



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

PROF.DR. CEMİL TAŞÇIOğLU ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÖMÖR HASTALARINDA SAğKALIMA ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi Dr. Canberk TOY

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Semih HOT

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tıbbi birikimleri ve hekimlik mesleğini icra üslupları ile bana örnek olan ve yol gösteren Sayın Prof. Dr. Hakan Güven'e, Sayın Prof. Dr. İsmayil Yılmaz'a, Sayın Prof. Dr. Orhan Yalçın'a ve Sayın Prof. Dr. Servet Rüştü Karahan'a;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, mesleki bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, cerrahi gelişimimde sabırla beni destekleyen ve üzerimde büyük emekleri olan tüm Gastrointestinal Cerrahi, Hepatopankreatobiliyer Cerrahi, Acil Cerrahi, Meme ve Endokrin Hastalıkları Cerrahisi Servisleri doçent ve uzmanlarına şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bu süre zarfında sabır ve hoşgörü ile bana destek veren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Semih Hot'a;

Tez çalışmam süresince mesleki tecrübeleri ile sosyal desteklerini bana her zaman sunan, beni cesaretlendiren tez sorumlusu uzmanım Sayın Op. Dr. Mahmut Hakan Yalman'a,

Tez çalışmam için gerekli verilere erişmem hususunda bana samimiyetle yardımcı olan hastanemiz Patoloji Kliniğinden Sayın Uzm. Dr. Gülçin Harman Kamalı'ya ve Medikal Onkoloji Kliniğinden Sayın Doç. Dr. Çağlayan Geredeli'ye teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim boyunca tüm meşakkatli anları birlikte göğüslediğimiz, birbirimiz ile samimi bir kardeşlik ilişkisi yaşadığımız asistan ablalarım, abilerim ve kardeşlerime teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim süresince çalıştığım acil servis, poliklinik, genel cerrahi servisi, ameliyathane, yoğun bakım ve endoskopi ünitesinde bilgi ve birikimleri ile eğitimime katkı sağlayan hemşirelerimiz ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Son olarak hayata büyük bir özgüven ile bakmamı sağlayan ve insan sevgisinin en yüce erdem olduğunu bana öğreterek mesleğime en büyük katkıyı sağlayan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 TANIM VE TARİHÇE	4
2.1.1 İnterstisyel Cajal Hücreleri	4
2.1.2 CD117 (c-kit).....	5
2.1.3 CD 34	5
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	5
2.3 KLİNİK BULGULAR	6
2.4 ANATOMİK LOKALİZASYON	6
2.5 HİSTOLOJİK YAPI	7
2.6 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER.....	7
2.7 AYIRICI TANIL.....	8
2.9 TEDAVİ	11
2.10 TEDAVİ SONRASI PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME.....	13
2.10.1 Gastrointestinal Stromal Tümörlerde TNM Sınıflaması.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR.....	17
4.1 TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİN BULGULARI.....	17
4.2 HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN BULGULARI.....	20
4.3. DEĞİŞKENLERİN ANALİZİ	22
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35
8. TEZ ONAY KARARI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. ETİK KURUL ONAMI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
10. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

GİST	Gastrointestinal stromal tümör
GİS	Gastrointestinal sistem
ICC	İnterstisyel Cajal hücreleri
SDG	Süksinat dehidrogenaz
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj koloni stimule edici faktör
PDGF	Platelet derived growth factor
PDGFRA	Platelet derived growth factor receptor α
DKA	Düz kas aktin
AJCC	American Joint Committee of Cancer
EGİST	Ekstra gastrointestinal stromal tümör
SMT	Submukozal tümör
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PET	Pozitron emisyon tomografisi
FDG	Florodeoksiglukoz
FDA	Food and Drug Administration
NIH	National Institute of Health
TAH – BSO	Total abdominal histerektomi – bilateral salpingooferektomi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Joensu ve ark. tarafından tanımlanan risk sınıflaması [7].....	3
Tablo 2. Fletcher ve ark. tarafından tanımlanan risk sınıflaması [43].....	13
Tablo 3. Joensu ve ark. tarafından tanımlanan risk sınıflaması [7].....	14
Tablo 4. GİST için TNM sınıflaması [60].....	14
Tablo 5. Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması.....	17
Tablo 6. Hastaların hastaneye ilk başvuru yerleri	17
Tablo 7. GİST'lerin yerleşim yerine göre dağılımı	18
Tablo 8. Tanı anında metastaz varlığı oranı	18
Tablo 9. Medikal tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların oranları	18
Tablo 10. Cerrahi operasyon geçiren ve geçirmeyen hastaların oranları	19
Tablo 11. Cerrahi operasyon prosedürlerine göre hastaların dağılım oranları	19
Tablo 12. Tümör boyutuna göre hastaların dağılım oranları.....	19
Tablo 13. Tümör boyutuna göre hastaların 5 cm'nin üzerinde ve altında olarak gruplandırılması	20
Tablo 14. Tümör boyutuna göre hastaların 8 cm'nin üzerinde ve altında olarak gruplandırılması	20
Tablo 15. Tümör histolojik tiplerine göre hastaların dağılım oranı	20
Tablo 16. Hastaların immünohistokimyasal özelliklerine göre dağılım oranları	21
Tablo 17. Hastaların mitotik indeks oranlarına göre dağılımı.....	21
Tablo 18. Joensu risk sınıflamasına göre hastaların dağılımı.....	21
Tablo 19. Tümör lokalizasyonuna göre sağkalım karşılaştırılması	24
Tablo 20. Tümör yerleşimlerinin GİS ve ekstra GİS olarak karşılaştırılması	24
Tablo 21. Tanı anı metastaz varlığının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	24
Tablo 22. Medikal tedavi uygulamasının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	25
Tablo 23. Cerrahi tedavinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	25
Tablo 24. Cerrahi prosedür tipinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	25
Tablo 25. Tümör boyutunun sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	26
Tablo 26. 5 cm'nin üzerinde ve altında tümör boyutunun sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	26
Tablo 27. 8 cm'nin üzerinde ve altında tümör boyutunun sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	27
Tablo 28. Tümörün histolojik tipinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	27
Tablo 29. Lenf nodu pozitifliğinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	27
Tablo 30. CD117 pozitifliğinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	28
Tablo 31. CD34 pozitifliğinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	28
Tablo 32. Nekroz varlığının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.....	28
Tablo 33. Ülser varlığının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.....	29
Tablo 34. Mitotik indeks oranının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	29
Tablo 35. Joensu risk sınıflamasının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GİST immünohistokimyasal tanı algoritması [7].	8
Şekil 2. Hastaların genel sağkalım grafiği.	22
Şekil 3. Hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği	22
Şekil 4. Hastaların cinsiyetlerine göre genel sağkalım grafiği	23
Şekil 5. Hastaların cinsiyetlerine göre progresyonsuz sağkalım grafiği	23



ÖZET

Amaç: Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistem ve karın boşluğunun en sık görülen mezenchimal neoplazmlardır. Çoğu uzman herhangi bir gastrointestinal stromal tümörü malign potansiyeli olan bir neoplazi olarak sınıflandırır. Bu nedenle yazarlar tarafından benign veya malign terimleri yerine çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk tanımlarının kullanılmasının daha uygun olduğu önerilmektedir. Yazılı literatürde tümörün morfolojik ve biyolojik özelliklerinin, cerrahi ve medikal tedavi prosedürlerinin hastaların sağkalımına etkilerini diğer prognostik faktörlerle karşılaştırarak araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı gastrointestinal stromal tümör tanılı hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2011- 1 Ocak 2021 yılları arasında İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi ve Medikal Onkoloji Kliniklerinde gastrointestinal stromal tümör tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Cerrahi veya sistemik medikal tedavi uygulanan, sağkalımlarını etkileyebilecek başka bir malignite, immün yetmezlik veya ileri evre hastalığı olmayan, 18 yaşından büyük, verilerinde prognostik kriter olarak incelenecek parametreleri olan ve patoloji raporunda başka bir malignite tanısı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, patolojik özellikleri ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Bağımsız değişkenler için t-testi ve Mann Whitney U yöntemi, genel sağkalım için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 25'i (%53,2) kadın, 22'si (%46,8) erkek olmak üzere toplam 47 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $62,21 \pm 11,06$ yıl ve ortanca değeri 63 yıl olarak saptanırken, kadın hastaların yaş ortalaması (65,88) erkek hastalara (58,04) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,022$). Hastaların median takip süresi 35,0 (1-105 aralık) ay idi. Takip süresi boyunca 4 (%8,5) hastada nüks tespit edildi. Beş yıllık genel sağkalım oranı %75,7 iken; 10 yıllık genel sağkalım oranı %61,7 idi. Tümör boyutu, mitotik indeks ve risk sınıflama parametrelerinin gastrointestinal stromal tümör tanılı hastaların sağkalımına istatistiksel olarak anlamlı etkileri vardı.

Sonuç: Gastrointestinal stromal tümörlerin yeni tanımlanmış olmasından dolayı, biyolojik davranışları ve prognozları ile ilgili aydınlatılmayı bekleyen bazı önemli noktalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, tümör büyüklüğü, mitotik indeks ve modifiye NIH risk sınıflandırmasının, gastrointestinal stromal tümör tanılı hastaların sağkalımını istatistiksel olarak anlamlı derecede etkileyen prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. Gastrointestinal stromal tümör hastalarında daha fazla çalışmanın bir sonucu olarak, bu neoplazinin biyolojik davranışını ve prognozunu belirleyen kriterler daha iyi ortaya çıkarılabilir, böylece hastaların hayatta kalması yeni tanı ve tedavi yöntemleriyle artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, prognoz, sağkalım

ABSTRACT

Objective: Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract and abdominal cavity. Most experts classify any gastrointestinal stromal tumor as a neoplasia with malignant potential. For this reason, it is recommended by the authors that it is more appropriate to use very low risk, low risk, medium risk and high risk definitions instead of benign or malignant terms. The number of studies investigating the effects of morphological and biological features of the tumor, surgical and medical treatment procedures on the survival of patients by comparing them with other prognostic factors in the written literature is limited. The aim of this study is to determine the prognostic factors affecting survival in patients with gastrointestinal stromal tumor.

Material and Method: The datas of all patients with gastrointestinal stromal tumor in İstanbul Okmeydanı Research and Training Hospital-Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital between 01 January 2011 and 01 January 2020 were retrospectively scanned. The patients who underwent surgical treatment or systemic medical therapy and who did not have any other malignancy, immunodeficiency or advanced stage disease that could affect their survival, were over 18 years old, had the parameters to be examined as prognostic criteria in their datas, and were not diagnosed with any other malignancy in the pathology report were included in the study. Patients' demographic, clinical, pathological features and treatment methods were evaluated. T -test and Mann Whitney U method were used for independent variables, Kaplan—Meier method was used for overall survival.

Results: A total of 47 patients, 25 (53.2%) female and 22 (46.8%) male, were included in the study. While the mean age of the patients was 62.21 ± 11.06 years and the median value was 63 years, the mean age of the female patients was found to be significantly higher than the male patients ($p=0.022$). The median follow-up period of the patients was 35.0 (range 1-105) months. During the follow-up period, recurrence was detected in 4 (8.5%) patients. The five year overall survival rate was 75.7%; the overall 10-year survival rate was 61.7%. Tumor size, mitotic index and risk classification parameters had statistically significant effects on the survival of patients with gastrointestinal stromal tumors.

Conclusions: Since gastrointestinal stromal tumors have been described-recently, there are some important points regarding their biological behavior and prognosis that have not been fully elucidated yet. In this study, it was found that the tumor size, mitotic index and modified NIH Risk classification were prognostic factors that are statistically significantly affecting the survival of the patients with gastrointestinal stromal tumor. As a result of more studies on patients with gastrointestinal stromal tumors, the criteria which is determining the biological behavior and prognosis of this neoplasia can be better revealed, thus the survival of the patients can be increased with new diagnostic and treatment modalities.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumour, prognosis, overall survive

1.GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), tüm gastrointestinal sistemde (GİS) görülebilen, değişik karakteristik özelliklere sahip, geniş bir tümör grubunu tanımlar. GİST'lerin en sık görüldükleri organ mide olmakla birlikte, özofagustan anüse kadar tüm GİS'te rastlanabilirler [1].

Gastrointestinal stromal tümörler GİS'in en sık görülen mezenkimal tümörleridir [2]. Bu tümörler daha önce mezenkimal tümörler içerisinde leiomyom, leiomyoblastom, leiomyosarkom gibi yumuşak doku tümörleri olarak sınıflandırılırsalar da, yapılan çalışmalarda düz kas hücrelerinin ultrastrüktürel yapılarına sahip olmadıkları ve schwann hücrelerinden ayrı immünohistokimyasal özelliklere sahip oldukları görülerek, 1983 yılında Mazur ve Clarke tarafından GİST olarak tanımlanmışlardır [1].

Gastrointestinal stromal tümörler, GİS'de; midede %60, ince bağırsaklarda %20-30, kolon ve rektumda %5-10, özofagusta %2 ve apendikste %1 oranlarında görülebilir. Oldukça nadir olarak omentum, mezenter ve retroperitoneal alanda da GİST'lere rastlanabilir [3-6].

Gastrointestinal stromal tümör insidansı toplumumuzda net olarak bilinmese de, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) milyonda 15, Avrupa'da milyonda 11 olarak bildirilmiştir [7]. Genellikle 4. dekattan sonra görülür, ortalama görülme yaşı 58'dir. Erkeklerde biraz daha sık gözlenmektedir [6]. Hastalık erken dönemde asemptomatik seyrederken ileri evrelerde karın ağrısı (%50-70), GİS kanaması (%20-30) ve karında dolgunluk hissi gibi semptomlar gösterebilmektedir [5].

Histolojik özellik itibari ile; iğsi (%70), epitelooid (%20) ve pleomorfik (%10) olarak üç mezenkimal hücre alt tipi vardır. GİST'lerde neredeyse tüm olgularda kit proteini (CD117, kök hücre faktör reseptörü, %90) ekspresyonu izlenir [8].

Çoğunlukla hematopoetik ve vasküler hücrelerde bulunan bir adezyon molekülü olan CD34 stromal tümör hücrelerinin %70-80'inde görülür. Stromal tümörlerde düz kas aktini (DKA) %20-40, S100 %5 ve desmin %1-2 oranında pozitif bulunur [5,9,10].

Gastrointestinal stromal tümörlerin immünohistokimyasal profili GİS'de submukozal ve myenterik sinir plexuslarında bulunan ve pacemaker görevi gören interstisyel Cajal hücrelerinin (ICC)'nin immünohistokimyasal profiline çok benzer. Bu pacemaker hücrelerinde de CD117 ve CD34 pozitif bulunurken, desmin ve S100 negatiftir. Bu durum GİST'lerin ICC kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Omentum ve mezenter gibi ICC'nin bulunmadığı düşünülen dokulardan gelişen GİST'lerin de ICC immünohistokimyasal profili ile benzer oldukları görülünce, GİST'lerin multipotent mezenkimal kök hücrelerinden (intestinal mezenkimal prekürsör hücreleri) kaynaklanabileceği de düşünülmüştür [8,11].

İnterstisyel Cajal hücrelerinin kontrolsüz çoğalması GİST gelişimine neden olur. CD117, c-kit protoonkogen protein olarak da tanımlanır ve kök hücre faktörünün transmembran reseptörüdür. GİST'in patogenezinde c-kit yani CD117'nin mutasyonu sorumlu tutulmaktadır.

KIT geni, c-kit denilen tirozin kinaz reseptörünü kodlayan gendir. C-kit, aktive olduğunda prekürsör hücrelerin düzensiz proliferasyonuna neden olur.

KIT geni ile 4. kromozom üzerinde ekprese edilen bir başka protoonkogen ise platelet kaynaklı büyüme faktörü [platelet derived growth factor alfa (PDGF- alfa)]'dür. Bu bölgede gerçekleşen bir mutasyon düzensiz proliferasyona yol açar. ICC, c-kit ve PDGF-alfa reseptörlerine sahiptir ve bu genlerde gerçekleşen bir mutasyon sonrası ICC'lerde düzensiz proliferasyon başlamaktadır [6,12]. Bu genetik mutasyonlardan farklı olarak %10 oranında süksinat dehidrogenaz (SDG), BRAF ve diğer onkogen mutasyonları da görülmektedir [13].

KIT gen mutasyonları GİST'lerde en sık ekzon 11'de (% 60-70) bulunurken, azalan sıklıklarda ekzon 9 (% 18), ekzon 13 ve 17'de (% 3) görülebilir [6]. GİST'lerde PDGF-alfa mutasyonları ise genellikle ekzon 18, 12 ve 14'e lokalizedir. Bu gendeki mutasyon nedeniyle gelişen GİST'lerin oldukça büyük bir kısmı midede görülmekte, az bir kısmına ise duodenumda rastlanmaktadır [1].

