

Nadir Görülen Bir Masif Gastrointestinal Kanama Nedeni: Duodenum 2. Kıta Gastrointestinal Stromal Tümörü

12

Marlen SÜLEYMAN¹

GİRİŞ

Akut üst gastrointestinal sistem kanaması (AÜGK) sıklığı 61-160 / 100000 arasında değişen ve acil müdahale gerektiren bir durumdur ve günümüzde mortalitesi %3.5-10 arasında değişmektedir (1-6). AÜGK'lara neden olan patolojilerin %50'si peptik ülser kanamalarından kaynaklanmaktadır, bunu özofajitler ve erozif hastalıklar takip eder. Sirozlu hastalarda özofagus varis kanamaları %50-60'a kadar çıkabilmektedir (7). Malignite kaynaklı AÜGK oranı tam bilinmese de bazı kaynaklara göre %2-8 arasında değişmektedir (8, 9). Duodenal gastrointestinal stromal tümörler (D-GİST) AÜGK'ya neden olan malignitelerden biridir. D-GİST'ler nadir görülür ve tüm gastrointestinal stromal tümörlerin (GİST) %3-5'ini oluşturur. Primer ince bağırsak tümörleri içinde ise yaklaşık %30 orandadır (10). D-GİST'lerle ilgili araştırmalar yaygın değildir, genellikle küçük seriler veya vaka takdimleri şeklinde bildiriler mevcut. Bu nedenle de D-GİST'e bağlı AÜGK oranı tam bilinmemektedir.

D-GİST'ler küçük boyuttayken genelde asemptomatiktir, tümör büyüdükçe en sık kanama bulgularıyla ile karşımıza çıkmaktadır (11). Takdim ettiğimiz D-GİST olgusu da AÜGK bulgularıyla acil servise başvurmuştur, bu bölümde vaka üzerinden D-GİST ile ilgili genel bilgiler ve tedavi seçenekleri verilecektir.

VAKA

Atmış altı yaşında kadın hasta hipotansiyon, taşikardi, hematemez ve melena şikayetleriyle acil servise getirildi. İlk muayenede arteriyel kan basıncı 90 / 60 mmHg, kalp hızı 130 / dk, solunum sayısı 18 / dk idi. Acil serviste yapılan tam kan sayımı sonucunda hemoglobinin (Hb) 5.8 g/dl olduğu görüldü, biyokimyasal ve koagülasyon parametreleri ise normal sınırlardaydı.

Acil serviste sıvı desteği verildi, 4 ünite eritrosit süspansyonu ve 4 ünite taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Genel durumu düzelen hastaya özofagogastroduodenoskopi uygulandı.

Endoskopik bulgular: Duodenum 2. kıtası lateral duvar yerleşimli, yaklaşık 3-4 cm boyutunda, ülser, yüzeyinde yaygın kanama odakları olan, malignite olasılığı yüksek lezyon saptandı. Duo-

¹ Uzman Doktor. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, ankara.trh@gmail.com

ren geniş çaplı çalışmalardan biri The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) tarafından yapılan ACOSOG Z9000 çalışmasıdır (56). Bu çalışmaya 10 cm'den büyük tümörler, intraperitoneal rüptür veya en fazla 4 adet periton implantı olan hastalar da dahil edilmiştir. Hastalar bir yıl boyunca 400 mg / gün dozunda İmatinib kullanmışlardır. Median takibi 7.7 yıl olan bu çalışmada 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %99, %97 ve % 83 olarak, rekürensiz sağkalım ise %96, %60 ve %40 olarak bildirilmiştir. Sadece cerrahi uygulanan hastalara göre genel sağkalımda %35'lik artış tespit edilmiştir.

Lokal ileri hastalık, büyük tümör, anatomik olarak zor bölgedeki tümörler için neoadjuvan imatinib uyulması; tümörün küçülmesi, komşu organların korunması ve kombine rezeksiyonların azalması ile komplet cerrahi yapabilme olasılığını arttırır, tümör rüptürü ve peritoneal dökülme ihtimalini azaltır. Tümörün küçülmesi özellikle özofagogastrik bileşke, duodenum ve rektum yerleşimli GİST'lerde daha az invaziv, fonksiyon ve organ koruyucu rezeksiyon yapılmasını sağlar. NCCN kılavuzlarında da metastatik ve anrezektabl GİST'lerde İmatinibin ilk basamak ve idame tedavisinde de kullanılması önerilir (57). İmatinibe dirençli vakalarda çok hedefli tirozin kinaz inhibitörleri Sunitinib (58) ve Regorafenib (59) ikinci ve üçüncü basamak tedaviler olarak kullanılmaktadır.

