz varlığı, solid organ metastazı ve etraf dokulara invazyon varlığı değerlendirildi. Çıkarılan tümörün dokularının histopatolojik incelemesinde tümör çapı, tümörde nekroz varlığı ve mitoz oranı (50 büyük büyütme alanındaki mitoz oranı) belirlendi; immunhistokimyasal olarak C-kit (CD-117), CD-34, SMA (Düz kas antijeni), S-100, Desmin, Vimentin boyandı. Tümörler çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplara ayrıldı (Fletcher ve ark. 2002). Hastaların adjuvan veya neoadjuvan tedavi alıp almadıkları kaydedildi. Hastalar onkolojik takip programına uygun olarak takip edildi. Tüm veriler SPSS 19.0 programı kullanılarak tanımlayıcı analiz yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 28 hasta dahil edildi. Bu hastaların 16'sı kadın (%57,2) idi ve hastaların yaş ortalaması 66,64±10,30 olarak bulundu. Demografik ve klinik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Çalışma parametrelerinin dağılımı

Kişisel Özellikler		n(sayı)	%
Cinsiyet	Erkek	12	42,8
	Kadın	16	57,2
Başlangıç Yeri	Mide	17	60,7
	Duodenum	2	7,1
	Jejunum+ileum	7	25
	Kolon	2	7,1
CT (Santral Nekroz)	Var	8	28,5
	Yok	20	71,5
Metastaz	Var	7	25
	Yok	21	75
Metastaz Yeri	Karaciğer	1	3,5
	Karaciğer +Periton	2	7,1
	Periton	4	14,2
Onkolojik Tedavi	Evet	13	46,4
	Hayır	14	53,6
Risk Grubu	Çok Düşük	10	35,7
	Düşük	4	14,2
	Orta	5	17,8
	Yüksek	9	32,1
Şikâyet	Karın ağrısı	19	67,8
	Kanama	5	17,2
	Batında kitle	4	14,2

BT'de santral nekroz tespit edilen 8 (%100) hastanın tamamı yüksek riskli kategoride yer alıyordu ( $p<0,001$ ). Aynı zamanda metastatik GIST tanısı konulan 7 hastadan 6'sı (%85,7) yüksek riskli hasta grubundan, bir hasta (%14,3) ise düşük riskli gruptan idi ( $p<0,005$ ) (Tablo 2). BT'de tümörün ortalama büyüklüğü  $6,00\pm 4,83$  cm idi. Yüksek risk grubunda olan hastalardaki tümörün maksimum çapı ortalama  $11,33\pm 4,74$  cm idi ve diğer risk grupları ile karşılaştırıldığında BT'de tanımlanan maksimum çap ve santral nekroz görülme durumu

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo 3).

Histopatolojik inceleme sonunda hastaların 9'u yüksek, 5'i orta, 4'ü düşük ve 10 hasta ise çok düşük riskli olarak sınıflandırıldı (Tablo 1). Hastaların hepsine cerrahi rezeksiyon yapıldığı gözlemlendi. 22 (% 78,5) hastaya elektif ameliyat uygulanmış, 6 (%21,5) tanesi ise acil ameliyata alınmıştır. Hastalardan 19'unun ameliyatı açık olarak, kalan 9 hastanın ise laparoskopik olarak yapılmıştır.

Cerrahi tedavi edilen hastaların postoperatif dönemde patolojik değerlendirmesinde immünohistokimyasal olarak C-kit (CD-117), CD-34, SMA (Düz kas antijeni), S-100, Desmin, Vimentin belirlendi. Tüm olgularda CD 117 pozitif iken CD 34 % 75, düz kas aktini %46, desmin %11 ve S-100 %21 oranında pozitif olarak gözlemlendi. Postoperatif dönemde 15 hastaya (%53,5) onkolojik tedavi verilmedi. Bu hastalardan yüksek riskli olan iki hasta tedaviyi kendi isteği ile reddederken, 13 hasta ise çok düşük veya düşük riskli hasta grubunda olduğu için ilaç tedavisi başlanmadan kontrolleri yapıldığı gözlemlendi. Yüksek riskli olduğu halde onkolojik tedavi almadan takip edilen iki hasta cerrahiden sonra iki ay içerisinde hastalığa bağlı olarak ex olduğu görüldü. Çok düşük ve düşük riskli hasta grubunda değerlendirilen ve tedavi verilmeyen 13 hastanın takiplerinde nüks görülmezken 13 hastanın (%46,5) postoperatif dönemde onkolojik tedavi aldığı görüldü. En sık peritonda olmak üzere (n:4) toplam 7 hastada metastaz saptandı (5 hasta tanı anında metastatik iken yüksek riskli hasta grubunda yer alan ve onkolojik tedavi alan 2 hastada ise sonradan uzak metastaz geliştiği gözlemlendi. İnce barsak (ileum) kaynaklı GIST olan bu iki hastanın birisi cerrahi işlemden 3 yıl sonra diğer hastada ise 5 yıl sonra karaciğer ve peritonu tutan metastazlar görülmüştür).