Gastrointestinal stromal tümörlerde tirozin kinaz reseptörü (CD117) varlığının saptanması, bu tümörlerin tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavisine olanak sağlamıştır [14]. Literatürde metastatik, irrezektabl ya da nüks olgularda tirozin kinaz reseptör inhibitörü imitanib metilaz kullanımının sağkalıma katkısının olduğu bildirilmiştir [15,16].

Gastrointestinal stromal tümör tanısı konduktan sonra hastalığın evrelemesi için farklı sınıflamalar geliştirilmiştir. En güncel evreleme 2018 yılında American Joint Committee of Cancer (AJCC) tarafından yayınlanmıştır. Bu evrelemede mide ve omentum kaynaklı primer GİST'ler ile özofagus, ince bağırsak, kolon kaynaklı primer GİST'ler ayrı ayrı değerlendirilmiştir [17].

Gastrointestinal stromal tümörler çok farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilmektedir. Semptomlar tümörün anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Buna bağlı olarak tümörün davranışını tahmin etmek amacıyla farklı bir risk sınıflaması geliştirilerek benign – malign ayrımı yerine çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflamada kullanılan en önemli iki kriter; tümör boyutu ve mitotik aktivitedir [3,5,9,10,11,18].

Joensuu tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada, kriterlere tümörün yerleşim yeri de eklenmiş ve daha etkili bir prognostik faktör olduğu görülmüştür. İyatrojenik ya da spontan (tümör rüptürüne bağlı) olarak kapsül bütünlüğünün bozulması da kötü prognoz göstergesidir [19,20]. Ayrıca KIT aminoasit 557 ve 558 delesyonunun bulunması da tek başına kötü prognoz ve nüks riski göstergesidir [21]. Risk değerlendirmesinin yapılması, nüks ihtimali ve hastaya adjuvan imitanib tedavisi kararı verilmesinde oldukça önemlidir [22].

Tablo 1. Joensu ve ark. tarafından tanımlanan risk sınıflaması [7].

	Boyut (cm)	Mitotik İndeks (50 BBA)	Yerleşim
Çok Düşük Risk	<2	≤ 5	Herhangi yerleşim
Düşük Risk	2.1-5.0	≤ 5	Herhangi yerleşim
Orta Risk	2.1-5.0	>5	Mide
	<5.0	6-10	Herhangi yerleşim
	5.1-10.0	≤ 5	Mide
Yüksek Risk	Herhangi boyut	Herhangi mitoz	Tümör rüptürü
	>10	Herhangi mitoz	Herhangi yerleşim
	Herhangi boyut	>10	Herhangi yerleşim
	>5.0	>5	Herhangi yerleşim
	2.1-5.0	>5	Mide hariç
	5.1-10.0	≤ 5	Mide hariç
BBA: Büyük Büyütme Alanı			

Gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisi, irrezektabl olarak değerlendirilmeyen tüm hastalarda, tümörün bütünlüğü bozulmadan, kapsül açılmadan, gerektiğinde parsiyel organ rezeksiyonu ile R0 cerrahi eksizyondur. Lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir [23]. GİST'lerin tedavisi cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile sağ kalım sürelerinde, aynı zamanda metastatik hastaların ve ilk tanıda irrezektabl olarak değerlendirilen hastaların yönetiminde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Günümüzde tirozin kinaz inhibitörlerine ek olarak, son dönemde immünolojik çalışmalar ile GİST'lerin immünoterapötik ajanlarla tedavisi konusunda mesafe kat edilmiştir [24].

Bu çalışmada 1 Ocak 2011 –1 Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Genel Cerrahi ve Medikal Onkoloji Kliniklerinde GİST tanısı ile cerrahi ve/veya medikal tedavi alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek klinik ve histopatolojik özelliklerin sağkalıma etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM VE TARİHÇE

Gastrointestinal sistem mezenkimal neoplazileri ilk kez Arthur Purdy Stout tarafından tanımlanmıştır [25]. Daha önceleri düz kas tümörleri arasında sınıflandırılan bu neoplaziler, GİS'in mezenkimal tümörleri arasında en sık görülenidir [2].

Geçmişte bu tümörler benign ya da malign olma durumlarına göre leiomyom ya da leiomyosarkom olarak isimlendiriliyordu [10]. Elektron mikroskobu tekniği ve immünohistokimyasal yöntemlerin gelişmesi ile düz kas hücresi tümörü olarak değerlendirilen birçok neoplazi çeşidinin, sadece düz kas hücrelerinin ultrastrüktürel yapılarına sahip olmadıkları ve farklı immünohistokimyasal özelliklere sahip oldukları görülmüştür. Bunun üzerine 1983 yılında Mazur ve Clarke tarafından GİST tanımı kullanılmıştır [1,2]. Schaldenbrand ve Appelman 1984 yılında, çeşitli myojenik ve nörojenik farklılaşmaları olan tümörleri “stromal tümörler” başlığı altında toplamıştır [26]. Bunu takiben Herrera ve arkadaşları 1984 yılında, otonomik nöronal diferansiyasyonu olan tümörleri “pleksosarkom” olarak isimlendirmiştir [27]. Bu tümörler 1994 yılında bir çalışmada gastrointestinal otonomik sinir tümörleri (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors, GANTs) şeklinde isimlendirilmişlerdir [28].

1990'lı yıllarda bu neoplazilerin çoğunda CD34 pozitifliği saptanmıştır ancak ilerleyen dönemlerde bu pozitiflik oranının %70'in üzerine çıkmadığı ve Schwann hücreleri ile düz kas hücrelerinde de CD34 pozitifliğinin görüldüğü tespit edilmiştir. C-kit ekspresyonu ise 1999 yılında Kindblom tarafından tanımlanmış ve c-kit'i işaretleyen CD117'nin, ICC'den kaynaklandığı, düz kas ve nöronal yönde farklılaşma gösterdiği saptanmıştır [25,29].

Mezenter ve omentumda saptanan GİST'lerin ise, bu yapılarda ICC bulunmamasından dolayı, multipotent mezenkimal kök hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [10].

2.1.1 İnterstisyel Cajal Hücreleri

İnterstisyel Cajal hücreleri, gastrointestinal traktta ilk olarak 1893 yılında Santiago Ramón y Cajal tarafından tanımlanmıştır [30]. Son yüzyıldaki çalışmalar bize ICC'lerin özofagustan rektuma kadar tüm GİS'de bulunduğunu gösterdi. Bu hücreler myenterik plexuslar çevresinde, submukozal meissner plexusu veya gastrointestinal kanalın duvarında dağınık halde bulunmaktadır [31].

1990'lı yıllarda bir hücre membran protein reseptörü olan tirozin kinaz – KIT (KIT protoonkogen, c-KIT, CD117) gastrointestinal traktta bir ICC belirteci olarak tanımlandı. Takip eden çalışmalar ile ICC olgunlaşması için c-kit sinyalizasyonunun gerekliliği ve ICC'nin GİS'in elektriksel motilitesini sağlayan hücre olduğu anlaşıldı [31]. KIT, hematopoietik öncül hücreler, mast hücreleri, germ hücreleri, melanositik hücreler ve ICC'ler tarafından eksprese edilir. Ayrıca, KIT işlevi, normal hematopoez, melanogenez ve birçok dokuda mast hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonu ile bağırsakta ICC'lerin farklılaşması ve çoğalması için gereklidir [31]. Bu hücrelerin nöronal plexuslarda elektriksel stimülasyon ile myojenik kasılmaları ve peristaltizmi başlatan düz kas kökenli özel sinir hücreleri olduğu düşünülmektedir [10,11].

İmmunohistokimyasal bakımdan ICC'lerin GİST'lere benzer şekilde CD117, CD34 ve vimentin pozitif ancak desmin ve S-100 negatif olması; GİST'lerin hücrel olarak ICC kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür [10].

Öne sürülen bir başka olasılık ise GİST'lerin hem ICC'lere hem de düz kas hücrelerine farklılaşan bir kök hücreden orijin almasıdır. Farelerde ve kuşlarda yapılan bazı deneylerde ICC ile düz kas hücrelerinin ortak bir prekürsör kök hücreden diferansiye oldukları gösterilmiştir. KİT sinyal blokajını takiben ICC'lerin düz kas hücrelerine farklılaşması, bu hücrelerin multipotent kök hücre özellikleri taşıdıklarını düşündürmüştür [10,29,31].

2.1.2 CD117 (c-kit)

CD117; 145 kD (kilo dalton molekül ağırlığında) bir transmembran glikoproteinidir ve KIT adı verilen bir protoonkogen tarafından kodlanan tirozin kinaz reseptörüdür. Yapısal olarak ekstrasellüler ve intrasellüler iki kısımdan oluşur. Bu yapısı nedeniyle granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve PDGF reseptörü ile aynı alt grupta yer alır. CD117'nin eksprese edildiği hücreler arasında, hematopoietik kök hücreler, mast hücreleri, melanositik hücreler ve ICC'ler bulunur. C-kit, hücrelerin prekürsörlerinden proliferasyonunu, adaptasyonunu, diferansiyasyonunu düzenleyen bir tirozin kinaz reseptörüdür. ICC'lerin embriyolojik olarak öncül mezenkimal kök hücreden diferansiyasyonunda CD117 ekspresyonunun önemli olduğu tespit edilmiştir. KIT protoonkogenindeki mutasyonun; liganddan bağımsız bir biçimde c-kit otofosforilasyonuna neden olarak c-kit reseptörü aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Bu aktivasyonun prekürsör hücrelerin düzensiz proliferasyonuna neden olarak GİST patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir [30,32-34].

2.1.3 CD 34

CD34, çoğunlukla hematopoetik, vasküler ve stromal hücrelerde bulunan bir adezyon molekülüdür. CD34, adını hücre yüzeyi antijenlerini tanımlayan farklılaşma protokolü kümesinden almıştır. CD34 ilk olarak Civin ve ark. ile Tindle ve ark. tarafından tasvir edilmiş olup, hematopoietik kök hücrelerde bulunan bir glikoprotein yüzey antijenidir. CD34 lenf nodlarının endotellerine L-selektin bağlantısı ile T hücrelerinin tutunmasını da sağlayarak adhezyon işlevini görür. Yapılan çalışmalarda GİST'ler de dahil olmak üzere birçok yumuşak doku tümöründe CD34 ekspresyonu gösterilmiştir [35,36].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Gastrointestinal stromal tümörler; tüm gastrointestinal kanal tümörlerinin %1'inden azını, sarkomlarının ise %5'ini oluşturlar [10,11]. GİST insidansı, ABD'de 15/1000000, Avrupa'da 11/10000000 olarak bildirilmiştir. Beşinci dekattan sonra daha sık görülürken, çocuklarda ve gençlerde nadir görülür. Ortalama görüldüğü yaş 58'dir. Bazı çalışmalarda kadın erkek oranının eşit olduğu bildirilmişse de, klinikte erkeklerde daha sık gözlemlenmektedir [6]. GİST'lerin insidansı ile ırk ya da coğrafi yerleşim arasında bir bağ saptanmamıştır [33].

Gastrointestinal stromal tümörler %50-70 oranı ile en sık midede yerleşim gösterirler. Bu oranı %30-45 ile ince bağırsaklar takip eder. GİST'lere %5 oranında kolon ve rektumda ve %2-5 oranında ise özofagusta rastlanabilmektedir [6]. GİS dışında mezenter ve omentumda da bu tümörlere rastlanabilmektedir ve bu lokalizasyonlarda bulunanlar literatürde ektragastrointestinal stromal tümör (EGİST) olarak adlandırılmıştır. Nadir de olsa retroperiton,

pankreas, dalak, falsiform ligaman, hepatogastrik ligaman, mediasten ve pelviste EGİST'e rastlanabilmektedir [6].

Gastrointestinal stromal tümörlerin çoğunluğu sporadik olgulardır ancak KIT ya da PDGF mutasyonunun gösterildiği aileler de literatürde bildirilmiştir. Tip I Nörofibromatoziste artmış insidans oranları bilinmektedir ve bu hastalarda ince bağırsakta multiple GİST'ler bulunabilmektedir [37,38].

2.3 KLİNİK BULGULAR

Gastrointestinal stromal tümörlerin semptomları tümörlerin yerleştiği anatomik lokalizasyona ve tümör boyutuna göre değişkenlik göstermektedir ancak genellikle asemptomatik olup farklı nedenlerle yapılan tetkiklerde tesadüfen saptanır. 2005 yılında 288 GİST tanılı hastanın irdelendiği bir araştırmada ise tümörlerin %69'unun semptomatik olduğu gösterilmiştir. Vakaların %21'inin başka bir ameliyat, %10'unun ise otopsi esnasında saptandığı bildirilmiştir [15]. Mikro GİST'ler asemptomatik olurlar. Genellikle endoskopi, laparotomi ya da radyolojik görüntüleme esnasında insidental olarak tanı alırlar. Diğer yumuşak doku tümörlerine benzer biçimde çevre doku ve organlara invaze olmak yerine komşu dokulara bası yaparak büyüdükleri için semptomatik hale gelmeden büyük boyutlara ulaşabilirler [39].

En sık görülen semptomların başında GİS kanaması gelmektedir. Buna bağlı olarak kilo kaybı, gece terlemeleri ve ateş de görülebilir. Diğer semptomlar; bası bulguları (yutma güçlüğü, karında şişkinlik, palpabl abdominal kitle, pasaj tıkanıklığına bağlı bulantı kusma) veya anemiye (mukozal ülserlere bağlı gastrointestinal kanama sonucu görülen) bağlı bulgular olarak görülür [40]. GİST'lerde lenf nodu metastazı oldukça nadir görülmektedir. Çoğunlukla hematojen yayılım görülür ve en sık metastaz karaciğere (%50- 60) olur. Sıklık sıralamasında karaciğerin ardından %20-40 arasında bir oran ile periton, %10 ile akciğer ve kemik metastazları gelir. Farklı olarak rektum orjinli GİST'lerde en sık akciğer metastazı izlenmiştir [39].

Gastrointestinal stromal tümörlerin %5'ten azı Carney triadı, nörofibromatozis tip 1, ailesel GİST sendromu ile birlikte görülür. Nörofibromatozis olgularında GİST'ler sıklıkla ince bağırsak yerleşimli, düşük mitotik indekse sahip ve klinik olarak asemptomatiktir. Carney tarafından tanımlanmış Carney triadı; gastrik GİST, paraganglioma ve pulmoner kondroma'dan oluşur [41]. Ailesel GİST olguları ise gençlerde ve %85 oranında kadınlarda görülmektedir. Histolojik tip olarak epiteloiddir ve yalnızca mide yerleşimlidir [42].

2.4 ANATOMİK LOKALİZASYON

Gastrointestinal stromal tümörler; GİS'ten orijin alabildikleri gibi omentum, retroperiton, mezenter gibi ekstra gastrointestinal lokalizasyonlardan da kaynaklanabilir. Bunun dışında apendiks, safra kesesi, karaciğer, pankreas ve mesane gibi farklı organlardan da geliştiği bildirilmiştir. GİST'lerin prognozu anatomik yerleşim yerlerine göre de farklılık göstermektedir. Mide yerleşimli olanlar ince bağırsak kaynaklı olanlara göre daha iyi prognozludur. Özofagus, kolon ya da anorektal kökenli olanlar ise daha agresif seyirlidir [29].

Özofagus: Gastrointestinal stromal tümörlerin çok nadir görüldüğü yerleşim yerlerinden biridir. Genellikle özofagusun distal 1/3 bölümünden kaynaklanırlar ve distal yerleşimli olanları özofagogastrik bileşkeyi tutabilir. En sık görülen belirti disfajidir.

Mide: Gastrointestinal stromal tümörlerin en sık bulunduğu organdır. En sık korpus kaynaklıdır ayrıca fundus ve antrumdan da köken alabilirler. Çoğunlukla soliter yapıya sahiptirler ve wedge rezeksiyon ile çıkarılabilirler. Midedeki GİST'lerin %80'i benigndir. Mide orjinli GİST'lerin %70-80'i iğsi hücreli, %20-30'u ise epitelooid morfolojisine sahiptir [43,44].

Duodenum: Çoğunlukla duodenumun ikinci kıtasında yerleşim görülür. Semptomları pasaj tıkanıklığı ya da GİS kanamadır.

İleum ve Jejenum: Duodenum yerleşimli GİST'ler ile benzer karakteristik özellikleri taşırlar. Jejenumda ileumdan daha sık (1.6:1) görülür ama ileumda yerleşimli GİST'lerde malignite oranı jejenuma kıyasla daha yüksektir. Ayrıca jejunal ve ileal GİST'ler yaşlı erişkinlerde (ortanca yaş 59) hafif bir erkek baskınlığı (%55) ile görülür [1].

