

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK VE PATOLOJİK DEĞİŞKENLERİN
GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE
PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berk GÖKTEPE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Adem GÜLER

İZMİR – 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bize düzenli bir çalışma ortamı sağlamış olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Yılmaz Hocamıza; mesleki bilgi ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren, kısa anekdotlarla hayatı tanıtan tez hocam Sayın Prof. Dr. Adem Güler'e; tez çalışmamda benden yardımını esirgemeyip, zaman ayıran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Bülent Karabulut'a; uzmanlık ve doçentlikleri süresince usanmadan sıkılmadan hep beni daha iyi bir cerrah, daha iyi bir doktor ve daha iyi bir insan yapmak için çabalayan Cemil Çalışkan, Levent Yeniay, Özgür Fırat ve Özer Makay ağabeylerime,

Uzmanlık eğitimim süresince bana ve tüm çalışma arkadaşlarıma mesleki bilgi ve manevi desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemizde büyük katkı sağlayan ve emeği geçen tüm değerli hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma burada çalıştığım süre boyunca arkadaşlıklarını esirgemeyen tüm hemşire ve personel ekibe teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ ve YÖNTEM	36
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	54
SONUÇ	58
KAYNAKÇA.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GIST	: Gastrointestinal stromal tümör
EGIST	: Ekstra-gastrointestinal stromal tümör
KIT	: Tirozin kinaz enzim
PDGFRα	: Trombosit türevi büyüme faktörü reseptörü alfa
CD34	: İnsan kök hücre antijeni
GANTs	: Gastrointestinal otonomik sinir tümörleri
ICC	: İnterstisyel cajal hücreleri
ICC-MY	: Myenterik pleksusun ICC
ICC-AP	: Auerbach ICC
ICC-CM	: Sirküler kasın ICC
ICC-SEP	: Konnektif dokunun ICC
ICC-LM	: Longitudinal aksın ICC
ICC-DMP	: Derin kas tabakasının ICC
ICC-SM	: Submukozanın ICC
ICC-SMP	: Submukozal pleksusun ICC
SMA	: Düz kas aktini
MCSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
SCF	: Kök hücre faktörü
KIT-WT	: KIT – wild type
AML	: Akut myeloid lösemi
DOG1	: Discovered on GIST 1
PKC-θ	: Protein kinaz c - teta
TMEM16A	: Transmembran protein 16A
ANO1	: Anoktamin 1
NIH	: the National Institutes of Health
AFIP	: the Armed Forces Institute of Pathology
UICC	: International union against cancer

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL		SAYFA
1	İnterstisyel alandaki cajal hücrelerinin şematik çizimi	7
2	İnterstisyel cajal hücreleri	7
3	Gİ kanaldaki interstisyel cajal hücrelerinin tipleri	8
4	GIST makroskopik görünüm	10
5	GIST mikroskopik görünüm	11
6	KIT yapısı	16
7	KIT pozitif GIST mikroskopik görünüm	17
8	KIT ve PDGFR α reseptörün mutasyonlarının şematik çizimi ve oranları	18
9	NCCN – GIST kılavuzu	27
10	İmatinib mesilat, kimyasal yapısı	33
11	Semptom, invazyon, evre ve cerrahi oranları	39
12	Tedavi ve sağkalım arasındaki ilişki	48
13	Tümör özellikleri ve sağkalım arasındaki ilişki - 1	48
14	Tümör özellikleri ve sağkalım arasındaki ilişki - 2	49
15	Genel sağkalım	50
16	Kliniğimizdeki olgulardan örnekler	53

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO		SAYFA
1	GİS'in mezenkimal tümörlerinin sınıflandırılması	6
2	KIT pozitif tümörler	18
3	GIST ayırıcı tanı	26
4	NIH – Fletcher risk sınıflaması	28
5	AFIP – Miettinen risk sınıflaması	28
6	Joensuu risk sınıflaması	29
7	UICC – TNM sınıflaması	29
8	Demografik özellikler	37
9	Semptomlar	37
10	Tümör özellikleri	38
11	Sürekli değişkenlere ait özellikler	38
12	Tümör boyutu ile değişkenlerin ilişkisi	40
13	Tedavi özellikleri	42
14	Laparoskopi ve laparotomi yapılan olguların değerlendirilmesi	43
15	İmmünohistokimyasal özellikler	44
16	Risk sınıflaması ve evre	45
17	Takip özellikleri	46
18	Hastalıksız sağkalım	46
19	Genel sağkalım	47
20	COX regresyon analizi sonuçları	49
21	Olgu grubu	51
22	Olgu grubu	52

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. İnterstisyel cahal hücrelerinden köken aldıkları düşünülmektedir. GIST'lerin klinik davranışları çok değişken olup, tümörün saldırgan seyir gösterip göstermeyeceğini önceden kestirmek oldukça zordur. Son yıllarda ilaç tedavisinde büyük gelişmeler olmuşsa da cerrahi hala en başarılı tedavi seçeneğidir. 2000 – 20014 yılları arasında Ege Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda GIST tanısı alan 90 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, uygulanan cerrahi tipi, invazyon, tanı anında metastaz olup olmaması, operasyon sonrası hastanede kalış süresi, mitotik aktivite, tümör nekrozu, tümör perforasyonu, Ki67, CD34, CD 117 pozitifliği, adjuvan ve neoadjuvan tirozin kinaz inhibitörü kullanıp kullanmadığı, nüks olup olmadığı, ne kadar süre sonra nüks ettiği, ikinci bir operasyon geçirip geçirmediği prognostik parametre olarak belirlendi ve değerlendirildi.

Sonuç olarak tümör perforasyonunun, invazyonun olması, tümör boyutunun 10 cm'den büyük, mitotik aktivitenin 10/50 BB'den çok, Ki67'nin %5'ten büyük olması, tümörün mide dışı yerleşimli olması hastalıklı sağkalımı düşürürken; ilk tanı konduğunda metastaz ve invazyon varlığının, tümör perforasyonunun, ince bağırsak ve GİS dışı yerleşimin, hastanın evre 4 olmasının, Ki67 > %5 olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür. Çalışmadaki hasta sayısının az olması ve tirozin kinaz inhibitörünü kullanan grubun, çoğunlukla palyatif rezeksiyon uygulanan ve metastazlı hastalar tarafından oluşması nedeniyle, bu değişken ile ilgili anlamlı istatistiksel veri elde edilememiştir. Bununla birlikte daha fazla sayıda hastanın dahil

olduğu randomize klinik çalışmalar ile gastrointestinal stromal tümörler ile ilgili daha ayrıntılı ve güvenilir istatistiksel veriler elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör (GIST), prognoz, sağkalım

ABSTRACT

Impact of Clinical and Pathologic Variables on Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumours

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract that are believed to originate from a neoplastic transformation of the intestinal pacemaker cells (interstitial cells of Cajal). Predicting the clinical behaviour of gastrointestinal stromal tumours (GISTs) is difficult. Although important developments has been made in the drug therapy of GISTs in recent years, surgical resection is still the treatment of choice for the gastrointestinal stromal tumors. The aim of this study was to evaluate prognostic factors of patients with GIST, to compare risk-stratification schemes and to find the parameters that are important in GIST prognosis. ninety patients who were treated in the Department of General Surgery of Ege University between the years 2000 and 2014 due to having GIST, were retrospectively examined. Gender, age, tumor size, mitotic index, anatomic location, necrosis, positivity of CD117, CD34, Ki67, perforation, invasion, metastasis, medical treatment, relapse, type of surgery, requirement of reoperation were evaluated as prognostic factors. In this study, tumor perforation, invasion, tumor size >10 cm, mitotic activity >10/50 HPF, Ki67 > %5, location of tumor in small intestine or extra-GI tract were significantly correlated with relapse. The findings about metastasis, invasion at the stage of the primary diagnosis, perforation of the tumor and presence of tumor in small intestine or extra-GI tract, Ki67 >%5 and grade 4 GISTs showed a strong association with adverse survival rate. Should this study carried out with greater number of patients, more meaningful statistical results could be achieved.

Keyword: Gastrointestinal stromal tumor (GIST), prognosis, survival

1.GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) asemptomatik, rastlantısal olarak yakalanan tümörlerden, çok hızlı ilerleyen, agresif tümörlere kadar geniş bir yelpazeye sahip olan ve sindirim sisteminin en sık görülen (%80) mezenkimal tümörleridir [1]. Tüm sarkomların yaklaşık %5'ini, tüm gastrointestinal tümörlerin ise %1 kadarını kapsarlar [2] [3] [4]. Sıklıkla mide (% 39-70), ince bağırsak (% 20-32), kolon (%1-2) ve rektum (%4-5) ve özofagustan (%1) köken alırlar. Tüm gastrointestinal kanal boyunca ortaya çıkabileceği gibi mezenter, omentum, retroperiton [5] [6] [7]; hatta çok nadir olmakla birlikte mesane [8], karaciğer [9] [10], pankreas [11], vajinal septum [12] ve plevrada da [13] görülebilir. Bunun gibi gastrointestinal sistemin dışında oluşan ve sindirim kanalı ile hiçbir anatomik bağı olmayan GIST'ler *ekstra-gastrointestinal stromal tümörler* olarak (EGIST) adlandırılırlar.

GIST'lerin tahmin edilen insidansı 14-20/milyon/yıldır [14] [15] [16]. Ancak gerçekte bu oranın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Geçmişte GIST'lerin kesin tanısı ve sınıflandırılmasındaki eksikler nedeniyle insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Otopsi çalışmalarında küçük boyutta ve semptom yaratmayan GIST'lerin beklenenden daha sık bulunduğu görülmüştür [17]. Retrospektif çalışmalar 10 milimetreden küçük GIST'lerin olguların %20'sinde özellikle proksimal mide ve gastroözofageal bileşkede, daha nadir ince bağırsak ve kolonda asemptomatik olarak bulunduğunu göstermektedir [17]. Bu mikro-GIST'lerin çoğu tirozin kinaz enzim (*KIT*) ve trombosit türevi büyüme faktör reseptörü alfa (*platelet derived growth factor receptor alpha - PDGFRα*) gen

mutasyonu barındırır. Çoğu GIST sporadik olarak ortaya çıkar. Klinik sendromlar ile birlikte görülenleri ise en sık nörofibrinomatosis I ile birlikte görülürler ve sıklıkla ince bağırsak yerleşimli, multiple tümörlerdir.

Bu tümörlerin kaynağını mikroskopik olarak net söylemek mümkün olmamasına karşın elektron mikroskopunun icadı ve immünohistokimyasal markörlerin gelişmesi sayesinde gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen, “intestinal pacemaker” hücreleri olarak bilinen interstisyel Cajal hücrelerinin prekürsörlerinden köken aldıkları düşünülmektedir [18]. İnterstisyel Cajal hücrelerinin immünohistokimyasal profili GIST ile benzerlik gösterir. GIST hücreleri c-KIT (*CD117, KIT protein, stem cell reseptör*) ya da CD34 (*human progenitor antigen cell*) eksprese ederler [19].

GIST’lerin tartışma konusu olmasının sebebi yalnızca köken aldığı doku değil, aynı zamanda differansiyasyonu, klasifikasyonu ve prognozu nedeniyledir. GIST’ler morfolojik ve klinik olarak heterojen tümörlerdir ve biyolojik davranışlarını tahmin etmek güçtür. Az diferansiye görünümde olan tümörlerin her zaman malign davranış göstermemesi, ayrıca küçük ve mitotik aktiviteleri düşük olan bazı olguların bile uzun takip sonrası rekürrens gösterebilmeleri nedeniyle bu tümörleri benign ve malign olarak sınıflandırmak zordur.

Tümörü rüptüre etmeden yapılan total cerrahi rezeksiyon halen en başarılı olan tedavi yöntemidir. Ancak tümör total olarak çıkarıldığı halde ve mikroskopik olarak cerrahi sınırlarda tümör görülmediği halde, lokal tümör rekürrensine sık rastlanmaktadır. Konvansiyonel kemoterapide kullanılan ilaçlar, metastaz olan olgularda işe yaramamaktadır. Radyoterapi, tümör radyorezistan olduğu için ve etraf

organlar hasar göreceği için tercih edilmemektedir. Cerrahi olarak çıkarılamayan ve metastatik tümörlerde, tirozin kinaz üzerindeki ATP bağlanma bölgelerinin kompetitif inhibitörü olan, imatinib mesylate'ın kullanımı ile bu hastaların prognozları dramatik olarak değişim gösterdi [15] [20].

Bu çalışmada 2000 ve 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinde GİST tanısı ile izlenen hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri karşılaştırılarak sağkalıma olan etkileri araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM ve TARİHÇE

Gastrointestinal stromal tümörler 1970’te elektron mikroskopu bulunana kadar 1940’lı yıllarda Arthur Purdy Stout ve arkadaşları tarafından ışık mikroskopu ile düz kas neoplazileri içinde sınıflandırılmıştır [21]. Leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom ve selüler leiomyom olarak adlandırmışlardır. Geçmişte, primer olarak iğsi şekilli hücrelerden oluşan tümörler benign ise leiomyom, malign ise leiomyosarkom olarak; primer olarak epiteloid hücrelerden oluşanlar ise benign veya malign leiomyoblastom olarak isimlendiriliyorlardı. 1970’lerde elektron mikroskopunun keşfinden ve 1980’lerde immünohistokimyanın gelişiminden sonra düz kas tümörü olarak düşünülmüş birçok tümör incelendiğinde, düz kasların immünofenotipik özelliklerine sahip olmadıkları anlaşılmıştır.

“Stromal tümör” terimi ilk kez 1983’te Mazur ve Clark tarafından tanımlanmıştır [22]. Takip eden süreçte bazı GIST’lerin S-100 gibi nöral krest antijenleri eksprese ettiği anlaşılması ve elektronmikroskopi çalışmalarında schwann ve nöroaksonal differansiyasyon göstermeleri üzerine 1984’te Herrera ve arkadaşları tarafından “*plexosarkoma*” olarak adlandırılmıştır [23]. Daha sonra bu vakalar “*gastrointestinal otonomik sinir tümörleri*” (gastrointestinal autonomic nerve tumors – GANTs) olarak yeniden adlandırıldılar [24].

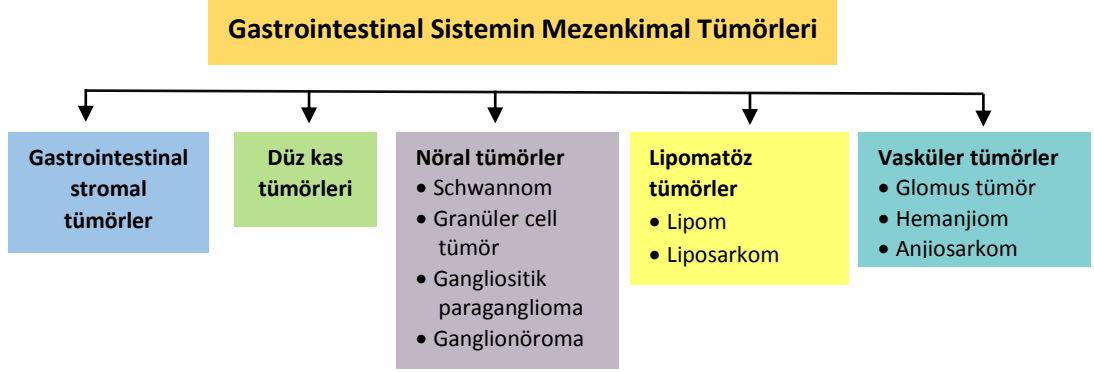
Doksanlı yılların başlarında GIST’lerin histogenez ve differansiyasyonu konusunda önemli çelişkiler ortaya çıkmış; bazılarının düz kas, nöral ya da iki yönlü,

bir kısmının ise “*null*” fenotip olarak differansiyasyon göstermekte olduğu görülmüştür. Kısa bir süre sonra, 1994’te GANT’lerinin büyük kısmının immünolojik olarak CD34 için pozitif olduğu keşfedildi [25] [26]. Bu GIST’ler için tanımlanan ilk gerçek marker oldu. Ancak takip eden yıllarda GIST’lerin en fazla %60 - %70 kadarının CD34 pozitif olduğu ve schwann hücre neoplazilerinin ve düz kas kaynaklı tümörleri bir kısmının da CD34 pozitif olduğu belirlenmesi üzerine 2 farklı yaklaşım ortaya çıkmıştır. İlk yaklaşım sindirim kanalının tüm mezenkimal tümörlerini, immünofenotipik farklılıklarına bakılmaksızın GIST adı altında toplamak oldu. Bu yaklaşım popüler olmasına rağmen gerçek leiomyom ve schwannomları da GIST başlığı altında toplamıştır. İkinci yaklaşım mezenkimal tümörleri; gerçek leiomyomları, schwannomları ve ortak histopatolojik özellikte olanları dışında bırakacak şekilde net tanımlamak oldu. Bu günkü görüşe yakın olmasına karşın, myogenik ve schwann olmayan stromal tümörleri tespit edebilecek güvenilir, hassas, spesifik diyagnostik markerların eksikliği nedeniyle kusurlu idi.

1998’de Kindblom ve arkadaşlarının GIST’lerin C-kit işaretleyen CD117 pozitif olduğunu ve böylece interstisyel cajal hücrelerinden kaynaklandığını, düz kas ve nöral yönde differansiyasyon gösterdiğini bulmaları üzerine güncel yaklaşım oluşmuştur [18]. Gastrointestinal kanal mezenkimal tümörlerinin çoğunun GIST kategorisinde olduğu ve c-kit eksprese etmeyenlerin ise gerçek leiomyom ya da schwannom olduğu düşünülmüştür. Mezenter ve omentumda görülen primer GIST vakalarının, bu bölgede interstisyel cajal hücresi bulunmadığı için, pluripotent mezenkimal kök hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir [27].

2.2 GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ

Gastrointestinal sistemin tümörleri iki ana gruba ayrılır. İlk grup küçük kısmı oluşturur ve yumuşak dokudaki karşılıkları ile özdeşdir. Daha büyük olan grubu ise gastrointestinal stromal tümörler oluşturmaktadır.

