

**T.C.**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**MİDE YERLEŞİMLİ GASTROİNTESTİNAL STROMAL**  
**TÜMÖRLERDE AÇIK VE LAPAROSKOPIK CERRAHİ**  
**YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emir ÇAPKINOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Evren DURAK**

**İZMİR**

**HAZİRAN 2015**

**T.C.**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**MİDE YERLEŞİMLİ GASTROİNTESTİNAL STROMAL**  
**TÜMÖRLERDE AÇIK VE LAPAROSKOPIK CERRAHİ**  
**YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emir ÇAPKINOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Evren DURAK**

**İZMİR**

**HAZİRAN 2015**

**T.C.**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**MİDE YERLEŞİMLİ GASTROİNTESTİNAL STROMAL  
TÜMÖRLERDE AÇIK VE LAPAROSKOPİK CERRAHİ  
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TEZİ HAZIRLAYAN**  
**DR. EMİR ÇAPKINOĞLU**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Evren Durak

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

Üye: Prof. Dr. Mehmet Hacıyanlı

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

Üye: Doç. Dr. Nazif Erkan

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Mehmet Ali Malas

Tıp Fakültesi Dekan

## TEŞEKKÜR

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlusu, Sayın Prof. Dr. Mehmet Hacıyanlı' ya,

Bilgi ve deneyimlerini bana sabırla aktarmaktan çekinmeyen İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği eğitim görevlileri Sayın ERCÜMENT TARCAN, Sayın FATMA TATAR, Sayın MUSTAFA PEŞKERSOY, Sayın KEMAL ATAHAN, Sayın HÜDAİ GENÇ, Sayın OSMAN NURİ DİLEK ve tüm Genel Cerrahi uzmanlarına,

Tezimin planlama, yapım ve değerlendirme aşamalarında katkılarından dolayı tez danışmanım olan Sayın Doç. Dr. Evren Durak' a,

Asistanlık eğitim sürecinde gururla beraber çalıştığım ve ailem olarak gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma; uyum içinde çalıştığım tüm poliklinik, servis, ameliyathane hemşire ve çalışanlarına,

Bana tıp yazdırarak, bu mesleği seçmemi sağlayan, her zaman desteklerini ve bana duydukları güveni bilmem ve hissetmem sayesinde hayattan biran olsun korkmamamı sağlayan aileme,

İlk karşılaştığımız andan bu güne dek hayata bakış açımı değiştiren, yanındayken var olduğumu hissettiğim güzel eşim Buse Çapkınoğlu ve çok sevdiğim ailesine,

Herşey İçin Teşekkür ederim.

Daha yapacak çok şey varken aramızdan zamansız ayrılışıyla, bizleri yasa boğan babam Burhan Kılın' a böyle bir evlat yetiştirdiği için özellikle teşekkür ediyor, geride bıraktıklarına gözüm gibi bakacağıma söz veriyorum. Gözünüz arkada kalmasın, huzur içinde uyuyun.

05.06.2015

Emir Çapkınoğlu

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1.Tanım Ve Tarihçe .....	2
2.2. İnterstisyel Kaval Hücreleri .....	2
2.3. Morfoloji ve Patoloji .....	3
2.4. İmmunohistokimyasal özellikler .....	4
2.5. Epidemiyoloji .....	5
2.6. Tanı .....	7
2.7. Prognostik faktörler .....	9
2.8. Tedavi .....	10
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>16</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>17</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>29</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>35</b>
<b>7. ÖZET</b> .....	<b>36</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	<b>38</b>

## KISALTMALAR

<b>AFİP</b>	Armed Forces Institutes of Pathology
<b>AML</b>	Akut Myeloid Lösemi
<b>ASCOPO</b>	American College of Surgeons Group
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>BMI</b>	Body-mess index( vücut kitle endeksi)
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>EUS</b>	Endoskopik Ultrasonografi
<b>FDG</b>	Flor deoksi glukoz
<b>GİST</b>	Gastrointestinal Stromal Tümör
<b>GÖJ</b>	Gastroösefageal junction
<b>İCC</b>	İnterstisyel Kaja Hücreleri
<b>İİAB</b>	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>İV</b>	İntravenöz
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PDFGR</b>	trombosit bağımlı büyüme hormonu reseptörü
<b>SCF</b>	Kök hücre faktörü
<b>SUV</b>	Standardize uptake volümü
<b>TKİ</b>	Tirozin Kinaz İnhibitörü

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1</b> Açık ve Laparoskopik grupta tümör yerleşimleri	20
<b>Şekil 2</b> Açık ve laparoskopik yöntemle çıkartılan lezyonların CD117 değerleri	22
<b>Şekil 3</b> Açık ve laparoskopik yöntemle çıkartılan lezyonların Ki67 değerleri	22
<b>Şekil 4</b> Açık ve laparoskopik yöntemle çıkartılan lezyonların risk grupları	23
<b>Şekil 5</b> Açık ve laparoskopik yöntemle çıkartılan lezyonların mitooz değerleri	23

## TABLolar

<b>Tablo 1</b> KİT pozitif tümörler	4
<b>Tablo 2</b> NIH konsensus Fletcher risk sınıflaması	10
<b>Tablo 3</b> AFİP Miittinen Lasota risk sınıflaması	10
<b>Tablo 4</b> UICC TNM Sınıflaması	11
<b>Tablo 5</b> Demografik, cerrahi ve tümör özellikleri	17
<b>Tablo 6</b> Patolojik Özellikler	18
<b>Tablo 7</b> Postoperatif özellikler	19
<b>Tablo 8</b> Cerrahi tipine göre özelliklerin karşılaştırılması	21
<b>Tablo 9</b> Cerrahi tipi ile patolojik özellikler arasındaki ilişki	24
<b>Tablo 10</b> Cerrahi tipine göre diğer özelliklerin karşılaştırılması	25
<b>Tablo 11</b> İlişki matrisi	27
<b>Tablo 12</b> Cerrahi tipi ve Cerrahi sınır	28

## 1. GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir(1). Tüm sarkomların % 3-5 kadarını oluştururlar(2). GİST'lerin, gastrointestinal sistemde peristaltizmi düzenelemeye yarayan Cajal hücrelerinden kaynaklanan mezenkimal tümörler olduğu düşünülmektedir(3). Sıklıkla mide (% 60-70)(4), ince bağırsak (% 20-32), kolon (%1-2), rektum (%4-5) ve özofagustan (%1) köken alırlar(5,6).

GİSTler hematojenoz ve seeding yoluyla yayılmalarıyla normal kanser türlerine göre farklılık gösterirler(7). Öncesinde düz kas tümörlerinin birer varyantı olarak kabul edilmekle beraber günümüzde Cajal hücrelerindeki KIT or PDGFRA mutasyonları sonrası bu hücrelerden köken aldıkları anlaşılmıştır(8). Bu hücreler CD34 ve C-kit (CD117) eksprese etmektedirler(9). Yaklaşık % 70' i iğsi hücrelerden oluşmakla beraber, az bir kısmı epitelooid bir kısmı da karışık tipli hücrelerden oluşmaktadır(10). C-kit hücre büyüme ve siklusunu regüle eden bir intrasellüler kaskadı aktive eden transmembran glikoproteinidir(11). Yapılan çalışmalarda, genel sağ kalım süresi, tümör boyutu, gastrointestinal sistemdeki yerleşim yerleri ve mitotik aktivitesine bağlı olduğu görülmektedir(12). Özellikle tümör çapının en önemli prognostik faktör olduğu, çok küçük tümörlerin yıllarca sessiz kalmasından ve büyük tümörlerin ise yüksek rekürrens oranlarıyla seyretmesinden anlaşılmaktadır(13).



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım tarihçe

Önceki literatürde GİSTler; leiomyomlar, hücresel leiomyomlar, leiomyoblastomlar, leiomyosarkomlar gibi düz kas tümörleri içinde yer almaktaydı(14). Fakat, 1960' larda elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarda, gastrik leiomyomlarda, farklı bir düz kas differansiyasyonunun varlığı gösterildi(15). Mazur ve Clark(16) yaptığı çalışmalarda, öncesinde leiomyom olarak bilinen mide yerleşimli tümörlerde , Schwann hücrelerinin olmadığı ve tipik düz kas hücrelerinin yapısal özelliklerine benzemediğini göstermiştir. Yine gastrik stromal tümör terimi ilk defa bu çalışmacılar tarafından kullanılmıştır.

Bu çalışmaların üzerine yapılan çalışmalarda bazı GİSTlerin, nöral krest eksprese ettiği ve nöral diferansiyasyon gösterdiği görülmesi üzerine, 1984' de Herrera ve arkadaşları tarafından "*plexosarkoma*" olarak adlandırılmıştır(17). 1990 lı yıllarda bu tümörlerin % 70 üzerinde bir oranla CD34 pozitif olduğu keşfedildi(18).

Günümüzdeki en güncel yaklaşım ise 1998 yılında Kindblom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda bu tümörlerin c-Kit(CD117) pozitifliği göstermesi, interstisyel KAJAL hücrelerinden köken aldığı anlaşılması üzerine oluşturulmuştur(3).

### 2.2. İntestisyel KAJAL Hücreleri

İlk olarak İspanyol Ramon Cajal tarafından 1893 yılında tanımlanmışlardır. Bu hücreler pacemaker aktivitesi göstererek gastrointestinal motiliteyi düzenlerler. Alt ösefagustan anüse kadar gastrointestinal sistemde, yoğun olarak myenterik pleksuslar çevresinde yerleşim göstermişlerdir. Bu hücreler mikroskopik olarak fuziform şekilli ince dar bir sitoplazmaya ve geniş oval bir nükleusa sahip olmalarıyla diğer hücrelerden ayrılırlar(19).

İmmunohistokimyasal tekniklerin devreye girmesiyle beraber, İCCnin özellikleri daha iyi ortaya konmuştur. Yine bu sayede anlaşılan GİST ve İCCnin ortak özellikleri sayesinde GİSTlerin İCCnden köken aldığı düşünülmüştür. Bu ortak

histokimyasal özellikler, her ikisinin de CD34 ve c-Kit ekspresyon etmeleri ve aynı ultrastruktürel yapıya sahip olmalarıdır(3).

### **2.3. Morfoloji**

GİSTler boyutları, birkaç milimetreden, 35 cm'den daha büyük lezyonlara kadar değişebilen tümörlerdir. Genellikle bağırsak duvarının katlarını ortalamakla beraber, tamamen polipoid tarzda serozal yüzeyde ya da mukozal alanda yerleşebilirler. Mukozanın ülserasyonu çoğunlukla gastrointestinal kanama ile bulgu verir. Çoğu GİSTler iyi sınırlı, yuvarlak kitleler şeklinde tanı konur. Yüzeyin kesilmesi sonrası kistik dejenerasyon, nekroz ya da hemoraji gösteren alanlar görülebilir. Bazen bitişik muskularis propria ya da serozal alanlarda satellit noduller görülebilir. Aynı anda birkaç yerde GİST saptanması durumunda ailevi GİST içeren sendromlar araştırılmalıdır.

### **2.4. Patoloji**

GİSTler histolojik olarak 3 değişik grup altında toplanabilirler; İğsi hücrelerden baskın grup, epiteloid hücrelerden baskın grup, karışık grup(10).