Kolon-Rektum: Gastrointestinal stromal tümörlerin %5'i kolon ve rektum yerleşimli olmakla beraber bu bölgede görülen GİST'ler daha agresif seyretmektedir. Kolon ve rektumda görülen GİST'ler tüm kolorektal malignitelerin %0,1'ini oluşturmaktadır. Hastalar kanama, obstrüksiyon ve perforasyon gibi semptomlarla gelebilirler.

Gastrointestinal Trakt Dışı Organlar: Ekstastagastointestinal stromal tümörler çok nadir görülürler. Karın içi kitlelerin büyümesine bağlı bası semptomları ile bulgu verirler. Fizik muayenede palpabl kitle ile de tespit edilebilirler.

2.5 HİSTOLOJİK YAPI

Gastrointestinal stromal tümörler düz kas hücresinden özelleşmiş ICC'den köken alır [10]. GİST'ler genelde iyi sınırlı solid yapıda lobule kitle şeklindedir. Submukozal, subserozal ya da intramural yerleşimli olabilirler. Tümör yüzeylerinde mukozal ülserasyon görülebilir.

Gastrointestinal stromal tümörler çoğunlukla iyi sınırlı olmasına karşın kapsüllü değildir. Özellikle büyük boyutlardaki tümörlerde, santral bölgede nekroz, kanama veya kistik dejenerasyona rastlanabilir [3,5,9,10,11].

Mezenkimal hücrelerden oluşan GİST'lerin %70' iğsi, %20'si epitelooid ve %10'u pleomorfik tip hücrelerden oluşmaktadır [8]. Gastrik GİST'ler arasında iğsi hücreli olanlar genellikle CD34 pozitif (%90), epitelooid olanlar ise daha az oranda CD34 pozitifdir (%58). İğsi hücreli ve epitelooid GİST'lerin sarkomatöz varyantlarının sarkomatöz olmayan varyantlardan daha az CD34 pozitifliğine sahip olma eğilimi vardır. Bununla birlikte, CD34 ekspresyonu, mide ve ince bağırsak GİST'lerinde önemli bir prognostik faktör değildir [1].

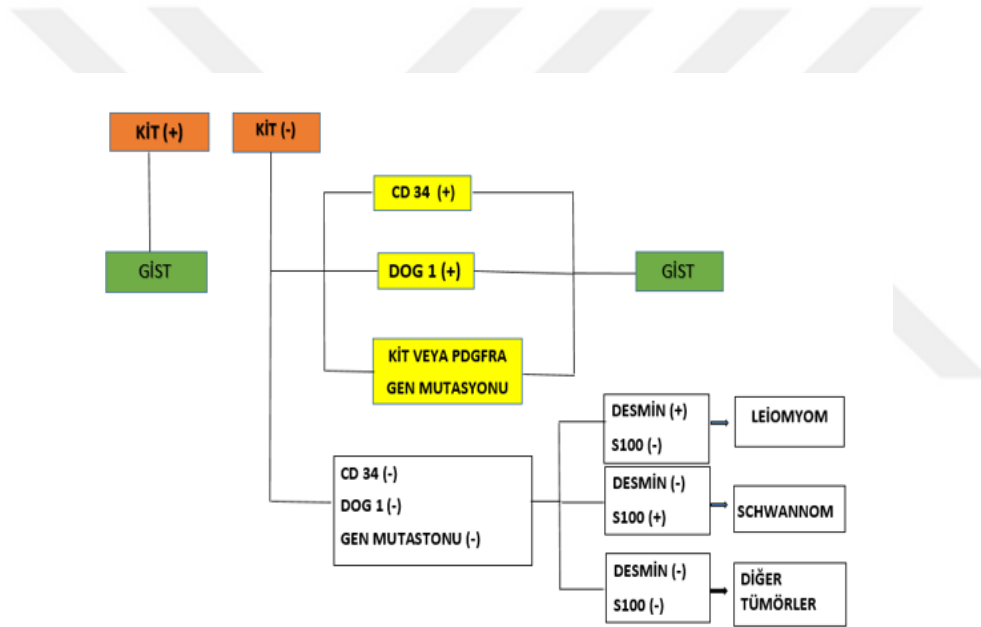
2.6 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Gastrointestinal stromal tümör patogeneğinde ana mekanizma, KIT (%70-80) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa [platelet derived growth faktör receptör alfa (PDGFRA)] (%10) gen mutasyonlarıdır. SDG, BRAF veya diğer onkogen mutasyonları ise %10 oranında görülür [13]. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda GİST hücrelerinin farklı oranlarda çeşitli yüzey antijenlerine sahip oldukları görülmüştür. Bu çalışmalarda GİST'lerin %95 oranında c-kit (CD117) antijenine, %60-70 oranında CD34 ve %30-40 oranında DKA antijenine sahip oldukları ortaya konmuştur. Bu kadar yüksek oranda CD117 antijeni bulunması, tanıda bu antijenden faydalanılmasını akla getirmiştir.

Diğer mezenkim kökenli yumuşak doku tümörlerinde olduğu gibi GİST’lerde de vimentin pozitifdir ancak bu özelliğin ayırıcı tanıda bir değeri yoktur. GİST’lerde CD34 pozitifliğinin sıklığı, yerleşim yerine göre önemli ölçüde değişir. Bu sıklık ince bağırsak yerleşimli GİST’lerde sadece %50 iken, özofagus (%100) ve rektal tümörlerde (%92) oldukça yüksektir. Mide yerleşimli benign ve malign GİST’lerde ise CD34 pozitiflik oranı benzerdir (%88-91). İnce bağırsak yerleşimli benign ve malign GİST’lerde ise CD34 pozitifliğinde fark azdır (%47-55) [45].

CD117 negatif tümörlerin %70’inde CD34 negatiftir. GİST’ler genellikle S-100 proteini, desmin ve keratin negatiftir [46,47].

Bu immünohistokimyasal özellikler GİST tanısı koymada bize referans olmaktadır. İmmünohistokimyasal özellikleri kullanılarak mezenkimal gastrointestinal tümör tanısına yönelik bir algoritma oluşturulabilir.



Şekil 1. GİST immünohistokimyasal tanı algoritması [7].

2.7 AYIRICI TANI

Gastrointestinal stromal tümörleri ayırmamız gereken diğer mezenkimal tümörler; inflamatuvar fibroid polip, intra-abdominal fibromatozis, inflamatuvar myofibroblastik tümör, soliter fibröz tümör, schwannoma, leiomyom, leiomyosarkom, dediferansiye retroperitoneal liposarkom, malign melanom ve anjiosarkomdur [48].

İnflamatuvar Fibroid Polip: Benign bir lezyondur. Tanı koymada patognomonik kriter eozinofillerle beraber görülen vasküler yapılardır. Lezyonların çoğunda CD34 ve DKA pozitif olması sebebiyle GİST’ler ile ayırıcı tanıda karıştırılabilir. Tümörün stromal komponenti c-kit ile pozitif boyanmamasına rağmen, içeriğinde bulunan mast hücreleri pozitif boyanacağından, tanı anında dikkatli olunmalı ve GİST’lerle karıştırılmamalıdır [49].

İntraabdominal fibromatozis (desmoid tümör): İntraabdominal fibromatozis yüzeysel ve derin dokulardan kaynaklanan, hızlı ve infiltratif gelişen, nüks oranı yüksek ancak uzak metastaz yapmayan bir fibröz doku proliferasyonudur. Etiyolojide travma, abdominal ve pelvik cerrahi, gebelik, östrojen kullanımı, ailesel yatkınlık, Gardner sendromu yer alır. C-kit pozitif, CD34 negatif, DKA pozitif, desmin pozitif ve S100 negatif bir neoplazidir [49,50].

Schwannoma: Schwannomlar periferik sinir kılıfı hücresi olan Schwan hücrelerinden gelişen benign yumuşak doku tümörleridir. S-100 ile yoğun bir şekilde boyanırken, c-kit ile boyanmazlar. Bazı schwannomlarda fokal CD34 pozitifliği izlenebilir. Bu lezyonları stromal tümörlerden ayırmak önemlidir, çünkü schwannomlar benign tümörlerdir [49].

Soliter fibroz tümör: İğsi hücreli bir tümördür. Periton boşluğuna lokalizedir. CD34 ile pozitif boyanma gösterdiklerinden, tanıda GİST'ler ile karışır ancak c-kit ile boyanma göstermezler.

Metastatik melanom ve Anjiosarkom: Gastrointestinal sistemde c-kit pozitif olmasına rağmen GİST değildir. Bu tümörlerin kendilerine özgü histolojik ve immunohistokimyasal özellikleri ayırıcı tanıda belirleyicidir.

Dediferansiye retroperitoneal liposarkom: Bağırsak duvarına yapışık olabilir ve GİST'leri taklit edebilir. Daha çok ektramural kitle oluşturarak ve lipomatoz bir komponente sahip olduklarından dolayı GİST'lerden ayırımı yapılabilir.

İnflamatuvar myofibroblastik tümörler: Sıklıkla çocuklarda ve gençlerde rastlanır. İmmunhistokimyasal olarak, desmin ve aktin pozitifken, c-kit ve CD34 negatiftir.

Leiomyom ve leiomyosarkom: Desmin ve DKA pozitif boyanırken, c-kit ve CD34 negatif boyanır [43,49].

2.8 TANI

Pek çok hastada GİST tanısı, klinisyenlerin bu tümör konusunda tecrübesiz olması sebebiyle cerrahi numunenin patolojik incelenmesi sonucunda konabilmektedir [51]. Mide adenokarsinomu sebebi ile ameliyat edilen vakaların %35'inde, 50 yaş üzeri otopsilerin %22,5'inde mikroskopik GİST saptanmıştır [7].

Endoskopinin yaygınlaşması ile, insidental submukozal tümörlerin (SMT) tespiti giderek artmıştır.

Endoskopi: GİST'lerin majör endoskopik bulgusu, tüm SMT'e benzer biçimde normal mukoza ile kaplı nonspesifik düz bir çıkıntı görünümüdür. SMT ayırıcı tanısında yalnızca endoskopi yetersiz kalmaktadır. Endoskopide düzensiz sınırlı bir görünüm, takipte ülserasyon ve kitlenin büyüme izlenmesi malignite lehine yorumlanmaktadır. GİST'ler çoğunlukla serttir ve boyutu arttıkça ülser lezyonlar da görülmektedir. Endoskopik biyopsinin tanısal yeterliliği %17-59'dur. SMT'lerde endoskopik doku elde etme yöntemlerinden endoskopik submukozal diseksiyon veya endoskopik snare rezeksiyon tekniklerinde tanı oranları %85- 94'e kadar ulaşmaktadır.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): GİST teşhisinde endoskopik tetkikler ön planda olmakla birlikte, mukozal bütünlüğün bozulmadığı vakalarda yetersiz kalmaktadır. Bu tür lezyonların teşhisinde endoskopik USG yardımcı olabilir. EUS, SMT ayırıcı tanısında anahtar rolünde bir görüntüleme aracıdır. EUS SMT'lerin kaynaklandığı GİS duvar tabakası (submukozal tabaka içinde, muskularis propria ile devamlılık gösteren veya duvarın dışında), lezyonun yapısı (sıvı, lipid, solid tümör veya damarsal yapı) ve gerçek boyutu hakkında bilgi vermektedir. GİST'lerde ciddi malignite şüphesi uyandıran EUS bulguları; 2 cm'den büyük tümör çapı, düzensiz sınırlar, heterojen eko paternleri, anekoik alanlar, ekojenik odaklar ve takip sırasında tümör boyutunda artıştır [18]. EUS ile SMT ayırıcı tanısının doğruluğu %45-48 aralığındadır. EUS'un tek başına GİST tanısında yetersiz olması nedeniyle cerrahi rezeksiyon ya da kemoterapi öncesinde kesin tanı için EUS-İİAB veya tru-cut biyopsi ile immünohistokimyasal inceleme için doku örnekleri alınmalıdır [6].

Direkt grafiler: Direkt grafilerde, nonspesifik yumuşak doku gölgesi ve nadiren kalsifikasyon, mide havasının yer değiştirmesi ya da ince bağırsak dilatasyonu izlenebilir.

Gastrointestinal stromal tümörün değerlendirilmesinde sınırlı bir role sahip baryum grafilerinde ise lümende düzensizlik veya fokal ülserasyon ile kenarları mide duvarı ile geniş veya dik açı oluşturan intralüminal veya submukozal iyi sınırlı kitle izlenebilir.

Ultrasonografi (USG): USG'de GİST nekrozlu veya nekrozsuz, heterojen ekoda büyük abdominal kitle ile görülür ancak USG'de GİST'in orjin aldığı anatomik lokalizasyonun tespiti zor olabilir. Ayrıca GİST'in karaciğer metastazlarını göstermede USG etkili bir yöntemdir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT, GİST tanı ve evrelemesinde seçilecek en güncel görüntüleme yöntemidir. GİST'ler sıklıkla büyük, hipervasküler, kontrast sonrası genişleyen, nekroz, kanama veya kistik dejenerasyona sekonder heterojen görünüme sahip kitlelerdir [18]. Ülserasyon ve fistülizasyon bulgularının her ikisi de GİST'in özelliğidir ve kitle içinde damarlanma sıkça izlenebilir. Altı cm'den büyük tümörlerde genellikle santral nekroz veya kanama görülürken, duvar kalsifikasyonları çok nadirdir. BT, GİST'lerin karaciğer ve peritoneal metastazlarını göstermede başarılıdır.

Bilgisayarlı tomografide malignite kriterleri; 5 cm'den büyük tümör çapı, düzensiz yüzeyli, sınırları belirsiz, komşu doku ve organlara invaze, heterojen artmış kontrast tutan lezyonlar ile karaciğere metastaz ve peritoneal yayılımdır. Mide GİST tanısında, intravenöz kontrastlı ve oral sadece su içirilerek (non kontrast) çekilen Hidro BT önerilir. İnflamatuvar yapışıklıkları göstermede BT'nin yetersiz kaldığı durumlar görülmüştür [18]. Bu durumda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) faydalı olabilir [18].

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG, rektum kökenli GİST'lerde, BT'de belirsiz, küçük karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde ve BT'nin kontrendike olduğu hastalarda cerrahi planlama öncesinde kullanılmaktadır.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET): PET çekiminde standart şekilde florodeoksiglukoz (FDG) kullanılır. FDG-PET, GİST evrelemesinde, takip ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir [52].

2.9 TEDAVİ

Gastrointestinal stromal tümörlerde tedavi hastanın ve tümörün özelliklerine göre değişiklik gösterir. Küçük boyutlardaki gastrik GİST'lerin endoskopik rezeksiyonu tanımlanmıştır ancak pozitif rezeksiyon sınırı, tümör yayılımı ve mide perforasyonu riskleri nedeniyle sık tercih edilmemektedir [53]. Görüntüleme yöntemlerinde irrezektabilite kriterleri (çölyak trunkus, süperior mezenterik arter, portal ven invazyonu vb.) olmayan GİST tanılı hastalarda altın standart tedavi tümör bütünlüğü bozulmadan, gerektiğinde çevre doku ve organ rezeksiyonu ile birlikte R0 cerrahi eksizyondur. Tümör rüptürü peritoneal metastaz açısından risk faktörüdür [54]. Lenf nodu metastazı oranı oldukça düşüktür. Bu nedenle klinik olarak lenf nodu tutulumu düşünülmeyen hastalarda lenf diseksiyonu yapılması önerilmez [18]. Buna karşın, SDH enzim eksikliğine bağlı ortaya çıkan GİST hastalarında lenf nodu metastazı sıktır [13]. GİST olgularında, komşu organ invazyonu oldukça nadir bir durum iken görülmesi halinde en blok rezeksiyon önerilmektedir. Bir cm'lik cerrahi sınır yeterlidir. Numunenin incelenmesi sonucu patoloji raporu R1 olarak bildirilen vakalarda multidisipliner yaklaşımla hastanın komorbiditesi göz önüne alınarak izlem, yeniden rezeksiyon veya imatinib tedavisi uygulanabilir.

Laparoskopik operasyonun deneyimli cerrahlarca küçük boyutlu ve kolay çıkabilecek tümörlerde yapılması uygundur [55].