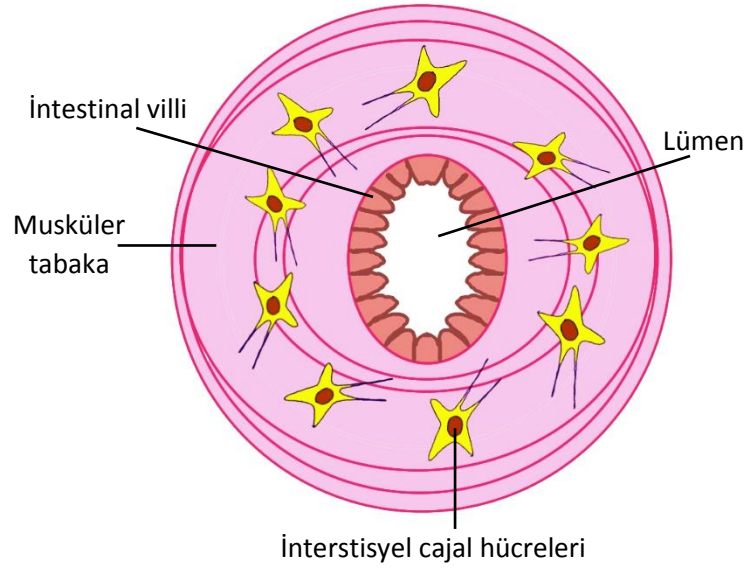


Tablo 1. Gastrointestinal Sistemin Mezenkimal Tümörleri

2.3 İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ (ICC)

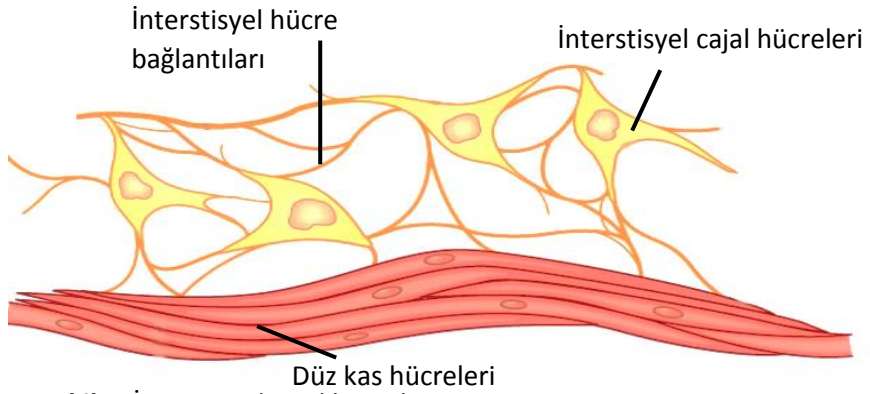
İspanyol Nobel ödüllü doktor ve nöropatolog Santiago Ramon Cajal 1893'te ilk kez gastrointestinal kanalda motor sinir sonlanmaları ile düz kas hücreleri arasındaki hücreleri tanımlamıştır. Yerleşimi nedeniyle “interstisyel” terimini kullanmıştır ve az gelişmiş sinir hücreleri olarak tanımlamıştır (**Şekil 1**).

Cajal'ın ilk tanımlamasından sonra, Dogiel'in “*Cajal'sche Zellen*” (cajal hücreleri) olarak isimlendirmesine kadar farklı isimlerle adlandırılmışlardır. ICC az miktarda kontraktil element, bol miktarda mitokondri, sinaps benzeri uzantılar ve endoplazmik retikulum içerir. İnce bir sitoplazmaya, geniş oval bir nukleusa sahip fuziform şekilli bir yapısı vardır [28].



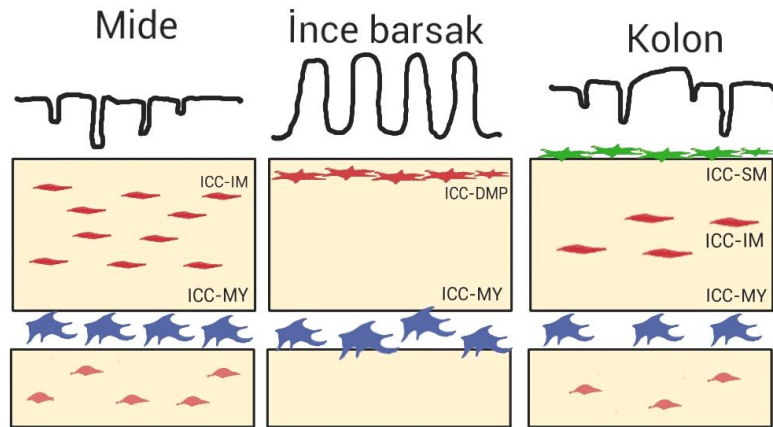
Şekil 1. İnterisyel alandaki cajal hücreleri

Langton ve arkadaşları bu hücrelerin ritmik elektriksel aktiviteleri olduğunu ilk kez göstermişlerdir [29]. ICC gastrointestinal kanalın otonomik innervasyonu ile düz kas hücreleri arasındaki bağlantıyı sağlayarak *pacemaker* aktivitesi ile gastrointestinal motiliteyi düzenler (Şekil 2).



Şekil 2. İnterisyel cajal hücreleri. Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition

ICC'lerinin sınıflandırılması için birkaç kıstas kullanılmıştır. Musküler tabakadaki yerleşimlerine göre (*submusküler, intramusküler, miyenterik* ve *subserozal*), temel morfolojilerine göre (*stellat, bipolar*) ya da primer fonksiyonlarına göre (*pacemaker, nöromusküler nörotransmisyonu kontrol eden hücreler, mekanoreseptörler*) sınıflandırılmışlardır. Bir kısım ICC, anatomik lokalizasyonuna göre Auerbach pleksusu çevresindekiler “*interstitial cells of Cajal of the myenteric plexus*” (ICC-MY) ya da “*interstitial cells of Cajal of the Auerbach's*” (ICC-AP) olarak adlandırılırlar. Bunlar myenterik pleksus çevresinde birbirleri ile bağlanarak bir ağ oluşturan multipolar hücrelerdir. Sirküler kaslar içinde bulunan “*interstitial cells of Cajal of the circular muscle*” (ICC-CM) bipolar, iğsi şekilli hücrelerdir. Bunların dışında konnektif dokunun interstisyel cajal hücreleri (ICC-SEP), longitudinal kasın interstisyel cajal hücreleri (ICC-LM), derin musküler pleksusun interstisyel cajal hücreleri (ICC-DMP), submukozanın interstisyel cajal hücreleri (ICC-SM) ve submukozal pleksusun interstisyel cajal hücreleri (ICC-SMP) olarak sınıflandırılabilirler (Şekil 3).



Şekil 3. Gastrointestinal kanaldaki intersitisyel cajal hücrelerinin tipleri. ICC-MY (mavi) sirküler (CM) ve longitudinal (LM) kas tabakaları arasında, ICC-IM (kırmızı) ve ICC-DMP (kırmızı) sirküler ve longitudinal kaslar arasında, ICC-SM (yeşil) kolonun submukozal ve sirküler kas tabakası arasında yer alır. S Lino, K Horiguchi, “Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract”, Acta Histochem Cytochem, no. 39, pp. 145-53,

Özofagustan internal anal sfinktere kadar tüm gastrointestinal kanalda bulunurlar. En sık midede fundusta sirküler kas tabakasında, ince bağırsakta en sık Auerbach myenterik plexusunda ve kolonda en sık transvers kolonda lokalizedirler. Bunun dışında üreter, üretra, myometriyum, miyokart, uterus, fallop tüpleri ve plasentada da yer aldıkları gösterilmiştir [30] [31] [32] [33] [34] [35]. ICC'lerin dağılımı ile GIST'lerin farklı bölgelerde görülme sıklığı arasında korelasyon mevcuttur.

Gastrointestinal motilite yaşam için vazgeçilmez, karmaşık ve koordine bir süreçtir. 1899 yılında Bayliss ve Starling, nöral aktivite bloke olsa bile efektif peristaltik aktivite sağlayan myojenik kontraksiyonların devam ettiğini buldular [36]. Bu tespit sindirim sisteminin kendine ait bir pacemakerı olduğu düşüncesini destekledi. Cajal ICC'leri gastrointestinal motilitede önemli rol aldıklarını ileri sürerken; Keith ICC'lerini pacemaker olarak tanımladı [37]. Günümüzde ICC'lerinin gastrointestinal sistemde elektriksel yavaş dalga aktivitesinin üretiminde, pacemaker aktivitesinin koordinasyonunda, enterik sinir sisteminden gelen motor nöral uyarıların iletiminde ve gastrointestinal sistemdeki düz kasların gerilim duyusunda rol aldıkları bilinmektedir.

ICC'lerinin immünohistokimyasal ve ultra strüktürel olarak, hem nöral hem de miyoid differansiyasyonun inkomplet bulgularına sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı hücrelerin immünohistokimya (IHK), in situ hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu ile c-KIT ve küçük bir subpopülasyonda CD34 eksprese ettikleri gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak cajal hücreleri GIST'lere benzer şekilde CD117, CD34 ve vimentin pozitifken, desmin ve S-100 negatiftir. Sindirim

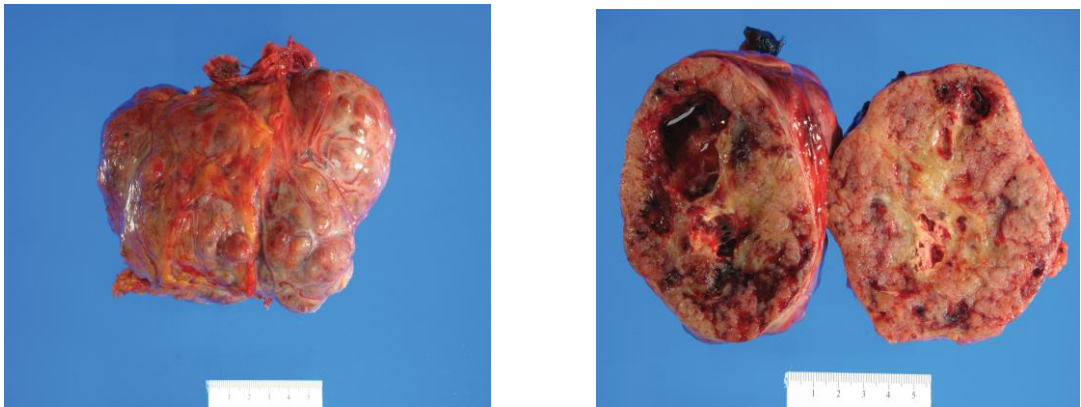
kanalındaki diğer hiçbir hücre CD34, c-KIT, vimentin immünofenotipine sahip değildir [38].

2.4 MORFOLOJİ

GIST'ler oldukça heterojen bir grup olup, boyutları da 1 cm'den 40 cm'ye kadar olabilir. Soliter ya da multiple olabilirler. Genellikle iyi sınırlı, lobüle şekilli, solid kitlelerdir. Submukozal, intramural veya subserozal yerleşimli olabilirler. % 50'sinde mukozal ülserasyon görülür.

2.4.1 MAKROSKOPİ

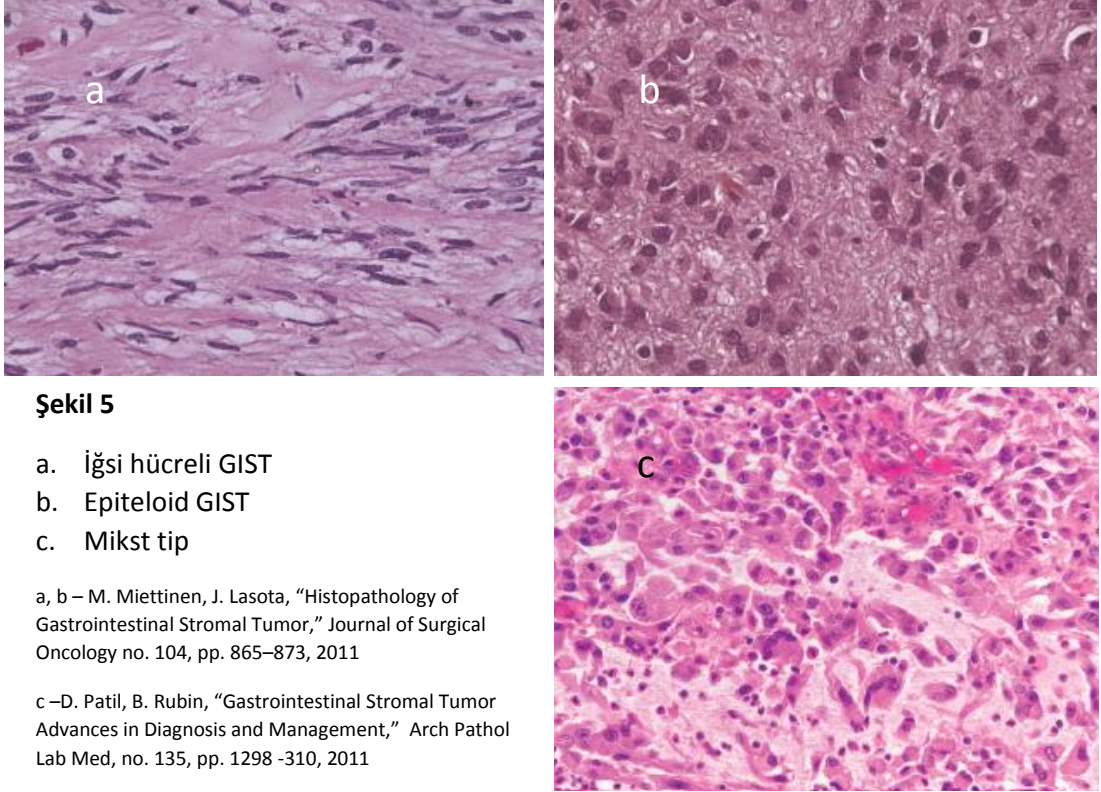
GIST'ler düzgün kenarlı, sınırları net, gri-beyaz, iyi vaskülarize tümörlerdir. Genellikle kapsülsüzdürler, ancak bazen yalancı kapsül görülebilir. Tipik olarak kesit yüzeyi beyaz ya da pembemsidir ve hemorajik odaklar içerir. Merkezinde kistik dejenerasyon ya da nekroz olabilir (**Şekil 4**). Büyük tümörlerde tipik olarak altta yatan mukoza ülseredir.



Şekil 4. İnce kapsüllü nodüler yapıda GIST. Sağ da kesit yüzeyi. Kaba granüler, gri-beyaz, hemorajik alanlar ve kaviteler izlenmekte. Xiaohui Z., Changjun Y. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:193

2.4.2 MİKROSKOPİ

Mikroskopik olarak GIST'ler geniş bir yelpazeye sahiptir. Üç ana histolojik alt gruba ayrılırlar. Bunlar %70 oranla en sık görülen *ıĝsi hücreli* tip, *epiteloid* tip (%20) ve *mikst* tiptir (%5-10) [39] [40] (**Şekil 5**). Hiposelülerden yüksek mitotik oranlı



hiperselülere kadar çok farklı özellikte olabilirler. Nükleer pleomorfizm çok nadir görülür ve sıklıkla epiteloid tipte izlenir. İĝsi hücreli tip GIST'ler kısa fasiküller, oval nükleuslu, soluk eozinofilik sitoplazmalı ve hücre sınırları net seçilmeyen hücrelerden oluşur. Daha çok gastrik GIST'lerde olmak üzere, nüve yanında sitoplazmik vakuol bulunur. Bu özellik, geçmişte bu tümörlerin düz kas tümörü olarak sınıflandırılmasına sebep olmuştur. Nükleer palisad ise, bir diğer yanlış tanı konulmasına sebep olabilecek histolojik bulgudur ve sıklıkla hem nöral hem düz kas

tümörlerinde görülür. Kistik stromal dejenerasyon ve stromal hemoraji bu tipte görülen belirgin özelliklerdir [41] [42].

Epiteloid hücreli GIST'ler eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı yuvarlak hücrelerin, ağ şeklinde ya da katmanlar halinde sıralanması ile oluşur. Nükleusları yuvarlaktan ovale çeşitli şekillerde olabilir, nükleus santral yerleşimlidir; çok miktarda, hafif eozinofilik sitoplazma ile çevrilidir ve veziküller kromatin içerir. Epiteloid tip tümörler iğsi hücrelilere göre daha sık yuvalanma paterni gösterirler. Bu hücrelerin mitotik aktiviteleri “çok düşük” ten “yüksek derce” ye kadar değişiklik gösterebilir. Ancak epiteloid GIST'ler nükleer pleomorfizm ve atipi göstermesine rağmen benign olabilir [43] [39]. Diğer lokalizasyonlara oranla midede daha sık görülürler.

GİST hücresinde belirgin sitoplazmik vakuol oluşursa, nükleus perifere itilir ve hücre *taşlı yüzük* görünümü alır. Eğer bu değişim lezyonda geniş alanlarda görülürse, GIST taşlı yüzük hücreli karsinom ve liposarkom ile karışabilir.

Tümör hücreleri yoğun eozinofilik sitoplazma ile çevrili eksantrik nükleuslardan oluşuyorsa, *plazmositoid tipte GİST* söz konusudur.

Granüler hücreli tipte GİST'lerde sitoplazma granüler yapıdadır.

Bir diğer GİST histolojik tipi ise *multinükleer tip GİST*'tir. Multinükleer dev hücrelerin miksoid bir zeminde tek tek duran küçük yuvarlak hücreler ile birlikte olmasıdır [44].

2.5 ANATOMİK YERLEŞİME GÖRE GIST

İnterstisyel cahal hücrelerinin yerleşim bölgeleriyle gastrointestinal stromal tümörlerin köken aldıkları bölgeler koraledir. GIST'ler sindirim sisteminde özofagustan internal anal sfinktere kadar herhangi bir bölgeden kaynaklanabilir. Ancak mezenter, omentum ve retroperiton başta olmak üzere gastrointestinal kanal dışı lokalizasyonlarda da tanımlanmıştır [5] [6] [7] [45]. Bunun gibi gastrointestinal sistemin dışında oluşan ve sindirim kanalı ile hiçbir anatomik bağı olmayan GIST'ler *ekstra-gastrointestinal stromal tümörler* olarak (EGIST) adlandırılırlar. Lezyonların % 39-70 kadarı mide, % 20-32 ince bağırsak [46] [47], %5 kalın bağırsak [48], %1 özofagus kaynaklıdır [49] ve %5-10'u abdominal kavitenin herhangi bir yerinde gözlenebilir. Yapılan yeni çalışmalar, GIST'lerin yerleşim bölgesi ile prognozu arasında tümör boyutundan, mitotik aktiviteden ve hasta yaşından bağımsız olarak ilişki olduğunu göstermektedir. İnce bağırsaktan kaynak alan GIST'lerin en kötü, mide kaynaklı olanların ise en iyi prognoza sahip olduğu düşünülmektedir.

2.5.1 ÖZOFAGUS

GIST'lerin çok küçük bir kısmını oluşturan bu grup tüm GIST'lerin %1'inden azını kapsar. Tipik olarak alt 1/3 özofagustan kaynaklanırlar ve büyük çoğunluğu çok büyük boyutlara ulaşabilir. En sık klinik bulgu disfajidir. Prognozları genellikle kötüdür.

2.5.2 MİDE

Mide GIST'lerin en sık görüldüğü bölgedir. Klinik ve histopatolojik çeşitlilik bu grupta en fazladır. Küçük serozal ya da intramural nodüllerden, eksternal komponenti olan dev kitlelere kadar çeşitlilik gösterir. Büyük çoğunluğu iğsi hücreli tümörlerdir. Fakat yaklaşık %20-25 epiteloid morfolojidedirler. Çoğunlukla mide korpustan köken alırlar ve %80'i benigndir. Yüksek mitotik aktivite, büyük tümör çapı ve mukoza invazyonu kötü prognostik faktörlerdir.

2.5.3 İNCE BAĞIRSAK

GIST'ler duodenumda daha çok ikinci kısımda izlenir. Klinik olarak sıklıkla kanama ya da mekanik obstrüksiyon bulguları ile karakterizedir. İntramural ya da serozal yerleşimli olabilirler. Kum saati görünümünde hem intraluminal hem de eksternal komponent içerebilirler. Mide yerleşimli GIST'lere göre histolojik olarak daha homojen bir yapıya sahiptirler. Büyük tümörler tipik olarak lümen ile iştirakli kistik komponent içerirler. Olguların yaklaşık %50'si maligndir.

2.5.4 KOLON VE REKTUM

Nadir görülürler (kolon - %1-2, rektum - %4-5). Çoğu kolonik GIST klinik olarak tespit edildiğinde büyük boyutlara ulaşmıştır ve prognozları kötüdür [50]. En sık sigmoid kolondan kaynaklanırlar. Rektum kaynaklı tümörler prostata posterior yüzden yaslanarak, klinik ve radyolojik olarak prostatik bir tümörü taklit edebilirler.