Gastrik yerleşimli GİSTlerde en sık görülen tip iğsi hücreli gruptur. Epiteloid gruptaki GİSTler diffüz ve yuvalanmış bir mimariye sahiptir; buna karşın iğsi hücreli grup ise kıvrımlı ve dar bir yapıya sahiptir.

Epiteloid hücreli GİSTler ile ayırıcı tanıya nöroendokrin karsinom, malign melanom ve leiomyosarkomun epiteloid varyantları, malign periferik sinir kılıfı tümörleri ve anjiyosarkomlar girer. İğsi hücreli GİSTler ise leiomyosarcoma, leiomyoma, malign melanom, schwannom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, fibromatosis (desmoid tümör), inflamatuvar miyofibroblastik tümör, solid fibröz tümörler ve sarkomatöz karsinomlar girer.

## 2.5. İmmunohisyokimyasal özellikleri

### 2.5.1. c-kit (cd117)

C-Kit, protoonkogen tarafından kodlanan bir reseptör tirozin kinaz ürünüdür(21). Ekstrasellüler kısmı stem cell factor(SCF) için reseptör içermektedir. Hücre içindeki sitoplazmik tirozin kinaz alanı ise sitoplazmik uyarı sonrası hücre diferansiyonu gibi gelişecek olan önemli hücre içi olayları düzenler. C-kit' in hücre içindeki rolünü anlamak için yapılan deneylerde, anti c-kit antikoru verilen hayvanlarda birkaç gün içerisinde gastrointestinal sistemin motilitesi üzerinde değişiklikler izlenmektedir. Bu çalışmalarda C-Kit eksprese eden İCCnin gastrointestinal sistem motilitesi üzerindeki önemi gösterilmiştir.

İCCndeki c-Kit mutasyonu yüksek orandaki (>%94) pozitifliği sebebiyle GİST tanısında önemli bir yere sahiptir(9). Bu mutasyonların çoğu, jukstamembranöz parçadaki 11. Eksonu etkiler. Bu durum tirozin kinaz fonksiyonunda ligand-bağımsız aktivasyon oluşturur. Daha nadir olarak ise 9. , 13. , 14. ve 17. eksonlarda da mutasyon görülebilir

### KİT pozitif tümörler

GİST	Anaplastik büyük hücreli lenfoma
Melanom	Şeffaf hücreli sarkom
Ewing Sarkomu	Endometrial karsinom
Mastositozis	Hodgkin lenfoma
Glioma	Aml
Germinom	Akciğerin anaplastik hücreli karsinomu

Tablo 1. KİT pozitif tümörler

### 2.5.2. CD34

CD34 vasküler endotelyal sistemde ve birçok mesenkimal hücrede yer alan, fonksiyonu bilinmeyen bir transmembran glikoproteindir. CD34 immunreaktivitesi, bağırsak duvarında myenterik ganglionu çevreleyen ve c-Kit reaktivitesi olan ICC'nde gösterilmiştir(21).

GİSTlerin % 52-72 arasındaki kısmında CD34 pozitifdir. Bu oran GİSTin yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir(3,22). Miettinen ve arkadaşlarının yaptığı yaklaşık 300 hastalık bir çalışmaya göre, CD34 pozitifliği en çok ösefagus ve rektum yerleşimli tümörlerde gözükmektedir(4). Benign ve malign GİSTler arasında ise CD34 pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. İnce bağırsak yerleşimli GİSTler ise en düşük CD34 pozitifliğini göstermektedirler(23).

### 2.5.3. Diğer özellikler

GİSTnin tam tersi olarak, leiomyom ve leiomyosarkomların çoğu desmin pozitif ve kit negatiftirler. Malign melanom, s-100 diffuz olarak pozitifdir ancak Kit açısından ise fokal pozitifdirler. Schwannomlar S-100 için güçlü pozitiflik oranı gösterirler ancak Kit negatiftirler. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri ve desmoid fibromatozisler Kit açısından negatiftirler. Sarkomatoid karsinomlar yüksek mitotik aktiviteli, sitokeratinler açısından pozitif ancak Kit açısından negatif tümörlerdir.

Kit pozitifliği içeren non-GİST tümörler içinde bazı sarkomlar, ekstramedüller myeloid tümörler, seminom ve küçük hücreli akciğer karsinomları sayılabilir(24).

Kit negatif GİSTlerinin tanısında kullanılan yeni immunohistokimyasal markerlar ise C theta (PKCtheta), PDGFRA, ve DOG-1.23' tür(25-27). Ancak bu markerlarla yapılan çalışmalar henüz sınırlı sayıda olmakla beraber güvenilirliği henüz tam kanıtlanmamıştır.

## 2.6.Epidemiyoloji

Gastrointestinal stromal tümörler sadece son birkaç yıldır tanı patolojisinde yer almaktadırlar. Epidemiyolojik veriler toplanmakla beraber henüz tam anlamıyla

kesinlik kazanmamışlardır. Yakın zamana kadar benign ve malign tümörler arasındaki sınırlar net çizilememekteydi. Yapılan çalışmalarda GİSTlerin tahmini prevalansı 20-40/1000000 hasta civarındadır(28). Bu sayılar toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Örnek vermek gerekirse, İsveçte Kindblom ve arkadaşlarının(29) çalışmalarında prevalansı milyonda 14,5-16 civarında göstermektedir. İzlanda' da ise yapılan çalışmalarda bu oran milyonda 11 hasta civarındadır(28). Amerika' da ise her yıl yaklaşık 5000 yeni vaka bu sayıya eklenmekte ve oran 15-20 / milyon hasta dolaylarında seyretmekte ve de siyah ırk da risk faktörleri içerisinde gösterilmektedir(30-31). Bu hastaların içerisinde klinik olarak inoperabl kabul edilmiş metastatik ve yüksek riskli gist grubunun prevalansı ise 3-4/milyon hasta civarındadır(32).

Median yaş 60-65 civarındadır(33). Ancak tüm yaş gruplarında bildirilen olgular bulunmaktadır.

#### 2.6.1. Çocuk hastalarda gist

GİSTler 30 yaş altında oldukça nadir görülmektedirler. Ancak yeni doğanlarda bile bildirilen olgular mevcuttur. Çocuklarda görülen GİSTlerde, genç kızlarda ağırlıklı olarak görülmesi, özellikle KİT/PDGFR mutasyonlarının olmaması, gastrik multipl yerleşimli ve lenf nodu metastazı göstermesi açısından farklı bir alt sınıfı oluşturmaktadır(34).CD117 boyanması ise erişkinlerle benzer özelliktedir. Pediatrik hastalarda genelde hastalığın ilk bulgusu gizli gastrointestinal kanama sebebiyle oluşan anemiye bağlı güçsüzlük ve bayılma ataklarıdır.

Pediatrik hastalarda lokal rekürrens daha sık görülmektedir(35). Bu sebeple, yakın endoskopik takip çok önemlidir. Yetişkinlerde olduğu gibi metastazlar çoğunlukla karaciğer ve peritonda görülmektedir.

## 2.7.Tanı

### 2.7.1. Klinik bulgular

Yüzde 10-30 oranında asemptomatik olmakla beraber bir kısmı da bulantı, kusma, karın ağrısı gibi nonspesifik semptomların araştırılması sırasında insidental olarak saptanır(36). En sık rastlanan semptom ve bulgular, karın ağrısı, erken doyma, subileus, anemi, kilo kaybı, kusma ve uzamış gastrointestinal kanamadır(37,38).

Büyük tümörlerde iskemi ve punktat ülserler geliştikçe gis kanama semptomları ortaya çıkar. Genellikle bu kanama skleroterapi gibi endoskopik yöntemlerle durdurulabilir. Çok az bir kısmında durdurulamaz kanama sebebiyle acil operasyona gitme kararı alınmıştır. İntraperitoneal tümör rüptürü de az görülen ancak hemoperitonyum ve sonrasında intraperitoneal sarkomatozise sebep olabilecek tümör yayılması sebebiyle korkulan bir komplikasyondur.

GİSTlerin tanı anında metastaz yapma olasılıkları % 15-50 arasındadır. En sık metastazlarını karaciğer ve peritona yaparlar. Karaciğer metastazları çoğunlukla multipl, büyük boyutta ve her iki lobda yerleşmektedir. Nadiren de olsa akciğer, plevra ve kemik metastazları yapabilirler.

### 2.7.2. Görüntüleme

#### Bilgisayarlı tomografi

Tanı anında: Bilgisayarlı tomografi artık günümüzde abdominal kitle ve nonspesifik abdominal semptomları teşhis etmede kullanılan başlangıç modalitesi olmuştur. Kontrastlı batın tomografisi , bir batın kitlesinin yerinin,şeklinin boyutunun belirlenmesinde , biyopsi ile gösterilmiş bir GİSTün herhangi bir metastazı varlığını göstermesi açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir. FDG ( 18 fluoro– deoxy- glucose) - PET/CT de GİST evrelemesi açısından oldukça kullanışlıdır. Tipik olarak GİSTler tomografide hiperdens solid bir kitle olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak büyük GİSTler(> 10 cm ) nekrotik, hemorajik komponentler içermeleri sebebiyle daha karmaşık bir görüntü çizmektedirler. Görüntülemelerde tipik olarak ekzofitik olarak görülmekle beraber kitle büyüklüğü arttıkça orjinin belirlemek konusunda sıkıntılar yaşanabilmektedir. GİSTlerin büyük boyutlarına rağmen gastrointestinal obstruksiyon

çok görülmemektedir. Endoskopik yöntemlerle insidental olarak saptanan bir kitlenin ekstraluminal yayılımını belirlemek için BT kullanılan görüntüleme yöntemi olmalıdır.

**Takip:** GİSTler sebebiyle cerrahi geçiren hastaların takiplerinde, metastatik ve rekürren hastalığı saptamak amacıyla takiplerde 6 ayda bir BT çekilmelidir. Düşük riskli GİSTlerde takip sıklığı daha azaltılabilir. İlerlemiş hastalıkta da FDG-PET-CT bulunmayan yerlerde, BT hastalığın takibinde mükemmel bir görüntüleme yöntemidir.

BT aynı zamanda sistemik terapi sırasında takip görüntüleme açısından önemlidir. Unrezektabl veya metastatik hastalıkta, sistemik terapi alan bir hastanın ilk 3 ay içerisinde tedavinin etkinliğini göstermesi açısından yapılması gerekmektedir. İmatinib tedavisine cevap veren GİSTler, görüntülemelerde daha homojen ve hipodens bir görüntü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu değişiklikler İmatinib tedavisine iyi cevap veren bir tümörde 1-2 ay içerisinde çıkmaktadır. Tomografideki bu değişiklikler bize prognoz açısından bir değer vermektedir(39). Bazı tümörlerde TKİ tedavisi sonrası intratumöral değişiklikler sebebiyle tümör boyutunda bir miktar artma saptanabilmektedir. Peritoneal implantlar çok hızlı bir şekilde küçülmekte, hatta karaciğerdeki lezyonlar kaybolabilmektedir. İmatinib tedavisi sonrası maksimum boyut değişikliği için 6-12 ay arasında bir bekleme süresi gerekmektedir.