Gastrointestinal stromal tümörlerin anatomik lokalizasyonuna göre teknik olarak bazı spesifik rezeksiyon yöntemleri gerekebilir. Mide yerleşimli GİST'ler çoğunlukla korpusta lokalizedir. Proksimal yerleşimli gastroözofageal bileşkeye yakın olan tümörlerde laparoskopik cerrahi zordur, bu gibi vakalar endoskopi yardımı ile 1 cm'lik temiz rezeksiyon sınırı ile çıkarılabilirler. Mide posteriorunda yerleşmiş tümörlerde gastroepiploik arterler korunarak omentum majus açılır ve bursa omentalis girilir. Kısa gastrik arterleri bağlamak gerekebilir. Parsiyel gastrektomi yapılan hastalarda gastrik pasajın daralmadığından emin olmak gerekir.

Duodenum ikinci kıta yerleşimli GİST'lerde lateral yerleşimde lokal eksizyon yeterli olabilir, ancak medial yerleşimlilerde neoadjuvan imatinib tedavisine rağmen pankreatikoduodenektomi gerekebilir. İnce bağırsak yerleşimli GİST'lerde segmental rezeksiyon ve anastomoz yapılır.

Rektuma lokalize GİST'lerde öncelikle sfinkter koruyucu cerrahiyi değerlendirmek gerekir. Abdominoperineal rezeksiyon ve kalıcı stomayı engellemek için preoperatif neoadjuvan imatinib tedavisi etkili olabilir [7].

İleri veya metastatik GİST'lerde operasyon yalnızca imatinib tedavisine iyi cevap veren vakalarda tavsiye edilmektedir. Metastatik GİST'lerde imatinib tedavisine ara verilmesinin hızlı progresyona sebebiyet verdiği görülmüş ve remisyonun devamı için görünür tüm lezyonların eksizyonundan sonra imatinibe devam edilmesi önerilmiştir. Preoperatif neoadjuvan imatinib tedavisi için belirtilen süre nesnel kriterlere dayandırılmaz ancak imatinib tedavisine başlandıktan sonra 6-12 ay içinde hastanın opere edilebileceği düşünülmektedir, çünkü bu zaman aralığında maksimum yanıt ve minimum sekonder direnç riski beklenmektedir [56].

İmatinib mesilat bazı tirozin kinazları, ATP bağlanma subunitini kompetitif blokaj ile selektif olarak inhibe eder. Bunlar intrasellüler ABL kinaz, KİT transmembran reseptörü ve PDGF reseptörleridir. Bu inhibisyon ise, proliferasyonun durdurur ve apoptotik hücre ölümüne neden olur [57]. ABD’nde CD117 (c-kit) pozitif rezektabl olmayan ve/veya metastatik malign GİST’lerde imatinib tedavisi “Food and Drug Administration (FDA)” tarafından Şubat 2002 tarihinde onaylanmıştır. Türkiye’de ise 7 Ocak 2003 tarihinde Sağlık Bakanlığı GİST tedavisinde kullanımı için ruhsat vermiştir.

Tedavi başlangıç dozu 400-800 mg/gündür. En sık rastlanan yan etki ödemdir. Buna ek olarak bulantı, ishal, miyalji, halsizlik, döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, flatulans (gastrik veya intestinal aşırı gaz), dispepsi, kusma, lakrimasyonda artış ve anemi gibi yan etkiler de izlenebilmektedir [57].

Lokalize GİST hastalarında, orta ve yüksek riskli olanlarda günlük 400 mg imatinib 3 yıl süre ile adjuvan kullanımı tavsiye edilmektedir [58].

Ameliyat öncesi tümör rüptürü olan vakalar tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak yüksek riskli kabul edilir [19]. Bu olgular metastatik olarak değerlendirilir ve kronik (5 yıldan fazla süre) imatinib tedavisi uygulanır [38].

Neoadjuvan imatinib protokolü tümör rüptürü riskinden korumak veya cerrahiye elverişli hale getirmek için cerrahi öncesi ve sonrası 3 yıl olacak şekilde önerilmektedir [7].

İmatinib tedavide yalnızca lokalize hastalarda adjuvan veya neoadjuvan olarak kullanılmamakta ilaveten metastatik ve irrezektabl olgularda da kullanılmaktadır. Metastatik veya irrezektabl hastalarda imatinib, tümör R0 rezeksiyona elverişli hale gelene kadar ya da toksisite semptomları görülünceye kadar kullanılmalıdır [16]. Metastatik veya irrezektabl GİST tanılı ve imatinibin 400 ve 800 mg/gün dozunda uygulanan hastalar ile ilgili araştırmalarda sağ kalım sonuçlarında anlamlı farklılık görülmemiş, düşük dozda düşük toksisite izlenmiştir. İmatinib tedavisinde etkili olan bir diğer kriter de GİST’in mutasyonel durumudur. KIT ekzon 11 mutasyonlu hastalarda imatinib yanıtı %72 iken, direnç %5 olarak bildirilmiştir. Ekzon 9 mutasyonu olanlar ve diğerleri ilaç tedavisine daha az cevap verirler. Ekzon 9 KIT mutasyonlu ve vahşi tip (hiçbir ekzonda mutasyon olmayanlar) mutasyonlu hastalarda sırasıyla imatinib yanıtı %38 ve %28, direnç ise %16 ve %25 olarak bildirilmiştir. KIT ekzon 11 mutasyonlu hastalarda progresyon zamanı ve sağkalım, ekzon 9 KIT mutasyonlu ve vahşi tip mutasyonlu hastalara göre daha uzundur. Farklı bir çalışmada ise ekzon 9 mutasyonlu hastalarda 800 mg (2x400 mg/gün) imatinib tedavisinin progresyonu ve ölüm oranını azalttığı görülmüştür. Sadece az sayıda hastada gözlenen D842V mutasyonunu içeren PDGFRA ekzon 18 mutasyonları, imatinibe oldukça dirençlidir [6].

Sunitinib maleat tirozin kinaz reseptör blokajını hedefleyen oral bir ajandır ve imatinib dirençli hastalarda yanıt oranı %10, klinik yarar oranı %65’tir. 50 mg/gün dozunda 4 hafta tedavi 2 hafta ara olacak şekilde imatinib dirençli veya imatinibi tolere edemeyen GİST tanılı hastalarda kullanımına izin verilmiştir. Sunitinibin en sık görülen yan etkileri; yorgunluk, cilt döküntüleri, diyare, hipertansiyon ve hipotiroidizmdir. Hipertansiyon görülmesi aynı zamanda sunitinibin etkili olduğunu da gösterir [59].

Regorafenib; bir multikinaz inhibitör ajanı olup, imatinib ve sunitinib başarısız olan irrezektabl ya da metastatik GİST tanılı hastaların tedavisi için yakın zamanda onaylanmıştır. 160 mg/gün dozunda 3 hafta tedavi 1 hafta boşluk olacak şekilde kullanılmaktadır. Hipertansiyon, el-ayak cilt reaksiyonu ve ishal en sık görülen yan etkileridir.

İmatinib, sunitinib ve regorafenib dirençli olgularda henüz klinik kullanımı yaygın olmayan sorafenib, pazopanib ve ponatinib tedavileri de kılavuzlara girmeye başlamıştır [16].

2.10 TEDAVİ SONRASI PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

Gastrointestinal stromal tümörlerin farklı kriterler ile prognoz açısından değerlendirilmesi; nüks tahmini ve adjuvan imatinib tedavisinin etkinliği açısından önemlidir. Prognoz tahminini standardize edebilmek adına geçmişte çok sayıda risk sınıflaması önerilmiştir [60]. Bunlardan Fletcher ile Miettinen ve Lasota tarafından önerilen sınıflamalar genel kabul kazanmış ancak yüksek hasta sayılı bağımsız kohort çalışmalarında değerlendirilmemişlerdir [60].

Fletcher ve ark. 2002 yılında yaptıkları sınıflama GİST tanılı hastaları tümör boyutu ve mitotik oranlarına göre gruplandırarak risk tahmininde bulunmuşlardır. Bu sınıflama NIH (national institute of health) sınıflaması olarak isimlendirilmiştir [61].

Tablo 2. Fletcher ve ark. tarafından tanımlanan risk sınıflaması [43].

	Boyut	Mitotik indeks (50 BBA)
Çok düşük risk	< 2cm	< 5 mitoz
Düşük risk	2-5 cm	< 5 mitoz
Orta risk	< 5 cm	6-10 mitoz
	5-10 cm	< 5 mitoz
Yüksek risk	>5 cm	>5 mitoz
	>10 cm	Herhangi sayıda mitoz
	Herhangi boyutta	>10 mitoz

BBA:Büyük büyütme alanı.

Miettinen ve Lasota 2006 yılında Fletcher ve ark.'nın sınıflamasını temel alarak yeni bir sınıflama geliştirdiler bu çalışmada, önceki sınıflamadaki iki kritere ek olarak tümörün yerleşim yeri de kriterlere dahil edilmiş ve diğerlerinden daha etkin olduğu bulunmuştur [60].

Joensuu tarafından 2008 yılında geliştirilen sınıflamada ise tümör boyutu ve tümör mitotik oranı ve tümör yerleşim yerine ek olarak tümör rüptürü varlığı da kriterlere dahil edilmiş ve diğerlerinden daha etkin bulunmuştur. Bu sınıflama ise modifiye NIH sınıflaması olarak isimlendirilmiştir [19].

Tablo 3. Joensuu ve ark. tarafından tanımlanan risk sınıflaması [7].

	Boyut(cm)	Mitotik indeks (50 BBA)	Yerleşim
Çok düşük risk	< 2	≤5	Herhangi yerleşim
Düşük risk	2.1–5.0	≤5	Herhangi yerleşim
Orta risk	2.1–5.0	>5	Mide
	< 5.0	6-10	Herhangi yerleşim
	5.1-10.0	≤5	Mide
Yüksek risk	Herhangi boyut	Herhangi mitoz	Tümör rüptürü
	>10	Herhangi mitoz	Herhangi yerleşim
	Herhangi boyut	>10	Herhangi yerleşim
	> 5.0	>5	Herhangi yerleşim
	2.1-5.0	>5	Mide hariç
	5.1-10.0	≤5	Mide hariç

BBA:büyük büyütme alanı.

2.10.1 Gastrointestinal Stromal Tümörlerde TNM Sınıflaması

2010 yılında GİST'ler ile ilgili ilk TNM sınıflaması yayınlandı. Bu sınıflama aslında Miettinen klasifikasyonunun, mitotik oran alanının 5 mm² olarak modifiye edilmesi temelinde geliştirilmiş bir sınıflamaydı [60].

Tablo 4. GİST için TNM sınıflaması [60].

Tümör boyutu (cm)	Mitoz/ 50 BBA	T sınıflaması Mide	T sınıflaması Mide dışı	UICC mide	UICC Mide dışı
≤ 2 cm	≤ 5 cm	T1	T1	IA	I
>2-5 cm	≤ 5 cm	T2	T2	IA	I
>5-10 cm	≤ 5 cm	T3	T3	IB	II
>10 cm	≤ 5 cm	T4	T4	II	IIIA
≤ 2 cm	>5 cm	T1	T1	II	IIIA
>2-5 cm	>5 cm	T2	T2	II	IIIB
>5-10 cm	>5 cm	T3	T3	IIIA	IIIB
>10 cm	>5 cm	T4	T4	IIIB	IIIB

Literatürde TNM sınıflaması yerine modifiye NIH sınıflamasının daha yaygın kullanıldığı belirtilmekte, farklı otoriteler tarafından TNM sınıflamasının önerilmediği de belirtilmektedir [60].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01 Ocak 2011 – 01 Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde GİST tanısı ile düzenli takip ve tedavi edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenerek bu hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Hastaların patolojik değerlendirmeleri, epikrizleri, ameliyat raporları, laboratuvar, radyoloji ve endoskopi incelemeleri retrospektif olarak hasta dosyalarından tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların takipleri çoğunlukla hastanemizde yapılmış olup, hastalar ile ilgili detaylı bilgiler hastanemizdeki otomasyon sisteminde ve ilgili klinik arşivlerinde mevcuttur. Hastalara ait bilgiler cerrahi klinikleri arşivinin yanı sıra onkoloji ve patoloji klinikleri arşivlerinde bulunan dosyalarına ulaşılarak elde edildi. Ayrıca hastaların bazı dış merkezde yapılan tetkikleri e-nabız sisteminden alınarak çalışmaya ilave edildi.

Çalışmada irdelenen verilerin istatistiksel analizi, IBM Statistical Package of Social Science (IBM SPSS V26) paket programı ile %95 güven aralığında yapıldı. Hastalara ait olan değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. Hastalara ait ölçüm verilerinin karşılaştırılmasında; t testi, Mann Whitney U testleri kullanıldı. T testinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov – Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılıma uymayan ölçüm değerleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. CD34 ve CD117 belirteçlerine sahip olan hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım durumları, bununla birlikte diğer değişkenlerin sağkalım ile ilişkisi incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. $P<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

01 Ocak 2011 – 01 Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde GİST tanısı ile düzenli takip ve tedavi edilen hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak içinde araştırılacak parametreleri eksiksiz olanlar ve kendisi veya yakınları bu çalışmaya onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Sağkalımı etkileyecek başka bir malignite, immun yetersizlik veya ileri evre hastalığı olan, 18 yaş altı, prognostik kriter olarak irdelenecek parametrelerin dosyalarında bulunmadığı, ana piyes patolojik değerlendirmelerinde başka bir malignite (adenokanser vb.) ile birlikte GİST tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya bu kriterlere uyan toplam 47 hasta dahil edildi.

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 01.07.2021 tarihinde 270 protokol numaralı Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun, ayrıca denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyecek bir plan dahilinde gerçekleştirildi.

Hastalar tedavi planlamalarına bağlı olarak opere edilenler ve edilmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplamadan bağımsız olarak hastalar imatinib tedavisi görenler ve görmeyenler olarak da iki kategoride incelendi. Hastanemiz otomasyon sistemi üzerinden hastaların ilk başvuru tarihi ve yeri incelenerek acil cerrahi poliklinik ve elektif genel cerrahi poliklinik üzerinden başvuran hastalar tespit edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak

incelenerek operasyon prosedürleri, hastanede kalış süreleri elde edildi. Operasyon prosedürü açısından hastalar; mide yerleşimli GİST'ler için wedge rezeksiyon yapılanlar, gastrektomi yapılanlar ve mide dışı yerleşimli GİST'ler için konvansiyonel rezeksiyon yapılanlar olmak üzere üç farklı kategoride incelendi. Hastaların tümör yerleşim yerleri ve tanı anında metastatik olup olmadıkları USG, BT, PET-BT, gastroskopi ve kolonoskopi değerlendirmeleri retrospektif olarak incelenerek belirlendi. Hastalar tümör yerleşim yerlerine göre; mide, duodenum, ileum, kolon, rektum ve ekstra gastrointestinal trakt yerleşimliler olarak altı kategoriye ayrıldı. Buna ek olarak hastalar tümör yerleşim yerlerine göre GİS ve ekstra GİS yerleşimliler olarak iki farklı gruba ayrılarak sağkalım üzerindeki etkisi ayrıca araştırıldı.

Hastaların patolojik değerlendirmeleri retrospektif olarak incelenerek lenf nodu pozitifliği, tümör boyutu, histolojik tip, immünohistokimyasal marker olarak CD117 ve CD34 belirteç pozitifliği verileri alındı ve tümör spesimeninde nekroz, ülser varlığı ile mitotik oranı çalışmaya dahil edildi. Tümör boyutu bakımından hastalar; Joensuu risk sınıflamasına uygun olarak 2 cm altı, 2-5 cm arası, 5-10 cm arası ve 10 cm üzerinde olanlar şeklinde dört gruba ayrıldı. Literatürdeki örneklerine uygun olarak hastalar tümör boyutu 5 cm'nin altı ve üzerinde olanlar ile 8 cm'nin altında ve üzerinde olanlar şeklinde dört farklı grupta daha incelenerek tümör boyutunun sağkalım üzerindeki etkisi araştırıldı. Tümörlerin histolojik tipleri hastaların patolojik değerlendirmeleri doğrultusunda iğsi hücreli, epiteloid hücreli ve pleomorfik hücreli olmak üzere üç kategoride ele alındı. Tümör mitotik oranı incelenirken ise Joensuu risk sınıflamasına göre 50 büyütme alanında, 5'in altı, 5-10 arası ve 10'un üzerinde olacak şekilde üç ayrı gruplama yapıldı. Tümörlerin; tümör boyutu, mitotik indeksi ve yerleşim yerlerine göre gruplandırılmasına dayanarak, risk durumlarını (çok düşük risk, düşük risk, orta risk, yüksek risk) öngören Joensuu (m-NIH) risk sınıflamasına göre hastalarımız sınıflandırılarak sağkalımı belirlemede istatistiksel olarak anlamlılığı araştırıldı.

