

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE
FDG-PET SİNTİGRAFİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sanem ŞENYÜZ MUT

Danışman: Prof Dr. Levent KABASAKAL

İSTANBUL-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı sunarak, mesleki yeterlilik düzeyine ulaşmamı sağlayan başta Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. İlhami Uslu olmak üzere tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Çetin Önsel'e, Sn. Prof. Dr. Haluk Sayman'a, Sn. Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na, Sn. Doç. Dr. Bedii Kanmaz'a, Sn. Doç. Dr. Metin Halaç'a ve Sn. Prof. Dr. Mustafa Demir'e saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisini, fikirlerini ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Sn. Prof. Dr. Levent Kabasakal'a ayrıca saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Derya Farşidfar, Sait Sağer, Selda Yılmaz, Ezgi Başak Erdoğan, Ferahnaz Çınaral, Nurhan Ergül, Serap Nişli, Özge Vural Topuz, Meftune Özhan, Esra Arslan, Burçak Yılmaz Güneş, Anar Aliyev, Özgül Ekmekçioğlu ve Sabire Yılmaz ile; diğer tüm teknisyen arkadaşlarım ve bölüm personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Klinik bilgilere ulaşmamda her türlü kolaylığı sağlayan Sn. Prof. Dr. Nil Molinas Mandel ve Sn. Doç. Dr. Mert Başaran'a, istatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı Dr. Kadir Önem'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini her zaman hissettiğim aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Sanem Şenyüz Mut

İstanbul-2009

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Histoptoloji ve Patogenez	4
2.2. Epidemiyoloji ve Klinik	6
2.3. Tedavi	8
2.4. Prognoz	11
2.5. Görüntüleme	14
2.5.1. Anatomik Görüntüleme	14
2.5.2. FGD-PET	15
3. YÖNTEM VE GEREÇ	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	34
7. OLGU ÖRNEKLERİ	35
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

GİST	Gastrointestinal Stromal Tümör
BT	Bilgisayarlı Tomografi
FDG	Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SMA	Düz kas aktini
PDGFRA	Trombosit türevi büyüme faktör alfa reseptörü
NF 1	Nörofibromatosis Tip 1
FDA	Gıda ve ilaç idaresi
BBA	Büyük büyütme alanı
MR	Manyetik Rezonans
GLUT	Glikoz taşıyıcı protein
SGLT	Sodyum-glikoz taşıyıcı protein
SUD	Standardize uptake değeri
EORTC	Avrupa Kanser Tanı ve Tedavi Organizasyonu
LSO	Lutesyum Oksiortosilikat
HU	Hounsfield Unit

ŞEKİL LİSTESİ**Sayfa no**

Şekil 1: Tümör çapı-Olgu sayısı	21
Şekil 2: Mitotik oran-Olgu sayısı	21
Şekil 3: Risk sınıflandırması-Olgu sayısı	21
Şekil 4: PET negatif ve PET pozitif gruplardaki progresyonsuz sağkalım eğrileri	27

TABLO LİSTESİ**Sayfa no**

Tablo 1: Gastrointestinal Stromal Tümörlerde risk sınıflandırması	12
Tablo 2: Modifiye risk sınıflandırması	13
Tablo 3: Metabolik yanıt kriterleri (EORTC)	17
Tablo 4: Histopatolojik ve klinik bulguların primer tümör lokalizasyonuna göre değerlendirilmesi	20
Tablo 5: FDG-PET pozitif hastaların artmış FDG tutulum bölgeleri ve SUDmaks değerleri	23
Tablo 6: Hastaların histopatolojik bulguları	24
Tablo 7: FDG-PET sintigrafisinin şüpheli radyolojik bulgular nedeniyle yapıldığı hasta grubunda PET bulguları ile klinik bulguların karşılaştırılması	25
Tablo 8: Stabil ve Progrese hastalık gruplarında klinik ve histopatolojik bulgular ile; tedaviye yanıt FDG-PET bulguları	28

ÖZET

Gastrointestinal Stromal Tümörler (GİST), gastrointestinal kanalın en sık görülen mezekimal tümörleridir. Son yıllarda tirozin kinaz reseptör inhibitörlerinin kullanımıyla opere edilemeyen, rezidiv tümörü olan ya da metastatik vakalarda yeni bir tedavi seçeneği oluşmuştur. FDG-PET sintigrafisi gastrointestinal stromal tümörlerde özellikle tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli klinik katkılar sağlamaktadır.

Anabilim Dalımızda Ocak 2005-Mart 2009 tarihleri arasında GİST tanısı ile FDG-PET sintigrafisi çekimi yapılan 37 hasta 75 tetkik ile çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak hastaların histopatolojik ve PET bulguları ile klinik takipleri incelenerek klinik katkı araştırılmıştır.

Hastaların 21'i erkek, 16'sı kadın; yaş ortalaması $53,4 \pm 12,4$ (28-73) idi. Opere olan hastalarda saptanan primer tümör lokalizasyonu; %27,02 mide, %40,54 ince barsak, %10,81 kolon, %2,71 özefagus ve %10,81 GİS dışı olarak değerlendirilmişti. Ortalama tümör çapı $11,8 \pm 9,7$ (4-58) cm olarak hesaplandı. Birimimizde uygulanan 75 FDG-PET sintigrafisinin %48'i nüks/metastaz araştırması, %40'ı tedaviye yanıtı değerlendirme, %12'si evreleme/yeniden evreleme için yönlendirilmişti. PET sintigrafisi bulguları çalışmaların %53,34'sinde negatif olarak yorumlandı. Ortalama klinik takip süresi $31 \pm 15,7$ (5-70) ay olarak hesaplandı. PET negatif olan vakaların %92,5'inde mevcut tedavi protokolüne devam edilirken, %7,5'inde tedavi kesildi. PET pozitif olan vakaların %68,57'sinde tedavi protokol değişikliği, %22,86'sında cerrahi girişim uygulanırken, %8,57'sinde mevcut tedavi protokolüne devam edildi. Tedaviye yanıtı değerlendirme için uygulanan PET sintigrafisinde negatif sonuç alınan hastaların %92,86'sının klinik takiplerinde stabil hastalık, pozitif sonuç alınan hastaların %90,91'inde progrese hastalık ya da hastalığa bağlı ölüm izlendi.

FDG-PET sintigrafisi özellikle tirozin kinaz inhibitör tedavisi almakta olan gastrointestinal stromal tümör vakalarında; erken dönemde tedaviye yanıtı değerlendirmede, dirençli hastaların seçiminde ve hasta takibinde oldukça değerli bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmadaki bulgular; tedavi sonrası FDG-PET sintigrafisinde artmış metabolik aktivite bulgusunun prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: GİST, PET, Prognoz

ABSTRACT

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. Imatinib mesylate, a tyrosine kinase inhibitor, has been shown to be highly effective in the treatment of advanced GIST. FDG-PET/CT scan can be used as a valuable diagnostic tool in evaluating therapeutic response. It provides metabolic information demonstrating responses earlier than other available anatomic imaging modalities.

A total of 37 patients (21 males / 16 females; age range: 28 - 73; mean 53.4 ± 12.4 years) with 75 scans were enrolled to this study. All patients had histopathologically confirmed GIST and were referred to our department for FDG-PET/CT scanning. Clinical follow-up data, histopathological results and FDG-PET/CT findings of these patients were retrospectively reviewed.

Anatomic site of the primary tumor was stomach in 27.02%, small bowel in 40.54%, colon in 10.81%, esophagus in 2.71% and in out of GIS in 10.81% of cases. Mean tumor size was 11.8 ± 9.7 cm (range: 4 - 58). Among 75 FDG-PET scans which were referred to our department, 48% was performed to detect recurrence/metastasis, 40% was performed to evaluate therapeutic response and staging/re-staging was the purpose in 12%. FDG-PET/CT scanning yielded negative results in 53.34% of the cases. The median follow-up time was 31 ± 15.7 (range: 5-70). Considering scan negative patients, existing treatment protocol was continued in 92.5% and stopped in 7.5%. Based on positive results of FDG-PET/CT scanning, treatment protocol was changed in 68.57%, treatment protocol was continued in 8.57% and 22.86% were referred for surgical resection. Disease remained stable in 92.86% of those patients who remained FDG negative after definitive treatment. Progressive disease or death observed in 90.91% of those patients who were FDG positive after treatment.

FDG-PET/CT scan is a valuable tool in patients with gastrointestinal stromal tumor especially for evaluating therapeutic response. It accurately separates responders from non-responders in the early phase and also it gives very important prognostic information.

Key words: GIST, PET, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin motilitesini regüle eden Kaja hücrelerinden ve onların prekürsörlerinden köken alan mezenkimal tümörlerdir (1). GİST, gastrointestinal sistemin en sık mezenkimal tümörü olup tüm gastrointestinal tümörlerin %1-3'ünü oluşturur (2). Bu mezenkimal tümörler immunohistokimyasal gelişmeler ile 1983 yılında Mazur ve Clark tarafından "stromal tümör" olarak adlandırılmış ve sarkomlar arasındaki sınıflandırmadan çıkarılmıştır (3).

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinden köken alabileceği gibi en sık mide (%40-70) ve ince barsak (%20-50) lokalizasyonunda izlenir. Kolon-rektum (%5) ve özefagusta (<%5) daha az sıklıkta görülür. Vakaların yaklaşık %6'sında multipl intraperitoneal yayılım nedeniyle primer tümör lokalizasyonunu belirlemek mümkün olmamaktadır (4). GİST'ler sıklıkla ileri yaşta görülmekte olup kadın ve erkeklerde eşit oranda görülürler. Hastalar en sık karın ağrısı (%20-50), gastrointestinal kanama (%50), subileus-ileus (%10-30), anemi, kilo kaybı ve karında kitle gibi semptomlarla başvurmakla birlikte vakaların %10-30'u asemptomatik olup rastlantısal olarak tanı alırlar (5).

Gastrointestinal stromal tümörlerin histopatolojik tanısında immunohistokimya önemli rol oynar. İmmunohistokimyasal olarak vakaların büyük kısmında CD117 (c-kit) ve %60-70'inde CD34 pozitifdir. Düz kas aktini (SMA) %20-40 oranında pozitif olarak izlenirken, S100 ve Desmin GİST'lerde negatiftir. Histolojik olarak içsi, epitelooid ve mikst hücre tipleri izlenir (2).

Gastrointestinal stromal tümörlerin patogenezi liganddan bağımsız c-kit reseptör aktivasyonu ve c-kit otofosforilasyonuna sebep olan c-kit

protoonkogenindeki mutasyonlar oluşturur. C-kit reseptör aktivasyonu ile hücre büyümesi uyarılır ve/veya apoptozis inhibisyonu gerçekleşir (1).

Gastrointestinal stromal tümörler radyoterapiye dirençli olup geleneksel kemoterapiye yanıt vermezler. Tirozin kinaz reseptör inhibitörü olan imatinib mesilat ile 2000 yılından itibaren klinik çalışmalara başlanmış ve o tarihe kadar tek tedavi seçeneğinin cerrahi olduğu bu tümörler için yeni bir dönem başlamıştır. İmatinibin 2002 yılında kullanım onayı almasından sonra sağkalım sürelerinde dramatik değişimler olmuştur (6). Metastatik ve inoperabl vakalarda tedavi seçeneğinin oluşması, tedaviye yanıtı değerlendirmeyi önemli hale getirmiştir. Bu durum, diğer bir hedefe yönelik tedavi ajanı olan Sunitinib'in imatinib direnci gelişen ya da bu ilacı tolere edemeyen hastalarda kullanım onayı alması sonrasında daha da önem kazanmıştır (7).

Tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla BT kullanılır ancak BT'nin katkısını sınırlayan durumlar olabilmektedir. Solid tümörler için tedaviye yanıt kriteri olan tümör boyutunda %30'dan fazla küçülme GİST için geçerli değildir. Tedaviye klinik yanıt olduğu halde tümör boyutu değişmeyebilir, artabilir, hatta yeni lezyonlar izlenebilir. Doğru değerlendirme için BT imajlarındaki tümör dansitesindeki değişimin izlenmesi fayda sağlayabilir (8,9). Moleküler bir görüntüleme yöntemi olan FDG-PET sintigrafisi tedaviye yanıtı tümör boyut ya da morfolojisinde herhangi bir değişim olmadan önce belirleyebilir (10). Bu durum özellikle tedaviye yanıtı değerlendirmede ve direnç gelişecek hastaların erkenden belirlenmesinde FDG-PET sintigrafisini çok önemli bir noktaya getirmektedir. FDG-PET sintigrafisi radyolojik olarak net karar verilemeyen nüks şüpheli vakalarda ve evrelemede de yüksek doğrulukla kullanılmaktadır (11).

Bu çalışmaya histopatolojik olarak GİST tanısı konmuş ve birimimize tedaviye yanıtı değerlendirme, nüks/metastaz araştırması ve evreleme endikasyonları ile FDG-PET sintigrafisi tetkiki için yönlendirilmiş olan 37 hasta 75 tetkik ile dahil edildi. Hastaların histopatolojik bulguları ve klinik takipleri incelenerek FDG-PET sintigrafisinin gastrointestinal stromal tümörlerdeki klinik katkısı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal kanalın en sık görülen mezenkimal tümörü olmakla birlikte tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur (4).

2.1. Histopatoloji ve Patogenez

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistemin peristaltizmini sağlayan Kaji hücrelerinden köken aldığı düşünülen mezenkimal tümörlerdir (1,2). İmmünohistokimyasal işlemlerin ve elektron mikroskopunun gelişimiyle önceleri düz kas tümörleri içinde sınıflandırılan GİST, 1983 yılında Mazur ve Clark tarafından 'stromal tümör' olarak adlandırılmıştır (3).

