

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER: DERLEME

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TUMOURS: A LITERATURE REVIEW

Dr. Gökhan AKKURT*
Dr. Hakan BULUŞ*
Dr. Altan AYDIN*
Dr. Alper YAVUZ*
Dr. Utku TANTOĞLU*
Dr. Serdar KURU*
Dr. Ali COŞKUN**

* Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:

Hakan BULUŞ
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad.
Ardahan Sok. No:25 06380
Keçiören, Ankara, Turkey,
Tel: +90-312-3569000
Fax: +90-312-3569002
e-mail: hakan_bulus6@hotmail.com

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) gastrointestinal traktın en sık rastlanan mezenkimal neoplazmlardır. GIST'ler tirozin kinaz reseptörü KIT'in aşırı ekspresyonu ile karakterizedirler. GIST sıklıkla mide daha az sıklıkla ektraduedonal ince barsaklar, kolon ve rektumda görülür. Nadir olarak özefagus ve duodenumda da görülebilir. GIST tedavisinde tek küratif tedavi cerrahidir (lenfadenektomi veya geniş sınırlarla rezeksiyon gereksizdir). Tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıma girmesi rezektabl olmayan hastalık için tedavi yaklaşımını değiştirmiştir. Bunlardan biri olan imatinib mesilatın metastatik GIST'lerde sağkalımı uzattığı kanıtlanmıştır. Bu çalışmada GIST ile ilgili literatür değerlendirmesi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, mezenkimal neoplazm, tedavi

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. GIST are characterized by over-expression of the tyrosine kinase receptor KIT. GIST occur predominantly in the stomach and less frequently in the extraduodenal small bowel, the colon, and the rectum; rarely, GIST can be found in the esophagus and the duodenum. Surgery is the only curative treatment for GIST (without the need for lymphadenectomy or wide resection margins). The development of tyrosine kinase inhibitors has changed the management of unresectable disease. One of them, imatinib mesylate, has been proved to improve the survival in metastatic GIST. This article reviews literature data on GIST.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumors (GIST), mesenchymal neoplasms, treatment

TANIM

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) gastrointestinal sistemin duvarından kaynaklanan mezenkimal neoplazmlardır. Önceleri gastrointestinal sistemin mezenkimal tümörlerinin hemen hemen tamamı düz kas kökenli olduğu kabul edilirken, immünohistokimya ve elektron mikroskopunun kullanılmalarının yaygınlaşması ile yukarıda bahsi geçen yaklaşımın doğru olmadığı görülmüştür. GIST terimi ilk önce Mazur ve Clark tarafından 1983'te gastrointestinal non-epitelyal neoplazmlarını anlamak için kullanılmış, fakat daha sonraları bu grup tümörler GIST olarak daha genel bir isimle anılmaya başlamıştır^{1,2}. Gastrointestinal kanalın, mezenterin ve omentumun nadir tümörleridir. Bu tümörlerin küçük bir kısmı tam bir nöral veya düz kas diferansiyasyonuna sahipken büyük kısmı ise kısmi olarak nöral, gangliyonik veya miks diferansiyasyon gösterir³⁻⁵.

ORİJİN VE SINIFLANDIRMA

Gastrointestinal stromal tümörler öncelikle iki gruba ayrılır: I) Leiomyoma veya schwannoma gibi terminal diferansiyasyon gösteren tümörler, II) dife-

ransiyasyonu tam olmayan veya kısmi diferansiyasyon gösteren tümörler. İkinci grup da kendi arasında ikiye ayrılır: A: Bariz histolojik malignensi özelliklerine sahip olanlar, B: Malign histolojik özellikler göstermeyen veya malignite potansiyeli belli olmayan tümörler. Malignite özelliği bariz olan grup, gastrointestinal stromal sarkom (GİSS) olarak isimlendirilir. GİST tabiri ise daha çok benign özelliklere sahip, malignite potansiyeli önceden kestirilemeyen tümörler için uygun bir isimlendirmedir ve GIST denildiğinde daha çok bu grup akla gelir¹.

