



T.C.

DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ. DR. SELAHATTİN VURAL

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

DR. ERSİN GÜNDOĞAN

İSTANBUL, 2014



T.C.

DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ. DR. SELAHATTİN VURAL

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

DR. ERSİN GÜNDOĞAN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. METİN KEMENT

İSTANBUL – 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. AMAÇ	17
3. GENEL BİLGİLER.....	2
3.1. Tanım ve Etiyoloji	2
3.2. Terminoloji.....	2
3.3. Tarihçe	3
3.4. Epidemiyoloji	4
3.5. Yerleşim yeri	4
3.6. GİST Sendromları.....	5
3.7. Klinik Bulgular	6
3.8. Tanı-Ayrıcı Tanı	6
3.9. Patolojik özellikler.....	10
3.9.1. İmmunohistokimyasal Boyanma.....	11
3.10. Prognostik Faktörler	12
3.11. Tedavi.....	13
3.11.1. Cerrahi Tedavi.....	13
3.11.2. İmatinib Mesilat Tedavisi.....	14
3.11.3. Kemoradyoterapi.....	16
3.12. Radyolojik Takip.....	16
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
5. BULGULAR.....	20
6. TARTIŞMA	36
7. SONUÇ.....	17
8. KAYNAKLAR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. GİST’lerin Eski ve Yeni Terminolojisi.....	3
Tablo 2. AFIP Risk Sınıflaması.....	14
Tablo 3. NIH 2002 Risk Sınıflaması.....	19
Tablo 4. Başvuru Şikayetleri.....	21
Tablo 5. Tanı Yöntemi.....	22
Tablo 6. Tümör Yerleşim Yeri.....	22
Tablo 7. Senkron Tümör Yerleşim Yerleri.....	23
Tablo 8. Lokalizasyona Göre İmmünohistokimyasal Boya Pozitifliği.....	24
Tablo 9. Ki-67 Değerleri.....	24
Tablo 10. Komplikasyon Gelişen Hastaların Özellikleri.....	26
Tablo 11. Nüks gelişen Hastaların Özellikleri.....	27
Tablo 12. Metastaz gelişen hastaların özellikleri.....	28
Tablo 13. Risk skorlarına göre metastaz gelişiminin dağılımı.....	29
Tablo 14. Risk skoruna göre nüks gelişiminin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 15. Ortalama ve Ortanca Beklenen Sağkalım.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fletcher Skorlamasına Göre Hasta Sayısı.....	25
Şekil 2. Yıllık Beklenen Sağkalım.....	32
Şekil 3. Risk Skorlamasına Göre Sağkalım.....	33
Şekil 4. Uzak Metastaz Gelişen Hastalarda Sağkalım.....	34
Şekil 5. Nüks Gelişen Hastalarda Sağkalım.....	35
Şekil 6. Cerrahi Sınır Pozitif Olan Hastalarda Sağkalım.....	36
Şekil 7. İmatinib Kullanan Hastalarda Sağkalım.....	37



KISALTMALAR

GİST.....	Gastrointestinal stromal tümör
GİS.....	Gastrointestinal sistem
SMA.....	Düz kas aktini
PGFR α	Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha
GANT.....	.Gasrointestinal otonomik sinir tümörü
NF1.....	.Nörofibromatozis tip 1
AJCC.....	American Joint Committe on cancer
UICC.....	International Union Against Cancer
NCCN.....	.National Comprehensive Cancer Network
RFA.....	Radyo frekans ablasyon
LM.....	Leiomyom
LMS.....	Leiomyosarkom
LMB.....	Leiomyoblastom
İHK.....	İmmünhistokimya
ICC.....	Interstitial Cells of Cajal (Kajal' ın intertisyel hücreleri)
BBA.....	Büyük Büyütme Alanı
CEA.....	Karsinoembriyonik Antijen
NSE.....	Nöron Spesifik Enolaz
PSA.....	Peryodik Asit Shift

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim süresince, eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan, her konuda destek ve yardımlarını eksik etmeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Mustafa ÖNCEL'e, Doç.Dr.Selahattin VURAL'a, Doç.Dr.Nejdet BİLDİK'e saygı ve teşekkürlerimi,

Eğitimimde katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden yarar gördüğüm Doç.Dr. Yunus EmreALTUNTAŞ , Doç.Dr.Levent KAPTANOĞLU , Doç.Dr.Fazlı Cem GEZEN başta olmak üzere yardımlarını hiç esirgemeyen uzman abilerime ve uzman ablalarım;

Tezimi hazırlamamda ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen, ayrıca eğitimim sırasında kendilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Metin KEMENT ve Op.Dr.Aylin ACAR 'a;

Eğitimimde katkıları olan rotasyonlarım sırasında deneyimlerinden istifade ettiğim klinik şeflerine, uzman doktorlarına ve asistan arkadaşlarıma;

Yıllarca beraber çalıştığımız ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım sevgili doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde görev almış tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Eğitimim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan anneme ve babama, bana hep destek olan kardeşlerime;

En zor anlarımda hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen, varlığı ile bana güç veren biricik eşim Dr. Gökçen ALINAK GÜNDOĞAN' a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Saygılarımla..

Dr. Ersin GÜNDOĞAN

ÖZET

AMAÇ:

Çalışmamızın amacı 2007-2014 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde cerrahi tedavi uygulanan GİST olgularını klinik özellikleri, histopatolojik bulguları ve prognostik kriterleri yönünden incelemektir.

GEREÇ-YÖNTEM:

Bu çalışmaya 1 Ocak 2007 ile 31 Mayıs 2014 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde GIST nedeniyle opere edilen hastalar dahil edilmiştir. Hasta verileri retrospektif dosya tarama yöntemi ile derlenmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen veriler şu şekilde sıralanabilir; Demografi (yaş cinsiyet), başvuru şikayetleri, ASA skorları, tanı yöntemleri, tümör lokalizasyonları, cerrahi öncesi imatinib kullanımı, cerrahi tedavi yöntemleri, postoperatif komplikasyonlar, tümör boyutu, mitotik aktivite, immünohistokimyasal belirteçler, prognostik risk sınıflandırması, takip süreleri, cerrahi sonrası imatinib kullanımı, nüks durumu, sağkalım verileri.

Çalışmamızda prognostik indeks olarak Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün konsensüs toplantısında (NIH) kabul edilen ve 2002 yılında Fletcher ve arkadaşları tarafından yayınlanan indeks kullanılmıştır. Bu indekste GİST'ler boyut ve mitotik orana göre nüks veya metastaz olasılığı açısından risk gruplarına ayrılmışlardır.

Dışlanma Kriterleri: Çalışmamızda takip verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar dışlanmışlardır. Ayrıca GIST dışında eşlik eden ikinci primer kanseri bulunan hastalar sağkalım analizlerine alınmamışlardır.

BULGULAR:

Toplam 60 hastayı içeren çalışmamızın önemli bulguları özetle şu şekilde sıralanabilir:

a) Çalışmamızda yalnızca 4 (%7.5) hasta 40 yaşın altında bulunmuştur. Hastaların tamamı 30 yaşın üzerindedir. Bazı serilerde GİST'lerde hafif erkek baskınlığı bildirilmektedir. Bizim serimizde de hastaların %55'i erkektir.

b) Çalışmamızda hastaların yaklaşık %47'sinde tümör mide, %32'sinde incebağırsak, %7'sinde kolon, %5'inde duodenum, %3'ünde rektum kaynaklı idi. Hastaların yaklaşık %7'sinde ise birden fazla lokalizasyonda senkron tümörler mevcuttu.

c) Bizim çalışmamızda hastalarımızın 14(%23.3)'ünde cerrahi sınır pozitif idi. Bu hastaların nüks ve metastaz oranları sırasıyla yaklaşık % 14.3 ve %42.8 idi. Cerrahi sınırı negatif hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %10.8'e , %17.3 idi. Bu bulgular cerrahi sınır pozitifliğinin kötü bir prognostik faktör olabileceğini işaret etmektedir.

d) Genel olarak nüks ve metastaz oranlarımız literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermekte olup çalışmamızda hastaların risk sınıflandırmasına göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla çok düşük riskli hastalar için %66,7, düşük riskli hastalar için %85,7, orta riskli hastalar için %59,7 ve yüksek riskli hastalar için %47,7 şeklindeydi.

SONUÇ:

Sonuç olarak; 60 hastayı kapsayan retrospektif nitelikli tek merkezli bu çalışmanın bulguları genel olarak batı literatüründe bildirilen çalışmaların sonuçlar ile benzedir.



1. GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), primer olarak gastrointestinal sistemde yerleşen ve nadir görülen tümörlerdir. Ancak sindirim kanalının en sık görülen mezenkimal tümörüdür ve gastrointestinal sistem (GİS) mezenkimal tümörlerinin %80'ini oluşturur (1). En sık 50-60 yaşlarında görülen bu tümörler, gastrointestinal sistemin her bölgesinde yer alabilir. En sık midede (%50-60) ve ince barsakta (%20-30) görülmektedir. Ayrıca omentum, periton, retroperiton ve safra kesesi gibi gastrointestinal kanal dışı lokalizasyonlarda da görülebilir (2).

GİST'lerin biyolojik davranışlarını tahmin etmek ve malignite potansiyellerini belirlemek zordur. Bugüne kadar lokalizasyon, tümör boyutu, nekroz, mitotik aktivite, nükleer atipi, mukozal invazyon ve sellülariteyi içeren birçok prognostik faktör önerilmiştir, ancak GİST prognozunu saptamada kullanılan en önemli morfolojik kriterler, tümör çapı (cm olarak maksimum tümör çapı) ve mitotik indekstir. (mitoz sayısı/50 BBA). GİST'lerde immunohistokimyasal olarak CD117 (c-kit proteini) %98-100 oranında pozitif saptanır. Genellikle hematopoetik ve vasküler endotelial hücreler ile ilişkili olan CD-34 GİSTlerin %72-78'inde, düz kas aktini (SMA) %20-40'ında, S-100 %6-28'inde ve desmin %4-5'inde pozitif olarak saptanmaktadır (3).

GİST'lerin klinik davranışını tahmin etmek zordur. Bu yüzden habis - iyi huylu tümör terminolojisi yerine çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk tanımlamaları kullanılmaya başlanmıştır. (4).

Son yıllarda GİST tedavisinde hedefe yönelik ajanların hangi hasta grubunda yararlı olacağını gösteren "rekürrens risk skorlama" sistemleri araştırılmaktadır. Ki-67 GİST'lerin malignite potansiyelini tahmin etmekte belirleyicidir (5). Bazı yazarlar, mitotik indeksin, mitozun sadece M evresini yansıttığı buna karşın; Ki-67'nin prolife olan hücrelerin G1, S, G2 fazlarını da tanımlayabildiğinden GİST'lerin malignitesini değerlendirmede objektif bir kriter olarak kullanılmalarının daha uygun olduğu görüşündedir. Ki-67 indeksinin %10'un üzerinde olduğunda anlamlı olarak kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Etiyoloji

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen mezenkimal tümörlerdir. Barsak duvarında normalde gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen interstisiyel Kaja hücreleri bulunur. Bu hücreler yetişkin barsağında myenterik pleksusun içinde ve etrafında bulunurken; fetal barsakta, dış düz kas tabakasında, yoğun kemer benzeri bir formasyon içindedir. Kuşlarda ve farelerde yapılmış olan kimerik gelişim deneylerinde, Kaja hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin ortak bir prekürsörden orijin aldığı gösterilmiştir (7,8). GİST'lerin Kaja hücrelerinin prekürsörlerinden kaynaklanan mezenkimal tümörler olduğu düşünülmektedir (6). Kaja hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen C-kit gen proteini bulunur (9). GİST'lerin patogeneğinde C-kit protoonkogenindeki mutasyon yer almaktadır. Otonomik olarak C-kit reseptör aktivasyonu sonrasında internal tirozin kinaz aktive olur. Sonuç olarak, hücre büyümesi uyarılır veya apoptozis inhibe olur. Bazı GİST'lerde C-kit mutasyonu yerine başka bir tirozin kinaz protoonkogeni olan PGFR α (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha) geninde mutasyon (%7,5) tespit edilir. GIST oluşumunda KIT ve PDGFR α mutasyonlarının oranı %86'dır. Bazı GİST'lerde ise mutasyon tespit edilememektedir (wild tip) (7-9). C-kit'in immun işaretleyeni CD117'dir. GİST'leri tanımlayan önemli özellik, bu tümörlerin tamamına yakınında CD117 (C-kit proteini) ekspresyonunun görülmesidir. Ailevi GİST olguları da bildirilmekle birlikte bunlar genellikle multipl olmaktadır.. Nörofibromatozis Tip I ile ilişkili olabilen GİST'lerin beraberlerinde kutanöz hiperpigmentasyon ile myenterik plexus hiperplazisi bildirilmiştir (10).

2.2. Terminoloji

GİST'ler geçmişte histolojik kriterleri çok zor tanımlanan ve sıklıkla hatalı tanı konan tümörler idi. Bu tümörler, yumuşak doku tümörlerinin düz kaslardan köken alan (sıklıkla leiomyosarkom, leiomyom veya leiomyoblastom) ve krista nöralis'ten köken alan (schwannom veya malign sinir kılıfı tümörleri) tiplerinden biri olarak sınıflandırılmaktaydı (11). C-kit'in primer tanı belirleyicisi olarak kabul edilmesi, bu tümörlerin sınıflandırmasına bir açıklık getirmiştir. Eski ve yeni terminoloji **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. GİST'lerin Eski ve Yeni Terminolojisi

Önceki diagnostik terminoloji	Yeni GIST terminolojisi
Özefageal leiomyom	Bu tümörlerin çoğu histolojik ve klinik olarak GIST'lerden ayrıldılar ve gerçek leiomyomlardır.
Özefageal leiomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leiomyosarkomlardır.
Gastrik leiomyomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leiomyomlardır.
Gastrik leiomyoblastomlar	Epiteloid GIST'lere karşılık gelir.
Gastrik leiomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
İnce bağırsak leiomyom ve leiomyosarkomları	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
Kolonikve rektal leiomyomlar	İntramural tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leiomyomlardır.
Kolonikve rektal leiomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leiomyosarkomlardır.
Omentum ve mezenter kökenli leiomyomlar ve leiomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leiomyosarkomlardır.
Retroperitoneal leiomyosarkomlar	GIST'lerin %30'unu oluşturur.

