



## Gastrointestinal Stromal Tümörler

Oktaç Büyükaşık\*, A.Oğuz Hasdemir\*, Abuzer Dirican\*\*, Cavit Çöl\*

\* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bolu

\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya

**Amaç:** Gastrointestinal stromal tümör (GİST), gastroinestinal sistemin en sık görülen mezenseşimal tümörüdür. Bu tümörlerin kökeni, diferansiyasyonu, sınıflaması ve prognozu tartışmalıdır. Bu çalışmada GİST'le ilgili klinik deneyimlerimizi aktararak, tanı ve tedavisi ile ilgili güncel literatür bilgilerinin paylaşılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 2003-2009 tarihleri arasında cerrahi girişimde bulunulan ve patolojik tanısı GİST olan 9 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, patolojik özellikleri ve tedavi yöntemleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 6'sı kadın, 3'ü erkek olup yaş ortalaması  $65.7 \pm 14.2$ 'di. Olguların 4'ü (%44) mide, 3'ü (%33) ince barsak ve 2'si (%22) ekstraintestinal kaynaklı idi. İki hastaya preoperatif histolojik tanı kondu. Diğer hastaların tanısı postoperatif konuldu. İki olguya tümörün komplikasyonları nedeniyle acil koşullarda cerrahi girişim uygulandı. Unrezekektabl bir olguya imatinib tedavisi sonrası parsiyel remisyon gelişmesi üzerine küratif cerrahi girişim uygulandı. Olgular tümörün biyolojik davranışı yönünden değerlendirildiğinde, 4 hastanın (%44) yüksek risk grubunda, 4 hastanın (%44) orta risk grubunda, bir olgunun ise (%11) düşük risk grubunda olduğu saptandı.

**Sonuç:** GİST'in esas tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile hastalıkla iyi yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi ve sağ kalımda önemli başarılar elde edilmiştir. Bu tümörlerin erken tanısının sağlanması ve ileri immünhistokimyasal yöntemlerle tanısının konabilmesi, aşılması gereken engeller olarak durmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal Stromal Tümör, İmatinib, Cerrahi Tedavi

### Gastrointestinal Stromal Tumors

**Background:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal system. Origin, differentiation, classification, and prognosis of these tumors are controversial. Our aim in this study is to enroll our clinical experience about GIST by sharing the current literature information regarding the diagnosis and treatment of it.

**Patients and Method:** Nine patients who was operated and pathologic examination were reported as GIST between 2003–2009 years have been viewed retrospectively. Patients' demographic, clinical, pathological features and treatment methods were evaluated.

**Results:** There were 6 female and 3 male patients with mean age of  $65.7 \pm 14.2$  years. The origins of GIST were stomach in 4 cases (44%), small bowel in 3 (33%) and extra-intestinal in 2 (22%). Two patient's histological diagnosis were done preoperatively. The diagnoses of other patients were done postoperatively. Surgery was performed in emergency conditions in two cases due to complications of tumor. An unresectable patient underwent curative surgery after development on partial remission with imatinib treatment. Four (44%) cases were identified as high risk group, 4 (44%) cases as intermediate, and 1 (11%) case as low risk group according to biological behavior of tumors.

**Conclusion:** Although essential treatment of GIST is surgery, long disease-free survival time and important survival achievements were obtained with the use of tyrosine kinase inhibitors. Ensuring early diagnosis of these tumors and ability of diagnosis with advanced immunohistochemical methods are obstacles to be overcome.

**Key Words:** Gastrointestinal Stromal Tumors, Imatinib, Surgical Treatment

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) gastroinestinal sistemin en sık görülen mezaşşimal tümörlerüdür. En sık mide (%40-70), ince barsaklar (%20-40), kolon ve rektum (%5-15), omentum/mezenter (%7) ve özofagusta (<%5) görülmekle beraber gastroinestinal sistem dışında da rastlanmaktadır.<sup>1</sup>

Son yıllarda tedavi seçeneklerindeki gelişmeler GİST

konusunda çok sayıda araştırma yapılmasını sağlamıştır. 1983 yılında Mazur ve Clark'ın makalesi yayınlanıncaya kadar bu tümörler leiomyoma, leiomyoblastoma, leiomyosarkoma ya da schwannoma gibi tanılarla tedavi edilip izlenmiştir.<sup>2</sup>

Bu tanıları alan hastaların geriye dönük olarak immünhistokimyasal ve elektronmikroskopik yöntemlerle incelenmesiyle bu lezyonların yarıya yakınının GİST olduğuna dair çok sayıda makale

Başvuru Tarihi: 08.10.2009, Kabul Tarihi: 27.10.2009

yayınlanmıştır.<sup>3-5</sup> GİST'ün kökeni, diferansiyasyonu, sınıflaması ve prognozu tartışmalıdır.