Normalde yetişkin barsağında myenterik pleksusun içinde ve etrafında gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen interstisiyel Cajal hücreleri bulunur. GİST'lerin Cajal hücrelerinin prekürsörlerinden kaynaklanan mezenkimal tümörler olduğu düşünülmektedir⁶. Cajal hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen C-kit gen proteini bulunur. GİST'lerin patogenezinde C-kit proto-onkogenindeki mutasyon yer almaktadır. Otonom olarak C-kit reseptör aktivasyonu sonrasında internal tyrosine kinaz aktive olur. Sonuç olarak hücre büyümesi uyarılır ve/veya apoptozis inhibe olur. Onkogenik C-kit gen mutasyonları en sık ekson 11 ve daha az olarak da ekson 9'da olmaktadır. Bazı GİST'lerde C-kit mutasyonu yerine başka bir tirozin kinaz proto-onkogeni olan PGFRa (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha) geninde mutasyon tespit edilebilir^{7,8}. C-kit'in immun işaretleyeni (marker) CD117'dir ve GİST'lerin tamamına yakınında CD117 ekspresyonu görülür^{9,10}.

İmmunohistokimyasal olarak tam bir Cajal hücre diferansiyasyonu saptanan tümörler için GIST yerine "gastrointestinal pacemaker cell tümör" (GIPACT) denmesi önerilmektedir. Son çalışmalarda bir immatür hücre markerı olan nesitinin GİST'de gösterilmesi, GİST'in kök hücre kökenli olduğu ve Cajal'ın interstisiyel hücrelerine diferansiye olduğu tezini desteklemektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, GİST'in sınıflandırılması bir tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 1)^{6,11}.

Tablo 1. Gastrointestinal Stromal Tümörlerin

Sınıflandırılması:
1. Terminal diferansiyasyon gösteren GİST -leiomyoma -schwannoma -nörofibroma/ganglionöroma
2. Kısmi nöral veya miyoid diferansiyasyon gösteren GİST - kısmi veya primitif myoid diferansiyasyon gösterenler - kısmi veya primitif nöral diferansiyasyon gösterenler - kısmi veya primitif ganglionik diferansiyasyon gösterenler - saf Cajal hücre diferansiyasyonu gösterenler(GİPACT) - mikst nöral/miyoid diferansiyasyon gösterenler - hiçbir yönde diferansiyasyon göstermeyenler(andiferansiye)
3. Malign GİST (Gastrointestinal stromal sarkom) - düşük grade'li - yüksek grade'li

KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Gastrointestinal stromal tümörler, tüm gastrointestinal kanal boyunca en çok midede yerleşirler(%70). Daha nadir olarak; tümörlerin %20'si ince barsak, %5'i kolon ve rektum, kalan %5'i de özofagus lokalizasyonludur. GİST her iki cinste aynı oranda görülmekte fakat bazı çalışmalarda erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. GİST geniş bir yaş dağılımına sahiptir, ancak en sık 60 yaş civarında görülürler^{12,13}. Hastalık erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. İleri evrelerde en sık semptomlar; karın ağrısı (%50-70), gastrointestinal sistemde kanama (%20-30) ve karında kitle palpe edilmesidir^{14,15}. Sekonder semptom olarak tümör kanamasının neden olduğu anemi, barsak obstrüksiyonu/perforasyonu, disfaji ve ateş görülebilmektedir. Ayrıca hastaların % 10-50'si metastaz yapmış olarak bulunurlar. Çoğu intraabdominal yerleşimlidir fakat ekstraabdominal yerleşim ile ilgili hastalıkta bile sık değildir¹⁶.

Tümör büyüklüğü 0.4 ile 30 cm arasında değişebilmekle birlikte lezyon çoğunlukla duvardaki kas dokusu içinde oluşur ve endofitik veya ekzofitik olarak büyüme gösterebilir. Bazen gastrointestinal kanal duvarına ince bir sapla tutunan tümör kitlesi, abdominal kavite içerisine doğru uzanır. Bazen de mutipil intramural ve omental nodüller halinde gözlenir. Tümör üzerindeki mukoza çoğunlukla ülseredir. Makroskopik olarak tü-

mör düzgün yüzeyle-yuvarlak veya lobüler görünümündedir ve genellikle çevre dokudan iyi bir sınırla ayrılmıştır. Çoğu GİST'in etrafı çok ince bir pseudokapsülle çevrilidir. GİST'lerin histolojik malignite kriterlerinin en önemlilerinden biri olan mitoz, ince iğne biyopsisi ile alınan sitolojik preparatlarda genelde göze çarpan bir bulgu değildir. Bu nedenle sitolojide mitozdan prognostik bir kriter olarak yararlanmak mümkün değildir¹⁷. Nadiren GİST'ler bir sendromun parçası olarak da karşımıza çıkabilir (Carney triadı: midede GİST, paraganglioma ve pulmoner kondroma)¹⁸.