Görüntülemelerde oral kontrast Gİ lümeni ve tümör arasındaki ilişkiyi göstermek adına kullanılmaktadır. İV kontrast ise tümör vaskularizasyonun, çevre dokularla olan ilişkisini ve büyüme paterninin göstermek adına kullanılması gerekmektedir.

## PET

FDG-PET de BT gibi batın içi kitleleri göstermede etkili bir yöntemdir; farklı olarak tümörü benzer görüntü veren nekrotik skar dokusundan ya da benign malign tümör ayırımı yapabilmesi ile gösterir(40). Malign tümörlerde, artmış glukoz kullanımına bağlı olarak metabolik aktivite artmış görünüm bulunmaktadır. PET görüntülemesinde tedaviye yanıt açısından BT ye göre daha erken yanıt alınmaktadır çünkü boyut ve patern değişikliğinden önce tümör hücrelerindeki metabolik aktivite

değişmektedir. PET de kantitatif sonuçlar almamızı sağlayan SUV ve max SUV gibi değerler kullanılmaktadır. Bu değerlerdeki değişiklikler tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde BTye göre üstünlük sağlamaktadır. Metabolik aktivitede yaşanan düşüş tedavi etkinliğini göstermektedir.

PETnin birçok üstünlüğüne rağmen BT kullanımı terk edilmemektedir. Aksine bazı merkezlerde PETde görülen aktivite ile beraber BT görüntülemeleri kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu kullanımın önemi özellikle metabolik aktivitesi kaybolmasına rağmen yıllarca BTlerde görülen rezidü tümör kitlelerinin bulunabilmesi sebebiyle önemlidir. Eğer bir klinisyen FDG—PET kullanmak istiyorsa , imatinib tedavisi öncesi bazal metabolik değerleri görmek amacıyla hastaya bir PET çekilmesi önerilmektedir.

GİST tanı , tedavi ve takibinde BT kullanımı yeterli olmakla birlikte FDG-PET kullanımı aşağıdaki durumlarda önerilmektedir.

1. Evreleme ve görüntülemeyen metastazları tarama amacıyla
2. Bilinmeyen başka bir primer tümör taraması amacıyla
3. TKI tedavisine yanıtın değerlendirilmesi amacıyla
4. TKI tedavisine primer ve sekonder direncin gösterilmesi amacıyla
5. Btde görüntülerde belirsizlikleri gidermek amacıyla

## **2.8.Prognostik faktörler**

Günümüzde GİSTler tamamıyla malign kabul edilmektedirler. Risk faktörleri ise birçok araştırmacıya göre değişkenlik göstermekle beraber en çok kabul gören en önemli risk faktörleri boyut ve mitoz bölünmedir.

2002 yılında fletcher ve ark.(79) bu iki önemli özelliği baz alarak 4 risk grubu belirlemişlerdir. ( Tablo 2 )



Risk	Tümör boyutu	Mitotik aktivite
Çok düşük	<2 cm	<5/50 BB
Düşük	2 – 5 cm	<5/50 BB
Orta	<5 cm	6 – 10/50 BB
	5 – 10 cm	<5/50 BB
Yüksek	>10 cm	Herhangi
	Herhangi	>10/50 BB
	>5 cm	>5/50 BB

Tablo 2 NIH konsensus fletcher risk sınıflaması

Miettinen ve Lasona ise tümör yerleşim yerinin de risk belirlemede kullanıldığı bir grup oluşturmuştur(80). ( Tablo 3 )

Tümör özellikleri		Tümör yerleşim yeri			
Mitotik aktivite	boyut	mide	Jejunum/ileum	duodenum	rektum
≤5/50 BB	≤ 2 cm	Yok	Yok	Yok	Yok
	>2 ≤5 cm	Çok düşük	Düşük	Düşük	Düşük
	>5 ≤ 10 cm	Düşük	Orta	Yetersiz veri	Yetersiz veri
	> 10 cm	orta	yüksek	yüksek	yüksek
>5/50 BB	≤ 2 cm	Yok	yüksek	Yetersiz veri	yüksek
	>2 ≤5 cm	Orta	yüksek	yüksek	yüksek
	>5 ≤ 10 cm	Yüksek	yüksek	Yetersiz veri	Yetersiz veri
	> 10 cm	yüksek	yüksek	yüksek	yüksek

Tablo 3 AFİP- miettinen lasota risk sınıflaması

Daha sonra yapılan çalışmalarla birlikte UIC 2010 yılında bir risk sınıflaması ve yeni bir TNM evreleme sistemi çıkardı. ( Tablo 4 )

Mitotik aktivite	Tümör boyutu	T		N	M	UICC evre	
		Mide	Mide dışı			Gastrik gist	Nongastrik gist
≤5	2	T1	T1	N0	M0	IA	I
	2-5	T2	T2	N0	M0	IA	I
	5-10	T3	T3	N0	M0	IB	II
	>10	T4	T4	N0	M0	II	IIIA
>5	2	T1	T1	N0	M0	II	IIIA
	2-5	T2	T2	N0	M0	II	IIIB
	5-10	T3	T3	N0	M0	IIIA	IIIB
	>10	T4	T4	N0	M0	IIIB	IIIB
herhangi	herhangi	herhangi	herhangi	N1	M0	IV	IV
		herhangi	herhangi	herhangi	M1I	IV	IV

Tablo 4 UICC TNM Sınıflandırması

## 2.9.TEDAVİ

### 2.9.1. Primer Hastalık

Cerrahi , görüntülemeyle metastaz olmadığı kanıtlanmış ve rezektabl görülen tümörler için tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır(41). Büyük tümörler ve kötü yerleşmiş küçük GİSTler için neoadjuvan imatinib tedavisi önerilmektedir. Aynı zamanda unrezektabl tümörleri olan hastalar da neoadjuvan tedavi başlanmalıdır.

Nadir bir hastalık olması sebebiyle lokalize batın içi kitlelerde ön planda düşünülen bir hastalık değildir. Operasyon öncesi İİAB yapılması operasyon ihtiyacı olmayan ve neoadjuvan tedavi ihtiyacı olan lenfoma ve GİSTler açısından önem kazanmaktadır. Ancak bu tümörlerin yumuşak ve frajil olması sebebiyle İiab tanı için

her zaman yeterli değildir. Tru-cut biyopsi sonuç açısından daha anlamlıdır. Ancak esas sonuç cerrahi sonrası spesmenin patolojiye gönderilmesi ile konur.

#### Cerrahi endikasyonlar

Bütün GİSTlerin malignite potansiyeli taşıdığı kabul edilmektedir. Eğer mide yerleşimli bir submukozal tümöre tam anlamıyla tanı konamıyorsa bir çok rehberde 2 cm den geniş makroskopik sınırlarla bu tümörü çıkarmak gerektiği bildirilmektedir(42-46). 2 cm'den daha küçük tümörler yapılan görüntülemelerde düzensiz sınır, kistik alanlar içermesi, ülser alanları içermesi, heterojenite bulunması durumunda da rezeksiyon önerilmektedir(47). Gastroöfageal junction ve pilor yerleşimli tümörler anatoomik lokalizasyonlarındaki zorluk sebebiyle her zaman wedge rezeksiyona uygun olmamaktadır ve bunun yerine distal, subtotal ya da total gastrektomi uygulanabilmektedir.

#### Cerrahi teknik

Cerrahi tedavinin ana prensibini tümörün rüptüre olmaması, tamamen kapsülüyle negatif cerrahi sınırlar ile R0 olarak rezeksiyonu oluşturmaktadır(1,44,48) GİSTler adenokarsinomlar gibi infiltrasyon göstermediklerinden , geniş bir mukozal cerrahi sınır gerekmemektedir. Makroskopik olarak 1 cm lik cerrahi sınır yeterli olsa da(50), mikroskopik olarak negatif cerrahi sınır R0 rezeksiyonun doğruluğu açısından önemlidir(48). Lenf nodu tutulumunun az olması sebebiyle rutin lenf nodu disseksiyonu genelde gerekmemektedir. Bunun yerine tümör çevresindeki makroskopik olarak görülen büyük lenf nodları çıkarılmalıdır(50). Çevre dokulara invazyon varlığında R0 rezeksiyonu sağlamak amacıyla en-blok bir rezeksiyon gerekli olabilmektedir.

Düşük riskli küçük tümörlerde dahi rezeksiyon sırasında rüptüre olmamasına özen gösterilmelidir(51-52). Tümör rüptürü söz konusu olursa en-blok rezeksiyon gerekli olabilmekte, hatta operasyonun ertelenip neoadjuvan tedaviye yönlendirilmesi önerilmektedir(45-48).

## Laparoskopik cerrahi

Lukaszcyk ve Pretetz(53)' in 1992 yılında ilk defa GİSTlerde laparoskopiyi kullanmasından beri GİSTlerin cerrahi tedavisinde laparoskopinin uygulama alanı oldukça genişlemiştir. Laparoskopik cerrahi sırasında kullanılan forsepslerin tümörü rüptüre etme tehlikesi sebebiyle 2004 yılında ESMO toplantısında  $\leq 2$  cm boyutundaki tümörlerin laparoskopik olarak çıkarılması önerilmiştir. Ancak, GİSTler direk forsepsler ile tutulmadan ekarte edilebilmekte, çevre dokuların sütürasyonu staplerlerin gelişmesi ve endobaglerin kullanılmasıyla birlikte rüptre olmadan çıkarılabilen tümörlerin boyularını da arttırmıştır (54). Otani ve ark.(55) 5 cm'lik boyuta ulaşan tümörlerin de başarılı bir şekilde çıkarılabileceğini belirtmişlerdir. Hatta 2012 yılında Vogelaere ve ark.(59) yaptıkları bir çalışmada herhangi bir boyutu laparoskopik cerrahi açısından kontraendikasyon olarak kabul etmemişlerdir.

Bazı seriler hızlı oral alıma başlama süresi, daha az ağrı hissi, daha az kan kaybı, hastane kalış süresi kısalması gibi verilere dayanarak laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre üstünlüğünü göstermişlerdir(56-58).

## Medikal tedavi

### İmatinib

GİSTlerde imatinib tedavisinin keşfine kadar metastatik olan ya da cerrahi olarak çıkarılamayan tümörler için etkili bir tedavi yöntemi yoktu. İmatinib mesilatın etki mekanizması, bazı tirozin kinazları, ATP bağlanma bölgesini kompetitif olarak selektif olarak bloke edip inhibe etmesiyle oluşur. Bu reseptörler intrasellüler ABL kinaz (kronik miyelositik lösemi), KİT transmembran reseptörü ve “Platelet Derived Growth Factor (PDGF)” reseptörleridir. Bu sayede proliferasyon durur ve apoptotik hücre parçalanması başlar(48). CD117 (c-kit) pozitif rezektabl olmayan ve/veya metastatik malign GİST'lerde “Food and Drug Administration (FDA)” tarafından şubat 2002 tarihinde onaylanan imatinib, ülkemizde ise 7 Ocak 2003 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsat verilerek kullanıma geçmiştir.

Kemoterapinin etkisiz olduğu yumuşak doku sarkomlarında, imatinib ilk olarak ileri evre GIST'lere uygulandı ve medyan sağkalım süresi 1 – 2 yıl olan metastatik olgularda sürenin 5 yıla kadar uzadığı görüldü(60).