2.5.5 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM DIŞI

Tüm GIST'lerin yaklaşık %10'u gastrointestinal kanal dışında bir kaynaktan köken alır (ekstra-gastrointestinal stromal tümörler) [6]. Kaynağı net belirlenemeyen, yaygın abdominal GIST'leri ve muhtemelen tümör büyümesi sırasında yakın komşuluk sayesinde oluşan, soliter omental, retroperitoneal kitleleri oluşturan GIST'leri içeren heterojen bir gruptur.

Soliter omental GIST'lerin, sıklıkla gastrik GIST'ler ile benzer histolojik yapı ve mutasyonlara sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu tümörlerden bir kısmının prognozu gastrik GIST'ler ile benzer bulunmuştur [7].

Yaygın omental GIST'ler ise ince bağırsak GIST'leri ile benzer mutasyon modeli ve histoloji gösterirler.

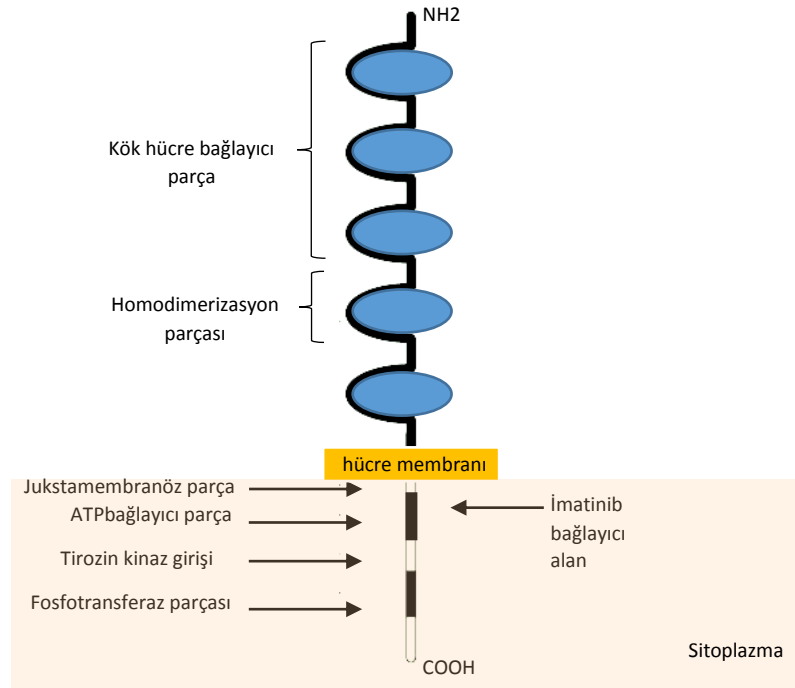
2.6 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

GIST'ler belli immünohistokimyasal boyanma özellikleri gösterirler. Bu özellikleri tanı koymada kolaylık sağlar. GIST'ler %95 KIT (CD117), %60-70 CD34, %30-40 düz kas aktini (*smooth muscle actin* – SMA), yaklaşık %5 S-100 protein pozitifdir [51] [52]. Vimentin pozitifler ancak, özgün olmadığı için tanıda kullanılmaz. Keratin %1-2 oranında pozitifdir. Yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı nedeniyle KIT, GIST'leri gastrointestinal kanalın diğer mezenkimal tümörlerinden ayırmada faydalı bir markerdir. İmmünohistokimyasal özellikler tümörün lokalizasyonuna göre farklılık gösterebilir. KIT ve CD34 pozitivite kolorektal ve

özofageal GIST’lerde daha çok gözükürken, KIT ve SMA birlikteliği sıklıkla ince bağırsaktan kaynaklanan GIST’lerde görülür [53].

2.6.1 KIT (CD117)

Tirozin kinaz reseptör ailesinin alt grubuna dahil bir transmembran glikoproteindir. Ligand bağlayan ekstraselüler alan, transmembranöz kısım, jukstamembranöz kısım ve 2 sitoplazmik tirozin kinaz parçasından (TKI ve TKII) oluşur (Şekil 6). Bu yapıyla “platelet derived growth factor” (PDGF), “macrophage colony stimulating factor” (MCSF) ve FLT3 ligand ile yakından



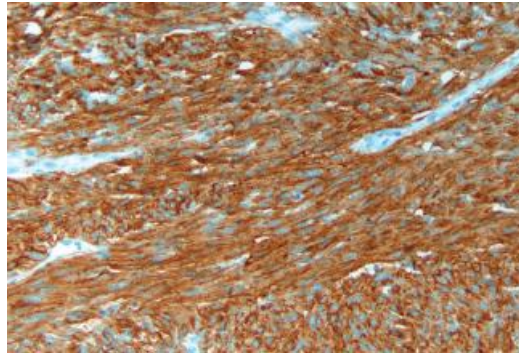
Şekil 6. KIT yapısı

ilişkilidir. C-Kit protoonkogeninin (4. Kromozom) ürünüdür. Normalde hemopoetik kök hücreler, germ hücreleri, mast hücreleri ve melanositler tarafından salgılanan, bir büyüme hormonu olan kök hücre faktörünün (*steel factor*, *stem cell factor* – SCF)

reseptörüdür [54]. KIT hücre proliferasyonu ve differansiasyonunda görev alır. Ligandının bağlanması ile KIT'in dimerizasyonu ve otofosforilasyonu gerçekleşir. Böylece hücre içi sinyal kaskadı tetiklenerek, proliferasyon, adhezyon, apoptozis ve differansiasyon başlar.

GIST'lerde c-Kit protoonkogeninde oluşan mutasyon sonucu tirozin kinaz fonksiyonunda ligand-bağımsız aktivasyon oluşur. Mutasyon sıklıkla 11. eksondadır (juktamembranöz parça). Daha nadir olarak 9. , 13. , 14. Ve 17. eksonlarda da mutasyon görülebilir (**Şekil 8**).

GIST'lerin yaklaşık %5'i tipik klinikopatolojik ve sitogenetik bulgular taşımalarına rağmen KIT negatiftir. KIT pozitif tümörlerle karşılaştırıldığında, bu tümörler daha çok mide, omentum ve peritoneal yüzeyde görülür ve epitelooid ya da mikst hücre morfolojisine sahiptir (**Tablo 2**). Bu tümörler ya KIT-wild type (KIT-WT) ya da PDGFR α onkojenik mutasyonları içerirler [55] [56].



Şekil 7. KIT pozitif gastrointestinal stromal tümör (x200 büyütme)

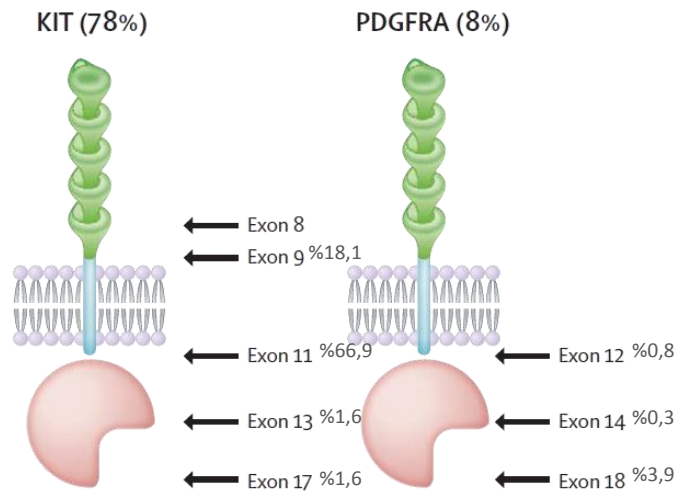
KIT pozitif tümörler

Gastrointestinal stromal tümör	Ewing sarkom
Melonoma	Anaplastik büyük hücreli lenfoma
Şeffaf hücreli sarkom	Hodgkin lenfomada Reed –Sternberg hücreleri
Endometrial karsinom	Mastositozis
Akciğerin anaplastik hücreli karsinomu	AML
Glioma	Germinom

Tablo 2. KIT pozitif tümörler

2.6.2 PDGFR α

KIT gibi tip III tirozin kinaz reseptörüdür ve benzer fonksiyon gösterir. Her iki reseptörde 4. kromozomun uzun kolunda kodlanmıştır. GIST’lerde mutasyona uğrayan PDGFR α ’ya ait eksonlar 18, 12 ve 14’tür (**Şekil 8**). Tüm GIST’lerin %7-8’i PDGFR α mutasyonu içerir. PDGFR α mutasyonu içeren tümörler daha çok mide ve ekstra abdominal bölgelerden kaynaklanırlar.



Şekil 8. KIT ve PDGFR α reseptör mutasyonlarının şematik çizimi ve mutasyon oranları. DT. Patil, BP. Rubin, "Gastrointestinal Stromal Tumor Advances in Diagnosis and Management", *Arch Pathol Lab Med*, no. 135, pp. 1298-310, 2011

2.6.3 DISCOVERED ON GIST 1 (DOG1) ve PROTEİN KİNAZ C-TETA (PKC-θ)

GIST'lerin, özellikle KIT negatif olanların, tanısına kesinlik kazandırmak için yapılan çalışmalarla yeni markerler bulunmuştur. Literatürde sık kullanılan ismiyle DOG1 ya da TMEM16A (*transmembran protein 16A*), ANO1 (*anocytamin 1*) 8 transmembranöz parçadan oluşan, kalsiyum bağımlı klor kanalıdır. GIST'lerde duyarlılığı ve özgüllüğü %75 -100 civarındadır. DOG1, KIT pozitif GIST'leri başarılı şekilde belirleyebilirken, KIT negatiflerin üçte birini tanımlayabilir.

Protein kinaz c-teta diğer mezenkimal tümörler ile karşılaştırıldığında GIST'te daha hassas olan bir markerdir. Protein kinaz c-teta serin/treonin ailesine ait bir tirozin kinazdır. PKC-θ, GIST'ler için kabul edilebilir bir özgüllük ve duyarlılık gösterir.

2.6.4 CD34

CD34, hematopoetik progenitör hücre antijenidir ve bilinmeyen fonksiyonlu bir transmembran proteinidir. Bir yüzey glikoproteini olan CD34 vasküler endotelde, bazı mezenkimal hücrelerde ve vasküler neoplazilerde saptanmıştır [57]. GIST ve düz kas hücre tümörlerinin yanı sıra bir kısım lösemilerde, kaposi sarkomu ve anjiosarkom, hemanjiyoperisitom gibi vasküler tümörlerde, sinir kılıfı tümörlerinde, epitelioid sarkom ve dermatofibrosarkomda da bulunduğu bildirilmiştir. CD34 pozitifliği kolorektal ve özofageal GIST'lerde sık gözlenir. KIT negatif tümörlerin çoğu (%69) CD34 ile de negatiftir. CD34 negatif GIST'lerin çoğu epitelioid tiptir.

2.6.3 Ki 67

Ki-67 ya da MKI67, MKI67 geninde kodlanan bir proteindir. Hücresel nükleus içinde yer alır. Ribozomal RNA transkripsiyonu ile ilişkilidir. Proliferasyon markeri olarak kullanılır. Hücre siklusunun tüm aktif fazlarında (G1, S, G2) yer alırken, dinlenme fazındaki (G0) hücrelerde bulunmaz. Boyanma gösteren hücrelerin, tüm tümör hücrelerinin sayısına oranı olarak ifade edilir. Tümörün grade ile ilişkisini gösterir.

2.7 NADİR GÖRÜLEN GIST'LER

2.7.1 NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 İLE İLİŞKİLİ GIST'LER

1:3000 insidans oranı ile insanlarda en sık görülen otozomal dominant sendromdur. Genel nüfusla kıyaslandığında GIST riski 200 kat artmıştır. Otopsi çalışmalarının verilerine göre her üç NF1 hastasının birinde GIST mevcuttur [58]. GIST'lerin normal yaş ortalamasından hafifçe daha genç yaşta görülürler. Tipik olarak duodenum ve ince bağırsaktan köken alan, rastlantısal olarak bulunan, sıklıkla çok sayıda ve küçük lezyonlar olarak ortaya çıkar. Genellikle düşük mitotik aktiviteye sahiptirler ve klinik belirti vermezler. NF1 ilişkili GIST'lerde KIT ve PDGFR α mutasyonu izlenmez.

2.7.2 PEDIATRİK GIST'LER

GIST'ler çocuklarda çok nadir görülür (<%1). Genellikle ikinci dekatta görülür ve kadınlarda daha baskındır. En sık mide kaynaklı, multiple GIST'ler izlenir. Büyük

çoğunluğu klinik olarak semptom vermez. Bazı hastalarda karaciğer ve intraabdominal metastazlar gelişebilir. Ancak hastalığın seyri öngörülemez. Bazı hastalar karaciğer metastazları olmasına karşın yıllarca yaşayabilir [59]. Nadiren KIT ve PDGFR α mutasyonu içerirler [60].

2.7.3 CARNEY TRIADI VE CARNEY-STRATAKİS SENDROMU

Multiple GIST'ün bulunması her iki sendromun ortak yanısıdır. Carney triadı genç kızlarda görülür ve gastrik GIST, paraganlioma, pulmoner kondrom ya da hamartom kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar [61] [62]. KIT ve PDGF α mutasyonu içermez. Özellikle lenf nodlarına olan yüksek metastaz oranlarına rağmen, hastalığın sağkalım oranları yüksektir [63] [64]. Yavaş büyüme gösterir. İmatinibe cevabı belirsizdir.

Carney-Stratakis sendromunda gastrik GIST ve paraganliomanın senkron ya da metakron olarak birlikteliği söz konusudur. Orta çıkış zamanları arasında birkaç dekat olabilir. Otozomal dominant kalıtım gösterir [65].

2.7.4 AİLESEL GIST'LER

Tüm GIST'lerin yaklaşık %0,1'lik bir kısmını kapsamakta olan bu grup sporadik GIST'ler ile benzer mutasyonları gösterir. Tüm dünyada 20 üzerinde aile rapor edilmiştir [66] [67]. Otozomal dominant kalıtım gösterir, genellikle orta yaş grubu bireylerde ortaya çıkar, güçlü penetrans gösterir. Tipik olarak ince bağırsak ve

kolonu geniş şekilde tutan multiple GIST'ler şeklinde ortaya çıkar. Klinik seyir uzun süre semptomsuz giden olgulardan, yaygın metastaz gösteren olgulara kadar çeşitlilik gösterir. Bazı hastalarda KIT'in aşırı aktivasyonu ile cagal hücre hiperplazisine bağlı olarak ürtiker pigmentosa, hiperpigmentasyon, nevüs, disfaji gibi bulgular görülebilir.

2.8 EPİDEMİYOLOJİ

GIST'lerin tahmin edilen insidansı 14-20/milyon/yıldır [14] [15] [16]. Ancak gerçekte bu oranın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Geçmişte GIST'lerin kesin tanısı ve sınıflandırılmasındaki eksikler nedeniyle insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Prevelansının ise 129/milyon olduğu tahmin edilmektedir. Fletcher'in risk sınıflaması kriterlerine göre çok düşük riskli GIST'ler için prevelans 22,2/milyon, düşük risk grubu için 51,9/milyon, orta risk grubu için 24,2/milyon ve yüksek risk grubu GIST'ler için 22,2/milyondur [68] [69]. Ortalama tanı yaşı 6. dekattır. Cinsiyetler arası belirgin bir fark olmasa da, bazı çalışmalarda erkek cinsiyet baskın çıkmıştır. Çocuklardaki insidansı bilinmemekle beraber, yapılan büyük serili çalışmalarda 21 yaş altında insidansın %0,5 ile 2,7 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir [70] [71].

Sindirim sisteminin en sık görülen (%80) mezenkimal tümörleridir [1]. Tüm sarkomların yaklaşık %5'ini, tüm gastrointestinal tümörlerin ise %1 kadarını kapsarlar [2] [3] [4]. Sıklıkla mide (% 39-70), ince bağırsak (% 20-32), kolon (%1-2) ve rektum (%4-5) ve özofagustan (%1) köken alırlar. Tüm gastrointestinal kanal boyunca ortaya çıkabilirler.

GIST'lerin diğ er tümörlerle birliktelikleri genelde olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir ve  oğ unlukla kolorektal kanserlerle birliktelik gösterirler [72]. Kolorektal karsinogene de rol oynayan p53 onkogeninin GIST'lerde de prognostik önemi olduğu bulunmuştur.

2.9 KLİNİK

Çoğu GIST büyük boyutlara ulaşincaya kadar sessiz kalır ve semptom vermez. Çoğu küçük GIST endoskopi veya laparotomi sırasında insidental olarak saptanır. Semptomlar tümörün boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Hastalar karın ağrısı, halsizlik, dispepsi, bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı gibi basit semptomlardan, mukozal ülserlere bağlı hematemez, hemotekezya, tümör rüptürüne bağlı intraperitoneal hemoraji veya mekanik bağırsak obstrüksiyonu tablosuna kadar hayatı tehdit eden çok çeşitli şik yetlerle gelebilirler. Çok büyük tümörü olan hastalar karında ele gelen kitle şik yeti ile başvurabilirler.

GIST'lerin %15-50 kadarı tanı anında metastaz yapmış durumdadır. Agresif GIST'ler karaciğere, peritona ya da her ikisine birden metastaz yapabilirler. Lenf nodu metastazı çok nadirdir. Metastazlar en sık karaciğere (%50-60) ve peritona (%20-40) olmakla birlikte akciğer ve kemik yayılımı (%10) ilerlemiş bazı vakalarda bildirilmiştir [73] [74]. Metastazlar, ilk cerrahiden ortalama 10 – 15 yıl sonra görülür.

2.10 TANI

GIST'ler geniş bir morfolojik yelpazeye sahip oldukları için ve malign potansiyelleri bulunması yanında imatinib ile tedaviye uygun oldukları için, gastrointestinal sistemin diğer mezenkimal tümörleri, nöral ve nöroendokrin tümörleri ile ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Bu tümörler arasında leiomyom, leiomyosarkom, schwannom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, soliter fibröz tümör, inflamatuvar myofibroblastik tümör, fibromatozis, sinovial sarkom, nöroendokrin tümörler(karsinoid ve islet hücre), gastrik glomus tümörü, malign mezotelyoma, anjiosarkom ve sarkomatoid karsinom bulunur (**Tablo 3**).

Tanı için yapılan incelemeler, diğer gastrointestinal sistemin malign tümörler için yapılanlarla aynıdır. Sıklıkla başka bir sebeple yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) ya da endoskopi sırasında rastlantısal olarak saptanırlar.

Çift kontrastlı direkt grafilere düzgün ve net sınırları olan dolma defekti olarak izlenir. Endoskopide lümen içine uzanan, mukoza ile kaplı, üzerinde ülser ya da kanama alanları olabilen lezyon olarak görülür. Endoskopik ultrason, lezyonun gastrointestinal kanal duvarındaki yeri hakkında çok kesin bilgiler verir. Muskularis propriyadan kaynaklanan, hipoekoik kitle olarak gözüktür. Büyük, düzensiz kenarlı, kistik alanlar barındıran GIST'ler malign potansiyel taşıyabilirler [75] [76].