İmmünohistokimyasal, ve elektronmikroskopik çalışmalar sonucunda bu tümörlerin barsakların pacemakeri olan Cajal hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>6</sup>

GİST spindle hücreli, epiteloid ve gastrointestinal sistemin pleomorfik mezankimal tümörleri olup; immunohistokimyasal olarak c-KIT (CD117, KIT-protein, stem cell reseptör) ya da CD34 (human progenitor antigen cell) ekspres ederler.<sup>7</sup>

Bu özellikleri nedeniyle leiomyosarkoma, schwannoma ve neurofibromalardan farklılaşırlar.

### Materyal ve Metod

Bu çalışmada 2003-2009 yılları arasında S.B. Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniklerinde cerrahi tedavi uygulanan ve patolojik tanısı GİST olan 9 olgu retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Hastalar klinik ve operatif bulgular dışında ileri patolojik incelemelerin sonuçlarına göre değerlendirilmiştir.

Tümörlerin tümünde c-KIT inceleme yapılmış, diğer boyama yöntemleri patoloji departmanının inisiyatifi doğrultusunda seçilerek uygulanmıştır.

Olguların operatif bulguları ve histopatolojik özellikleri Fletcher ve arkadaşlarının tümör biyolojik davranışlarının saptanması amacıyla tanımladığı kriterlere göre değerlendirilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** GİST'de risk grupları ve özellikleri.

Risk Grubu	Mitoz (50 BBA)	Tümör çapı (cm)
<b>Çok düşük</b>	<5	< 2
<b>Düşük</b>	<5	2-5
<b>Orta derece</b>	6-10	<5
	<5	5-10
<b>Yüksek</b>	>5	>5
	Herhangi bir sayı	>10
	>10	Herhangi bir boyut

BBA: Büyük büyütme alanı

Hastalara uygulanan cerrahi girişimin kürabilitesine, tümörün büyüklüğüne, mitoz oranına ve metastaz varlığına göre postoperatif bir yıl süreyle *imatinib* (İmatinib mesilat, Glivec™, STI-571) 400 mg/gün tedavisi uygulanmıştır. Hasta izlemi 3-6 ay aralıklarla oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile yapılmıştır.

### Bulgular

Hastaların 6'sı kadın, 3'ü erkek olup yaş ortalaması 65.7±14.2'di. Hastaların tümü 50 yaş üzerinde idi. Hastaların anamnez bulguları değerlendirildiğinde; 4 hastada dispeptik yakınmalar belirgin idi. İki hastada palpabl abdominal kitle saptandı. Bir hastada üst gastrointestinal kanama etiyojisi araştırılırken acil mezenterik angiografi sırasında jejunumda kanamaya neden olan tümör tespit edildi. Postoperatif histopatolojik tanısı GİST olarak rapor edildi. Obstrüktif ileus nedeniyle laparotomi yapılan bir hastada tıkanma nedeninin ileumdaki GİST olduğu, diğer bir olguda ise kolesistektomi sırasında, insidental olarak midede saptanan kitlenin GİST olduğu rapor edildi. Retroperitoneal kitlesi olan bir olguya preoperatif ultrasonografi (USG) eşliğinde perkütan tru-cut biyopsi sonucu, mide tümörü olan bir hastaya da endoskopik biyopsiyle tanı konuldu. Diğer 7 olgunun tanısı postoperatif patolojik incelemeyle kondu (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastaların klinik özellikleri

Cinsiyet	6K/3E
<b>Yaş ortalaması ± SD (min-max)</b>	65.7±14.210 (51-92)
<b>Yakınma ve Bulgular</b>	<b>Hasta sayısı (n)</b>
Dispepsi	4
Karın ağrısı	3
Abdominal kitle	2
GİS Kanaması	1
İntestinal obstrüksiyon	1