Prognoz: Mide GİST'lerin prognozu diğer lokalizasyondaki tümörlere göre iyidir, hatta 2 cm'den küçük tümörlere takip önerilmektedir (60). Özofagus GİST'lerin 5 yıllık sağ kalımı yaklaşık %60 iken (61), kolorektal GİST'lerin hastalıksız sağkalımı %33-57, genel sağkalımı %46-53 arasında değişmektedir (62). Bu sonuçlar küçük serilerden alınmıştır, sağkalım araştırmaları için daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir. D-GİST'lerin prognozu anatomik yerleşiminden dolayı ince bağırsak GİST'lerine göre farklılık göstermektedir. D-GİST'lerin prognozu ince bağırsak yerleşimli GİST'lere göre iyidir fakat mide GİST'lerine göre kötüdür (39). Yang ve ark. 21 hastalık küçük serisinde cerrahi tedavide LR veya PD yapılmasından

bağımsız olarak tam rezeksiyon sağlandığında 1 yıllık hastalıksız sağkalımı %100, 3 yıllık hastalıksız sağkalımı ise %95,2 olarak bildirilmiştir (41). Zhou ve ark. yaptığı meta-analizde D-GİST'lerin 5 yıllık genel sağkalımı %87 (%60-100), hastalıksız sağkalımı ise %71 olarak bulunmuştur (45).

D-GİST'ler yaygın olmadığı için bu sonuçlar küçük serilerden toplanan verilerin meta-analizinden sağlanmıştır. D-GİST'lerin prognozu açısından daha net sonuçlar elde etmemiz için de çok merkezli geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

D-GİST'ler en sık gastrointestinal kanama bulgularıyla karşımıza çıkar. D-GİST'lerin tedavisi negatif rezeksiyon sınırları ile komplet rezeksiyondur. Duodenal papil veya periampuler bölge tutulumunda pankreatikoduodenektomi yapılmalıdır. Pankreatikoduodenektominin postoperatif komplikasyon oranları yüksek, yatış süresi uzun, daha morbid bir işlem olması nedeniyle teknik olarak mümkün olan olgularda lokal rezeksiyon tercih edilmelidir. Lokal rezeksiyon kolay uygulanabilir bir cerrahi tedavi seçeneğidir, düşük morbidite ve mortalite ile iyi sonuçlar alınabilir. Yeterli cerrahi sınır sağlandığında lokal rezeksiyon onkolojik açıdan da pankreatikoduodenektomiye benzer sonuçlar verir. Rekürens riski tümör boyutu, mitoz oranı ve tümörün lokazasyonuna göre belirlenir. GİST'lerin tedavisinde başarılı sonuçlar almamız için cerrahi tedavi tek başına yetersizdir, hastaya göre risk belirlenip multidisipliner tedavi yaklaşımıyla yüz güldürücü sonuçlar elde etmemiz mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Kurien M, Lobo AJ. Acute upper gastrointestinal bleeding. Clin Med (Lond). 2015;15(5):481-5.
2. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. Gut. 2011;60(10):1327-35.
3. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Pera A, Bianco MA, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. Am J Gastroenterol. 2008;103(7):1639-47; quiz 48.
4. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol. 1995;90(2):206-10.

5. Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1459-66.
6. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):882-8 e1.
7. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2):209-24.
8. Samuel R, Bilal M, Tayyem O, Guturu P. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon*. 2018;64(7):333-43.
9. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(4):643-63.
10. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Györffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):625-41.
11. Johnston FM, Kneuer PJ, Cameron JL, Sanford D, Fisher S, Turley R, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3351-60.
12. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007;369(9574):1731-41.
13. Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:39-46.
14. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2008;98(5):384-92.
15. 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(1):51-8.
16. Miettinen M, Monihan JM, 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. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1999;23(9):1109.
17. Reith JD, Goldblum JR, 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(5):577-85.
18. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors Reappraisal of histogenesis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1983;7(6):507-20.
19. Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal Stromal Tumors—Value of CD34 Antigen in their Identification and Separation from True Leiomyomas and Schwannomas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995;19(2):207-16.
20. 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(5350):577-80.
21. Ward SM, Sanders KM. Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(3):G602-11.
22. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813-25.
23. Hostein I, Faur N, Primois C, Boury F, Denard J, Emile JF, et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(1):141-8.
24. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
25. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(9):1401-8.
26. Zheng S, Chen LR, Wang HJ, Chen SZ. Analysis of mutation and expression of c-kit and PDGFR-alpha gene in gastrointestinal stromal tumor. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(80):2285-90.
27. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv*. 2001;438(1):1-12.
28. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib. *RadioGraphics*. 2006;26(2):481-95.
29. Du H, Ning L, Li S, Lou X, Chen H, Hu F, et al. Diagnosis and Treatment of Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(3):e00156.
30. Ito H, Inoue H, Ryozaawa S, Ikeda H, Odaka N, Eleftheriadis N, et al. Fine-needle aspiration biopsy and endoscopic ultrasound for pretreatment pathological diagnosis of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:139083.
31. Chen CW, Wu CC, Hsiao CW, Fang FC, Lee TY, Che FC, et al. Surgical Management and Clinical Outcome of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Colon and Rectum. *Z Gastroenterol*. 2008;46(08):760-5.
32. 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(5):459-65.
33. Khoo CY, Chai X, Quek R, Teo MCC, Goh BKP. Systematic review of current prognostication systems for primary gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(4):388-94.
34. Huang H-Y, Li C-F, Huang W-W, Hu T-H, Lin C-N, Uen Y-H, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: A subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery*. 2007;141(6):748-56.
35. Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, Souma Y, Hirota S, Sawa Y, et al. An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *International Journal of Clinical Oncology*. 2007;12(5):369-74.
36. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*. 2008;39(10):1411-9.
37. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, Broto JM, Garcia-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1045-52.
38. Zhou B, Zhang M, Wu J, Yan S, Zhou J, Zheng S. Pancreaticoduodenectomy versus local resection in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *World J Surg Oncol*. 2013;11:196.
39. Liu Z, Zheng G, Liu J, Liu S, Xu G, Wang Q, et al. Clinicopathological features, surgical strategy and prognosis of duodenal gastrointestinal stromal tumors: a series of 300 patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1):563.
40. Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass. *Gastroenterology*. 2004;126(1):301-7.
41. Yang WL, Yu JR, Wu YJ, Zhu KK, Ding W, Gao Y, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):606-10.
42. Tien YW, Lee CY, Huang CC, Hu RH, Lee PH. Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):109-14.
43. Lanuke K, Bathe OF, Mack LA. Local excision of duodenal gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol*. 2007;95(3):267-9.

