

# GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR

\*Bülent KILIÇOĞLU, \*Kemal KISMET, \*Serap EREL,

\*Ali Haldun ÖZCAN, \*\*Mehmet Ali AKKUŞ

\*S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi IV. Cerrahi Kliniği Uzmanı

\*\*S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi IV. Cerrahi Kliniği Şefi

## ÖZET

Gastrointestinal (Gİ) mezenkimal tümörlerden olan gastrointestinal stromal tümörler (GİST) tüm Gİ sistem neoplazmalarının <1'den azdır. Bu tümörlerde CD-117 antijeni %94 müspet olarak bulunmaktadır. Genellikle hastalara 5. - 7. dekadlarda rastlanılmaktadır. En sık semptom ve klinik görünüm batında kitledir. İlk seçilecek tedavi total cerrahi rezeksiyon olmakla beraber, operasyon sonrası yüksek nüfus ve yaklaşık %50 civarında karaciğerde metastaz görülmektedir. Tanı esnasındaki tümör çapı ve mitotik aktivite malign potansiyeli işaret eden en önemli parametrelerdir. Yüksek postoperatif rekürrens iyi bir eksplorasyon sonrası adjuvant tedaviye gereksinim göstermekte, prognozu ve tedaviyi etkileyen tirozin kinaz inhibitörü imatinib sayesinde, hastalığın tedavisinde yeni bir umut teşkil etmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *c-kit proto-onkojen, gastrointestinal stromal tümör, imatinib*

## ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST), although the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal (GI) tract, account for <1% of all GI malignancies. Up to 94% of these tumors express the CD-117 antigen. Most patients present in the fifth to seventh decade, the most common symptom being that of an abdominal mass. Surgery is the main modality of therapy, but even after adequate resection the vast majority of GIST reoccur, and in approximately 50% the liver is the main site of the metastasis. Initial tumor size and mitotic rate are the most useful parameters to predict malignant potential. In view of high postoperative recurrence, adjuvant forms of therapy are being explored and the tyrosine kinase inhibitor imatinib holds the most promise.

**Key words:** *c-kit proto-oncogene, gastrointestinal stromal tumor, imatinib*

*Dirim 2005; 80 (4): 139-146*

*Yazışma Adresi: Dr. Bülent KILIÇOĞLU*

*Yazıkırı B sitesi A/3 Blok D:4 Ümitköy / Ankara*

## GİRİŞ

Gastrointestinal sarkomları ilk olarak Mazur ve Clark gastrointestinal stromal tümör (GİST) adı altında topladı (1). Gastrointestinal stromal tümörler, mezenkimal hücre kaynaklı ve gastrointestinal (GI) sistem malign tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur (2, 3). GİST önceleri non-epitelial mezenkimal tümörlerden leiomyoma ve leiomyosarkomalar olarak anılmaktaydı. İmmünohistokimya ve elektron mikroskopik çalışmalar sayesinde günümüzde GİST'lerin myojenik ve nörojenik iki komponentten oluştuğu görülmüştür (4). İmmünohistokimyasal çalışmalarla CD-117 antijeninin keşfi ve c-kit proto-onkojen sayesinde GİST'de %94'lük spesivite gösteren antijen olmuştur. S-100 ve desmin'in müspet olan ve CD-117 ile CD-34'le boyanan interstisiyel hücre Cajal GİST özgün hücre olarak tanımlanmıştır (5). Bu hücrelerin fonksiyonu GI sistemde pace-maker ve intestinal motilite regülasyonudur (6). Bununla birlikte GİST'ler sadece mezenter ve omentumdan köken alabilir. Bu da bize bu tip tümörlerin multipotent mezenkimal hücrelerden orijin alabileceğini göstermektedir (7).