American College of Surgeons Onkoloji Group (ACOSOG)' un yapmış olduğu Z9001 çalışmasında, 3 cm'den büyük GİSTlere 1 yıl süreyle adjuvan imatinib tedavisi uygulanmış olup, hastaliksız sağ kalım süresinde anlamlı bir artış gösterilmiştir. Özellikle, 10 cm'den büyük tümörlerde oldukça anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu çalışmada genel sağ kalım süresinde bir fark olmadığı gösterilmiştir(61). Yeni tamamlanmış randomize kontrollü bir çalışma olan SSGXVIII/AIO çalışmasında , 3 yıl süreyle adjuvan imatinib uygulanmış hastaların, 1 yıl süreyle uygulanmış hastalara göre hastaliksız sağ kalım ve yaşam sürelerinde anlamlı farklar gösterilmiştir(62).

Günümüzde artık yüksek riskli olann tümörlerde 3 yıl süreyle imatinib kullanılması önerilmiş; düşük riskli hastalarda ise herhangi bir kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Orta riskli hastalar için ise henüz bir konsensus oluşmamıştır.

İmatinib PDGFRA mutasyonlu wild-type GİSTler için de kullanılmaktadır(63). Ancak imatinibe cevap vermeyen exon 18 mutasyonlu hastalarda imatinib kullanılmamaktadır(45).

En sık rastlanan yan etki ödemdir. Bunun dışında bulantı, ishal, miyalji, halsizlik, döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, flatulans, dispepsi,kusma, lakrimasyonda artış ve anemi gibi yan etkiler de görülmektedir(45,69).

#### 2.9.2. Metastatik hastalık tedavisi

Lokal ileri veya metastatik hastalıkta standart tedavi imatinibdir(60,63-66). İmatinib günlük standard dozu 400 mg'dır. KIT exon 9 mutasyonlu hastalarda günlük kullanım dozu 800 mg önerilmektedir(67).

Tedavi kesintisiz bir şekilde devam etmelidir(68). Tedaviye başladığında hastanın tedaviye uyumunun önemi hakkında bilgilendirilmeli, hangi ilaçları kullanıp kullanmayacağı hangi yiyecekleri yiyip yemeyeceği konusunda önerilerde bulunulmalıdır. Yan etkiler görülmesi ve toksisite durumunda doz azaltılmasına gidilmelidir. Suboptimal plazma düzeyleri kötü sonuçlara yol açmıştır(70).

Bazı hastalarda standard tedavi yerine, plazma düzeyinin ölçülmesi daha uygun olacaktır. Bu hastalar aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1. Eş zamanlı bir çok başka ilaç kullanım öyküsü olan hastalar
2. Öngürlmemiş toksisite gelişenler
3. 400 mg uygulama sırasında hastalığın progrese olan hastalar

Tedavinin erken döneminde yakın gözlem önerilmektedir. Rezidüel metastatik hastalıkta, rezeksiyonun prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir. Progresyon gösteren hastalıkta yeni bir cerrahi prosedürün hastanın sağ kalımına etki etmediği gösterilmiştir. Ancak ikinci kuşak tedavi olan sunitinib tedaviye eklenebilir.

Sunitinib , imatinibe cevap vermeyen dirençli ya da progresyon gösteren olgularda kullanılmaya başlayan yeni bir tirozin kinaz inhibitörüdür(71).

Metastatik hastalığı olan GİSTlerde yeni klinik çalışmalar yapılmakta ve yeni tedaviler denenmeye devam etmektedir..

#### Neoadjuvan tedavi

Neoadjuvan tedavi sonrası gerçekleşecek cerrahi tedavi için ortak bir görüş olmamakla birlikte, 6-12 ay civarında bir bekleme süresi sonrası uygun görülmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda cerrahi sonrası ilaç tedavisine devam edilmelidir. İmatinib preoperatif ameliyat gününe kadar verilebilir ve postoperatif oral başlanınca tekrar alınabilir. Sunitinib ise preoperatif 5-7 gün önceden kesilmeli ve postoperatif 2 hafta sonra başlanmalıdır(72-74).

GISTlerin imatinib tedavisine verdiği yanıtı değerlendirmede 2 farklı yöntem kullanılmaktadır(75). Bunlardan birincisi kontrastlı bilgisayarlı tomografide tümörün büyüklüğünde %10 ya da dansitesinde %15 azalma olmasıdır(76). Diğer yöntem ise tedavinin 8. Gününde çekilen FDG-PET aktivitesinde azalmanın görülmesidir(77).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 01.01.2007-01.04.2015 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde mide yerleşimli GİST nedeniyle opere ettiğimiz 46 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledik. Hastanın demografik verileri, anatomik lokalizasyonları, yapılan cerrahinin tipi(genişliği) analiz edildi. Postoperatif hastanede kalış süresi, oral alıma başlama süresi,morbidite,postoperatif analjezi kullanım süresi,yara yeri enfeksiyon oranları incelendi. Çıkarılan tümörlerin de patolojik olarak boyutları,mitotik aktiviteleri, ve çevresel cerrahi sınırlar incelendi. Çalışmamıza dosya bilgileri yetersiz veya eksik olan 12 olgu dahil edilmemiştir. Postoperatif hastaliksız sağ kalım süresi özellikle açık cerrahi uygulanan vakalarımızda hastane kayıtlarımızda yer almadığı için çalışmaya dahil edilememiştir.

Hastaların postoperatif analjezik ihtiyaçlarının karşılaştırılması için gerekli olan visual analog skala ile değerlendirilmeleri mevcut olmadığı için, hemşire tedavi çizelgelerinden analjezik tedaviye devam süreleri saptanarak değerlendirilmeye dahil edilmiştir.

Bu değişkenler için ayrı ayrı, birbirine etkisi olabileceği düşünülenler için de birleşik tablolar ve grafikler hazırlanmıştır.

#### İstatistiksel yöntem

Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare Testi veya Fisher'in Kesinlik Testi, iki farklı grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ( $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen açık ve laparoskopik gruplarda 34 hastaya ilişkin demografik, cerrahi ve tümör özellikleri tablo 5’de gösterilmiştir. Buna göre ortalama yaş  $61.1 \pm 10.4$ ’tür. Hastaların 21(%61.8)’i açık, 13(%38.2)’ü laparoskopik olarak opere edilmiştir. Hastaların 27(%79.4)’sine wedge, 7(%20.6)’sine distal.subtotal ve total gastrektomi cerrahisi uygulanmıştır. Tümör yerleşimi sırasıyla Proksimal 4(%11.8), orta 24(%70.6) ve distal 6(%17.6) şeklindedir. Çıkarılan tümör boyutu ortalaması  $5.2 \pm 2.9$  cm’dir.

**Tablo 5. Demografik, cerrahi ve tümör özellikleri**

Yaş		
n, Min-Maks	34	40-82
Ortalama, SS	61.1	10.4
Operasyon tipi (n, %)		
Açık	21	61.8
Laparoskopik	13	38.2
Toplam	34	100.0
Operasyon (n, %)		
Wedge rezeksiyon	27	79.4
Distal ve Total Gastrektomi	7	20.6
Toplam	34	100.0
Tümör Yerleşimi (n, %)		
Proksimal	4	11.8
Orta	24	70.6
Distal	6	17.6
TOPLAM	34	100.0
Tümör Boyutu (cm)		
n, Min-Maks	34	1.6-18
Ortalama, SS	5.2	2.9



Çalışmaya dahil edilen hastaların patolojik özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir. Buna göre;

**Tablo 6. Patolojik özellikler**

	n	%
<b>CD117 (n=34)</b>		
%0-10	8	23.5
%10-50	3	8.8
>%50	23	67.6
<b>Ki67 (n=34)</b>		
<%1	6	17.6
%1	19	55.9
%2	2	5.9
%3	3	8.8
%4	1	2.9
%5	2	5.9
>%5	1	2.9
<b>Risk (n=34)</b>		
Düşük	17	50.0
Orta	15	44.1
Yüksek	2	5.9
<b>Mitoz (n=32)</b>		
1*50	15	46.9
2*50	11	34.4
3*50	2	6.3
4*50	2	6.3
8*50	2	6.3

Hastaların 8 (%23.5)'inin CD117 değeri %0-10 aralığında, 3 (%8.8)'ünün CD117 değeri %10-50 aralığında ve 23 (%67.6)'ünün CD117 değeri %50'den büyüktür.

Hastaların 6 (%17.6)'sının Ki67 değeri %1'den küçük, 19 (%55.9)'unun Ki67 değeri %1, 2 (%5.9)'sinin Ki67 değeri %2, 3 (%8.8)'ünün Ki67 değeri %3, 1 (%2.9)'inin Ki67 değeri %4, 2 (%5.9)'sinin Ki67 değeri %5 ve 1 (%2.9)'inin Ki67 değeri %5'den büyüktür.

Hastaların 17 (%50.0)'si düşük risk, 15 (%44.1)'i orta risk ve 2 (%5.9)'si yüksek risk grubundadır.

Hastaların 15 (%46.9)'inin Mitoz değeri 1\*50, 11 (%34.4)'inin Mitoz değeri 2\*50, 2 (%6.3)'sinin Mitoz değeri 3\*50, 2 (%6.3)'sinin Mitoz değeri 4\*50 ve 2 (%6.3)'sinin Mitoz değeri 8\*50'dir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların diğer özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir. Buna göre;

**Tablo7 . Postoperatif özellikler**

	n	Min- Maks	Ortalama	Std. Sapma
Operasyon süresi(dk)	34	15-180	113.5	42.2
Yatış(Gün)	34	3-30	9.5	6.3
Postoperatif analjezik ihtiyacı(saat)	34	24-96	51.2	20.7
İntraoperatif Kan Kaybı(cc)	33	0-500	148.5	140.6
Oral beslenmeye geçiş süresi(gün)	34	1-6	2.7	1.2

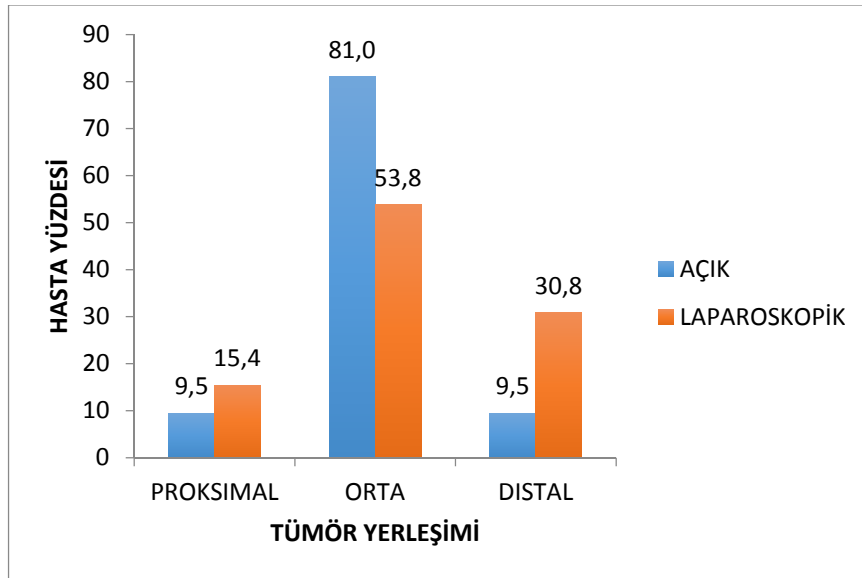
Operasyon süresi ortalama 113.5±42.2 dakikadır. Yatış süresi ortalama 9.5±6.3 gündür. Postop analjezik ihtiyacı ortalama 51.2.5±20.7 saatir. İntra operatif kan kaybı ortalama 148.5±140.6 cc'dir. Oral beslenmeye geçiş süresi ortalama 2.7.5±1.2 gündür

Açık grupta yaş ortalaması 60.5±10.8 ve laparoskopik grupta yaş ortalaması 62.0±10.0 olarak bulunmuştur. İki grup arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır (p=0.619).