K: Kadın, E: Erkek

Hastaların tümör büyüklükleri, mide antrumunda insidental olarak bulunan bir olgu dışında, 5 cm'nin üzerindeydi. İlk operasyonda unrezektabl retroperitoneal kitle olarak değerlendirilen bir olguda, 12 ay *imatinib* 400 mg/gün tedaviden sonra parsiyel remisyon gözlemlendi. Downstage sonrası reoperasyonda tümörün pankreas kökenli olduğu görüldü ve kitle total olarak rezeke edildi. Bu olguda ve retroperitoneal yerleşimli ikinci olguda tümör çapları 20 cm'nin üzerinde idi. Tümörlerin 50 Büyük Büyütme Alanı (BBA) içerisindeki mitoz sayıları incelendiğinde, iki olguda 10'un üzerinde mitoz olduğu görülürken 6 olguda mitoz oranının 5'in altında olduğu görüldü. Tüm vakalarda c-KIT 9/9 (%100) pozitif bulundu. CD34 dört hastada incelendi ve 3'ünde pozitif olarak değerlendirildi. Ki-67 iki hastada incelendi ve birinde pozitif olduğu saptandı. Diğer immünohistokimyasal inceleme sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Olgular tümörün biyolojik davranışı yönünden değerlendirildiğinde, 4 hastanın (%44) yüksek risk grubunda, 4 hastanın (%44) orta risk grubunda, bir

## Gastrointestinal Stromal Tümörler

olgunun ise (%11) düşük risk grubunda olduğu saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3.** GİST lokalizasyonları ve histopatolojik özellikleri

GİST lokalizasyonları	Hasta sayısı (n)
Mide	4
İntestinal	3
Proksimal jejunum	2
Distal ileum	1
Pankreas	1
Retroperitoneal	1
<b>Tümör büyüklüğü</b>	
<5cm	1
5-10cm	5
≥10cm	3
<b>Mitoz sayısı /50 BBA</b>	
≤5	6
6-10	1
≥10	2
<b>İmmunhistokimya (**)</b>	
c-KIT	9/9
CD 34	3/4
Desmin	3/4
Ki-67	1/2
S 100	0/4
Düz kas aktin	1/4
<b>Malignite Potansiyeli*</b>	
Düşük risk	1
Orta risk	4
Yüksek risk	4

(\*) Gastrointestinal stromal tümör risk değerlendirmesi.  
(\*\*) Pozitif sonuç saptanan hasta sayısı/İnceleme yapılan hasta sayısı.

Hastaların hiçbirinde preoperatif akciğer grafisi ve kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografide (CT) metastaz saptanmadı.

**Tablo 4.** Hastalara yapılan cerrahi girişimler (\*)

Organ lokalizasyonu	Hasta no	Operasyon	İzlem süresi (ay)	Sonuç
<b>Mide</b>	1	Distal subtotal gastrektomi + Karaciğer metastazektomi	32	Hastaliksız
	2	Distal subtotal gastrektomi	22	Hastaliksız
	3	Distal subtotal gastrektomi	52	Hastaliksız
	4	Gastrik wedge rezeksiyon	55	Hastaliksız
<b>Proksimal jejunum</b>	5	Jejunum rezeksiyonu + Sigmoid kolektomi	26	Exitus
	6	Jejunum rezeksiyonu	43	Hastaliksız
<b>Distal ileum</b>	7	İleum rezeksiyonu+ Sağ ooferektomi	60	İntraabdominal kitleler (Stabil)
<b>Pankreas (**)</b>	8	Distal Pankreatektomi + Splenektomi	5	Hastaliksız
<b>Retroperitoneal</b>	9	Total Eksizyon	3	Hastaliksız

(\*) Ek organ rezeksiyonları italik olarak gösterilmiştir.

(\*\*) 12 ay neoadjuvan tedavi sonrası ikinci laparotomi uygulanmıştır.

Distal ileum kaynaklı olguda sağ ovarian arterin kitle içerisinden geçmesi nedeniyle ooferektomi ve segmenter ileum rezeksiyonu yapıldı. Jejunumda lokalize GİST olgusu sigmoid kolona infiltre olduğundan sigmoid kolon rezeksiyonu eklendi.

Girişim sırasında karaciğerde soliter 2 cm çapında metastaz tespit edilen gastrik stromal tümör olgusuna ek işlem olarak metastazektomi uygulandı. Hastalara yapılan cerrahi girişimler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Cerrahi girişimler peritoneal yayılım saptanan bir olgu dışında makroskopik tümör kalmayacak şekilde negatif cerrahi sınırlar sağlanarak gerçekleştirildi. Cerrahi girişimler sırasında tümör rüptürü olmadı ve hiçbir hastada postoperatif komplikasyon gelişmedi.