**Tablo 2:** Risk gruplarına göre Santral nekroz ve metastaz değerlendirilmesi.

		Risk Grubu								p
		Yüksek		Orta		Düşük		Çok Düşük		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
CT(Santral Nekroz)	Var	8	100	0	0	0	0	0	0	<0,001
	Yok	1	5	5	25	4	20	10	50	
Metastaz	Var	6	85,7	0	0	1	14,3	0	0	0,004
	Yok	3	14,3	5	23,8	3	14,3	10	47,6	

**Tablo 3:** Santral nekroz ve risk gruplarına göre CT de maksimum çap değerlendirilmesi

		Ortalama çap (CT)		p
		Ort±SD	Ortanca[Ç1-Ç3]	
CT(Santral nekroz)	Yok	3,91±2,73	3[2-4,5]	0,004
	Var	11,25±5,06	10,5[7,5-14,5]	
Risk grubu	Yüksek	11,33±4,74 <sup>a</sup>	12[8-14]	<0,001
	Orta	5,16±2,54 <sup>b</sup>	5[3-6]	
	Düşük	3,45±0,64 <sup>b</sup>	3,5[2,9-4]	
	Çok düşük	2,65±1,67 <sup>b</sup>	2[1,5-3]	

(ab): Kolon olarak farklı üst indis istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.  
Yüksek-Orta: p=0,002; Yüksek-Düşük: p<0,001; Yüksek-Çok Düşük: p<0,001.

## TARTIŞMA

Normalde yetişkin barsağında myenterik pleksusun içinde ve etrafında gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen interstisyel Cajal hücreleri bulunur. GIST'lerin Cajal hücrelerinin prekürsörlerinden kaynaklanan mezenterik tümörler olduğu düşünülmektedir (10). Cajal hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen C-kit gen proteini bulunur. GIST'lerin patogenezinin anlaşılmasında C-kit proto-onkogenindeki mutasyonun belirlenmesi en önemli dönüm noktalarından birisi olmuştur. C-kit reseptörünün onkogenik aktivasyonu sonrasında internal tyrosine kinaz aktive olur. Sonuç olarak hücre büyümesi uyarılır ve/veya apoptozis inhibe olur. C-kit'in immun işaretleyeni (marker) CD 117'dir ve GIST'lerin tamamına yakınında CD117 ekspresyonu görülür (11,12).

GIST'lerinin tanısının konulmasında radyolojik yöntemlerden en sık BT kullanılmakla beraber endoluminal ultrasonografi (EUS), manyetik rezonans (MRG), ve flor 18-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)'de yardımcı tetkik olarak kullanılabilir. Fakat bilinmelidir ki hiçbir radyolojik tetkik GIST tanısını koymak için yeterli değildir. GIST'lerin kesin tanısı için biyopsi materyali ve immunhistokimyasal değerlendirme gereklidir. GIST'lerde C-kit (CD 117) %100, CD 34 %60-70, düz kas aktini %30-40 oranında pozitif bulunurken desmin ve nöral belirteç olan S-100 varlığı değişkenlik gösterir (13-15). Bizim olgu serimizde tüm olgularda CD 117 pozitif idi. CD 34 % 75, düz kas

aktini %46, desmin %11 ve S-100 %21 oranında pozitif olarak gözlemlendi.