Açık gruptaki hastaların 14 (%66.7)'üne wedge, 7 (%33.3)'sine distal,subtotal ve total gastrektomi ile rezeksiyon uygulanmıştır. Laparoskopik grupta yer alan 13 (%100) hastaya wedge rezeksiyon uygulanmıştır. Cerrahi tipi ile yapılan cerrahi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır (p=0.029).

Açık gruptaki hastaların 2 (%9.5)'sinde tümör proksimal bölgede, 19 (%90.5)'unda tümör orta ve distal bölgede yerleşimlidir. Laparoskopik gruptaki hastaların 2 (%15.4)'sinde tümör proksimal bölgede, 11 (%84.6)'inde tümör orta ve distal bölgede yerleşimlidir. (Grafik 1) Cerrahi tipi ile tümör yerleşimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.627).

Grafik 1. Açık ve Laparoskopik grupta tümör yerleşimleri



Açık grupta tümör boyutu ortalaması  $5.7\pm 3.4$  ve laparoskopik grupta tümör boyutu ortalaması  $4.4\pm 2.0$  olarak bulunmuştur. İki grup arasında tümör boyutu ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p=0.206$ ).

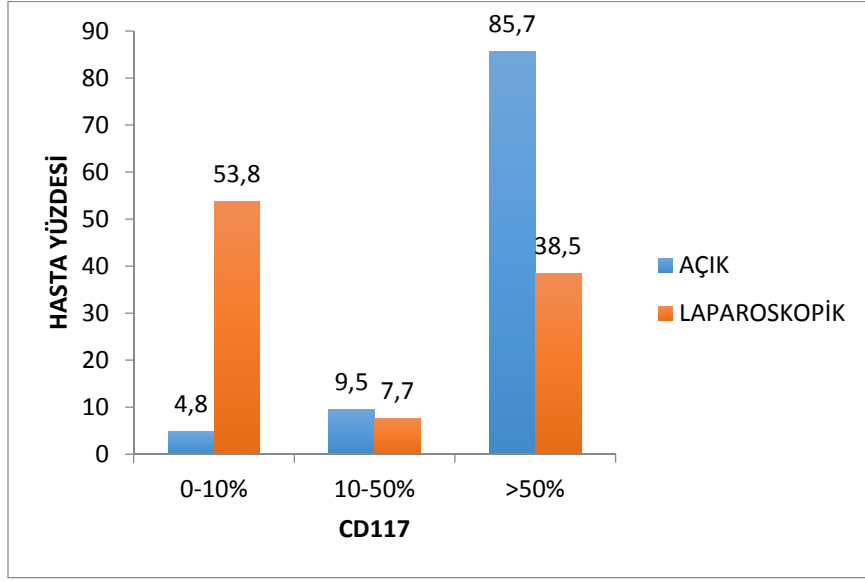
Bu veriler tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Cerrahi tipine göre özelliklerin karşılaştırılması**

	Açık		Laparoskopik		p
Yas (n, Ortalama $\pm$ SS)	21	60.5 $\pm$ 10.8	13	62.0 $\pm$ 10.0	0.619
Operasyon(n, %)					
Wedge rezeksiyon	14	66.7	13	100.0	
Distal, subtotal, Total Gastrektomi	7	33.3	0	0.0	0.029
Toplam	21	100.0	13	100.0	
Tümör Yerleşimi (n, %)					
Proksimal	2	9.5	2	15.4	
Orta&Distal	19	90.5	11	84.6	0.627
Toplam	21	100.0	13	100.0	
Tm Boyutu (cm) (n, Ortalama $\pm$ SS)	21	5.7 $\pm$ 3.4	13	4.4 $\pm$ 2.0	0.206

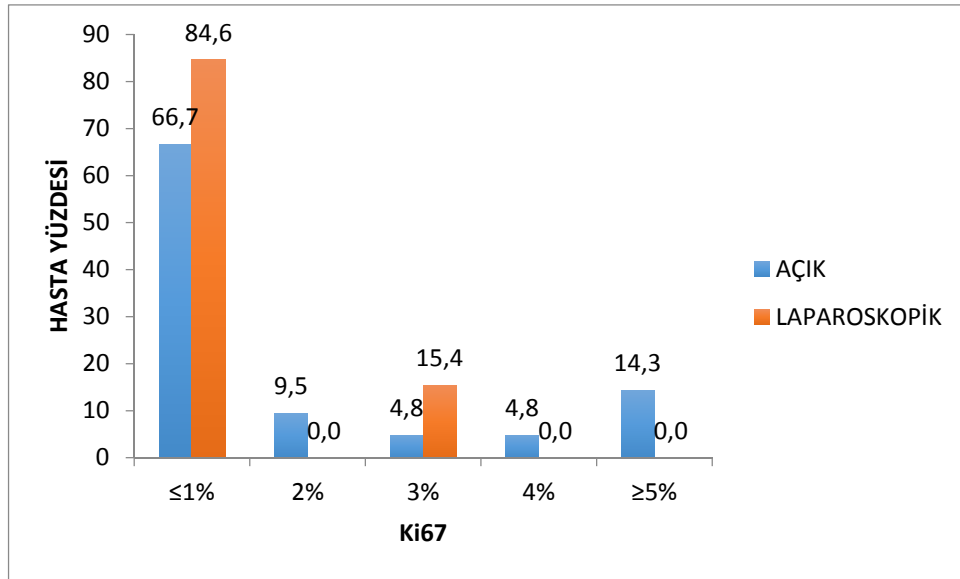
Açık gruptaki hastaların 3 (%14.3)'ünde CD117 %50 ve altında, 18 (%85.7)'inde CD117 %50'den daha yüksektir. Laparoskopik gruptaki hastaların 8 (%61.5)'inde CD117 %50 ve altında, 5 (%38.5)'inde CD117 %50'den daha yüksektir. Cerrahi tipi ile CD117 arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0.008$ ). (Grafik 2)

Grafik 2. Açık ve laparoskopik yöntemle çıkartılan lezyonların CD117 değerleri



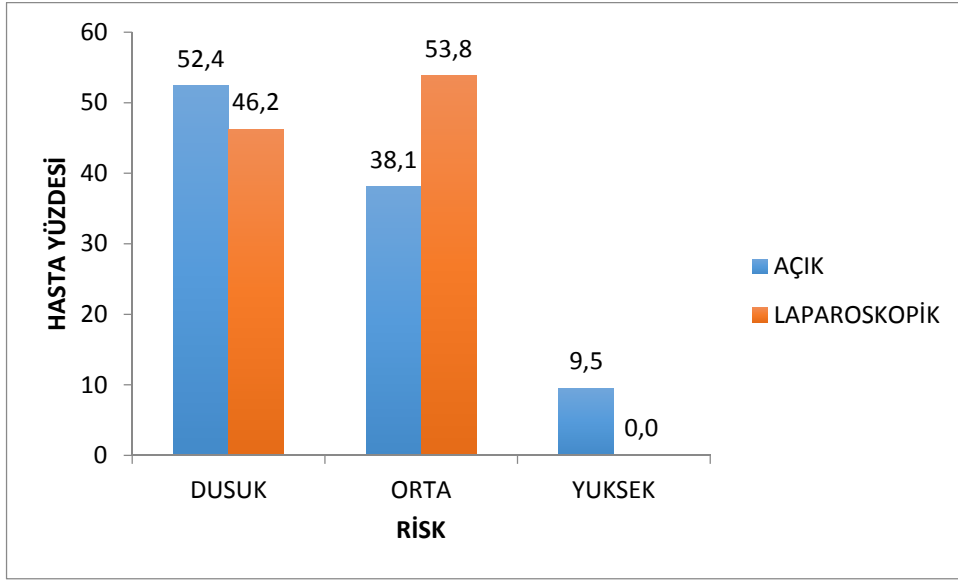
Açık gruptaki hastaların 14 (%66.7)'ünde Ki67 %1 ve altında, 7 (%33.3)'sinde Ki67 %1'den daha yüksektir. Laparoskopik gruptaki hastaların 11 (%84.6)'inde Ki67 %1 ve altında, 2 (%15.4)'sinde Ki67 %1'den daha yüksektir. Cerrahi tipi ile Ki67 arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p=0.427$ ). (Grafik 3)

Grafik 3. Açık ve laparoskopik yöntemle çıkartılan lezyonların Ki67 değerleri

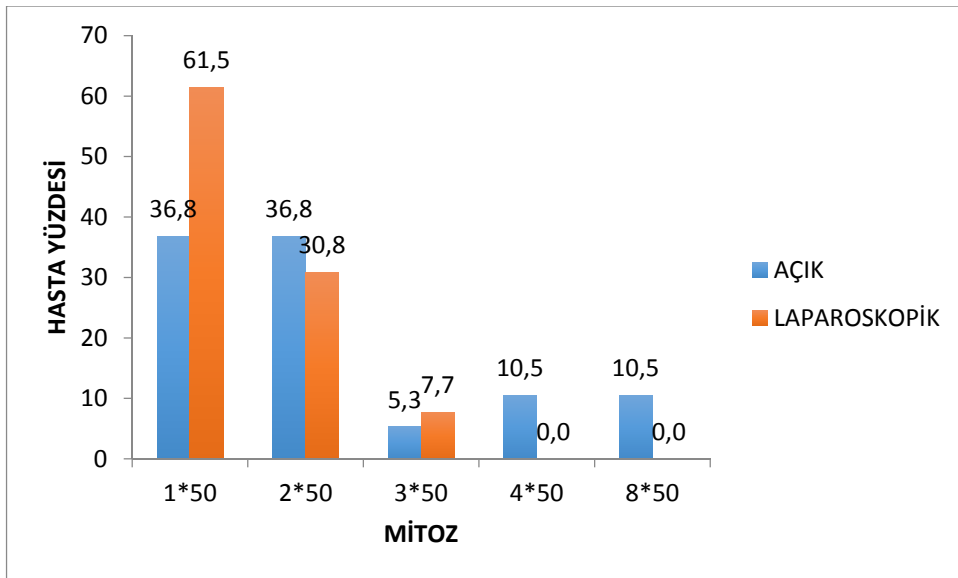


Açık gruptaki hastaların 11 (%52.4)'i düşük risk, 10 (%47.6)'u orta ve yüksek risk grubundadır. Laparoskopik gruptaki hastaların 6 (%46.2)'sı düşük risk, 7 (%53.8)'si orta ve yüksek risk grubundadır. Cerrahi tipi ile risk arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.724). (Grafik 4)