## PATOLOJİ

GİST'li hastaların endoskopisinde submukoza tutulumu ve santral ülserasyon görülmüştür (8). Vakaların büyük çoğunluğunda tümör kapsülsüz ve 1 cm ile 20 cm'lik çaplarda değişken kitleler olarak tespit edilmiştir. Büyük tümörlerde kistik dejenerasyon nekroz ve hemoraji bulunmaktadır. Histolojik görünüm myoid

(leiomyoma ve leiomyosarkoma) ve nöral (nörofibroma ve Schwannoma) varyasyon gösterir. Atipik spindle hücreleri (vakaların %70'inde bulunur) veya epitelooid hücreler gözlenebilir. Spindle hücreleri interclacing fasiküler paternde, epitelooid hücrelerse poligonal santral nukleuslu abundant stoplazmalıdır (9). İmmunreaktif olan aktin ve desmin ki bunlar myoid dejenerasyonu gösterir. S-100 aktif olduğundaysa nöral dejenerasyondan bahsedilir. CD-34 ve vementin de boyamada kullanılır (8) (Tablo D).

*Tablo I: Gastrointestinal stromal tümörlerde malign-benign ayrımında yararlanılan histopatolojik bulgular*

	<b>Benign</b>	<b>Malign</b>
Mitoz	<2/50 HPF	>5/50 HPF
Selularite	Düşük	Yüksek
Nekroz	Yok	Var
Nükleer pleomorfizm	Yok	Var
Büyüklük (cm)	<5	>5
C-kit mutasyon	Yok	Var

## ETİYOLOGENEZ

C-kit proto-onkojen, protein kromozom 4q11-21 lokalizasyonda hücre membranında stem cell factor'ün (SCF: büyüme faktörü) reseptörü olarak görev yapar (10). CD117 antijeni GİST vakaların %94'ünde pozitif olarak bulunur. İmmünohistokimyasal boyalar ile özellikle sitoplazma

belirgin olmak üzere intrasellüler, ekstrasellüler ve hücre zarı gibi alanlar boyanır (11). C-kit monomer ve SCF ligandla birlikte homodimerizasyon sonrası hücre membranındaki tirozin kinaz enzimine etki eder (12). Bu enzim substrat fosforilasyonu ve m-RNA oluşumunda rol oynar. Bu sebeple c-kit proteini hücrenin yaşam proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozisinden sorumludur. C-kit proteini hematopoezis, mast hücre proliferasyonu ve Gİ sistem interstisyel Cajal hücrelerine direkt etkileri gibi birçok fonksiyonu vardır (13).

GİST'deyse c-kit'in anormal fonksiyonu söz konusudur. C-kit mutasyonu GİST %85-92 arasındadır. Bu mutasyonlar %57-71 exon11 ile birliktelik gösterir (14). GİST mekanizmasını aktive eden onkojenik nokta mutasyonu intrasellüler ve ekstrasellüler alanlarda reseptör düzeyindedir.

Bu mutasyonların etkilerini üç yerde görmektediriz (15):

- Otokrin reseptör stimülasyonu
- Tirozin kinaz aktivasyonu
- Fosfataz aktivitesi regülasyonu.

GİST gibi hematolojik neoplazmalarda c-kit mutasyonları gözlemlenir. Bu mekanizmalarla birlikte GİST dışında hastalıklar oluşabilir veya birliktelik gösterebilir; Dermatofibrosarkom, anaplastik lenfoma ve akut myeloid lösemi gibi. Bu birliktelikler bazı sendromlar olarak adlandırılmışlardır (16).

## KLİNİK SEYİR

GİST üzerinde en kapsamlı çalışmaların yapıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda aşağı yukarı 2000-5000 arası vakaya

rastlanılmaktadır. Hastalıkta coğrafya ve etnik gruplar gözetmeksizin erkek-kadın oranı eşittir (17). GİST'lerin tutulum gösterdiği organlar en sık %52 oranıyla mide ve bunu %25'le izleyen ince barsaklardır. İleri yaş grup hastalığı (5-7 dekat) olan GİST klinik bulgu olarak batında kitle, Gİ sistem kanaması, anoreksi ve barsak obstrüksiyonudur. İki büyük vaka serisinde elde edilen bulguların dışında karın ağrısı (%40), batında kitle (%38) ve Gİ sistem kanaması (%30) ilk semptom olarak gözlenebilir (18). Ender olarak da duodenal yerleşimli GİST de tıkanma sarılığı olabilir (19). Küçük ve benign lezyonlar asemptomatik seyredebilir.