GIST ler 10-92 yaşları arasında görülmekle birlikte genellikle 40'lı yaşlardan sonra sonra görülürler. En sık görülmüş oldukları yaş grubu 60 yaş sonrasıdır (8,16). Literatürde yapılmış olan bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten yayınlar olmakla beraber erkekler ile bayanlar arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (16). Bizim çalışmamızda incelenmiş olan 28 vakanın (12 erkek, 16 bayan) kadın/erkek oranı 1,3 olduğu görülmüştür. Hastalarımızın yaş aralığı 46-84 arasında ve yaş ortalaması 66,64±10,29 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

GIST'lerin primer kökeni araştırıldığında ağırlıklı olarak GIS'den kaynaklandıkları ve GIS dışı alanlardan nadiren kaynaklandıkları görülmektedir. GIST'ler GIS'de özofagustan anüse kadar, gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. En sık midede (% 50-60)(Resim 1C,D), daha az sıklıkla ince barsak (% 20-30), özofagus (% 5), kolon- rektumda (% 10) (Resim 1A,B) yerleşir (8). GIS dışında mezenter, periton, omentum, karaciğer, pankreas, over ve uterus gibi karın içi organların membranlarında da primer olarak kaynaklanabilirler. GIST'lerin en sık metastaz yerleri karaciğer dir. Daha az oranda periton, mezenter ve omentuma da metastaz yapabilir (7). Fletcher ve ark (15) yapmış olduğu bir çalışmada GIST'lerin %95 oranında GIS'den kaynaklandığı, %5 vakada ise GIS dışı alandan kaynaklandığını belirtmiştir. Fletcher çalışmasında

olguların %50-60 mide, %20-30 ince barsak, %10 kalın bağırsak, %5 özefagusdan kaynaklandığını belirtmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise vakaların tamamı GIS yerleşimli olduğu görüldü (Tablo 1).

Boyu <2 cm GIST'ler asemptomatik olup genellikle başka bir nedenle yapılan endoskopi, laparotomi ya da radyolojik görüntüleme yöntemlerinde rastlantısal olarak tanı alırlar. 288 primer GIST vakasının incelendiği İsvç çalışmasında tümörlerin %69'u semptomatik iken, %21'i başka bir nedenle yapılan cerrahi sırasında rastlantısal olarak görülmüş, geri kalan %10'u ise otopsi sırasında tanı almıştır (17). Bizim çalışmamızda ise 24 (%85,8) hastada preoperatif, 4(%14,2) hastada başka bir nedenle yapılan cerrahi esnasında rastlantısal olarak GIST tanısı konulmuştur. Bu hastalardan 3 tanesi mide adeno karsinomu nedeni ile total gastrektomi yapılmış, bir tanesinde ise kolon adeno karsinomu nedeni ile sol hemikolektomi yapılmıştı.

Semptomatik olan GIST'lerde semptomlar tümörün primer kaynaklandığı kökeni, büyüklüğü ve gelişimine bağlı olarak değişir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı (%50-70), gastrointestinal kanama (%20-50) ve abdominal kitledir(%5-10) (8). Mide yerleşimli GIST vakaları bulantı, kusma, kilo kaybı, şişkinlik gibi şikâyetlerle, özofagus yerleşimli tümörü olan hastalar ise disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı ya da hematemez ile başvurabilirler. İnce barsağa yerleşen GIST melena, tıkanıklık, perforasyona neden olabilirken duodenal yerleşimli olanlar ise biliyer obstrüksiyona neden olabilir (5,18). Bizim serimizde hastaların en sık başvuru şikâyeti 19 (%67,8) karın ağrısı, 5 (%17,2) GIS kanaması (3 rektal kanama, 2 mide kanaması), 4 (%14,2) batında kite olarak kaydedilmiş olduğu görüldü (Tablo 1)(Resim 1).

GIST'lerde tümörün lokalizasyonu, tümörün çapı, hastanın yaşı, histolojik grade ve klinik stage gibi özellikler tümörün prognostik faktörlerini belirler. GIST'lerin yerleşim yeri ve prognozu dikkate alındığında mide ve rektum da yerleşik olan GIST'lerin daha küçük olurken, ince barsak ve retroperiton yerleşik olanların ise daha büyük olduğu, daha ileri evrede tanı aldıkları ve prognozlarının daha kötü olduğunu belirten yayınlar vardır. Miettinen ve Lasota'nın (19) 1055 mide, 629 ince barsak, 144 duodenum ve 111 kolorektal oluşan 1939 GIST değerlendirdiği çalışmada tümörün yerleşim