Kaji hücreleri gastrointestinal sistem miyenterik pleksusu içinde yer alır. Kaji hücrelerinin özelleşmiş bir tür kas hücresi olduğu, miyojenik kontraktileti başlattığı ve tipik düz kas hücrelerini çalıştırdığı düşünülür. Kaji hücreleri intestinal motileti regüle eden, otonom sinir sistemi ile ilişkili gastrointestinal sistemin pace maker hücreleridir. Yapılan deneylerde, KİT proteini defektif farelerde intestinal motilete bozukluğu ve parolitik ileustan ölüm gözlenince fonksiyonel önemi artmıştır (2). Kaji hücreleri ve GİST benzer immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özellikler taşıdığından GİST'in histogenetik olarak Kaji hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir (2,4). Mezenter ve omentumda Kaji hücresi bulunmaz, ancak bu bölgelerden kaynaklanan GİST vakalarının bulunuşu bu tümörlerin multipotent mezenkimal kök hücrelerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (12).

Kaji hücreleri GİST'lere benzer şekilde CD117 (c-KİT), CD34 ve vimentin pozitifken, desmin ve S100 negatiftir (12). CD117 vakaların hemen hemen tamamında pozitifdir. Hematopoetik hücreler ve vasküler endotel hücrelerinde bulunan, mezenkimal kökenli birçok tümörde pozitif olarak izlenen CD34 antijeni ise GİST vakalarının %60-70'inde pozitif olarak izlenir. Gastrointestinal sistem düz

kaslarında pozitif olan SMA (düz kas aktini) GİST vakalarının %20-40'ında pozitif olarak izlenebilir. Histopatolojik değerlendirmede kullanılan diğer bir parametre olan Ki-67; proliferasyon markerı olarak kullanılan, hücre siklusunda prolifere olan hücreleri belirleyen antikordur. Proliferatif fazın değişik aşamalarında ortaya çıkan nükleer antijenleri tespit eder. Proliferasyon indeksi bu antijenlerin sayılmasıyla ortaya koyulur (2).

Tümör boyutu 1-2cm'den 20cm'e dek ulaşabilir. Primer tümör submukoza, muskularis propria ya da seroza yerleşimli olup, sıklıkla düzgün sınırlı ve kapsülsüzdür. Büyük tümörlerde kistik dejenerasyon, nekroz ve fokal hemoraji izlenebilir. Histolojik olarak GİST'lerde içsi (%70), epiteloid (%20) ve mikst hücre tipleri gözlenir (1).

1990'larda hematopoetik kök hücrelerde, mast hücrelerinde, germ hücrelerinde, melanositlerde ve intertisyel Kaji hücrelerinde KİT gen ekspresyonu saptanmıştır (3). KİT; 4. kromozomun uzun kolunda yer alan c-kit protoonkogenin ürünü olan transmembran tirozin kinaz reseptör proteinidir (2). Ekstrasellüler alanda ligand bağlayıcı kısım, intrasellüler alanda kinaz aktivitesine sahip kısım bulunur. Ekstrasellüler bölüme kök hücre faktörü (SCF) bağlanır. Bu faktörün bağlanmasıyla intrasellüler alandaki tirozin kinaz aktivasyonu gerçekleşir ve fosforilasyon başlar. Kinaz aktivasyonu ile proliferasyon, apoptozis ve diferansiasyon regülasyonu sağlanır (1). Ligandan bağımsız c-kit reseptör aktivasyonu ve c-kit otofosforilasyonuna sebep olan c-kit protoonkogenindeki mutasyonlar GİST patogeneğinde yer alır. C-kit reseptör aktivasyonu ile hücre büyümesi uyarılır ve/veya apoptozis inhibisyonu gerçekleşir.(1,7) GİST vakalarının birçoğunda KİT exon 11 mutasyonu, yaklaşık %5-8'inde exon 9 mutasyonu ve daha az sıklıkla exon 13 ve 17 mutasyonu izlenir (13). KİT'in anormal kinaz aktivasyonu mast hücreli lösemi, küçük hücreli akciğer ca, akut miyeloid lösemi, nöroblastom, melanom, over ca ve meme ca patogeneğinde de tanımlanmaktadır (2).

Gastrointestinal stromal tümörlerin %5-10'unda PDGFRA (platelet derived growth factor reseptor alpha) mutasyonları izlenir. PDGFRA, KİT ile benzer yoldan etki gösteren bir kinazdır. Bu mutasyonlar daha çok CD117 negatif olanlarda, epiteloid tipte, mide lokalizasyonlu tümörlerde ve sıklıkla exon 18 lokalizasyonunda

izlenir (14,15). CD117 negatif olan vakalarda kesin tanı için KİT ve PDGFRA mutasyonlarının bakılması önerilmektedir (16).

2.2. Epidemiyoloji ve Klinik

Gastrointestinal stromal tümörler spesifik histoimmunokimyasal özellikler gösteren mezenkimal tümörlerdir ve primer gastrointestinal tümörlerin %1-3'ünü, gastrointestinal kanalın tüm sarkomlarının yaklaşık %5'ini oluştururlar (2). GİST'lerin gerçek sınıflandırması 1980'lerde yapıldığından epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Mevcut veriler prevalansı 20-40/1.000.000 olarak belirtmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 15-20/1.000.000 yeni vaka bildirilmektedir (2). Ondört ülkeyi içeren bir araştırmada insidans 4-5/1.000.000 olarak bildirilmiştir (4). Miettinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insidans 10-20/1.000.000 olarak belirlenmiştir (17).

Erkek ve kadınlarda yaklaşık oranda görülür (2,12). Erkeklerde daha sık olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (17). Genellikle tanı yaşı 50'nin üzerinde olup maksimum insidans 5 ve 6. dekadlardır. Ortalama tanı yaşı 55-63 olarak bildirilmektedir. Vakaların %20'si 40 yaşın altındadır ve 20 yaşın altında vaka sayısı oldukça azdır (2,12,18).

Vakaların %80'ninden fazlası gastrointestinal kanal yerleşimlidir (4). Özefagustan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinden kaynaklanabilir (2). GİST, %10 oranında retroperitoneal alanda ve minör pelviste izlenir. En sık lokalizasyonu mide olup, %40-70 oranında bildirilmektedir. Mide tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur ve sıklıkla fundus yerleşimlidir. İnce barsakta (sıklıkla jejunum) %20-50, kolon-rektumda %5 ve özefagusta %5'den daha az oranda izlenir. Vakaların yaklaşık %6'sında multipl intraperitoneal yayılım nedeniyle primer tümör lokalizasyonunu belirlemek mümkün olmamaktadır (4).

Vakaların %10-30'u asemptomatik olup endoskopi ve diğer radyolojik işlemler sırasında rastlantısal olarak saptanır. Kolon-rektum ve özefagus endoskopik işlemlerin daha sık yapıldığı bölgeler olduğundan rastlantısal vakalar daha çok bu lokalizasyonlarda ve küçük boyutlarda izlenir (19). İnce barsak yerleşimli tümörler diğer sebepler nedeniyle yapılan cerrahi girişimler sırasında rastlantısal olarak

saptanabilir (20). Septomatik vakalarda karın ağrısı (%20-50), subileus-ileus (%10-30), uzamış gastrointestinal kanama (%50), nedeni açıklanamayan anemi, kilo kaybı ve kusma izlenebilir (5). Özefagusun mezenkimal tümörlerinin çok büyük kısmını leiomyomlar oluşturur, GIST nadirdir (19). Özefagus yerleşimli GIST sıklıkla küçük boyutlu ve asemptomatik olup, büyük boyutlu lezyonlar disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı, hematemez, kilo kaybı ya da direkt grafide saptanan mediastinal genişleme ile kendini gösterir (21). Mide lokalizasyonlu tümörler epigastrik ağrı, anoreksiya, bulantı ve kusma gibi semptomlar verebilirken, ince barsak yerleşimli tümörler sıklıkla karın ağrısı ile presente olur. Kolon yerleşimli tümörlerde barsak alışkanlıklarında değişiklikler ve karın ağrısı görülebilir. (4) Omentum ve mesenter yerleşimli primer GIST genellikle büyük boyutlu, lobule, iyi sınırlı ve mide ya da ince barsak duvarından tümüyle ayırmak mümkün olmadığından total rezeksiyonun gerçekleştirilemediği tümörlerdir (22). Lokalizasyondan bağımsız olarak ileus ve perforasyon gibi sebeplerden dolayı oluşan akut batın ya da nadiren insülin benzeri büyüme faktörü II üretimine bağlı olarak gelişen paraneoplastik sendrom başvuru nedeni olabilir (23).

GIST sıklıkla ekspansif davranışta olup çevre organlara invazyon çok az vakada rapor edilmiştir (24). Metastazlar sıklıkla hematojen yolla olur ve karaciğerde izlenir. Regional lenf nodlarının tutulumu nadirdir. Nodal metastaz ileri yaş GIST serilerinde %1-4 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle cerrahi rezeksiyon sırasında lenfadenektomi gerekli değildir (25). Karaciğer metastazları sıklıkla multipl, büyük çaplı ve her iki lob yerleşimlidir. Metastazın ikinci sıklıkla izlendiği bölge peritondur. Karaciğer metastazı olmadan da periton tutulumu görülebilir (4). Nadiren kemik, yumuşak doku, deri ve çok ender olarak akciğer metastazı izlenir. Metastazlar tanıdan 10-15 yıl sonra bile gerçekleşebileceğinden stabil hastalıkta bile uzun süreli takip gereklidir (5,16,26).

Pediyatrik vakalar (çok sınırlı sayıda) kızlarda daha sık ve multifokal gastrik yerleşim eğilimlidir. Lenf nodu metastazı ve gastrik nüks erişkinlerden daha sık olarak izlenir. Nüks oranı daha yüksek olmakla birlikte imatinib tedavisi öncesi dönemde bile prognoz erişkine oranla daha iyidir (27).

GİST vakalarının %5'inden azı sendromlar ile birliktedir. Bu vakalar c-kit protoonkogen mutasyonu ile presente olur. Familyal GİST sendromu, nörofibromatosis tip I (NF-I) ve Carney triadında GİST izlenebilir. Familyal vakalar sıklıkla orta yaş öncesi görülür. Ense, boyun, el, perioral ve perianal hiperpigmentasyon bu vakalara eşlik edebilir. Carney triadı genç bayanlarda görülen multifokal mide yerleşimli GİST, ekstraadrenal paraganglioma ve pulmoner kordoma ile karakterize genetik bir sendromdur. NF-I vakalarında multifokal ince barsak yerleşimli GİST ve Kaval hücre hiperplazisi izlenir (4, 5,12). NF-I ile birlikte görülen multipl GİST vakaları morfolojik ve histokimyasal özellikler açısından sporadik GİST ile benzer özellikler gösterir (28).

2.3. Tedavi

Opere edilebilir tüm vakalarda primer tedaviyi cerrahi oluşturur. Primer tümörün bütünüyle çıkarılabildiği vakalardaki sürvi, çıkarılamayanlara göre anlamlı oranda uzun olduğundan, tam rezeksiyon cerrahinin öncelikli amacıdır. Adenokarsinomların aksine GİST'lerde çok nadiren lenf nodu tutulumu izlendiğinden cerrahi sırasında lenfadenektomiye gerek duyulmaz (25,29). genellikle infiltratif özellikte olmadığından cerrahi girişim genellikle geniş rezeksiyon gerektirmez ve cerrahi sınır negatifliği yüksek oranda sağlanır. Cerrahi sınır pozitifliğinde yeniden eksplorasyon uygulanır. Mide yerleşimli tümörlerde wedge rezeksiyon, ince barsak ve kolon yerleşimli tümörlerde segmental rezeksiyon ve primer anastomoz uygulanır. Laparoskopik girişimler küçük lezyonlar için uygulanabilir olmakla birlikte GİST kolay rüptüre olabilen bir tümör olduğundan intraoperatif rüptür riski artar. İntraoperatif rüptür ise nüks riskini artırır. Lokalize hastalıkların yaklaşık %85'inde tam rezeksiyon mümkün olmaktadır. Bu grup hastaların yaklaşık %50'sinde nüks izlenir ve ortalama nüks zamanı 19-25 aydır. Nüks olgularında lezyonlar sıklıkla multifokal olarak izlendiğinden cerrahi girişim her vakada mümkün olmamaktadır (30). Fokal progresse hastalıkta cerrahi girişim fayda sağlayabilir (31).

Metastazlar sıklıkla karaciğerde ve intraperitoneal kavitede izlenir. Karaciğer metastazları genellikle multipl ve bilobar olarak gelişir. İmatinib tedavisi öncesindeki dönemde metastazektominin sağkalımı uzattığını gösteren yayınlar mevcuttur. Karaciğer metastazları için palyatif tedavi olarak hepatik arter kemoembolizasyonu

tedavi seçenekleri arasında yer almıştır (29). İmatinib mesilat öncesi dönemde yani; metastatik ya da nüks vakalarındaki tedaviyi cerrahi, sistemik kemoterapi ve radyoterapinin oluşturduğu dönemde rezeksiyon sonrası nüks oranı %100, ortalama progresyon zamanı 4 ay ve rezeksiyon sonrası ortalama survi 15 ay olarak bildirilmiştir (2).