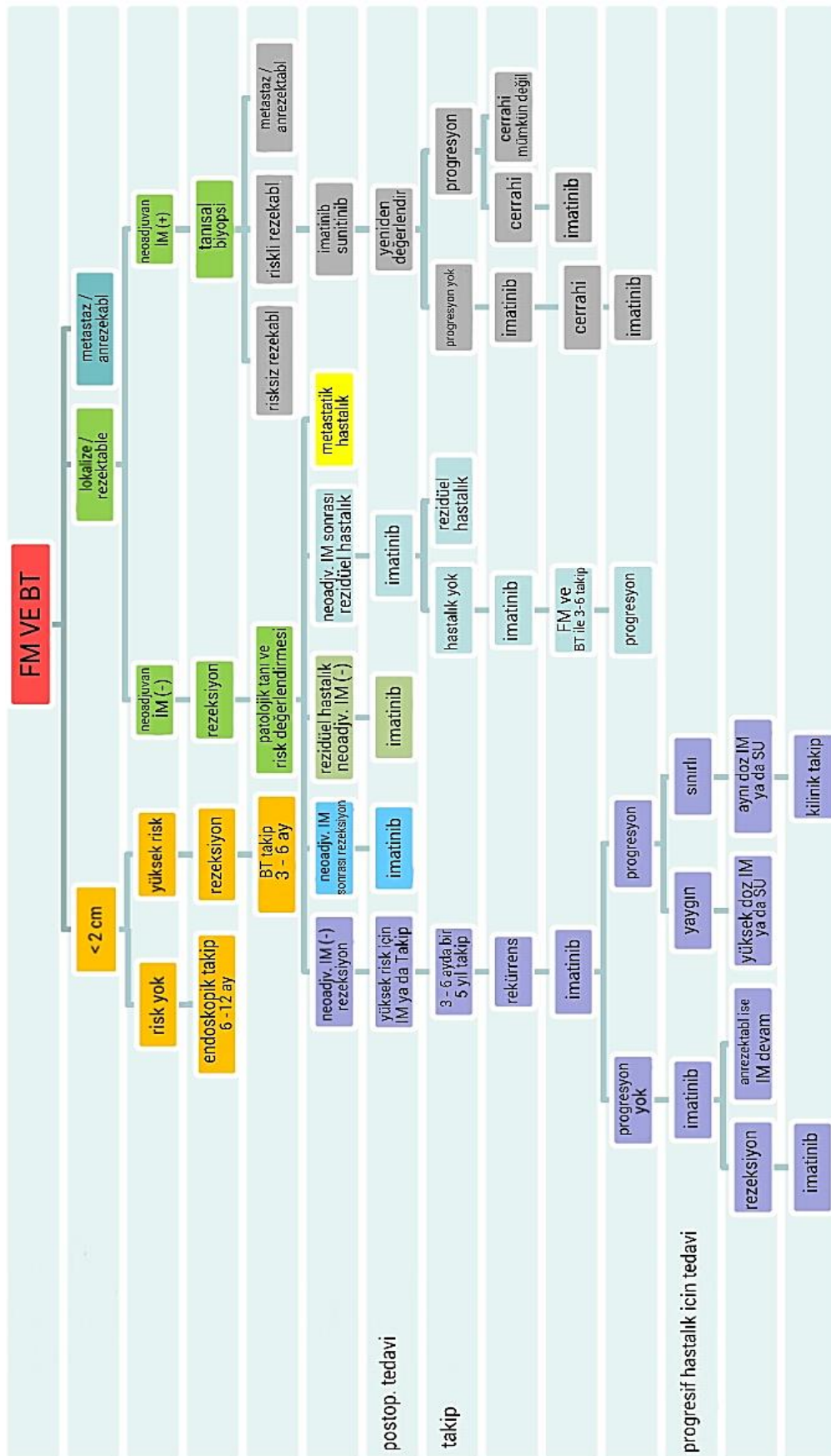
Esas sorunlardan biri hastalığın klinik yanıtının radyolojik olarak nasıl değerlendirileceğidir. Boyutta küçülme her zaman regresyon anlamına gelmeyebileceği gibi, boyut artışı da aynı şekilde tedaviye yanıtsızlık ile korale olmayabilir. İntramural hemoraji ve ödeme bağlı tümörün yoğunluğunun azalması ile tümör normalden büyük gözükebilir. BT ve pozitron emisyon tomografisi (PET)

preoperatif evreleme ve takipte faydalıdır. BT daha çok anatomik detay verirken, PET küçük metastazları ortaya çıkarabilir ve baz bir metabolik aktivite belirleyerek, medikal tedaviye yanıtı değerlendirmekte yardımcı olur. Anorektal bölge dışında manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) avantajı yoktur. PET/CT hem anatomiye detaylı göstermesi, hem metastaz tayini, hem de hastalığın takibi açısından en değerli görüntüleme yöntemidir.

Pek çok vakada GIST tanısı, bu tümör konusundaki deneyimsizlikler sonucu, çıkarılan cerrahi örneğin incelenmesi sonrasında konabilmektedir. GIST'lerin %95'i CD117, %60-70'i CD34, %30-40'ı SMA, %5-10'u ise S-100 proteini immünohistokimyasal olarak pozitifdir. Bu sayede immünohistokimyasal yöntemler GIST'lerin ayırıcı tansında yardımcı olabilir.

GIST'lerin ayırıcı tanısında yer alan en önemli tümörler			
Tümör	Lokalizasyon	Hasta özellikleri	Patolojik özellikler
Leiomyom (intramural)	Özofagus	Genç erişkin, ileri yaş	Eozinofilik iğsi hüç., SMA (+), KIT (-)
Leiomyom (muskularis mukoza)	Kolon, rektum	Orta yaş	Küçük mukozal polip, SMA (+), KIT (-)
Leiomyom (mullerian tip)	Kolon, abdominal kavite	Orta yaş ve kadın	ER (+), PR (+), düşük mitotik aktivite ve atipi
Leiomyosarkom	En sık kolon, tüm gastrointestinal sistem	Orta yaş	Leiomyoma benzer ancak yüksek mitotik aktivite ve nükleer atipi (+), KIT (-), SMA (+), dezmin (+/-)
Glomus tümörü	Mide	Erişkin, kadın	Eozinofilik yuvarlak tümör hücreleri, SMA (+), KIT(-)
Schwannom	Mide, kolon nadir olarak ince barsak	İleri yaş	Mikrotrabeküller oluşturan iğsi hüç., S100 prot. (+), KIT (-)
İnflamatuvar myofibroblastik tümör	GİS'in her yerinde	Bebek, çocuk ve genç erişkin	Uzamış, zengin sitoplazmalı iğsi hüç., ALK (+), KIT (-)
İnflamatuvar fibroid polip	İnce barsak, mide	Tüm yaşlar, çocuklarda nadir	Terminal ileumda intususepsiyona neden olan intraluminal polipoid lezyon, küçük mide polibi, KIT(-), eozinofilik epiteloid ve iğsi hüç.
Dezmoid fibramatozis	Mide, barsak	Genç erişkinlikten itibaren	İlimlı selüler, kollajenöz , iğsi hüç., KIT (-), β-katenin (+)
Sinovyal sarkom	Mide	Çeşitli	Mukozal ya da transmural, selüler iğsi hüç., Keratin (+), KIT (-)
İndifferansiye liposarkom	İntraabdominal boşluk	Orta yaştan ileri yaşa kadar	Değişik görünümlü iğsi hüç., MDM2 (+), KIT (-); GIST, düz kas tümörleri ve fibramatozisi stimüle edebilir

Tablo 3. GIST - ayırıcı tanı



2.12 PROGNOTİK FAKTÖRLER

GIST'lerin malignite potansiyelini belirlemek çoğu olguda oldukça zordur. Küçük çaplı GIST'ler bile yüksek malignite oranlarına sahip olabilirler. Bu yüzden teorik olarak tüm GIST'ler malign kabul edilir ve benign malign ayrımı yerine risk belirtilir. Riski belirlemede kullanılan en önemli özellikler tümör çapı (cm cinsinden en büyük çap) ve mitotik aktivitedir (50 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı). 2002'de Fletcher ve arkadaşları bu özellikleri dikkate alarak 4 risk grubu belirlemişlerdir (**Tablo 4**) [39].

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

Tablo 4. NIH konsensüs - Fletcher risk sınıflaması

Miettinen ve Lasota bu özelliklere tümör lokalizasyonunu da ekleyerek yeni bir risk sınıflaması oluşturmuşlardır (**Tablo 5**) [77].

Tümör Özellikleri		Orijine Göre Progresyon Riski			
Mitotik aktivite	Boyut	Mide	Jejunum / ileum	Duodenum	Rektum
≤5/50 BB	≤2 cm	Yok	Yok	Yok	Yok
	>2 ≤5 cm	Çok düşük	Düşük	Düşük	Düşük
	>5 ≤10 cm	Düşük	Orta	Yetersiz veri	Yetersiz veri
	>10 cm	Orta	Yüksek	Yüksek	Yüksek
>5/50 BB	≤2 cm	Yok	Yüksek	Yetersiz veri	Yüksek
	>2 ≤5 cm	Orta	Yüksek	Yüksek	Yüksek
	>5 ≤10 cm	Yüksek	Yüksek	Yetersiz veri	Yetersiz veri
	>10 cm	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek

Tablo 5. AFIP – Miettinen, Lasota risk sınıflaması

Joensuu ise 2008 yılında tümör perforasyonu da değişkenlere ekleyerek risk gruplamasını revize etmiştir (**Tablo 6**) [78].

Risk	Tümör boyutu	Mitotik aktivite	Orijin
Çok düşük	<2 cm	<5/50 BB	Herhangi
Düşük	2,1 – 5 cm	<5/50 BB	Herhangi
Orta	2,1 – 5 cm	>5/50 BB	Mide
	<5 cm	6 – 10/50 BB	Herhangi
	5,1 – 10 cm	<5/50 BB	Mide
Yüksek	Herhangi	Herhangi	Tümör rüptürü
	>10 cm	Herhangi	Herhangi
	Herhangi	>10/50 BB	Herhangi
	>5 cm	>5/50 BB	Herhangi
	2,1 – 5 cm	>5/50 BB	Mide dışı
	5,1 – 10 cm	>5/50 BB	Mide dışı

Tablo 6. Joensuu risk sınıflaması

Bunların dışında, yapılan çalışmalarda metastaz, etraf dokuya invazyon, baskın hücre tipi, hücresellik, cerrahi ameliyat sınırları, nekroz ve mukozal erozyon da sağkalıma etki eden faktörler olarak bildirilmiştir. “*International union against cancer*” derneği (UICC) 2010’un başlarında ilk kez GIST’ler için bir evreleme sistemi yayınladı (**Tablo 7**).

Mitotik aktivite (50 BB)	Tümör boyutu (cm)	T		N	M	UICC Evre	
		Mide	Mide dışı			Gastrik GIST	Nongastrik GIST
≤5	2	T1	T1	N0	M0	IA	I
	2 – 5	T2	T2	N0	M0	IA	I
	5 – 10	T3	T3	N0	M0	IB	II
	>10	T4	T4	N0	M0	II	IIIA
>5	2	T1	T1	N0	M0	II	IIIA
	2 – 5	T2	T2	N0	M0	II	IIIB
	5 – 10	T3	T3	N0	M0	IIIA	IIIB
	>10	T4	T4	N0	M0	IIIB	IIIB
Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	N1	M0	IV	IV
		Herhangi	Herhangi	Herhangi	M1	IV	IV

Tablo 7. UICC TNM sınıflaması

2.13 TEDAVİ

Lokalize, rezekabl GIST'lerin standart tedavisi cerrahidir. Tanı konulduktan sonra amaç görülebilir hastalığın salim cerrahi sınırlar ile tamamen çıkarılmasıdır. Tümör rüptüründen kaçınılması, peritoneal ekime sebep olmamak açısından çok önemlidir.

Preoperatif tedaviler, tümör rüptürü riski mevcutsa ya da sitoredüksiyon daha konservatif bir cerrahi sağlayacak ise göz önünde bulundurulmalıdır. Metastatik hastalıkta cerrahi kür sağlamaz. Günümüzde hedefe yönelik tedavi çağında, ilerlemiş GIST'lerde öncelikle medikal tedavi tercih edilmektedir. Bu vakalarda imatinib tedavisi sonrası cerrahi seçenek olabilir. Fakat şu anda imatinib sonrası rezidü lezyona cerrahi uygulanmasının, medikal tedaviyi sonlandırmaya yardımcı olup olmayacağı konusunda belirsizlik mevcuttur.

2.13.1 BİYOPSİ

Prensip olarak GIST düşündüren batın içi kitlelerde patolojik tanı aranmalıdır. Ancak olası riskler, tümör yerleşimi ve bazı zorluklar sebebiyle istisnalar olabilir. GIST'ler klinik olarak türlü şekillerde ortaya çıkabilir. Bunları dört ana grup altında toplamak mümkündür. Bunların bazılarında preoperatif tanı koymak mümkün olmayabilir.

1. Rastlantısal olarak endoskopide bulunan küçük lezyonlar: GIST'lerin boyutları küçük olsa bile klinik süreci tahmin etmek mümkün değildir. Bu yüzden prensip olarak bu lezyonları patolojik olarak değerlendirmek gerekir. Ancak bu

lezyonların çoğunun çok düşük riskli olduğu ve malign özellik göstermediği bilinmektedir. Bu göz önüne alındığında cerrahi yerine takip tercih edilebilir. Yüksek riskleri nedeniyle rektal nodüller bunların dışında tutulmalı ve eksize edilmelidir.

2. Rastlantısal olarak batin cerrahileri sırasında tanımlanan küçük nodüller: İntraoperatif frozen çalışılarak tanı konması GIST’lerde çok zordur. Histopatolojik inceleme, ancak sonuç cerrahi yaklaşımı değiştirecekse yapılmalıdır. Aksi takdirde gastrointestinal kanal kaynaklı tüm ektramukozal nodüllerin GIST olabileceği düşünülerek, eksize edilmelidir.

3. Komplikasyona neden olan abdominal kitle: GIST nedeniyle perforasyon, hemoperitoneum, gastrointestinal sistem kanaması ya da bağırsak obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar olduğuunda akut tabloya yönelik acil cerrahi girişim uygulanır.

4. Asemptomatik abdominal kitle: Eğer kitlenin eksizyonu için majör cerrahi gerekiyorsa, preoperatif histopatolojik tanı yapılması, örneğin lenfoma gibi cerrahi endikasyonu olmayan, sadece medikal tedavinin yeterli olduğu hastalıklarda ve neoadjuvan tedaviyle daha güvenli ve konservatif cerrahi sağlanacağı düşünölen GIST’lerde önem kazanır. Preoperatif histopatolojik tanılar, perkütan tru-cut (kesici iğne) biyopsisi yardımı ile yapılabilir. Ancak kistik tümörlerde kist rüptürü olasılığı akılda tutulmalıdır.

2.13.2 CERRAHİ

Lokalize GIST’lerde günümüzdeki tedavi, tek küratif tedavi olan cerrahi rezeksiyondur [79]. Mide duvarının wedge rezeksiyonu ya da segmental bağırsak

rezeksiyonu kitlenin tamamen çıkarılması sağlar. Negatif cerrahi sınırlar mutlaka sağlanmalıdır. Bazı durumlarda cerrahi sınırlar göz ardı edilebilir. Bunlar içinde R0 cerrahi için abdominoperineal rezeksiyon gerektiren rektum yerleşimli tümörler ve cerrahi sonrası morbiditesi yüksek olan, örneğin özofagus ya da duodenum 2. kıta gibi riskli yerlerden kaynaklanan tümörler yer alır. Ancak günümüzde hiçbir medikal tedavinin cerrahinin yerine geçebileceğini kanıtlayan bir yayın olmadığını unutmamak gerekir.

Lenf nodu metastazı oranları çok düşük olduğundan genellikle lenf nodu diseksiyonu özofagus, duodenum ve rektum yerleşimli GIST'ler haricinde gerekmez.

Büyük tümörlerde çoklu organ rezeksiyonları gerekebilir. Boyuttan bağımsız olarak, çevre organ invazyonu olan tümörlerde blok halinde rezeksiyon yapılmalıdır.

Operasyon esnasında tümörü rüptüre etmemeye özen gösterilmelidir. Yapılan çalışmalarda tek başına tümör rüptürünün kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Küçük lezyonlarda minimal invaziv cerrahi uygulanabilir [80]. Ancak boyuttan bağımsız olarak çoklu organ rezeksiyonu gerektiren olgularda kontraendikedir.

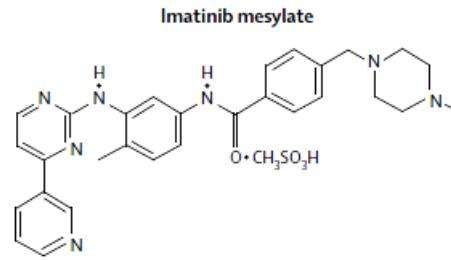
2.13.3 MEDİKAL TEDAVİ

Yumuşak doku sarkomlarında uygulanan kemoterapiler GIST'lerde etkisizdir. Tedaviye yanıt %5'in altındadır. 2000 başlarında moleküler düzeyde hedefe yönelik tedavilerin bulunmasıyla GIST'lerin medikal tedavisinde büyük yenilikler oldu. İlk

tedaviler ileri evre GIST'lere uygulandı ve medyan sağkalım süresi 1 – 2 yıl olan metastatik olgularda sürenin 5 yıla kadar uzadığı görüldü [81].

GIST'lerdeki ana moleküler karakteristik, KIT ve PDGFR α reseptörlerinin, kodlanan genlerindeki mutasyonu sonucu, ligand bağımsız aktive olması, böylece hücre proliferasyonunun indüklenmesi ve apoptozisin ortadan kalkması ile sonuçlanacak olan reseptör homodimerizasyonu, hücre içi tirozin kinaz otofosforilasyonu sinyal kaskadının başlamasıdır.

İmatinib, tirozin kinaz reseptörlerinin kompetitif inhibitörüdür. ATP bağlayıcı bölgeye bağlanarak substratların fosforilasyonunu engeller ve tümör oluşumuna neden olan kaskadı durdur (Şekil 10).



Şekil 10. İmatinib mesilat, kimyasal yapısı

Adjuvan tedavide tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, bazı merkezlerde primer rezeksiyon sonrası 12-36 ay süre ile günde 400 mg imatinib tedavisi verilmektedir [82] [15]. İmatinib tedavisinin dozu ile ilgili çok kesin veriler olmamakla birlikte, günlük 400 mg'ın üzerine çıkılmasının artı bir fayda getirmediği düşünülmektedir [83] [84]. En sık rastlanan yan etki ödemdir. Bunun dışında bulantı, ishal, miyalji, halsizlik, döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, dispepsi, kusma, lakrimasyonda artış ve anemi gibi yan etkiler de görülmektedir [15].

İmatinib rezistansı primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. **Primer rezistans** imatinib tedavisine hiç yanıt vermeyen ya da tedavinin ilk 6 ayında progresyon gösteren hastalar için kullanılmaktadır. EORTC çalışmasında primer direnç, hastaların %12'sinde rapor edilmiştir [85]. **Sekonder direnç** ise, en azından ilk 6 ay tedaviye yanıt veren hastalarda daha sonra hastalığın progresyon göstermesini tanımlamaktadır. Bu duruma genellikle sonradan kazanılmış sekonder KİT ya da PDGFRA mutasyonları neden olmaktadır [86].