Tanıda görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) oldukça önemlidir. Ayrıca, GİST'ler endoskopide ya da kolonoskopide submukozal kitle, çift kontrastlı kolon grafisinde düzgün sınırlı dolma defekti ya da endoskopik ultrasonografide muskularis propria kökenli hipoekoik lezyon olarak görülebilir. Bu hastalarda yapılacak biyopsi tümörün yayılımına neden olabileceği için genellikle önerilmemektedir. Endoskopik ultrasonografi malign gastrik stromal tümörlerin tanısında ve evrelendirilmesinde diğer yöntemlerine kıyasla daha üstündür. Preoperatif olarak tanının kesin olmadığı durumlarda frozen patoloji ile cerrahi yöntem belirlenebilir^{14,15}. Spesimende muskularis propria kökenli iğsi-epiteloid hücreler görülmesi ve immunohistokimyasal olarak c-kit ve CD34 pozitif boyanma tanıyı kesinleştirir. Ayrıca düz kas aktini pozitifliği, desmin ve S100 negatifliği de tanıda yardımcı olabilir. En sık metastaz bölgeleri sırasıyla %60 karaciğer, %20 periton ve seyrek olarak lenf nodu, kemik ve akciğerlerdir ve genellikle hastaların %50'sinde ilk tanıda metastaz mevcuttur¹⁹.

HİSTOLOJİK GÖRÜNÜM

Gastrointestinal stromal tümörler spindle, epiteloid veya mikst hücre tiplerinden oluşmuştur. En sık görüleni spindle hücre tipindeki tümörlerdir. Anılan bu hücreler birbiri içine geçmiş ve çeşitli yönlerde doğru uzanım gösteren fasiküllerle karakterli solid büyüme paterni gösterirler. Eğer sınır net değil ve çevre dokulara invazyon gözleniyorsa bu malignitenin işaretlerinden birisidir. Işık mikroskobu düzeyinde spesifik hücre kökenini ayırt etmek mümkün değildir. Bunların diferansiyasyon yönü ancak immunohistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak gösterilebilir. GİST'in çeşitli hücre markerları ile immunohistokimyasal boyanma oranları

Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tümörlerin malign formlarında (GISS'da) sellülaritede ve nukleus-stoplazma oranında artış belirgindir. Stromada yaygın hyalinizasyon ve miksoid değişiklikler sık olarak gözlenir. Hemoraji ve nekroz genellikle yüksek grade'li tümörlerde vardır^{3,20}.

Tablo 2 . Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Çeşitli Hücre Antijenlerinin Bulunma Oranları:

Antijen	İmmunohistokimyasal Reaksiyon (%)
Vimentin	% 97-100
Cajal Hücre Markırları	
C-kit	% 70-72
CD-34	% 78-90
Düz Kas Markırları	
SMA	% 40-50
Desmin	% 5-9
Heavy caldesmon	% 50
Calponin	% 31
Nöral Markırlar	
S-100 Protein	% 10-28
Leu 7	% 3.5
Mikst Boyanma	
CD-34 + c-kit	% 62
Cajal hücre markırları + myojenik markerlar	% 43
Cajal hücre markırları+nöral markerlar	% 7-24
Cajal + nöral + myojenik	% 17
Myojenik + nöral markırlar	% 10
Negatif Boyanma (andiferansiye)	% 3.5

