



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN DEMOGRAFİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nihal YÜCEL ÇAMCI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN DEMOGRAFİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nihal YÜCEL ÇAMCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Adem DELİGÖNÜL

BURSA – 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	V
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	Vi
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1. Tanım.....	1
2. Epidemiyoloji.....	1
3. Patogenez ve Genetik.....	2
4. Klinik Presentasyon.....	3
5. Tanı.....	4
5.1. Makroskopik ve Mikroskopik Patoloji.....	6
6. Biyolojik davranış ve Prognostik Faktörler.....	7
7. Tedavi.....	11
7.1. Cerrahi.....	11
7.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....	11
7.3. Lokalize Hastalığın Yönetimi.....	12
7.4. İlerlemiş/Metastatik Hastalığın Yönetimi.....	14
7.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	16
8. Takip.....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36

KAYNAKLAR.....43

TEŞEKKÜR.....55

ÖZGEÇMİŞ.....56



KISALTMALAR

BBA : Büyük Büyütme Alanı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group,

EGİST : Ekstragastrointestinal Tümör

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

FDG : Flurodeoksiglukoz

GİS : Gastrointestinal Sistem

GİST : Gastrointestinal Stromal Tümör

GS : Genel Sağ kalım

HSK : Hastalısız Sağ kalım

MR : Manyetik Rezonans

NF-1: Nörofibromatozis Tip 1

PDGFRA : Platelet-Derived Growth Factor Reseptör Alfa (Trombosit Bağımlı Büyüme Faktörü Alfa)

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PSK : Progresyonsuz sağ kalım

SDH : Süksinat Dehidrogenaz

SDHB : Süksinat Dehidrogenaz alt grup B

SDHC : Süksinat Dehidrogenaz alt grup C

SDHD : Süksinat Dehidrogenaz alt grup D

SEL : Subepitelyal lezyon

TKI : Tirozin Kinaz İnhibitörü

UICC : Union for International Cancer Control (Uluslar Arası Kanser Kontrol Birimi)

WT : Wild tip



ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sisteminin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Asemptomatik, rastlantısal olarak yakalanan tümörlerden, agresif tümörlere kadar geniş bir klinik spektrum gösterir. En sık mide ve ince barsakta görülür. Total rezeksiyon halen en başarılı olan tedavi yöntemidir. Medikal tedavide imatinib tercih edilir.

Bu çalışmanın amacı hastaların demografik, klinik, patolojik özelliklerini, prognostik risk faktörlerini, uygulanan tedaviler altında klinik seyirlerini, sağ kalım sürelerini incelemek ve güncel literatür bilgileri ile karşılaştırmaktır.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2002-2017 yılları arasında GİST tanılı 54 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların demografik, klinik, patolojik özellikleri, uygulanan tedaviler, klinik seyirleri, sağ kalım süreleri hastane bilgi sisteminden elde edildi.

GİST'in en sık yerleşim yeri ince barsak, en sık 2. yerleşim yeri mide, en sık başvuru şikayeti karın ağrısı bulundu. Ortalama yaş 56.15, erkeklerde daha sık saptandı. En sık metastaz yeri karaciğerdi. En sık immunhistokimyasal boyanma belirteci CD117 idi. Hastaların çoğu yüksek riskli hastalığa sahipti. Küratif cerrahi yapılan hastalarda sağ kalım süresi daha uzun saptandı. Progresyon üzerine yüksek mitotik indeks ve lenf nodu metastazının risk oluşturduğu bulundu. Tümör çapı, yerleşim yeri, evre ile progresyon arasında ilişki gösterilemedi.

Hastalarda cerrahi tek küratif tedavidir ve sağ kalımı artırmaktadır. Hastalarda progresyon açısından risk değerlendirmesinde mitotik indeks ve lenf nodu metastazı varlığı mutlaka dikkate alınması gerekir.

Anahtar Kelimeler: gastrointestinal stromal tümör, imatinib, sunitinib, sağ kalım.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Demographic and Clinical Features of Gastrointestinal Stromal Tumors

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. It has a wide clinical spectrum ranging from asymptomatic, incidental tumors to aggressive tumors. It is most commonly seen in the stomach and small intestine. Total resection is still the most successful treatment modality. Imatinib is preferred for medical treatment.

The aim of this study is to investigate the demographic, clinical, pathological features of the patients, prognostic risk factors, clinical course of treatment, survival time and compare this with current literature.

Fifty-four patients diagnosed with GIST between 2002-2017 in Uludağ University Medical Faculty Hospital were included in the study. The patients' demographic, clinical, pathological characteristics, treatments, clinical course and survival were obtained retrospectively from the hospital information system.

The most common location of GIST was small intestine, the second most common location was stomach, and the most common complaint was abdominal pain. The mean age was 56.15 years and it was more common in males. The most common site of metastasis was liver. The most common immunohistochemical staining marker was CD117. Most patients had high-risk disease. The survival time was longer in patients undergoing curative surgery. High mitotic index and lymph node metastasis were found to be risky on progression. No correlation was found between tumor diameter, location, stage and progression.

Surgery is the only curative treatment in patients and increases survival. Mitotic index and lymph node metastasis must be taken into consideration in risk assessment for progression in patients.

Key Words: gastrointestinal stromal tumor, imatinib, sunitinib, survival.



GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1. Tanım

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen, özgün histolojik özellikleri olan, mezenkimal tümörlerdir. Sıklıkla gastrointestinal sistemin submukozal tabakasından köken alan, yuvarlak şekilli, keskin sınırla ayrılmış kitlesel lezyonlar olarak karşımıza çıkarlar. Gastrointestinal sistemin en sık görülen malign subepitelyal lezyonlarıdır (SEL) (1,2). Gastrointestinal hareketin pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (3). Bu tümörlerin çoğu güçlü bir şekilde KIT pozitifdir (%70) ve histolojik olarak en sık görülen 3 sitomorfolojik tipi içsi hücreli, epitelooid ve karışık tiptir (4). GIST'ler büyük ölçüde, tirozin kinaz reseptörü KIT (5) ve / veya trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü- α (PDGFRA)'da (6) meydana gelen onkojenik mutasyonlardan kaynaklanır.

2. Epidemiyoloji

GİST yıllık insidansı 10-20/milyon olarak tanımlanmaktadır; olguların %20-30'u ilk tanı anında metastaza sahiptir. Bu insidans sadece klinik olarak saptanabilen GİST'leri kapsar, çünkü eğer araştırılırsa, orta yaşlı ve yaşlı bireylerde mide dokusunun histopatolojik incelemesinde çapı ≤ 1 cm olan çok sayıda lezyon (mikroGİST) bulunabilir. GİST genellikle 50 yaş üzerindeki insanlarda, ortalama olarak da 55-65 yaş arasında görülür (7-11). 40 yaş altında nadir, çocuklarda ise çok nadir görülür. Bazı çalışmalarda her iki cinsten eşit miktarda görülmesine rağmen, bazılarında ise erkeklerde daha sık görülmüştür (7,12-14).

Bu zamana kadar sadece birkaç tane ailesel GİST raporlanmıştır ve kalıtımı otozomal dominanttır (15-19). Germ line KIT mutasyonlarına ek olarak

süksinat dehidrogenazın (SDH) alt üniteleri olan B, C, D (SDHB, SDHC ve SDHD) germ line mutasyonları ailesel GİST'te tanımlanmıştır (20).

Bazı sendromlar GİST'ler ile bağlantılıdır. Bunlar gastrik GİST'ler, paraganglioma ve pulmoner kondromaları içeren Carney triadı sendromu (21); GİST ve paragangliomayı içeren Carney-Stratakis (22,23) sendromu ile sıklıkla multisentrik olan, genellikle ince barsakta yerleşim gösteren ve wild tipe(WT) GİST'lerden oluşan nörofibromatozis tip 1 (NF-1) (24) gibi sendromlardır.

3. Patogenez ve Genetik

GİST patogenezinde rol oynayan başlıca olay KIT ve PDGFRA'nın özel gen mutasyonlarıdır. KİT aktivasyonu ile hücre içi sinyal iletimini düzenleyen bir tirozin kinaz reseptörü kodlanmaktadır. KIT gen mutasyonları tirozin kinaz kısmının kontrolsüz aktivasyonuna yol açar ve bu yüzden artmış hücre proliferasyonu olur (5). Bunların sonucunda interstisyel Cajal hücre hiperplazisi ve GİST oluşur (25). Aktive edici KIT mutasyonları GİST'lerin %90'dan fazlasında saptanmıştır (26). C-kit ile boyanmayan GİST'lerden bazıları KIT mutasyonu içerebilirken, c-kit ile boyanan GİST'lerden bazıları KIT mutasyonu içermez, onun yerine bu tümörlerin %35'inde PDGFRA geninde aktive edici mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. C-kit pozitif olmayan (GİST'lerin %5 kadarını oluşturur) ve KIT protoonkogeninde mutasyon taşımayan vakalardaki onkogenezisten başka bir tirozin kinaz protoonkogeni olan PDGFRA gen mutasyonları sorumlu olabilir (27).

Mutasyonlar primer ve sekonder mutasyonlar olmak üzere 2'ye ayrılır. Sekonder mutasyonlar ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkar ve ilaç direncine neden olur. En sık görülen primer mutasyonlar (delesyonlar, nokta mutasyonları ve duplikasyonlar) KIT geninin exon 11 (jukstamembran kısmı) kısmında gözlemlenir. Gastrik GİST'de en sık görülen mutasyon KIT exon 11'in 3' bölgesindeki duplikasyonlardır (28). Kodon 557-558'i içeren KIT mutasyonları kötü prognoza sahiptir (29). Gastrik GİST'lerde PDGFRA mutasyonları %20'ye varan oranlarda görülür (30). KIT kinaz kısımlarındaki

(exon 13, 14 ve 17) mutasyonlar çok nadirdir ve bu mutasyonlara sahip olan GİST'ler imatinibe farklı sensitivite gösterirler. İlginç olarak, sekonder mutasyonlar genellikle imatinib tedavisi boyunca veya sonrasında KIT kinaz kısmında meydana gelir ve sekonder ilaç direncine yol açar. KIT mutasyonu olmayan GİST'lerde, %30-40 sıklıkla PDGFRA mutasyonu ortaya çıkar ve genellikle gastrik GİST'lerde görülür ve primer imatinib rezistansından sorumludur (31).

Ayrıca bu tümörler kromozomal kazanç ve kayıplar gösterirler (örneğin 1p, 14q, 15q ve 22q'daki kayıplar). Tümörün yerine göre farklı kromozomal dengesizlikler görülür; örneğin, gastrik GİST baskın olarak 14q kayıpları gösterirken, intestinal GİST sıklıkla 15q kayıpları gösterir (32).

GİST'lerin mutasyonel analizi tanısal prosedürde çok faydalı olmasının yanısıra tirozin kinaz inhibitörlerine olan cevabın değerlendirilmesinde de önem arz etmektedir (28,33,34).