1977 yılında Corney ve ark. "Corney triadı" olarak adlandırdıkları gastrik leiomyosarkoma, semptomatik extra-adrenal paraganglioma ve pulmoner kondroma'yı tarif etmişler ve günümüze kadar 79 vaka tespit etmişlerdir (20).

GİST'lerle birlikte %5 oranında diğer tümörler (Beyin, cilt, uterus ve prostat) görülebilir. GİST hastalarının %40-60 oranında, ilk başvuru anında metastatik oldukları görülmüştür. En sık metastaz karaciğere olmaktadır.

## TANI ve TEDAVİ

Tanı için Gİ sistem çift kontrastlı grafiler, endoskopiler ve bilgisayarlı tomografilerden yararlanılabilir. Endoskopik ultrasound'da hipoekoik alanlarla muskularis propriaya kadar kitleler görülebilir. Lezyon 4 cm'den büyükse genelde malign tümörden bahsedilir (21). Submukosadaki kitleden biyopsi alınarak patolojik tanı

yapılabilir. Both Horowitz ve ark., Conlon ve ark. (18, 22) biyopsi sonrası %50 vaka da tanı koymuşlardır. Perkütan ince iğne aspirasyon biyopsileri tümörün başka dokulara implantasyonunu sağlayabilir ayrıca teşhisi yanltabilir.

GIST klinik seyrinde önemli olan radyolojik ve eksploratif tanisal laparotomi sonrası lenf tutulumu, karaciğer metastazının ve büyük yer kaplayan kitlenin ortaya konmasıdır. Cerrahide tedavide esas olan kitlenin invazyon gösterdiği komşu organlarla birlikte en blok rezeksiyonudur. Bununla birlikte cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrens sıklıkla gözlenmektedir (23). Ng ve ark. (24) yıllar sonra sadece %10, DeMatteo ve ark. ise %40 ilk iki yıl içinde rekürrens tespit etmişlerdir. Rekürrenlerin 2/3'si karaciğerde yaklaşık %50'siyse kitlenin çıkartıldığı yerde görülmüştür, ender olarak lokal ve peritoneal rekürrenler de tespit edilmiştir. Low gradeli tümörlerde rekürrens 10 yıl içinde high grade tümörlerdeyse ilk iki yıl içinde tespit edilmiştir. Rekürrenlerin tedavisi problemli olmaktadır, genelde palyatif cerrahi yapılabilmektedir.

Karakousis ve ark. grade I ve II olmayan metastatik 72 vakada kitlelere mümkün olabildiğince rezeksiyon denemişler ve hastaların sağ kalımlarını yaklaşık 12 ay gibi bir süre uzatmışlardır (25). Aynı ekip izole karaciğer metastazlarında olabildiğince rezeksiyon önermişlerdir. Low grade malign tümörlerde bu agresif yaklaşım hastaliksız yaşam aralığını oldukça uzatmaktadır. Bugüne kadar tespit edilen cerrahi rezeksiyon sonrası en uzun lokal rekürrens veya metastaz 32 yıldır. Genelde

tümör low grade ise rekürrens cerrahi sonrası yaklaşık 10 yıl civarındadır (26).

High grade tümörlerde hızlı büyüyen ve çabuk rekürrens gösterenlerde genellikle cerrahi tek başına yeterli olmamaktadır. Bu tip vakalarda cerrahiye ek tedaviler de tavsiye edilmektedir. Bunlar kemoterapi ve radyoterapidir. Fakat radyoterapi yumuşak dokular ve komşu organlara fazla toksik olduğu için tedavide faydalanılamamaktadır. Kemoterapide ilk olarak adriamisin denenmiş, çok uzun süre sonra yanıt alınabilmiştir. Doxorubisin ve dakarbazin denenmiş bu ilaçların randomize çalışmalarında etkinlik %7'yi geçmemiştir (27).