Yapılan çalışmalarda imatinib ile tedavi gören hastalarla, mutasyon durumu ve tedavi yanıt arasında ilişki olduğu görülmüştür. Ekson 11 mutasyonlarında günlük 400 mg imatinib tedavisine yanıtın yüksek olduğu, ekson 9 mutasyonlarında ise günlük 800 mg imatinibe daha iyi yanıt alındığı izlenmiştir [87] [88]. KIT-WT GIST'ler ise sunitinibe karşı daha duyarlıdırlar. Sunitinib, imatinibe cevap alınamayan ileri evre GIST'lerde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. KIT ve PDGFR dışında VEGFR'e (*vascular endothelial growth factor receptor*) karşı da etkilidir. Böylece anti-anjiogenik etki de gösterir. En sık yan etkileri yorgunluk, ishal ve bulantıdır.

Neoadjuvan tedavinin uygulanabildiği üç farklı koşul mevcuttur [89]:

- Sınırdaki rezekabl ya da inoperabl lezyonlar;
- Çoklu organ rezeksiyonu gerektiren tümörler, cerrahi morbiditeyi azaltmak için;
- Preoperatif görüntüleme yöntemlerine dayanarak rüptür olasılığının yüksek olduğu düşünülen tümörler.

Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavinin zamanlaması ile ilgili ortak bir görüş olmamasına karşın, genellikle ilaç tedavisine direnç iki yıl sonunda ortaya çıktığından çoğu araştırmacı 6-12 ay sonra cerrahinin planlanmasını doğru bulmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda cerrahi sonrası ilaç tedavisine devam edilmelidir. İmatinib preoperatif ameliyat gününe kadar verilebilir ve postoperatif oral başlanınca tekrar alınabilir. Sunitinib ise preoperatif 5-7 gün önceden kesilmeli ve postoperatif 2 hafta sonra başlanmalıdır [90] [91] [92] .

GIST'lerin imatinib tedavisine verdiği yanıtı değerlendirmede 2 farklı yöntem kullanılmaktadır [93]. Bunlardan birincisi kontrastlı bilgisayarlı tomografide tümörün büyüklüğünde %10 ya da dansitesinde %15 azalma olmasıdır [94]. Diğer yöntem ise tedavinin 8. Gününde çekilen FDG-PET aktivitesinde azalmanın görülmesidir [95].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2000 - 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğine başvuran GIST ve EGIST tanısı almış olan 90 hastanın klinik kayıtları, ameliyat ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, uygulanan cerrahi tipi, invazyon, tanı anında metastaz olup olmaması, operasyon sonrası hastanede kalış süresi, mitotik aktivite, tümör nekrozu, tümör perforasyonu, Ki67, CD34, CD117 pozitifliği, adjuvan ve neoadjuvan tirozin kinaz inhibitörü kullanıp kullanmadığı, nüks olup olmadığı, ne kadar süre sonra nüks ettiği, ikinci bir operasyon geçirip geçirmediği prognostik parametreler olarak belirlendi ve değerlendirildi. İstatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek için hastalar 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak iki gruba ayrıldı. Tümör lokalizasyonuna göre 4 grup oluşturuldu; mide, ince bağırsak, kolon – rektum ve batin içinde sindirim kanalı dışında yerleşim gösteren intraabdominal tümörler ekstra gastrointestinal adı altında tek bir grup olarak toplandı. Tümör boyutuna göre vakalar “ ≤ 2 cm”, “ >2 cm - ≤ 5 cm”, “ >5 cm - ≤ 10 cm” ve “ >10 ” cm şeklinde 4 gruba ayrıldı. CD117 ve CD34 boyanma yaygınlığına ve yoğunluğuna göre “negatif”, “zayıf”, “orta”, “kuvvetli” olarak 4 grupta incelendi. Mitotik aktivitelerine göre, 50 büyük büyütme sahasındaki mitoz sayılarına bakılarak “ ≤ 5 (düşük)”, “ >5 - ≤ 10 (yüksek)” ve “ >10 (çok yüksek)” 3 grup oluşturuldu. Mevcut prognostik faktörlerin sağkalıma olan etkileri araştırıldı. Betimleyici özellikler sınıflayıcı değişkenlerde sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma ve medyan olarak hesaplandı. Değişkenler arası ilişkiler Ki-kare ve Fisher’in kesinlik testi ile analiz edildi. Sağkalım çözümlemesinde Kaplan-Mayer yöntemi ve Log-rank testi kullanılırken, çok değişkenli analiz için COX Regresyon analizi yapıldı. Güven düzeyi %95 olarak seçildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi).

4. BULGULAR

Ege Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda GIST tanısı ile 2000 – 2014 yılları arasında izlenen ve tedavi edilen 90 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 55'i (%61) erkek, 35'i (%39) kadın hastaydı. Cinsiyet ile sağkalım ve risk grupları arasında ilişki saptanmadı. En genç hasta 23, en yaşlı hasta ise 81 yaşında olup medyan yaş 59'dur. Hastaların %24,4'ü 50 yaş altında iken, %75,6'sı 50 yaş üstündedir (**Tablo 8**). Yaş ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p = 0,661$).

	ÖZELLİK	n	%
CİNSİYET	ERKEK	55	61
	KADIN	35	39
	TOPLAM	90	100
YAŞ	≤50	22	24.4
	>50	68	75.6
	TOPLAM	90	100

Tablo 8. Demografik özellikler

Bir hastada birden çok semptom olabilmesi nedeniyle, hastaneye başvuru sebebi olan baskın semptomlar göz önüne alındığında, % 28,9 oranla bulantı şikayetinin birinci sırada yer aldığı ve onu %15,6 ile kanamanın takip ettiği görüldü. Tümör boyutundan bağımsız olarak, 10 (%11,1) hastada tümör şikâyet oluşturmamıştır. Diğer semptomların sıklıkları **tablo 9**'da belirtilmiştir.

SEMPTOM	n	%
YOK	10	11.1
BULANTI	26	28.9
HALSİZLİK	6	6.7
KİLO KAYBI	1	1.1
KİTLE	3	3.3
İŞTAHSIZLIK	6	6.7
OBSTRÜKSİYON	1	1.1
KANAMA	14	15.6
ANEMİ	4	4.4
AĞRI	13	14.4
DİSPEPTİK	6	6.7
TOPLAM	90	100

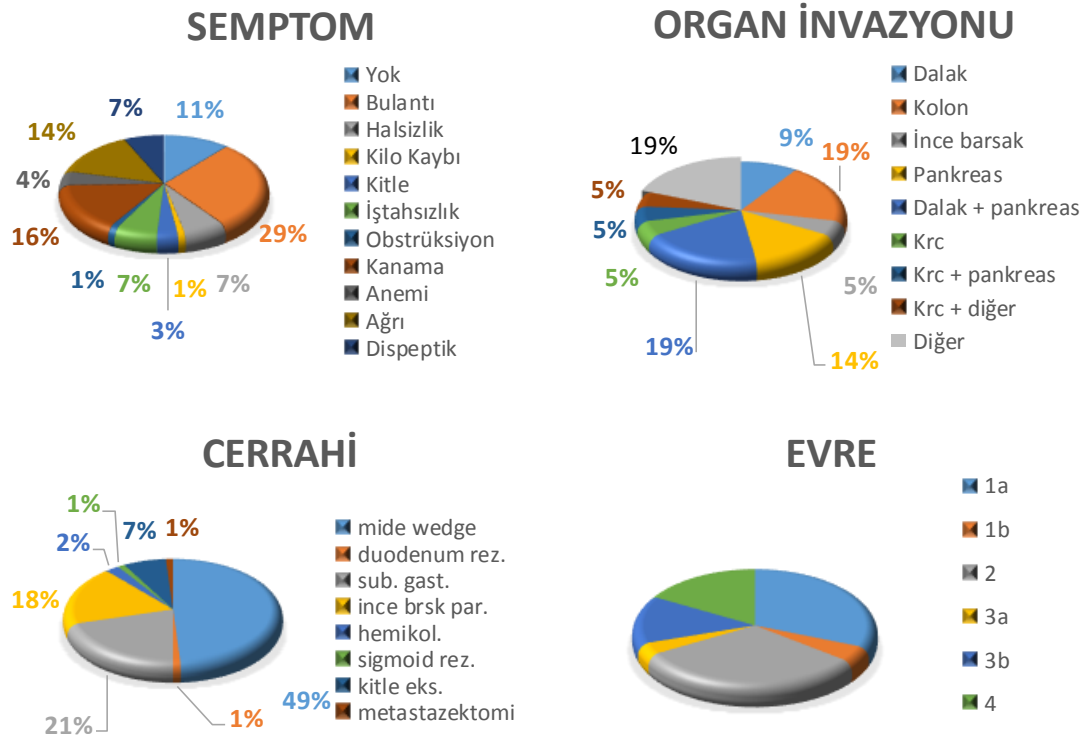
Tablo 9. Semptomlar

Tümör Özellikleri 1		n	%
TM BOYUTU	≤2CM	12	13.3
	>2CM - ≤5CM	32	35.6
	>5CM - ≤10CM	26	28.9
	>10CM	20	22.2
	TOPLAM	90	100
LOKALİZASYON	MİDE	65	72.2
	İNCE BAĞIRSAK	18	20
	KOLON + REKTUM	4	4.4
	EKSTRA GASTROİNTESTİNAL	3	3.3
	TOPLAM	90	100
İNVAZYON	YOK	69	76.7
	VAR	21	23.3
	TOPLAM	90	100
ORGAN İNVAZYONU	DALAK	2	9.5
	KOLON	4	19
	İNCE BAĞIRSAK	1	4.8
	PANKREAS	3	14.3
	DALAK + PANKREAS	4	19
	KARACİĞER	1	4.8
	KARACİĞER+PANKREAS	1	4.8
	KARACİĞER+DİĞER	1	4.8
	DİĞER	4	19
	TOPLAM	21	100
TANI ANINDA MET	YOK	76	84.4
	VAR	14	15.6
	TOPLAM	90	100
TM PERFORASYONU	YOK	78	88.6
	VAR	10	11.4
	TOPLAM	88	100
MUKOZAL EROZYON	YOK	68	77.3
	VAR	20	22.7
	TOPLAM	88	100
TM NEKROZU	YOK	61	69.3
	VAR	27	30.7
	TOPLAM	88	100

Tablo 10. Tümör özellikleri 1

	n	Min.	Maks.	Medyan	Ort.	SD
YAS	90	23	81	59	57.53	14.01
TM BOYUTU (CM)	90	1	45	5.5	7.74	7.56
MITOTİK AKTİVİTE	87	0	120	3	8.61	16.84
KI67	81	0	25	3	5.16	5.12
POSTOP TABURCU SURESI (GUN)	87	4	50	7	7.93	5.25
ADJ KT SURESI (AY)	35	2	98	24	26.69	24.19
TAKIP SURESI (AY)	89	4	170	39	52.20	38.39

Tablo 11. Sürekli değişkenlere ait özellikler



Şekil 11.

Tümör boyutunun belirlenmesinde patoloji piyesinde belirlenen en büyük çap esas alınmıştır. Opere edilmeyen iki hastada görüntüleme yöntemleri boyut için baz alınmıştır. En büyük kitle 45 cm'ye kadar ulaşırken, en küçük kitle 10 mm boyutundadır. Ortalama tümör boyutu 7,74 cm, medyan değer ise 5,5 cm'dir. Tümör boyutuna göre grupların dağılımı **tablo 10**'da gösterilmiştir. Hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde 10 cm'den büyük tümörlerde medyan süre 45 ay olup, 10 cm'den küçük tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,022$). Genel sağkalım açısından ise anlamlı fark yoktur. Tümör boyutu ile perforasyon, invazyon, lokalizasyon ve nüks arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve sonuçlar **tablo 12**'de verilmiştir. Tümör boyutu ≤ 10 cm ve >10 cm olarak iki grupta toplanarak, tanımlanan özellikler karşılaştırılmıştır. Tümör boyutu 10 cm'nin üstünde olan 20 hastanın 15'inde (%75) invazyon varken, boyutu 10 cm'nin altında ve eşit olan 70 hastanın sadece 6 tanesinde (%8,6) invazyon

izlenmiştir. Tümör boyutu ve invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Tümör boyutu ile nüks izlenen hastalar arasında da anlamlı ilişki mevcuttur ($p < 0,001$). 10 cm'den büyük tümörü olan 20 olgunun 12 tanesinde takipte nüks gelişirken, diğer grupta 70 olgu içinde 12 hastada nüks izlenmiştir. 10 cm'den küçük olan GIST'lerin büyük çoğunluğu (%80) mide yerleşimlidir. Aynı şekilde mide yerleşimli tümörlerin %86,2'si 10 cm'nin altındadır. Tümör boyutu artıkça orantılı şekilde perforasyon oranlarının da arttığını görmekteyiz ($p = 0,035$).

		Tümör Boyutu		Toplam	p değeri
		≤10 cm	>10 cm		
İNVAZYON	Yok	64	5	69	<0,001
	Var	6	15	21	
NÜKS	Yok	58	8	66	<0,001
	Var	12	12	24	
TM PERF.	Yok	64	14	78	0,035
	Var	5	5	10	
LOKALİZASYON	Mide	56	9	65	0,013
	İnce bağırsak	11	7	18	
	Kolon + rektum	2	2	4	
	Ekstra GİS	1	2	3	

Tablo 12. Tümör boyutu ile diğer değişkenlerin ilişkisi

Olgularda tümörün en sık yerleşim gösterdiği bölge 65 hastayla (%72,2) midedir. Bir olguda izlenen gastroözofageal bileşkeden kaynaklı olan GIST bu gruba dahil edilmiştir. 3 hastada (%3,3) gastrointestinal sistem dışında yerleşim söz konusudur. Lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde; mide yerleşimli GIST'ler ile mide dışı kaynaklı GIST'ler arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark mevcuttur. Mide yerleşimli GIST'lerde medyan takip süresine ulaşılmamıştır. Diğer gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde medyan hastalıksız sağkalım süresi 57 aydır ve istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p = 0,016$). Genel sağkalıma

bakıldığında benzer şekilde ince bağırsak ve ekstra gastrointestinal kaynaklı GIST'ler ile diğer gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p = 0,016$).

90 olgunun 21'inde (%23,3) tümör bir ya da birden çok organı invaze etmiştir. Bu hastalardan 9 tanesine sadece palyatif cerrahi uygulanabilmiştir. Genel sağkalıma bakıldığında, invazyon olan hastalarda, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p = 0,001$) ve sağkalımın bu grupta düşük olduğu görülmüştür.

Opere edilen 10 (%11,4) olguda perop tümör perforasyonu olduğu tespit edildi. 6 hasta akut batın nedeniyle acil operasyona alındı. Opere edilen 88 hastanın çıkan piyesleri değerlendirildiğinde 20 (%22,7) olguda mukozal erozyon, 27 (%30,7) hastada nekroz olduğu belirlendi. Mukozal erozyonun genel sağkalım açısından incelendiğinde etkisi saptanmazken, nekroz saptanan GIST'ler ile saptanmayanlar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,003$). Tümör perforasyonu açısından değerlendirildiğinde, perforasyon olan hastalarda, hastaliksız sağkalım medyan 45 ay, genel sağkalım 46 ay olarak hesaplandı. Hastaliksız ve genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde perforasyon olan grup ile olmayan grup arasında genel sağkalım için istatistiksel anlamlı fark bulunurken ($p = 0,019$), hastaliksız sağkalım için anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,134$).

Tanı anında 14 (%15,6) hastada metastaz saptanırken, 76 (%84,4) hastada metastaz yoktu (**Tablo 10**). Metastaz saptanan hastalarda medyan sağkalım süresi 46 aydır. Metastaz tespit edilen hastalarda genel sağkalım, metastaz izlenmeyen hastalara göre istatistiksel anlamlı düşük hesaplanmıştır ($p < 0,005$).

Tanı anında evre 4 olan ve pankreas invazyonu olan iki hasta dışında tüm hastalar opere edildi (**Tablo 13**). 6 (%6,82) hasta akut batın tablosu ile acil opere edilirken, 82 hasta elektif şartlarda operasyona alındı. 74 hastaya laparotomi yapılırken, 14 hastaya laparoskopik girişim uygulandı. Bu hastalardan birinde stapler hattında açılma olması, diğer ikisinde ise tümörün büyüklüğü nedeni ile laparotomiye dönüldü. Opere edilen 11 hastaya palyatif cerrahi uygulandı ve bu hastaların 5'i (%45,5) takip sürecinde hayatını kaybetti. Hepsinde ölüm sebebi GIST'e bağlı idi. Palyatif cerrahi yapılan hastalar genel sağkalım açısından incelendiğinde medyan sağkalım 39 ay olarak hesaplandı ve küratif cerrahi yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p = 0,011$).

Tedavi Özellikleri		n	%
LAPAROSKOPİ	GİRİŞİM YOK	2	2.2
	AÇIĞA GEÇİLEN	3	3.3
	LAPARATOMİ	74	82.2
	LAPAROSKOPİ	11	12.2
	TOPLAM	90	100
CERRAHİ	MİDE WEDGE REZ.	43	47.8
	SUBTOTAL GASTREKTOMİ	18	20
	İNCE BAĞIRSAK PARŞİYEL REZ.	16	17.8
	DUODENUM REZ.	1	1.1
	HEMİKOLEKTOMİ	2	2.2
	SİGMOİD REZ.	1	1.1
	KİTLE EKSİZYONU	6	6.7
	METASTAZEKTOMİ	1	1.1
	TOPLAM	88	100
PALYATİF CERRAHİ	YOK	77	87.5
	VAR	11	12.5
	TOPLAM	88	100
LN DİSEKSİYONU	YOK	58	66
	VAR	30	34
	TOPLAM	88	100
Tirozin kinaz İNH.	YOK	54	60
	VAR	36	40
	TOPLAM	90	100

Tablo 13. Tedavi Özellikleri

Toplam 30 hastada (%34) lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan 58 hastanın %20,7'si kaybedilirken, diseksiyon uygulananların %33,3'ü kaybedilmiştir. Lenf nodu diseksiyonun sağkalıma etkisi çalışmamızda izlenmemiştir.

Laparotomi ve laparoskopik yapılan olgular karşılaştırıldığında laparoskopik yapılan 11 hastanın hepsinde tümörün mide yerleşimli olduğunu, tümör boyutunun 11 hastada da 10 cm'nin altında olduğunu ve sadece bir hastanın AFIP risk sınıflamasında yüksek riskli olduğunu, bu hastanın da evre 4 olduğunu görmekteyiz (**Tablo 14**). 2 grup arasında sadece nüks açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark çıkmaktadır. Laparoskopik yapılan hastaların hiç birinde nüks izlenmemiştir. Ancak bunda laparoskopik girişimlerin son dönemde olması, ortalama takip sürelerinin daha kısa olması, seçilen hasta grubunda tümör boyutunun küçük olması ve mide yerleşimli olması etkindir.