Grafik 4. Açık ve laparoskopik yöntemle çıkartılan lezyonların risk grupları



Açık gruptaki hastaların 17 (%89.5)'sinde Mitoz 5 ve altında, 2 (%10.5)'sinde Mitoz 5'den daha yüksektir. Laparoskopik gruptaki hastaların 13 (%100)'ünde mitoz 5 ve altındadır. Cerrahi tipi ile mitoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.502). (Grafik 5)



**Tablo 9. Cerrahi tipi ile patolojik özellikler arasındaki ilişki**

	Açık		Laparoskopik		p
	n	%	n	%	
<b>CD117 (n, %)</b>					
≤%50	3	14.3	8	61.5	0.008
>%50	18	85.7	5	38.5	
Toplam	21	100.0	13	100.0	
<b>Ki67 (n, %)</b>					
≤%1	14	66.7	11	84.6	0.427
>%1	7	33.3	2	15.4	
Toplam	21	100.0	13	100.0	
<b>Risk (n, %)</b>					
Düşük	11	52.4	6	46.2	0.724
Orta&Yüksek	10	47.6	7	53.8	
Toplam	21	100.0	13	100.0	
<b>Mitoz (n, %)</b>					
≤5	17	89.5	13	100.0	0.502
>5	2	10.5	0	0.0	
Toplam	19	100.0	13	100.0	

Açık grupta operasyon süresi ortalaması 127.1±32.6 dakika ve laparoskopik grupta operasyon süresi ortalaması 91.5±47.8 dakika olarak bulunmuştur. İki grup arasında operasyon süresi ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır (p=0.057).

Açık grupta yatış süresi ortalaması 12.9±5.7 gün ve laparoskopik grupta grupta yatış süresi ortalaması 4.2±1.4 gün olarak bulunmuştur. İki grup arasında yatış süresi ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001).

Açık grupta postoperatif analjezik ihtiyacı ortalaması 60.6±18.0 saat ve laparoskopik grupta grupta postoperatif analjezik ihtiyacı ortalaması 36.0±15.5 saat olarak bulunmuştur. Laparoskopik grup hastalarında postop analjezik ihtiyacı istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur (p<0.001).

Açık grupta intraoperatif kan kaybı ortalaması 207.5±146.2 cc ve laparoskopik grupta grupta intraoperatif kan kaybı ortalaması 57.7±64.1 cc olarak bulunmuştur. İki grup arasında intraoperatif kan kaybı ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.002).

Açık grupta oral beslenmeye geçiş süresi ortalaması 3.2±1.1 gün ve laparoskopik grupta grupta oral beslenmeye geçiş süresi ortalaması 2.0±1.0 gün olarak bulunmuştur. İki grup arasında oral beslenmeye geçiş süresi ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.004).

**Tablo 10 . Cerrahi tipine göre diğer özelliklerin karşılaştırılması**

	Açık		Laparoskopik		P
	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	
Operasyon Süresi(Dk)	21	127.1±32.6	13	91.5±47.8	0.057
Yatış (Gün)	21	12.9±5.7	13	4.2±1.4	<0.001
Postop analjezik ihtiyacı(saat)	21	60.6±18.0	13	36.0±15.5	<0.001
İntraop kan kaybı(cc)	20	207.5±146.2	13	57.7±64.1	0.002
Oral beslenmeye geçiş süresi(gün)	21	3.2±1.1	13	2.0±1.0	0.004

Operasyon süresi ile yatış süresi arasındaki ilişki incelendiğinde açık ve laparoskopik cerrahi gruplarının ikisinde de anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Operasyon süresi ile postoperatif analjezik ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda orta dereceli pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.



Operasyon süresi ile intraoperatif kan kaybı arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Operasyon süresi ile oral beslenmeye geçiş süresi arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Operasyon süresi ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda orta dereceli pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Yatış süresi ile postoperatif analjezik ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Yatış süresi ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde açık ve laparoskopik cerrahi gruplarının ikisinde de anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Yatış süresi ile oral beslenmeye geçiş süresi arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Yatış süresi ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Postoperatif analjezik ihtiyacı ile intraoperatif kan kaybı arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda güçlü pozitif bir ilişki, laparoskopik cerrahi grubunda orta dereceli pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Postoperatif analjezik ihtiyacı ile oral beslenmeye geçiş süresi arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

**Tablo 11. İlişki matrisi**

	Operasyon Süresi		Yatış		Postoperatif Analjezik		İntraoperatif Kan Kaybı		Oral beslemeye Geçiş Süresi	
	Açık	Lap	Açık	Lap	Açık	Lap	Açık	Lap	Açık	Lap
Operasyon süresi			0.00	0.31	0.07	.59*	-0.03	.79*	0.37	.81*
Yatış	0.00	0.31			0.20	.70*	0.31	0.28	0.39	.57*
Postoperatif Analjezik	0.07	.59*	0.20	.70*			.78*	.57*	0.37	.82*
Intraoperatif kan Kaybı	-0.03	.79*	0.31	0.28	.78*	.57*			.50*	.84*
Oral Beslenmeye Geçiş	0.37	.81*	0.39	.57*	0.37	.82*	.50*	.84*		
Tm Boyutu	-0.04	.62*	0.01	.65*	.56*	.76*	.78*	.75*	0.16	.84*

\* p<0.05

Postoperatif analjezik ihtiyacı ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda güçlü pozitif bir ilişki, laparoskopik cerrahi grubunda orta dereceli pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

İntraoperatif kan kaybı ile oral beslenmeye geçiş süresi arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda orta dereceli pozitif bir ilişki, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

İntraoperatif kan kaybı ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde açık ve laparoskopik cerrahi gruplarının her ikisinde de güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Oral beslenmeye geçiş süresi ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde açık cerrahi grubunda anlamlı bir ilişki görülemezken, laparoskopik cerrahi grubunda güçlü pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Cerrahi sınır pozitifliği açısından incelediğimizde açık gruptaki 20 hastada , laparoskopik cerrahi uyguladığımız 12 hastada cerrahi sınırlar salim geldi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 12** Operasyon tipi ve Cerrahi sınır arasındaki ilişki

	Açık		Lap		p
	n	%	n	%	
Cerrahi sınır					
Pozitif	1	4,8	1	7,7	P>0.999
Negatif	20	95,2	12	92,3	

## 5. TARTIŞMA

Mide yerleşimli GİSTler nadir görülen submukozal tümörler olmakla birlikte gerek radyolojik inceleme yöntemlerinin gerekse endoskopinin ve endoskopik ultrasonun kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte tanı sıklığı artmaktadır. Bu tümöral lezyonların hücresel orijinini belirlenmesi, bu tümörlerin malignite potansiyelinin de anlaşılmasında etkili olmuştur. Günümüzde cerrahi, küratif tedavinin ilk ve en önemli basamağını oluşturmakla beraber, cerrahi yöntemin şekli merkezler arasında farklılık göstermektedir.

GİSTlerin toplumda görülme yaşı 60 yaş civarındır(30). Bizim çalışmamızdaki medyan yaş grubu toplum ortalamasıyla eş değer şekilde 61,4 dır. Açık ve laparoskopik cerrahi uyguladığımız hastaların medyan yaş ortalaması birbirine benzer şekilde 60,8 ve 62 idi. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup yaş açısından homojen bir hasta seçimi yaptığımızı göstermiştir.

GİSTlerin cerrahi tedavisinde temel cerrahi prensipler, tümörün cerrahi teknik esnasında perfore edilmemesi ve intakt kapsüllü bir şekilde ve mutlaka negatif margin teyidi ile rezeke edilmeleridir. Lukaszczyk ve ark.ları(53), 1992 yılında GİSTlerin cerrahi tedavisinde laparoskopik cerrahi alternatifini ilk olarak tanımlamışlardır..Bu konuda ilk raporlara pek çok otör tarafından skeptizisim ile yaklaşmış ve bu yöntemin gerek fisibilitesi gerekse güvenilirliği irdelenmiştir. Zamanla ileri laparoskopik cerrahide bilgi ve tecrübenin artması ve cerrahi enerji cihazları ve laparoskopik cerrahi ekipmanlarının gelişim göstermesi ile bu skeptisizim yerini güvene bırakmıştır. Böylece zamanla tümörün manupulasyonu için kullanılacak olan laparoskopik forsepslerin ve malzemelerin tümörü perfore edeceği ve ekim yapılarak periton içi yayılmasına sebep olacağı düşüncesi terk edilmiştir.

2004 yılındaki ESMO toplantısında, GİSTlerde laparoskopik cerrahinin 2 cm'nin altındaki tümörlerde uygulanabileceği belirtilmişti. Fakat daha sonra Otani ve ark.(55) 5 cm'lik boyua ulaşmış tümörlerde ; 2013 yılında da Vogealer ve ark.(59) ise 5 cm' nin üzerindeki tümörlerde de güvenle uygulanabileceğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda en büyük tümör boyutu 18 cm en küçük tümör boyutu ise 1,6 cm idi. Medyan ortalamamız ise 5,2 cm olarak hesaplandı. Açık gruptaki tümör

boyutu ortalamamız 5,7 laparoskopik cerrahideki tümör boyutumuz ise 4,4 olarak hesaplanmıştır. Açık gruptaki opere edilen tümörlerin en küçük boyutu 1,6 cm, en büyük boyutu ise 18 cm idi. Laparoskopik grupta ise en küçük tümör boyutu 2 cm, en büyük tümör boyutu ise 9 cm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemekle beraber boyut açısından, uygun vakalarda bu büyüklüğe kadar olan tümörlerde güvenle uygulanabileceği görüldü.