4. BULGULAR

4.1 TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİN BULGULARI

Çalışmamızda 01 Ocak 2011 – 01 Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Genel Cerrahi ve Medikal Onkoloji Kliniklerinde GİST tanısı ile düzenli takip ve tedavi edilen ve çalışma kriterlerine uyan 25'i (%53,2) kadın, 22'si (%46,8) erkek olmak üzere toplam 47 hasta dahil edildi. Bu hastalarda takip süresinde nüks görülen hasta sayısı 4 (%8,5), sağkalım oranı %74,5 (n=35) olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 62,21±11,06 yıl ve ortanca değeri 63 yıl olarak saptanırken, kadın hastaların yaş ortalaması(65,88) erkek hastalara (58,04) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,022).

Hastaların takip süresi en az 1 ay en fazla 105 ay olmak üzere, median takip süresi 35,0 aydı. Sağkalım analizlerinde; 5 yıllık genel sağkalım oranı %75,7 ve 10 yıllık genel sağkalım oranı %61,7 olarak bulundu. Progresyon gelişimi açısından, progresyon gelişmeme 5 yıllık %73,8, 10 yıllık %17,7 olarak bulundu. Hastaların takipleri boyunca genel sağkalım yaşam süresi ortalaması 78,02 ay (%95, 65,6-90,3) olarak hesaplandı.

Tablo 5. Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

		(n)	(%)
Cinsiyet	Kadın	25	53,2
	Erkek	22	46,8
	Toplam	47	100,0
	Ortalama±SS	Median	p
Yaş	62,21±11,06	63	0,022
Erkek	58,04±11,09	59	
Kadın	65,88±9,84	68	

Tablo 6. Hastaların hastaneye ilk başvuru yerleri

	n	%
Poliklinik	38	80,9
Acil	9	19,1
Toplam	47	100

Hastaneye ilk başvuru yerleri incelendiğinde; hastaların 38'inin (%80,9) elektif olarak poliklinikten, 9'unun (%19,1) ile acil cerrahi polikliniğinden başvurduğu saptandı. (Tablo 6)

Tablo 7. GİST'lerin yerleşim yerine göre dağılımı

	n	%
Mide	25	53,2
Batın İçi Kitle	9	19,1
İleum	6	12,8
Duodenum	3	6,4
Uterus	2	4,3
Karaciğer	1	2,1
Pankreas	1	2,1
Toplam	47	100

Hastalar tümörün yerleşim yerine göre incelendiğinde; en sık lokalizasyonun 25 hasta (%53,2) ile mide, ardından 9 hasta (%19,1) ile GİS dışı batın içi kitle hastalarının geldiği saptandı. GİS dahilinde tümör yerleşim yerleri; midenin ardından en sık 6 hasta (%12,8) ile ileum, 3 hasta (%6,4) ile duodenum, 2 hasta (%4,3) ile uterus, 1 hasta (%2,1) ile karaciğer ve 1 hasta (%2,1) ile pankreas idi. (Tablo 7)

Tablo 8. Tanı anında metastaz varlığı oranı

Metastaz	n	%
Var	14	29,8
Yok	33	70,2

Tanı anında hastaların 14'ü (%29,8) metastatik idi. Hastaların 33'ünde (%70,2) ise metastaz saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 9. Medikal tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların oranları

Medikal Tedavi	n	%
Var	23	48,9
Yok	24	51,1

Hastaların içinde medikal tedavi alanların sayısı 23 (%48,9) olarak saptandı. Medikal tedavi almayan hasta sayısı ise 24 (%51,1) idi. (Tablo 9)

Tablo 10. Cerrahi operasyon geçiren ve geçirmeyen hastaların oranları

	n	%
Opere Olanlar	39	83,0
Opere Olmayanlar	8	17,0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 39'u (%83,0) ile büyük çoğunluğuna cerrahi tedavi uygulandığı saptandı. Cerrahi operasyon geçirmeyen hasta sayısı ise 8 (%17,0) idi. (Tablo 10)

Tablo 11. Cerrahi operasyon prosedürlerine göre hastaların dağılım oranları

Operasyon Tipi	n	%
Wedge Rezeksiyon	17	43,6
Konvansiyonel R0 Rezeksiyon	17	43,6
Gastrektomi	5	10,6

Cerrahi tedavi uygulanan hastalar yapılan operasyon prosedürüne göre incelendiğinde 17 (%43,6) hasta ile mide wedge rezeksiyonunun en sık uygulanan cerrahi yöntem olduğu saptandı. Mide yerleşimli diğer 5 (%10,6) hastaya ise gastrektomi yapıldı. Mide dışındaki batin içi organlarda gelişen GİST tanılı 17 (%43,6) hastaya ise konvansiyonel R0 rezeksiyon uygulanarak ameliyat yapılmıştı. Hastaların operasyon sonrası hastane kalış süresi ortalama $6,64 \pm 5,04$ gün, median değer ise 7 gün olarak saptandı. (Tablo 11)

Tablo 12. Tümör boyutuna göre hastaların dağılım oranları

Tümör Boyutu	n	%
2 cm altı	2	5,1
2-5 cm arası	9	23,1
5-10 cm arası	13	33,3
10 cm üzeri	15	38,5
Toplam	39	100

Hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası doku numunelerinin patolojik inceleme sonuçları baz alınarak tümör boyutlarına göre dağılımları incelendiğinde en sık rastlanan 15 (%38,5) hasta sayısı ile 10 cm'den büyük GİST grubu idi. Daha sonra sırasıyla 13 (%33,3) hasta ile 5-10 cm arasında boyutlu, 9 (%23,1) hasta ile 2-5 cm arası boyutlu GİST gruplarının görüldüğü saptandı. En az sıklıkla rastlanan tümör boyutu ise 2 (%5,1) hasta sayısı ile 2 cm altı tümörler idi. (Tablo 12)

Tablo 13. Tümör boyutuna göre hastaların 5 cm'nin üzerinde ve altında olarak gruplandırılması

Tümör Boyutu	n	%
5 cm üzeri	30	76,9
5 cm altı	9	23,1

Hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası doku numunelerinin patolojik inceleme sonuçları baz alınarak tümör boyutlarına göre 5 cm'nin altında boyuta sahip hasta sayısı 9 (%23,1), 5 cm'nin üzerinde hasta sayısı 30 (%76,9) olarak bulundu. (Tablo 13)

Tablo 14. Tümör boyutuna göre hastaların 8 cm'nin üzerinde ve altında olarak gruplandırılması

Tümör Boyutu	n	%
8 cm üzeri	18	46,1
8 cm altı	21	53,9

Hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası doku numunelerinin patolojik inceleme sonuçları baz alınarak tümör boyutlarına göre 8 cm'nin altında boyuta sahip hasta sayısı 21 (%53,9), 8 cm'nin üzerinde hasta sayısı 18 (%46,1) olarak bulundu. (Tablo 14)

4.2 HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN BULGULARI

Tablo 15. Tümör histolojik tiplerine göre hastaların dağılım oranı

	n	%
İgşi	22	56,4
Karma	12	30,8
Epiteloid	5	12,8
Toplam	39	100

Hastaların rezeksiyon materyallerinin patoloji kliniğince histolojik tiplerine göre incelenmesi sonucunda en sık histolojik tipin 22 (%56,4) hasta ile igşi tip GİST olduğu izlendi. Daha sonra sırasıyla 12 (%30,8) hasta ile karma tip ve ardından 5 (%12,8) hasta ile epiteloid tip GİST'lerin görüldüğü saptandı. (Tablo 15)

Tablo 16. Hastaların immünohistokimyasal özelliklerine göre dağılım oranları

	Patolojik Özellik			
	Var		Yok	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
CD117	38	97,4	1	2,6
CD34	31	81,6	7	18,4
Nekroz	17	43,6	22	46,8
Ülser	10	21,3	29	74,4
Lenf Nodu Pozitifliği	1	2,56	38	97,4

Hastalar immünohistokimyasal belirteç pozitifliği açısından değerlendirildiğinde; CD117 pozitifliği 38 (%97,4) hastada saptandı. GİST'ler için tanımlayıcı olan bir diğer immünohistokimyasal belirteç CD34 ise 31 (%81,6) hastada pozitif idi. Hastaların doku numunelerinin patolojik incelemelerinde 17 (%43,6) hastada nekroz, 10 (%21,3) hastada ülser varlığı görüldü. Hastaların patoloji numunelerinin lenf nodu pozitifliği açısından incelenmesi sonucu tespit edilen patolojik lenf nodu olan hasta sayısı ise sadece 1 (%2,56) idi. (Tablo 16)

Tablo 17. Hastaların mitotik indeks oranlarına göre dağılımı

Mitoz İndeksi	n	%
<5/50	18	48,65
5/50 – 10/50	8	21,62
>10/50	11	29,73
Toplam	37	100

Hastaların doku numuneleri üzerinde yapılan patolojik inceleme sonuçlarına göre hesaplanan mitotik indeks oranlarının dağılımı incelendiğinde en sık 18 (%48,65) hasta ile 5/50'den az mitotik indekse sahip GİST'lerin olduğu saptandı. Bunu 11 (%29,73) hasta ile 10/50'den büyük mitotik indeks oranına sahip GİST'ler izliyordu. 5/50 – 10/50 arasında mitotik indeks oran grubunda ise sadece 8 (%21,62) hasta mevcuttu. (Tablo 17)

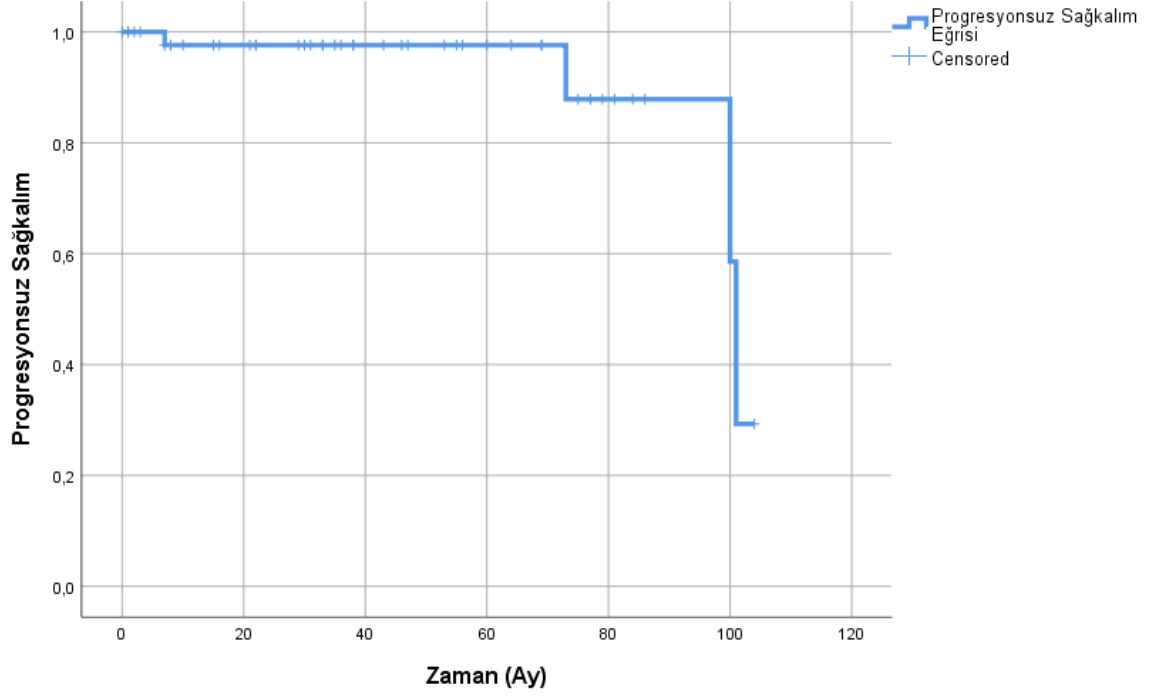
Tablo 18. Joensuu risk sınıflamasına göre hastaların dağılımı

Risk Sınıfı	n	%
Düşük	11	29,7
Orta	9	24,3
Yüksek	17	45,9
Toplam	37	100

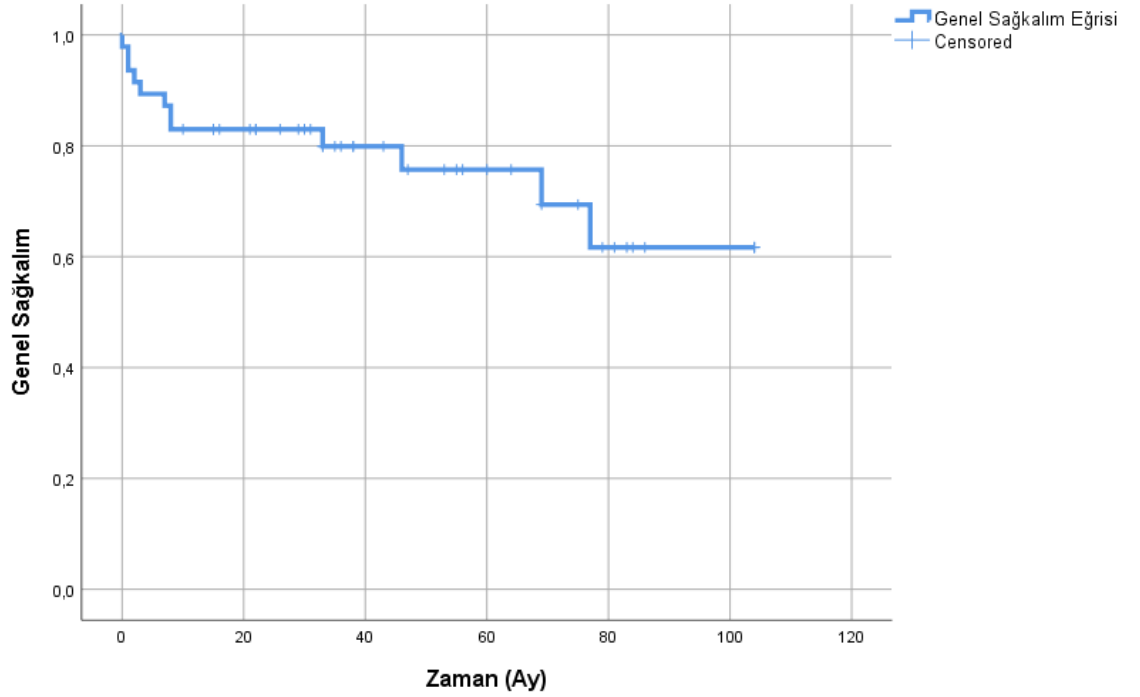
Hastalarımızın Joensuu risk klasifikasyonuna göre yapılan sınıflandırmasında yüksek riskli hasta sayısı 17 (%45,9) olarak saptandı. Yine bu sınıflamaya göre orta risk grubundaki hasta sayımız 9 (%24,3) ve düşük risk grubundaki hasta sayımız ise 11 (%29,7) idi. Cerrahi tedavi uygulanan 39 hastadan 2'sinin patoloji verileri eksik olduğu için risk sınıflaması analizine dahil edilemedi. (Tablo 18)

4.3. DEĞİŞKENLERİN ANALİZİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların izlem süresi 0-105 ay arasında değişmektedir. Hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %75,7, progresyonsuz sağkalım oranı %73,8, 10 yıllık genel sağkalım oranı %61,7, 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %17,7 olarak bulundu. Katılımcıların yaşam süreleri ise ortalama $78,02 \pm 6,31$ ay (GA: 65,65 – 90,39) idi.