yerinin de prognozda önemli olduğunu vurgulamıştır. Aynı boyut ve mitoz oranı olan ince barsak GIST'lerinin mide GIST'lerden daha kötü seyrettiğini ve tanı anında metastatik veya perfore olmasının nüks riskini artırdığını belirtilmiştir (20). Ayrıca etraf dokulara invazyon ve ileri yaş tümörün agresif olmasında etkili olan faktörlerdir (21,22). Bizim serimizde mide den kaynaklanan GIST boyutu 4,58 ±3,71 cm iken kolon yerleşimli olanlar 5,00±4,24 cm, ince barsaklardan kaynaklananların boyutu ise 8,86±6,07 cm idi. Uzun dönem takiplerinde metastaz gelişen hastaların değerlendirilmesinde ince barsak kaynaklı GIST %66,6 (6/9) ve mide kaynaklı GIST'de ise %5,8 (1/17) uzak metastaz gelişmiş olduğu görüldü.

Teorik olarak tüm GIST'lerin malignite potansiyeli vardır. Bu nedenle GIST'leri benign veya malign ayırmak yerine tümörün malignite potansiyeli göstermesi açısından çok düşük riskli, düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli hasta grubu tanımlaması kullanılmaktadır. Bununla birlikte 2 cm den küçük olan GIST'lerin genel olarak malignite potansiyelinin düşük olduğu kabul edilir. Malignite riskine belirlemede kullanılan en önemli parametreler tümörün maksimum çapı (cm olarak tümörün maksimum çapı) ve mitotik orandır (mitoz sayısı/50 büyük büyütme alanında). Fletcher ve ark 2002 yılında GIST'leri tümörün çapı ve mitoz sayısını kullanarak 4 gruba ayırmışlardır (15). Fletcher ve arkadaşlarının oluşturmuş olduğu risk gruplamasına göre hastalarımız değerlendirildiğinde, mide den kaynaklanan GIST'lerin 14/17 (%82,3) çok düşük, düşük ve orta riskli grupta olduğu gözlemlendi. İnce barsak kaynaklı GIST'lerde ise 2 (%28,6) hasta düşük riskli grupta, 7 (%71,4) hasta ise yüksek riskli grupta idi. Risk gruplarımızın lokalizasyon, mitotik oran ve tümör çapına bakıldığında Fletcher ve ark ile Miettinen ve Lasota'nın tanımlamış olduğu prognostik faktörler ile uyumlu olduğu görülmüştür (15,20).

GIST'lerin değerlendirilmesinde tanısal amaçla BT, MRG, FDG PET/CT kullanılabilir. Oral+İntravenöz (IV) kontrastlı dinamik tüm batın BT preoperatif değerlendirmede en fazla kullanılan tetkiktir (23). Patolojik olarak düşük riskli olan ve küçük olan lezyonlar BT'de homojen boyanır, konturları düzgün ve sınırları belirgindir. Lezyonun malignite potansiyeli

artıkça lezyonun boyanması heterojen olmaya başlar ve nekrotik alanlar içeren egzofitik kitleler şeklinde görülmeye başlar. Lezyonun kontrast tutulum paterni, sınırlarının düzenli olması, etraf dokalardan ayrılması ve nekroz bulunup bulunmaması BT’de malignite riskini belirlemede ve prognozu tayin etmede çok önemlidir (23-25). Hastalarımızın tümüne görüntüleme yöntemi olarak preoperatif dönemde oral +IV kontrastlı tüm batin BT çekilmişti. Hastalarımızın preoperatif çekilen BT değerlendirilmesinde tümör çapı ortalama  $6,04 \pm 4,91$  (1,5-20) cm olduğu ve risk grubunun yükselmesi ile tümör çapının da artmış olduğu görüldü (Tablo 2,3). Yüksek riskli 9 hasta grubunun BT görüntüleri incelendiğinde birisi hariç diğer 8 hastada santral nekroz gözlenmiş, kontrast paterninin heterojen olduğu ve çevre sınırının düzgün olmadığı görülmüştür. GIS’den kaynaklanan 26 hastanın 18 (%69,3) tanesinde endofitik büyüme, 8 (%30,7) hastada ise ekzofitik büyüme paterni görülmüştür (Resim 1,2).