2.3. Tarihçe

Gastrointestinal stromal tümörler ilk kez 1983 yılında Mazur ve Clark tarafından gastrointestinal kanal ve mezenterde, spesifik histolojik ve immunohistokimyasal bulgularla karakterize tümörler olarak tanımlandı. 1984 yılında Herrera ve arkadaşları bir grup vakada otonomik nöronal diferansiasyonu göstermiş ve pleksosarkom terimini kullanmışlardır ve daha sonra bu vakalar gastrointestinal otonomik sinir tümörü (GANT) olarak yeniden isimlendirilmiştir. 1990'larda Newman, GİST'leri düz kas, nöral, dual ve null (belirsiz) fenotipli olarak ayırmıştır.

Miettinen'in, GİST'lerin %60-70'inin progenitör hücre markeri CD34 (+) olduğunu bildirmesinden sonra, bu antikor, tanıda yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Ancak takip eden yıllarda bu pozitiflik oranının %70'in üstüne çıkmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca schwann hücre neoplazileri ve gerçek düz kas tümörlerinin bir kısmı da CD34 pozitifliği göstermektedir (12). 1998'de Kindblom ve arkadaşları GİST'lerin, orjinlerinin Kajal'ın interstisyel hücrelerine diferansiye olan kök hücreler olduğunu destekler şekilde Kit tirozin kinaz reseptörünü eksprese ettiklerini rapor etmiştir (13). Gastrointestinal kanal mezenkimal tümörlerinin çoğunun GİST kategorisinde olduğu ve C-kit eksprese etmeyenlerin ise gerçek leiomyom ya da leiomyosarkom olduğu düşünülmüştür (12,13). Heinrich ve arkadaşları tarafından 2003'de PDGFR α 'daki mutasyonların gösterilmesi ile tümörlerin biyolojisi daha iyi anlaşılmıştır. Tirozin kinaz reseptör mutasyonunun saptanması ile birlikte tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat tedavide yerini almıştır (1).

2.4. Epidemiyoloji

GİST'ler genellikle 4-8.dekat arasında görülür ve ortalama yaşı 55-60'tır. Daha az sıklıkla pediatrik grupta görülür (11,14). Net bir cinsiyet eğilimi yoktur ancak, pediatrik grupta görülen sendromik olgularda erkek cinsiyetin daha az olduğu saptanmıştır. GİST'lerin çoğunluğu sporadik olmakla beraber nörofibromatozis tip 1, carney triad, carney stratakis sendromları ile birlikteliği saptanmıştır (15). GİST'ler, gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan mezenkimal tümörleridir. Tüm primer gastrointestinal sistem tümörlerinin %1'inden azını oluştururken, gastrointestinal kanalın tüm sarkomlarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadırlar (7). Sıklığının arttığı öne sürülmekle birlikte sayının artmasında tanı yöntemindeki değişikliklerin önemi olabilir. Elli yaş üstü otopsilerde milimetrik düzeydeki GİST'ler %22,5 oranında tespit edilmiştir (16). Dolayısı ile her GİST'in büyük kitleler haline hızla gelmediği kabul edilebilir.

2.5. Yerleşim yeri

Gastrointestinal sistemde her yerde görülebilirler ama en sık mide (%50) daha sonra da ince barsaklarda (%25) görülürler. Kolorektal (%10), omentum/mezenter (%7), özofagus (%5) ve nadiren retroperitonda (%2-3) ortaya çıkabilirler (17,18). Omental ve mezenterik primer stromal tümörler de, GİST'lerin tipik immunhistokimyasal özelliklerini gösterirler. Bu lokalizasyonda Kajal hücreleri olmadığından bu durum, GİST'lerin multipotent mezenkimal kök hücrelerinden (Kajal hücrelerinin öncüllerinden) gelişmiş olabileceği ile açıklanmaktadır.

Çünkü mezotelin hemen altında ve omentumda CD117 pozitif hücreler bulunmaktadır (19).

2.6. GİST Sendromları

GİST'lerin %5'inden azında Nörofibromatozis tip 1 (NF1), Carney triadı ve Familial GİST sendromu'ndan biri görülür (8, 20). Carney triadı; pulmoner kondrom, paragangliom ve gastrik leiomyosarkomdan oluşan daha çok sporadik olarak görülen bir sendromdur. Genetik temelleri bilinmemektedir. Rapor edilen hemen hemen tüm hastalar morfolojik ve immünofenotipik olarak GİST ile uyumlu bir veya daha fazla gastrik tümöre sahiptirler. Carney triadı ile ilişkili GİST'lere ait ilk çalışmalar bunların KIT ya da PDGFR α mutasyonlarını taşımadığını göstermiştir. Bu triadda GİST'ler daha çok midede yerleşmekte olup sıklıkla epiteloïd morfolojiye sahiptir. Klasik GİST olgularından farklı olarak hastalar 30 yaşına gelmeden önce teşhis edilirler. Carney Triadlı hastaların %85'i kadındır (20).

NF1 esas olarak ince barsak GİST'leri ile ilgilidir(özellikle de duodenum), ancak gastrik ve kolonik GİST'ler de görülebilmektedir. Bu hastalarda GİST'ler eski literatürlerde GANT, skenoid fiberli stromal tümör veya leiomyomatosis olarak tanımlanmaktadır. Bunlar nörofibrom varyantından ziyade gerçek GİST'lerdir ve kuvvetli KIT pozitifliğinin rapor edilmesi ile de desteklenmektedir. Tümörler sıklıkla multipl, küçük ve mitotik olarak inaktiftir. Diffüz Kaval hücre hiperplazisi sıklıkla mevcuttur. NF1'e eşlik eden GİST'ler daha çok işçi hücre morfolojisinde olup CD34 pozitifliği görülür (21).

Familial GİST olguları otozomal dominant geçiş gösterir. Literatürde 12 familial GİST'li ailenin 11'inde KIT, 1 ailede ise PDGFR- α mutasyonu görülmüştür. Bu hastalarda tipik olarak multipl tümör saptanmıştır, bazılarında ise diffüz GİST'ler gelişmiştir. Tümör davranışı değişikdir. Ek olarak kutanoz hiperpigmentasyon, mastositoz ve disfaji gibi KIT aktivasyon bulguları bulunabilir (21).

Familial GİST olguları oldukça nadirdir. Literatürde KIT exon11 ve exon17 kalıtsal mutasyonlu ve ciltte hiperpigmentasyonun da eşlik ettiği familial GİST olguları da bulunmaktadır. Bunların bazılarında eşlik eden ürtikerya pigmentozaya ait bulgular mevcut olup multipl benign ve malign GİST gelişimi bildirilmiştir (20).

Gastrik GİST'ler Carney Triadı dışında çocuk hastalarda nadiren teşhis edilirler(20,75). Bugüne kadar resmi olarak sadece 25 pediatrik GİST vakası tanımlanmıştır. Durham ve ark.ları 3 tane pediatrik gastrik GİST vakasını yayınlamışlardır.

Bu yayında, erişkinlerle pediatrik yaş grubunda görülen GİST'ler arasındaki farklılıklar ortaya konmuştur. GİST'ler tipik olarak hayatın 5.-6. dekatlarında ve erkeklerde biraz daha sık olmasına rağmen, bugüne kadar rapor edilen pediatrik GİST'lerin ¾'ü kız ve çoğunluğu prepubertal yaş grubundadır. Erişkinlerden farklı olarak, çocuklarda GİST lenfoma ve leiomyomdan daha sıktır(75). Son zamanlarda çocuk bir hastada mideden orijin alan malign bir GİST vakası KIT exon 9,11,13 mutasyonları için taranmış ve negatif bulunmuştur. Nonsendromik pediatrik GİST'lerin henüz yayınlanmamış ilk çalışmaları göstermektedir ki; KIT ve PDGFRA mutasyonları erişkin GİST'lerinkinden çok daha azdır(20) GİST'ler konjenital olarak da görülmektedir. Yenidoğanda intestinal obstrüksiyon ile ortaya çıkar ve jejunumda daha çok görülürler. Bu tümörlerin CD117 ekspresyonu göstermedikleri rezeksiyonla kür sağlanan iyi prognozlu tümörler oldukları belirtilmiştir. Yüksek selülerite ve mitoz gösterebilirler. Erişkin tümörlerinde hemoraji ve nekroz kötü prognoz göstergesi iken bu tümörlerde involusyon işareti olarak değerlendirilir ve iyi prognoz göstergesidir. Konjenital GİST'lerin, erişkinden böyle belirgin farklar göstermesinden dolayı farklı bir antite olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir(76).

2.7. Klinik Bulgular

İki santimetre ve daha küçük GİST'ler genellikle asemptomatiktir ve başka bir nedenle yapılan cerrahi, radyoloji veya endoskopi sırasında tesadüfen tespit edilirler. Semptomatik olanlar yerleşim yerlerine göre karın ağrısı, gastrointestinal kanama, anemi, karında kitle, dispeptik yakınmalar, disfaji gibi GİST'e özgün olmayan şikayetlere neden olurlar (22,23). Bazen karın içi kanama, masif gastrointestinal kanama, perforasyon veya obstrüksiyon gibi acil abdominal tablolarla bulgu verebilir. Karında büyük kitleler haline gelmelerine karşın intestinal obstrüksiyon bulguları nispeten daha az görülür.

2.8. Tanı-Ayırıcı Tanı

GİST şüphesinde ilk önce hikaye ve fizik muayene değerlendirilmesi yapılmalıdır. Akciğere nadiren yayılım gösterdiklerinden rutin toraks tomografisi gerekli değildir ve akciğer grafisi genellikle yeterlidir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır (17). Baryumlu grafi, endoskopi ve endosonografi bazı olgularda faydalıdır. Endoskopi esnasında tesadüfen küçük bir submukozal lezyon tespit edilse bile bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Hiçbir radyolojik veya endoskopik tetkik yöntemi GIST tanısını koymak için yeterli değildir. Kesin GİST tanısı için biyopsi materyalinin patolojik incelemesi şarttır, ancak cerrahi olarak rezektabl kitlelerden ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi tümörün kapsül bütünlüğünün bozulması ve tümör hücrelerinin ekilme riski nedeniyle önerilmez. Preoperatif biyopsi ancak cerrahi olarak çıkartılamayacak veya riskli bir cerrahi olacağı düşünülen GİST şüpheli olgularda neoadjuvan tedavi için gereklidir. GİST'lerin önemli histolojik malignite kriteri mitoz, ince iğne biyopsisi ile alınan sitolojik preparatlarda net değerlendirilen bir bulgu değildir. Bu nedenle sitolojide mitozdan prognostik bir kriter olarak yararlanılamamaktadır (24). Nadiren GİST'ler Carney triadı: midede GİST, paraganglioma ve pulmoner kondroma gibi sendromun parçası olarak da karşımıza çıkabilir (17).

GİST'ler nispeten geniş bir morfolojik spektruma sahip oldukları için abdomenin mezenkimal, nöral ve nöroendokrin tümörleri ayırıcı tanıda yer alır. Bunlar; leiomyom, leiomyosarkom, schwannom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, soliter fibröz tümör, inflamatuvar myofibroblastik tümör, fibromatozis, sinovial sarkom, nöroendokrin tümörler(karsinoid ve islet hücre), gastrik glomus tümörü, malign mezotelyoma, anjiosarkom ve sarkomatoid karsinomdur. Fibromatozis ve leiomyosarkom; GİST ile en sık karışan tümörler olarak dikkati çekmektedir(20). GİST'lerin malign potansiyelleri ve imatinib ile moleküler hedef tedaviye uygun oldukları için, diğer gastrointestinal mezenkimal tümörlerle dikkatli ayırıcı tanı yapılması önemlidir(77).

Gastrointestinal Otonomik Sinir Kılıfı Tümörleri (GANT):

İlk kez Herrera tarafından 1984 yılında bir grup malign ince barsak tümöründe pleksosarkom olarak tanımlanmıştır. Ultrastrüktürel olarak yoğun granüllü kompleks tümör uzantıları gastrointestinal otonomik sinirlere benzetilmiştir(78). Walker ve Dvorek 3 vakada akson benzeri diferansiasyon ve küçük granüler veziküllerin tespitiyle GANT terimini kullanmıştır(79). Later ve Lauwers da benzer elektron mikroskopik tarifler ile 12 vakalık bir seri yayınlamışlardır(80). Bu tümörler mide, incebağırsak, mezenter ve retroperitonda görülürler, spindle ya da epitelooid tümörlerdir. Erlandson'ın yaptığı ultrastrüktürel çalışmalarda GİS'deki tüm mezenkimal tümörlerin %30'unun otonomik sinir özellikleri gösterdiği bazı vakalarda ise miyojenik ve otonomik sinir özelliklerinin birarada olduğu görülmüştür(81). Miettinen de ultrastrüktürel incelemede GANT olarak tanımlanmış 2 vakada CD117 ekspresyonunun olduğunu, GANT'lar ile GİST'in örtüştüğünü belirtmiştir(82). Corless ve ark.ları, GANT'ların; GİST'in bir morfolojik varyantı olduğunu ortaya koymuşlardır(20).

GİST'lerin en yaygın ultrastrüktürel özellikleri bol villöz sitoplazmik uzantılar, dağınık intermediate filamentler ve bol düz endoplazmik retikulum, GANT'ın ise küçük yuvarlak nörosekretuar granüller (40-150nm) ve skenoid fiberlerdir. Normal ICC ile GİST ve GANT'lar karşılaştırıldığında; GİST ve GANT'lar belirgin olarak azalmış caveolae ve gap junctionlara sahiptirler(83). İHK'sal olarak NSE ve PGP9.5 ile genellikle pozitif boyanırlar. Bazen sinaptofizin, nörofilament, S-100, kromogranin, VIP ve CD34 ile boyanma görülebilir. Aktin ve desmin negatiftir. Diğer GİST'lere göre daha yüksek malignite potansiyeline sahiptir, çevre organ ve retroperitoneal bölgede metastaz ve nüks gelişimi sıktır. Vakaların yarısından çoğu malign, 10 cm çapın üstünde ve mitoz oranı 5/10 BBA(büyük büyütme alanı)'nın üstünde bildirilmiştir(80).