Yüksek risk grubunda olan 3 hastaya ve unrezektabl olarak değerlendirilen bir hastaya *imatinib* 400 mg/gün tedavi uygulanmıştır. Unrezektabl olarak değerlendirilen olgu dokuzuncu aya kadar parsiyel remisyon göstermiş, 12. ayda yapılan kontrolünde tümör boyutunda regresyon olmaması ve rezektabl olarak değerlendirilmesi nedeniyle hastaya küratif cerrahi girişim uygulanmıştır (Resim 1). Bu hastalara bir yıl süreyle *imatinib* tedavisi uygulanmıştır.

İzlem protokolüne uyamayan yüksek risk grubundaki jejunal stromal tümörlü, 92 yaşında bir hastada 24. ayda yapılan incelemelerde karaciğer ve peritoneal tümör nüksü tespit edildi. Hasta, yeniden *imatinib* tedavisi başlanmasına rağmen postoperatif 26. ayda exitus oldu. Cerrahi girişim sırasında peritoneal implantları olan olgu CT'de stabil kalan rezidü kitlelerle (selüler ölüm) takip edilmektedir. Diğer 7 olgu ise hastaliksız durumda olup hastaların izlem süreleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

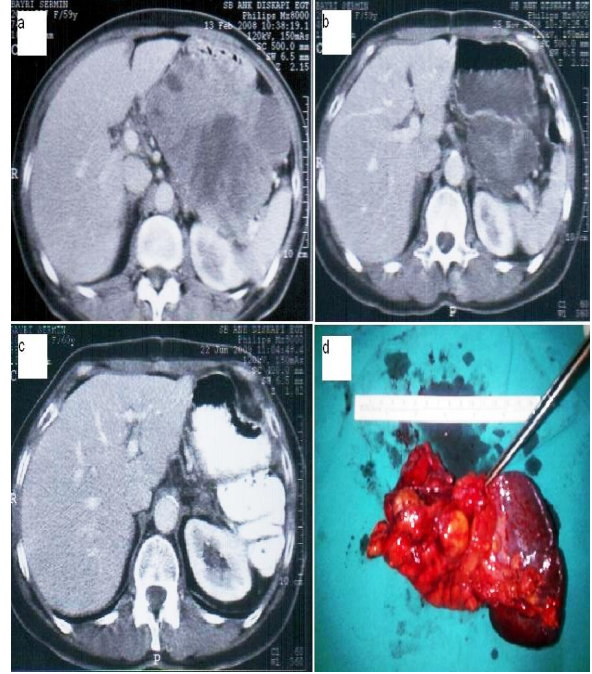
## Tartışma

GİST tüm gastrointestinal tümörlerin %1'inden azını oluşturmaktadır. İnsidansı İsveç çalışmasında milyonda 13 olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup> Coğrafik yerleşim, etnik durum, ırk ve meslekle tümör gelişimi arasında bir bağ kurulamamıştır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Olguların çoğu sporadik olup, c-KIT ve *platelet derived growth faktor-a* (PDGFR- $\alpha$ ) mutasyonu görülen ailelerde, neurofibromatosis Tip1 ve Carney triadı olan hastalarda da sık olarak gözlenmektedir.<sup>7</sup> Serimizdeki hastaların tümü 50 yaş üzerindedir ve GİST'in özellikle 5-7. dekatta ortaya çıktığı belirtilmektedir.<sup>9,10</sup> Neurofibromatosis, Carney triadı, Carney Stratakis sendromlu olgularda daha genç yaşlarda ve multifokal GİST görüldüğü bildirilmektedir.<sup>11</sup>

GİST, gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde gelişebilir ve gastrointestinal mezankimal tümörlerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır.<sup>12</sup> Özofagus mezaşimal tümörleri, diğer organların aksine %80'i leomiyomlardan oluşmaktadır. Sıklık sırasına göre mide, ince barsaklar (özellikle duodenum ve jejunum), kolon, rektum, özofagus, omentum/mezenter, retroperitoneum ve pankreas kaynaklı olabilirler.<sup>1-13,14</sup> Omentum ve retroperitoneum kökenli ekstraintestinal stromal tümör oranı %16 olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Ekstraintestinal stromal tümörlerin Cajal hücrelerinin öncüllerinden sayılan multipotent mezankimal kök hücrelerinden geliştiği kabul edilmektedir. İmmunhistokimyasal çalışmalarda mezotelium ve omentumda CD117 pozitif hücreler gösterilmiştir.<sup>15</sup> Bizim serimizde hastaların ikisi ekstraintestinal (retroperitoneal ve pankreas) kökenli stromal tümör idi.