Risk grubu arttıkça metastaz ve BT’de santral nekroz görülme oranları artar (24,25). Bizim serimizde metastaz gelişen 7 tümörün 1 tanesi düşük riskli, 6 tanesi ise yüksek risk grubunda bulunur ( $p < 0,05$ ). BT’de santral nekroz bulunan 8 vakanın hepsi yüksek risk grubunda bulunmaktadır ( $p < 0,01$ ) (Tablo 2). Literatürde BT de saptanan GIST’ün çapı arttıkça santral nekroz görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (24,25). Santral nekroz saptanan olgularda tümörün ortalama çapı  $11,25 \pm 5,06$  cm iken santral nekroz görülmeyen tümörlerin ortalama çapı  $3,91 \pm 2,73$  cm olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3).

BT’de saptanan GIST’ün çapı arttıkça hastanın risk grubunda yükselmektedir (24,25). Yüksek risk grubunda olan hastalardaki tümörün maksimum çapı ortalama  $11,33 \pm 4,74$  cm, orta risk grubundaki  $5,16 \pm 2,54$  cm, düşük risk grubunda  $3,45 \pm 0,64$  cm ve çok düşük risk grubunda  $2,65 \pm 1,67$  cm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre BT’de tanımlanmış olan GIST’e ait maksimum çap ile risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ( $p < 0,01$ ) (Tablo 3).

GIST’lü hastaların %15-50 kadarı metastatik hastalık ile müracaat ederler. GIST’te lenf nodu metastazı çok nadirdir. Uzak metastazlar en sık karaciğere (%50–60)

ve peritona (%20–40) olmaktadır. Akciğer ve kemiğe yayılım çok düşüktür. Rektal GIST ise özel olarak sıklıkla akciğere metastaz yapmaktadır (26). Hastalarımızın preoperatif görüntülemesinde 5 (%17,8), postoperatif takiplerinde ise 2 (%7,1) hastada uzak metastaz tesbit edilmiştir. Bizim serimizde en sık metastaz yapılan yerler sırası ile periton ve karaciğer olduğu görüldü. Literatürde en sık yayılım yeri olarak karaciğer belirtilmiştir (15). Olgu sayımızın az olması bu dağılımda etkili olmuştur.

Metastatik olmayan GIST’lerde standart tedavi yöntemi cerrahi yaklaşımdır. GIST’ün preoperatif dönemde lenfoma ve karsinom yönünden ekarte edilmelidir. Tümörün pseudokapsülü ile beraber temiz cerrahi sınır ile çıkartılması önemlidir. GIST’ler büyük boyutlara ulaşmalarına karşın fazla infiltratif olmadıkları için, bu tümörlerde kolaylıkla negatif cerrahi sınır elde edilebilir. Midede kısmi rezeksiyon veya barsakta segmental rezeksiyon gibi cerrahi yöntemler genellikle tedavi için yeterlidir. Adeno karsinomların aksine GIST’ler lenfojen metastaz yapma eğilimi çok düşük olduğundan cerrahi tedavi esnasında lenf bezi diseksiyonuna gerek yoktur. Cerrahi olarak komplet eksizyon yapılamayan tümörler, nüks vakalar, metastatik veya hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olmayıp, operasyon açısından yüksek riskli kabul edilen hastalarda c-kit reseptörü olan tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir (1,20,27). Son zamanlarda GIST’ler için laparoskopik rezeksiyonlar yaygınlaşmaktadır. Laparoskopi ile açık cerrahidekine benzer, hatta daha iyi uzun dönem sonuçlar bildirilmektedir. Laparoskopik rezeksiyon mide GIST’leri için yaygınlaşsa da diğer organ GIST’leri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Bizim serimizde de opere edilen 28 hastadan 7 tanesi mide GIST ve 2 tanesinde ince barsak GIST olmak üzere toplam 9 vakaya laparoskopik rezeksiyon uygulanmıştır. İnce barsaklardan kaynaklanan 1 vakada ise laparoskopik başlanan vaka açığa geçilerek bitirilmiştir. Diğer 18 vakada ise direkt açık cerrahi yapılmıştır.