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Lokalizasyon, tümörün çapı, hastanın yaşı, histolojik grade ve klinik stage gibi özellikler prognostik faktörler olarak belirtilmektedir. Gastrik tümörlerin ektragastrik tümörlerden daha iyi bir prognoza sahip olduğunu, ince bağırsaktaki tümörlerin, özellikle de duodenuma lokalize olanların prognozunun daha kötü olduğunu savunan araştırmalar vardır^{3,20}. Komşu doku ve organlara invazyon gösteren tümörlerde oldukça agresif bir seyir gözlenir. Orta yaş ve üye-

indeki hastalarda tümör, çocuk ve gençlere oranla daha agresif seyreder. Morfolojik özellikler arasında prognostik anlamı en değerli olanları mitotik aktivite ve tümörün çapıdır. Çalışmalar 5 cm'nin üzerindeki tümörlerde seyrin daha kötü olduğunu göstermektedir. Bariz tümör nekrozu genel olarak maligniteyi gösterir. Mitoz sayısı agresif tümör davranışını gösteren önemli morfolojik parametrelerden biridir. Bazı araştırmalar 10 büyük büyütme alanında (BBA) l'den fazla mitoz bulunması durumunda metastatik kabiliyetin arttığını göstermekte iken bazı araştırmacılar ise 10 BBA'da 5'ten fazla mitoz görülmesini malignite kriteri olarak almaktadırlar. Ancak bu kriterlerin yorumlanması tümörün lokalizasyonuna göre değişir. Örneğin duodenum yerleşimli tümörlerde 10 BBA'da 2 ve üzerinde mitoz saptanmış ise bu tümörlerin malignite potansiyelinin olduğu kabul edilir. Malignitenin morfolojik kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir^{1,3,6,21} (Tablo-4).

Tablo 3. Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Malignite Kriterleri.

- Tümör çapının 5 cm'den büyük olması
- Komşu doku ve organlara infiltrasyon
- Tümör nekrozunun bulunması
- Nukleus-stoplazma oranının artması
- 10 BBA'daki mitoz sayısının 1-5'ten çok olması
- Mukozaya infiltrasyon

Tablo 4. GİST'de Gradeleme²²

	Boyut	Mitoz sayısı
Çok Düşük Risk	<2 cm	<5 - 50 BBA
Düşük Risk	2-5 cm	<5 - 50 BBA
Ortalama Risk	<5 cm	6-10 - 50 BBA
	5-10 cm	<5 - 50 BBA
Yüksek Risk	>5 cm	>5 - 50 BBA
	>10 cm	Herhangi sayıda mitoz
	Herhangi bir boyut	>10 - 50 BBA

PROGNOZ

Bu tümörlerin biyolojik davranışını önceden tahmin etmek güçtür. GIST genellikle düşük gradelidirler ve yavaş bir seyir gösterirler. DeMatteo ve arkadaşlarının bir çalışmasında tüm GIST bir arada değerlendirildiğinde, 5 yıllık sağ kalım oranı %46 bulunurken, bu sağ kalan hastaların %69'unda lokal nüks veya metastaz saptanmıştır. Malign GIST (GISS) çoğunlukla, metastaz yapmadan önce lokal nüks gösterme eğilimindedirler. Metastazların çoğunluğu karaciğere olur. Daha sonra ikinci sıktıkta peritona metastaz görülür. Lenf nodu metastazı %6 oranındadır. Retroperitoneal metastazlar genellikle tümör hücrelerinin peritona dökülmesi ile, karaciğer metastazı ise portal ven yoluyla olmaktadır⁶.

TEDAVİ

Cerrahi tedavi

Cerrahi; metastaz yapmayan tümörlerin standart tedavi protokolü içinde yer alır. GİST'i lenfoma ve karsinomdan ayırt etmek için dikkatli bir patolojik çalışma yapılması gerekmektedir. Diğer yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibi tümörü pseudokapsülü ile beraber çıkarmak gerekmektedir²³. GİST tümörlerinde seçkin tedavi tam eksizyondur. GİST'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^{24,25}. Komplet cerrahi rezeksiyon, malign gastrik stromal tümörlerin primer tedavisi olmaya devam etmektedir. Tümör rezektabl kabul edilirse, yeterli bir rezeksiyon yapmak rezeksiyon tipinden daha önemlidir. Rezeksiyon esnasında tümörün perfore olmamasına dikkat edilmelidir, çünkü rezeksiyon tam olsa bile hastanın surveyi ve sağlanacak cerrahi yarar azalabilir²⁶.