Gastrointestinal Schwannomlar:

Klinik olarak benign olan bu tümörler, ortalama 3 cm çapta olup genellikle midede, orta yaşlı erişkinlerde görülmektedir. Mikroskopik olarak düz kaslara dama tahtası tarzında infiltrasyon göstermesine rağmen iyi sınırlı, içsi hücreli tümör şeklinde görülmektedir. Spindle hücreler belirsiz bir nükleer palizatlanma ve hafif nükleer atipi gösterebilir, fakat mitoz içermezler. Mide lokalizasyonlu olanlarda palizatlanma görülmez ve bu lokalizasyonda palizatlanma varsa GİST olma ihtimali kuvvetlidir. Schwannomun tipik histolojik bulgusu; tümörün germinal merkez de içerebilen, lenfoid dokuyla çevrelenmiş olmasıdır(34). Gastrik schwannomların GİST'lerin tersine NF tip 1 ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir(82). Bu tümörler S-100 ve GFAP ile pozitif boyanmaktadır. Aktin, desmin ve CD117 ile boyanma göstermediği, CD34 ile ise genellikle Antoni B alanlarının immün boyanma gösterdiği bildirilmiştir(34).

Gastrointestinal Leiomyomlar ve Leiomyosarkomlar:

GİS'in içsi hücreli tümörleri, tüm GİS tümörlerinin %1'den azını oluşturur. Bunlar arasında leiomyom(LM), leiomyosarkom(LMS), leiomyoblastom(LMB), epiteloid düz kas tümörü, leiomyomatosis peritonealis disseminata ve leiomyomatozis sayılabilir. Selim ve habis tüm düz kas tümörleri, morfolojik ve İHK'sal olarak GİST'lere benzer(84).

Gerçek LM'lar GİS'de en sık özofagusta, 3-4. dekatlarda ve daha çok erkeklerde görülür. Miettinen'in(85) özofageal stromal/düz kas hücreli tümörler serisinde %71, gastrointestinal mezenkimal tümörler içinde de %8 olarak belirtilmiştir(86). Makroskopik olarak düzgün sınırlı, sert-elastik kıvamlı, pembe beyaz renkli, kesit yüzleri lifsel görünümlüdür. Mikroskopik olarak hafif-orta derecede selüler, geniş sitoplazmalı, pleomorfizm göstermeyen, iğsi hücrelerden oluşur. Eozinofilik granüositler görülebilir(85). Desmin ve aktin ile boyanabilen LM'ların diğer iğsi hücreli tümörlerle ayrımında İHK çok fazla yarar sağlamaz. İyi diferansiye tümörlerde kas kökeni aktin veya desmin ile kolayca belirlenebilir. C-kit ekspresyonunun olmaması GİST'ten ayırır(34).

Mide ve ince bağırsakta daha sık görülen, özel histolojideki LMB, artık epiteloïd tipte GİST olarak değerlendirilmektedir. Yirmi yaş altı genç kadınlarda soliter olarak ya da Carney sendromu içinde görülebilir. Bu özel GİST tipinde, epiteloïd komponent baskınsa bir epitelyal neoplazi ile karışabilir. Tümör hücreleri kapiller damarlar etrafında glomus tümörünü hatırlatan şekilde dizilim gösterir, İHK incelemelerinde düz kas kökenli diğer tümörlere benzemeyebilir, genellikle vimentin pozitif olup, hem kas hem nöral diferansiyasyon yönünde boyanır, bu bulgular da GİST grubu içinde olduğunu destekler(78-85).

LMS'lar ise GİS'te çok daha az görülürler. Makroskopik olarak yumuşak kıvamlı, gri-beyazdan kırmızı kahverengiye kadar değişen renklindedir. Mikroskopik olarak oval ya da hafif uzamış nüveleri bulunan, düz kas hücrelerine benzeyen iğsi hücrelerden oluşmaktadır. Sitoplazmaları eozinofilik ve değişik boyutlardadır. Fokal pleomorfizm, yüksek mitoz (>100/HPF), koagülasyon nekrozu görülebilir. Pleomorfik LMS'de tümör dev hücreleri ve atipik mitozlar bulunabilir. Küçük hücreli LMS'lar da farklı görünümündedir. Mikroskopik incelemede üst üste yığılmış köşeli çekirdekli hücreler izlenir. Bazen tümör hücreleri perivasküler yumaklar yapabilir, çevre yapılara invazyon, belirgin mitozlar olağandır. LMS'larda vaskülarizasyon az, nekroz daha fazladır. Bazen de yağ, kemik, kıkırdak adacıkları şeklinde heterotopik elemanlar görülür. Bu bulguların ağırlıklı saptandığı tümörler "malign mezenkimom" olarak isimlendirilmiştir. LMS'lar mukozal infiltrasyon ve serozal yağ doku invazyonu gösterebilirler. İHK'sal olarak aktin ve desmin pozitif, CD34 ve CD117 negatif boyanma gösterirler(84-86).

Granüler Hücreli Tümör ve Benzer Tümörler:

Çoğunlukla periferik sinirden orijin alır. Bu nadir tümör, tüm GİS boyunca görülebileceği gibi daha çok özofagus, kolon, mide yerleşimli olarak bildirilmektedir(87).

Büyük tümörlerde mukozal ülserasyonlar gelişebileceğinden GİST ile makroskopik ayrımı zor olabilir. Histolojik görünümü ise tipiktir. Tümör yuva yapıları içinde dizilmiş küçük veziküler çekirdekli, kaba granüllü, eozinofilik poligonal sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Sitoplazmik granülleri PAS pozitifdir, mitoz azdır, bol miktarda interselüler kollojen vardır. İHK'sal olarak tümör hücreleri S-100 ve CEA pozitif olup keratin, desmin, SMA ve aktin negatiftir. Granüler hücreli tümör tanısı koyabilmek için kesinlikle S-100 pozitif olmalıdır. Makroskopik incelemede granüler hücreli tümöre benzeyen rabdomyom, rabdomyosarkom ve alveolar soft part sarkom yetişkinlerde GİS boyunca çok az rastlanır. Mikroskopik incelemede alveolar soft part sarkom, sitoplazmada PAS pozitif kristaller içerir, İHK'sal olarak S-100 negatif, desmin ve aktin pozitifdir. Elektron mikroskopunda kas orijinli tümörlerde miyoflamentler, alveolar soft part sarkomda ise tipik kristal yapıları görülür(87).

Ganglionörom :

GİS'te nadiren saptanır. Farklı alanlarında nöral kökenlerine bağlı olarak ganglion hücreleri ve iğsi hücreler içerir. S-100 pozitifliği ve ganglion hücrelerinin NSE ile ortaya konulması, GİST'ten ayırır(34,86-87).

Gangliositik Paragangliom :

Organoid paternde yuva benzeri hücre kümeleri görülür, bu klasik paragangliom görüntüsüdür. Bazı ince barsak yerleşimli GİST'lerde aynı patern izlenebilir. Paragangliomda, tipik olarak, tümör hücreleri NSE ve somatostatin, yuva yapıları çevresindeki dağınık destek hücreleri ise S-100 pozitifdir.

Gangliositik paragangliomda, karsinoid tümörleri anımsatan kordon şeklinde patern de izlenebilir. Bu bulgu, morfolojik olarak GİST'ten ayrımında önemlidir, GİST'de böyle yapılar pek sık gözlenmez. S-100 pozitif iğsi hücrelerin baskın olduğu bir tipi de iğsi hücreli GİST ile karışabilir(87).

Glomus tümörü:

Midede antrum yerleşimli görülebilen bu tümörler, epitelooid tip GİST ile karışabilir, İHK'sal incelemede SMA (+), c-kit ve keratin ise (-) tir(88).

2.9. Patolojik özellikler

GİST'ler oldukça geniş klinik ve patolojik spektrum göstermektedir. Soliter ya da multipl olup genellikle iyi sınırlı, lobüle kitle şeklinde, submukozal, intramural veya subserozal yerleşimli tümörlerdir.İğsi hücreli tip, epitelooid hücreli tip ve miks tip olmak üzere 3 temel histolojik özellik göstermektedir.

En sık iğsi hücreli tip (%70) görülür (17,25).İğsi hücreli GİST'lerin alt histolojik tipleri: sklerozan iğsi hücreli, palisatlı vakuollu alt tip, hiperselüler alt tip ve sarkomatöz spindle hücreli alt tipidir (25). Epiteloid hücreli GİST'lerin histolojik alt tipleri ise sklerozan epiteloid varyant, diskoheziv epiteloid, hiperselüler epiteloid ve sarkomatöz epiteloiddir. Epiteloid morfoloji PDGFR α mutasyonu ve daha agresif tümör davranışıyla ilişkili bulunmuştur (25).

2.9.1. İmmunohistokimyasal Boyanma

2.9.1.1. CD117/c-kit

GİST'lerin % 95'inden fazlası c-kit/CD117 ile pozitif boyanmaktadır (26). Genellikle GİST'ler c-kit ile diffüz sitoplazmik boyanma gösterirler (27,28). GİST'lerde saptanan diğer spesifik antijenler CD-34, SMA, kaldesmon, kalponin, vimentin ve embriyonik düz kas miyozindir. GİST'ler genellikle desminle negatif boyanır veya nadiren zayıf pozitif boyanırlar. S-100 pozitifliği nadir görülür. İncebağırsak yerleşimli GİST'lerde mide yerleşimli GİST'lerden daha sık görülür (29). GİST'ler dışında; mastositom, extramedüller myeloid tümörler, seminom ve küçük hücreli akciğer tümörü de c-kit pozitifliği gösterir. Abdominal ya da gastrointestinal tümörlerden metastatik malign melanom, ewing sarkom, çocukluk nöroblastomu, anjiyosarkom, clear cell sarkom da c-kit pozitifliği gösterebilir (17).

2.9.1.2. CD 34

Mide GİST'lerinin %80-85'inde ve ince bağırsak GİST'lerinin %50'sinde CD34 pozitifdir. İğsi hücreliler, epiteloid hücrelilere oranla daha sık CD34 ile pozitif boyanmaktadır. CD34, c-kit'e göre daha az sensitif ve spesifiktir. CD34 pozitifliği %50-90 oranında saptanmaktadır ancak pozitiflik oranı tümör yerine göre değişmektedir (30).

2.9.1.3. Protein Kinaz C Teta

Protein kinaz c teta, kit sinyal sisteminde yer alan T hücre aktivasyonunda, sinyal transdüksiyonunda ve nöronal diferansiasyonda rol oynayan bir protein kinazdır (31,32). Birçok çalışmada, GİST'lerde protein kinaz c tetanın overekspresyonu gösterilmiştir (32,33). Çalışmalar, aynı zamanda protein kinaz c teta ekspresyon kaybının GİST'lerde kit ekspresyon inhibisyonuna neden olduğundan KİT ile boyanmadığını öne sürmüştür (32). Kim ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada 220 GİST'li hastanın protein kinaz c teta, % 96'sında pozitifken c kit % 98'sinde pozitif bulunmuştur. Protein kinaz c teta pozitif ve c-kit negatif olan 2 hastada PDGFR α mutasyonu saptanmıştır.

Bu, protein kinaz c tetanın, c-kit negatif PDGFR α mutasyonu olan hastalarda yararlı

olabileceğini göstermiştir (31). Ancak diğer araştırmacılar protein kinaz c tetanın CD117/c-kit boyanmasına göre daha zayıf ve daha az belirgin boyandığına inanmaktadır (26).

2.10. Prognostik Faktörler

GİST'lerde malign veya bening kavramı tedavi hastanın yönetiminde etkili olmadığından pek kullanılmamaktadır. Tüm GİST'ler potansiyel olarak malign olduğundan, rekürrens ve metastaz riski açısından sınıflandırılmaktadır (34,35). Fletcher ve arkadaşları, National Institute Health (NIH) 2002 konsensus toplantısında, tümör çapı ve mitoz sayısını az mitozu olan tümörler çok düşük riskli, 2-5 cm büyüklüğündeki ve 50 BBA da 5'den az mitozu olan tümörler düşük riskli, 5 cm den büyük ve 50 BBA da 6-10 mitozu olan tümörler ile 5-10 cm büyüklüğündeki ve 50 BBA da 5' den az mitozu olan tümörler orta riskli ,10 cm den büyük tüm tümörler ile 50 BBA da 10' dan fazla mitozu olan tüm tümörler yüksek riskli grupta kabul edilmişlerdir. Ayrıca 5-10 cm boyuttaki tümörler de 50 BBA da 5-10 arası mitoz bulunan tümörler de yüksek risk grubunda değerlendirilmişlerdir

Miettinen ve Lasota'nın 1055 mide, 629 ince barsak, 144 duodenum ve 111 kolorektal GİST'i içeren analizlerinde, tümör yerleşim yerinin de prognostik rolü olduğu ve barsak GİST'lerinin aynı boyut ve mitoz sayısındaki mide GİST'lerinden daha kötü seyrettiği ortaya koyulmuştur (37). Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) GİST tanısı ve tedavisi almış uzun dönem klinik sonuçlarının takip edilebildiği, geniş çaplı deneyimlerin yayınlandığı serileri sunmaktadır. AFIP verilerine göre yeniden düzenlenmiş GİST risk sınıflaması; tümör boyutu, mitotik indeksi ve yeri içermektedir.(**Tablo 3**)

Tablo 3. AFIP Risk Sınıflaması

Mitotik Oran	Boyut (cm)	Organlar			
		Mide	Duodenum	Jejunum/İleum	Kolorektal
≤5/50 BBA	≤ 2cm	Yok (%0)	Yok(%0)	Yok(%0)	Yok(%0)
	> 2 cm≤5 cm	Çok az(%19)	Az (%43)	Az (%8,3)	Az (%8,5)
	>5 cm ≤10cm	Orta (%10)	Orta (%24)	Yetersiz Bilgi	Yetersiz Bilgi
	> 10cm		Yüksek(%52)	Yüksek (%34)	Yüksek (%57)
>5/50 BBA	≤ 2cm	Yok	Yüksek	Yetersiz Bilgi	Yüksek (%54)
	>2cm ≤5cm	Orta (%16)	Yüksek(%73)	Yüksek (%50)	Yüksek (%52)
	>5cm ≤ 10 cm	Yüksek(%55)	Yüksek(%85)	Yetersiz Bilgi	Yetersiz Bilgi
	>10cm	Yüksek (%86)	Yüksek(%90)	Yüksek (%86)	Yüksek (%71)

Nüks riskini arttıran önemli iki faktör metastaz varlığı ve tümörün perfore olmasıdır (37). Hücresellüğün az olması, iyi prognozu gösterirken şiddetli nükleer pleomorfizm daha çok agresif tümörlerde görülür (38).