		LAPAROTOMİ		LAPAROSKOPI		<i>p değeri</i>
		n	%	n	%	
SAĞKALIM	SAĞ	52	70.3	11	100.00	0.059
	EX	22	29.7	0	0.00	
NÜKS	YOK	51	68.9	11	100.00	0.031
	VAR	23	31.1	0	0.00	
TM PERFORASYONU	YOK	65	87.8	10	90.9	1.0
	VAR	9	12.2	1	9.1	
LOKALİZASYON	MİDE	51	68.9	11	100.00	0.031
	DİĞER	23	31.1	0	0.00	
TM BOYUTU	≤10 cm	55	74.3	11	100.00	0.113
	>10 cm	19	25.7	0	0.00	
RİSK SINIFLAMASI NIH	DÜŞÜK-ORTA	46	62.2	9	81.8	0.176
	YÜKSEK	28	37.8	2	18.2	
RİSK SINIFLAMASI AFIP	DÜŞÜK-ORTA	51	68.9	10	90.9	0.121
	YÜKSEK	23	31.1	1	9.1	

Tablo 14. Laparotomi ve laparotomi yapılan olguların değerlendirilmesi

Opere olan 88 hastanın 34'üne tirozin kinaz inhibitörü başlandı. İnoperabl kabul edilen iki hasta da tirozin kinaz inhibitörü tedavisi aldı. Tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda medyan hastalıksız sağkalım süresi 57 ayken, medyan genel sağkalım 96 ay olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarla, almayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,01$; $p = 0,002$).

İmmünohistokimyasal açıdan değerlendirdiğimizde, sadece Ki67 değerinin hem hastalıksız hem de genel sağkalım açısından anlamlı olduğu görüldü. Ki67 değeri %5'ten büyük olan hastalarda medyan hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri, %5'ten düşük olanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur; sırasıyla medyan hastalıksız sağkalım süresi 57 ay ve ortalama genel sağkalım 94,3 aydır ($p = 0,007$; $p = 0,001$). Genel sağkalım açısından mitotik aktivitesi 50 büyük büyütmede 10'dan büyük olan grup ile 10'dan küçük olan grup arasında da istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Mitotik aktivitesi yüksek olan grupta genel sağkalım düşük bulunmuştur ($p = 0,010$).

		n	%
CD117	NEGATİF	1	1.1
	ZAYIF POZİTİF	16	17.8
	ORTA POZİTİF	41	45.6
	KUVVETLİ POZİTİF	29	33.3
	TOPLAM	87	100
CD34	NEGATİF	17	19.8
	ZAYIF POZİTİF	18	20.9
	ORTA POZİTİF	31	36.0
	KUVVETLİ POZİTİF	20	23.3
	TOPLAM	86	100
Ki67	≤ %5	51	63.0
	> %5	30	37.0
	TOPLAM	81	100
MİTOTİK AKTİVİTE	DÜŞÜK [≤ 5]	60	69.0
	YÜKSEK [> 5 - ≤10]	12	13.8
	ÇOK YÜKSEK [> 10]	15	17.2
	TOPLAM	87	100

Tablo 15. İmmünohistokimyasal özellikler

Olgular NIH – Fletcher, AFIP – Miettinen, Lasota ve UICC TNM sınıflamalarına göre risk gruplarına ayrıldı ve her risk grubunun hastalıksız sağkalıma etkisi araştırıldı (**Tablo 16**). NIH sınıflamasında yüksek riskli grupta ($p = 0,039$), AFIP sınıflamasında yüksek ve orta riskli grupta ($p = 0,008$), TNM evrelemesinde evre 3 ile ($p = 0,004$) diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Ancak genel sağkalım açısından NIH ve AFIP risk sınıflamaları alt grupları arasında anlamlı fark saptanmazken, evre 4 hastalarda medyan sağkalım 45 ay ile diğer evrelere göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p = 0,009$).

Risk Sınıflaması		n	%
RİSK SINIFLAMASI NIH	ÇOK DÜŞÜK	11	12.2
	DÜŞÜK	25	27.8
	ORTA	22	24.4
	YÜKSEK	32	35.6
	TOPLAM	90	100
RİSK SINIFLAMASI AFIP	ÇOK DÜŞÜK	35	38.9
	DÜŞÜK	17	18.9
	ORTA	12	13.3
	YÜKSEK	26	28.9
	TOPLAM	90	100
TNM-EVRE	1a	28	31.1
	1b	4	4.4
	2	28	31.1
	3a	3	3.3
	3b	12	13.3
	4	15	16.7
	TOPLAM	90	100

Tablo 16. Risk Sınıflaması ve evre

Takip sürecinde toplam 24 hastada nüks gelişti, bunların 10 tanesi reopere oldu; 15 hasta kaybedildi, 12 hastanın ölüm sebebi GIST’e bağlı idi. Takipte toplamda ölen 23 hastanın 17’sinde (%73,9) ölüm sebebi GIST idi.

		n	%
NÜKS	NÜKS YOK	66	73.3
	LOKAL NÜKS	7	7.8
	SİSTEMİK NÜKS	17	18.9
	TOPLAM	90	100
NÜKS	YOK	66	73.3
	VAR	24	26.7
	TOPLAM	79	100
SON DURUM	SAĞ	67	74.4
	EX	23	25.6
	TOPLAM	90	100
EX NEDENİ	GIST'E BAĞLI	17	73.9
	DİĞER	6	26.1
	TOPLAM	23	100

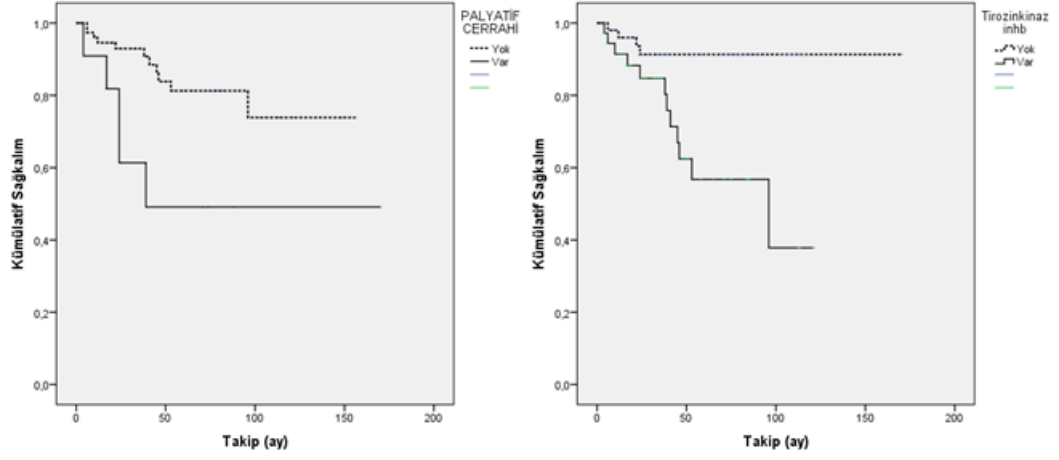
Tablo 17. Takip özellikleri

		Medyan (ay)	%95 Güven aralığı		Log-rank p
			Alt limit	Üst limit	
İNVAZYON	VAR	41	5.07	76.93	0.007
TM PERFORASYONU	VAR	45	15.60	74.40	0.134
LOKALİZASYON	İNCE BARSAK	57	29.92	84.09	0.124
	EKSTRA GİS	41	-	-	
LOKALİZASYON	MİDE	-	-	-	0.016
	MİDE DIŞI	57	0.00	123.62	
TM BOYUTU	>10 cm	45	39.76	50.24	0.022
MİTOTİK AKTİVİTE	>5	57	3.14	110.87	0.026
RİSK NİH	YÜKSEK	45	23.06	66.94	0.039
RİSK AFİP	YÜKSEK	45	21.51	68.49	0.008
	ORTA	44	0.00	95.14	
EVRE	3	45	23.69	66.31	0.004
Ki67	> %5	57	33.57	80.43	0.007
Tirozin kinaz İNH.	VAR	57	37.17	76.83	0.010

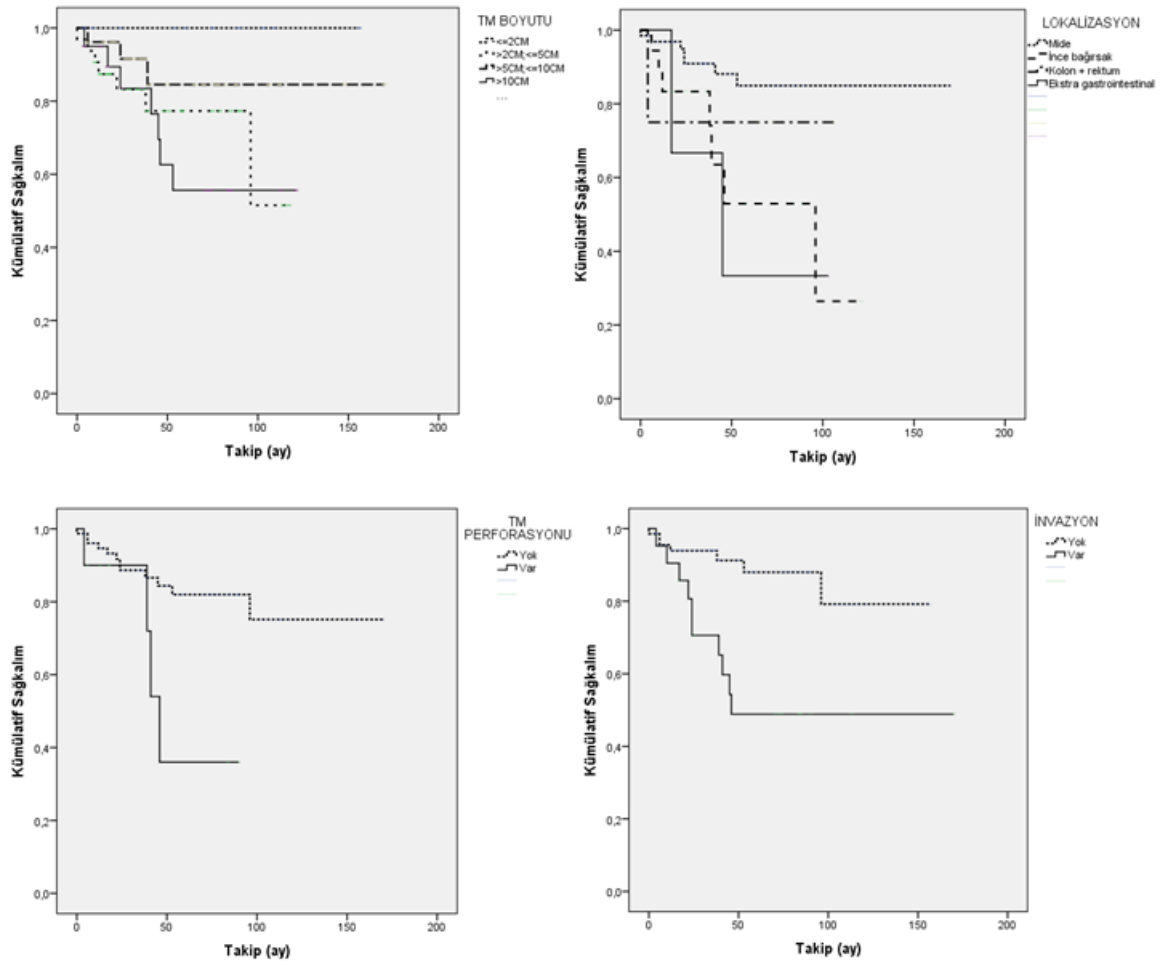
Tablo 18. Hastalıksız sağkalım

		Ortalama	%95 Güven aralığı		Medyan	%95 Güven aralığı		p
		Sağkalım	Alt limit	Üst limit	Sağkalım	Alt limit	Üst limit	
İNVAZYON	VAR	97.37	65.45	129.29	46.00	.	.	0.001
	YOK	135.09	120.00	150.19	.	.	.	
MET.	VAR	53.27	35.01	71.53	46.00	.	.	0.005
	YOK	139.35	122.45	156.26	.	.	.	
TM	VAR	55.48	34.02	76.94	46.00	38.35	53.65	0.019
PERF.	YOK	138.98	122.47	155.49	.	.	.	
MUKOZ.	VAR	129.47	95.22	163.73	.	.	.	0.635
EREZYON	YOK	125.68	109.34	142.01	.	.	.	
TM	VAR	107.41	77.72	137.09	.	.	.	0.003
NEKROZ	YOK	136.67	120.07	153.26	.	.	.	
LOKALİZASYON	MİDE	148.69	133.86	163.53	.	.	.	0.016
	İNCE BARSAK	71.48	47.07	95.89	96.00	35.11	156.89	
	KOLON + REKTUM	80.50	37.22	123.78	.	.	.	
	EKSTRA GİS.	55.00	14.47	95.53	45.00	0.19	89.81	
TM	≤10 CM	139.74	121.65	157.83	.	.	.	0.078
BOYUT	>10 CM	82.76	61.09	104.43	.	.	.	
MİTOTİK AKTİVİTE	DÜŞÜK ≤5	105.93	95.57	116.29	.	.	.	0.010
	YÜKSEK >5 - ≤10	155.64	128.79	182.48	.	.	.	
	ÇOK YÜKSEK >10	81.36	51.09	111.62	96.00	28.34	163.66	
RİSK NİH	ÇOK DÜŞÜK	75.37	48.68	102.06	.	.	.	0.764
	DÜŞÜK	128.39	103.65	153.14	.	.	.	
	ORTA	85.80	66.22	105.38	.	.	.	
	YÜKSEK	109.72	80.88	138.56	96.00	.	.	
RİSK AFİP	ÇOK DÜŞÜK	141.93	126.73	157.12	.	.	.	0.298
	DÜŞÜK	91.37	70.31	112.43	.	.	.	
	ORTA	80.06	59.65	100.48	96.00	33.00	159.00	
	YÜKSEK	118.09	87.02	149.01	.	.	.	
EVRE	1	145.11	130.50	159.71	.	.	.	0.009
	2	135.35	107.94	162.76	.	.	.	
	3	117.74	88.48	147.00	.	.	.	
	4	63.69	39.71	87.69	45.00	0.00	93.51	
CD117	ZAYIF POZİTİF	60.73	44.52	76.94	.	.	.	0.512
	ORTA POZİTİF	132.62	110.12	155.12	.	.	.	
	KUVVETLİ POZİTİF	97.35	83.42	111.28	.	.	.	
CD34	NEGATİF	89.58	64.48	114.68	.	.	.	0.852
	ZAYIF POZİTİF	74.15	58.08	90.21	.	.	.	
	ORTA POZİTİF	138.01	113.03	163.00	.	.	.	
	KUVVETLİ POZİTİF	93.63	74.09	113.171	.	.	.	
Ki67	≤ %5	113.99	106.33	121.65	.	.	.	0.001
	> %5	94.33	65.45	123.21	.	.	.	
PALYATİF CERRAHİ	VAR	95.06	47.97	142.14	39.00	.	.	0.011
	YOK	128.39	113.29	143.49	.	.	.	
Tirozin kinaz İNH.	YOK	156.67	144.16	169.18	.	.	.	0.002
	VAR	78.24	60.65	95.83	96.00	20.59	171.41	
YAŞ	≤50	93.68	75.76	111.59	.	.	.	0.661
	>50	133.24	114.71	151.77	.	.	.	
LN DİSEK.	VAR	126.09	104.95	147.24	.	.	.	0.868
	YOK	128.66	105.31	152.03	.	.	.	
GENEL SAĞKALIM		132.75	116.01	149.42	.	.	.	

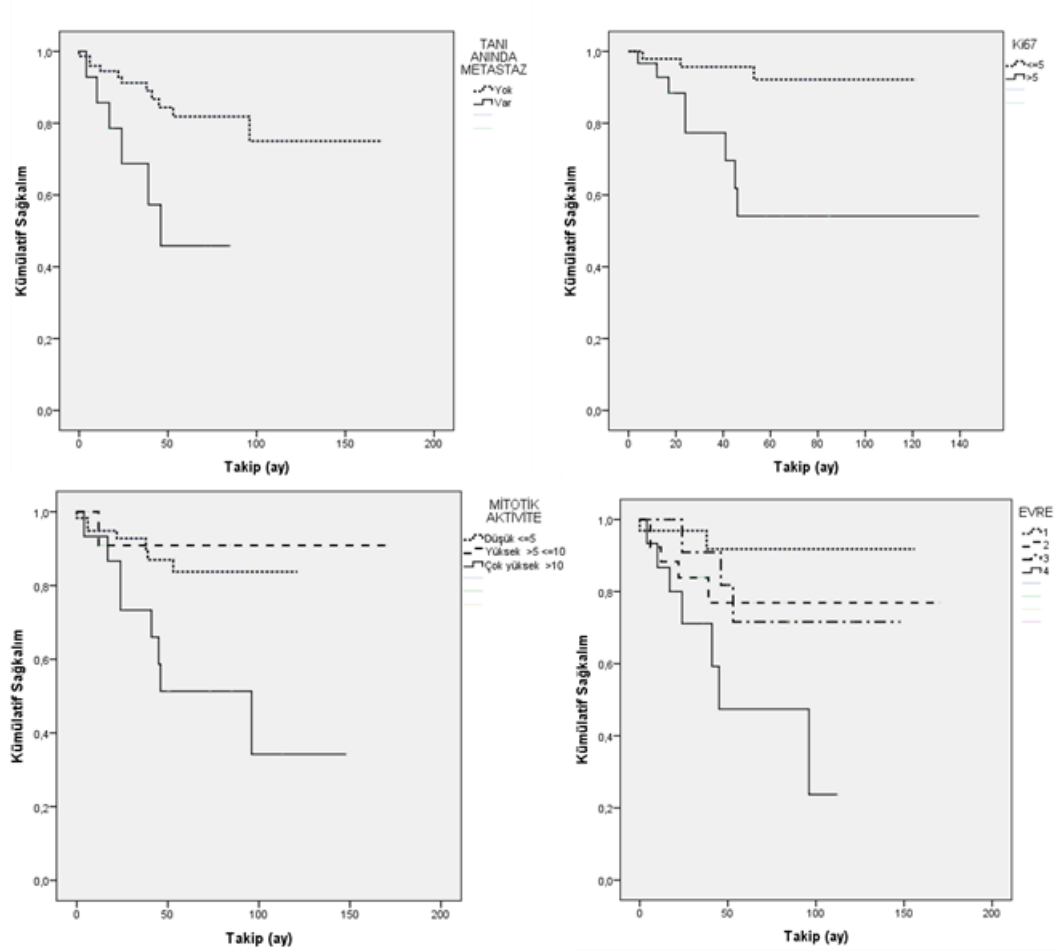
Tablo 19. Genel sağkalım



Şekil 12. Tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 13. Tümör özellikleri ve sağkalım arasındaki ilişki - 1

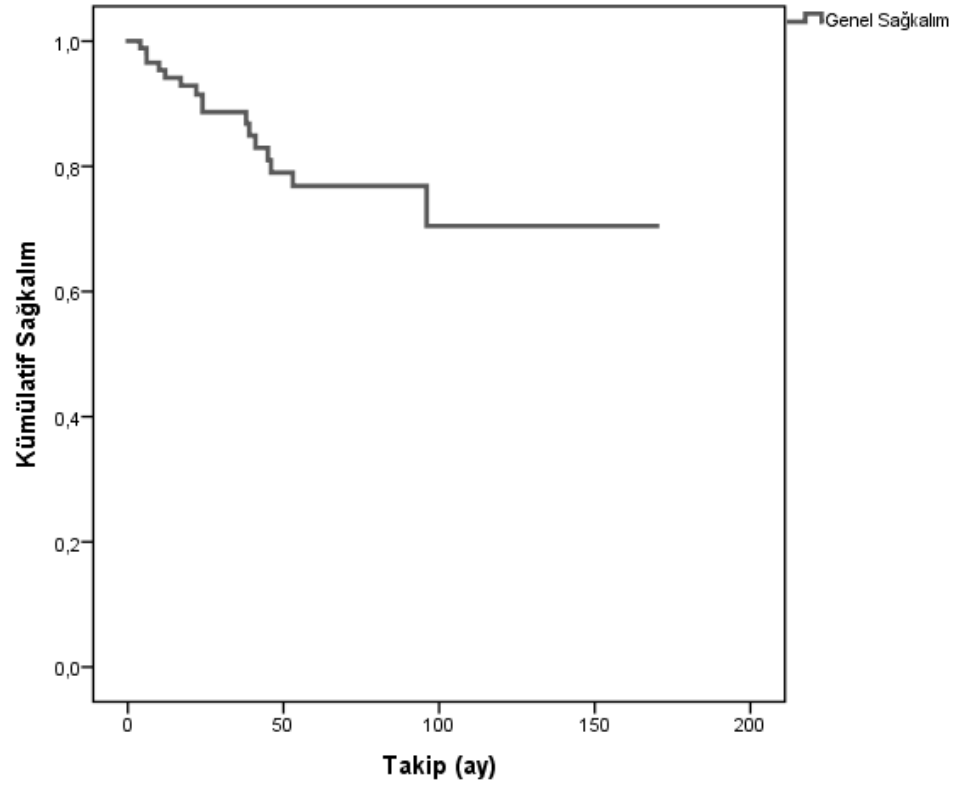


Şekil 14. Tümör özellikleri ve sağkalım arasındaki ilişki - 2

Genel sağkalıma etki eden tüm değişkenler bir arada değerlendirildi. Palyatif Cerrahi ($p = 0,041$) ve nüksün ($p < 0,001$) bir arada modelde anlamlı olarak yer aldığı saptandı. Palyatif cerrahi olan hastaların, olmayanlara göre 2,80 kat ve nüks olan hastaların, olmayanlara göre 8,54 kat daha fazla ölüm riski taşıdığı hesaplandı.