Radyoterapi, imatinibin tedavide kullanımı öncesinde bir tedavi seçeneği olmuş ancak sınırlı oranda katkı sağlamıştır. GİST radyorezistan olduğundan, çevre dokulara zarar vermeden tümör dokusuna etkin dozu uygulamak mümkün olmamaktadır. GİST kemoterapiye iyi yanıt vermezler. GİST'lerin sarkomlar arasında sınıflandırıldıkları dönemde gastrointestinal kaynaklı sarkomların, diğer organ kaynaklı olanlar kadar doxorubicin tedavisine yanıt vermedikleri, denenen tüm tedavi rejimlerine rağmen cevap oranının %10'u geçmediği izlenmiştir (2,29).

1999 yılından itibaren kanser tedavisinde sinyal ileti inhibisyonu gibi hedefe yönelik tedaviler uygulanmaya başlamıştır. İmatinib mesilat (STI-571) ilk olarak miyeloid lösemide kullanılan bir ajandır. Bu hastalarda Abl –kinaz aktivitesini durdurarak etki göstermektedir. Bu hastalığın tedavisi sırasında imatinib mesilat'ın, tirozin kinaz aktivitesine sahip diğer transmembran reseptörlerini de inhibe ettiği fark edilmiştir. GİST'lerin moleküler yapısının anlaşılması ve c-kit mutasyonun belirlenmesiyle imatinib mesilat GİST tedavisinde denenmiştir (3).

Gastrointestinal stromal tümörler yüksek oranda tirozin kinaz reseptörleri ile ilişkili KİT (%75-80) ve PDGFRA (%5-10) mutasyonlar içerirler. İmatinib mesilat, GİST'lerin kritik patogenik mekanizmalarını oluşturan aktive olmuş KİT ve PDGFRA proteinleri üzerine etkili, tirozin kinaz inhibisyonu ile etki gösteren spesifik bir ajandır. İmatinib mesilat ayrıca ABL, BCR-ABL, PDGFRB ve ARG aktiviteleri üzerine de etkilidir. ATP'yi taklit ederek kinazlar üzerindeki ATP bağlayan kısma bağlanır ve inhibisyonu gerçekleştirir. Metastatik ve opere edilemeyen vakalarda tedavinin esasını oluşturur (7). İmatinib mesilatın GİST'lerde kullanımı ile ilgili ilk çalışma 2001'de sonuçlanmış olup günümüze dek birçok veri elde edilmiştir. 2002 yılında FDA'dan metastatik veya inoperabl vakalarda kullanım onayı alınmasıyla GİST'lerin yönetiminde yeni bir dönem başlamıştır (6). GİST vakalarının yaklaşık %80'ni tirozin kinaz reseptör inhibisyonu tedavisinden fayda görür (7,32). İmatinib mesilat'ın

tedavide kullanıma başlamasıyla ortalama yaşam süresi 18 aydan 60 aya yükselmiştir (33). Tedavi dozu günlük 400/600/800 mg olarak uygulanabilir ancak farklı dozları sağkalımı etkilemediğini gösteren yayınlar mevcuttur. Toksisite profili geleneksel kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığında düşüktür (7). Genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olup, en sık yan etkiler ödem, anemi, kusma, nötropeni ve rash'tir (29). Tedaviye yanıt ortalama 4 ayda alınır. Tedaviye başladıktan 2-3 ay sonra progresyon izlenmemesi tedaviye yanıt olarak değerlendirilir (6). İmatinib tedavisi inoperabl vakalar için de yeni bir bakış açısı getirmiştir. İnoperabl vakaların neoadjuvan imatinib mesilat tedavisi ile opere edilebilir duruma gelebildiğini gösteren yayınlar mevcuttur (6,34,35). Rezekte edilebilen tüm odakların çıkarıldığı ve preop imatinib tedavisinin eklendiği çalışmalarda 1 yıllık sağkalım %95 ve 1 yıllık progresyonsuz hastalık %80 olarak izlenmiştir (24). Adjuvan imatinib kullanımı ile ilgili yapılan 713 hasta ile yapılan çok merkezli faz III çalışmada, 1 yıl süreli adjuvan tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım oranı placebo grubu ile karşılaştırılmış ve adjuvan tedavinin progresyonsuz sağkalımı anlamlı olarak uzattığı bildirilmiştir ancak henüz tedavi protokolünde yer almamaktadır. (36)

Hedefe yönelik moleküler tedavinin gelişimi ile birlikte tümör genotipi önem kazanmıştır (7). İmatinib tedavisi öncesinde kötü prognoz kriteri olarak bildirilen KİT mutasyonun genetik ayrımın yapılmasıyla farklı prognostik öngörüye sahip olduğu gösterilmiştir (37,38). En sık KİT mutasyonu olarak izlenen exon 11 mutasyonu tedaviye en iyi yanıt veren grubu oluşturur. Exon 9 ya da PDGRFA mutasyonu izlenen vakalarda tedaviye yanıt daha düşüktür (37). Tedaviye yanıtın düşük olduğu bu vakalarda yüksek doz ile tedaviye başlanmasını öneren çalışmalar mevcuttur (39).

İmatinib direnci konusunda hastalar; stabil hastalık sağlanamayanlar ve tedaviye yanıtı 6 ay sonra progresyon gelişen hastalar (sekonder direnç) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Sekonder direnç gelişen hastalarda sonradan gelişen KİT mutasyonu ve daha az sıklıkla PDGFRA mutasyonları etkili olabilir. Bu mutasyonlar imatinibin bağlanma yerini ya da buraya erişimi etkileyebilir. Direnç durumunda, özellikle multifokal hastalıkta alternatif kinaz inhibitörleri kullanılabilir (7). Sunitinib malate (Sutent, Prifzer, New York, USA), imatinibi tolere edemeyen, primer ya da sekonder direnç izlenen vakalarda kullanılan ikinci jenerasyon alternatif tirozin kinaz inhibitörüdür (40,41). KİT üzerine etkisi haricinde vasküler endotelyal büyüme faktör

reseptörünü etkileyerek gerçekleşen anti-angiogenetik etkiye sahiptir (41,42). Faz I/II çalışmaların değerlendirilmesinde KİT exon 9 mutasyonu olan vakalarda, exon 11 mutasyonu olanlara göre daha iyi yanıt izlenmiştir (7,41). Faz III çalışmalarda placebo grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama progresyon zamanı, tedaviye yanıt ve sağkalım açısından anlamlı sonuçlar elde edilmesiyle 2006 yılında FDA onayı almıştır (42).

2.4. Prognoz

Gastrointestinal stromal tümörler ilk sınıflandırıldığı zamanlarda 'benign' ve 'malign' olarak ayrılmaktaydı. Zamanla tüm GİST'lerin malignite potansiyeli taşıdığı görülüp, tümör çapı ve mitotik oran temel alınarak Fletcher ve arkadaşları tarafından 2001 yılında risk sınıflandırılması yapılmış ve bu sınıflandırma yaygın olarak kabul görmüştür (43) (Tablo 1). Primer tümör kitlesi bütünüyle çıkarılmış vakalarda mitoz oranı, boyut ve lokalizasyon risk faktörleridir (44,45). Tümör çapının büyük oluşu cerrahi sonrası rest dokunun kalma riskini artırmaktadır. Bu durum imatinib öncesi dönemde büyük tümör boyutunun kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmesine neden olmuştur (24). Hastalığın evresi, rezeksiyon şekli ve kinaz genotipi de prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (44). Histopatolojik olarak mikst ve epiteloid tip kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (45).

Tablo 1: Gastrointestinal stromal tümörlerle risk sınıflandırması

	TÜMÖR BOYUTU	MİTOTİK ORAN
ÇOK DÜŞÜK RİSK	< 2 cm	< 5/50 BBA
DÜŞÜK RİSK	2-5 cm	< 5/50 BBA
ORTA RİSK	< 5 cm	6-10/50 BBA
	5-10 cm	< 5/50 BBA
YÜKSEK RİSK	> 5 cm	>5/50 BBA
	>10 cm	Herhangi bir mitotik oran
	Herhangi bir boyut	>10/50 BBA

Tümör lokalizasyonuna göre prognostik değerlendirme yapan birçok çalışmada mide yerleşimli tümörlerin, ince barsak yerleşimli tümörlere göre daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (16,44,46). Mide yerleşimli tümörler, ince barsak yerleşimli olanlara göre daha küçük boyutlu olup, daha düşük mitotik aktiviteye

sahiptir. Özefagus ve kolon yerleşimli tümörler daha az sıklıkla izlenmekle birlikte daha kötü prognozludur (19,32). Mide yerleşimli 1765 vakanın incelendiği seride 14,1 yıllık takip sürecinde sağkalım %48, ince barsak yerleşimli 629 hastada ise 15,5 yıllık takipte sağkalım %34 olarak izlenmiştir. Aynı çalışmada mide lokalizasyonlu tümörlerin antruma lokalize olanlarının, fundus yerleşimlilere göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadaki bulgularla Miettinen ve Lasota tarafından Fletcher ve arkadaşlarının hazırladığı risk tablosu modifiye edilmiştir (47)(Tablo 2).

Tablo 2: Modifiye risk sınıflandırması (Miettinen ve Lasota)

TÜMÖR ÖZELLİKLERİ		PROGRESYON RİSKİ	
MİTOTİK ORAN	BOYUT (cm)	MİDE	İNCE BARSAK
<5/50 BBA	≤2	ÇOK DÜŞÜK	ÇOK DÜŞÜK
	>2 ≤5	ÇOK DÜŞÜK	DÜŞÜK
	>5 ≤10	DÜŞÜK	ORTA
	>10	ORTA	YÜKSEK
≥5/50BBA	≤2	ÇOK DÜŞÜK	ORTA
	>2 ≤5	ORTA	YÜKSEK
	>5 ≤10	YÜKSEK	YÜKSEK
	>10	YÜKSEK	YÜKSEK

Prognozu öngörmede yaş faktörünü değerlendiren bir çalışmada hastalar 65 yaş üstü ve altı olmak üzere iki grupta incelenmiş ve ileri yaş grubunun genç gruba göre benzer klinik gidişe sahip olduğu, sağkalım süreleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmediği bildirilmiştir (48).

Tümör genotipinin belirlenmesiyle mutasyonların prognostik önemi değerlendirilmiştir. KİT mutasyonun saptandığı ilk dönemlerdeki çalışmalarda agresif davranış ile KİT mutasyon beraberliği bildirilmiş olup (1,37,38) sonraki çalışmalarda rastlantısal olarak saptanan, küçük boyutlu, klinik olarak benign seyirli tümörlerde de KİT mutasyonu izlenmiştir. İmatinib tedavisinden sonra mutasyonlar prognostik önemleri açısından yeniden değerlendirilmiştir. KİT ve PDGFRA mutasyonları tedaviye yanıt ile yakından ilişkilidir (14). KİT exon 11 mutasyonu tedaviye en iyi yanıt veren grubu oluşturur (32,44,49). KİT exon 9 ve PDGFRA mutasyonu izlenen vakalarda tedaviye yanıt düşüktür (32). PDGFRA exon 18 mutasyonunun tedaviye yanıt vermediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (13).

Yüksek riskli olarak sınıflandırılan grup kendi içerisinde heterojen bir dağılım göstermektedir. Bu grup hastaların klinik gidişini öngörmeye çeşitli kriterler değerlendirilmiş ve p16 ekspresyonunun yüksek risk grubu hastalar için kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (50).

2.5. Görüntüleme

2.5.1 Anatmik Görüntüleme

Gastrointestinal stromal tümörler spesifik olmayan şikayetlerle veya diğer sebepler nedeniyle yapılan BT ya da endoskopik işlemler sırasında saptanır. Gastrointestinal duvar yerleşimli tümörler endoskopik ultrasonografi ile tespit edilebilir (7). BT imajlarında GİST sıklıkla büyük boyutlu, iyi sınırlı, mide ya da ince barsak yerleşimli, ekstraluminal ve nekrotik bir merkezi çevreleyen heterojen karakterde yumuşak doku şeklinde izlenir. Asit beklenen bir bulgu değildir. Ayırıcı tanıya lenfoma ve karsinoid tümörler girebilir. Lenfomalarda sıklıkla çevresel lenf nodları boyutundaki artış primer kitleye eşlik ederken, karsinoidler esas olarak terminal ileum yerleşimli olup büyük boyutlu olanlar lokal infiltrasyon ve viseral obstrüksiyon ile birlikte (49,51). Malign potansiyel ile BT imajlarında izlenen nekroz, hemoraji, kist formasyonu ya da kontrast tutulum paterni arasında bir korelasyon saptanmamıştır (49). Preoperatif değerlendirmede BT ve PET kullanılabilir. MR sadece anorektal bölge gibi lokalizasyonlarda onlarda daha iyi anatomik ayrıntı gerektiği durumlarda faydalı olabilir (7).

Solid tümörlerde tedaviye yanıt olarak değerlendirilen tümör boyutundaki %30'dan fazla küçülme GİST için geçerli değildir. GİST'de tedaviden sonra tümör boyutu sabit kalabilir hatta kistik değişime bağlı olarak büyüyebilir. Tümör tedaviye yanıt olarak genellikle hiposelüler hale gelir (8). Bazı hastalardaki BT görüntülerindeki boyutsal küçülme haftalar hatta yıllar sonra gerçekleşebilir bu nedenle BT imajlarındaki boyutsal değişim yerine dansite değişikliği tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (9). Tedaviye yanıt olarak kistik hale geçen lezyonun

takibinde duvar kalınlığındaki artış yada kistik alan içinde yeni gelişmiş bir nodül progresyonun erken radyolojik belirteci olabilir (52). Erken dönemde tedaviye yanıtı tanımlama, direnç gelişecek hastaların belirlenmesinde ve diğer seçeneklerin değerlendirilmesinde önem kazanmaktadır (9). Karaciğer metastazı mevcut olan vakalarda imatinib mesilat tedavisi sırasında yeni KC lezyonları gelişebilir. BT bulgularına göre progresyon olarak kabul edilmesi gereken bu durum klinik olarak anlamlı olmayabilir. Tedavi öncesi dönemde KC parankimi ile izointense olan lezyonlar başlangıçta fark edilmeyip, tedavi yanıtı olarak hipointense hale geldiğinde seçilebilir. Bu lezyonların yeni lezyon olarak değerlendirilmesi klinik ile uyumsuz durumlar yaratabilir. Bu durum tedaviyi erken dönemde bilirmede ve şüpheli radyolojik bulgular varlığında FDG-PET'i daha önemli hale getirmektedir (9).