GİST yerleşim yerlerine göre çok değişik semptomlar gösterebilir. Tümör büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı olarak hastalar genellikle kanama, ağrı, iştahsızlık, yutma güçlüğü ya da ileus ve perforasyon gibi komplikasyonlar ile başvurabilirler. Bir olgumuzda olduğu gibi insidental olarak da saptanabilirler.

GİST'in tanısında endoskopik yöntemler ön planda olmakla birlikte, mukozal bütünlüğün bozulmadığı olgularda yetersiz kalmaktadır. Bu tür lezyonların tanısında endoskopik USG yardımcı olabilir. USG'de malign GİST homojenik hipoekoik striktür ile karakterize irregüler sınırlı ve anekoik boşluklar içeren yapılar olarak görülmektedir. Doppler USG'de ise hipervasküler bir kitle olarak gözlenmektedir. Hastalığın yaygınlığını ve metabolik aktivitesini saptamak için ise, pozitron emisyon tomografinin (PET), CT ve magnetik rezonans (MR) görüntülemeye göre çok daha duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmektedir. PET görüntüleme hem aktif lezyonların varlığını ve yaygınlığını göstermekte hem de uzun süre *Imatinib* tedavisi alan hastalarda



**Resim 1.** 54 yaşında kadın hasta pankreas kökenli stromal tümör olgusu (mitotik indeks 2/50 BBA) **a)** İlk cerrahi girişimde unrezektabl olarak değerlendirilen tümörün CT görüntüsü. **b)** 9 ay *Imatinib* tedavisi sonrası tümörün parsiyel remisyonu. **c)** 12. ayda küratif rezeksiyon yapılmasından 3 ay sonraki CT görünümü. **d)** Spesimenin görünümü: (Kitle distal pankreatektomi ve splenektomi ile birlikte eksize edilmiştir)

metabolik açıdan aktivite göstermeyen, dejenere ve skara dönüşmüş kitleleri değerlendirmede yararlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir.<sup>7-11-16</sup>

GİST miyoid, nöral, ve ganglionik pleksus fenotipinde hücreleri farklı diferansiyasyonlarda ve mixt olarak içerirler.<sup>7</sup> Çoğunda iğsi ve epiteloïd hücre tip görülür, c-KIT ekspresyonunun görülmesi GİST'i tanımlayan önemli özelliklerden biridir. CD117 pozitifliği, tüm histolojik varyantlarda ve anatomik yerleşim gösteren benign ve malign stromal tümörlerde izlenmektedir. GİST'in yaklaşık %70-80'inde CD34 pozitifdir ve malign olanlarda daha az oranda CD34 ekspresyonu gözlenmektedir. GİST'in sitoplazmaları, diğer mezankimal tümörlere benzer şekilde, diffüz vimentin pozitifliği gösterirler. Ancak, vimentin spesifik histogenetik tümör diferansiyasyonu hakkında bilgi vermediğinden tanıda yardımcı olarak kullanılmamaktadır. Normal gastrointestinal sistem düz kas ve vasküler düz kas hücrelerinde eksprese olan düz kas aktini (SMA), GİST'in %20-40'ında fokal olarak gözlenmektedir ve ince barsak kökenli stromal tümörlerde mideye göre daha sık gözlenmektedir. Desmin ekspresyonu, GİST'de nadirdir (%1-2). GİST genellikle S-100 proteini negatiftir. Ancak %5 veya daha

altında zayıf pozitiflik gösterebilir. Nöron-spesifik enolaz (NSE) immunreaktivitesi, sıklıkla GİST'lerde görülürken, bu özellik non-spesiftir; çünkü gerçek düz kas tümörlerinde de pozitiflik izlenir. Hücre siklusunda proliferasyon gösteren hücreleri gösteren Ki-67, prognoz belirlemede kesin sonuçlar vermese de, proliferasyon belirteci olarak kullanılmaktadır.<sup>17</sup>

GİST metastaz yapma riskleri daha düşük olan ve medikal tedaviye regresyon gözlenebilen, bu özellikleri nedeniyle adenokarsinomlara göre daha iyi prognoz gösteren tümörlerdir. Tümörün büyüklüğüne rağmen lenfatik metastaz olasılığının düşük olması, çoğunlukla ekspanzif büyümesi bu tümörlerin diğer özellikleridir.<sup>7-11</sup> İnvaziv özelliklerinin olmaması diğer tümörlere göre cerrahi rezeksiyonlarını kolaylaştırmaktadır.