4. Klinik Prezantasyon

GİST; gastrointestinal kanal boyunca saptanabilir. Sırasıyla en çok mide (%60-70), ince barsak (%20-30), kolon ve rektum (%5) ve özofagusta (<%5) görülür. Ayrıca omentum, retroperiton ve mezenterde yerleşimli primer GİST de rapor edilmiştir (35). Omentum ve mezenter yerleşimli primer stromal tümörler, GİST'lerin tipik immunhistokimyasal özelliklerini gösterirler. Bu lokalizasyonda interstisyel Cajal hücreleri olmadığından gastrointestinal sistemin dışında görülmesi tuhaf karşılanabilir. Bu durum GİST'lerin Cajal hücrelerinin öncülleri olan multipotent mezenkimal kök hücrelerinden gelişmiş olabileceği ile açıklanmaktadır. Çünkü mezotelin hemen altında ve omentumda CD117 pozitif hücreler bulunmaktadır (35).

GİST'lerin en sık görülen semptomları anemiyle seyreden gastrointestinal kanama, kilo kaybı ve tümörün neden olduğu kitle etkisine bağlı karın ağrısı, şişkinlik ve rahatsızlıktır (36). Bazen akut abdominal tablo (batın içi kanama, masif gastrointestinal kanama, perforasyon ya da obstrüksiyon) bulguları verebilir. Büyük abdominal kitleler haline gelmelerine

rağmen gastrointestinal obstrüksiyon nadiren görülür. Önceki çalışmalar, GİST'li hastaların %15 ile %30'unun asemptomatik olduğunu ve GİST'lerin postmortem otopsi veya diğer hastalıkların tedavisi için cerrahi sırasında tesadüfen bulunduğunu göstermiştir (30,37,38). Birçok patolojik çalışma, subklinik mikroskobik veya mikroGİST'lerin (≤ 1 cm) varlığını vurgulamıştır (39-44). Kawanowa ve arkadaşları (39), gastrik adenokarsinom tedavisi için gastrektomi yapılan hastaların %35'inde mikroskobik GİST'lerin bulunduğunu bildirmişlerdir. Agaimy ve arkadaşları(40), ≥ 50 yaş hastaların ardışık otopsilerinin %22.5'inde mikroskopik gastrik GİST'lerin bulunduğunu bildirmişlerdir. Etkilenen organa göre bildirilen mikroGİST insidansı midede %3 ila %10, kolonda %0.2 ve rektumda %0.01'dir(39-44). Gastrointestinal endoskopi sırasında rastlantısal SEL'lerin tespiti, endoskopik incelemelerin daha yaygın yapılmasıyla yakın zamanda artmıştır. Gastrik SEL'ler, sağlık muayeneleri sırasında orta yaş erişkinlerin %0.36'sında bulunur ve bu tümörlerin yarısının neoplastik olduğu düşünülür (45). Fiziksel kontroller sırasında bulunan çoğu gastrik SEL'ler küçük ve asemptomatiktir. GİST'lerin midede tesadüfen bulunan bu SEL'lerin yarısını oluşturduğu düşünülmektedir (39,42). Bu çalışmalara dayanarak, GİST'lerin önceden bilinenden çok daha yaygın olduğu varsayılmaktadır (46).

GİST'ler sıklıkla karaciğer ve peritona, nadiren bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. Yumuşak doku sarkomları için en yaygın metastaz bölgesi olan akciğerlere nadiren metastaz yaparlar (47,48).

5. Tanı

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrası ilk tetkik üst abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografi (BT) ile taranması olmalıdır. (49).

Primer GİST'de BT'de tipik olarak >5 cm olan ve homojen olmayan bir şekilde büyüyen egzofitik tümörler görülür (49). BT kitle karakterizasyonu, yaygınlığını, metastaz varlığı ve yokluğunu değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme intravenöz kontrast madde alamayan hastalarda, şüpheli karaciğer metastazlarını

değerlendirmede, bazen de rektum gibi spesifik bölgelerdeki GİST'ler için ameliyat prosedürünü belirlemek için tercih edilebilir (50). Toraks BT akciğer metastazı çok nadir olduğu için başlangıç değerlendirmede rutin istenmez (49).

Endoskopi ve endoskopik ultrason (EUS) ek bir fayda sağlayabilir; fakat biyopsi lenfoma ya da diğer malign ya da benign neoplazmlar gibi farklı tanıları dışlama haricinde cerrahi öncesinde zorunlu değildir. Cerrahi olarak çıkartılabilir tümörlerde tümör hücrelerinin ekilme riski olması nedeni ile ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmez. Histolojik tanı cerrahinin birinci tedavi seçeneği olmadığı metastatik durumlarda ve neoadjuvan tedavi planlandığında zorunludur (51).

Endoskopi sırasında GİST'ler sıklıkla SEL olarak algılanır (46,52-54). GİST'lerin ana endoskopik bulgusu tüm SEL'ler için ortaktır: Normal mukoza ile kaplı spesifik olmayan düzgün, yüzeysel kabarıklık lezyonlarıdır (55,56) Bu nedenle, endoskopik inceleme, SEL'lerin ayırıcı tanısı için yetersiz bilgi sağlar. Endoskopik takip sırasındaki düzensiz sınırlar, ülserasyon ve / veya büyüme, endoskopide klinik olarak malign özellikler olarak kabul edilir (44). GİST'lerin boyutu arttığında tümörün yüzeyinde ülserasyon görülebilir (53).