2.5.2 FDG-PET

Pozitron emisyon tomografisi ile fonksiyonel görüntüleme malign hastalıkların tanı ve evrelemesinde, tedavi planlamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede giderek artan bir öneme sahip olmaktadır. BT'nin PET ile kombinasyonu ile alınan kombine PET/BT görüntülemesi daha yüksek doğruluk ve özgüllükle kullanımına olanak sağlamıştır (53).

Malign dokuların birçoğu yüksek bir glikoz metabolizmasına sahiptir. Genel olarak malign hücreler enerji ihtiyacı için serbest yağ asitlerini değil glikozu tercih ederler. Hipoksi durumunda anaerop yolu tercih eden malign dokularda glikoz ihtiyacı artar. Metabolik bir görüntüleme yöntemi olan PET'in prensibini, tümör dokusunun çevre dokuya oranla daha yüksek metabolik hıza sahip olması oluşturur (54).

Flor-18 işaretli glikoz analogu olan FDG, PET incelemelerinde en sık kullanılan radyofarmasötiktir. Glikozun 2. hidroksil grubunun yerine flor-18 geçmesiyle 2-flor-2-deoksi-D-glikoz (FDG) oluşur. FDG hücre içine glikoz taşıyıcıları (GLUT) ile alınır. Kandan hücre içine glikoz taşıyan birçok sayıda GLUT tanımlanmıştır. FDG'nin hücre içine alınmasında GLUT-1 önem taşır. GLUT-1 malign dokularda daha fazla üretilir ve serum insülin düzeylerinden etkilenmez. Kan-beyin bariyerinde ve eritrositlerde de glikoz taşınmasında GLUT-1 etkilidir (54).

Normalde hücre içine alınan glikoz hızla karbondioksit ve suya çevrilir. FDG ise hücre içine alındıktan sonra heksokinaz enzimi tarafından FDG-6 fosfata çevrilir ve glikolitik yol bu basamaktan sonra işlemez. FDG-6 fosfatı FDG'ye dönüştürecek olan fosfataz enziminin aktivitesi ise malign dokularda azalmıştır. Substrat olarak kullanılamayan FDG-6-fosfat hücre içinde birikir. Dolaşımdaki FDG glikoz ile birlikte glomerulden serbetçe süzülür. Proksimal tubullerde glikozun geri emiliminden sorumlu sodyum-glikoz taşıyıcıları (SGLT) mevcuttur. FDG bu taşıyıcılar için zayıf bir substrattır ve yaklaşık yarısı geri emilmeden idrarla atılır (54).

PET görüntülemelerinde radyofarmasötik tutulumunun fizyolojik olarak yorumlanmasında görsel değerlendirme ve standardize uptake değeri (SUD) kullanılır. SUD; uptake'i değerlendirmek için kullanılan, enjekte edilen radyofarmasötik dozu ve hasta kilosuna bağımlı semi-kantitatif bir parametredir (55).

$$\text{SUD} = \frac{\text{Seçili alandaki ortalama aktivite}}{\text{Enjekte edilen doz} / \text{vücut ağırlığı}}$$

Tedavi edilmemiş GİST vakaları yüksek glikoz metabolizması gösterir ve bu durum artmış FDG afinitesini beraberinde getirir. Temel olarak FDG-PET GİST'lerdeki tedaviye yanıtı belirlemede ve takipte kullanılmakla birlikte evrelemede de faydalı olabildiği bildirilmektedir. FDG afinitesi göstermeyen GİST vakaları bildirilmiştir ancak bu vakalar küçük bir yüzdeyi temsil etmektedir. Solid tümörler için tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılan boyutta herhangi bir değişim olmadan çok daha önce metabolik yanıtı FDG-PET ile belirlemek mümkün olmaktadır. Tedaviye yanıtı doğrulukla değerlendirebilmek için tedavi öncesi FDG-PET tetkiki önem kazanmaktadır. Avrupa Kanseri Tanı ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından metabolik cevap kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterlerde tedavi öncesi ve sonrasında standardize uptake değerlerindeki (SUD) değişime göre göre tam ya da kısmi yanıt veya progrese hastalık olarak sınıflandırmalar yapılabilir (56). (Tablo 3)

Tablo 3: Metabolik yanıt kriterleri (EORTC)

Tam yanıt	Geri plan aktivitesinden ayırt edilemeyen FDG tutulumu
Kısmi yanıt	SUD'da %25'den fazla azalma
Progresyon	En az bir lezyonda SUD'da %25'den fazla artış ya da yeni lezyon

3.YÖNTEM

Ocak 2005 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda FDG-PET/BT taraması yapılan, gastrointestinal stromal tümör tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış hastaların PET bulguları, histopatolojik sonuçları ve klinik takipleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 37 hasta, 75 inceleme ile dahil edildi. Hastaların histopatolojik bulguları; tümör çapı, mitotik oran, primer tümör lokalizasyonu, CD117 ve CD34 antijen pozitifliği ve risk sınıflandırılması açısından incelendi.

Hastaların klinik takipleri incelenip tanı anındaki yaşları, tedavi şekilleri, PET incelemesi sonrasındaki tedavi protokolü değerlendirildi. Hastaların son takiplerindeki mevcut klinik durumu stabil ya da progrese hastalık olarak gruplandırıldı. Hastalığa bağlı ölüm izlenen hastalar progrese gruba dahil edildi. Ortalama klinik takip süresi 31 ± 15.7 ay (5-70) olarak hesaplandı.

Hastaların PET incelemeleri birimimizde 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-REZ PET/CT, Illinois, USA) gerçekleştirilmişti. Açlık süresi en az 4 saat olmak üzere parmak ucundan kan şekeri ölçümü yapıp, kan şekeri düzeyi 150'nin altında saptanan tüm hastalara ortalama $13,3 \pm 1,8$ mCi (8.9-17) FDG enjeksiyonu yapılmış ve hastalar FDG'nin vücuttaki biyodağılımını tamamlaması için yaklaşık 60 dakika sakin ve rahat bir ortamda dinlendikten sonra görüntülemeye alınmıştı. Görüntüleme kontrastsız düşük doz BT taramasını takiben, kafa tabanı-üst uyluk bölgesini içerecek şekilde, sırtüstü pozisyonda, her yatak pozisyonu için 3-4 dakikalık 6-7 yatak pozisyonunda tamamlanmıştı. FDG'nin fizyolojik dağılım bölgeleri ve düzeyleri dışında kalan tutulumlar patolojik olarak değerlendirildi. Saptanan bu tutulumların yorumlanmasında, görsel değerlendirme ile; seçilen alandaki aktivite yoğunluğunun vücuttaki ortalama aktiviteye oranı olan ve "maksimum standardize uptake değeri (SUDmaks)" olarak adlandırılan semi kantitatif parametre kullanıldı. Görsel olarak geri plan aktivitesinden ayırt edilemeyen tutulumlar negatif olarak değerlendirildi.

PET incelemesi için yönlendirilmiş olan hastalar endikasyonlarına göre nüks/metastaz araştırması, tedaviye yanıtı değerlendirme ve evreleme/yeniden evreleme olarak gruplandırıldı. Bu gruplar içinde PET bulguları ve klinik gidişleri birlikte değerlendirildi. Tedaviye yanıtı değerlendirme için yapılan PET incelemeleri ayrıca değerlendirilerek negatif ve pozitif gruptaki hastaların klinik gidişleri incelendi. PET negatif ve pozitif gruptaki hastaların Kaplan Mayer yöntemiyle progresyonsuz sağkalım değerlendirmesi yapıldı.

4. BULGULAR

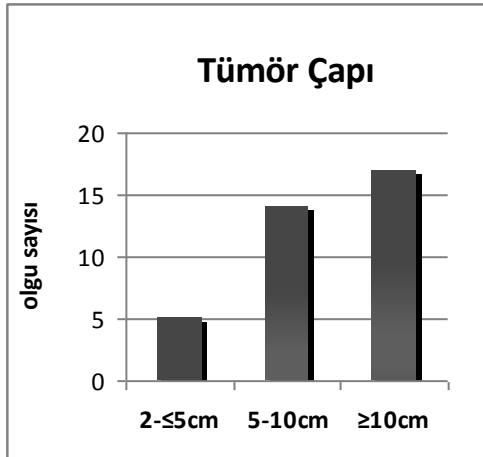
Bu çalışmaya histopatolojik olarak GİST tanısı konmuş ve birimimize FDG-PET sintigrafisi için yönlendirilmiş olan 37 hasta 75 inceleme ile dahil edildi. Hastaların 21'i erkek (%56,76), 16'sı kadın (%43,24) olup, yaş ortalaması $53,4 \pm 12,4$ (28-73) olarak hesaplandı.

Histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde ortalama tümör çapı $11,7 \pm 9,7$ cm (4-58) olup, primer tümör lokalizasyonu hastaların 15'inde (%40,54) ince barsak, 10'unda (%27,02) mide, 4'ünde (%10,81) kolon, 4'ünde (%10,81) batın, 1'inde özefagus (%2,71) olarak tanımlanmıştı. Hastaların 3'ünde (%8,11) tanı karaciğer tru-cut biyopsi ile konmuş olup primer lokalizasyon belirlenememişti. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre histopatolojik ve klinik bulguları Tablo 4'de gösterilmiştir

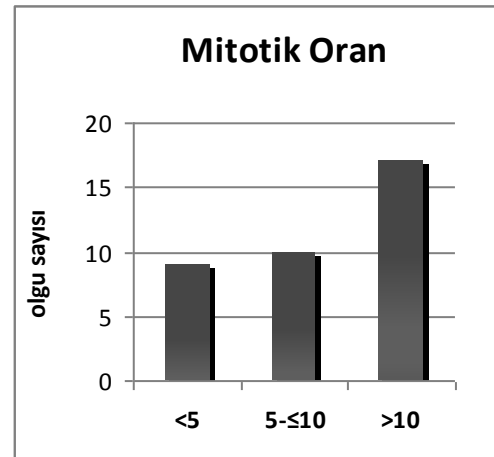
Tablo 4: Histopatolojik ve klinik bulguların primer tümör lokalizasyonuna göre değerlendirilmesi

Primer Tümör Lokaliz.	N	Yaş Ort	Cinsiyet		Risk Sınıflandırması			Tm Çapı Ort	Klinik Durum	
			K	E	Yüksek	Orta	Düşük		Stabil	Progrese
ince barsak	15	49.6	6	9	13	1	1	9.1	12	3
Mide	10	58.4	3	7	5	5	0	11.5	10	0
Kolon	4	58.2	2	2	4	0	0	11.3	2	2
Batın	4	53.0	3	1	4	0	0	22.6	1	3

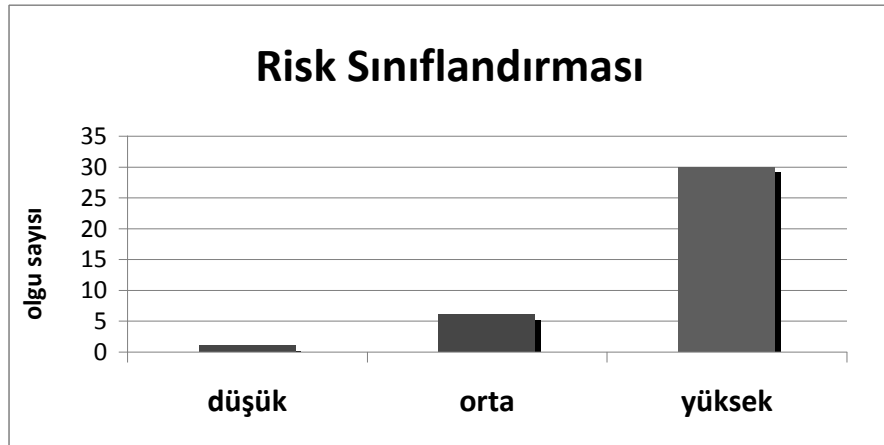
Hastaların risk sınıflandırılmasında kullanılan histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde, tümör çapı 5 (%14,2) hastada $2 \leq 5$ cm, 15 (%42,8) hastada 5-10cm ve 15 (%42,8) hastada ≥ 10 cm; mitotik oran 9 (%26,47) hastada < 5 , 8 (%23,53) hastada 5-10, 17 (%50) hastada > 10 olarak bildirilmişti. Bu bulgularla hastaların risk sınıflandırılması yapıldığında 30 (%81,08) hasta yüksek, 6 (%16,22) hasta orta ve 1 (%2,7) hasta düşük riskli olarak gruplandırıldı. (Şekil 1,2,3)



Şekil 1: Tümör çapı-Olgı sayısı



Şekil 2: Mitotik oran-Olgı sayısı



Şekil 3: Risk sınıflandırması-Olgı sayısı

Hücre tipi 21 hastada iğsi, 2 hastada epiteloid, 9 hastada mikst olarak bildirilmişti. İmmünohistokimyasal incelemeler sonucunda; CD117 antijeni 35 (%94,6) hastada pozitif olarak saptanırken, CD34 antijeni bu incelemenin yapıldığı 27 hastanın 21'inde (%77,78) pozitif sonuç vermişti. (Tablo 6)

Klinik değerlendirme sonucu son durumuna göre stabil ve progrese olarak gruplandırılan hastaların histopatolojik ve klinik bulgularının ayrı ayrı

değerlendirilmesinde stabil ve progrese grupta sırasıyla; hasta sayısı: 27/10, yaş ortalaması: 54,1/54,5, tümör çapı ortalaması: 10,2/16,8cm, cinsiyet: %59.26/50 erkek, primer tümör lokalizasyonu: ince barsak 12/3, mide 10/0, kolon 2/2, batin 1/3, özefagus 1/0; hücre tipi: içsi 17/4, epiteloid 2/0, mikst 7/2; risk sınıflandırması: yüksek %74,1/100, orta %22.22/0, düşük %3.71/0 olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen 75 sintigrafinin değerlendirilmesinde 30 çalışmada artmış FDG metabolizması saptandı. Ortalama SUDmaks değerinin $11,1 \pm 4,1$ (5,2-19,3) olarak hesaplandığı bu grupta, 4 çalışmada karaciğerde, 12 çalışmada batında, 9 çalışmada pelviste, 4 çalışmada batin-pelviste ve 1 hastada akciğerde artmış FDG metabolizması izlendi (Tablo 5).