AFIP serilerinden elde edilmiş geniş verilere göre GİST'ler için TNM evreleme sistemi American Joint Committee on cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer(UICC) tarafından oluşturulmuştur ve 2010 yılında yayınlanmıştır (39).

GİST'lerin % 80'inde kit geninde mutasyon mevcuttur. En sık ekzon 11 ve daha az sıklıkla ekzon 9, 13 ve 17 etkilenir. Ekzon 9'daki mutasyonun agresif fenotiple ilişkili olduğu gösterilmiştir (40,41). Ekzon 11 mutasyonu saptanan hastalar imatinib tedavisine daha iyi yanıt vermektedir (42). Ekzon 9 mutasyonu saptanan hastalar 800 mg yüksek doz imatinible tedavi edildiğinde daha iyi hastalıksız sağkalım elde edilmiştir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) c-kit immunohistokimyasal boyanmasını ve eğer negatifse mutasyon analizini GİST şüphesi olan tüm vakalarda önermektedir (37,43). C-kit pozitif GİST'ler için rutin genotip tayini önermemektedir.

2.11. Tedavi

GİST'lerde tedavi hastanın ve tümörün özelliklerine göre farklılık gösterir.

2.11.1. Cerrahi Tedavi

Tüm GİST'lerde cerrahi rezeksiyon öncelikli olarak düşünülmelidir. Birkaç milimetrelik küçük GİST'lerde endoskopik takip düşünülebilir (44). Cerrahi rezeksiyon ilaç tedavisindeki ilerlemelere rağmen, her zaman GİST tedavisinin en önemli seçeneğidir ve total rezeksiyon halen en başarılı olan tedavi yöntemidir. Yaygın metastaz durumunda, lokal ilerleme nedeniyle total eksizyon yapılamayacak olan hastalarda, genel durumu cerrahiye uygun olmayan hastalar ve morbidite ve mortalitesi yüksek cerrahi işlemler gereken durumlarda cerrahi yerine öncelikle ilaç tedavisi düşünülmelidir. Negatif cerrahi sınır sağlanması, tümörün rüptüre olmaması ve rezidü tümör bırakılmadan tam rezeksiyon yapılması cerrahi planlanan hastalarda en önemli dikkat edilmesi gereken hususlardır (46).

Rezeksiyon sırasında ya da öncesinde tümör rüptürü gelişmesi kötü prognoz lehine bir bulgudur. Bu nedenle, cerrahi esnasında kapsül bütünlüğünün bozulmamasına özen göstermek gerekir. İntestinal adenokarsinomun aksine GİST'ler lenf nodlarına nadiren metastaz yaptığından lenfadenektomiye gerek yoktur.

GİST'ler için laparoskopik rezeksiyonlar giderek yaygınlaşmaktadır. Laparoskopi ile açık cerrahidekine benzer, hatta daha iyi uzun dönem sonuçlar bildirilmektedir. Laparoskopik rezeksiyon mide GİST'leri için yaygınlaşmakta ancak diğer organ GİST'leri ile ilgili yeterli çalışma yoktur (37,47).

Yüksek riskli tümörlerde tümör tam olarak çıkarıldığı ve mikroskopik olarak cerrahi sınırlarda tümör görülmediği halde nüks görülebilmektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda ameliyat sonrası adjuvan ilaç tedavisi ile ilgili devam eden dört prospektif geniş çalışma vardır. Yüksek riskli hastalarda küratif cerrahi sonrası 3 yıllık adjuvan imatinib tedavisi önerilmektedir (48).

Nüks sıklıkla peritonda, karaciğerde veya her ikisinde ortaya çıkar. Soliter nükslerden çok yaygın metastazlar daha sık görülür. Periton boşluğundaki izole GİST rekürrenslerinde cerrahi rezeksiyon önerilir. Yaygın peritoneal tutulumu olanlarda omentektomi ile birlikte peritonektomi ve intraperitoneal kemoterapi uygulanabilir. Karaciğer metastazı olan kişilerde mümkün ise rezeksiyon yapılabilir. Ancak genellikle multipl metastaz olduğundan veya peritondaki yaygın tutulumlar nedeniyle cerrahi çoğu zaman uygulanamaz. Bu tümörler vasküler yönden zengin oldukları için, hepatik arter embolizasyonu veya kemoembolizasyon düşünülebilir. Rezeke edilemeyen tümörlerde radyo frekans ablasyon (RFA) kullanılabilir (49).

2.11.2. İmatinib Mesilat Tedavisi

İmatinib GİST'lerde c-kit reseptörü tirozin kinazın özgün inhibitörüdür. Pratik uygulamaya giren ilk moleküler hedefli ilaçtır. İmatinib mesilat oral olarak iyi tolere edilen ve yarılanma ömrü 16 saat olduğu için günde tek doz kullanılabilme avantajı olan bir ilaçtır. Cerrahi olarak çıkartılamayacak durumda olan nüks, metastatik hastalıklar veya hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olmadığı durumlar ile yüksek riskli ameliyat gerektiren olgularda imatinib mesilat ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir. Tedavi öncesinde eğer patolojik tanı yoksa biyopsi şarttır. Tedavinin takibi için yine tedavi öncesi bilgisayarlı tomografi ve/veya pozitron emisyon tomografisi çektirilmelidir.

Günümüzde genellikle önerilen 400 mg/gün ile tedaviye başlamak ve sonrasında tedaviye cevabı gözlemektir. Etkinlik için ilacın en az 3 ay kullanımının devam etmesi gereklidir. Uzun süreli tedaviler sonrasında tedaviye cevap oranları % 66 civarındadır. İlaç tedavisi sonrasında tümör gelişimi durabilir, gerileyebilir veya % 5 olguda tam kür görülebilir (37).

Tümör boyutunun küçülmediği durumlarda ilaç tedavisine uzun süreli devam edilmelidir (37). Tedaviye cevap veren tümörlerde cerrahi tedavi için hasta tekrar değerlendirilmelidir. Ciddi bir morbidite ve mortalite riski olan ameliyatlarda neoadjuvan tedavi uygulanabilir.

İlaç tedavisine cevap veren tümörlerde cerrahi tedavinin ne zaman planlanması gerektiği hala tartışma konusudur. Genellikle ilaç tedavisine direnç iki yıldan sonra ortaya çıktığından cerrahi ilk 2 yıl içerisinde planlanmalıdır. Çoğu araştırmacı ilacın maksimum etki süresi içerisinde olan ancak tümörün ilerleme göstermediği dönem olan 6-12 ayda ameliyat yapılması gerektiğini düşünmektedir. Tümörün hızla progresyon göstermeye başladığı hastalarda cerrahi çok nadiren başarılı olmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda cerrahi sonrası ilaç tedavisine devam edilmelidir.

İmatinib preoperatif ameliyat gününe kadar verilebilir ve postoperatif oral başlanınca tekrar alınabilir. Yeni çıkan diğer bir ilaç sunitinib ise preoperatif 5-7 gün önceden kesilmeli ve postoperatif 2 hafta sonra başlanmalıdır (37,50). Altı aylık tedavi sonrası ilerleme gösteren tümörlerde ilaca karşı direnç olduğu düşünülür. Ekson 11 mutasyonu gösterenler ilaç tedavisine iyi cevap verirler. Ekzon 9 mutasyonu olanlar ve diğerleri ise ilaç tedavisine daha az cevap verirler. Hiçbir eksonda mutasyon olmayanlar ise wild tip olarak adlandırılır ve ilaç tedavisine en az cevap veren gruptur.

İlk tedavi şemasına dirençli olgularda ilaç dozu 800 mg'a çıkarılmalıdır. Ekzon 9 mutasyonlu olgular günde 800 mg'a daha iyi cevap verirler. Ekzon mutasyonuna bakmaksızın direkt olarak 800 mg ile başlanan olgularda yan etkiler nedeniyle doz azaltma ihtiyacı daha fazladır. Bu nedenle günümüzde öncelikle ilacın 400 mg olarak başlanması takip sonuçlarına göre dozun arttırılması tercih edilmektedir (37).

Yüksek doz (800 mg/gün) imatinib'e cevap vermeyen hastalarda sunitinib'e geçmek gereklidir. Sunitinib maleat, imatinib gibi tümörü tamamen ortadan kaldırmaya dahi yaşam süresinde uzamaya neden olmaktadır.

Sunitinib ilerlemiş GİST'lerde ikinci sıra ilaç olarak pediatrik hastalarda ilk sıra ilaç olarak ve kombine kullanımlarda tercih edilmektedir. Bugüne kadar bu iki ilaç dışında başka ilaçların da GİST'te etkinliği gösterilmiştir.

Regorafenib 3. basamakta standart olarak kabul edilmektedir. İlaç tedavisine cevap olmayan olgularda dahi daha hızlı progresyona neden olacağından ilaçlar tamamen kesilmemelidir. İlaç tedavisinden fayda görmeyen hastalarda cerrahi de düşünülmemelidir ve yaşam süresi ortalama 6 ay kadar olmaktadır (37).

2.11.2.1. İmatinib'in Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

En sık yan etkiler; vücutta sıvı tutulumu, ishal, dispepsi, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmalardır. İlaç yemekler ile birlikte alındığında absorpsiyonu değişmez ve gastrointestinal yan etkiler azalır. Diarenin tedavisinde loperamid tercih edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testi bozuklukları % 5 olguda ortaya çıkar ve steroid kullanılarak tedaviye devam edilebilir. Çok büyük tümörü olanlarda genellikle ilk 2 ayda tedavi esnasında tümörde kanama görülebilir. Vücutta sıvı tutulumu nedeniyle ödem, plevral efüzyon ve asit olabilir. Ayrıca kreatinin düzeyleri yükselebilir. Tuz alımının kısıtlanması ve intravasküler sıvıyı çok azaltmadan furosemid kullanımı önerilir (37).

2.11.3. Kemoradyoterapi

GİST'lerin konvansiyonel kemoterapi ajanlarına cevabı çok düşük olduğundan artık ilaç tedavisinde ilk sırada kullanılmamaktadır. Tümör radyorezistan olduğu için ve çevre organ hasarına neden olacağından radyoterapi de nadiren kullanılmaktadır. Büyük kitle yapmış karaciğer metastazlarındaki ve pelvise fiks tümörün neden olduğu ağrıyı azaltmak için radyoterapi kullanılabilir.

2.12. Radyolojik Takip

Tedavi sonrası takipler 3-6 ay aralıklarla oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile yapılmalıdır. Takipte yeni ortaya çıkan kitleler ve ilaç tedavisine cevap izlenir. Ameliyat sonrasında veya ilaç tedavisi başlamadan önce karşılaştırma yapabilmek için temel filmler çekilmelidir. Nüks veya progresyon geliştiğinde kitle boyutlarında büyüme olmadan kitle içinde ayrı bir lezyon ortaya çıkabilir. Tedavinin erken dönemlerinde kitlede küçülme olmayabilir, hatta miksoid dejenerasyon ve tümör içi hemorajiler nedeniyle tümör hacmi büyüyebilir. Bu nedenlerle takipte sadece tümör boyutu değerlendirilmemelidir. Tümörün bilgisayarlı tomografideki dansitesindeki değişiklikler de önemlidir.

Anatomik değerlendirmede tomografi etkin olmakla birlikte fonksiyonel değerlendirmede ise PET daha başarılıdır. PET Batın Tomografide(BT) görülmeyen tümörleri ortaya koyabilir. PET incelemede BT'ye oranla tedaviye cevabı değerlendirmede daha hızlı bilgi sahibi olunmasını sağlar ,ayrıca nekrotik doku ve tümör dokusu daha iyi saptanır (37).

3. AMAÇ

Çalışmamızın amacı 2007-2014 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde cerrahi tedavi uygulanan GİST olgularını klinik özellikleri, histopatolojik bulguları ve prognostik kriterleri yönünden incelemektir.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1 Ocak 2007 ile 31 Mayıs 2014 tarihleri arasında Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde GIST nedeniyle opere edilen hastalar dahil edilmişlerdir. Hasta verileri retrospektif dosya tarama yöntemi ile derlenmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen parametreler şu şekilde sınıflandırılabilir;

a) Cerrahi Öncesi Veriler; Demografi (yaş cinsiyet), başvuru şikayetleri, ASA skorları, tanı yöntemleri, tümör lokalizasyonları, cerrahi öncesi imatinib kullanımı

b) Cerrahi Veriler; Cerrahi tedavi yöntemleri, postoperatif komplikasyonlar.

c) Patolojik Veriler; Tümör boyutu, mitotik aktivite, immünohistokimyasal belirteçler, prognostik risk sınıflandırması.

d) Takip Verileri; Takip süreleri, cerrahi sonrası imatinib kullanımı, nüks durumu, sağkalım verileri.

Çalışmamızda tümör boyutları cm olarak verilmiş olup, mitotik aktivite 50 büyük büyütmedeki mitoz sayısına göre belirlenmiştir. Hastanemiz patoloji laboratuvarında GIST tanısında kullanılan immünohistokimyasal belirteçler Ki67, CD117, CD34 ve S100'dür.

Çalışmamızda prognostik indeks olarak Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün konsensüs toplantısında (NIH) kabul edilen ve 2002 yılında Fletcher ve arkadaşları tarafından yayınlanan indeks kullanılmıştır. Bu indekste GIST'ler boyut ve mitotik orana göre nüks veya metastaz olasılığı açısından risk gruplarına ayrılmışlardır.