EUS, SEL'lerin ayırıcı tanısı için önemli bir testtir, çünkü yüksek frekanslı ultrason kullanarak yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlar. EUS, SEL'ler hakkında şu bilgileri sağlar; kaynaklandığı gastrointestinal duvar katmanı (submukozal katman içinde, muscularis propria ile süreklilik içinde veya duvarın dışında), lezyonun doğası (sıvı, yağ, solid tümör veya vasküler yapı) ve enine kesitsel görüntüdeki SEL'nin gerçek boyutu. Bu nedenle, EUS, SEL'lerin ayırıcı tanısı ve takibi için en güvenli ve en kullanışlı yöntemdir (56-58). EUS, eko bulgularını kullanarak lipomlar (hiperekoik kitleler), kistler (anekoik kitleler), çevre organları veya lezyonlar tarafından yapılan ekstraluminal kompresyon (59) ve varisler (56,60) gibi birçok lezyonu GİST olduğu şüphelenilen bir SEL'den kesin olarak ayırt edebilir. Bir GİST'in tipik EUS görüntüleme özelliği hipoekoik solid kitledir. EUS ile hipoekoik bir solid kitlenin bulunması, malign lenfoma, metastatik kanser, nöroendokrin tümör ve SEL benzeri kanser gibi malign tümörlerde ve leiomyom, nörinom ve aberrant

pankreas gibi benign durumlarda da görülür (56). Sadece EUS bulgularını kullanarak bu lezyonları ayırt etmek zordur. Mevcut EUS görüntüleme özellikleri tek başına GİST'lerin tanısında yetersiz doğruluk sağladığından doku örnekleme gereklidir. Sadece hematoksilen ve eozin boyaması kullanılarak yapılan histopatolojik inceleme ile tanı koymak zordur. Kesin tanı için KIT, CD34 veya DOG-1 ölçümü içeren immünohistokimyasal analizler gereklidir (52,56).

5.1. Makroskopik ve Mikroskopik Patoloji

Tümör boyutları birkaç milimetre ile 35 cm arasındadır, genellikle ortalama boy 5 cm'dir. Çoğunlukla gastrointestinal duvarda, serozal yüzden abdominal kaviteye doğru büyür. Mukoza bütünlüğü genellikle korunmuştur; ancak gastrointestinal sistem kanaması olanlarda mukozal ülserasyon sık görülür. Birden fazla (multisentrik) olanlarda ailevi GİST düşünülmelidir. Tümör düzgün yüzeyle ve iyi sınırlıdır, dış yüzey gri beyaz renktedir. Büyük çaplı tümörlerde, santral nekroz, kanama veya kistik dejenerasyon sıktır (61,62).

GİST'lerin ana morfolojik tipleri iğsi hücre tipi (%70), epiteloid hücre tipi (%20) ve mixt tiptir (%10). Sadece hematoksilen ve eozin boyaması kullanarak diğer iki mezenkimal tümör olan leiomyom ve nörinomlardan ayırt etmek zordur; immün boyama kullanarak ayırım yapmak vazgeçilmezdir (52,63,64). KIT veya CD34 pozitifliği varlığında GİST tanısı konulur. Tümör KIT, CD34, desmin ve S100 için negatifse, DOG1 boyama veya KIT veya PDGFRA geninin mutasyon araştırması dahil ek testler GİST'lerin teşhisi için yararlıdır (65).

GİST'lerde C-kit (CD117) %95, CD34 %60-70 ve SMA %30-40 oranında pozitifdir. Diğer mezenkimal tümörlerde olduğu gibi, GİST'ler vimentin pozitifler; ancak tanıda özgün bir belirteç olmadığı için kullanılmaz. Genellikle S100, desmin ve keratin negatifdir (S100 %5, desmin ve keratin %1-2 oranında pozitifdir). Başka birçok immünohistokimyasal belirteç GİST'lerin tanı, ayırıcı tanı ve prognoz tayininde halen araştırılmaktadır. Tüm GİST'ler C-kit pozitif değildir, hastaların %5'inde C-kit negatifdir. Bu durumda diğer belirteçler ve morfolojik özellikler değerlendirilerek GİST tanısı koyulur. C-kit ile pozitif boyanan tümörlerin hepsi de GİST değildir. Yine bu durumda da diğer

belirteçler ve morfolojik özellikler ile tanı desteklenmelidir. Gastrointestinal sistemin mezenkimal tümörlerinin hepsi stromal tümör değildir (15,66,67).

6. Biyolojik Davranış ve Prognostik Faktörler

GİST'ler şu anda potansiyel olarak kötü huylu tümörler olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle benign veya malign ayrımı yerine çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk tanımlamalarının kullanılması daha doğrudur. Nüks ve metastazı öngörmek için risk sınıflamaları getirilmiştir (68-70). Riski belirlemede kullanılan en önemli özellikler tümör çapı (cm olarak maksimum tümör çapı) ve mitotik indekstir (mitoz sayısı/50 Büyük Büyütme Alanında (BBA)). 2002 yılında Fletcher ve ark. mitotik oran ve tümör boyutunu (cm) içeren progresyon riskini tahmin etmek için bir sınıflandırma oluşturdular (69). Bu sınıflandırma Miettinen ve ark. (68) tarafından önemli rol oynadığı kanıtlanan tümör alanı da eklenerek genişletildi ve bu da Uluslararası Kanser Kontrol Birimi (UICC) sınıflandırmasını şekillendirdi (Tablo-1 ve Tablo-2). UICC tarafından GİST'ler için TNM evreleme sistemi oluşturulmuştur; ancak TNM evreleme sistemi klinik pratikte kullanılmamaktadır. Nüks riskini arttıran diğer iki özellik de metastaz varlığı ve tümörün perfore olmasıdır (71).