	B	Std. Hata	p	OR	%95 Güven aralığı	
					Alt limit	Üst limit
PALYATİF CERRAHİ	1.03	0.51	0.041	2.80	1.04	7.53
NÜKS	2.15	0.51	<0.001	8.54	3.13	23.35

Tablo 20. COX Regresyon Analizi Sonuçları



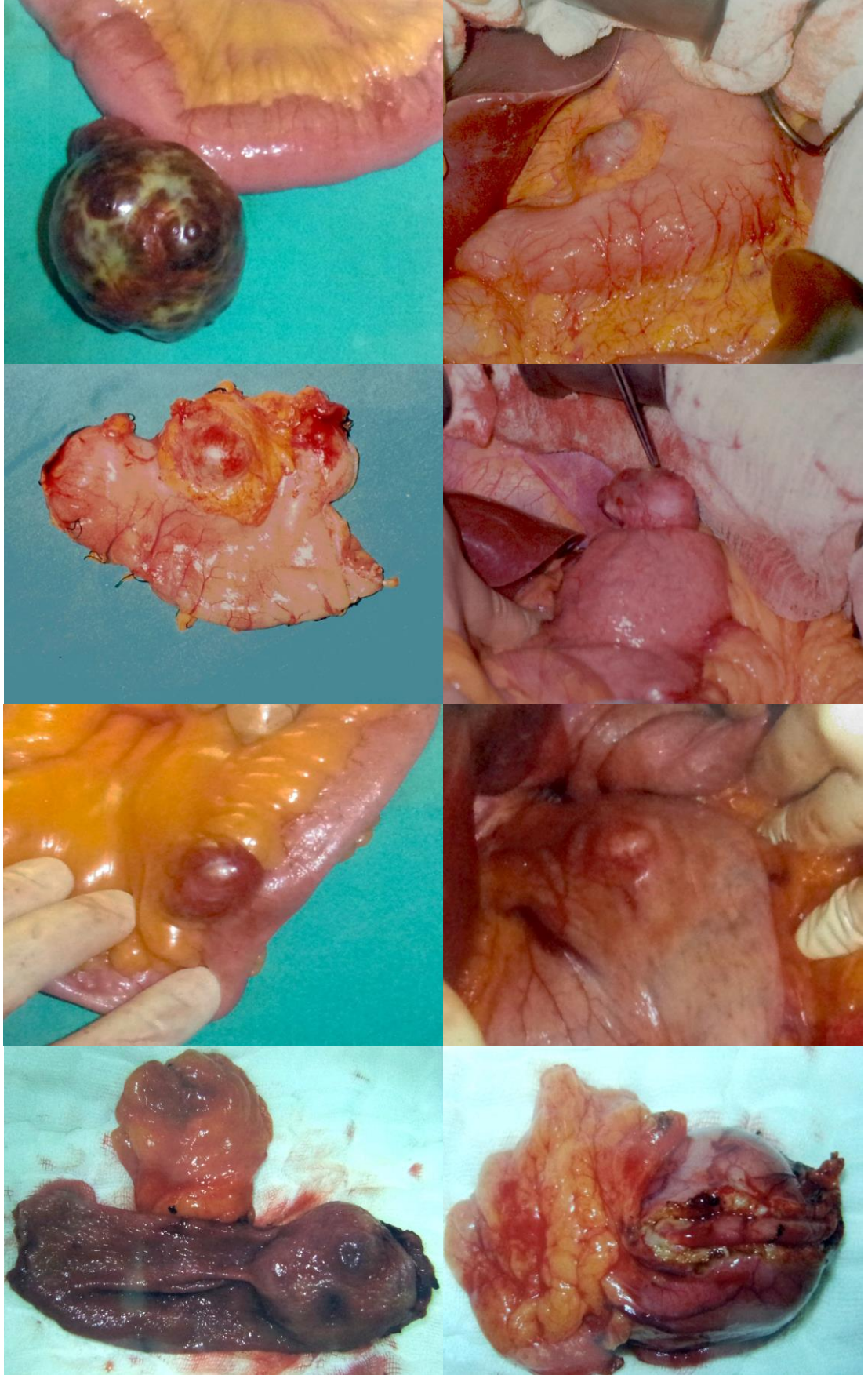
Şekil 15. Genel sağkalım

OLGU	CİNSİYET	YAŞ	TM BOYUTU	OPERASYON TARİHİ	OPERASYON
1	K	52	11	15/05/2007	subtotal gastrektomi
2	E	63	5	21/07/2009	mide wedge rez.
3	E	69	2	05/11/2009	mide wedge rez.
4	E	45	8	12/05/2004	total gastrektomi + splenektomi + d2 + splenektomi
5	E	56	1,9	03/10/2005	kitle eksizyonu
6	K	69	4,5	10/10/2007	mide wedge rez.
7	E	53	17	22/04/2008	parsiyel ince bağırsak rez. + parsiyel kolon rez.
8	K	69	9	23/03/2000	mide wedge rez. + splenektomi
9	K	27	6,5	26/07/2007	distal gastrektomi + roux-n-y rekonstrüksiyon
10	E	71	2,5	03/08/2004	mide wedge rez.
11	E	54	17	28/04/2004	parsiyel ince bağırsak rez.
12	K	81	8	13/06/2001	mide wedge rez.
13	K	78	4,5	04/03/2004	parsiyel ince bağırsak rez.
14	E	54	2	29/02/2008	lap. mide wedge rez.
15	E	49	13,5	05/03/2008	mide wedge rez.
16	E	53	37	12/06/2008	eksplorasyon + kitle eksizyonu + kcr. bx.
17	E	80	6	29/05/2008	low anterior rez.
18	E	63	1	16/05/2001	total gastrektomi + özofagojejunostomi
19	E	63	7	21/07/2005	sol hemikolektomi
20	E	69	2,1	07/07/2005	parsiyel ince bağırsak rez.
21	E	72	14	08/08/2005	parsiyel ince bağırsak rez.
22	E	52	7	02/11/2007	mide wedge rez.
23	E	65	0,6	20/05/2004	subtotal gastrektomi + roux-n-y rekons.
24	E	65	0,7	11/10/2006	krc metastazektomi + kolesistektomi + mide duvarından bx
25	K	81	1,5	15/12/2006	anterior rez. + ince barsağa wedge rez.
26	K	59	9	11/01/2005	mide wedge rez.
27	K	36	5,5	06/12/2007	mide wedge rez.
28	K	65	26	22/03/2005	subtotal gastrektomi + splenektomi
29	K	39	5	01/02/2007	parsiyel ince bağırsak rez. + yan yana anastomoz
30	K	41	45	19/07/2005	sigmoid rez.
31	K	80	0,9	26/10/2007	kitle enükleasyonu
32	E	69	6,5	23/11/2007	parsiyel ince bağırsak rez.
33	K	40	2,5	21/11/2007	mide wedge rez.
34	E	60	5,5	11/12/2007	irregüler krc rez.
35	E	66	0,3	01/04/2005	proksimal gastrektomi
36	E	55	1,7	28/06/2005	proksimal gastrektomi
37	K	62	10	23/01/2002	distal özofajektomi + proksimal gastrektomi
38	E	73	4	28/10/2000	duodenum 3. kıta rez.
39	E	66	12	24/02/2006	mide wedge rez.
40	K	71	3,2	24/11/2006	distal gastrektomi + roux-n-y rekonstrüksiyon
41	E	43	15	18/10/2006	eksplorasyon + bx
42	K	28	5	19/04/2007	mide wedge rez.
43	E	60	8	10/01/2007	distal gastrektomi + roux-n-y rekonstrüksiyon
44	E	63	16	29/09/2003	kitle eksizyonu
45	K	57	20	08/12/2004	distal gastrektomi + roux-n-y rekons. + splenektomi
46	E	66	13	08/10/2007	parsiyel ince bağırsak rez. + sağ hemikolektomi + lahey mikulicz ileostomi

Tablo 21. Olgu grubu

OLGU	CİNSİYET	YAŞ	TM BOYUTU	OPERASYON TARİHİ	OPERASYON
47	K	73	4,6	15/03/2007	mide wedge rez. + hartmann prosedürü
48	E	68	15,5	11/04/2007	mide wedge rez. + splenektomi
49	E	38	12	27/03/2006	parsiyel ince bağırsak rez.
50	E	70	0,1	23/11/2007	distal gastrektomi + gastroenterostomi + splenektomi
51	K	46	4	30/09/2004	kitle eksizyonu
52	E	59	22	15/01/2014	mide wedge rez. + kitle eks. + pelvik peritondan bx
53	K	56	3,1	17/07/2013	mide wedge rez. + ince bağırsak mezosundan bx
54	E	32	2,5	08/04/2013	lap. girişim mide wedge rez.
55	K	59	3,5	27/01/2014	mide wedge rez.
56	K	56	1,8	02/08/2013	lap. mide wedge rez.
57	K	74	4	23/07/2013	opere değil
58	E	32	4	25/03/2013	lap. mide wedge rez.
59	E	59	3,5	25/01/2013	proksimal gastrektomi + krc metastazektomi
60	K	50	10,5	17/01/2013	opere değil
61	K	23	4,5	28/11/2012	segmenter jejunum rez. +uç uca anastomoz
62	K	52	6,5	30/10/2012	lap. mide wedge rez. + dor fundoplikasyon
63	K	59	2,5	13/04/2012	lap. mide wedge rez.
64	E	31	15	09/04/2012	ince bağırsak wedge rez.
65	E	51	6,5	08/08/2012	lap. mide wedge rez.
66	E	56	3	30/12/2011	mide wedge rez.
67	K	30	5,2	08/12/2011	parsiyel ince bağırsak rez.
68	E	43	7	20/09/2011	lap. girişim mide wedge rez.
69	K	36	5	13/07/2011	lap. mide wedge rez.
70	E	64	4,8	26/05/2011	lap. mide wedge rez.
71	E	30	11,5	25/05/2011	parsiyel ince bağırsak rez.
72	E	60	5,5	12/05/2011	mide wedge rez.
73	E	77	5	05/04/2011	mide wedge rez.
74	K	54	5,4	30/03/2011	mide wedge rez. + ince bağırsak mezosundan bx
75	E	52	5	01/02/2011	subtotal gastrektomi
76	E	61	5,5	20/01/2011	mide wedge rez.
77	K	53	2,5	18/10/2012	lap. mide wedge rez.
78	E	57	6	11/10/2013	mide wedge rez.
79	E	74	7	14/05/2009	mide wedge rez.
80	E	54	30	27/05/2009	proksimal gastrektomi + krc irregüler sol lob rez.
81	E	50	10	28/01/2010	proksimal gastrektomi
82	K	61	5	17/08/2010	mide wedge rez.
83	E	51	3,3	29/01/2008	mide wedge rez.
84	E	74	8	26/01/2011	parsiyel ince bağırsak rez.
85	K	58	3,8	02/06/2009	parsiyel ince bağırsak rez.
86	E	78	3,3	15/06/2011	lap. pilor koruyuculu gastrektomi
87	E	77	7	06/01/2012	lap. mide wedge rez.
88	E	71	9,5	23/01/2013	mide wedge rez. + kolesistektomi
89	E	49	3,5	21/01/2010	proksimal gastrektomi
90	K	68	5,5	19/03/2009	mide wedge rez.

Tablo 22. Olgu grubu



Şekil 16. Kliniğimizdeki olgulardan örnekler

5. TARTIŞMA

GIST'ler literatüre bakıldığında ortalama 6.dekatta görülürler [96] [27]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde medyan yaş 59'dur ve hastaların %75,6'sı elli yaşın üstündedir. Cinsiyetler arası fark bazı çalışmalarda görülmezken, bir kısmında ise erkek cinsiyet baskın bulunmuştur. İncelenen hastaların %61'i erkek, %39'u kadındır.

Geniş seriye sahip değişik çalışmalarda, GIST'lerin Gİ kanal ve Gİ kanal dışı alanlarda görülme sıklıkları araştırılmıştır. Fletcher ve ark. yaptığı çalışmada bu oran, midede %50-60, ince bağırsakta %20-30, kalın bağırsakta %10, özofagusta %5, Gİ kanal dışı alanlarda %5 olarak verilmiştir [39]. Bu çalışmaya dahil edilen olgularda literatür ile uyumlu olarak tümör %72,2 oranla en sık midede gözüktürken, bunu ikinci sırada %20 ile ince bağırsak takip etmektedir. Yalnızca, tek olan gastroözofageal yerleşimli bir tümör mide grubuna dahil edilmiştir. Tümör lokalizasyonunun prognoza etkisi konusunda net bir bilgi olmasa da, yapılan yeni çalışmalar mide yerleşimli GIST'lerde prognoz daha iyi, ince bağırsak kaynaklılarda ise kötü olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda ince bağırsak ve ekstra gastrointestinal sistem kaynaklı GIST'lerde genel sağkalım sürelerinin başka bölgeden kaynaklanan GIST'lerle kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca mide yerleşimli tümörlerin prognozunun çalışmamızda diğer gruplara göre daha iyi olduğu gözlenmektedir.

Tümör boyutu ve mitotik aktivitenin sağkalıma olumsuz etkisi olduğu bilinmekte [97] ve risk grupları bu değişkenler üzerinden oluşturulmaktadır. Tümör boyutu 10 cm'nin üzerinde olan tümörlerde nüks ve invazyon oranlarının anlamlı

ölçüde arttığını tespit ettik. 10 cm'nin üzerindeki boyutlarda perforasyon oranı artmaktadır. Muhtemel boyut artışı ile birlikte tümör beslenmesinin bozulması, iskemiye yol açan tümör basısının artması ve tümörün bulunduğu lümenli organdaki duvar geriliminin artması perforasyona götüren etkenlerdir. Çalışmamızda tümör boyutunun hastaliksız sağkalıma etkisi olduğu görülürken, genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde boyut artışının anlamlı bir etkisi görülmemektedir. Bunda olguların yaklaşık %30'una son 3 sene içinde tanı konmuş olması ve bu yüzden takip sürelerinin kısa olmasının etkisi olduğu düşünülmektedir. Mitotik aktivitenin de aynı şekilde hastaliksız sağkalımda orantılı şekilde olumsuz etkisi olurken, aktivite yükseldikçe genel sağkalım süreleri de azalmaktadır. Çalışmamızda özellikle 10'un üzerindeki değerlerde bu etki daha net görülmektedir. İnvazyon olan olgularda ise hastaliksız ve genel sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalmaktadır. Hastaların %15,6'sında tanı anında metastaz tespit edilmiştir. Bu hastalarda sağkalım anlamlı ölçüde kısalmıştır.

Tümörü rüptüre etmeden yapılan total cerrahi rezeksiyon günümüzde en başarılı olan tedavi yöntemidir. Tümör rüptürünün nükse ve sağkalıma etkisi çalışmamızda değerlendirildi, yapılan birçok çalışma ile korale şekilde, rüptür olan hastalarda genel sağkalımın düştüğü ve tümör rüptürünün kötü prognostik faktör olduğu tespit edildi. Ancak nüks ile ilişkisi saptanmadı. GIST'lerde lenf nodu metastazı nadir görüldüğünden, hastaya ek morbidite getirebileceği için rutin lenf nodu diseksiyonu önerilmez. Opere edilen 88 hastanın 30'una lenf nodu diseksiyonu uygulandı ve bu hastalarda sağkalım açısından lenf nodu diseksiyonu uygulanmayanlara göre fark saptanmadı.

Ayrıca opere olan hastalar, kendi içlerinde laparoskopi ve laparotomi yapılan iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. 14 hastaya laparoskopik girişimde bulunuldu. Ancak bunlardan üç tanesinde açığa geçilmek durumunda kalındı. Laparoskopik yapılan 11 hastanın hepsinde tümör mide yerleşimli, tümör boyutu 11 hastada da 10 cm'nin altında ve sadece bir hasta AFIP risk sınıflamasında yüksek riskli, TNM sınıflamasına göre evre 4 grubunda idi. İki grup arasında sadece nüks açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark çıktı. Laparoskopik yapılan hastaların hiç birinde nüks izlenmedi. Ancak bunda laparoskopik girişimlerin son dönemde olmasının, ortalama takip sürelerinin daha kısa olmasının, laparoskopi için seçilen hasta grubunda tümör boyutunun küçük olmasının ve mide yerleşimli olmasının etken olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda immünohistokimyasal markerlar olan CD117, CD34 ve Ki-67'nin sağkalıma etkileri değerlendirildi, bunlardan sadece Ki-67'nin nüks ve sağkalım açısından bir prognoz göstergesi olduğu tespit edildi. Ki-67 değerinin %5'in üzerinde olan olgularda, hastalıksız ve genel sağkalım sürelerinin kısaldığı belirlenmiştir. Carilla ve ark. [98] yaptığı çalışma ile Wong ve ark. [99] yaptığı çalışmalarda Ki-67'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir, fakat çap ve mitoz sayısının verdiği prognoz bilgisinden daha iyi sonuç vermediği gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 90 olgu NIH konsensus – Fletcher, AFIP – Miettinen, Lasota risk sınıflaması ve UICC TNM sınıflamasına göre risk gruplarına bölünerek, sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi. Hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde literatür ile korale olarak risk yükseldikçe hastalıksız sağkalım

süresinin azaldığı izlenirken, genel sağkalım açısından sadece TNM sınıflamasında evre 4 hastalarda anlamlı fark olduğu bulundu.