Sayılan cerrahi prensiplere laparoskopik olarak ulaşmak mümkün olduğu için son zamanlarda GİST'ler için laparoskopik rezeksiyonlar yaygınlaşmaktadır. Laparoskopi ile açık cerrahidekine benzer, hatta daha iyi uzun dönem sonuçlar bildirilmektedir. Laparoskopik rezeksiyon mide GİST'leri için yaygınlaşsa da diğer organ GİST'leri ile ilgili fazla çalışma yoktur^{27,28}.

Metastatik olmayan hastalıkta primer tedavi cerra-

hidir. Malign GİST'lerde tam rezeksiyon sonrası nüks sık görülür. Lokal hastalıkta nüks oranı %35 iken, lokal ileri veya yaygın hastalıkta tam rezeksiyon sonrası nüks oranı %90'ı bulmaktadır. Nüks çoğunlukla lokal ya da karaciğer metastazı şeklinde olur ve primer cerrahiden 10-15 yıl sonra bile görülebileceğinden uzun süre takip çok önemlidir. Rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım değişik merkezlerde %30-50 civarındadır. Metastazektominin faydası tartışmalıdır, ancak nüks eden hastalığın tamamının çıkarılmasının sağkalım üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır²⁹. Rezektabl olmayan ya da metastatik GİST'ler konvansiyonel sitotoksik tedaviye dirençli tümörlerdir³⁰. Radyoterapinin de faydalı olduğunu gösteren veri yoktur. Metastatik GİST olan hastalarda ortanca sağkalım 20 ay, lokal nüksü olanlarda 9-12 ay olarak rapor edilmiştir³¹. Komplet cerrahi rezeksiyon, malign gastrik stromal tümörlerin primer tedavisi olmaya devam etmektedir. İlk karşılaşıldığında bu tümörlerin çoğu ilerlemiş durumda olduğundan sadece yarısı cerrahi olarak rezektabl olacaktır. Prognoz ve sağkalım hastalığın evresine ve histolojik derecesine bağlıdır. Histolojik derece mikroskobik alan başına düşen mitoz sayısına bağlıdır. (>10, high grade, <10, low grade). Sağ kalımın tek en önemli prediktörü budur. Low grade malignitede kütatif rezeksiyon sonrasında sağkalım oranı %60-80, high grade malignitede ise %20'nin altındadır²⁶.

Diferansiye tümörü olan, tanısı ve metastazı arasında 12 aydan daha az zaman olan ve izole karaciğer metastazı olan hastalar, hızlı ilerleyen ve yaygın tümör kitlesine sahip hastalardan metastazektomiden çok daha fazla fayda görürler³². İmatinibin ortaya çıkmasından bu yana metastatik tümöre sahip olan hastaların tedavisinde ilaç tedavisi daha ön plana çıkıp cerrahi tedavi geri planda kalmıştır^{26,32}.

Kemoterapi

GİST'in sistemik olarak tedavi olması başarısız olmaktadır. Bir çalışmada yumuşak doku gastrointestinal tümörü olan hastaların % 7'si doxorubisin ve dakarbazin kombinasyonu ile kemoterapiye yanıt verirken bunların %22'si bu kombinasyona rezistans geliştirmiştir. GİST kemoterapi tedavisine yanıtızlığı çoklu ilaç rezistans proteini (MDR-1) bulundurması ve p-glikoproteini sıklıkla eksprese etmesi ile açıklanmıştır³³.

Radyoterapi

Radyoterapi etkisi tam olarak bilinmemektedir. Çoğu visseral sarkomlarda, organ motilitesinden, postoperatif ince barsak lümeninin tekrar tıkanmasından dolayı RT uygulaması anlamsızdır. 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 rastlanmaktadır¹⁶.