Tablo-1: Malign GİST risk sınıflaması (Miettinen ve ark.) (72)

Progresyon riski					
Mitotik indeks	Tümör boyutu(cm)	Mide	Jejunum ya da ileum	Duodenum	Rektum
≤5/50 BBA	≤2	Hiç	Hiç	Hiç	Hiç
	>2≤5	Çok düşük	Düşük	Düşük	Düşük
>5/50 BBA	>5≤10	Düşük	Orta	Yüksek	Yüksek
	>10	Orta	Yüksek		
	≤2	Hiç	Yüksek		Yüksek
	>2≤5	Orta	Yüksek	Yüksek	Yüksek
	>5≤10	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
	>10	Yüksek	Yüksek		

BBA:Büyük büyütme alanı

Tablo-2: UICC sınıflandırması(2010)

Mitotik indeks	Tümör boyutu(cm)	T	N	M	UICC evresi	UICC evresi
					Gastrik GIST	İntestinal GIST
Düşük ^a	≤2	1	0	0	1A	1
	>2≤5	2	0	0	1A	1
	>5≤10	3	0	0	1B	2
	>10	4	0	0	2	3A
Yüksek ^b	≤2	1	0	0	2	3A
	>2≤5	2	0	0	2	3B
	>5≤10	3	0	0	3A	3B
	>10	4	0	0	3B	3B
Herhangi bir oran		Herhangi bir T	1	0	4	4
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	1	4	4

^a≤5/50 BBA; ^b>5/50 BBA, *T*:Tümör çapı, *N*:lenf nodu metastazı, *M*:uzak metastaz

Özofagustan kaynaklanan GİST çok nadirdir (8,73) ve tipik olarak özofagusun alt 1/3'lük kısmına lokalizedir. Tümörlerin büyük çoğunluğu 5 cm boyutundadır ve mitotik indeksi >5'tir. Fakat sınırlı sayıda vakada uzun süreli takip yapıldığı için, henüz kesin bir risk sınıflandırması yapılmamıştır.

Gastrik GİST geniş bir klinikopatolojik kompleks grubu temsil eder GİST'lerin büyük kısmını oluşturur (10,74). Tümör boyutu birkaç milimetreden >40 cm'ye kadar değişmekte olup geniş serilerde ortalama boyutları 6 cm'dir (30). Gastrik GİST non-gastrik GİST'e göre daha sık epiteloïd morfoloji ve PDGFRA pozitif immünboyanma gösterir (4). İlginç olarak gastrik GİST, benzer mitotik indeks ve boyuttaki ince barsak GİST'lerinden daha iyi prognoz gösterir. Bu nedenle, ≤ 5 mitotik indeks ve ≤ 10 cm gastrik GİST, aynı mitotik indeks ve boyuttaki ince ve kalın barsak GİST'lerine göre %5 daha az uzak metastaz riskine sahiptir (30).

GİST'lerin sadece %4-5'i duodenumda yerleşir (75,76). Bu tümörlerin çoğu iğsi hücreli özellik gösterir ve ≤ 2 cm ve ≤ 5 mitotik inseksi olanların prognozu mükemmeldir. >5 cm ve >5 mitotik indeks olanlar yüksek mortaliteye sahiptir.

İnce barsak yerleşimli GİST ikinci en sık görülen gruptur, tümör ilişkili mortalite %50'ye ulaşmaktadır ve gastrik GİST'ten daha malign bir davranış göstermektedir (72). İnce barsak GİST'leri ortalama 59 yaşında görülmektedir ve hastaların %55'i erkektir. Gastrik GİST'in aksine çoğunlukla iğsi hücrelidir ve sadece %5'i epitelooid morfolojiye sahiptir. İnce bağırsak epitelooid GİST'i oldukça kötü prognoza sahiptir ve morfolojik ve klinik olarak gastrik epitelooid GİST'ten farklılaşır (72).

Sadece %1-2 GİST kolonda yerleşir. Mitotik indekslerine göre bu tümörlerin prognozu iyi ya da kötü olarak sınıflandırılır (77-79). Rektum GİST'leri küçük tümörlerden neredeyse tüm pelvisi işgal eden dev tümörlere kadar farklı boyutlarda karşımıza çıkabilir ve GİST'lerin %4'ünü oluşturur. Prognoz yine mitotik indeks ve tümör boyutuna göre tahmin edilir. Sadece küçük (<2 cm) ve düşük mitotik indeksi (<5) olanlar klinik progresyon göstermez. Mitotik indeksi >5 olanlarda metastaz oranı $>50\%$ 'dir.

Gastrointestinal sistem dışında GİST çok nadir ($<1\%$) görülür ve çoğu primer olarak gastrointestinal sistemdeki GİST'in metastazı olarak karşımıza çıkabilir (80). Bu tümörler yaygın olarak ekstragastrointestinal GİST (EGİST) olarak tanımlanır ve metastaz olabileceği görüşüyle çelişen genel olarak iyi bir prognoz sergilerler (35,81,82). Büyük omentum, mezentrik doku ve retroperiton dışında, rektovajinal boşluk, idrar kesesi, farenks ve safra kesesinde görülen EGİST'ler de raporlanmıştır (83-86).

Evreleme prosedürleri çoğu nüksün periton ve karaciğeri etkilediğini düşünür. Kontrastlı karın ve pelvik BT taraması evreleme ve takip için seçilecek tanı yöntemidir. MR alternatif olabilir. Rektal GİST'ler için MR preoperatif evreleme bilgilerini sağlar. Toraks BT taraması ve rutin laboratuvar testleri asemptomatik hastanın evreleme çalışmasını tamamlar. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile florodeoksiglukoz (FDG) alımının

değerlendirilmesi, özellikle moleküler hedefli terapiye tümör yanıtının erkenden saptanması açısından yararlıdır (11).