Günümüzde GİST tedavisinde etkinliği kabul edilen tek ilaç protein kinaz inhibitörü olan İmatinib'dir (protein kinaz enzimi serin-tirozin kinaz ve tirozin kinazdan oluşan bir komplekstir) (28). Protein kinaz enzimi substrat proteinden fosforu adenozin trifosfata (ATP) transferden sorumludur. Hücrenin gelişimi ve büyümesi ile ölümü için fosforulasyon çok önemli bir yer tutmaktadır.

İmatinib (protein kinaz inhibitörü) 2-fenilaminopirimidin derivasyonlu multipl molekülünden oluşmaktadır. İmatinib ATP'e bağlı olarak kinaz enzimini hedef alarak ATP'den substrat proteinin tirozine dönüşümünü engeller (29). Bu da hücrenin proliferasyonu esnasında gerçekleştiğinden apoptozisin oluşmasına zemin hazırlar. GİST hastalarda ve akut myeloid leukemia'da da aynı etki mekanizmalarından yararlanılarak imatinib tedavide kullanılır. Metastatik GİST hastalarda günde 400 mg per-oral imatinib ortalama 22 ay boyunca

## Derleme

verilmelidir (29). European Organisation for Research and Treatment of Cancer grubu 96 vakalık GİST hastalarda imatinib tedavisi sonrası ortalama %53 cevap elde etmişlerdir (tümör regresyonu sağlanmış) (30). Demetri ve ark. çoklu merkezlerde yaklaşık 147 vakada 13 haftada cevap almışlar, tümör regresyonuyla beraber ortalama sağ kalımı 1 yıl süreyle uzatmışlardır (31).

İmatinib kullanılan hasta gruplarında rastlanılan en sık yan etkiler: ödem ve sıvı retansiyonu %74, bulantı %52, diyare %50, myalji %40, dermatit %31, Gİ sistem kanaması %12 ve nötropeni'dir %4.8 (Tablo II).

çıkışı yaklaşık 12-19 ay olarak tespit edilmiştir. 10 cm ve üzeri tümörlerde bu süreler daha da azalmaktadır.

Emory ve ark. 1004 vakalık seride özofagus tutulumunda en yüksek sağ kalımın olduğunu, ince barsak tutulumundaysa en kötü sağ kalım sürelerini göstermişlerdir (32). C-kit geni (exon 11) sağ kalımda önemli rol oynamaktadır. Yu ve ark. low-grade tümörlerin 0-1 mitoz/30 HPF 10 yıllık sağ kalımının %100 olduğunu buna karşılık 5 mitoz/30HPF vakalarda bu oranın %13'e kadar düştüğünün görüldüğünü bildirmişlerdir. Gene high-grade tümörlerde 10 mitoz/10HPF 10 yıllık sağ kalım %0'dır (33).

*Tablo II: GİST hastalarda imatinib kullanımı sonucu alınan cevap oranları (en büyük 3 vaka serisi)*

	Vaka sayısı	imatinib dozu (mg/gün)	Cevap	İzleme (ay)
<b>Van Oosterom 2001</b>	36	400-1000	%70 parsiyel %11 stabil %11 progresyon	9-13
<b>Demetri 2002</b>	147	400-600	%54 parsiyel %28 stabil %14 progresyon	9
<b>Scaife 2003</b>	126	400-800	%35 progresyon %37 stabil %20 progresyon %4 cevap yok	2-16

### PROGNOZ

Hasta sağ kalımı birçok faktöre bağlıdır. 200 vakalık seride 60 aylık gözlem sonrası hastalarda metastaz ve rekürrens ortaya