GİST'in biyolojik davranışı, benignenden agresif malign davranışa kadar değişen geniş bir spektrum gösterirler. Tüm GİST'in %10-30'u malign davranış göstermektedir. Tümörün davranışını belirleyen özellikler konusunda konsensus sağlanamamıştır. Diğer tümörlerde önemli bir belirleyici faktör olan selüler pleomorfizm ve ploidi'nin, malign stromal tümörlerin belirlenmesinde katkısı olmadığı düşünülmektedir.<sup>4,7</sup> Kabul edilen en önemli prognoz kriterleri; tümörün büyüklüğü, mitotik indeks, tümörün köken aldığı organ ve KIT mutasyonudur.<sup>7</sup> Fletcher ve ark.'larının konsensus yaklaşımında tümör büyüklüğünün 5 cm.'nin üzerinde olması, 5 cm.'nin altında olan olgularda ise mitoz sayısının 5 mitoz/50 BBA üzerinde olmasının malign davranış göstereceği öngörülmektedir.<sup>1</sup> Sunulan olguların %44'ü yüksek, %44'ü orta risk grubunda iken, %12'sinin düşük risk grubunda olduğu saptandı.

c-KIT mutasyonunun varlığı daha sık rekürrense ve mortaliteye yol açtığı bildirilmektedir.<sup>18,19</sup> İntestinal stromal tümörlerin mide kökenli olanlara göre daha agresif seyirli olduğu ve özofagus, kolon ve anorektal kökenli stromal tümörlerin çoğunun malign özellikler gösterdiği rapor edilmektedir.<sup>1-8,9</sup> Peritoneal metastazların varlığı da prognozun kötü olacağına dair bir belirti olarak kabul edilmektedir.<sup>7-11</sup>

GİST'in temel tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Tümörün tutulu organları da içeren blok rezeksiyonu ideal tedavi yöntemidir. Bu tümörler yumuşak ve frajil olduğundan tümör rüptüründen titiz bir teknik uygulanarak kaçınılmalıdır. Lenfatik metastaz oranının düşük olması nedeniyle lenfadenektomi önerilmemektedir. Cerrahi girişim sırasında negatif cerrahi sınırın sağlanamaması ve tümör rüptürünün olması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir.<sup>1-7-11</sup> GİST'in radyoterapi ile tedavisi çevre organların aşırı hassas olması nedeniyle uygulanmamaktadır.

Bilinen etkinliği kanıtlanmış kemoterapi protokolü de yoktur. GİST'in ortalama %50'sinde komplet rezeksiyondan 18-24 ay sonra nüks geliştiği bildirilmektedir.<sup>20,21</sup> Nükse en sık periton ve karaciğerde rastlanmakta olup, çoğunlukla multifokal olarak ortaya çıkmaktadır. Nüks ve metastazların tespitinde kontrastlı CT ve PET görüntüleme en yararlı inceleme yöntemleridir.