Şekil 2. Hastaların genel sağkalım grafiği

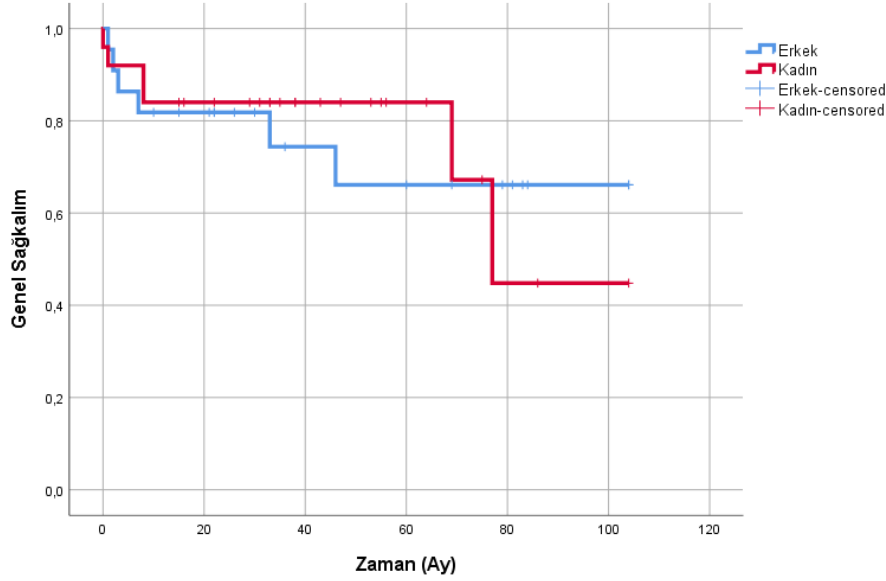


Şekil 3. Hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

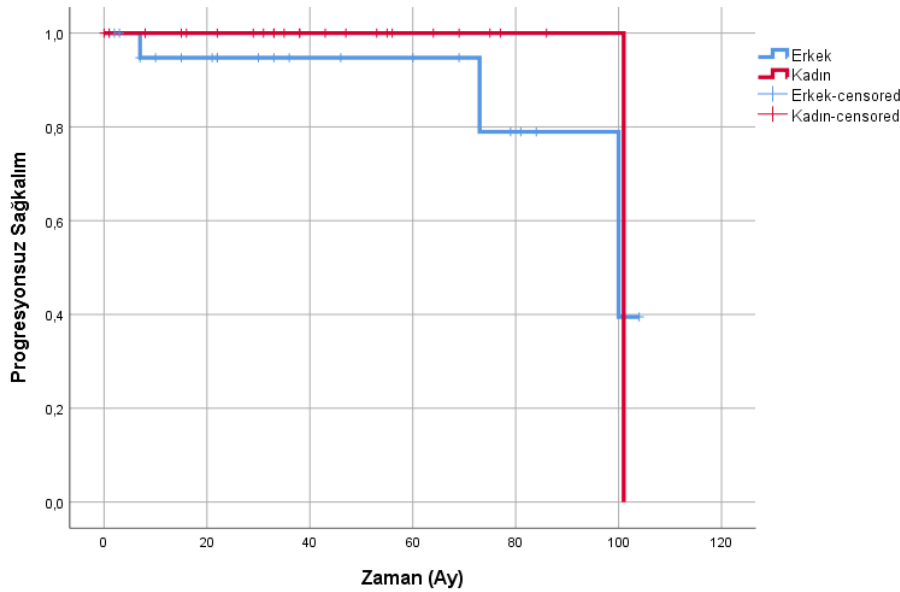
4.3.1. Tanımlayıcı Özelliklere Göre Sağkalım

Çalışmaya katılan hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; 47 hastadan 25'inin (%53,2) kadın, 22'sinin (%46,8) erkek olduğu tespit edildi. Yirmi beş kadın hastadan 6'sında (%24) mortalite, 18'inde (%76) ise sağkalım; 22 erkek hastanın 6'sında (%27,3) mortalite, 16'sında (%72,7) ise sağkalım görüldü. Sağkalım açısından cinsiyetler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,9$).

Hastaların yaş ortalamalarının sağkalım açısından değerlendirilmesinde; anlamlı bir istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,7$).



Şekil 4. Hastaların cinsiyetlerine göre genel sağkalım grafiği



Şekil 5. Hastaların cinsiyetlerine göre progresyonsuz sağkalım grafiği

Mortalite izlenen hasta grubu; hastaneye elektif ya acil şartlarda başvuru durumu açısından irdelendiğinde; acil cerrahi polikliniğe başvuran 9 hastadan 6 (% 66.6)'sının, elektif olarak poliklinikten başvuran 38 hastanın ise 6 (% 15.7)'sının mortal seyrettiği görüldü.

Tablo 19. Tümör Lokalizasyonuna Göre Sağkalım Karşılaştırılması

Tümör Yeri	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	P	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	P
Mide	82,5	45,8	0,765	82,5	45,8	0,855
Batın İçi Kitle	50,0	50,0		50,0	50,0	
İleum	83,3	83,3		83,3	41,7	
Duodenum	66,7	66,7		33,3	33,3	
Uterus	100,0	100,0		100,0	100,0	
Karaciğer	100,0	100,0		100,0	100,0	
Pankreas	100,0	100,0		100,0	0	

Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre sağkalım oranları incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,765$). (Tablo 19)

Tablo 20. Tümör yerleşimlerinin GİS ve ekstra GİS olarak karşılaştırılması

Tümör Yerleşim Yeri	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Gastrointestinal	81,2	60,2	0,550	78,4	23,9	0,788
Ekstra Gastrointestinal	61,5	61,5		61,5	0	

Tümör yerleşim yerleri organ spesifik değil de GİS ve GİS dışı olarak incelendiğinde de sağkalım karşılaştırmalarında anlamlı bir istatistiki fark saptanmadı ($p=0,550$). (Tablo 20)

Tablo 21. Tanı anı metastaz varlığının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Metastaz	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Var	57,1	57,1	0,287	50,0	0	0,062
Yok	83,7	62,0		83,7	31,0	

Tanı anında metastazı olan hastalar ile metastazı olmayan hastaların sağkalım oranları karşılaştırıldı ve anlamlı bir istatistiki fark tespit edilmedi ($p=0,287$). (Tablo 21)

Tablo 22. Medikal tedavi uygulamasının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Medikal Tedavi	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Var	70,9	70,9	0,414	67,3	0	0,887
Yok	79,2	39,6		79,2	59,4	

Medikal onkoloji kliniği tarafından medikal tedavi uygulanan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %70,9, uygulanmayan hastaların sağkalım oranı %79,2 olarak saptandı. Bu oran istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,414). (Tablo 22)

Tablo 23. Cerrahi tedavinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Opere Olma Durumu	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Var	81,1	64,5	0,396	78,6	18,2	0,578
Yok	50,0	50,0		50,0	50,0	

Ameliyat edilen hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %81,1, cerrahi operasyon geçirmeyen hasta grubunda ise 5 yıllık sağkalım oranı %50,0 olarak tespit edildi. Bu oran istatistiki açıdan anlamlı değildi (p=0,396). (Tablo 23)

Tablo 24. Cerrahi prosedür tipinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Operasyon Tipi	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Wedge Rezeksiyon	88,2	33,1	0,99	88,2	33,1	0,850
Gastrektomi	66,7	66,7		66,7	66,7	
Konvansiyonel R0 Rezeksiyon	76,5	76,2		70,6	19,6	

Mide yerleşimli GİST nedeniyle wedge rezeksiyon yapılan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %88,2, gastrektomi yapılan hasta grubunda ise 5 yıllık sağkalım oranı %66,7 olarak saptandı. Mide dışı yerleşimli GİST nedeniyle konvansiyonel R0 rezeksiyon yapılan hasta grubunda ise 5 yıllık sağkalım oranı %76,5 olarak saptandı. Bu oranlar istatistiki açıdan anlamlı değildi (p=0,99). (Tablo 24)

4.3.2. Histopatolojik Özelliklerine Göre Sağkalım

Çalışmada ameliyat edilen 39 hastanın doku numunelerinin patoloji sonuçları üzerinden immünohistokimyasal ve histolojik özelliklerinin sağkalıma etkisi incelendi. Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın radyolojik görüntülemeleri üzerinden patolojik lenf noduna sahip olup olmadıkları değerlendirilerek bunun sağkalıma etkisi irdelendi.

Tablo 25. Tümör Boyutunun Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

Tümör Boyutu	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
2 cm altı	100,0	100,0	0,160	100,0	100,0	0,779
2-5 cm arası	100,0	50,0		100,0	50,0	
5-10 cm arası	90,9	90,9		83,9	0	
10 cm üzeri	60,0	60,0		60,0	60,0	

Hastaların tümör boyutlarının sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde; 5 cm'nin altında tümör boyutuna sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %100, 5-10 cm arasında tümör boyutuna sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %90,9 olarak saptandı. Tümör boyutu 10 cm üzeri olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %60,0 olarak tespit edildi. Bu değerler istatistiki açıdan anlamlı değildi ($p=0,160$). (Tablo 25)

Tablo 26. 5 cm'nin üzerinde ve altında tümör boyutunun sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Tümör Boyutu	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
5 cm altı	100	0	0,979	100	0	0,753
5 cm ve üzeri	75,6	75,6		72,4	21,1	

Hastaların tümör boyutları 5 cm'nin altında ve üzerinde olanlar iki farklı grup halinde sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde; 5 cm'nin altında tümör boyutuna sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %100, 5 cm'nin üzerinde tümör boyutuna sahip hastaların 5 yıllık sağkalımı %75,6 olarak tespit edildi. Bu değerler istatistiki açıdan anlamlı değildi ($p=0,979$). (Tablo 26)

Tablo 27. 8 cm'nin üzerinde ve altında tümör boyutunun sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Tümör Boyutu	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
8 cm altı	100	66,7	0,041	95,0	21,1	0,044
8 cm ve üzeri	61,6	61,6		61,6	46,2	

Tümör boyutunun, 8 cm'nin altında ve üzerinde olanlar iki farklı grup halinde sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde; 8 cm'nin altında tümör boyutuna sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %100, 8 cm'nin üzerinde tümör boyutuna sahip hastaların 5 yıllık sağkalımı %61,6 olarak tespit edildi. Sonuç olarak 8 cm'nin üzerindeki GİST ile 8 cm'nin altındaki GİST hastalarında sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p=0,041). (Tablo 27)

Tablo 28. Tümörün histolojik tipinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Histolojik Tip	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
İğsi	81,8	61,4	0,99	77,3	41,2	0,859
Karma	72,9	72,9		72,9	24,3	
Epiteloid	100	0		100	0	

Gastrointestinal stromal tümör tanıli hastalar doku tiplerine göre gruplandırıldığında epiteloid hücreli doku tipine sahip hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %100, karma hücreli doku tipine sahip hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %72,9, iğsi hücreli doku tipine sahip hastalarda 5 yıllık sağkalım %81,8 olarak bulundu. Histolojik alt tiplerin sağkalıma istatistiki açıdan anlamlı bir etkisi bulunmadı (p=0,99). (Tablo 28)

Tablo 29. Lenf Nodu Pozitifliğinin Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

Lenf Nodu	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Yok	85,0	68,0	<0,001	82,9	19,1	-
Var	0	0		0	0	

Gastrointestinal stromal tümör tanıli hastalar lenf nodu metastazına göre gruplandırıldığında; çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan 39 hastanın 38'i (%97,4) lenf nodu negatif, 1 (%2,56) hasta lenf nodu pozitif bulundu, bu kriterin sağkalım üzerine etkisi anlamlı değildi. (Tablo 29)

Tablo 30. CD117 Pozitifliğinin Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

CD117 Pozitifliği	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Var	80,5	64,1	0,644	78,0	18,0	0,620
Yok	100,0	100,0		100,0	100,0	

Hastalar, doku numuneleri üzerinden CD117 pozitifliğine göre gruplandırıldığında; CD117 pozitif hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %80,5 ve CD117 negatif hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %100 olarak saptandı. CD117 pozitifliğinin sağkalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0,64$). (Tablo 30)

Tablo 31. CD34 Pozitifliğinin Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

CD34 Pozitifliği	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Var	75,6	63,0	0,416	72,6	20,2	0,803
Yok	100,0	66,7		100,0	33,3	

Hastalar, doku numuneleri üzerinden CD34 pozitifliğine göre gruplandırıldığında; CD34 pozitif hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %75,6 ve CD34 negatif hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %100 olarak saptandı. CD34 pozitifliğinin sağkalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0,41$). (Tablo 31)

Tablo 32. Nekroz Varlığının Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

Nekroz	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Var	61,8	61,8	0,113	61,8	0	0,130
Yok	95,5	59,7		90,9	28,4	

Hastalar doku örneklerinde nekroz varlığına göre gruplandırılarak sağkalım değerlendirildiğinde; nekroz bulunan hasta grubunun 5 yıllık sağkalım oranı %61,8, nekroz bulundurmeyen grubun 5 yıllık sağkalım oranı %95,5 olarak saptandı. Nekroz varlığının sağkalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0,113$). (Tablo32)

Tablo 33. Ülser Varlığının Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

Ülser	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Var	46,7	46,7	0,077	46,7	46,7	0,516
Yok	89,7	68,3		86,2	0	

Hastalar doku örneklerinde ülser bulundurmalarına göre gruplandırılarak sağkalım değerlendirildiğinde; ülser bulunan hasta grubunun 5 yıllık sağkalım oranı %46,7, ülser bulundurmeyen grubun 5 yıllık sağkalım oranı %89,7 olarak saptandı. Ülser varlığının sağkalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0,077). (Tablo 33)

Tablo 34. Mitotik İndeks Oranının Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

Mitoz sayısı	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
<5/50	88,9	74,1	0,203	88,9	37,0	0,007
5/50-10/50	57,1	57,1		42,9	0	
>10/50	79,5	79,5		79,5	0	

Hastalar tümör mitoz bölünme sayılarına göre gruplandırıldıklarında; mitotik indeksi 5/50'nin altında olan grupta 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %88,9, mitotik indeks oranı 5/50 – 10/50 arası olan grupta aynı oran %42,9, mitotik indeks oranı 10/50'nin üzerinde olan grupta 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %79,5 olarak saptandı. Mitotik indeksin progresyonsuz sağkalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı bulundu (p=0,007). (Tablo 34)

Tablo 35. Joensu Risk Sınıflamasının Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

Risk Sınıflaması	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	p	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	10 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Oranı (%)	p
Düşük	100	100	0,044	91,7	45,8	0,185
Orta	88,9	44,4		88,9	44,4	
Yüksek	53,6	53,6		52,2	0	

Hastalar Joensu risk sınıflamasına uygun olarak düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldığında; düşük riskli hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %100, orta riskli hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %88,9, yüksek riskli hasta grubunda ise 5 yıllık sağkalım oranı %53,6 olarak saptandı. Joensu risk sınıflamasının sağkalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı bulundu (p=0,044). (Tablo 35)

5. TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümörler, tüm GİS'te görülebilen, farklı karakteristik özelliklere sahip, geniş bir tümör grubunu tanımlar. Önceleri, düz kas hücre kaynaklı tümörlerle aynı sınıflamada değerlendirilen GİST'lerin 1983 yılında Mazur ve Clarke tarafından farklı bir tümör grubu olduğu gösterilmiştir [1]. Bunu takiben yapılan çalışmalarda GİST'lerin immünohistokimyasal karakteristiğinden epidemiyolojik özelliklerine ve bir tümör olarak biyolojik davranışının türüne kadar birçok farklı özellikleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Tüm bu özellikler anlaşıldıkça, GİST'lerin prognozunu ve davranış biçimini tahmin etmede kullanılıp kullanılmayacakları tartışılmaya başlanmış ve araştırmalar bu yönde ilerlemiştir.

Çalışmamızda son 10 yıllık süreçte Genel Cerrahi Kliniğimizce yönetilen GİST tanılı hastaların immünohistopatolojik ve epidemiyolojik özellikleri incelenerek GİST tanılı hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler araştırılmıştır.

Literatürde GİST tanılı hastalarda ortalama yaş aralığı 55-65 olarak bildirilmekle birlikte, cinsiyetler arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [6,62]. Ancak erken yaşta tanı alan hastalarda prognoz daha iyi bulunmuştur [62]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş literatür ile uyumluydu ve 62,21 (erkeklerde 58,04; kadınlarda ise 65,88) olarak saptandı. Ayrıca, çalışmamızda yaş kriteri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yazılı literatür gözden geçirildiğinde Hatipoğlu ve ark.'nın çalışmasında hastaların ilk tanı aldıkları yaş ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ve bu çalışmaya paralel olarak Liu ve ark.'nın çalışmasında da yaşın anlamlı bir prognostik faktör olduğu iddia edilmiştir [63]. Buna karşın Doğusoy ve ark.'nın çalışmasında genç yaşın yüksek riskli GİST'ler ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [64].

Gastrointestinal stromal tümörlerin erkek cinsiyette biraz daha sık gözleendiği bildirilmiştir [6]. Ancak cinsiyetin sağkalıma etkisini inceleyen çalışmalarda bu konu ile ilgili henüz bir konsensüs sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızda GİST tanılı hastalarda cinsiyetin sağkalıma anlamlı bir etkisi saptanmadı. Bu sonuçla uyumlu olarak Hatipoğlu ve ark.'larının çalışmasında cinsiyet ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [62]. Bertin ve ark.'larının çalışması ile ülkemizden Şeker ve ark.'larının çalışmalarında da Hatipoğlu ve ark.'larının çalışması ile paralel biçimde cinsiyet ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [65,66]. Fakat, Özgüç ve ark.'ı tarafından yapılan 47 hastalık bir çalışmada ise kadın cinsiyette beş yıllık sağkalım oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [67]. Ayrıca, Call ve ark.'ları tarafından 1215 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında da benzer şekilde kadın cinsiyette beş yıllık sağkalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür [68].