Birimimizde yapılmış olan 75 inceleme endikasyonlarına göre nüks/metastaz araştırması, tedaviye yanıtı değerlendirme ve evreleme/yeniden evreleme olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Nüks/metastaz araştırması için 36 inceleme yapılmıştı. Bu çalışmaların 18'inde radyolojik olarak şüpheli olarak değerlendirilen lezyonlar mevcuttu. İncelemelerin 20'sinde FDG'nin fizyolojik dağılımı izlendi (negatif). Patolojik düzeyde artmış FDG tutulumu (pozitif) 16 çalışmada mevcuttu. Negatif olarak değerlendirilen 20 çalışmanın klinik takipleri incelediğinde, 19'unda mevcut protokole devam edilirken, 1 hastada tedavi kesildiği belirlendi. Pozitif bulgu veren 16 çalışmadan sonra ise; 10 hastada tedavi protokolünün değiştirildiği, 1 hastada mevcut protokole devam edildiği ve 5 hastada operasyon gerçekleştirildiği tespit edildi.

Tablo 5: FDG-PET pozitif hastaların artmış FDG tutulum bölgeleri ve SUDmaks değerleri

HASTA NO	CİNSİYET	YAŞ	RİSK GRUBU	ARTMIŞ FDG TUTULUM BÖLGESİ	SUDmaks
1	E	30	YÜKSEK	KARACİĞER	8,3
2	K	49	YÜKSEK	KARACİĞER	8,4
3	K	72	YÜKSEK	KARACİĞER	7,9
4	E	58	YÜKSEK	KARACİĞER	7,4
5	E	54	YÜKSEK	BATIN	12,7
6	E	57	YÜKSEK	BATIN	10,2
7	E	54	YÜKSEK	BATIN	18,4
8	K	62	YÜKSEK	BATIN	5,2
9	E	39	YÜKSEK	BATIN	6,5
10	K	62	YÜKSEK	BATIN	5,9
11	K	46	YÜKSEK	BATIN	9,3
12	K	58	YÜKSEK	BATIN	13,2
13	K	46	YÜKSEK	BATIN	7,6
14	E	28	YÜKSEK	BATIN	5,4
15	E	46	YÜKSEK	BATIN	6,4
16	K	56	YÜKSEK	BATIN	11,2
17	E	73	YÜKSEK	PELVİS	10,2
18	E	61	YÜKSEK	PELVİS	9,5
19	K	32	YÜKSEK	PELVİS	10
20	E	61	YÜKSEK	PELVİS	12,2
21	E	67	YÜKSEK	PELVİS	14,7
22	E	61	YÜKSEK	PELVİS	15,6
23	K	69	YÜKSEK	PELVİS	19,3
24	E	59	YÜKSEK	PELVİS	15,4
25	K	48	YÜKSEK	PELVİS	13,5
26	E	61	YÜKSEK	BATIN- PELVİS	17,3
27	K	46	YÜKSEK	BATIN-PELVİS	8,7
28	E	61	YÜKSEK	BATIN-PELVİS	13,3
29	E	33	YÜKSEK	BATIN-PELVİS	9,3
30	E	63	ORTA	AKCİĞER	18,9

Tablo 6: Hastaların histopatolojik bulguları

HASTA NO	YAŞ	CİNS	LOKALİZASYON	TM ÇAPI cm	MİTOTİK ORAN	CD 117	CD 34	HÜCRE TİPİ	RİSK
1	64	E	MİDE	4,0	1	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	ORTA
2	63	E	MİDE	4,3	3	POZİTİF	POZİTİF	MİKST	ORTA
3	62	E	MİDE	10,0	4	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	ORTA
4	49	E	MİDE	8,0	1	POZİTİF	POZİTİF	MİKST	ORTA
5	47	K	MİDE	6,5	4	NEGATİF	NEGATİF	EPİTELOİD	ORTA
6	55	E	MİDE	24,0	38	POZİTİF	POZİTİF	MİKST	YÜKSEK
7	56	E	MİDE	9,0	20	POZİTİF	-	İĞSİ	YÜKSEK
8	67	K	MİDE	7,0	26	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
9	58	E	MİDE	22,0	12	POZİTİF	-	İĞSİ	YÜKSEK
10	63	K	MİDE	20,0	1	POZİTİF	NEGATİF	İĞSİ	YÜKSEK
11	64	K	İNCE BARSAK	8,0	7	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
12	30	E	İNCE BARSAK	7,0	8	POZİTİF	-	MİKST	YÜKSEK
13	67	E	İNCE BARSAK	12,0	7	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
14	54	E	İNCE BARSAK	15,0	30	POZİTİF	-	İĞSİ	YÜKSEK
15	52	E	İNCE BARSAK	7,5	4	POZİTİF	-	İĞSİ	ORTA
16	44	K	İNCE BARSAK	4,0	2	NEGATİF	NEGATİF	İĞSİ	DÜŞÜK
17	39	K	İNCE BARSAK	7,0	7	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
18	57	E	İNCE BARSAK	13,0	15	POZİTİF	NEGATİF	İĞSİ	YÜKSEK
19	62	E	İNCE BARSAK	8,0	9	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
20	33	E	İNCE BARSAK	10,0	60	POZİTİF	POZİTİF	EPİTELOİD	YÜKSEK
21	49	K	İNCE BARSAK	8,5	8	POZİTİF	POZİTİF	MİKST	YÜKSEK
22	72	K	İNCE BARSAK	8,5	50	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
23	28	E	İNCE BARSAK	5,0	17	POZİTİF	-	İĞSİ	YÜKSEK
24	48	K	İNCE BARSAK	10,0	15	POZİTİF	-	İĞSİ	YÜKSEK
25	46	E	İNCE BARSAK	13,0	35	POZİTİF	-	İĞSİ	YÜKSEK
26	39	E	ÖZEFAGUS	10,0	39	POZİTİF	POZİTİF	MİKST	YÜKSEK
27	73	E	KOLON	15,0	1	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
28	32	K	KOLON	17,0	7	POZİTİF	POZİTİF	-	YÜKSEK
29	69	K	KOLON	6,0	20	POZİTİF	POZİTİF	MİKST	YÜKSEK
30	59	E	KOLON	7,0	11	POZİTİF	-	-	YÜKSEK
31	30	E	BATIN	7,5	19	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
32	58	K	BATIN	5,0	15	POZİTİF	NEGATİF	MİKST	YÜKSEK
33	62	K	BATIN	58,0	10	POZİTİF	NEGATİF	MİKST	YÜKSEK
34	62	K	BATIN	20,0	16	POZİTİF	POZİTİF	İĞSİ	YÜKSEK
35	46	K	BİLİNMIYOR	-	-	POZİTİF	POZİTİF	-	YÜKSEK
36	61	E	BİLİNMIYOR	-	-	POZİTİF	-	-	YÜKSEK
37	56	K	BİLİNMIYOR	-	-	POZİTİF	POZİTİF	-	YÜKSEK

Operasyon gerçekleştirilen 5 hastanın 2'sinde, akciğer ve kolon ca olmak üzere sekonder malignite saptandı. Hastaların 2'sinde nüks ile uyumlu histopatolojik bulgular tespit edilirken, 1'inde maligniteye rastlanmadı. Sekonder malignite olarak seminom, 1 hastada PET incelmesi öncesinde saptanmış olan diğer bir bulguydu. Sekonder malignite tüm hasta grubunun %8.11'inde izlenirken, PET katkısıyla sekonder malignite saptanma oranı %5.41 olarak hesaplandı.

Radyolojik olarak şüpheli lezyon mevcut olan 18 hastanın değerlendirilmesinde; 8 hastada PET negatif, 10 hastada pozitif bulgu verdi. Pozitif bulgu veren 10 hastanın 8'inde tedavi değişikliği, 2 hastada operasyon gerçekleştirilmişti. Bu hastaların takibinde 7 hastada stabil, 3 hastada progrese hastalık izlendi. (Tablo 7)

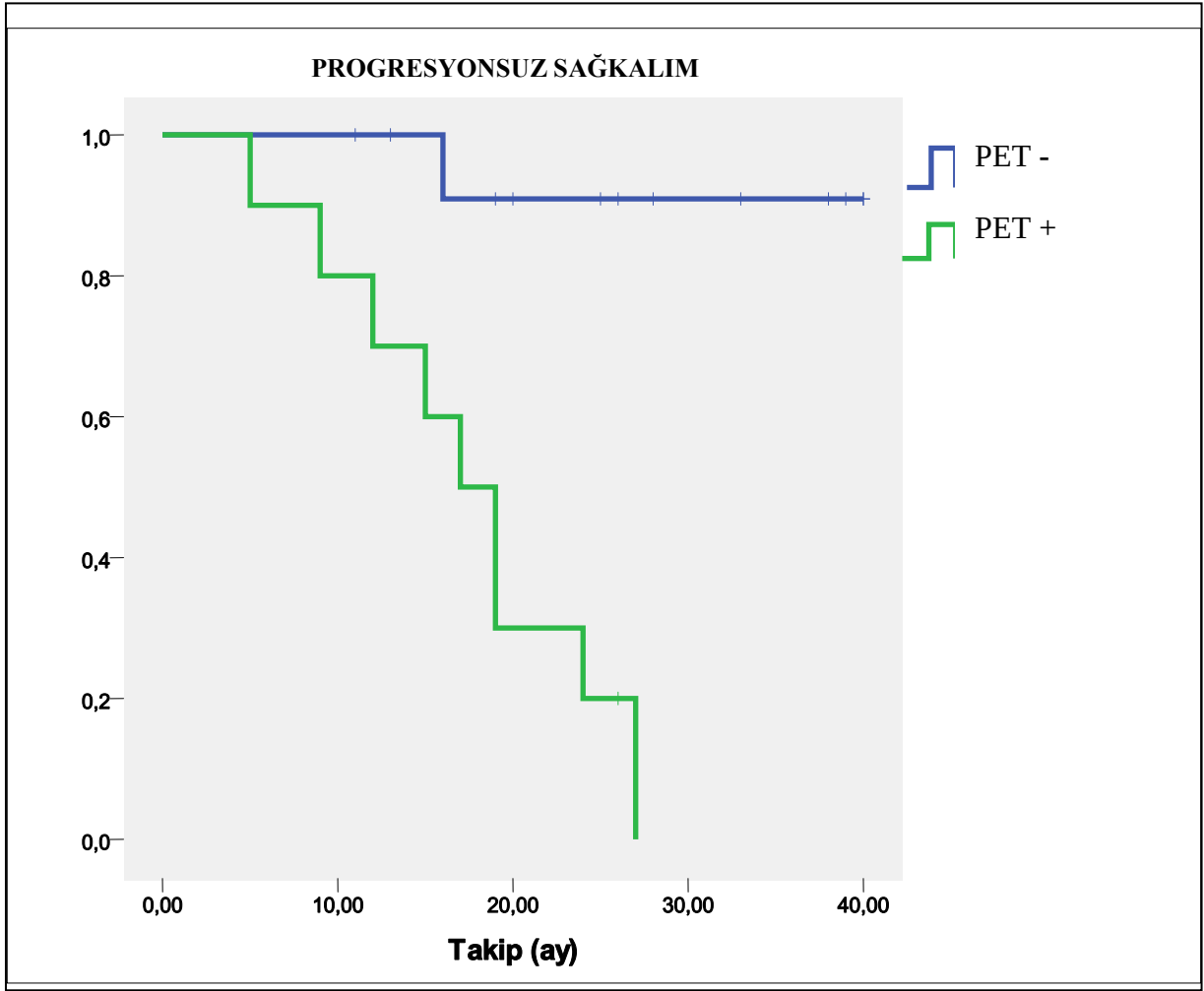
Tablo 7: FDG-PET incelemesinin şüpheli radyolojik bulgular nedeniyle yapıldığı hasta grubunda PET bulguları ile klinik bulguların karşılaştırılması

	Radyoloji	FDG-PET	Sonuç	Klinik Durum
1	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
2	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
3	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
4	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
5	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
6	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
7	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
8	şüpheli	Negatif	Mevcut protokole devam	Stabil
9	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Progrese
10	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Progrese
11	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Progrese
12	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Stabil
13	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Stabil
14	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Stabil
15	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Stabil
16	şüpheli	Pozitif	Tedavi değişikliği	Stabil
17	şüpheli	Pozitif	Operasyon	Stabil
18	şüpheli	Pozitif	Operasyon	Stabil

Tedaviye yanıtı değerlendirme için 30 FDG-PET incelemesi yapılmıştı. 23 hastayı içeren bu grupta birden fazla kez FDG-PET tetkiki uygulanan 7 hasta mevcuttu. Bu gruptaki PET incelemelerinin 13'ü pozitif, 17'si negatif olarak değerlendirildi. PET sonuçlarının pozitif olduğu grupta; 9 inceleme sonrasında tedavi değişikliği, 2 inceleme sonrasında cerrahi girişim uygulanırken, 2 inceleme sonrasında mevcut protokole devam edildi. Tedavi değişikliği yapılan grupta, 2 inceleme sonrasında imatinib kesilip sunitinib başlandı, 7 inceleme sonrasında imatinib dozu arttırıldı. Cerrahi girişim uygulanan 2 hastada nüks ile uyumlu histopatolojik bulgular saptandı. PET negatif grupta ise 17 incelemenin tümünün sonrasında mevcut protokole devam edildi ve klinik takipte 13 hastanın 12'sinde (%92.31) stabil hastalık izlendi. Klinik takip süresinin $22,6 \pm 10,2$ (5-40) ay olduğu bu gruptaki 23 hastanın 10'unda progresse hastalık izlendi. Bu gruptaki ortalama progresyon süresi $6,3 \pm 2,8$ (3-12) ay olarak hesaplandı. PET pozitif gruptaki 10 hastanın 9'unun (%90) klinik takiplerinde progresse hastalık saptandı. Tedaviye yanıt PET incelemesi negatif olan gruptaki progresyonsuz sağkalım süresi PET pozitif pozitif gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (Long-Rank, $p < 0,001$). (Şekil 4) Progrese ve stabil hasta gruplarının klinik, histopatolojik ve PET bulguları tablo 8'de özetlenmiştir.