*İmatinib*, Bcr-Abl tirozin kinazı, PDGFR- $\alpha$ , kök hücre faktörü (SCF) ve c-KIT için reseptör tirozin kinazları güçlü bir şekilde inhibe eden bir "protein-tirozin kinaz inhibitörü"dür. *İmatinib* tirozin kinazların ATP bağlanma bölgesini kompetitif olarak engelleyerek sinyal sistemini selektif olarak inhibe eder. Bu inhibisyon tümörün proliferasyonunun durmasına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur. *İmatinib* kullanımı 2002 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından, 2003 yılında da Ülkemizde unrezektabl, R0 cerrahi rezeksiyon yapılamamış veya metastatik GİST'in tedavisinde kullanımı ruhsatlandırılmıştır. *İmatinib* tedavisinin R0 rezeksiyon sonrası adjuvant olarak kullanılması araştırılmaktadır. Bazı merkezlerde primer rezeksiyon sonrası 12-36 ay süreyle, günde 400 mg imatinib tedavisi verilmektedir.<sup>21</sup> *İmatinib* tedavisinin dozu ile ilgili çok kesin veriler olmamakla birlikte, günlük 400 mg'in üzerine çıkılmasının bir fayda getirmediği düşünülmektedir.<sup>22</sup> Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu R0 rezeksiyon sonrası *İmatinib* tedavisini karşılamamaktadır. Nüks ya da metastatik GIST tedavisinde ise ilk tercih *İmatinib*'dir. Bu hastaların %50'sinde tedaviye yanıt vardır ve yaklaşık %75-85'inde tümörün progresyonu durmaktadır.<sup>3,4-12-16</sup> Neoadjuvan olarak imatinib kullanımının yeri, dozu ve süresi konusunda araştırmalar devam etmektedir.<sup>21</sup> Ancak büyük tümörlerde ya da rezeksiyon sırasında hayati organların zarar görebileceği tümörlerde; imatinib cerrahi öncesinde kullanılarak, tümör çapını küçültüp, cerrahi morbidite azaltılabilir. Sunulan seride bir olguda *imatinib* tedavisiyle parsiyel remisyon sağlanarak, sonrasında küratif cerrahi girişim uygulanabilmiştir (Resim 1). *Sumitinib*, *nilotinib* ve *masitinib mesilat* gibi diğer tirozin kinaz inhibitörleri de imatinib tedavisine dirençli ya da imatinib'i tolere edemeyen hastalar için diğer tedavi seçenekleridir. Bu ilaçların etkinlikleri konusunda araştırmalar devam etmektedir.

### Sonuç

GIST, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezanşimal tümörüdür. Gelişen tanı yöntemleri ile nadir olan bu tümörlerle artık daha sık karşılaşılmaya başlanmıştır. Esas tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile hastalıkla iyi yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi ve sağ kalımda önemli başarılar elde edilmiştir. Bu tümörlerin erken tanısının sağlanması ve ileri

immünohistokimyasal yöntemlerle tanısının konabilmesi, aşılması gereken engeller olarak durmaktadır.

### Kaynaklar

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
3. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. 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;30:477-89.
4. Pridmore I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.
5. Doğanavsargil B, Akalın T, Sezak M, Kandiloğlu G, Tunçyürek M. Gastrointestinal stromal tümörlerde histopatolojik değerlendirme "Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın 1992-2007 yılları arasındaki deneyimi" *Ege Tıp Dergisi* 2008; 47 :163-170.
6. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
7. Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol* 2008;17:129-38.
8. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;15:103:821-29.
9. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
11. Biasco G, Velo D, Angriman I, Astorino M, Baldan A, Baseggio M, Basso U, Battaglia G, et al. Gastrointestinal stromal tumors: report of an audit and review of the literature. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:106-16.
12. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1293-301.
13. Krska Z, Pesková M, Povýsil C, Horejs J, Sedláčková E, Kudrnová Z. GIST of pancreas. *Prague Med Rep* 2005;106(2):201-8 (Abstract).
14. Yan BM, Pai RK, Van Dam J. Diagnosis of pancreatic gastrointestinal stromal tumor by EUS guided FNA. *JOP* 2008;9:192-96.
15. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-118.
16. Dizdar Ö, Güler N. Gastrointestinal stromal tümörler ve imatinib (Glivec®) tedavisi *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:87-91.
17. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human Pathology* 2002; 33: 478-483.
18. Ernst S, Hubbs A, Przygodzki R, Emory T, Sobin L, O'Leary T. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest* 1998;78:1633-636.
19. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, Matsuda H, Kitamura Y. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59:4297-300.
20. Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, De Matteo RP. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2007;14:134-42. Erratum in: *Ann Surg Oncol* 2007;14:3027.
21. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244(2):176-84.
22. Dimetri GD, Joensuu H. Systemic treatment of patients with gastrointestinal stromal tumor: Current status and future opportunities. *EJS supp.* 2008;6:1-14.
23. Din OS, Woll PJ. Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:149-62.

### İletişim Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Oktay BÜYÜKAŞIK  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi A.D. 14280 / BOLU  
0 532 394 12 17  
0 372 253 46 56 / 3521  
E mail: [oktaybuyukasik@gmail.com](mailto:oktaybuyukasik@gmail.com)