Gastrointestinal stromal tümörler %60 oranında midede, %20-30 oranında ince bağırsaklarda, %5-10 oranında kolon ve rektumda, %2 özofagus ve %1 apendikte görülebilirler. Oldukça nadir olarak omentum, mezenter ve retroperitoneal alanda da GİST'lere rastlanabilir [3-6]. GİST'in anatomik lokalizasyonu NCCN rehberinde prognostik bir parametre olarak belirtilmiştir [47]. Bizim çalışmamızda ise GİST hastalarının %53,2'si mide, %19,2'si ince bağırsak yerleşimli idi. Primer kolon-rektum kaynaklı GİST hastası yoktu. Gastrointestinal lümen dışı yerleşimli hasta oranı çalışmamızda %27,5 idi. Çalışmamızda tümörün anatomik lokalizasyonu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Soreide ve ark.'nın çalışmasında GİST yerleşim sıklığı midede %55,6, ince bağırsakta %31,8, kolon –

rektumda %6 ve diğer alanlarda %5,5 olarak saptanmıştır [69]. Hatipoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise GİST lokalizasyonları midede %50,4, ince bağırsakta %28,1, kolon-rektumda %13,3 ve diğer alanlarda %8,2 olarak saptanmıştır, bu çalışmada kolon-rektum yerleşimli GİST tanılı hastaların; mide ve ince bağırsak yerleşimli GİST tanılı hastalara kıyasla daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir [62]. Chiang ve ark.'nın bir çalışmasında mide yerleşimli GİST tanılı hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiş [70]. Bertini ve ark.' ile Şeker ve ark.'nın çalışmalarında ise tümör yerleşim yeri ile sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [65,66].

Bizim çalışmamızda tanı anında metastaz varlığı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonucun çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Şeker ve ark.'nın çalışmasında R0 rezeksiyon yapılmış hastaların metastatik hastalara oranla daha iyi sağkalım sürelerine sahip olduğu saptanmıştır [66]. Hatipoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise tanı anında metastaz varlığı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak da çalışmalarındaki hasta sayısı kısıtlılığı gösterilmiştir [62].

Bizim çalışmamızda 5-10 cm arası tümör boyutu olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %90,9; tümör boyutu 10 cm üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %60,0 olarak tespit edildi ve sağkalım ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Hastaları tümör boyutları 5 cm'nin altında ve üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayırarak incelendiğinde 5 cm'nin altında ve üzerinde olan tümör grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubunun patoloji spesimenleri tümör boyutu 8 cm'nin üzerinde ve altında olanlar halinde iki farklı alt grupta sınıflandırıldığında ise, çalışmada 8 cm'nin altında tümör boyutuna sahip hastaların sağkalım oranlarının, 8 cm'nin üzerinde tümör boyutuna sahip hastaların sağkalım oranlarına göre anlamlı olarak daha yüksek çıktığı görüldü. Literatürde tümör boyutu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu vurgulanmıştır. Prognoz değerlendirmeleri için yapılan klasifikasyonlarda tümör boyutu, mitotik indeks ile başat kriter olarak belirlenmiştir [71]. Özgüç ve ark.'nın çalışmasında kötü prognoz ile büyük tümör boyutu arasında ilişki olduğu iddia edilmiştir [67]. Yine Manrique ve ark.'nın çalışmasında da tümör büyüklüğü arttıkça sağkalımın olumsuz etkilendiği gösterilmiştir [72]. Literatürde tümör boyutu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Hatipoğlu ve ark.'nın çalışmasında tümör boyutu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [62].

Bizim çalışmamızda mitotik indeks ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki belirlendi, yüksek mitotik değerin kötü prognoz belirteci olduğu gösterildi. Mitotik indeks, GİST'lerde malignite değerlendirmesinde literatürde kabul edilmiş ve risk sınıflamalarında prognostik gösterge olarak kabul edilmiş bir kriterdir [61]. Literatürde birçok çalışmada yüksek mitotik indeks ile kötü prognoz arasındaki bağ gösterilmiştir [62,63].

Bugüne kadar GİST tanılı hastalarda risk durumunu değerlendirebilmek adına tümörün yeri, tümörün boyutu, mitotik indeks, tümör rüptürü varlığı gibi bağımsız kriterlerin değerlendirildiği farklı risk sınıflamaları önerilmiştir [73]. Yapılan klinik çalışmalarda en sık modifiye NIH klasifikasyonu kullanılmış ve adjuvan imatinib tedavi endikasyonu açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde isabetli olduğu görülmüştür [63]. Bizim çalışmamızda da m-NIH risk klasifikasyonuna göre hastalar gruplandırıldığında; bu sınıflamaya göre belirlenen risk grubunun prognoz tahmininde anlamlı olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda morfolojik hücre tipi ile sağkalım arasında bir bağ bulunmadı. Literatürde histolojik olarak GİST'lerin çoğunluğunun iğsi hücreli olduğu bildirilmektedir [71].

Çalışmamızda hastaların %56,4 oranında iğsi hücreli, %30,8 oranında karma hücreli, %12,8 oranında epitelooid hücreli olduğu saptandı. Bu iğsi hücreli morfolojik tipin en sık görülen tip olduğu literatür bilgisi ile uyumludur. Hashmi ve ark.'ı karma hücreli histolojik tipin; kendi çalışmalarında ve Asya literatüründe epitelooid hücreli tipten daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir [74]. Bizim çalışmamızın bulguları bu literatür bilgisi ile uyumludur. Literatürde histolojik hücre tipinin sağkalım ile ilgisi gösterilememiştir [71].

Çalışmamızda cerrahi rezeksiyon yapılan 39 hastadan 38'inin spesimen patolojileri CD117 pozitif bulundu. Bu 38 hastanın 31'inin ise spesimen patolojileri CD34 pozitifdir. Bu durum CD117 ve CD34'ün GİST'lerin tanımlayıcı belirteçleri oldukları literatür bilgisi ile uyumludur [74,75]. CD34 pozitif boyanan tüm hastalarımız aynı zamanda CD117 pozitif de boyanmıştır. Türkiye'den Tepeoğlu ve ark.'nın çalışmalarında CD117 pozitifliği ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına karşın CD34 ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir [75]. Bu çalışmaya benzer diğer bir bulgu da Liu ve ark.'nın çalışılmasında elde edilmiş ve CD34 pozitifliğinin negatif bir prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir [63]. Hashmi ve ark.'nın çalışmasında ise CD117 pozitifliği ile tümör morfolojisi arasında; CD34 pozitifliği ile de tümör boyutu arasında bağ olduğu iddia edilmiş ancak bu iki belirteç pozitifliğinin sağkalımla arasında anlamlı bir bağı bulunmamıştır [74]. Bizim çalışmamızda CD117 ve CD34 pozitifliği ile sağkalım arasında anlamlı bir istatistiki ilişki bulunmadı.

Bizim çalışmamızda sağkalım ile tümör nekrozu arasında anlamlı istatistiki bir ilişki saptanmadı. Tümör dokusunda çekirdeksiz ölü hücrelerin bulunduğunu ifade eden tümör nekroz bulgusu; kolorektal karsinom, böbrek hücreli karsinom gibi farklı malignite tiplerinde kötü prognoz göstergesidir [76]. GİST'lerde tümör nekroz bulgusunun kötü prognoz ile bağı henüz net olarak ortaya konulamamıştır [76]. Tümör nekrozunun prognostik bir parametre olarak incelendiği çalışmalarda hastalar; nekroz bulunmayan, minimal nekroz (nekrotik alan tümörün en fazla %15'i kadar), orta derece nekroz (nekrotik alan tümörün %15-50 arası), masif nekroz (nekrotik alan tümörün %50'sinden fazla) olarak gruplandırılmıştır [76]. Bizim çalışmamızda patoloji spesimenleri üzerinden böyle bir gruplandırma yapılmamıştır. Patoloji sonuçları üzerinden nekroz bulgusu olan hastalar sağkalım analizlerine gruplandırılmaksızın dahil edilmiştir. Mengshi Yi ve ark.'nın çalışmasında; tümör nekroz bulgusu olan hastalar nekroz alanına göre gruplandırılmadan incelenmiştir. Bu çalışmada hasta sayısı kısıtlılığı da belirtilerek tümör nekroz bulgusu ile GİST tanılı hastalarda sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve kötü prognoz belirteci olarak tümör nekroz bulgusunun kullanılabileceği belirtilmiştir [76].

Mukozal ülserasyon, GİST'lerin oldukça sık görülen bir bulgusudur. Tümör dokusundaki kanama ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda kötü prognozun göstergesi olduğu belirtilirken bazılarında prognoz ile ülser varlığı arasında ilişki bulunmamıştır [77,78]. Bizim çalışmamızda patolojik spesimen incelemesinde mukozal ülserasyon saptanan hastalarda prognostik açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde konsensüs olarak kabul edilen bir diğer önerme GİST'lerin lenf nodu metastazı yapmadığı bilgisidir. Buna bağlı olarak da cerrahi rehberlerde lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir [18,23]. Bizim çalışmamızda cerrahi rezeksiyon uygulanan 39 hastanın 29 tanesine lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştır. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 10 hastanın 9'unda lenf nodu metastazı görülmemiştir. Bir hastada patolojik lenf nodu saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızdan da GİST tanılı hastalarda lenf nodu diseksiyonuna gerek olmadığı ve bu cerrahi prosedürün sağkalıma etkisinin olmadığı

sonucunun çıkartılabileceğini düşünüyoruz.

Gastrointestinal stromal tümörlerin önerilen altın standart tedavisi tümör rüptürüne neden olmadan psödokapsül ile birlikte R0 cerrahi rezeksiyondur [54]. Liu ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada da R0 rezeksiyon uygulanan hastaların daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir [63]. Mohammedi ve ark.'nın özofagus yerleşimli GİST tanılı hastalar ile yaptıkları çalışmada R0 rezeksiyon ile tedavi edilen hastaların prognozlarının anlamlı olarak iyi olduğu tespit edilmiştir [79]. Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan mide yerleşimli GİST tanılı hastalarda wedge rezeksiyon ile organ rezeksiyonu yapılanlar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamıza dahil edilen hastalar içerisinde makroskopik rezidü tümör kalacak şekilde rezeksiyon uygulanan hasta bulunmamaktadır. Patoloji spesimenleri incelendiğinde beş hastanın cerrahi sınırları tümör bitişik olarak belirlenmiş bu beş hastadan dördünün ise tümörün psödokapsül bütünlüğü bozulmadan rezeke edildiği patoloji raporunda belirtilmiştir. Tümörün psödokapsül bütünlüğü bozularak, tümör rüptüre edilerek rezeke edilen bir hasta mevcut olup bu hastada post operatif 15. gün mortalite izlenmiştir.

Gastrointestinal stromal tümörlerle ilgili NCCN ve ESMO kılavuzlarında yüksek ve orta riskli hasta grubunda adjuvan imatinib tedavisi önerilmektedir [63]. De Matteo ve ark.'nın çalışmasında da yüksek ve orta riskli GİST'lerde imatinib tedavisinin sağkalıma katkısının olduğu gösterilmiştir [40]. Buna karşın Liu ve ark.'nın çalışmasında adjuvan imatinib tedavisinden yalnızca yüksek riskli hasta grubunun faydalandığı gösterilmiş ancak orta riskli hasta grubunda sağkalım ile adjuvan tedavi arasında anlamlı bir bağ bulunmamıştır [63]. EORTC 62024 çalışmasında ise orta ve yüksek riskli hasta grubunun her ikisinin birden adjuvan imatinib tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir [80]. Raut ve ark.'nın çalışmasında ise ilaç duyarlı ekzon 11 mutasyonu olan hastalarda adjuvan imatinib tedavisinin hastalıksız sağkalıma katkısının olduğu gösterilmiştir [80]. Bizim çalışmamızda hastalarda genetik mutasyon çalışılmamıştı. Çalışmamızda cerrahi rezeksiyon yapılan 39 hastadan patoloji kayıtları eksik olduğu için 2 hastanın NIH kalsifikasyonuna göre evrelemesi yapılamamıştır. Evreleme yapılan 37 hastanın 16'sı yüksek riskli gruptadır. Yüksek riskli grupta bulunan 16 hastadan 6'sının ilk tanıda metastazı mevcuttur. Bu 16 hastanın 11 tanesine adjuvan imatinib tedavisi başlanmıştır. Tedavi başlanmayan 5 hastadan 4'ünde post operatif dönemde mortalite görüldüğü için tedavi başlanamamıştır. Adjuvan tedavi başlanmayan diğer hastaya kadın hastalıkları ve doğum kliniği tarafından uterus leiomyoma ön tanısı ile total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO) prosedürü uygulanmış ve spesimen patoloji incelemesi EGİST olarak sonuçlanmıştır. Bu hastaya da medikal onkoloji kliniği tarafından adjuvan imatinib tedavisi verilmemiştir. Çalışmamızda düşük riskli grup kabul edilen 12 hastadan 2 tanesi tanı anında metastatikti. Bu nedenle bu iki hastaya da adjuvan imatinib tedavisi başlanmıştır. Orta riskli grupta olan 9 hastadan 2 hastaya da hastanemiz medikal onkoloji kliniği tarafından imatinib tedavisi başlanmıştır. Bu gruplamalar altında bizim çalışmamızda adjuvan imatinib tedavisi ile sağkalım arasında anlamlı bir bağ bulunmamıştır.

6. SONUÇ

Gastrointestinal stromal tümör grubunun görece yeni tanımlanmış olması nedeniyle bu neoplazilerin biyolojik davranışları ve buna bağlı olarak prognozları ile ilgili aydınlatılmayı bekleyen noktalar mevcuttur. Literatürde GİST'lerin immünohistokimyasal temellerini inceleyen çalışmalar son dönemde artmaya başlamıştır. GİST tanılı hastaların prognozlarında etkili olan faktörleri bütüncül bir biçimde araştırarak risk kriterlerini tam olarak ortaya çıkarmayı deneyen çalışmalar yayınlanmış ve bunların sonucunda farklı risk klasifikasyonları geliştirilmiştir. Tüm dünyada hasta volümü yüksek merkezler GİST tanılı hastalarının yönetim tecrübelerini paylaşarak bu prognostik risk kriterleri üzerine yapılan çalışmalara katkı sağlamaktadırlar. Bu çalışmada cerrahi kliniğimizce son on yıllık dönem içerisinde yönetilen GİST tanılı hastaların retrospektif yöntemle irdelenerek prognoz üzerinde anlamlı etkisi bulunan kriterlerin ortaya konulması amaçlandı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre incelenen kriterlerden literatür ile uyumlu olarak tümör boyutu, tümör mitotik indeksi ve GİST risk sınıflamalarının sağkalım üzerinde anlamlı etkilerinin olduğu görüldü. Literatür ile uyumsuz olarak; tümör yerleşim yeri, tanı anı metastaz durumları, operasyon tipi, tümör histolojik tipi ve immünohistokimyasal özelliklerin sağkalım ile anlamlı bir bağı görülmedi. Çalışmadaki kısıtlı hasta sayısının bu sonuçlar üzerindeki en önemli etken olduğunu düşünülmektedir.