Özet olarak; klinik progresyon riski; mitotik indeks, tümör boyutu ve lokasyon göz önüne alınarak belirlenir (Tablo 1) (30,68,72,75,87).

7. Tedavi

7.1. Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon hala tek küratif tedavi seçeneğidir. GİST nadiren lenf nodu metastazı yapar (50,88-90) ve bu yüzden bölgesel lenfadenektomi genellikle gerekli değildir. Ayrıca organ koruyucu rezeksiyon (segmental rezeksiyon vb.) onkolojik olarak uygundur ve bu nedenle amaçlanabilir. Primer amaç tümörü cerrahi negatif sınırla çıkarmaktır, çünkü 5 yıllık genel sağ kalım komplet rezeksiyonda %42 iken inkomplet rezeksiyonda sadece %9'dur (88). GİST çevredeki yapılardan genellikle ayrılabilir, nadiren bitişik organlara yayılır, bu yüzden laparoskopik tümör rezeksiyonunun etkinliği ve rekürrens oranları klasik açık cerrahi işlemlere benzer veya daha iyidir (91-94). Tümör diğer organlara da tutunursa, en blok rezeksiyon uygundur. İntraperitoneal rüptür veya kanama %100'e varan oranda yüksek postoperatif rekürrense neden olur (29,95,96). Bu yüzden, yumuşak ve frajil yapıda olan GİST rezeksiyonu esnasında tümöre müdahale ederken rüptürden korunmak için çok dikkatli olunmalıdır.

7.2. Tirozin kinaz inhibitörleri

KIT ve PDGFRA genleri içerisinde, mutasyonlar 4 (exon 9, 11, 13 ve 17) ya da 3 (exon 12, 14 ve 18) ekzonda kümelenmiştir ve sırasıyla (97) yapısal tirozin kinaz aktivitesi ile sonuçlanır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) enzimin aktif kısmını işgal ederler ve böylece aktivasyonunu ve sonraki hücre bölünmesini önlerler (98). Bu da imatinib ya da diğer tirozin kinaz inhibitörleri için GİST tedavisinde hedefe yönelik tedavi imkanı sunar. İmatinibin yanısıra sunitinib, nilotinib, masatinib, mosetanib, sorafenib, regorafinib ve dasatinib gibi çeşitli tirozin kinaz inhibitörleri mevcuttur (99). Bu moleküller birbirlerinden farklı olarak bir ya da daha fazla tirozin kinazı inhibe edebilirler.

Genel olarak tirozin kinaz inhibitörleri iyi tolere edilir ve güvenlidir. Fakat üretici tarafından belirtilen yan etkiler ve enzimatik etkileşimler konusunda dikkatli olunmalıdır. Plazma seviyeleri sitokrom p-450 izoform 3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlardan etkilenebilir. Klinik yan etkiler başlıca; ödem (çoğunlukla periorbital), kas krampları ve gastrointestinal yan etkilerdir. Hematolojik yan etkiler hemoglobin seviyesi ve lökosit sayılarında azalma ile karakterizedir. Genellikle tedavi sonlandırılmak zorunda kalınmaz ve tedavi çoğunlukla semptomatiktir (100).

7.3. Lokalize Hastalığın Yönetimi

Lokalize GİST'lerin standart tedavisi, lenf nodlarının diseksiyonu olmadan, lezyonun tam cerrahi eksizyonudur. Laparoskopik eksizyon planlanıyorsa, tekniğin tümör psödokapsülünün korunması ve tümör ekiminin olmaması için tüm onkolojik cerrahi prensiplerini kapsamaması gerekir (101). Laparoskopik bir yaklaşım, büyük tümörleri olan hastalarda, çok yüksek nüks riskiyle ilişkili olan tümör rüptürü riski olması nedeniyle önerilmez. R0 eksizyonu amaçtır (yani cerrahi sınırları tümör hücrelerinden arınmış olan bir eksizyon). R0 cerrahisi gerçekleştirildiğinde majör fonksiyonel sekel riski taşıyan ve preoperatif tıbbi tedavi etkili olmayacağı düşünülen ya da preop tıbbi tedavi başlanamayan hastalarda; R1 (cerrahi sınır mikroskopik olarak pozitif) eksizyon hasta görüşü de alınarak yapılabilir. Bu, R1 cerrahisinin daha kötü bir genel sağ kalım (GS) ile ilişkili olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunmaması nedeniyle düşük riskli lezyonlar için daha da kabul edilebilir. R1 eksizyonu daha önce gerçekleştirilmişse, orijinal lezyon bölgesinin bulunması ve majör fonksiyonel sekellerin öngörülmemesi koşuluyla re-eksizyon bir seçenek olabilir(11).

Nüks riski, mevcut risk sınıflandırmalarında tanımlandığı gibi önemlidir. Randomize çalışmalarda yüksek riskli hastalarda imatinib ile 3 yıllık adjuvan tedavi ile 1 yıllık adjuvan tedavi karşılaştırıldığında, 3 yıllık tedavinin hastaliksız sağkalım (HSK) ve GS üzerine etkisi daha avantajlı bulunmuştur (102). Bundan önce plasebo kontrollü bir çalışmada, 1 yıllık süre boyunca verilen adjuvan imatinibin, makroskopik olarak tam bir rezeksiyon ile çıkarılan ≥ 3 cm çapında lokalize GİST'lerde hastaliksız sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (103).