Tablo : NIH 2002 Risk Sınıflandırılması

Risk	Tümör Çapı	Mitotik Oran
Çok az	<2 cm	<5/50 BBA
Az	2-5 cm	<5/50 BBA
Orta	<5 cm 5-10 cm	6-10/50 BBA <5/50 BBA
Yüksek	5-10 cm >10 cm Herhangi bir boyut	5-10/50 BBA Herhangi bir mitotik oran >10/50 BBA

Dışlanma Kriterleri: Çalışmamızda takip verilerine tam olarak ulaşamayan hastalar dışlanmışlardır. Ayrıca GIST dışında eşlik eden ikinci primer kanseri bulunan hastalar sağkalım analizlerine alınmamışlardır.

İstatistiksel Değerlendirme: Verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 20.0 for windows kullanılarak yapıldı. Nicel verilerin ortalaması, ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Nitel veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Çalışmamızda niceliksel veriler Student's t ve one way anova testleriyle, niteliksel veriler ise ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Sağkalım analizleri ise Kaplan-Meier yöntemiyle gerçekleştirildi.



5. BULGULAR

Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2007 - Mayıs 2014 tarihleri arasında opere edilerek histopatolojik incelemede GİST tanısı alan toplam 60 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların 27'si (%45) kadın ve 33'ü (%55) erkekti (Şekil 1). Yaş ortalaması 57.7 ± 12.4 (aralık 29-81) idi. Takip süresi ortalama 32 ± 24 ay (aralık 0-86 ay) idi.

Hastaların ilk başvuru şikayetleri 18'inde (%28.5) karın ağrısı, 12'sinde (%20) GİS kanama, 9'unda (%15,1) bulantı kusma, 7'sinde (%11.7) ele gelen kitle, 4'ünde (%17) anemi, 2'sinde (%3.3) perforasyon semptomları, 1'inde (%1.7) mekanik bağırsak obstrüksiyonu (AMİO) semptomları şeklindeydi. 7(%11.7) hastada ise lezyonlar tarama tetkikleri sonucu ortaya çıktı (Tablo 4).

Tablo 4. Başvuru Şikayetleri

Başvuru Şikayeti	Hasta Sayısı (=n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	18	28.5
GİS kanama	12	20
Bulantı- kusma	9	15.1
Ele gelen kitle	7	11.7
Tetkik		
Anemi	4	17
Rutin	7	11.7
Ameliyat bulgusu (Perforasyon-AMİO)	3	5

Çalışmamızda hastaların kinik tanı yöntemleri sırasıyla: 28 (%46.7) hastada bilgisayarlı tomografi , 16 (%26.7) hastada üst GİS endoskopi , 9 (%15) hastada peroperatif bulgular , 4 (%6.7) hastada ultrasonografi , 3 (%5) hastada ise kolonoskopiydi.(Tablo 5)

Tablo 5: Tanı yöntemi

Tanı yöntemi	Sayı	Yüzde %
Batın tomografi	28	46.7
Üst gis endoskopi	16	26.7
Peroperatif bulgu	9	15
Ultrason	4	6.7
Kolonoskopi	3	5

American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru ortalama 2,5 idi. Tümör yeri, hastaların 19'unda (%31.7) ince bağırsak, 28' inde mide(%46.7)[18'inde (%30) mide büyük kurvatur, 7'sinde (%11.7) mide küçük kurvatur, 3'ünde (%5) mide antrum], 4'ünde (%6.7) kolon, 3'ünde (%5) duodenum ve 2'sinde (%3.3) rektum idi. 4 hasta da ise birden fazla lokalizasyonda senkron tümörler saptandı(%6.7)[2'si (%3.3) ince bağırsak ve kolon, 1'i (1.7) duodenum ve kolon, 1'i (%1.7) mide ve ince bağırsak tutulumlu].(**Tablo 6**)

Tablo 6. Tümör yerleşim yerleri

Tümör yeri		Hasta sayısı (=n)	Yüzde (%)
İnce bağırsak		19	31.7
Mide		28	46.7
Kolon		4	6.7
Duodenum		3	5
Rektum		2	3.3
Senkron	İnce bağırsak + kolon	2	3.3
	Duodenum + kolon	1	1.7
	Mide + ince bağırsak	1	1.7

Yedi hastada GIST dışı senkron kanserler saptandı. Bu GIST dışı senkron kanserlerin lokalizasyonları 5 hastada mide(%8.3), 1 hastada kolon(%1.6) ve 1 hastada pankreas(%1.6) idi. Tümör tipleri ise, 3'ünde mide taşlı yüzük hücreli tümör, 1'inde mide nöroendokrin tümör, 1'inde mide adenokarsinom, 1'inde kolon adenokarsinom ve 1'inde pankreas nöroendokrin tümör şeklindeydi.(**Tablo 7**)

Tablo 7. Senkron Tümör yerleşim yerleri

Lokalizasyon	Histoloji	Sayı
Mide	Taşlı yüzük hücreli kanser	3
	Adeno kanser	1
	Nöroendokrin tümör	1
Kolon	Adenokanser	1
Pankreas	Nöroendokrin tümör	1

Hastaların 16'sına (%26.7) segmenter incebarsak rezeksiyonu, 14'üne (%23.3) mide wedge rezeksiyon, 8'ine (%13.3) subtotal gastrektomi, 5 'ine (%8.3) total gastrektomi, 4'üne (%6.7) segmenter kolon rezeksiyonu, 3'üne (%5) Whipple prosedürü, 3'üne (%5) kitle eksizyonu, 2'sine (%3.3) segmenter ince barsak rezeksiyonu ek olarak segmenter kolon rezeksiyonu, 2'sine (%3.3) low anterior rezeksiyon, 1'ine (%1.7) segmenter duodenum rezeksiyonu ek olarak segmenter kolon rezeksiyonu uygulandı. Peroperatif irrezektabl olarak kabul edilen 2 hastaya ise insizyonel biopsi yapıldı. Ameliyat süresi ortalama 168±81 dakika idi. Yatış süresi ortalama 8.8±5.9 gündü.

Çıkarılabilen tümörlerin histopatolojik incelemelerinde tümör sayısı ortalama 1.3±1.2 (1-10 arası) ve tümör boyutu ortalama 8±6.5 cm idi. Sırasıyla midede yerleşmiş tümörlerin ortalama boyutu 5.8±3.6 cm, ince bağırsakta yerleşmiş tümörlerin ortalama boyutu 8.7±4.6 cm, kolon-rektumda yerleşmiş tümörlerin ortalama boyutu 16.1±10 cm ve duodenumda yerleşmiş tümörlerin ortalama boyutu ise 14.7±4.7 cm idi. Cerrahi sınır 14 hastada pozitif idi. Bu hastaların 2' sinde (%14.3) nüks, 6'sında da (%42.8) metastaz saptandı Cerrahi sınır negatif olan hastalarda en yakın cerrahi sınır uzaklığı ortalaması 12±14.8 cm idi.

Tümör piyeslerindeki mitoz indeksi ortalama $9 \pm 13/50$ BBA idi. Hastaların 58'inde (%96.7) CD117 ile , 52'sinde (%86.7) CD34 ile, 8'inde (%13.3) S100 ile boyanma görüldü. Ki67 skoru ortalama 8.9 saptandı.(Tablo 8) (Tablo 9)

Tablo 8. Lokalizasyona göre immünohistokimyasal boya pozitifliği

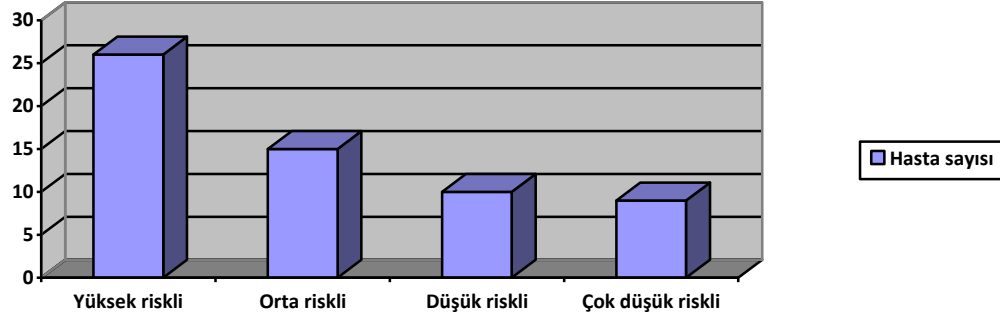
TM Marker	Lokalizasyon				
	Mide	İnce bağırsak	Kolon	Duodenum	Rektum
CD117	27(%96.5)	3(%75)	19(%100)	3(%100)	2(%100)
CD34	27(%96.5)	3(%75)	14(%73.7)	3(%100)	2(%100)
S100	3(%10.7)	0(%0)	4(%21)	0(%0)	0(%0)

Tablo 9. Ki 67 değerleri

Değişken	Lokalizasyon				
	Mide	İncebağırsak	Kolon	Duodenum	Rektum
Ki67 ortalama değeri	5.4 ± 7.1	12.5 ± 19.1	13.3 ± 15.8	8.3 ± 6.1	3 ± 1.4

Hastalar Fletcher risk skorlamasına göre kategorize edildi. Hastaların 26'sı (%43.3) yüksek riskli, 15'i (%25) orta riskli, 10'u (%16.7) düşük riskli ve 9 'u (%15) çok düşük riskli olarak saptandı (**Şekil 1**).

Şekil 1. Fletcher skorlamasına göre hasta sayısı



Hastaların 8'inde(%13.3) postoperatif cerrahi komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar; 3 hastada (%5) kanama, 2 hastada (%3.3) safra fistülü, 1 hastada (%1.6) anastomoz kaçağı ve 2'sinde (%3.3) yara yeri enfeksiyonu şeklindeydi. Postoperatif kanama gelişen ve erken reoperayon yapılan 3 hastanın 2'si kaybedildi. İnce bağırsak perforasyonu ile başvurmuş ve postoperatif anastomoz kaçağı gelişen bir hastada postoperatif 30. gün kaybedildi. Komplikasyon gelişen hastaların özellikleri tabloda verilmiştir. (**Tablo 10**)

Görüntüleme yöntemleriyle inoperabl kabul edilen iki hastaya preoperatif imatinib tedavisi verildi. Bu hastaların birinde 12 ay diğerinde 36 ay imatinib tedavisi devam edildi. Bu iki hastada da tümör rezeksiyonu gerçekleştirilebildi. Ameliyat sonrası 24 hastaya imatinib verildi (ortalama imatinib kullanım süresi 22 ay (aralık 2 -38 ay)).

Tablo 10. Komplikasyon gelişen hastaların özellikleri

Komplikasyon	Lokalizasyon	ASA	Tedavi	Reoperasyon	Sonuç
Kanama(n:3)	Rektum	1	Low anterior rezeksiyon	Kanama kontrolü	Post op 27. Gün Exitus
	İnce bağırsak	2	İnce bağırsak segmenter rezeksiyon	Yok	Post op 10. Gün taburcu Sağ
	Mide + İnce bağırsak	3	Kitle eksizyonu	Kanama kontrolü	Post op ybü 1. Gün Exitus
Safr fistülü (n:2)	Duodenum	1	Whipple operasyonu	Yok	Post op 15. Gün taburcu Sağ
	Duodenum	3	Whipple prosedürü	Yok	Post op 12. Gün taburcu Post op 28. Ay Exitus
Anastomoz kaçağı(n:1)	İnce bağırsak	3	İnce bağırsak segmenter rezeksiyon	Post op 3. Gün reoperasyon (çifte namlusu ileostomi)	Post op 28. Gün Exitus
Yara yeri enfeksiyonu (n:2)	Mide	3	Subtotal gastrektomi	Yok	Post op 10. Gün taburcu Post op 55. Ay Exitus
	Mide	3	Wedge rezeksiyon	Yok	Post op 7. Gün taburcu Sağ

Takip süresinde 7(%11.6) hastada nüks saptandı. Nüks saptanan hastaların ortalama takip süresi 38 ay idi. Bu hastalardan yalnızca biri reopere edildi. Diğer hastalar imatinib tedavisi aldı. Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastada ikinci operasyonundan yaklaşık 3 yıl sonra tekrar nüks gelişti. Nüks saptanan hastaların özellikleri tabloda verilmiştir.(**Tablo 11**)

Tablo 11. Nüks gelişen hastaların özellikleri

Lokalizasyon	ASA	Yapılan operasyon	Tümör boyutu	Risk skoru	Cerrahi sınır	Glivec post op tedavi
İnce bağırsak	2	Segmenter incebağırsak rezeksiyonu (reoperasyon +)	10 cm	Yüksek	Pozitif	28 ay
İnce bağırsak	2	Segmenter incebağırsak rezeksiyonu	15 cm	Yüksek	Pozitif	30 ay
Mide küçük kurvatur	3	Total gastrektomi	22 cm	Yüksek	12 cm	36 ay
Mide büyük kurvatur	4	Subtotal gastrektomi	2 cm	Çok düşük	20 cm	Yok
Mide antrum	4	Subtotal gastrektomi	6 cm	Çok düşük	40 cm	Yok
Duodenum	3	Whipple prosedürü	9 cm	İntermedier	95 cm	Yok
Kolon	2	Segmenter kolon rezeksiyonu	23 cm	Yüksek	Pozitif	36 ay

Takip süresinde 16 hastada metastaz gelişti. Metastaz; 10 hastada karaciğerde, 3 hastada karın içinde, 1 hastada overde, 1 hastada mediastende ve 1 hastada ise karaciğer ve kemikte idi. Karaciğer metastazı olan hastalardan 2'sinde senkron mide tümörü mevcut idi. Metastazın primeri ayırt edilemedi. Metastaz gelişen hastaların özellikleri tabloda sunulmuştur.(**Tablo12**)

Tablo 12. Metastaz gelişen hastaların özellikleri

		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Tümör boyutu	<2	0	0
	2-5	3	21.4
	5-10	2	14.3
	>10	7	50
	Biyopsi (tümör boyutu değerlendirilmemiş)	2	14.3
CD 117 (+)		13	92.8
CD 34 (+)		13	92.8
S100 (+)		3	21.4
Mitoz indeksi	<5	3	21.4
	5-10	2	14.3
	>10	9	64.3
İmatinib tedavisi		12	85.7
Lokalizasyon	Mide	4	28.5
	İnce bağırsak	4	28.5
	Kolon	3	21.4
	Duodenum	1	7.2
	Rektum	1	7.2
	İncebağırsak +kolon	1	7.2
Risk skoru	Çok Düşük	2	14.3
	Düşük	0	0
	İntermedier	1	7.2
	Yüksek	11	78.5
Cerrahi sınır	Pozitif	8	57.2
	Negatif	6	42.8