Gastrointestinal stromal tümörler ile ilgili yüksek hasta sayılı randomize klinik çalışmalar arttıkça; bu tümör grubunun sitolojik mekanizması, genetik yolları ve bunlara bağlı olarak biyolojik davranışı daha iyi aydınlatılacaktır. Bu sayede GİST tanılı hastaların prognozunu belirleyen kriterler daha iyi ortaya konarak yeni tanı ve tedavi modaliteleri geliştirilebilecek böylece daha uzun sağkalım süreleri elde edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

- [1] M. M and L. J, “Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites,” *Semin. Diagn. Pathol.*, vol. 23, no. 2, pp. 70–83, May 2006, doi: 10.1053/J.SEMDP.2006.09.001.
- [2] J. F. G. van Roggen, M. L. F. van Velthuysen, and P. Hogendoorn, “The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 54, no. 2, p. 96, 2001, doi: 10.1136/JCP.54.2.96.
- [3] B. G *et al.*, “Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 18 Suppl 6, no. SUPPL. 6, 2007, doi: 10.1093/ANNONC/MDM243.
- [4] J. H, H. P, and C. CL, “Gastrointestinal stromal tumour,” *Lancet (London, England)*, vol. 382, no. 9896, pp. 973–983, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60106-3.
- [5] S. C, C. G, and E. NJ, “Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease,” *Surg. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 21–26, 2003, doi: 10.1016/S0960-7404(02)00074-9.
- [6] A. M, “Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor,” *World J. Clin. cases*, vol. 8, no. 15, pp. 3142–3155, Aug. 2020, doi: 10.12998/WJCC.V8.I15.3142.
- [7] M. Mihmanlı, E. İlhan, and A. Alemdar, *Mihmanlı'nın Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi*. İstanbul, 2016.
- [8] X. Liu and K.-M. Chu, “Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor,” *Clin. Transl. Oncol. 2018 212*, vol. 21, no. 2, pp. 145–151, Jul. 2018, doi: 10.1007/S12094-018-1914-4.
- [9] L. G. Kindblom, H. E. Remotti, F. Aldenborg, and J. M. Meis-Kindblom, “Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal,” *Am. J. Pathol.*, vol. 152, no. 5, p. 1259, May 1998, Accessed: Sep. 10, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC1858579/?report=abstract.
- [10] C. EM, G. E, and R. JV, “Gastrointestinal stromal tumours,” *Br. J. Surg.*, vol. 90, no. 10, pp. 1178–1186, Oct. 2003, doi: 10.1002/BJS.4352.
- [11] D. F and B. JY, “Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment,” *Oncology*, vol. 65, no. 3, pp. 187–197, 2003, doi: 10.1159/000074470.
- [12] L. Theiss and C. M. Contreras, “Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach and Esophagus,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 99, no. 3, pp. 543–553, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.SUC.2019.02.012
- [13] S. A. Boikos *et al.*, “Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic,” *JAMA Oncol.*, vol. 2, no. 7, pp. 922–928, Jul. 2016, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2016.0256.
- [14] S. S and J. H, “Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among the experts,” *Eur. J. Cancer*, vol. 38 Suppl 5, 2002, doi: 10.1016/S0959-8049(02)80605-0
- [15] B. Nilsson *et al.*, “Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era,” *Cancer*, vol. 103, no. 4, pp. 821–829, Feb. 2005, doi: 10.1002/CNCR.20862.
- [16] P. A *et al.*, “GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST),” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 55, pp. 107–119, Apr. 2017, doi: 10.1016/J.CTRV.2016.11.011.

- [17] “Gastrointestinal Stromal Tumor Early Detection, Diagnosis, and Staging,” Accessed: Sep. 13, 2021. [Online]. Available: www.cancer.org/treatment/understanding-your-.
- [18] K. Akahoshi, M. Oya, T. Koga, and Y. Shiratsuchi, “Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 24, no. 26, p. 2806, Jul. 2018, doi: 10.3748/WJG.V24.I26.2806.
- [19] J. H., “Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor,” *Hum. Pathol.*, vol. 39, no. 10, pp. 1411–1419, Oct. 2008, doi: 10.1016/J.HUMPATH.2008.06.025.
- [20] H. Zhang and Q. Liu, “Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review,” *Transl. Oncol.*, vol. 13, no. 10, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.TRANON.2020.100812.
- [21] M. J *et al.*, “Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS),” *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 25, pp. 6190–6198, 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.19.554.
- [22] “Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal stromal tumors - UpToDate.” [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stromal-tumors?search=gist](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stromal-tumors?search=gist&search_source=search_result&selectedTitle=1~79&usage_type=default&display_rank=1) prognostic classification&source=search_result&selectedTitle=1~79&usage_type=default&display_rank=1 (accessed Sep. 13, 2021).
- [23] I. Judson, R. Bulusu, B. Seddon, A. Dangoor, N. Wong, and S. Mudan, “UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST),” *Clin. Sarcoma Res.* 2017 71, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, Apr. 2017, doi: 10.1186/S13569-017-0072-8.
- [24] C. M. Kelly, L. G. Sainz, and P. Chi, “The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics,” *J. Hematol. Oncol.*, vol. 14, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S13045-020-01026-6.
- [25] D. T. AP, “The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution,” *Virchows Arch.*, vol. 442, no. 5, pp. 421–428, May 2003, doi: 10.1007/S00428-003-0782-6.
- [26] O. T and B. JJ, “Gastrointestinal stromal tumors: answers and questions,” *Hum. Pathol.*, vol. 33, no. 5, pp. 456–458, 2002, doi: 10.1053/HUPA.2002.124120.
- [27] G A Herrera *et al.*, “Gastrointestinal autonomic nerve tumors. ‘Plexosarcomas’ - PubMed,” *Arch Pathol Lab Med*, 1989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2757484/> (accessed Sep. 13, 2021).
- [28] L. GY, E. RA, C. ES, B. MF, and W. JM, “Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 17, no. 9, pp. 887–897, 1993, doi: 10.1097/00000478-199309000-00004.
- [29] M. M and L. J, “Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis,” *Virchows Arch.*, vol. 438, no. 1, pp. 1–12, 2001, doi: 10.1007/S004280000338.
- [30] Q. Wang, Z. Huang, Y. Zhu, F. Fu, and L. Tian, “Contribution of Interstitial Cells of Cajal to Gastrointestinal Stromal Tumor Risk,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 27, pp. e929575-1, 2021, doi: 10.12659/MSM.929575.
- [31] D. Foong, J. Zhou, A. Zarrouk, V. Ho, and M. D. O’Connor, “Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 12, pp. 1–18, Jun. 2020, doi: 10.3390/IJMS21124540.

- [32] C.-E. Wu, C.-Y. Tzen, S.-Y. Wang, and C.-N. Yeh, "Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): From the Molecular Genetic Point of View," *Cancers (Basel)*, vol. 11, no. 5, May 2019, doi: 10.3390/CANCERS11050679.
- [33] H. MC, R. BP, L. BJ, and F. JA, "Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations," *Hum. Pathol.*, vol. 33, no. 5, pp. 484–495, 2002, doi: 10.1053/HUPA.2002.124124.
- [34] H. S *et al.*, "Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors," *Science*, vol. 279, no. 5350, pp. 577–580, Jan. 1998, doi: 10.1126/SCIENCE.279.5350.577.
- [35] E. L. Berg, A. T. Mullowney, D. P. Andrew, J. E. Goldberg, and E. C. Butcher, "Complexity and differential expression of carbohydrate epitopes associated with L-selectin recognition of high endothelial venules.," *Am. J. Pathol.*, vol. 152, no. 2, p. 469, Feb. 1998, Accessed: Sep. 21, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC1857953/?report=abstract.
- [36] N. JS and M. KM, "Novel functions of the CD34 family," *J. Cell Sci.*, vol. 121, no. Pt 22, pp. 3683–3692, Nov. 2008, doi: 10.1242/JCS.037507.
- [37] A. Chompret *et al.*, "PDGFRA Germline Mutation in a Family with Multiple Cases of Gastrointestinal Stromal Tumor," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 1 SUPPL. 1, pp. 318–321, 2004, doi: 10.1053/J.GASTRO.2003.10.079.
- [38] T. Nishida *et al.*, "Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene," *Nat. Genet.* 1998 194, vol. 19, no. 4, pp. 323–324, 1998, doi: 10.1038/1209
- Genet.* 1998 194, vol. 19, no. 4, pp. 323–324, 1998, doi: 10.1038/1209.
- [39] S. M. van der Zwan and R. P. DeMatteo, "Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later," *Cancer*, vol. 104, no. 9, pp. 1781–1788, Nov. 2005, doi: 10.1002/CNCR.21419.
- [40] M. S. Etherington and R. P. DeMatteo, "Tailored management of primary gastrointestinal stromal tumors," *Cancer*, vol. 125, no. 13, pp. 2164–2171, Jul. 2019, doi: 10.1002/CNCR.32067.
- [41] C. JA, "Carney triad," *Front. Horm. Res.*, vol. 41, pp. 92–110, 2013, doi: 10.1159/000345672.
- [42] B. AM, S. N, and S. JK, "Gastrointestinal stromal tumors in the setting of multiple tumor syndromes," *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 26, no. 4, pp. 408–414, 2014, doi: 10.1097/CCO.000000000000089.
- [43] F. CD *et al.*, "Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach," *Hum. Pathol.*, vol. 33, no. 5, pp. 459–465, 2002, doi: 10.1053/HUPA.2002.123545.
- [44] E. TS, S. LH, L. L, L. DH, and O. TJ, "Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 23, no. 1, pp. 82–87, Jan. 1999, doi: 10.1097/00000478-199901000-00009.
- [45] M. Miettinen, L. H. Sobin, and M. Sarlomo-Rikala, "Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD 117 (KIT)," *Mod. Pathol.*, vol. 13, no. 10, pp. 1134–1142, 2000, doi: 10.1038/MODPATHOL.3880210.
- [46] B. JY *et al.*, "Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 16, no. 4, pp. 566–578, 2005, doi: 10.1093/ANNONC/MDI127.
- [47] G. D. Demetri *et al.*, "NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors," *J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, vol. 8, no. Suppl_2, p. S-1, Apr. 2010,

doi: 10.6004/JNCCN.2010.0116.

- [48] et al Güllüoğlu M, Yılmazbayhan D, Kapran Y, “Gastrointestinal stromal tümörün ince iğne aspirasyon bulguları: iki olgu sunumu,” *Turk Patol Derg*, pp. 18–22, 2004.
- [49] İ. Üniversitesi, T. Özal Tıp Merkezi, and G. Cerrahi Anabilim Dalı, “güncel gastroenteroloji 13/1 33 Gastrointestinal Stromal Tümörler Cemalettin AYDIN, Cüneyt KAYAALP.”
- [50] F. Adalı, N. Turan Güner, S. Bayramoğlu, S. Aksoy, and T. Cimilli, “Batin Sağ Yan Duvarında Agresif Fibromatozis: Olgu Sunumu.”
- [51] B. Kasapoğlu, C. Türkay, F. Üniversitesi Hastanesi, İ. Hastalıkları ABD, and G. Bilim Dalı, “Gastrointestinal Stromal Tümörler.”
- [52] Kwon *et al.*, “Preoperative assessment of malignant potential of gastrointestinal stromal tumor by dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: Usefulness of standardized uptake value and retention index,” *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 15, no. 1, p. 142, Jan. 2019, doi: 10.4103/JCRT.JCRT_1093_16.
- [53] P. G, M. A, A. A, I. D, and N. M, “Endoscopic resection of benign very low-risk gastric gastrointestinal stromal tumors. Is it enough?,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 19, no. 2, pp. 177–179, Feb. 2007, doi: 10.1097/01.MEG.0000252632.80796.24.
- [54] R. P *et al.*, “Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 37, no. 10, pp. 890–896, Oct. 2011, doi: 10.1016/J.EJSO.2011.06.005.
- [55] K. GC *et al.*, “Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 18, no. 6, pp. 1599–1605, Jun. 2011, doi: 10.1245/S10434-010-1517-Y.
- [56] T. SH, S. AB, J. JP, K. KM, R. NH, and R. CP, “Radiologic assessment of earliest, best, and plateau response of gastrointestinal stromal tumors to neoadjuvant imatinib prior to successful surgical resection,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 40, no. 4, pp. 420–428, 2014, doi: 10.1016/J.EJSO.2013.10.021.
- [57] G. JS and D. RP, “Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model,” *Ann. Surg.*, vol. 244, no. 2, pp. 176–184, Aug. 2006, doi: 10.1097/01.SLA.0000218080.94145.CF.
- [58] E. BL and S. KD, “Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 67 Suppl 1, no. SUPPL. 1, Jan. 2011, doi: 10.1007/S00280-010-1516-5.
- [59] G. S, R. P, L. T, L. S, C. DP, and D. GD, “Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 23, no. 12, pp. 3180–3187, Dec. 2012, doi: 10.1093/ANNONC/MDS179.
- [60] M. Schmieder *et al.*, “Comparison of Different Risk Classification Systems in 558 Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors after R0-Resection,” *Front. Pharmacol.*, vol. 7, no. DEC, p. 504, 2016, doi: 10.3389/FPHAR.2016.00504.
- [61] F. CD, “Clinicopathologic correlations in gastrointestinal stromal tumors,” *Hum. Pathol.*, vol. 33, no. 5, p. 455, 2002, doi: 10.1053/HUPA.2002.124119.
- [62] E. Hatipoğlu, S. Demiryas, E. Hatipoğlu, and S. Demiryas, “Gastrointestinal stromal tumors: 16 years’ experience within a university hospital,” *Rev. Española Enfermedades Dig.*, vol. 110, no. 6, pp. 358–364, Jun. 2018, doi: 10.17235/REED.2018.5199/2017.

- [63] X. Liu *et al.*, “Prognostic factors of primary gastrointestinal stromal tumors: a cohort study based on high-volume centers,” *Chinese J. Cancer Res.*, vol. 30, no. 1, p. 61, 2018, doi: 10.21147/J.ISSN.1000-9604.2018.01.07.
- [64] G. Bülbül Doğusoy *et al.*, “Gastrointestinal stromal tumors: A multicenter study of 1160 Turkish cases,” *Turkish J. Gastroenterol.*, vol. 23, no. 3, pp. 203–211, 2012, doi: 10.4318/TJG.2012.0342.
- [65] M. Bertin *et al.*, “Prognosis of gastrointestinal stromal tumors,” *Hepatogastroenterology.*, vol. 54, no. 73, pp. 124–128, Jan. 2007, Accessed: Nov. 18, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/17419245>.
- [66] M. Seker *et al.*, “Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors: multicenter experience of 333 cases from Turkey,” *Hepatogastroenterology.*, vol. 60, no. 124, pp. 768–775, Nov. 2012, doi: 10.5754/HGE11666.
- 10.5754/HGE11666.
- [67] H. Özgüç *et al.*, “Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 9, no. 3, pp. 418–429, Mar. 2005, doi: 10.1016/J.GASSUR.2004.07.003.
- [68] J. Call, C. D. Walentas, J. C. Eickhoff, and N. Scherzer, “Survival of gastrointestinal stromal tumor patients in the imatinib era: Life raft group observational registry,” *BMC Cancer*, vol. 12, no. 1, pp. 1–12, Mar. 2012, doi: 10.1186/1471-2407-12-90/FIGURES/5.
- [69] K. Søreide, O. M. Sandvik, J. A. Søreide, V. Giljaca, A. Jureckova, and V. R. Bulusu, “Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies,” *Cancer Epidemiol.*, vol. 40, pp. 39–46, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.CANEP.2015.10.031.
- [70] N. J. Chiang, L. T. Chen, C. R. Tsai, and J. S. Chang, “The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998–2008: A nation-wide cancer registry-based study,” *BMC Cancer*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, Feb. 2014, doi: 10.1186/1471-2407-14-102/TABLES/5.
- [71] A. L. P Pa Ap Pe Er R *et al.*, “O OR RI IG GI IN NA Histopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors,” *Rom J Morphol Embryol*, vol. 52, no. 2, pp. 555–562, 2011, Accessed: Nov. 23, 2021. [Online]. Available: <http://www.rjme.ro/>.
- [72] M. N. Manrique, C. Soriano, A. Yábar, O. Frisancho, and A. M. eliss. Palacios, “[Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathologic and survival evaluation in Rebagliati Hospital].,” *Rev. Gastroenterol. Peru*, vol. 32, no. 4, pp. 357–365, Oct. 2012, Accessed: Nov. 23, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/23307085>.
- [73] Y. Yanagimoto *et al.*, “Re-appraisal of risk classifications for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after complete resection: indications for adjuvant therapy,” *Gastric Cancer*, vol. 18, no. 2, pp. 426–433, Apr. 2015, doi: 10.1007/S10120-014-0386-7/TABLES/4.
- [74] A. A. Hashmi *et al.*, “Clinicopathologic features and prognostic grouping of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in Pakistani patients: an institutional perspective,” *BMC Res. Notes*, vol. 11, no. 1, Jul. 2018, doi: 10.1186/S13104-018-3562-8.
- [75] M. Tepeoğlu, G. Özgün, M. Z. Tunca, T. Tezcaner, and B. H. Özdemir, “Gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathological and immunohistochemical study of 65 cases,” *Turk Patoloji Derg.*, vol. 34, no. 3, pp. 207–214, 2018, doi: 10.5146/TJPATH.2018.01427.
- [76] M. Yi *et al.*, “Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis,” *Medicine (Baltimore).*, vol. 98, no. 17, 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000015338.

- [77] J. R. Goldblum and H. D. Appelman, "Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 19, no. 1, pp. 71–80, 1995, doi: 10.1097/00000478-199501000-00009.
- [78] M. Miettinen, W. El-Rifai, L. Sobin, and J. Lasota, "Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review," *Hum. Pathol.*, vol. 33, no. 5, pp. 478–483, 2002, doi: 10.1053/HUPA.2002.124123.
- [79] M. Mohammadi *et al.*, "Clinicopathological features and treatment outcome of oesophageal gastrointestinal stromal tumour (GIST): A large, retrospective multicenter European study," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 47, no. 8, pp. 2173–2181, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.EJSO.2021.03.234.
- [80] C. P. Raut *et al.*, "Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: The PERSIST-5 Clinical Trial," *JAMA Oncol.*, vol. 4, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2018.4060.