Bu nedenle, 3 yıl boyunca imatinib ile adjuvan tedavi, yüksek nüks riski olan hastalar için standart tedavidir. Risk orta olduğunda (104) ortak bir karar verme süreci gereklidir, düşük riskli hastalarda adjuvan tedavi verilmemelidir. GİST'lerde adjuvan tedavinin daha uzun sürelerini test etmek için randomize klinik çalışmalar devam etmektedir(11).

Adjuvan imatinib ile ilişkili yarar, KIT ekzon 11 delesyon mutasyonları olan hastalarda daha fazla olmakla birlikte KIT / PDGFRA mutasyon tipine göre değişebilir (105,106). Mutasyonel analiz, adjuvan tedavi hakkında klinik bir karar vermek için kritik öneme sahiptir. PDGFRA D842V mutasyonuna uğramış GİST'lerin, hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiş genotip duyarlılık eksikliği göz önüne alındığında, herhangi bir adjuvan tedavi ile tedavi edilmemesi gerektiği konusunda bir fikir birliği vardır. İleri evre GİST'te ekzon 9 KIT mutasyonu durumunda daha yüksek dozda imatinib (günde 800 mg) kullanımını destekleyen veriler göz önüne alındığında, bazı uzman klinisyenler bu genotip için adjuvan imatinib dozunu 800 mg/gün tercih eder (33,34,107).

KIT / PDGFRA / BRAF WT GİST ile ilgili olarak, NF-1 ile ilişkili ve SDH ekspresyonu negatif GİST'lerde imatinibe düşük sensitiveleri ve bu sendromik GİST'lerin kendine has özellikleri olması nedeni ile adjuvan tedaviden kaçınılması konusunda bir fikir birliği vardır. Mevcut randomize çalışmaların alt grup analizleri yeterli kanıt sağlamak için çok sınırlıdır (11).

Cerrahi sırasında tümörün rüptüre olması durumunda, tümör hücrelerinin periton boşluğuna dökülmesi; bu nedenle gizli peritoneal hastalığın var olduğu varsayılabilir. Bu durum hastayı çok yüksek peritoneal relaps riski altına sokar (29). Bu nedenle, bu hastalar imatinib tedavisi almalıdır. Bu vakalarda optimal tedavi süresi, bu hücrelerin metastatik olarak kabul edilip edilmemesi gerektiği belirsizliği nedeniyle bilinmemektedir (11).

R0 eksizyon uygun değilse veya fonksiyonel sekellere neden olacak cerrahi prosedür gerektiriyorsa tümör yükünü azaltmak amacı ile preoperatif imatinib tedavisi önerilmektedir (108,109). Cerrah, sitoredüksiyondan sonra cerrahi rezeksiyonun daha güvenli olduğuna inanıyorsa (örneğin, kanama ve tümör rüptürü riski azalacağını düşünüyorsa) da preoperatif imatinib tedavisi verilebilir. Histolojik tanıyı onaylamak, imatinib dirençli veya daha az duyarlı

genotipleri (örneğin PDGFRA D842V mutasyonları) saptamak, KIT ekzon 9 mutasyonlarını tespit edip uygun doz (800 mg/gün) imatinib dozu önermek için histolojik ve mutasyon analizleri içeren biyopsi önerilmektedir. Maksimal tümör yanıtını takiben, genellikle 6-12 ay sonra, ameliyat gerçekleştirilir. Yanıt vermeyen hastalık durumunda ameliyatın geciktirilmesinden kaçınmak için erken tümör yanıt değerlendirmesi gerekir. Fonksiyonel görüntüleme, özellikle mutasyon analizi yapılmadığında, birkaç hafta içinde tümör yanıtını çok hızlı bir şekilde değerlendirmeyi mümkün kılar. Ameliyattan önce imatinib tedavisini ne zaman durduracağı konusunda doktora rehberlik edecek sınırlı veri vardır; bununla birlikte, ameliyattan birkaç gün, hatta bir gün önce güvenle durdurulabilir ve hasta ameliyattan kurtulduğunda derhal tekrar başlatılabilir (11).

7.4. İlerlemiş / Metastatik Hastalığın Yönetimi

İmatinib, lokal ileri inoperabl ve metastatik hastalık (55,110-112) için standart tedavidir. Ayrıca metastatik hastalık durumunda cerrahi primer olarak önerilmemesine rağmen, tüm lezyonların cerrahi olarak çıkarıldığı metastatik hastalık durumunda imatinib standart tedavidir. Standart imatinib dozu günlük 400 mg'dir. Bununla birlikte, veriler, KIT ekzon 9 mutasyonunu barındıran tümörleri olan hastaların, standart olarak daha yüksek bir doz seviyesinde (günlük 800 mg), progresyonsuz sağ kalımlarının (PSK) daha iyi olduğunu göstermiştir (113). PDGFRA D842V mutasyonu olan hastalar genellikle imatinib (114) ve diğer TKI'lere duyarsızdır ve bu nedenle bu mutasyonu hedef alan yeni ajanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar için adaydır. Sunitinib'in aktivite raporları olmasına rağmen, WT SDH'si eksik olan GİST'li hastaların mevcut TKI'lerden fayda görüp görmediği şüphelidir (115).