Risk skoruna göre nüks ve metastaz verileri:

Risk skorlarına göre metastaz ve nüks verileri tabloda verilmiştir. Risk düzeyi arttıkça metastaz ve nüks oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir.(Tablo 13) (Tablo 14)

Tablo 13: Risk skorlarına göre metastaz gelişiminin dağılımı

		Metastaz Durumu		Toplam	P değeri
		,00	1,00		
Risk Skoru	Çok Düşük	2	1	3	0.017
	Düşük	9	0	9	
	Orta	13	1	14	
	Yüksek	14	11	25	
Toplam		38	13	51	

Tablo 14: Risk skoruna göre nüks gelişiminin değerlendirilmesi

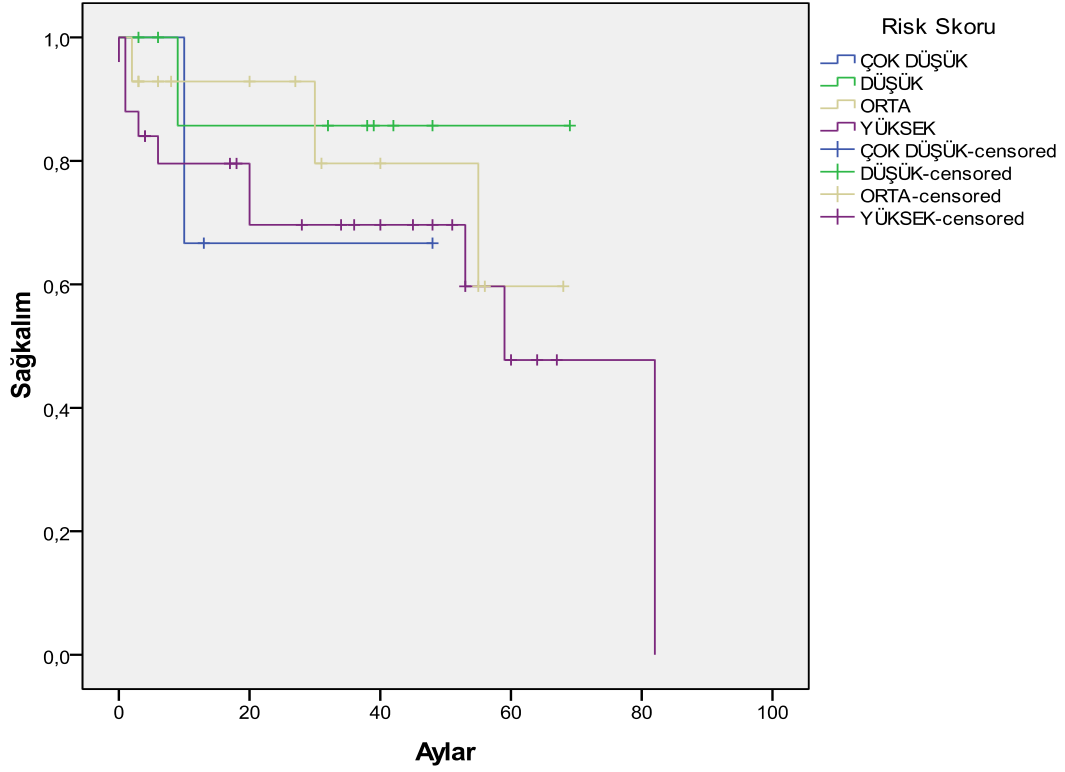
		Nüks Durumu		Toplam	P değeri
		Yok	Var		
Risk Skoru	Çok Düşük	2	1	3	0,05
	Düşük	9	0	9	
	Orta	14	0	14	
	Yüksek	20	5	25	
Toplam		45	6	51	

Sağkalım Verileri

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 32.3 ± 23.8 ay idi. Ortalama beklenen sağkalım süresi tüm hastalar için ortalama 58,5 ay idi (**Tablo 15**). 5 yıllık beklenen sağkalım oranı ise %53,1 idi (**Şekil 2**).

Tablo 15: Ortalama Beklenen Sağkalım

Ortalama			
Beklenen	Std. Error	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
58,536	5,232	48,281	68,792

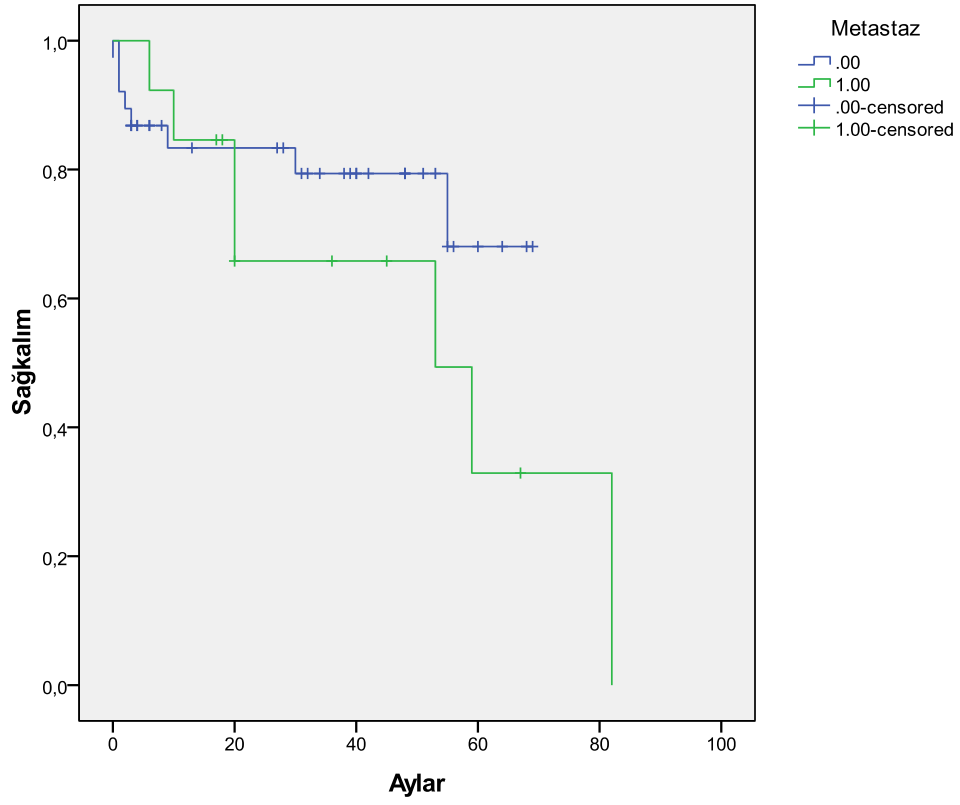


Şekil 2: Yıllık Beklenen Sağkalım

Çalışmamızda hastaların risk sınıflandırmasına göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla çok düşük riskli hastalar için %66.7, düşük riskli hastalar için %85.7, orta riskli hastalar için %59.7 ve yüksek riskli hastalar için %47.7 şeklindeydi (Şekil 3).

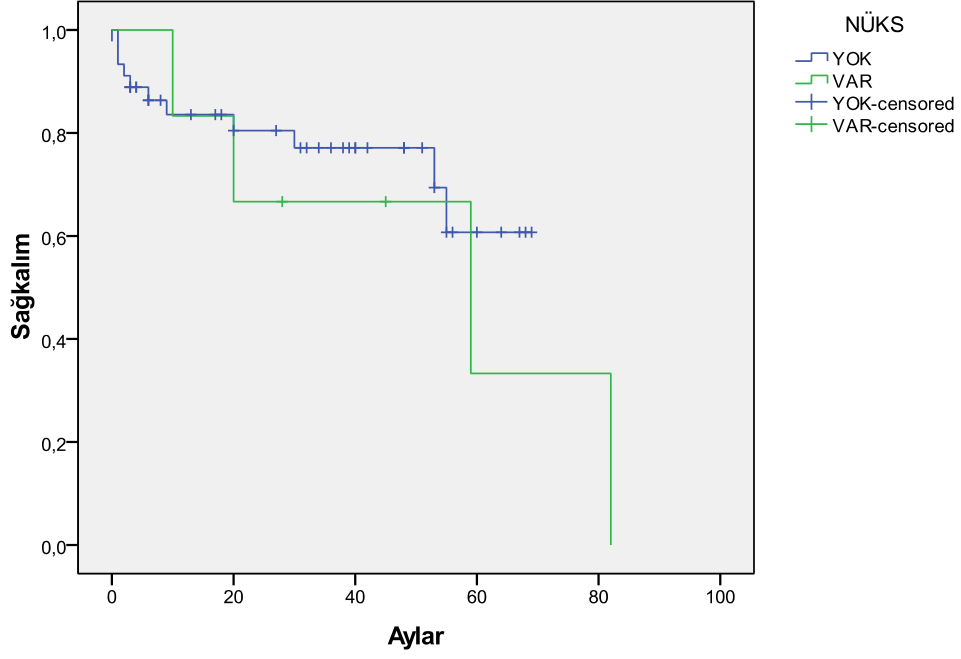
Şekil 3 :Risk Sınıflamasına Göre Sağkalım

Çalışmamızda uzak metastaz gelişen hastalarda 5 yıllık beklenen sürvi %32,9 iken metastaz gelişmeyen hastalarda %68,1 idi. (Şekil 4)



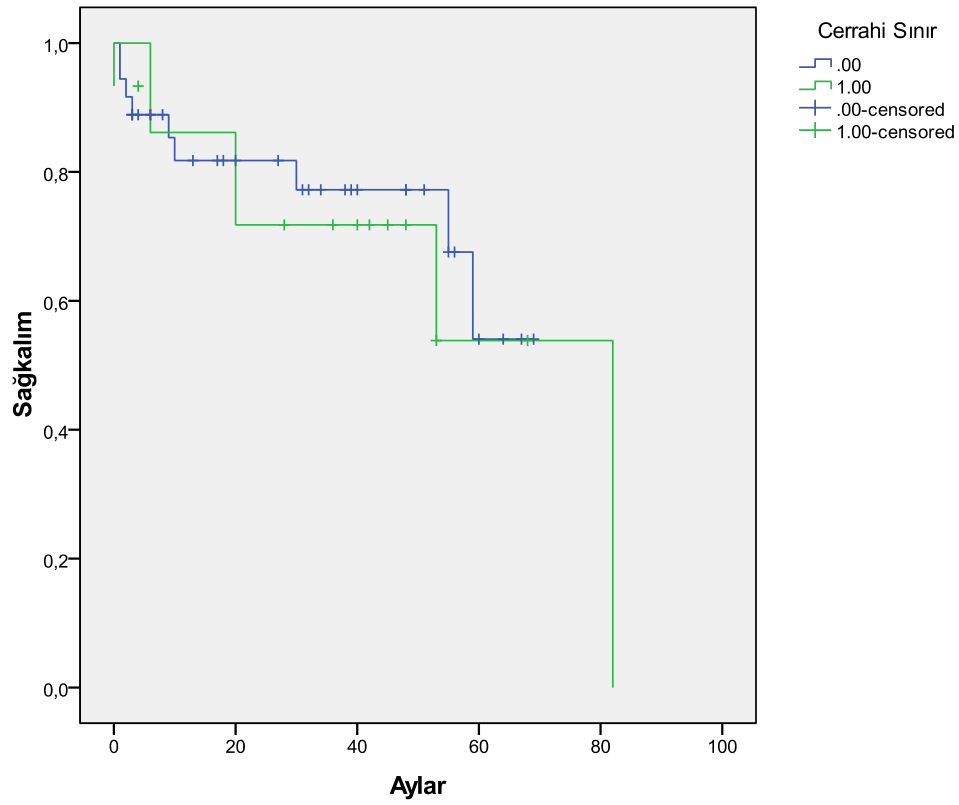
Şekil 4: Uzak Metastaz Gelişen Hastalarda Sağkalım

Çalışmamızda nüks gelişen hastalarda beklenen 5 yıllık sağkalım oranı %33,3 iken nüks gelişmeyen hastalarda %60,7 idi.(**Şekil 5**)



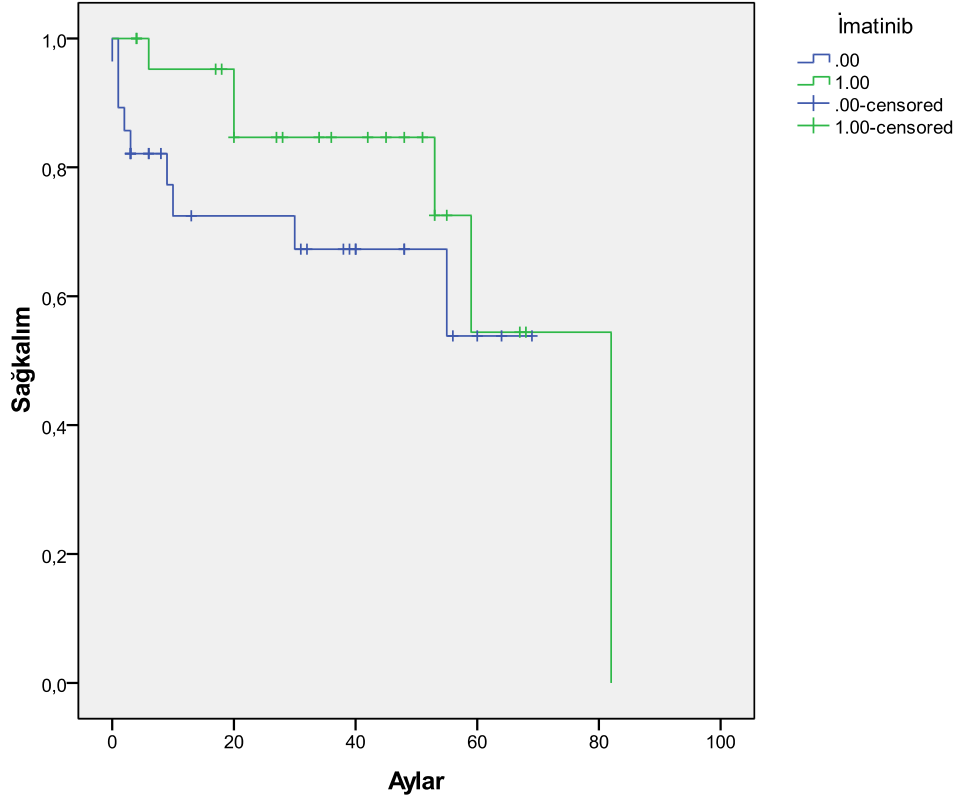
Şekil 5: Nüks Gelişen Hastalarda Sağkalım