Evreleme ya da operasyon sonrası rezidiv tümör dokusunu belirlemek için yeniden evreleme endikasyonu ile 9 PET tetkiki yapılmıştı. Bu incelemelerin 6'sında negatif, 3'ü pozitif olarak değerlendirildi. Pozitif bulgu veren grupta tedavi protokol değişikliği uygulanırken, negatif grupta 5 hastada mevcut protokole devam edildi 1 hastada tedavi kesildi.

Şekil 4: Tedaviye yanıt PET negatif ve pozitif grupta progresyonsuz sağkalım eğrisi



Tablo 8: Stabil ve Progrese hastalık gruplarında klinik ve histopatolojik bulgular ile; tedaviye yanıt FDG-PET bulguları

n:37		STABİL HASTALIK n:27	PROGRESE HASTALIK n:10
YAŞ ORTALAMASI (yıl)		54.03	54.48
CİNSİYET % (n)	K	40.74 (11)	40.0 (4)
	E	59.26 (16)	60.0 (6)
TÜMÖR ÇAPI ORTALAMASI (cm)		10.2	16.8
PRİMER TÜMÖR LOKALİZASYONU % (n)	MİDE	37.04 (10)	0 (0)
	İNCE BARSAK	44.44 (12)	30.0 (3)
	KOLON	7.42 (2)	20.0 (2)
	ÖZEFAGUS	3.7 (1)	0.0 (0)
	BATIN	3.7 (1)	30.0 (3)
	BİLİNMİYOR*	3.7 (1)	20.0 (2)
RİSK SINIFLANDIRMASI % (n)	YÜKSEK	74.07 (20)	100.0 (10)
	ORTA	22.22 (6)	0.0 (0)
	DÜŞÜK	3.71 (1)	0.0 (0)
TEDAVİYE YANIT PET İNCELEMESİ % (n)		n:13**	n:10
	NEGATİF	92.31(12)	10.0 (1)
	POZİTİF	7.69 (1)	90.0 (9)

*Tümör çapı bilinmeyen hastalara Karaciğer tru-cut biyopsi ile tanı konulmuştu

**Stabil hastaların tümünde tedaviye yanıt endikasyonu ile FDG-PET incelemesi yapılmamıştı

5. TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistemin motilitesini regüle eden Kaja hücrelerinden ve onların prekürsörlerinden köken alan mezenkimal tümörlerdir. Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinden köken alabilen bu tümörler, omentum ve mezenter gibi gastrointestinal kanal dışı dokulardan da gelişebilirler (1).

GİST sıklıkla 50 yaş üzerinde tanı alır ve maksimum insidans 5 ve 6. dekadlardır. Ortalama tanı yaşı 55-63 olarak bildirilmektedir (2,12,18). Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkla izlenir (2,12). Tran T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması $53,4 \pm 12,4$ olup, kadın/erkek oranı 16/21 (0,76)'dır.

GİST'lerin primer lokalizasyonun sıklığını araştıran çalışmalarda en sık lokalizasyon %40-70 oranında mide olarak bilirmekte olup, bunu %20-50 oranında ince barsak izlemektedir. Gastrointestinal kanal dışı yerleşim %6 olarak bildirilmiştir (4). Çalışmamızda en sık primer lokalizasyon ince barsak (%40,54) ve ikinci sıklıkla mide (%27,02) olarak izlenmiştir. Gastrointestinal kanal dışı yerleşim oranı %10,81'dir. Gastrointestinal kanal dışı yerleşimin literatürden yüksek olarak izlenmesi, multipl intraabdominal yayılım izlenen vakaların gerçek primer lokalizasyonunun değerlendirilemeyip bu gruba dahil edilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

GİST'lerin tanısında önemli yeri olan CD117 (c-kit) ve CD34 antijeninin görülme sıklığının incelendiği çalışmalarda; CD117'nin hemen hemen tüm vakalarda, CD34'ün ise vakaların %60-70'inde pozitif olarak izlendiği bildirilmektedir (14). Bizim çalışmamızda CD117 vakaların %94,6'sında ve CD34 antijeni bu incelemenin yapıldığı 27 vakanın 21'inde (%77,8) pozitif olarak izlenmiş olup literatür ile uyumludur.

GİST ilk sınıflandırıldığına “benign” ve “malign” olarak ayrılmış fakat zamanla tüm vakaların malignite potansiyeli taşıdığı görülüp 2001 yılında Fletcher ve ark. tarafından tümör çapı ve mitotik oran temel alınarak risk sınıflandırması yapılmıştır (43). Bu kriterlere göre hastalar çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamıza FDG-PET sintigrafisi için birimize yönlendirilmiş olan vakalar dahil edildiğinden çoğunluğu yüksek riskli grup (%81) oluşturmaktadır. Hastaların %44,12’sinde tümör çapı >10 cm ve %50’sinde mitotik oran >10/50 BBA olarak izlenmiştir. En sık primer tümör lokalizasyonu da literatürden farklı şekilde ince barsak olarak izlenmiştir. Bu durum prognoz değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda da bildirildiği gibi ince barsak yerleşimli tümörlerin mide yerleşimlilere göre daha kötü gidişli olması ile ilişkilendirilmiştir (16,44,46).

Opere edilebilir tüm vakalarda esas tedaviyi cerrahi oluşturur. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olan bu tümörlerin 2002 yılından itibaren tirozin kinaz reseptör inhibitörü (imatinib mesilat) ile tedavi seçeneğinin oluşması, bu grup hastaların yönetiminde yeni dönem başlatmıştır (6). İmatinib mesilat ile tedavi edilen olguların sağkalım süresinde dramatik değişimler izlenmiştir (17). Bu yeni dönemle birlikte GİST’lerin takibinde tedaviye yanıtı değerlendirme önemli bir yer almıştır. Solid tümörlerin tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılan tümör boyutundaki %30’dan fazla azalma GİST için geçerli değildir. Klinik yanıt alınışı halde tümör boyutndaki değişim aylar sonra izlenebilir hatta kistik değişime bağlı boyutsal artış izlenebilir. Bu durum tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılan anatomik görüntüleme yöntemlerinin katkısını sınırlamakta ve FDG-PET sintigrafisinin önemini artırmaktadır (9).

Moleküler bir görüntüleme yöntemi olan FDG-PET sintigrafisi metabolik görüntüleme ile birçok onkolojik vakanın tanı ve evrelemesinde, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve tedavi planlamasında giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır (9). Görüntülemenin esasını malign dokularda sıklıkla artmış olarak izlenen glikoz metabolizması oluşturur (54).

Tedavi edilmemiş GİST vakaları yüksek glikoz metabolizması gösterdiğinden FDG-PET sintigrafisi GİST tanı ve evrelemesinde fayda sağlayabilir ancak bu konudaki veriler sınırlıdır. Kamiyama ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmada mide

yerleşimli 10 GİST vakasına operasyon öncesi FDG-PET çalışması yapılmış ve bu vakalardaki FDG tutulum düzeyi ile risk sınıflandırmasında öneme sahip olan mitotik oran arasında korelasyon saptamışlardır. Antoch ve arkadaşlarının yaptığı, 20 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada ise evreleme amaçlı yapılan FDG-PET/BT'nin bulguları diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırılmış ve PET/BT'nin daha fazla lezyon saptadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda evreleme ya da yeniden evreleme amaçlı FDG-PET tetkiki yapılan 9 hastadan 3'ünde artmış FDG metabolizması gösteren lezyonlar izlenmiş ve bu hastalara tirozin kinaz reseptör inhibisyon tedavisi başlanmıştır.

Hastaların takibinde sıklıkla kullanılan anatomik görüntüleme yöntemlerinin net karar veremediği şüpheli lezyonlarda FDG-PET sintigrafisi faydalı olmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen nüks/metastaz araştırması endikasyonu ile uygulanan 36 FDG-PET sintigrafisinin 17'sinde radyolojik olarak şüpheli lezyonlar mevcuttu. Radyolojik olarak şüpheli olarak tanımlanan lezyonların FDG-PET çalışmasında negatif olarak izlendiği 8 çalışma sonrasında klinik kararın mevcut protokole devam şeklinde alınması ve hastaların tümünde stabil hastalığın izlenmesi, FDG-PET'in doğru negatiflik değerinin yüksekliğini göstermektedir. Pozitif bulgu veren grupta ise; 5 hastada tedavi değişikliği ve 2 hastada operasyon gerçekleştirilerek stabil hastalık sağlanabilmiştir.

GİST'lerde sekonder malignite oranı %4,5-26,8 oranında bildirilmektedir (50). Bizim çalışmamızda 3 hastada; seminom, akciğer ca ve kolon adeno ca olmak üzere sekonder malignite %8,1 oranında izlenmiş olup literatür ile uyumludur. Bu 3 hastanın 2'sinde sekonder malignite FDG-PET bulgusu ile tespit edilmiştir.

Tedaviye yanıtı belirleme FDG-PET sintigrafisinin GİST yönetiminde en değerli olduğu basamaktır. Moleküler görüntüleme yöntemi olan PET ile anatomik değişim olmadan çok daha önce metabolik yanıt belirlenebilir. Shinto ve arkadaşlarının çalışmasında (10) tek doz imatinib tedavisi öncesinde ve tedaviden 24 saat FDG-PET incelemesi yapılmış ve tedavi öncesi 13,46 olarak ölçülen SUDmaks değeri 24 saat sonra 4,26 olarak ölçülmüş ve tedaviye yanıt dramatik olarak gösterilmiştir.

Antoch ve arkadaşlarının çalışmasında (58) ise; tedaviye yanıtı değerlendirmede PET/BT ile BT karşılaştırılmış ve tedaviden 1 ay sonra hastaların %95'inde, 3-6 ay sonra %100'ünde PET/BT'nin tedaviye yanıtı doğrulukla belirlediği izlenmiş. BT ile tedaviye yanıtı değerlendirmede Hounsfield unit (HU) kullanıldığında tedaviden 1 ay sonra 14 hastanın 12'sinde %25'den fazla azalma belirlenmiş. Bu bulgularla fonksiyonel görüntülemenin GİST vakalarında tedaviye yanıtı tek başına BT'den daha yüksek doğrulukla değerlendirdiğini bildirmişlerdir.

Choi ve arkadaşlarının yaptığı (59) 40 metastatik GİST hastasının 172 lezyon ile dahil edildiği çalışmada tedavi öncesi ve tedaviden 2 ay sonra BT incelemesi yapılmış ve tedaviye yanıtı değerlendirmede BT bulguları incelenmiş. Tümör dansitesindeki %15'den fazla azama kriter olarak kullanıldığında BT'nin %97 sensitivite ve %100 spesifite ile tedaviye yanıtı belirlediği bildirilmiştir.

Jager ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (60) 16 GİST hastasına tedaviden birkaç gün önce ve tedaviden 1 hafta sonra FDG-PET incelemesi yapılmış. Tedavi öncesi çalışmalarda 16 hastanın 6'sında yeni lezyon tespit edilmiş. Tedavi öncesi ve sonrası SUDmaks değerleri karşılaştırıldığında ortalama %64,9 azalma olduğu ve azalmanın en fazla karaciğer lezyonlarında izlendiği bildirilmiştir. Klinik takiplerde FDG-PET'in %93 sensitivite ile tedaviye yanıtı doğru olarak belirlediği, FDG-PET ile yanıt izlenen hastaların takiplerinde progresyonsuz sağkalımın PET yanıtı izlenmeyen gruba göre anlamlı olarak daha uzun ($p=0,002$) olduğu gözlenmiştir. Bu bulgularla FDG-PET'in tedaviye yanıtı diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyi öngördüğü bildirilmiştir.

Goerres ve arkadaşlarının çalışmasında (61) imatinib tedavisi almakta olan 28 hasta incelenmiş ve tedavi sonrası patolojik FDG tutulumu izlenmeyen hastalarda survinin ve progresyonsuz sağkalımın, artmış FDG tutulumu izlenen hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ($p=0,001$, $p=0,001$) bildirilmiştir.