44. Lee SY, Goh BK, Sadot E, Rajeev R, Balachandran VP, Gonen M, et al. Surgical Strategy and Outcomes in Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):202-10.
45. Zhou Y, Wang X, Si X, Wang S, Cai Z. Surgery for duodenal gastrointestinal stromal tumor: A systematic review and meta-analysis of pancreaticoduodenectomy versus local resection. *Asian J Surg*. 2020;43(1):1-8.
46. Tanaka E, Kim M, Lim JS, Choi YY, Saklani A, Noh SH, et al. Usefulness of laparoscopic side-to-side duodenojejunostomy for gastrointestinal stromal tumors located at the duodenojejunal junction. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(2):313-8.
47. Abe N, Hashimoto Y, Takeuchi H, Ohki A, Nagao G, Suzuki Y, et al. Laparoscopy-assisted full-thickness resection of the duodenum for patients with gastrointestinal stromal tumor with ulceration. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 2017;10(4):388-93.
48. Kato M, Nakajima K, Nishida T, Yamasaki M, Nishida T, Tsutsui S, et al. Local resection by combined laparoendoscopic surgery for duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Diagn Ther Endosc*. 2011;2011:645609.
49. Mehta C, Gumaste VV, Leytin A, Walfish A. An unusual cause of upper gastrointestinal bleeding: duodenal GIST. A case report and literature review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011;74(2):347-51.
50. Litow K, Jabbour G, Bahn-Humphrey A, Stoller C, Rhee P, Latifi R, et al. Curative resection of a duodenal gastrointestinal stromal tumor in the setting of von Willebrand's disease. *Journal of Surgical Case Reports*. 2020;2020(4).
51. Boselli C, Cirocchi R, Gemini A, Barberini F, Grassi V, Avenia S, et al. Urgency surgical treatment for duodenal GISTs: analysis of aged patients and review of the literature. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(Suppl 1):1-6.
52. Machado NO, Chopra PJ, Al-Haddabi IH, Al-Qadhi H. Large duodenal gastrointestinal stromal tumor presenting with acute bleeding managed by a whipple resection. A review of surgical options and the prognostic indicators of outcome. *JOP*. 2011;12(2):194-9.
53. Seckin Y, Koyuncu A, Yonem O, Arici DS, Yilmaz A, Aydin C. Duodenal stromal tumor: a rare and overlooked cause of massive gastrointestinal bleeding. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(2):150-1.
54. Cavnar MJ, Seier K, Curtin C, Balachandran VP, Coit DG, Yoon SS, et al. Outcome of 1000 Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Treated by Surgery in the Pre and Post-imatinib Eras. *Ann Surg*. 2019.
55. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartala P, Tuveson D, et al. Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(14):1052-6.
56. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Corless C, Kolesnikova V, von Mehren M, et al. Long-term Results of Adjuvant Imatinib Mesylate in Localized, High-Risk, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) Intergroup Phase 2 Trial. *Annals of Surgery*. 2013;258(3):422-9.
57. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5):536-63.
58. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, Shah MH, Verweij J, Leyvraz S, et al. Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor following Imatinib Failure. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(11):3170-9.
59. Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M, Heinrich MC, Corless CL, Butrynski JE, et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1794-9.
60. Nishida T, Goto O, Raut CP, Yahagi N. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*. 2016;122(20):3110-8.
61. Schizas D, Bagias G, Kanavidis P, Moris D, Spartalis E, Damaskos C, et al. Prognostic factors affecting mortality in patients with esophageal GISTs. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020;25(1):497-507.
62. Guo W, Yang Z, Wei Y, Qin X, Li C, Huang R, et al. Radical excision versus local resection for primary rectal gastrointestinal stromal tumors. Cohort Study. *Int J Surg*. 2020;77:190-7.