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitif olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %53.8 iken ,negatif olan hastalarda %54.1 idi.(Şekil 6)



Şekil 6: Cerrahi Sınır Pozitif Hastalarda Sağkalım

Çalışmamızda imatinib kullanan hastalarda beklenen sağkalım %54.4 iken, kullanılmayan hastalarda %53.8 idi.(Şekil 7)



Şekil 7: İmatinib Kullanan Hastalarda Sağkalım

6. TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümörler(GİST) gastrointestinal trakt boyunca en sık görülen mezenkimal tümörlerdir. GİST 'lerin KIT veya PDGFR α mutasyonları sonucu geliştiğinin tespit edilmesini takiben bu tümörler tirozin kinaz inhibitör tedavilerinin hedefi haline gelen ilk solid tümörler olmuşlardır. Son dönemde GİST patogeneğinde başka bir takım mekanizmalar da keşfedilmiştir. Bunlar süksinat dehidrogenaz kompleksinde eksiklik , NF-1 geninde değişiklikler ve BRAF onkogeninde mutasyonlar aktivasyonlar şeklinde sıralanabilirler. (51)

Klinikte GİST vakaları oldukça geniş bir yelpazede yer alır. GİST 'ler distal özafagustan anüse değin gastrointestinal sistemin hemen her segmentinde ortaya çıkabilirler , onkolojik açıdan da küçük zararsız tümörlerden hayatı tehdit eden metastatik sarkomlara kadar farklı şekillerde görülebilirler. GİST tanımı yerleşmeden önce gastrointestinal sistem düz kaslarından köken alan tümörler benign karakterde ise leiomyoma, malign karakterde ise leiomyomasarkoma ve epiteloid histoloji ön planda ise leiomyoblastoma olarak isimlendirilirlerdi. Ayrıca bugün GİST olarak sınıflandırılan gastrointestinal otonomik sinir sistemi tümörleri de ayrı bir sınıfta incelenirdi.

1960 'ların sonlarında Welsh ve Meyer tarafından gerçekleştirilen elektron mikroskopi çalışmaları gastrointestinal düz kas tümörlerinin tipik düz kas tümörlerinden ultrastiktürel olarak farklı olduklarını göstermiştir(52). Bunun yanında 1980'lerin başında Evans ve arkadaşları bu tümörlerin düz kas antijenlerinden özellikle de desminden yoksun olduklarını göstermişlerdir(53). Bu tümörlerin Schwann hücre özelliklerinden de yoksun olduğunun anlaşılması ile literatürde ki ismlendirilmeleri yavaş yavaş değişmiştir. 1998 de KIT gen ekspresyonunun ve bu gende ortaya çıkan mutasyonların GİST gelişiminde ki fonksiyonlarının Hirota ve arkadaşları tarafından keşfedilmesi, GİST'lerin bugünkü modern konseptinin temellerini oluşturmuştur(54).

Ülkemizde GİST'lerin insidansı ile ilgili mevcut herhangi bir veri bulunmamaktadır. Avrupa kaynaklı popülasyon temelli çalışmalarda GİST insidansının yıllık 14-20 milyonda bir olduğu gösterilmiştir(11,14). Ancak oldukça düşük olan bu rakamlar subklinik vakaları kapsamamaktadır. ABD kaynaklı bir çalışmada başka sebeplerle opere edilen hastaların gastrointestinal rezeksiyon piyesleri incelenmiş ve bunların yaklaşık %10'unda GİST tespit edilmiştir.(55) Ayrıca Almanya kökenli bir otopsi çalışmasında ise vakaların %25'inde küçük boyutlu gastrik GİST 'ler tespit edilmiştir (16).

GİST 'ler tipik olarak yaşlı bireylerde ortaya çıkmaktadır. Major serilerde ortalama yaş genellikle 60-65 arasında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 57 ,ortalama yaş ise yaklaşık 58 olarak bulunmuştur. 40 yaşın altında GİST ler göreceli olarak ender görülmektedir ve vakaların yalnızca %1 'i 21 yaş altında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da yalnızca 4 (%7.5) hasta 40 yaşın altında bulunmuştur. Hastaların tamamı 30 yaşın üzerindedir(51). Bazı serilerde GİST 'lerde hafif erkek baskınlığı bildirilmektedir. Bizim serimizde de hastaların %55'i erkektir.

Litaretürde bildirilen GİST 'lerin yarısından fazlası midede , %30 kadarı jejunum veya ileumda, %5 kadarı duodenumda , %5 kadarı rektumda ve %1'in biraz altında özafagusta görülmektedir (51). Miettinen ve arkadaşlarının Amerikan Askeri Patoloji Enstitüsü kayıtlarını baz alarak yaptıkları reviewde hastaların yaklaşık %10'unda batında primeri net olarak ayırt edilemeyen büyük tümörlere rastlanıldığı bildirilmiştir. Gastrointestinal trakt dışında pankreas, karaciğer gibi parankimal organlarda ortaya çıkan GİST 'lerin menşei tartışmalıdır. Bir gurup otör bunların metastaz ya da gastrointestinal traktan yayılım olduğunu idda etmektedirler. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık %47'sinde tümör mide , %32'sinde incebağırsak , %7'sinde kolon ,%5'inde duodenum ,%3'ünde rektum kaynaklı idi. Hastaların yaklaşık %7'sinde ise birden fazla lokalizasyonda senkron tümörler mevcuttu. Bu oranlar genel olarak litaretür ile uyumludur.

GİST 'lerin litaretürde bildirilen en sık klinik semptomları kanama ve ülser benzeri ağrıdır. Bu hastalarda kanama; kronik anemiye yol açan gizli kanamadan hayatı tehdit edebilecek akut hematemezlere kadar değişen yelpazede ortaya çıkabilir. Bunun dışında daha ender olmakla beraber intestinal obstrüksiyon ve tümör rüptürü gibi acil durumlar da ortaya çıkabilir. Litaretürde hastaların yaklaşık üçte biri başka sebeplerle gerçekleştirilen görüntüleme veya cerrahi işlemler sırasında insidental olarak ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda en sık başvuru semptomu hastaların %29'unda olmak üzere karın ağrısı idi . Akut GİS kanamayla başvuran hasta oranı %20, kronik anemiye yol açan kanama ile başvuru oranı ise yaklaşık %7 idi. Hastaların yaklaşık %12'sinde ise palpasyonla ele gelen kitle vardı. Mekanik barsak obtrüksiyonu ve perforasyon ise hastalarımızın %5'inde başvuru sebebi idi. İnsidental olarak saptanan hastalarımızın oranı ise yaklaşık %12 idi . Bu bulgularda dikkat çeken iki nokta: litaretüre oranla insidental olarak tespit edilen hastalarımızın oranının düşük olması ve ileri hastalığın bir göstergesi olan ele gelen kitle oranının yüksek olmasıdır.

Günümüz literatüründe bildirilen GİST ‘lerin çoğunluğu lokalize 5 cm ‘den küçük tümörlerdir. Genel olarak ince bağırsak GİST‘ lerinin daha büyük olarak tespit edildiği ve mide GİST‘ lerine oranla daha yüksek oranda metastaz yaptığı bildirilmektedir. GİST ‘lerin tipik metastaz yerleri peritoneal boşluk ve karaciğerdir. Ender olmakla beraber kemik metastazları da bildirilmektedir. Diğer sarkomların aksine GİST’lerin akciğer metastazları yok denecek kadar azdır . Tüm vücuda yaygın metastazları olan GİST’lerin bile akciğer metastazları bile ender bildirilmektedir (30,41,56-61). GİST ‘lerin metastazları genellikle bir-iki yıl içinde ortaya çıksa da çok uzun yıllar sonra bildirilen metastaz vakaları da vardır. Literatürde 42 yıl sonra karaciğer metastazı bildirilen olgu mevcuttur. Bu durum hastaların uzun süre takip edilmesi gerektiğine işaret etmektedir (51). Bizim çalışmamızda ortalama tümör boyutu yaklaşık 8 cm olup, mide GİST’ leri ortalama 5.8 cm , ince bağırsak GİST’ leri ise ortalama 8,7 cm idi. Çalışmamızda en büyük tümörler ise ortalama 16.1 cm ile kolon-rektum yerleşimli tümörlerdi. Çalışmamızda 32 aylık ortalama takip süresince toplam 14 hastada metastaz tespit edilmiştir. Bu 14 metastazın 8’i karaciğere, 3’ü peritoneal boşluğa, ve 1 ‘er tane de mediasten ve overe idi. 1 hastada ise hem kemik hem karaciğer metastazları mevcuttu. Metastaz oranları mide yerleşimli GİST ‘ler için %14.3, ince bağırsak yerleşimli GİST’ ler için %21, kolon –rektum yerleşimli GİST’ler için %66 ve duodenum yerleşimli GİST’ler için ise %33 idi. Ortalama metastaz süresi 34 aydı.

Çalışmamızda 32 aylık ortalama takip süresince nüks gelişme oranı %11.6 idi. Mide GİST' leri için bu oran %10.8, ince bağırsak GİST' leri için %10.5, kolon-rektum GİST' leri için %16.7, duodenum GİST 'leri için ise %33.3 olarak bulundu. American Collage of Surgeons Oncology Groups 'un gerçekleştirdiği 645 hastalık faz 3 nitelikli Z9001 çalışmasında 3 cm den büyük tümörü olan hastaların bir gurubuna imatinib ,bir gurubuna ise plasebo verilmesini takiben ortanca 19.7 ayın sonunda; imatinib alan gurupta 1 yıllık nüks %2 olarak gerçekleşirken, plasebo alan gurupta bu oran %17 olarak gerçekleşmiştir. Bu çalışma adjuvan imatinib tedavisinin orta ve yüksek risk hasta gurubunda nüks olasılığı azalttığını göstermiştir (62,63). Yine aynı ekip tarafından gerçekleştirilen 106 hastanın değerlendirildiği Faz 2 nitelikli US Intergroup ACOSOG Z9000 çalışmasında ise yüksek riskli hastalara (tümörü 10 cm 'den büyük hastalar,tümör rüptürü gelişmiş hastalar ve peritoneal metastaz tespit edilen hastalar) bir yıl süreyle imatinib tedavisi (400 mg/gün) uygulanması planlanmış olup hastaların %82 ' sinde tedavi tamamlanabilmiştir. Bu çalışmada ortanca 4 yıl takip sonunda bir yıllık nüks %6 , iki yıllık nüks %27 , üç yıllık nüks ise %39 olarak bulunmuştur(64). Bu kapsamlı çalışmalarla bizim çalışmamızın verileri tam olarak kıyaslanamaz. Zira bizim çalışmamızda hasta grubu risk olarak geniş bir yelpazede yer almaktadır ancak genel olarak nüks oranlarımız literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir denilebilir.

GİST'lerin prognostik parametreleri uzun dönem takipleri içeren geniş serilerin analizleri sonucu ortaya konulmaya çalışılmıştır.(26,33,51) Bu parametreler tümör boyutu, mitotik oran, tümör lokalizasyonu, kinaz mutasyon durumu ve tümör rüptürü olarak sıralanabilir. Ancak tüm bu parametrelerden evrensel olarak kabul edilen iki parametre mevcuttur. Bunlar : tümör boyutu ve 50 BBA (yaklaşık 5mm² 'e denk gelmektedir) mitotik orandır. Günümüzde yukarıda bahsi geçen parametreleri kapsayan bir takım prognostik indeksler mevcuttur.bunlardan en sık kullanılanı bizim de çalışmamızda yer verdiğimiz Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün konsensüs toplantısında(51) kabul edilen ve 2002 yılında Fletcher ve arkadaşları tarafından yayınlanan prognostik indekstir (34). Bu indekste GİST'ler boyut ve mitotik orana göre nüks veya metastaz olasılığı açısından risk gruplarına ayrılmışlardır. Yine Kuzey Amerika kökenli bir başka prognostik evreleme sistemi Miettinen ve arkadaşları tarafından geliştirilen Amerikan Askeri Patoloji Enstitüsü (AFIP) sistemidir. Burada boyut ve mitotik indekse ek olarak anatomik lokalizasyon da metastaz olasılığı açısından prognostik faktörlere eklenmiştir. Bu sisteme göre mide tümörlerinin prognozu daha iyi kabul edilir. Şöyle ki 10 cm 'den küçük ve 5 /50 BBA da az mitozu olan mide GİST'leri düşük riskli olarak kabul edilirken, ince bağırsak GİST'lerinde bu boyut 5 cm olarak kabul edilir (51). Bunlara benzer şekilde Memorial Sloan-kettering Kanseri Merkezi (MSKCC) de 127 hastalık bir çalışmanın sonunda hastalıksız sağkalım olasılığını ortaya koyan bir nomogram geliştirmiştir (65). Bu nomogramda da yine tümör boyutu, mitotik indeks, tümör lokalizasyonu yer almaktadır. Bizim çalışmamızda risk değerlendirilmesinde NIH sistemi kullanılmış olup bu sisteme göre düşük riskli hastaların prognozları orta ve yüksek riskli hastalara göre daha iyi olarak bulunmuştur.

Günümüzde GİST ‘inin prognozunu belirleyen yukarıda bahsi geçen faktörlerin dışında üzerinde durulan bir diğer faktör de kinaz mutasyon durumudur. GİST ‘lerde kinaz reseptör durumu özellikle imatinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörlerine cevabı etkiliyerek prognoz üzerinde etkili olmaktadır. Nitekim exon 11 mutasyonu olan hastaları imatinibe objektif yanıtı %63 ile %83.5 arasında değişmekle beraber, exon 9 mutasyonlarında bu oran %34 ile %47.8 arasında, wild-type mutasyonlarda ise %0 ile %44.6 arasında değişmektedir (42,60,66-67). Bunun yanında imatinibe cevap vermeyen exon 9 ve wild-type mutasyonlu hastalar ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan sunutinibe, exon 11 mutasyonlu hastalara göre daha iyi cevap vermektedir (68). Bizim çalışmamızda hastalarımıza genetik inceleme yapılmamıştır.