### SONUÇ

GİST mezenkimal kaynaklı tümörler içerisinde seyrek rastlanılan tümörlerdir. Tümör çapı, mitotik aktivite ve klinik seyri

esnasında ilk olarak tespit edildiğinde tedavi yaklaşımları, hepsi birlikte sağ kalımda önemli rol oynar. Kitlenin en-blok rezeksiyonu, uzun yıllar izlenimi ve son yıllarda kullanılmaya başlanan imatinib ile kemoterapinin tedavide başarıyı artırdığı bilinmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983; 7: 507-19.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors; definition, clinical histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Vrchow Arch.* 2001; 438:1.
3. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol. Histopathol.* 2000; 15: 1293-1301.
4. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct. Pathol.* 1996; 20: 373-93.
5. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular insights into the histogenesis of and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Surg. Pathol.* 2000; 8:5.
6. Licht JD, Weissmann LB, Antman K. Gastrointestinal sarcomas. *Semin. Oncol.* 1988; 15: 181-9.
7. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala JV. Gastrointestinal stromal tumors primary in the omentum and mesentery. *Clinico-pathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 1109-18.
8. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Am. Surg. Oncol.* 2000; 7: 705-12.
9. Graadt van Roggen JF, Van Velthuysen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of stromal tumors. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54: 96-102.
10. Viagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD. The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 435-40.
11. Tsura Y, Hiraki H, Watanabe K et al. Preferential localization of c-kit product in mast cell, basal cells of the skin, epithelial cells of the breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in humans: immunohistochemical study of formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch.* 1994; 424: 135-41.
12. Heinrich MC, Rubbin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 484-95.
13. Taylor MI, Metcalfe DD. Kit signal transduction. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2000; 14: 517-35.
14. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncol.* 2003; 65: 187-97.
15. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of kit tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of kit positive malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1692-703.
16. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M.

*Familial gastrointestinal stromal tumors with germ line mutations of the kit gene. Nat. Genet. 1998; 19: 323-4.*

17. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors. Recent advances in understanding of their biology. Hum. Pathol. 1999; 30: 1213-20.*

18. Horowitz J, Spellman JE, Douglass DL, Velez AF, Karakousis CP. *An institutional review of sarcomas of the large and small intestine. J. Am. Coll. Surg. 1995; 180: 465-71.*

19. Akkus MA, Kismet K, Erel S, Adibelli MA, Pulat H. *Duodenal stromal tumor. Acta Gastro-Enterol. Belg. 2005; 68: 95-7.*

20. Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. *The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. N. Engl. J. Med. 1977; 296: 1517-18.*

21. Chak A, Canto MI, Rosch T. *Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. Gastrointest. Endosc. 1997; 45: 46-73.*

22. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. *Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. Ann. Surg. Oncol. 1995; 2: 26-31.*

23. Dodd LG, Nelson RC, Money EE, Gottfried M. *Fineneedle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. Am. J. Clin. Pathol. 1998; 109: 439-43.*

24. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. *Prognostic implication of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. Cancer 1992; 69: 1334-41.*

25. Karakousis CP, Blumenson LE, Canvase G, Rao U. *Surgery for disseminated abdom-*

*inal sarcoma. Am. J. Surg. 1992; 163: 560-4.*

26. Ballarini C, Intra M, Ceretti AP et al. *Gastrointestinal stromal tumors: a benign tumor with hepatic metastasis after 11 years. Tumor 1998; 84: 78-81.*

27. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S et al. *Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a southwest oncology group study. J. Natl Cancer Inst. 1991; 83: 926-30.*

28. Druker BJ, Lydon NB. *Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J. Clin. Invest. 2000; 105: 3-7.*

29. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. *Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1052-6.*

30. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. *Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. Lancet 2001; 358: 1421-3.*

31. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD et al. *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N. Eng. J. Med. 2002; 347: 472-80.*

32. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH. *Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am. J. Surg. Pathol. 1999; 23: 82-7.*

33. Yu C, Fletcher C, Newman P, Goodlad J et al. *A comparison of proliferating cell*

*nuclear antigen (PCNA) immunstaining, hucloelar organizer region (AgNOR) staining and histological grading in gastrointestinal stromal tumors. J. Pathol. 1992; 166: 147-52.*