90 hastanın 36'sına tirozin kinaz inhibitörü başlandı. İnoperabl kabul edilen iki hasta da tirozin kinaz inhibitörü tedavisi aldı. Tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda medyan hastalıksız sağkalım süresi 57 ayken, medyan genel sağkalım 96 ay olarak hesaplandı. Tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda hastalıksız ve genel sağkalım anlamlı düşük bulunmuştur. Bunun sebebi, ülkemizde tirozin kinaz inhibitörünün 2003 yılından bu yana kullanılması ve genellikle tümörün tam olarak çıkarılamadığı ve nüksü olan hastalarda tercih edilmesidir. Bizim çalışmamızda da 36 hastanın ikisi unrezekabl kabul edildi, 7 tanesine ise palyatif cerrahi uygulandı, 13 tanesinde ise tanı anında metastaz mevcuttu. Unrezekabl, metastatik ve rekürren GİST vakalarında yaşam süresine belirgin katkısı nedeniyle imatinib önerilmektedir.

Toplam 170 aylık takip sürecinde 17 hasta GIST'e bağlı sebeplerle 6 hasta ise başka sebeplerle kaybedildi.

6. SONUÇ

2000 - 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğine başvuran GIST ve EGIST tanısı almış olan 90 hastanın klinik kayıtları, ameliyat ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, uygulanan cerrahi tipi, invazyon, tanı anında metastaz olup olmaması, operasyon sonrası hastanede kalış süresi, mitotik aktivite, tümör nekrozu, tümör perforasyonu, Ki-67, CD34, CD117 pozitifliği, adjuvan ve neoadjuvan tirozin kinaz inhibitörü kullanıp kullanmadığı, nüks olup olmadığı, ne kadar süre sonra nüks ettiği, ikinci bir operasyon geçirip geçirmediği prognostik parametre olarak belirlendi ve değerlendirildi.

Sonuç olarak tümör perforasyonunun, invazyonun olması, tümör boyutunun 10 cm'den büyük, mitotik aktivitenin 10/50 BB'den çok, Ki-67'nin %5'ten büyük olması, tümörün mide dışı yerleşimli olması hastalıksız sağkalımı düşürürken; ilk tanı konduğunda metastaz ve invazyon varlığının, tümör perforasyonunun, ince bağırsak ve GİS dışı yerleşimin, hastanın evre 4 olmasının, Ki-67 > %5 olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür. Çalışmadaki hasta sayısının az olması ve tirozin kinaz inhibitörünü kullanan grubun, çoğunlukla palyatif rezeksiyon uygulanan ve metastazlı hastalar tarafından oluşması nedeniyle, bu değişken ile ilgili anlamlı istatistiksel veri elde edilememiştir. Bununla birlikte daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu randomize klinik çalışmalar ile gastrointestinal stromal tümörler ile ilgili daha ayrıntılı ve güvenilir istatistiksel veriler elde edilebilir.

KAYNAKÇA

- [1] H. Joensuu, C. Fletcher ve S. Dimitrijevic, "Management of malignant gastrointestinal stromal tumours," *Lancet Onco*, no. 3, pp. 655 - 64, 2002.
- [2] S. Katz ve R. DeMatteo, «Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas,» *J Surg Oncol*, no. 97, pp. 350 - 59, 2008.
- [3] I. Pithorecky et al, «Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management,» *Annals of Surgical Oncology*, cilt 7, pp. 705 - 12, 2000.
- [4] P. Bucher, P. Villiger, J. Egger et al, «Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment,» *Swiss Medical Weekly*, no. 134, pp. 145 - 53, 2004.
- [5] M. Miettinen, J. Monihan, M. Sarlomo-Rikala et al, «Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases,» *Am J Surg Pathol*, no. 23, pp. 1109-118, 1999.
- [6] J. Reith, J. Goldblum et al, "Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome," *Mod Pathol*, no. 13, pp. 577-85, 2000.
- [7] M. Miettinen, L. Sobin ve J. Lasota, «Gastrointestinal stromal tumors presenting

- as omental masses-a clinicopathologic analysis of 95 cases,» *Am J Surg Pathol*, pp. 1267-75, 2009.
- [8] M. Mendoza-Marin, M. Hoang ve J. Albores-Saavedra, «Malignant stromal tumor of gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype,» *Arch Pathol Lab Med*, no. 126, pp. 481-83, 2002.
- [9] X. Hu, J. Forster ve I. Damjanov, «Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver,» *Arch Pathol Lab Med*, no. 127, pp. 1606-08, 2003.
- [10] T. Ochiai, T. Sonoyama, S. Kikuchi et al, «Primary large gastrointestinal stromal tumor of the liver: report of a case,» *Surg Today*, no. 39, pp. 633-36, 2009.
- [11] S. Padhi, R. Kongara, S. Uppin et al, «Extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: a case report with a review of the literature,» *JOP*, pp. 244-48, 2010.
- [12] I. Molina, L. Seamon, L. Copeland et al, "Reclassification of leiomyosarcoma as an extra-gastrointestinal stromal tumor of the gynecologic tract," *Int J Gynecol Pathol*, no. 28, pp. 458-63, 2009.
- [13] K. Long, J. Butrynski, S. Blank et al, "Primary extragastrointestinal stromal tumor of the pleura: report of a unique case with genetic confirmation," *Am J Surg Pathol*, no. 34, pp. 907-12, 2010.
- [14] I. Judson, "Gastrointestinal stromal tumour (GIST): biology and treatment," *Annals of Oncology*, no. 13, pp. 287-89, 2002.

- [15] J. Gold ve R. De Metteo, "Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model," *Annals of Surgery*, no. 244, pp. 176-84, 2006.
- [16] L. Kindblom, "Gastrointestinal stromal tumors; diagnosis, epidemiology, prognosis," in *ASCO Annual Meeting*, Chicago, 2003.
- [17] A. Agaimy, P. Wunsch et al, "Minute sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show KIT mutations," *Am J Surg Pathol*, no. 31, pp. 133-20, 2007.
- [18] L. Kindblom, H. Remotti et al, "Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal," *American Journal of Pathology*, no. 152, pp. 1259-69, 1998.
- [19] S. Hirota, «Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause,» *Int J Clin Oncol*, no. 6, pp. 1-5, 2001.
- [20] I. Judson, "Gastrointestinal stromal tumour (GIST): biology and treatment," *Ann Oncol*, no. 13, pp. 287-89, 2002.
- [21] A. Deitos, "The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from stout to the KIT revolution," *Virchows Arch*, no. 442, pp. 421 -28, 2003.
- [22] M. Mazur ve H. Clark, "Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis," *Am J Surg Pathol*, no. 7, pp. 507 -19, 1983.

- [23] G. Herrera, L. Cerezo et al, «Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm,» *Dig Dis Sci*, no. 29, pp. 275-84, 1984.
- [24] G. Lauwers, R. Erlandson, E. Casper et al, «Gastrointestinal autonomic nerve tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases,» *Am J Surg Pathol*, no. 17, pp. 887 - 97, 1993.
- [25] M. Miettinen, M. Virolainen ve R. Maarit Sarlomo, «Gastrointestinal stromal tumors- value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas,» *Am J Surg Pathol*, no. 19, pp. 207-16, 1995.
- [26] A. Mikhael, C. Bacchi, R. Zarbo et al, «CD34-expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract,» *Appl Immunohistochem*, no. 2, pp. 89-93, 1994.
- [27] E. Connolly, E. Gaffney ve J. Reynolds, «Gastrointestinal stromal tumors,» *British Journal of Surgery*, no. 90, pp. 1178-86, 2003.
- [28] K. Sanders, «A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract,» *Gastroenterology*, no. 111, pp. 492-515, 1996.
- [29] P. Langton, S. Ward, A. Carl et al, «Spontaneous electrical activity of interstitial cells of Cajal isolated from canine proximal colon,» *Proc Natl Acad Sci U S A*, no. 86, pp. 7280-4, 1989.
- [30] R. Lang ve M. Klemm, «Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract,» *J Cell Mol Med*, no. 9, pp. 543-56, 2005.

- [31] G. Sergeant, M. Hollywood, N. McHale ve K. Thornbury, «Ca²⁺ signalling in urethral interstitial cells of Cajal,» *J Physiol*, no. 576, pp. 715-20, 2006.
- [32] S. Ciontea, E. Radu, T. Regallia et al, «C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal-type) in human myometrium,» *J Cell Mol Med*, no. 9, pp. 407-20, 2005.
- [33] L. Popescu, M. Gherghiceanu et al, «Insights into the interstitium of ventricular myocardium: Interstitial Cajal-like cells,» *J Cell Mol Med*, no. 10, pp. 429-58, 2006.
- [34] L. Popescu, S. Ciontea ve D. Cretoiu, «Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube,» *Ann N Y Acad Sci*, no. 1101, pp. 139-65, 2007.
- [35] L. Suci, L. Popescu ve M. Gherghiceanu, «Human placenta: De visu demonstration of interstitial Cajal-like cells,» *J Cell Mol Med*, no. 11, pp. 590-97, 2007.
- [36] W. Bayliss ve E. Starling, «The movements and innervation of the small intestine,» *J Physiol*, no. 24, pp. 99-143, 1899.
- [37] A. Keith, «A new theory of the causation of enterostasis,» *Lancet*, no. 2, pp. 371-75, 1915.
- [38] K. Sircar, B. Hewlett et al, «Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors,» *Am J Surg Pathol*, no. 23, pp. 377-89, 1999.
- [39] C. Fletcher, J. Berman, C. Corless et al, «Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach,» *Hum Pathol*, no. 33, pp. 459-65, 2002.

- [40] M. Miettinen ve J. Lasota, «Histopathology of gastrointestinal,» *J Surg Oncol*, no. 104, pp. 865-73, 2011.
- [41] S. Suster, «Gastrointestinal stromal tumors,» *Seminars in Diagnostic Pathology*, no. 13, pp. 297-313, 1996.
- [42] F. Duffaud ve J. Blay, «Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment,» *J Oncology*, no. 65, pp. 187-97, 2003.
- [43] M. Miettinen, L. Sobin ve J. Lasota, «Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up,» *Am J Surg Pathol*, no. 29, pp. 52-68, 2005.
- [44] T. Güzel Çay, «Gastrointestinal stromal tümörlerin klinik, histolojik, immunhistokimyasal özellikleri;bu özelliklerin birbirleri ile ve prognoz kriterleri ile ilişkileri,» İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul, 2006.
- [45] S. Weiss ve J. Goldblum, *Extragastrointestinal stromal tumors*, 4 dü., St. Louis, 2001, pp. 749-68.
- [46] J. Goldblum ve H. Appleman, «Stromal tumors of the duodenum: A histologic and immunohistochemical study of 20 cases,» *Am J Surg Pathol*, no. 19, pp. 71-80, 1995.
- [47] J. Tworek, H. Appleman, T. Singleton et al, «Stromal tumors of the jejunum and ileum,» *Mod Pathol*, no. 10, pp. 200-09, 1997.

- [48] J. Tworek, J. Goldblum, S. Weiss et al, «Stromal tumors of the anorectum: A clinicopathologic study of 22 cases,» *Am J Surg Pathol*, no. 23, pp. 946-54, 1999.
- [49] M. Miettinen, M. Sarlomo-Rikala, L. Sobin et al, «Esophageal stromal tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas,» *Am J Surg Pathol*, no. 24, pp. 211-22, 2000.
- [50] I. Hassan, N. You, E. Dozois et al, «Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: Implications for surgical management and adjuvant therapies,» *Dis Col Rectum*, no. 46, pp. 609-15, 2006.
- [51] S. Hirota, K. Isozaki, Y. Moriyama et al, «Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors,» *Science*, no. 279, pp. 577-80, 1998.
- [52] M. Sarlomo Rikala, A. Kotatich et al, «CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34,» *Mod Pathol*, no. 11, pp. 728-34, 1998.
- [53] M. Miettinen, L. Sobin ve M. Sarlomo Rikala, «Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT),» *Mod Pathol*, no. 13, pp. 1134-42, 2000.
- [54] R. Fleischman, «From white spots to stem cells: the role of the kit receptor in mammalian development,» *Trends in Genetics*, no. 9, pp. 285-90, 1993.

- [55] F. Medeiros, C. Corless et al, «KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications,» *Am J Surg Pathol*, no. 28, pp. 889-94, 2004.
- [56] M. Debiec Rychter, B. Wasag et al, «Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity,» *J Pathol*, no. 202, pp. 430-38, 2004.
- [57] B. Nickoloff, «The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma,» *Arch Dermatol*, no. 127, pp. 523-29, 1991.
- [58] J. Andersson, H. Sihto, J. Kindblom et al, «NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics,» *Am J Surg Pathol*, no. 29, pp. 1170-76, 2005.
- [59] M. Miettinen, J. Lasota ve L. Sobin, «Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature,» *Am J Surg Pathol*, no. 29, pp. 1373-81, 2005.
- [60] N. Agaram, M. Laquaglia, B. Ustun et al, «Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors,» *Clin Cancer Res*, no. 14, pp. 3204-15, 2008.

- [61] J. Carney, «Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extraadrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component and possible familial occurrence,» *Mayo Clin Proc*, no. 74, pp. 543-52, 1999.
- [62] J. Carney ve C. Stratakis, «Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad,» *Am J Med Genet*, no. 108, pp. 132-39, 2002.
- [63] L. Zhang, T. Symrk, W. J. Young et al, «Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases,» *Am J Surg Pathol*, no. 34, pp. 53-64, 2010.
- [64] A. Agaimy, A. Pelz, C. Croless et al, «Epithelioid gastric stromal tumours of the antrum in young females with the Carney triad: a report of three new cases with mutational analysis and comparative genomic hybridization,» *Oncol Rep*, no. 18, pp. 9-15, 2007.
- [65] C. Stratakis ve J. Carney, «The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad) and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications,» *J Intern Med*, no. 266, pp. 43-52, 2009.
- [66] R. Agarwal ve M. Robson, «Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor,» *Hematol Oncol Clin N Am*, no. 23, pp. 1-13, 2009.
- [67] F. Li, J. Fletcher, M. Heinrich et al, «Familial gastrointestinal stromal tumor

syndrome: Phenotypic and molecular features in a kindred,» *J Clin Oncol*, no. 23, pp. 2735-43, 2005.

[68] B. Nilsson, P. Bumming, J. Kindblom et al, «Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden,» *Cancer*, no. 103, pp. 821-29, 2005.

[69] G. Tryggvason, H. Gislason, M. Magnusson ve J. Jonasson, «Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratifi cation study,» *Int J Cancer*, no. 117, pp. 289-93, 2005.

[70] R. DeMatteo, J. Lewis, D. Leung et al, «Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival,» *Ann Surg*, no. 231, pp. 51-58, 2000.

[71] M. Miettinen, H. Makhlof, L. Sobin et al, «Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up,» *Am J Surg Pathol*, no. 30, pp. 477-89, 2006.

[72] Ö. Fırat, C. Çalışkan, C. Karaca, M. Sezak, Ö. Özütemiz, S. Ersin ve A. Güler, «Coexistence of gastric cancer and gastrointestinal stromal tumor: Report of two cases,» *Turk J Gastroenterol*, no. 21, pp. 302-04, 2010.

[73] M. Miettinen, M. Furlong, M. Sarlomo-Rikala et al, «Gastrointestinal stromal

tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases,» *Am J Surg Pathol*, no. 25, pp. 1121-33, 2001.

[74] G. D'Amato, D. Steinert, J. Mc Auliffe ve J. Trent, «Update on biology and therapy of gastrointestinal stromal tumours,» *Cancer Control*, no. 12, pp. 44-56, 2005.

[75] A. Chak, M. Canto, T. Rosch et al, «Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors,» *Gastrointest Endosc*, no. 45, pp. 468-73, 1997.

[76] A. Aydın, F. Tekin, F. Günşar, A. Güler ve arkadaşları, «Value of endoscopic ultrasonography for upper gastrointestinal stromal tumors: A single center experience,» *Turk J Gastroenterol*, no. 15, pp. 233-37, 2004.

[77] M. Miettinen ve J. Lasota, «Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis,» *Arch Pathol Lab Med*, no. 130, pp. 1466-78, 2006.

[78] H. Joensuu, «Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor,» *Hum Pathol*, no. 39, pp. 1411-19, 2008.

[79] P. Casali ve J. Blay, «Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» %1 içinde *ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts*, Viganello-Lugano, 2010.

- [80] A. Güler, G. Gezer, Ö. Fırat, T.Ö. Sezer, S. Ersin, «Gastrointestinal stromal tümörlerde laparoskopik rezeksiyon,» 2. *minimal invaziv cerrahi kongresi* ve 3. *ulusal morbid obezite ve metabolik cerrahi kongresi*, poster no. 0023, Antalya, 2011.
- [81] C. Blanke, G. Demetri, M. Von Mehren et al, «Longterm results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose Imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT,» *J Clin Oncol*, no. 26, pp. 620-25, 2008.
- [82] C. Langer, B. Gunawan, P. Schulder et al, «Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours,» *Br J Surg*, no. 90, pp. 332-39, 2003.
- [83] S. Mudan, K. Conlon, J. Woodruff et al, «Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection,» *Cancer* 2000, no. 88, 66-74.
- [84] R. Benjamin, C. Rankin, C. Flecher et al, «Phase III dose-randomized study of Imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results,» *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*, no. 22, p. 814, 2003.
- [85] E. Tamborini, L. Bonadiman, A. Greco et al, «A new mutation in KIT ATP pocket causes acquired resistance to Imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient,» *Gastroenterology*, no. 127, pp. 294-99, 2004.
- [86] E. Rock, V. Goodman, J. Jiang et al, «Food and drug administration drug

approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma,» *Oncologist*, no. 12, pp. 107-13, 2007.

[87] M. Heinrich, C. Corless, G. Demetri et al, «Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor,» *J Clin Oncol*, no. 21, pp. 4342-49, 2003.

[88] «Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients,» *J Clin Oncol*, no. 28, pp. 1247-53, 2010.

[89] M. Fiore, E. Palassini, E. Fumagalli et al, «Preoperative Imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary Gastrointestinal Stromal Tumors,» *Eur J Surg Oncol*, no. 35, pp. 739-45, 2009.

[90] G. Demetri, R. Benjamin, C. Blanke et al, «NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor-Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines,» *JNCCN*, no. 2, pp. 1-29, 2007.

[91] C. Raut, M. Posner, J. Desai et al, «Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors,» *J Clin Oncol*, no. 24, pp. 2325-31, 2006.

[92] G. Demetri, «Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate,» *Eur J Cancer*, no. 38, pp. 52-59, 2002.

- [93] H. Choi, «Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumour model,» *Current Oncology Reports*, no. 7, pp. 307-11, 2005.
- [94] R. Benjamin, H. Choi, H. Macapinlac et al, «We should desist using RECIST, at least in GIST,» *Clin Oncol*, no. 25, pp. 1760-4, 2007.
- [95] P. Jager, J. Gieterman ve W. Van der Graaf, «Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET,» *Nucl Med Commun*, no. 25, pp. 433-38, 2004.
- [96] C. Sturgeon, G. Cheifec ve N. Espat, «Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease,» *Surgical Oncology*, no. 12, pp. 21-26, 2003.
- [97] G. Gezer, A. Güler, «Gastrointestinal stromal tümörlerde sağkalımı etkileyen faktörler,» Ege Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, 2011
- [98] R. Carrillo, A. Candia, J. Rodriguez-Peralto ve V. Caz, «Prognostic significance of DNA ploidy and poliferaktive index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumors,» *Human Pathology*, no. 28, pp. 160-65, 1997.
- [99] N. Wong, R. Young, R. Malcomson, A. Nayar et al, «Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinipathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach,» *Histopathology*, no. 43, pp. 118-26, 2003.