Bütün vakalarımız preoperatif batın tomografisi, endoskopi ve endoskopik ultrasonografi ile değerlendirildi. Submukozal yerleşimli küçük tümörlerde hastanemizde transoral ESD ve EMR ile rezeke edilebilmektedir. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinde büyük, çevre dokuya invaze ve manupasyonu zor olarak değerlendirilen tümörlerde açık cerrahiyi tercih ettik. Perforasyon riski olan büyük tümörlerde açık cerrahinin tercih edilmelidir. Laparoskopik vakalarımızda bir hastada askı sütürlerinin, rezeksiyon işlemi esnasında tümör kapsülünü kesmiş ve rüptüre etmiştir. Bu hastada tümör çapı 3 cm olup; rezeksiyon seedinge yol açmayacak şekilde tamamlandı ve piyes derhal endobag içine alındı. Bu hastadaki histopatolojik değerlendirmede tümör düşük risk grubunda değerlendirilmiş olup, onkoloji birimi ile yapılan konseyde takip kararı alınmıştır. Hastaya ilave bir tedavi uygulanmamıştır. Bununla beraber çalışma sürecinde gastroösefageal birleşke yerleşimli 2 adet tümörün cerrahi müdahalesiyle ilgili veriler hasta takip olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

Laparoskopik gruptaki 6 hastada lezyon arka duvar ve kurvatura minöre yakın yerleşimliydi. Bu hastalarda ve diğer hastalarda lezyonun güvenli cerrahi sınırlarla rezeke edilebilmesi için enerji cihazı kullanılarak mide büyük kurvaturunun iskeletize edilmesi ve gerek askı sütürleri endo babkok kullanılarak ekspozure tercih edilmiştir. Laparoskopik rezeksiyon yapılan grupta mide dokusu dışına doğru büyümüş saplı lezyonlarda endoGIA stapler ile rezeksiyon yapılan vakalarımız olmuştur. Bu hastalarda özellikle GIA kapanması sonrası mide duvarında oluşan gerginliğin tümör perforasyonuna yol açmamasına dikkat edilmesi gerektiği görülmüştür. Bu sebeple, bu tür lezyonlarda tümör sınırından en az 2-3 cm mesafeden GIA uygulamasının öneriyoruz. Ayrıca GIA yardımıyla rezeke edilmiş hastalarda çıkan piyes patoloji departmanına bizzat tarafımızdan götürülmüş, spesimen tarafındaki stapler zımbaları patoloğun nezaretinde tek tek mosquito klemler ile çıkarılarak olası bir marjin

negatifliği yanlış değerlendirmenin önüne geçilmiştir. İntraoperatif frozen çalışılması, reeksizyonları önlemede bir önlem olabilir ancak operasyon süresini uzatmaktadır. Çapı 3 cm'den büyük lezyonlarda ise, gerek ön gerek arka duvar yerleşimli olsun, tarafımızca geliştirilen, total endokorporeal olarak lezyonun 3 cm proksimalinden mide duvarının açılması ile lezyonun lateral kısımlarına doğru güvenli mesafelerden kısmen enerji cihazıyla eliptik bir şekilde ilerlenilip, daha sonra mide duvarından insizyonun ilk yapıldığı yere endokorporeal sütürasyonlarla mide duvarı inverte, lezyon evert edilecek şekilde güvenli rezeke edilmiştir. Bu teknik ileri laparoskopik endokorporeal sütürasyon ve bağlama becerisi gerektirmekte ve özellikle arka duvar lezyonlarda backhand endokorporeal sütürasyon ve knot bağlama ihtiyacı doğurmaktadır. Laparoskopik rezeksiyon yapılan gruptaki hastaların hepsinde mide duvarı kapatıldığı esnada, patolojiden sınır güvenliği hususunda intraoperatif teyit alınmıştır. Laparoskopik grup hastalarda birden fazla lezyonun varlığını ekarte etmek için preoperatif batın BT ve EUS tetkikleri istenmiştir.

Mide arka duvar yerleşimli lezyonlarda, büyük kurvatur, az önce tanımlandığı şekilde iskeletize edilerek ve mide flip-flop şeklinde kaldırılarak yapılmıştır. Bu sayede arka duvar yerleşimli hiçbir lezyonda mide ön duvarının açarak lezyona yaklaşma gereği kalmamıştır ve midede ikinci bir tam kat insizyon hattı açılmamıştır. Laparoskopik rezeksiyon yapılan gruptaki hastaların tamamı verilerde net olarak izlendiği gibi postoperatif dönemlerini maksimum konforla geçirmişlerdir. Hastaların hiçbirinde postoperatif kaçak, hematoma, ileus, vb cerrahi komplikasyon ile karşılaşmamıştır. Laparoskopik gruptaki hastaların sadece 3 adetinde dren yerleştirilmiştir. Bu konuda literatürde bir görüş birliği yoktur. Rezeksiyon esnasında mide duvarı tek kat separe sütürler ile kapatılmıştır. Bu esnada çift kat sütürasyonunun endikasyonu olmadığını düşünmekteyiz. Total endokorporeal sütürler ile kapama mide duvarındaki gerginliğin anlaşılması ve cerrahın dilediği açılarla tam kat sütür geçebilmesi avantajlarını sunmaktadır. Endokorporeal sütürasyon bu konuda tecrübe kazanmış cerrahi ekipleri tarafından total ameliyat süresini uzatmaksızın başarı ile doku kapaması sağlamaktadır. Laparoskopik grupta literatürde belirtildiği gibi işlem sırasında tümörün oluşturduğu protrüzyon sahası kesinlikle grasperlar ile tutulmamıştır. Tümörün yerleştiği duvar tümöre en az 4-5 cm uzaktan atravmatik grasperlar ile gereğinde tutulmuş tekniğimizde tanımlandığı üzere mide duvarı güvenli

mesafeden tam kat açıldıktan sonra bağırsak forsepsleri künt olarak mide içine dahil edilmiş ve oldukça nazik bir şekilde traksiyon ve kontraksiyon yapılarak tümör çevresi güvenli mesafeden yapılması sağlanmıştır. Güvenli cerrahi sınırdan rezeksiyonun devamında birinci asistanın atravmatik forsepsler ile kontraksiyon yaparak, cerraha lineer kesme hattı sunması önemlidir. Bu mide duvarındaki açıklığın kapanması esnasında 90 derecelik bir açı sağlayarak sütürasyon kolaylığı sağlamaktadır. Tümöral lezyon mide duvarından serbestleştirildikten sonra derhal endobag içine alınmıştır. Literatürde olası seedingi önlemek için bu yöntem önerilmektedir. Laparoskopik gruptaki tüm hastalarda french pozisyonu tercih edilmiş ve cerrah bacak arası mesafesinde durarak işlemi gerçekleştirmiştir. Mide duvarı suture edildikten sonra hastalarda sızdırmazlık testi yapılmamıştır. Ayrıca sütürasyon hattına omentopeksi ve omentoplasti yapılması gereği duyulmamıştır. Laparoskopik vakaların 2 adetinde intraoperatif ekspozure sağlandığı esnada karaciğer sol lob kapsül yırtığı izlenmiş bu alandan sızma tarzı kanamalar spontan olarak durmuştur. Laparoskopik gruptaki hastaların hiçbirisinde laparoskopik işleme sekonder insidental solid veya içi boş organ yaralanması gelişmemiştir. Laparoskopik işlem esnasında hastaya baş yukarı sol ve sağ lateral masa pozisyonları verildiği için hastanın standart fiksasyonu önemlidir. Baş yukarı pozisyonda 40-50 derece eğimlere çıkılabilmektedir.

Laparoskopik grupta 4 hastada geçirilmiş batın operasyonlarına sekonder adezyonlar izlenmiş ancak bu durum tamamiyle laparoskopik rezeksiyona engel teşkil etmemiştir. Laparoskopik gruptaki hastaların iki adetinde kronik romatoid hastalıklar nedeniyle steroid ve sitotoksik ajan kullanımı mevcuttu. Bu hastalarda postoperatif dönemlerini sorunsuz olarak geçirmişlerdir. Hastaların 5 adetinde BMİ skorları 30 un üzerinde olup yine bu hastalarda laparoskopik rezeksiyonu oldukça iyi tolere etmişlerdir. Ancak açık cerrahi uygulanan grupta BMİ verileri kayıtlı olmadığı için istatistiksel bir karşılaştırma yapılamamıştır. Bir hastada, total laparoskopik konkomitan mide rezeksiyonu ve anterior rezeksiyon; bir hastada konkomitan mide rezeksiyonu ve kolesistektomi; ve bir hastada konkomitan mide rezeksiyonu ve umbilikal herni operasyonu aynı anda uygulanmıştır. Bu hastalar konkomitan prosedürleri oldukça iyi tolere etmişlerdir.

Laparoskopik rezeksiyon yapılan hastalar 6- 12- 24. aylarda endoskopi ile 12. Ayda batın tomografisi ile kontrolleri yapılmaktadır. Bu hastaların günümüzdeki takiplerine kadar geçen sürede lokal nüks ya da uzak metastaz saptanmadı. Düşük risk grubunda olan hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalar tıbbi onkoloji birimi ile konsülte edilmiş ve takip programına alınmıştır. Açık gruptaki hastalarımızın takip kayıtlarına ulaşamadığı için istatistiksel olarak bir değerlendirme yapılamamıştır.

Laparoskopik rezeksiyon grubundaki hastalarda cerrahi işlem sırasında 30 derece kamera ve kamera portuna ilave olarak 2 veya 3 ilave trokar kullanılmıştır. Bu da hastalarda postop dönemde laparoskopik cerrahini konvansiyonel avantajlarını arttırmıştır. Hastalar karşılaştırmalı çalışmamızda erken dönemde oral alımlarının restore etmişler ve minimal düzeyde postoperatif dönemde analjezik ihtiyacı göstermişlerdir. Son yıllarda mide yerleşimli stromal tümörler endoskopik submukozal disseksiyon ve rezeksiyon ile tedavi edilebildiği bildirilmiştir.

Küçük çaplı ve laparoskopik esnasında saptanması zor olabilecek hastalarda, gerek preoperatif endoskopik boya ile işaretleme, gerek intraoperatif endoskopi yardımı ile lezyonun yeri saptanabilir. Böylece güvenli sınırla rezeksiyon başarı ile gerçekleştirilebilir. Ancak laparoskopik grupta preoperatif işaretleme yapılan bir hastamızda intraoperatif ekspozure yeterli olmadığı ve tümör lokalizasyonundan emin olunamadığı için açığa geçilip rezeksiyon tamamlandı. Bu hastamızda cerrahi sınır doğrulaması yapıldı ve salim olarak geldi.

Üst GİS yerleşimli GİSTler, lenf nodu metastazı nadir olarak yaptığı için rutin lenf nodu disseksiyonu ve geniş rezeksiyon önerilmemektedir(80). Temiz cerrahi sınırlarla yapılacak olan R0 rezeksiyon , cerrah tekniğin temelini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda açık gruptaki hastaların % 66 sına , laparoskopik gruptaki hastaların ise hepsine wedge rezeksiyon uygulandı. Konumu ve büyüklüğü sebebi ile wedge rezeksiyonun yeterli olmadığı 7 hastamıza ise distal, subtotal ve total gastrektomi uyguladık. Laparoskopik olarak wedge rezeksiyon uyguladığımız bir hastada histopatolojik olarak serozal devamlılık devam etmesi üzerine açığa geçildi ve cerrahi sınır genişletildi.



Tümör yerleşimi olarak değerlendirdiğimizde iki grupta da en çok orta ve distal yerleşimli tümörleri görmekteyiz. Her iki grupta da proksimal yerleşimli tümörler daha nadir olarak gözükmemektedir. Proksimal tümörlerde yapılacak olan rezeksiyonlarda, gastroözefageal junction olası bir yaralanma sebebiyle açıkça ortaya konmalıdır.

Açık ve laparoskopik cerrahini yapmış olduğumuz karşılaştırmamızda açık grupta 127 dk ortalama ve laparoskopik teknikle ise 91 dakika olan ortalama sürelerimiz arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Yatış süreleri açısından iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Laparoskopik teknikle postoperatif yatış süreleri daha kısa bulunmuştur. Yatış süresi açısından bize laparoskopinin üstünlüğünü göstermektedir.

Postoperatif analjezik kullanım sürelerini hasta dosyalarından hemşire takip tabelalarından elde ettik. Çalışmamızda iki grup arasında laparoskopik teknik lehine anlamlı farklılık saptandı. Laparoskopisi sonrası hastaların daha az miktarda analjezik ilaçlarla takip edilebildiği ve hasta konforunun arttığı görüldü.