İmatinib mesilat, KIT transmembran reseptörü ve “Platelet Derived Growth Factor (PDGF)” reseptörleri gibi bazı tirozin kinazları ATP bağlanma bölgesini kompetitif olarak bloke ederek selektif olarak inhibe

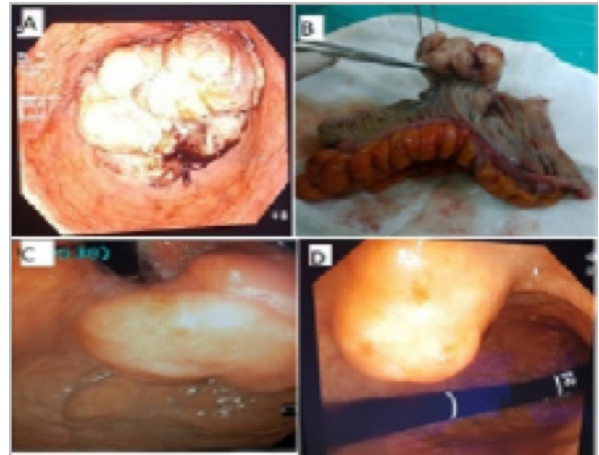


eder. Böylece proliferasyon durur ve apoptotik hücre ölümü gerçekleşir (28). Imatinib'in kullanıma girmesi ile cerrahiye uygun olmayan GIST hastalarının prognozlarında dramatik düzelmeler izlenmiştir. Cerrahi olarak çıkartılmayacak durumda olan tümörlerde veya hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olmadığı durumlarda imatinib mesilat ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir. Tedavi öncesinde eğer patolojik tanı yoksa biyopsi alınmalıdır (29). Başlangıçta cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda imatinib tedavisi sonrasında 1 yıl içinde cerrahi açısından tekrar değerlendirilmeli ve cerrahiye uygun olan hastalara cerrahi tedavi önerilmelidir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda ilaç tedavisine devam edilmelidir. Yüksek doz imatinib'e cevap vermeyen hastalarda sunitinib'e geçmek gerekir. Sunitinib ilerlemiş GIST'ler de ikinci sıra ilaç olarak kullanılabilir (27,30). Bizim hastalarımızın uzak metastazı olan 2 hastada preoperatif dönemde onkolojik tedavi olarak imatinib kullanılmıştır. Tedavi sonrası takiplerimiz 3-6 aylık dönemler halinde oral+IV kontrastlı tüm batin BT ile yapılmıştır. Rezeksiyon sonrası nüksler genellikle ilk bir yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bizim serimizde uzak metastaz gelişen iki hastadan ilki 3 yıl sonra diğer hasta ise 5 yıl sonra gelişmiştir.

GIST'in sistemik kemoterapi ilaçları ile tedavi edilmesi istenilen sonucu vermemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir (31). GIST'lerin tedavisinde radyoterapinin etkisi tam olarak bilinmemektedir. İntraabdominal büyük kitlelerin olası ve sınırlı RT toleransı kullanılabilirliği kısıtlamaktadır. Organ duvarındaki sabit lezyonlara RT uygulanabilir fakat RT gören kısmın kendisi ve etrafında rekürrenslere sıkça rastlanmaktadır (32). GIST'lerin tedavisinin takibinde en yaygın kullanılan tetkik BT dir. BT ile takip edilen GIST'de sadece tümörün boyutuna göre değerlendirme yapılmamalıdır. GIST'lerde nüks veya progresyon geliştiğinde kitlenin boyu büyümeden kitle içerisinde yeni bir lezyon ortaya çıkabilir. Ayrıca tedavinin erken döneminde beklenen küçülme olmayabilir. Bazan tümör içerisinde mikroid dejenerasyon veya hemoraji oluşması nedeni ile tümör hacmi tedavi öncesine göre büyümüş görülebilir. BT görüntülerinde tümörün kontrast tutulumu

paterni ve dansitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Tümörün anatomik lokalizasyonu ve çevresel sınırının değerlendirilmesinde BT çok kullanışlı olmasına karşın, tümörün fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde PET daha kullanışlıdır. BT'de görülmeyen tümörlerin ortaya çıkartılması, tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesi gereken durumlar ile nekrotik doku ile tümör dokusunun ayrılması gibi konularda PET görüntülemenin BT'ye üstün olduğu belirtilmektedir (33-35).

Çalışmamız retrospektif çalışmaların taşıdığı riskleri taşımaktadır ve çalışmada bazı limitasyonlar mevcuttur. Bunlar arasında, çalışmaya sadece hastanemizde opere edilmiş olan GIST hastaların alınması ve hasta sayısının kısıtlı olması mevcut parametreleri etkilemiş olabilir.