Stroobants ve arkadaşlarının çalışmasında (62) 19 GİST hastasına tedaviden önce BT ve PET, tedaviden 4-8 hafta sonra BT ve 8 gün sonra PET incelemesi yapılmış. Tedaviden sonraki 28. günde ve tedavi yanıtı izlenene dek 8 hafta aralıklarla PET tekrarlanmış. Bu çalışmalardaki bulgularla PET'in tedaviye yanıtı

erken ve doğrulukla değerlendirmede değerli bir araç olduğu ve PET ile izlenen tedaviye yanıtın daha uzun progresyonsuz hastalık ile korelasyon gösterdiği ($P=0,00107$) bildirilmiştir.

Holdsworth ve arkadaşlarının çalışmasında (63) 48 GİST vakasına tedavi öncesinde ve tedaviden 4-6 hafta sonra PET ve BT incelmesi yapılmış. Klinik takip süresinin 37 ay olduğu bu çalışmada; tedavi öncesi ve sonrasında, BT imajlarındaki tümörün iki boyutlu ölçümleri ve SUDmaks değerindeki yüzdesel değişim ile tedaviden sonraki SUDmaks değerleri incelenmiş. Bu çalışmanın sonucunda tedaviye yanıt başarısını öngörmeye en önemli kriterlerin tedaviden sonraki SUDmaks değeri ($p=0,00002$) ve tümörün iki boyutlu ölçümlerinde artış olmaması ($p=0,00007$) olarak bildirilmiştir.

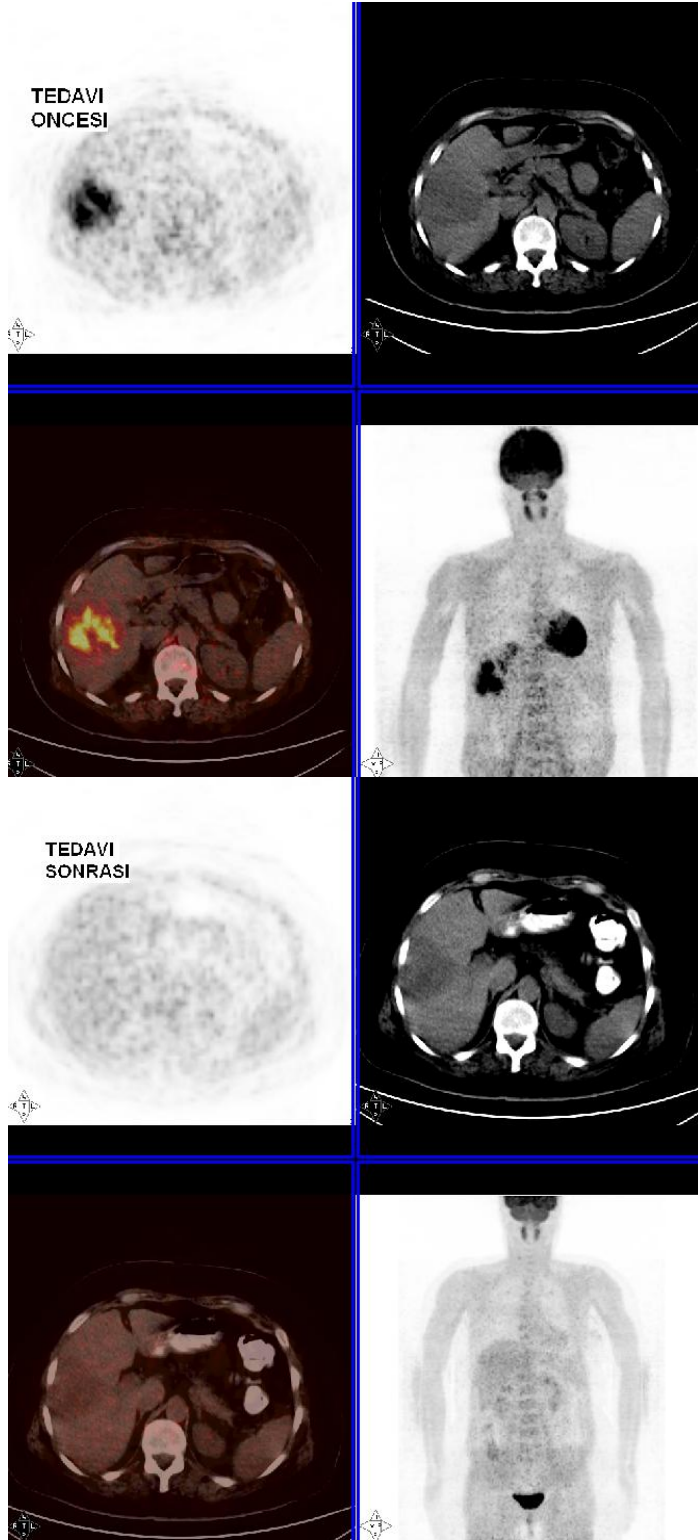
Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtı değerlendirme için 30 FDG-PET incelemesi yapılmıştı. Tedavi öncesi FDG-PET her hastada mevcut olmadığından SUDmaks değerindeki değişimi değerlendirmek mümkün olmamış ve değerlendirme klinik bulgulara göre yapılmıştır.

Tedaviye yanıt izlenen gruptaki hastaların tümünde mevcut tedavi protokolüne devam edildi ve klinik takiplerde hastaların %92,3'ünde stabil hastalık gözlemlendi. Tedaviye yanıt izlenmeyen bu grubun klinik takiplerinde 10 hastanın 9'unda (%90) progrese hastalık izlenirken, PET negatif gruptaki 13 hastanın sadece 1'inde progresyon saptandı. Progresyonsuz sağkalımın PET negatif grupta anlamlı olarak uzun izlenmesi ($p < 0,001$) FDG-PET sintigrafisinin tedaviye yanıtı yüksek doğrulukla öngördüğünü düşündürmüştür.

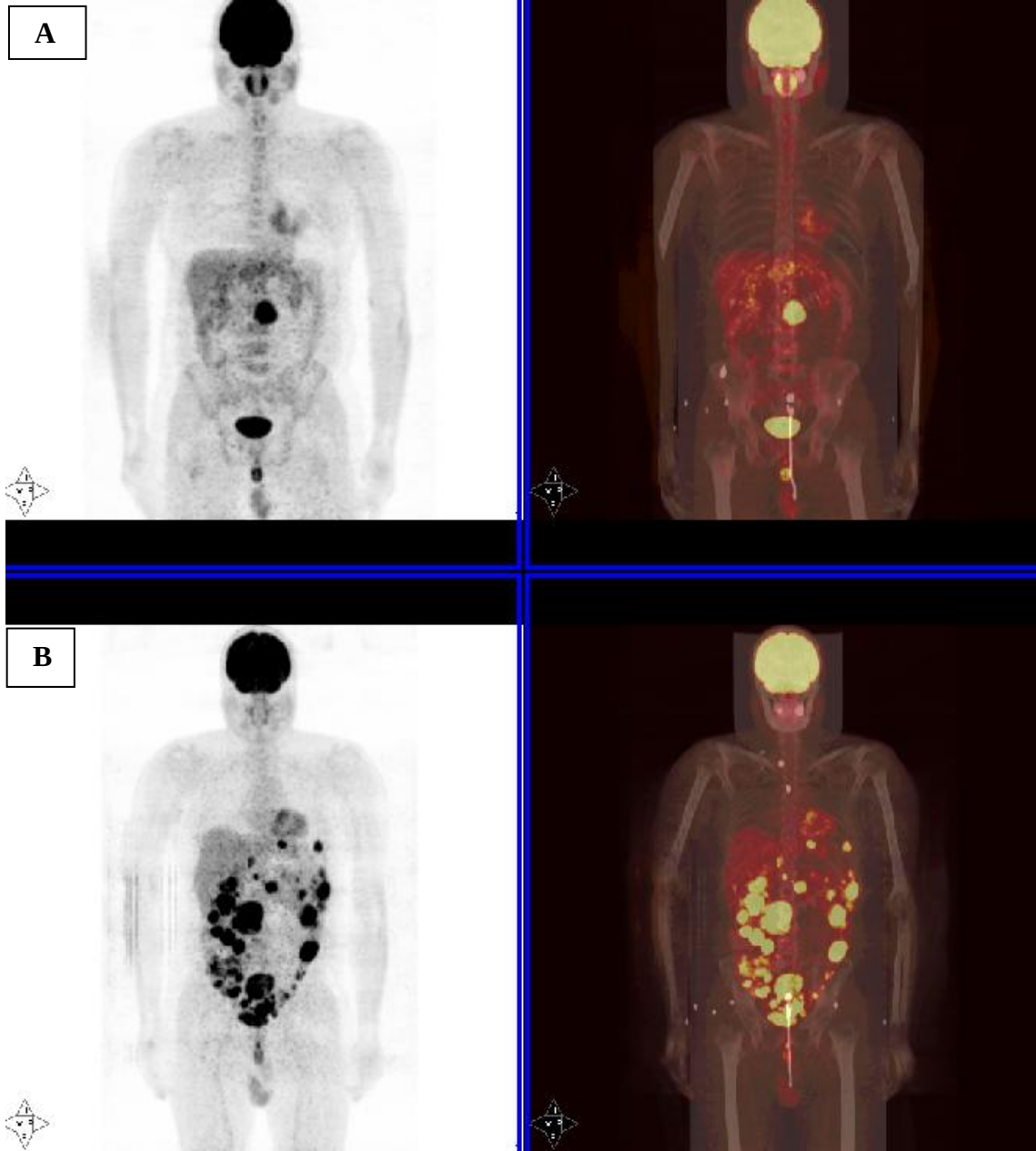
6. SONUÇ

FDG-PET sintigrafisi birçok malignitenin tanı ve takibinde yüksek doğrulukla kullanılan moleküler görüntüleme yöntemidir. FDG-PET, hedefe yönelik moleküler tedavi seçeneğine sahip olan GİST için özellikle tedaviye yanıtı değerlendirme olmak üzere birçok aşamada önemli klinik katkılar sağlamaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin net karar veremediği durumlarda yüksek doğrulukla klinik kararı etkilemektedir. FDG-PET ile tedavi yanıtı izlenen vakaların takiplerinde stabil hastalığın ve yanıt alınamayan vakalarda ise progrese hastalığın yüksek oranlarda izlenmesi, kendi içinde heterojen bir dağılım gösteren yüksek riskli grup için önemli bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

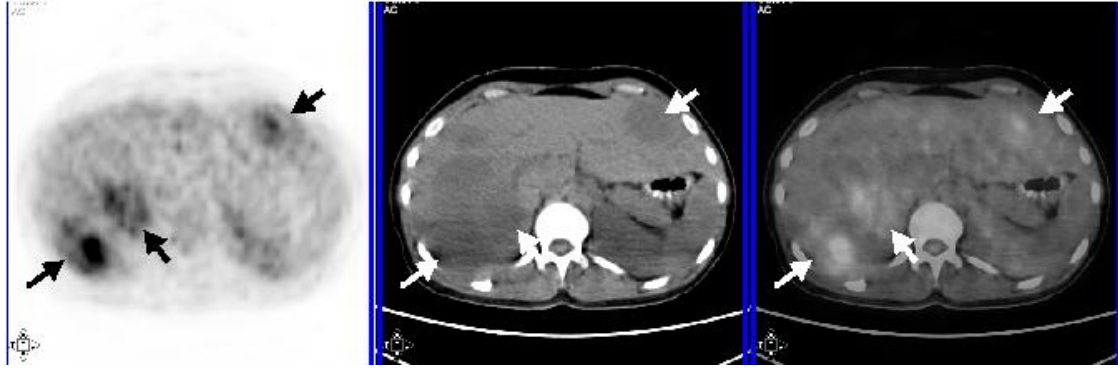
OLGU ÖRNEKLERİ



Olgu 1: 49 yaşında kadın hasta. İnce barsak yerleşimli GİST tanılı hastaya operasyondan 2 ay sonra yapılan FDG-PET sintigrafisinde karaciğerdeki lezyonlarda artmış FDG metabolizması izlenmesi üzerine imatinib tedavisi başlanmış. Tedaviden 5 ay sonra yapılan ikinci çalışmada karaciğerde BT imajlarında ilk çalışmaya benzer olarak izlenen lezyonlarda normal sınırlarada FDG metabolizması izlenmiş. Hastanın 18 aylık klinik takibinde stabil hastalık mevcut.



Olgu 2: 52 yaşında erkek hasta. Omentum yerleşimli GİST tanılı hastada operasyon sonrası rezidiv tümör saptanması nedeniyle imatinib tedavisi başlanmış. Tedaviden 4 ay sonra yapılan FDG-PET çalışmasında batında artmış FDG metabolizması gösteren odak izlenmiş (Resim A). Bu çalışmadan 6 ay sonra yapılan ikinci FDG-PET çalışmasında progrese hastalık izlendi (Resim B). Hasta ikinci PET çalışmasından 10 ay sonra ex oldu.



OLGU 3: 23 yaşında kadın hasta. İnce barsak yerleşimli GİST nedeniyle opere olan hastaya takipleri sırasında saptanan karaciğer lezyonları nedeniyle FDG-PET sintigrafisi yapılmış. Karaciğer lezyonlarında artmış FDG metabolizması saptanması üzerine hastaya imatinib tedavisi başlanmış.



Tedaviye başlandıktan 5 ay sonra yapılan FDG-PET çalışmasında BT imajlarında daha belirgin olarak izlenen karaciğer lezyonlarında FDG tutulumu normal sınırlarda izlendi. 25 aylık klinik takip sonunda hastada halen stabil hastalık mevcut.