Oral beslenmeye geçiş süresi laparoskopik teknikle istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü. Ancak bu durumun içinde laparoskopik olarak yapılan bütün operasyonların wedge rezeksiyon şeklinde yapıldığı, açık operasyonlarda 7 hastaya yaptığımız geniş rezeksiyonun bu istatistiksel farkda rol oynadığını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

2007-2015 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde opere edilen mide yerleşimli GİST tanısı almış 34 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Bu hastalarda uygulanan cerrahi tipi laparoskopik ve açık olarak iki ana gruba ayrıldı ve operasyon süresi, tümör boyutu, postoperatif analjezi ihtiyacı, postoperatif hastanede kalış süresi, postoperatif oral alıma başlama süresi, patolojik özellikler açısından karşılaştırıldı.

Yapılan istatistiksel çalışmada, laparoskopik cerrahinin mide yerleşimli GİSTlerde, postoperatif analjezi ihtiyacı, postoperatif hastanede kalış süresi, postoperatif oral alıma başlama süresi, intraoperatif kan kaybı, operasyon süresi açısından avantajlar sunduğu görülmektedir.

Patolojik ve immunohistokimyasal özelliklerin operasyon tekniğini etkilemediği görülmüştür.

Günümüzde ileri laparoskopik cerrahi, teknolojik ilerlemeler ve artan bilgi birikimi doğrultusunda pek çok abdominal patolojide güvenle uygulanabilmektedir. Bununla beraber cerrahi ekibin deneyimi de laparoskopik operasyonlardaki başarı ve güvenilirliği etkilemektedir. Yaptığımız çalışmada laparoskopik rezeksiyonun, mide yerleşimli GİSTlerde onkolojik prensiplerden ödün vermeden güvenle uygulanabileceği görülmüştür.

## 7. ÖZET

**Giriş:** İnterstisyel Cajal hücrelerinden köken alan Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleri olarak bilinmektedirler. İlaç sektöründeki gelişmelere rağmen, cerrahi, bu tümörlerin tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır.

**Amaç:** çalışmamızın amacı laparoskopik cerrahinin onkolojik prensiplerden ödün vermeden, mide yerleşimli GİSTlerde güvenle uygulanabileceğini göstermektir.

**Metod:** Çalışmamızda, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2007 – 2015 yılları arasında açık ve laparoskopik cerrahi yöntemlerle opere ettiğimiz 34 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, uygulanan cerrahi tipi, operasyon sonrası hastanede kalış süresi, Ki67, CD 117 pozitifliği, postoperatif analjezik kullanım süresi, intraoperatif kan kaybı açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda açık grupta 21, laparoskopik grupta 13 hastamız mevcuttu. Medyan yaş ortalamamız 61.1'di. Açık grupta medyan tümör boyutu 5,7 cm, laparoskopik grupta 4,4 cm idi. Aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Postoperatif hastanede kalış süresi, postoperatif analjezi ihtiyacı, intraoperatif kan kaybı, oral beslenmeye geçiş süresi laparoskopik grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. Patoloji özelliklerin cerrahi tipini etkilemediği gösterildi. Cerrahi sınırlar incelendiğinde açık grupta 20 hastada , laparoskopik grupta ise 12 hastada cerrahi sınırlar salim olarak değerlendirildi. Laparoskopik grupta , operasyon sonrası herhangi bir kanama, kaçak gibi komplikasyonlara rastlamadık.

**Sonuç:** Mide yerleşimli GİSTlerde, düşük morbidite oranları, yüksek hasta konforu ile laparoskopik cerrahi güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar kelimeler:** Gastrointestinal stromal tümör (GIST), Laparoskopik cerrahi, Mide

## **SUMMARY**

**Introduction:** Gastrointestinal stromal tumors (GIST), originating from interstitial Cajal cells, are known as the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Despite the advancing drug technology, surgical intervention is still the first step of the treatment.

**Objectives:** The primary objective of this study was to show that laparoscopic surgery in experienced hands can be performed safely without compromising oncologic principles and tumour size.

**Methods:** In our study, we retrospectively evaluated 34 patients undergoing surgery in Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital General Surgery Department between 2007 and 2015. Patients' age, tumor location, tumor size, surgical technique, length of hospitalization period after surgery, positivity of Ki67 CD34 CD 117 were defined as the prognostic parameters and the patients were evaluated with these parameters.

**Results:** In our study, there were 21 patients in open surgery group and 13 patients in laparoscopic surgery group. Median age was 61,1. Median tumor size was 5,7 cm in open surgery group and 4,4 cm in laparoscopic surgery group. There was no statistically significant difference between them. Postoperative hospital stay, postoperative analgesia need, intraoperative blood loss, oral feeding transition period were found statistically lower in the laparoscopic group. The pathologic features have been shown to not affect the type of surgery. When surgical margins are analyzed, 20 patients in the open group and 12 patients in the laparoscopic group were evaluated with intact surgical borders. Any of the complications such as postoperative bleeding or leak did not occur in the laparoscopic group.

**Conclusion:** Laparoscopic surgery is a safe and effective treatment with low morbidity rates and high patient comfort in gastric localized GISTs.

**Key words:** Gastrointestinal Stromal Tumors, Laparoscopic Surgery, Stomach

## 8. KAYNAKLAR

1. 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: 51–58.
2. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management, *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-712.
3. 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: 1259-1269.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors— definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows arch* 2001; 438: 1–12.
5. Miettinen M, Monihan J, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. 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: 1109-1118.
6. Reith JD, Goldblum J, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: An analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13: 577–585.
7. Kumar K, Rowsell C, Law C, Ko YJ . Coexistence of gastrointestinal stromal tumour and kolorectal adenocarcinoma: Two case reports. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 50-54.
8. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol* 2011; 104: 865–873.
9. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain of function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors . *Science* 1998; 279: 577-580.
10. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-170.
11. Williams DE, Eisenman J, Baird A, Rauch C, Ness KV, March KJ, et al. Identification of a ligand for the c-kit proto oncogene. *Cell* 1990; 63: 167-174.

12. Patel S, Navigating risk stratification systems for the management of patients with GIST. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1698–1704.
13. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: Update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 1-41.
14. Appelman HD. Mesenchymal tumors of the gut: histological perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference. *Monogr Pathol* 1990; 31: 220–246.
15. Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor: ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 309–316.
16. Mazur M, Clark HB. Gastric stromal tumors, reappraisal of histopatogenesis..*Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–510.
17. Herrera GA, De Moraes HP, Grizzle WE, Han SG, Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 275-284.
18. Mikhael A, Bacchi C, Zarbo R, Ma CK, Gown AM. CD34-expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 89-93.
19. Lecoin L, Gabella G, Le Douarin N. Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel. *Development* 1996; 122: 725-33.
20. Komuro T, Seki k, Horiguchi K. Ultrasuctural characteziation of the interstitial cells of Cajal. *Arc Histol Cytol* 1999; 62: 295-316.
21. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, De Laet MH, Vanerhaeghen JJ, Schiffmann SN. CD34 immunoreactivitiy and interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res* 2000; 302: 145–153.
22. Miettinen M, Virolainen M, Maarit SR. Gastrointestinal stromal tumors—value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207–216.
23. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs of different locations and their differential diagnosis. *Mod Pathol* 2000; 13: 1134-1142.

24. Dow N, Giblen G, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 111–119.
25. Duensing A, Joseph NE, Medeiros F, Smith F, Hornick JL, Heinrich MC. Protein kinase C theta(PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinalstromal tumors (GISTs). *Cancer Res* 2004; 64: 5127–5131.
26. Peterson MR, Piao Z, Weidner N, Yi ES. Strong PDGFRA positivity is seen in GISTs but not in other intra-abdominal mesenchymal tumors: immunohistochemical and mutational analyses. *App Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14: 390–396.
27. West RB, Corless CL, Chien X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004; 165: 107–113.
28. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvellaere AV, Peoc'h M, Istier L, et al. Incidence of Sarcoma Histotypes and Molecular Subtypes in a Prospective Epidemiological Study with Central Pathology Review and Molecular Testing. *Plos One* 2011; 6: 220-224.
29. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Bumming P, Dimitrijevic S, Miret M, Dortok A, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST): a population based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 157-161.
30. Conolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 1178-1186.
31. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinalstromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-168.
32. Halina C-L, Beata K-S, Maria S. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 216-221.
33. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25: 21–26.

34. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 15–34.
35. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154–170.
36. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 1-41.
37. Kim HC, Lee JM, Kim SH, Kim KW, Lee M, Kim YJ, et al. Primary gastrointestinal stromal tumors in the omentum and mesentery: CT findings and pathologic correlation. *Am J Rentgenol* 2004; 182: 1463-1467.
38. Głuszek S, Karcz W, Matykiewicz J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Pol.* 2004; 11: 17-21.
39. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Burgess MA, Macapinlac HA, Patel SR, et al. Correlation of computerized tomography (CT) and proton emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753-1759.
40. Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002; 38: 60–65.
41. Casali P, Blay J. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: 98-102.
42. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, et al; GIST Guideline Subcommittee. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 416-430.
43. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130: 2217-2228.
44. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. 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.



45. ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 49-55.
46. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 363-371.
47. Von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, Casper ES, Conrad EU, Delaney TF, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2:2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 951-960.
48. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244: 176-184.
49. Blay JY, Le Cesne A, Cassier PA, Ray-Coquard IL. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a rare entity, a tumor model for personalized therapy, and yet ten different molecular subtypes. *Discov Med* 2012; 13: 357-367.
50. Kong SH, Yang HK. Surgical Treatment of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor *J Gastric Cancer* 2013; 13: 3-18.
51. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265-274.
52. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2018-2027.
53. Lukaszczyk JJ, Preletz RJ. Laparoscopic resection of benign stromal tumors of the stomach. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2: 331-334.
54. Yahchouchy-Chouillard E, Etienne JC, Fagniez PL, Adam R, Fingerhut A. A new "no-touch" technique for the laparoscopic treatment of gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2002; 16: 962-964.
55. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery* 2006; 139: 484-492.
56. Nishimura J, Nakajima K, Omori T, Takahashi T, Nishitani A, Ito T, et al. Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc* 2007; 21: 875-878.

57. Karakousis GC, Singer S, Zheng J, Gonen M, Coit D, DeMatteo RP, et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1599-1605.
58. De Vogelaere K, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc* 2013; 27: 1546-1554.
59. De Vogelaere K, Van Loo I, Peters O, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors(GIST) is safe and effective, irrespective of tumor size *Surg Endosc* 2012; 26: 2339–2345.
60. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
61. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097- 1104.
62. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265-1272.
63. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-4349.
64. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
65. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY. Progression free survival in gastrointestinal Stromal tumours with high dose imatinib: randomise trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-1134.

66. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757.
67. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
68. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–949.
69. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* 2003; 63: 513-524.
70. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–3147.
71. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
72. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor- Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comp Canc Netw* 2007; 5: 1-29.
73. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-2331.
74. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Eur J Cancer* 2002; 38: 52-59.

75. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumour model. *Current Oncology Reports* 2005; 7: 307-311.
76. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *Clin Oncol* 2007; 25: 1760-1764.
77. Jager PL, Gietema JA, Van der Graaf WT. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 433-438.
78. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
79. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-1478.
80. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705–712.