Günümüzde mide GİST' lerinin cerrahisinde en sık uygulanan yöntem wedge rezeksiyonlardır. Wedge rezeksiyonlarla, özellikle küçük ve orta boyutlu mide GİST 'leri yeterli cerrahi sınırla çıkarılabilmektedirler. Total gastrektomi midede geniş bir alanı tutmuş büyük tümörlerde, multipl tümörlerde ve nüks tümörlerde gerekebilir. Pyloru tutan ve geniş küçük kurvatur tutulumu olan tümörlerde de distal gastrektomiler yapılabilir. Lokalize intestinal tümörlerde ise tercih edilen yöntem segmenter rezeksiyonlardır. Rezeksiyon sonrası mikroskopik olarak negatif cerrahi sınır konusundaki sonuçlar çeşitlilik gösterir. McCarter ve arkadaşlarının 819 hastayı kapsayan retrospektif çalışmalarında R1 rezeksiyonun prognozu 4 yıllık takip sonunda hastalıksız sağkalımı etkilemediği sonucuna varılmıştır (69). Ancak Catena ve arkadaşlarının 151 hastalık retrospektif serisinde cerrahi sınır pozitifliğinin 5 yıllık hastalıksız sağkalımı olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır (70). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 14(%23.3) 'ünde cerrahi sınır pozitif idi. Bu hastaların nüks ve metastaz oranları sırasıyla yaklaşık % 14.3 ve %42.8 idi. Cerrahi sınırı negatif hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %10.8'e , %17.3 idi. Bu bulgular bizim serimizce cerrahi sınır pozitifliğinin kötü bir prognostik faktör olabileceğini işaret etmektedir.

GİST cerrahisinde laparoskopik cerrahinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle 5cm 'den küçük uygun vakalarda laparoskopik cerrahi tercih edilebilir. GİST 'lerde laparoskopik cerrahinin kullanımına ilişkin, Novitsky ve arkadaşları ile Otani ve arkadaşlarının geniş serilerinde açık cerrahiye benzer sağ kalım oranları bildirilmiştir (71,72). Bunun yanında Karakousis ve arkadaşlarının açık cerrahi ile laparoskopiyi kıyasladığı çalışmalarında laparoskopik gurubunda toplam kan kaybı miktarı ve hastanede kalış süresi daha az bulunmuştur (73). Bu çalışmada açık cerrahiyi en sık geçiş nedenleri olarak tümörün gastroözafageal bileşkede veya küçük kurvatur bölgesinde yerleşimi bildirilmiştir.

Hangi yöntemle cerrahi uygularsak uygulayalım tümörün aşırı manipölasyonu ve rüptüründen kaçınılmalıdır. Nitekim tümör rüptürünün peritoneal ekilmeye yol açarak prognozu olumsuz etkilediği düşünülmektedir (51).

Günümüzde GİST 'lerin metastazlarının cerrahisi imatinib tedavisinin keşfi ile artık seçilmiş olgularda gerçekleştirilmektedir. GİST metastazlarının cerrahi endikasyonu imatinibe dirençli vakalar ile metastaza bağlı komplikasyon gelişen vakalarla sınırlanmıştır (74). Bizim çalışmamızda da hiçbir hastaya metastaz sebebiyle cerrahi tedavi uygulanmamıştır.



7. SONUÇ

Çalışmamızın önemli bulguları özetle şu şekilde sıralanabilir:

a) Çalışmamızda yalnızca 4 (%7.5) hasta 40 yaşın altında bulunmuştur. Hastaların tamamı 30 yaşın üzerindedir. Bazı serilerde GİST'lerde hafif erkek baskınlığı bildirilmektedir. Bizim serimizde de hastaların %55'i erkektir.

b) Çalışmamızda hastaların yaklaşık %47'sinde tümör mide, %32'sinde incebağırsak, %7'sinde kolon, %5'inde duodenum, %3'ünde rektum kaynaklı idi. Hastaların yaklaşık %7'sinde ise birden fazla lokalizasyonda senkron tümörler mevcuttu.

c) Bizim çalışmamızda hastalarımızın 14(%23.3)'ünde cerrahi sınır pozitif idi. Bu hastaların nüks ve metastaz oranları sırasıyla yaklaşık % 14.3 ve %42.8 idi. Cerrahi sınırı negatif hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %10.8'e , %17.3 idi. Bu bulgular cerrahi sınır pozitifliğinin kötü bir prognostik faktör olabileceğini işaret etmektedir.

d) Genel olarak nüks ve metastaz oranlarımız literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermekte olup çalışmamızda hastaların risk sınıflandırmasına göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla çok düşük riskli hastalar için %66,7, düşük riskli hastalar için %85,7, orta riskli hastalar için %59,7 ve yüksek riskli hastalar için %47,7 şeklindeydi.

Sonuç olarak; 60 hastayı kapsayan retrospektif nitelikli tek merkezli bu çalışmanın bulguları genel olarak batı literatüründe bildirilen çalışmaların sonuçlar ile benzedir.

8. KAYNAKLAR

1. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O’Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumours of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database *Ann Surg Oncol*, 2001; 8: 50–9.
2. Park JK, Choi SH, Lee S, Min KO, Yun SS, Jeon HM. Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Gallbladder. *J Korean Med Sci*, 2004; 19: 763-7.
3. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., et al. Gain-of-function mutations of C-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998; 279: 577–80.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*.1998;153:1259–1269.
5. Noguchi T, Sato T, Takeno S, Uchida Y, Kashima K, Yokoyama S, Muller W. Biological analysis of gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep*, 2002; 9: 1277-82.
6. Panizo-Santos A, Sola I, Vega F, de Alava E, Lozano MD, Idoate MA, Pardo-Mindan J. Predicting Metastatic Risk of Gastrointestinal Stromal Tumors: Role of Cell Proliferation and Cell Cycle Regulatory Proteins. *Int J Surg Pathol*, 2000; 8: 133-44.
7. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *British Journal of Surgery*. 2003; 90: 1178-86.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arc*. 2001, 438:1-12.
9. Duensing A, Medeiros F, McConarty B, Joseph NE, Panigrahy D, Singer S, Fletcher CDM, Demetri GD, Fletcher JA. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene*. 2004; 23: 3999-4006.
10. Kalender ME, Sevinc A, Tutar E, et al. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report *World J Gastroenterol*. 2007;13:2629-32.
11. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era-a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103: 821-9

12. Cassier PA, Ducimetiere F, Lurkin A, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhone Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010;103:165-70.
13. Noguchi T, Sato T, Takeno S, Uchida Y, Kashima K, Yokoyama S, Muller W. Biological analysis of gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep*, 2002; 9: 1277-1282.
14. Tryggvason G, Kristmundsson T, Orvar K, et al. Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in iceland,1990-2003. *Dig Dis Sci*. 2007;52 (9): 2249-53.
15. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:314-8
16. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:113-20.
17. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006; 244:176-84.
18. Engin G, Asoglu O, Kapran Y, Mert G. A gastrointestinal stromal tumor with mesenteric and retroperitoneal invasion. *World J Surg Oncol* 2007;5:121.
19. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumours/ smooth muscle tumours (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-18.
20. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:3813-25.
21. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis I: a clinicopathologic study of 45 patients with longterm follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:90-6.
22. Basoglu A, Kaya E, Celik B, Yildiz L. Giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus presenting with dyspnea. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1198-9.
23. Bolukbasi H, Nazli O, Tansug T, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): analysis of 20 cases. *Hepatogastroenterology*. 2006;53:385-8.

24. Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:145-53.
25. M. Miettinen and J. Lasota, "Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis," *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, vol. 130, no. 10, pp. 1466–78, 2006.
26. D. T. Patil and B. P. Rubin, "Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management," *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2011;vol. 135, no. 10, pp. 1298–310.
27. Turner MS, Goldsmith JD. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: spindle cell neoplasms of the gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(9):1370–4.
28. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*. 2007;38:679–87.
29. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg*. 2005; 29:1429.
30. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:477–89.
31. K.M. Kim, D.W. Kang, W. S. Moon et al. "PKC θ expression in gastrointestinal stromal tumor," *Modern Pathology*, 2006;vol. 19, no. 11, pp. 1480–6.
32. W.B.Ou, M. J. Zhu, G. D. Demetri, C. D. M. Fletcher, and J. A.Fletcher, "Protein kinase C- θ regulates KIT expression and proliferation in gastrointestinal stromal tumors," *Oncogene*, 2008;vol. 27, no. 42, pp. 5624–34.
33. A.Motegi, S. Sakurai, H. Nakayama, T. Sano, T. Oyama, and T. Nakajima, "PKC θ , a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors," *Pathology International*, 2005;vol. 55, no. 3, pp. 106–12.
34. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002; 33:459.

35. Huang HY, Li CF, Huang WW, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery*. 2007; 141:748.
36. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231:51.
37. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN* 2007;5:1-29.
38. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human Pathology*. 2002; 33: 478-83.
39. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.175.
40. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20:3898.
41. Antonescu CR, Sommer G, Sarraf L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2003; 9:3329.
42. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2004; 40:689.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on May 15, 2012).
44. Piccinni G, Marzullo A, Angrisano A, et al. Endoscopic resection of benign very low-risk gastric gastrointestinal stromal tumors. Is it enough? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:177-9.
45. Katoh T, Itoh Y, Mohri T, Suzuki H. Endoscopic enucleation of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: Report of five cases. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2609-11.

46. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:465-75.
47. Nowain A, Bhakta H, Pais S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:818-24.
48. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ J Surg*. 2005;75:165-72.
49. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg* 2008;12:561-8.
50. Demetri G. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer*. 2002;38:52-9.
51. Miettinen M, Lasota J (2013) Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 42: 399-415. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.001. PubMed: 23639648
52. Welsh RA, Meyer AT. Ultrastructure of gastric leiomyoma. *Arch Pathol*. 1969; 87:71–81. [PubMed: 5782439]
53. Evans DJ, Lampert IA, Jacobs M. Intermediate filaments in smooth muscle tumors. *J Clin Pathol*. 1983; 36:57–61. [PubMed: 6337191]
54. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7 5-7-519.
55. Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu TT. « Seedling » mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common in cidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1629–1635.
56. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic studies of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:52–68.
57. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Stachura T, et al. Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable course. *Mod Pathol*. 2003;16:1257–1264.

58. Lasota J, Kopczynski J, Sarlomo-Rikala M, et al. KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin. *Hum Pathol.* 2003;34:1306–1312.
59. Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, Fukayama M, Morinaga S, Saito K. Mutations in c-kit gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92:494–498.
60. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42:1093–1103.
61. Marrari A, Trent JC, George S. Personalized cancer therapy for gastrointestinal stromal tumor: synergizing tumor genotyping with imatinib plasma levels. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jul;22:336–341.
62. DeMatteo RP, Ballmann KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104.
63. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, Blackstein ME, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, von Mehren M, Patel S, McCarter MD, Owzar K, DeMatteo RP. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the **ACOSOG Z9001** trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32(15):1563-70. doi: 10.1200/JCO.2013.51.2046. Epub 2014 Mar 17.
64. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Corless C, Kolesnikova V, von Mehren M, McCarter MD, Norton J, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Brennan MF, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (**ACOSOG**) Intergroup Adjuvant GIST Study Team for the Alliance for Clinical Trials in Oncology. *Ann Surg.* 2013 Sep;258(3):422-9.
65. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Donohue JH, DeMatteo RP. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1045-52. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70242-6. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19793678

66. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342e9.
67. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5360e7.
68. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352e9.
69. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg.* 2012;215:53–59.
70. Catena F, DiBattista M, Ansaloni L, et al. Microscopic margins of resection influence primary gastrointestinal stromal tumor survival. *Onkologie.* 2012;35:645–648.
71. Novitsky YV, Kercher KW, Sing RF, et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006;243:738–745.
72. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, et al. Operative indications for relatively small (2–5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery.* 2006;139:484–492.
73. Karakousis GC, Singer S, Zheng J, et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1599–1605.
74. Rutkowski P, Ruka W. Emergency surgery in the era of molecular treatment of solid tumours. *Lancet Oncol.* 2009;10:157–163.
75. Durham MM, Gow KW, Shehata BM, Katzenstein HM et al: Gastrointestinal Stromal Tumors Arising From the Stomach: A Report of Three Children. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1495-1499

76. Bates R, M. Feakins & Scheimberg A.W: Congenital GIS tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology* 2000;37:316-32
77. Lee C, Jan Y, Chen J, Ho WL, Tseng CH, Wang J: Colorectal Mesenchymal Tumor: A Clinicopathologic Study of 25 Cases. *J Chin Med Assoc* 2005; 68:291-298
78. Herrera GA, DeMoraes HP, Grizzle WE: Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29:275-284
79. Walker P, Dvorek AM: Gastrointestinal autonomic nerve tumor (GANT): Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:309-316
80. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES :Gastrointestinal autonomic nerve tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:887-893
81. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM: Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:373-393
82. Miettinen M, Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30(13):1213-1220
83. Park S, Kim M, Kim H, Song BJ, Chi JG: Ultrastructural Studies of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Korean Med Sci* 2004; 19:234-44
84. Fenoglio CM (preiser): Gastrointestinal mesenchymal neoplasms. In: Fenoglio CM (preiser), Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (ed). *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. Second edition. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven 1999;1169-1216.
85. Miettinen M, Rikala M, Sobin L: Esophageal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(2): 211-222
86. Markku Miettinen, Martti Virolainen, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors-Value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas *Am J Pathol* 1995;19(2):207-216

87. Kiyabu M: Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. In: Chandrasoma P (ed). *Gastrointestinal Pathology*. Stamford, Connecticut: Appleton&Lange. 1999; 365-390.
88. Rosai J. *Gastrointestinal tract*. In: Rosai J (ed). *Ackerman's surgical pathology*. Eighth edition. St Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Naples, New York, Philadelphia, Portland, London, Madrid, Mexico City, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, Wiesbaden : Mosby, 1996; 589-816.