KAYNAKLAR

1. Sturgeon C, Chejfec G, Espat NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surg Oncol.* 2003; **12**: 21–26.
2. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology.* 2003; **65**: 187–197.
3. Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch.* 2003; **442**: 421–428.
4. Cichoz-Lach H, Kasztelan-Szczerbinska B, Słomka M. ve ark. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn,* 2008; **118**: 216-221.
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; **130**: 1466–1478
6. Annaberdyev S, Gibbons J, Hardacre JM. Dramatic response of a gastrointestinal stromal tumor to neoadjuvant imatinib therapy. *World J Surg Oncol.* 2009; **7**: 30
7. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2007; **369**: 1731-1741.
8. Gayed I, Vu T, Iyer R. ve ark. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med.* 2004; **45**:17-21.
9. Van den Abbeele AD. The lessons of GIST-PET and PET/CT: a new paradigm for imaging. *Oncologist.* 2008; **13**: 8-13.
10. Shinto A, Nair N, Dutt A. ve ark. Early response assessment in gastrointestinal stromal tumors with FDG PET scan 24 hours after a single dose of imatinib. *Clin Nucl Med.* 2008; **33**: 486- 487.
11. Wahl LR. *Principles and Practice of PET and PET/CT.* USA:Lippincott; 2009, 402-408
12. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003; **90**: 1178-1186.

- 13.Hou YY, Grabellus F, Weber F. ve ark. Impact of KIT and PDGFRA Gene Mutations on Prognosis of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors After Complete Primary Tumor Resection. *J Gastrointestin Surg.* 2009; (basım aşamasında)
- 14.Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Human Pathol.* 2007; **38**: 679-687.
- 15.Corless CL, Schroeder A, Griffith D. ve ark. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005; **23**: 5357-5364.
- 16.Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004; **22**: 3813-3825
- 17.Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; **438**:1-12.
- 18.Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005; **100**:162-168.
- 19.Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L. ve ark. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human Pathol.* 2002; **33**: 478-483.
- 20.Hassan I, You YN, Shyyan R. ve ark. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* 2008; **15**: 52-59.
- 21.Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. ve ark. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2000; **24**, 211-222.
- 22.Kim HC, Lee JM, Kim SH. ve ark. Primary gastrointestinal stromal tumors in the omentum and mesentery: CT findings and pathologic correlations. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; **182**:1463-1467
- 23.Rikhof B, Van Doorn J, Suurmeijer AJ. ve ark. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins in relation to disease status and incidence of hypoglycaemia in patients with a gastrointestinal stromal tumour. *Ann Oncol*, 2009; (basım aşamasında)

24. Mearadji A, Bakker MA, Geel AN. ve ark. Decrease of CD117 expression as a possible prognostic marker for recurrence in the resected specimen after imatinib treatment in patients with initially unresectable gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological analysis. *Anti-Cancer Drugs*. 2008; **19**: 607-612
25. Agaimy A, Wünsch PH. Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumours (GIST) occurs preferentially in young patients < or = 40 years: an overview based on our case material and the literature. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; **394**: 375-81.
26. Ozan E., Öztekin Ö., Alacalıoğlu A., Aykaş A., Postacı H., Adıbelli Z. Esophageal gastrointestinal stromal tumor with pulmonary and bone metastases. *Diagn Interv Radiol*. 2009; basım aşamasında
27. Prakash S, Sarran L, Socci N, DeMatteo RP. ve ark. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J. Pediat. Hematol. and Oncol*. 2005; **27**: 179-87
28. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L. ve ark. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod Pathol*. 2005; **18**: 475-484.
29. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC. ve ark. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Contro*, 2005; **12**: 44-56
30. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006; **244**: 176-84.
31. Al-Batran SE, Hartmann JT, Heidel F. ve ark. Focal progression in patients with gastrointestinal stromal tumors after initial response to imatinib mesylate: a three-center-based study of 38 patients. *Gastric Cancer*. 2007; **10**:145-152.
32. Dematteo RP, Gold JS, Saran L. ve ark. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008; **112**: 608-615.
33. Gronchi A, Judson I, Nishida T. ve ark. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer*. 2009; **45**: 1103-1106.

34. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E. ve ark. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2008; (basım aşamasında)
35. Bonvalot S, Eldweny H, Péchoux CL. ve ark. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*, 2006; **13**: 1596-1603.
36. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, ve ark. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009; **28**:1097-1104
37. Kim TW, Lee H, Kang YK. ve ark. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Reser*. 2004; **10**: 3076-3081.
38. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S. ve ark. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Reser*. 1999; **59**: 4297-4300.
39. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A. ve ark. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006; **42**: 1093-1103.
40. Goodman VL, Rock EP, Dagher R. ve ark. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007; **13**: 1367-1373.
41. David D Adamo. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Adv. Ther*. 2009; **26**: 826-827
42. Hopkins TG, Marples M, Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Eur J Surg Oncol*. 2008; **34**: 844-850
43. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C. ve ark. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathol*. 2002; **33**: 459-465.
44. Keun Park C, Lee EJ, Kim M. ve ark. Prognostic stratification of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the era of targeted therapy. *Ann Surg*. 2008; **247**: 1011-1018.
45. Singer S, Rubin BP, Lux ML. ve ark. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Onco*. 2002; **20**: 3898-3905.

- 46.Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathol.* 2008; **39**: 1411-1419.
- 47.Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *American Journal of Surgical Pathology.* 2005; **29**: 52-68.
- 48.Tham CK, Poon DY, Li HH. ve ark. Gastrointestinal stromal tumour in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; **70**: 256-261
- 49.Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L, Akriviadis E, Drevelegas A. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009; **18**: 379-383
- 50.Schmieder M, Wolf S, Danner B. ve ark. p16 expression differentiates high-risk gastrointestinal stromal tumor and predicts poor outcome. *Neoplasia.* 2008; **10**: 1154-1162.
- 51.Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O. ve ark. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003; **226**: 527-532
- 52.Phongkitkarun S, Phaisanphrukkun C, Jatchavala J. ve ark. Assessment of gastrointestinal stromal tumors with computed tomography following treatment with imatinib mesylate. *World J Gastroenterol.* 2008; **14**: 892-898.
- 53.Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology.* 2007; **242**: 360-385.
- 54.Jadvar H, Parker JA. *Clinical PET and PET/CT.* London: Springer; 2005, 44-52
- 55.Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics.* 2004; **24**: 523-543
- 56.Young H, Baum R, Cremerius U. ve ark. Measurement of clinical and subclinical tumour response using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations. *Eur J Cancer.* 1999; **35**: 1773-1782
- 57.Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T. ve ark. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg.* 2005; **29**: 1429-1435.

58. Antoch G., Kanja J., Bauer S. ve ark. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*. 2004; **45**: 357-365.
59. Choi H, Charnsangavej C, Silvana C. ve ark. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 1753-1759
60. Jager PL, Gietema JA., Graaf WT. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. *Nucl Med Commun*. 2004; **25**: 433-438.
61. Goerres GW., Stupp R., Barghout G. ve ark. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; **32**:153-162.
62. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M. ve ark. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of early prediction response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Canc*. 2003; **39**: 2012-2020.
63. Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB. ve ark. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *AJR AmJ Roentgenol*. 2007; **89**: 24-30.

Dr. Sanem Şenyüz Mut'un Özgeçmişi
Kasım, 2009

Adı Soyadı: Sanem Şenyüz Mut

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul, 24.02.1979

Medeni Hali: Evli, 1 çocuklu

Adres: Yenidoğan Mahallesi Ordu Caddesi No:147/1 Gaziosmanpaşa,
İstanbul. Tel: 0532 601 1101

Halen Çalıştığı Kurum: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Anabilim Dalı.

Öğrenim Durumu:

1985-1989 İstanbul Sultançiftliği İlköğretim Okulu

1989-1990 İstanbul Gaziosmanpaşa İlköğretim Okulu

1990-1993 İstanbul Otakçılar Lisesi, Orta Okul Bölümü

1993-1997 İstanbul Kabataş Erkek Lisesi

1998-2004 İstanbul Tıp Fakültesi

2005- İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

Yabancı Dil: İngilizce

Yurtdışı Deneyim: Heidelberg Üniversitesi, Nükleer Tıp Bölümü, Almanya,
2007

Üyelikler: Türkiye Nükleer Tıp Derneği

Yayınlar:

Uluslararası

1. Appearance of situs inversus totalis and polysplenia syndrome on FDG PET/CT. Halac M, **Mut SS**, Ylmaz S, Ergul N, Sonmezoglu K. Clin Nucl Med. 2008 Feb;33(2):142-3
2. Avoidance of misinterpretation of an FDG positive sacral insufficiency fracture using PET/CT scans in a patient with endometrial cancer: a case report. Halaç M, **Mut SS**, Sönmezoglu K, Ylmaz MH, Ozer H, Uslu I. Clin Nucl Med. 2007 Oct;32(10):779-81
3. Situs inversus totalis shown in the 18F-FDG PET/CT scan. Halac M, Yilmaz S, **Mut SS**, Ergül N, Sönmezoglu K. Hell J Nucl Med. 2007 May-Aug; 10(2):121

Ulusal

1. The Role Of PET/CT Imaging For The Detection Of Primary In Patients With Metastasis Of Unknown Primary Tumour. Hakan DEMİR, Metin HALAÇ, Sait SAĞER, **Sanem S. MUT**, Kerim SÖNMEZOĞLU, İlhami USLU. TJNM, 2008:17,2
2. FDG Positive Bone Infarction In PET/CT Scanning In A Patient With Behcet's Disease. Metin HALAÇ, Özge VURAL, Kerim SÖNMEZOĞLU, **Sanem ŞENYÜZ MUT**, Muhammet Sait SAĞER, İlhami USLU. TJNM, 2008:17,1
3. A Widespread Intense Fdg Uptake After Chewing Gum In Pet/ct Metin HALAÇ, **Sanem Ş. MUT**, Selda YILMAZ, Nurhan ERGÜL, Kerim SÖNMEZOĞLU. TJNM; 2007:16,3
4. Importance Of The Imaging Protocol Of FDG-PET/CT In Lymphoma. **Sanem ŞENYÜZ MUT**, Metin HALAÇ, Kerim SÖNMEZOĞLU, Nurhan ERGÜL, İlhami USLU. TJNM, 2007:16,3

Bildiriler

1. Thyroid Carcinoma in Childhood. **S.S. Mut**, L. Kabasakal, S. Nisli, C. Onsel, I. Uslu. EANM,08 Munich.
2. Comparison of F-18 FDG PET/CT and Tc-99m-MIBI in the Evaluation of Cold Thyroid Nodules. B. Kanmaz, E. B. Erdogan, **S.S. Mut**, L.Kabasakal, M Halac, H. B. Sayman, F. Aksoy, K. Sonmezoglu, C. Onsel, I. Uslu. EANM,08 Munich
3. Preoperative Assessment of Thyroid Nodules Using F18-FDG PET Scan **Senyuz Mut Sanem**, Erdogan Ezgi Basak, Kabasakal Levent , Halac Metin , Sonmezoglu Kerim, Onsel Cetin , Kanmaz Bedii, Aksoy A.figen, Uslu Ilhami. EANM,07, Kopenhag
4. The Diagnostic role of FDG-PET in fever on unknown origin. Ergul Nurhan, Halac Metin, Sager Sait, Yilmaz Selda, Cinaral Ferahnaz, Erdogan Ezgi, **Mut Sanem**, Onsel Cetin, Sayman Haluk, Sonmezoglu Kerim, Uslu Ilhami. EANM,07, Kopenhag
5. The effectiveness of fixed<dose of radioiodine treatment in patients with toxic adenoma and multinodular toxic goiter. E.B.Erdoğan, C. Onsel, B.Kanmaz,M.Halac,F. Cinaral, **S.S.Mut**,I.Uslu. EANM,07,Kopenhag
6. Preoperative Assessment of Thyroid Nodules Using FDG-PET Scan. **Mut Senyuz Sanem**, Erdogan Ezgi Basak, Kabasakal Levent, Halac Metin, Sonmezoglu Kerim, Kanmaz Bedii, Aksoy Figen, Uslu Ilhami. 8th International Nuclear Oncology Congress, İstanbul/ Oral Presentation
7. Focal FDG Uptake in Thyroid Gland. Does SUV-max Helps in the Discrimination Between Malignant and Benign Thyroid Lesions?. Ferahnaz, Halac Metin, Sager Sait, Yilmaz Selda, Erdogan Ezgi, Ergul Nurhan, **Mut Sanem**, Onsel Cetin, Sayman Haluk, Sonmezoglu Kerim, Uslu Ilhami. 8th International Nuclear Oncology Congress, İstanbul/ Oral Presentation
8. Kaposi Sarkomada FDG PET-CT'nin Rolü- Olgu Sunumu Ergül Nurhan, Halac Metin, **Mut Senyuz Sanem**, Sonmezoglu Kerim, Uslu Ilhami. 20. Ulusal Nukleer Tıp Kongresi, İstanbul/ Poster sunumu
9. Tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirilmesinde FDG-PET sintigrafisi. **S. Şenyüz Mut**, E.B.Erdoğan, L. Kabasakal, M. Halaç, Y. Bükey, F.Aksoy, Ç. Önsel, İ.Uslu. 19. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, ADANA 2007, Sözlü sunum
10. Gallium-67 Scan In Children Diagnosed Hodgkin Diasese, **S.S.Mut**, L. Kabasakal, I. Yıldız, I. Uslu, XIV. National Pediatric Oncology Congress, 18-20 May 2006, Poster Presentation