İmatinib Mesilat

İmatinib mesilat, intraselüler ABL kinaz (kronik myelositik lösemi), 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 gerçekleşir³⁴. İmatinib'in kullanıma girmesi ile cerrahiye uygun olmayan GİST hastalarının prognozlarında dramatik düzelmeler izlenmiştir. Cerrahi olarak çıkartılamayacak 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. Başlangıç dozu genellikle 400-600 mg/gün'dür. Bazı çalışmalarda tolere edebilen hastalarda 800 mg ile başlanabileceğini savunmaktadır. Fakat günümüzde önerilen, 400 mg/gün dozuyla başlanması ve yanıt alınan hastalarda bu dozda devam edilmesi, alınamayanlarda 600-800 mg/gün'e kadar dozun artırılmasıdır³⁵. İmatinib oral alımından hemen sonra hızla emilir ve plazmada tespit edilebilir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir³⁴. Birçok araştırmacıya göre imatinib tedavisi sonrasında 1 yıl içinde cerrahi planlama yapılmalıdır ve neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda ilaç tedavisine devam edilmelidir. 800 mg/gün imatinib'e cevap vermeyen hastalarda sunitinib'e geçmek gereklidir. Sunitinib ilerlemiş GİST'ler de ikinci sıra ilaç olarak, pediatrik hastalarda ve kombine kullanımlarda ise ilk sıra ilaç olarak kullanılabilir^{24,25}. Sunitinib preoperatif 5-7 gün önceden kesilmeli ve postoperatif 2 hafta sonra başlanmalıdır^{27,36}.

Tedaviye başlandıktan sonra hastalar bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya "F-fluoro-2-deoxy- D-glucose-pozitron

emisyonu tomografisi (FDG-PET)" ile takip edilebilir. Anatomik değerlendirmede tomografi etkinken, PET hastalık yayılımının ve metabolik aktivitesinin takibinde BT'den daha duyarlıdır. BT ve MRG benign ve malign tümör ayırımı, tümörün metabolik aktivitesi ve skar dokusundan ayrılması konusunda PET kadar detaylı bilgi sağlayamamaktadır. GİST'lerde metabolik yanıt daha erken ortaya çıktığından dolayı, imatinib ile tedavi edilmiş GİST olgularında bu ayırım daha da zor olmaktadır³⁷.

İmatinib; asetaminofen, klaritromisin, steroidler, kalsiyum kanal blokörleri, levotiroksin, warfarin, alpra-

zolam ve simvastatin ile etkileşime girebilmektedir²⁷. Bazı hastalarda %5 oranında tümöre bağlı kanama gözlenmiş ve bu kanama ya abdominal boşluğa yada barsak içine olup kanamaya bağlı semptom gösteren hastalarda acil müdahale gerekmiştir. Bunun dışında vücutta sıvı tutulumu, ishal, dispepsi, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma gibi yan etkiler görülebilir. Yan etkilerin çoğu tedavi bitiminden birkaç gün-hafta sonra gerilemektedir²⁶.

KAYNAKLAR

1. Suster S. Gastrointestinal stromatums. *Semin Diag Patho* 1996; 13:297-313.
2. Kim CJ, Day S, Yeh KA. Gastrointestinal stromal tumors: Analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg* 2001; 67:135-137.
3. Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, et al. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol 1 nt* 1999;49: 786- 798.
4. Lev D, Kariv Y, Issakov J, et al. Gastrointestinal stromal sarcomas. *Br J Surg* 1999;86:545-549.
5. Lee JR, Joshi V, Griffin JW, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: Immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:979-987.
6. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152:1259-69.
7. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastro-intestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005; 16:566-78.
8. Heinrich M, Corless C, Demetri G, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342-9.
9. Kalender ME, Sevinc A, Tutar E, et al. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type1: a case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2629-32.
10. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90:1178-86.
11. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung O, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-58.
12. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001; 8:252-261.
13. Sturgeon C, Chejfec G, Espat N. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of diseases. *Surg Oncol* 2003; 12:21-6.
14. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38:39-51.
15. Catena F, Pasqualina E, Campione O; gastrointestinal stromal tumors; experience of an emergency surgery department. *Dig Surg* 2000; 17:503-507.
16. Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004; 134:145-53.
17. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* 2003; 63:513-22.
18. Silva MV, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003; 9:13-9.
19. Muro-Cacho CA, Cantor AB, Morgan M. Prognostic factors in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30:239-247.
20. Wang X, Mori T, Tang W, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathological study of Chinese cases. *Pathol Int* 2001; 51:701-706.
21. Angela P, Dei Tos. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003; 442:421-428.
22. Pihorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:705-712.

170