**Resim 1:** Rektum yerleşik GIST olan ve masif kanama nedeni ile opere edilen, lümene doğru büyümüş olan GIST (A,B), Mide kardiada (C) ve fundusta (D) bulunan GIST'ün endoskopik görünümü.

## SONUÇ

Gastrointestinal sistem kaynaklı mezenkimal tümörlerin en yaygın olanı GIST'lerdir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile asemptomatik evrede olan çok sayıda GIST'e rastlantısal olarak tanı konulmaktadır. GIST'lerde kesin tanı immunhistokimyasal markerlerle konulmaktadır. Tedavide yaklaşımında ilk tercih cerrahi tedavidir. Genel durumu cerrahiye uygun olmayan hastalar, nüks hastalığı olanlar ve tanı anında metastatik olan hastalarda onkolojik tedavi (imatinib/

sunitinib) ilk tercih tedavi yöntemi olarak kullanılır. Tümörün tanısı, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, nüks ve metastazın değerlendirilmesinde radyolojik değerlendirme önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Crosby JA, Cattan CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(1):50-59.
2. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human pathology*. 2002;33(5):478-483.
3. Kindblom L-g, Meis-kindblom J, Bümming P, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST)-a population-based study of 600 cases. *Annals of Oncology*. 2002;13:157.
4. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International journal of cancer*. 2005;117(2):289-293.
5. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. From the archives of the AFIP: gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2003;23(2):283-304.
6. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *European Journal of Cancer*. 2002;38:S39-S51.
7. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *European Journal of Cancer*. 2002;38(5):S37-S38.
8. Sturgeon C, Chejfec G, Espat NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surgical oncology*. 2003;12(1):21-26.
9. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *European Journal of Cancer*. 2002;38(5):S28-S36.
10. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *The American journal of pathology*. 1998;152(5):1259.
11. Blay J. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16:566-578.
12. Peker K, Sayar I, Gelinçik I, Bulut G, Kökenek Ünal TD, Şenol S, Gökçe A, Isik A. The diagnostic importance of matrix metalloproteinase-7 and nestin in gastrointestinal stromal tumors. *Med Sci Monit*. 2014;23:20:674-80. doi: 10.12659/MSM.8903 03.
13. Wong N, Young R, Malcomson R, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*. 2003;43(2):118-126.
14. Doğanavşargil B, Akalın T, Sezak M, Alkanat B, Kandiloğlu G, Tuñçyürek M. Histopathologic evaluation in gastrointestinal stromal tumors, "The Experience of Ege University Faculty of Medicine Department of Pathology, 1992-2007". *Ege Journal of Medicine*. 2008;47(3):163-170.
15. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *International journal of surgical pathology*. 2002;10(2):81-89.
16. Duffaud F, Blay J-Y. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology*. 2003;65(3):187-197.
17. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer*. 2005;103(4):821-829.
18. van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(9):1781-1788.
19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Paper presented at: Seminars in diagnostic pathology 2006.
20. Demitri G. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004;2(1):S1-S26.
21. Wang X, Mori I, Tang W, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathological study of Chinese cases. *Pathology international*. 2001;51(9):701-706.
22. Gökhan AKKU, Hakan BULUŞ, Altan AYDIN, et al. Gastrointestinal Stromal Tumours: a Literature review. *Turkish Medical Journal*. 2012;6(3):101-107.
23. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003;226(2):527-532.
24. Kim H-C, Lee JM, Kim KW, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: CT findings and prediction of malignancy. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(4):893-898.
25. Nishida T, Kumano S, Sugiura T, et al. Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(1):185-189.
26. D'amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer control*. 2005;12(1):44-56.
27. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson I. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ journal of surgery*. 2005;75(3):165-172.
28. Silberman S, Joensuu H. Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among the experts. *European Journal of Cancer*. 2002;38(5):S66-S69.
29. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *European journal of cancer*. 2002;38(5):S52-S59.
30. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *The Lancet. Oncology*. Nov 2002;3(11):655-664.
31. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Sep 2002;38 Suppl 5(5):S28-36.
32. Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss medical weekly*. Mar 20 2004;134(11-12):145-153.
33. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson I. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ J Surg*. Mar 2005;75(3):165-172.
34. Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
35. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(1):14-24.