Metastatik hastalıkta imatinib ile tedaviye süresiz devam edilmelidir, çünkü tedavi kesilmesi ile genellikle lezyonlar daha önce cerrahi olarak eksize edilse bile nispeten hızlı tümör progresyonu görülür. (116). Tedaviye başlandığında, hasta tedaviye uyumun öneminin yanı sıra eşlik eden ilaçlar ve yiyeceklerle etkileşimler ve yan etkilerle baş etmenin en iyi yollarından haberdar edilmelidir. Başlangıç dozu, yan etkilerin uygun şekilde yönetilmesi ile korunmalı ve yaygın, kalıcı toksisite durumunda doğru doz azaltma, ara

verme ve kesilme politikası uygulanmalıdır. Retrospektif veriler, imatinibin suboptimal plazma düzeylerinin daha kötü bir sonuç ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir, ancak sonuç ile korelasyon hiçbir zaman prospektif olarak oluşturulmamıştır (117). İmatinib plazma seviyesinin değerlendirilmesi, şu durumlarda faydalı olabilir: yüksek ilaç etkileşim riskine sokan ilaçlar alan hastalar veya plazma seviyelerini azaltabilen önceki cerrahi rezeksiyonlara sahip hastalar, gözlenen beklenmedik toksisiteler ve hekimin dozu günde 800 mg'a çıkarmasına neden olan 400 mg/gün ile progrese olan hastalar (11).

Tedavinin erken aşamalarında tümör yanıtının yakın takibi yapılmalıdır. Sekonder progresyon riski devam ettiği için, tedavi boyunca yakın takibe devam edilmelidir. Rezidüel metastatik hastalığın tam eksizyonunun, iyi bir prognoz ile ilişkili olduğu, imatinibe iyi yanıt verdiği gösterilmiştir; ancak bunun ameliyattan mı yoksa hasta seçiminden mi kaynaklandığına dair prospektif olarak hiçbir zaman gösterilmemiştir (118-121). Bu nedenle cerrahi seçenek belirsizlik durumunda hastayla karar verilerek kişiselleştirilmelidir. Progrese hastalığın cerrahi eksizyonu yayınlanmış retrospektif serilerde faydalı bulunmamıştır, ancak "bir kitle içindeki nodül" gibi sınırlı progresyonun cerrahisi, sunitinib ile ikinci basamak tedaviyle aynı progresyonsuz sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, cerrahi, imatinib devam ederken sınırlı ilerlemesi olan bir hasta için palyatif bir seçenek olabilir. Cerrahi olmayan prosedürler (örneğin, ablasyonlar veya palyatif radyoterapi gibi lokal tedavi) de seçilebilir. 400 mg/gün imatinib dozunda tümör ilerlemesi durumunda (imatinib dirençli mutasyonları olanlar hariç), bir seçenek imatinib dozunu günlük 800 mg'a çıkarmaktır (55,111). Doz yükseltme, özellikle zaman içinde ilaç farmakokinetiğinde değişiklik olması durumunda veya bazı sekonder moleküler değişiklikler durumunda, başlangıçta yüksek bir doz almamış KIT ekzon 9 mutasyonuna uğramış GİST vakalarında yararlıdır. Progrese hastalarda görüntülemeye bağlı yanlış progresyon tanısından sakınılmalıdır. Ayrıca, hastanın uyumsuzluğu, tümör progresyonunun olası bir nedeni olduğu kadar eş zamanlı ilaçlar ile ilaç etkileşimleri de göz ardı edilmemelidir (11).

İmatinib tedavisi altında doğrulanmış progresyon veya nadir olarak görülen imatinib intoleransı durumunda (uzman tavsiyesi yoluyla yan etkileri

yönetmeye çalıştıktan sonra, doz azaltmalarını ve olasılıkla plazma seviye değerlendirmesini yapma girişimlerinden sonra), standart ikinci basamak tedavi başka bir TKI olan sunitinibtir. (122). İlacın, 4 hafta tedavi / 2 haftalık ara, 50 mg/gün rejiminden sonra PSK üzerine olumlu etkili olduğu kanıtlanmıştır. Veriler, 37.5 mg/gün sürekli dozda verilen günlük oral rejimin etkili ve iyi tolere edildiğini göstermiştir; ancak randomize bir klinik çalışma ile karşılaştırma yapılmamıştır (123). Dolayısıyla bu program kişiselleştirilmiş bir seçenek olarak görülebilir (11).

Sunitinib tedavisi altındayken doğrulanmış progresyonun ardından verilen regorafenibin (3 hafta 160 mg/gün 1 hafta ara dozunda), plasebo kontrollü randomize bir prospektif çalışmada PSK'ı önemli ölçüde uzatabileceğini kanıtlanmıştır. Regorafenib, imatinib ve sunitinibe cevap vermeyen hastalar için standart üçüncü basamak tedavidir (124).

Metastatik GİST'li hastalar yeni tedavilerin veya kombinasyonların klinik deneylerine katılım için düşünülmelidir. Aynı zamanda imatinib altında progrese olan hastaların aynı ilaçla yeniden tedavi edildiklerinde fayda sağlayabileceklerine dair kontrollü kanıtlar vardır (125). Aynı şekilde, progrese bir hastalık durumunda, bir TKI ile tedaviyi devam ettirmenin (eğer uygun başka seçenek yoksa), progresyonu yavaşlatacağına dair kanıtlar vardır. Bu nedenle, progresyon sonrasında da tedaviye TKI ile devam etmek de bir seçenektir. Öte yandan, TKI'lerin kombinasyonlarının klinik çalışmalar dışında kullanılması, ciddi toksisite potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir. Bazı TKI'ler imatinib dirençli hastalarda kontrolsüz faz II denemelerinde test edilmiştir, ancak toplam hastaların sadece bir kısmında aktivite gözlemleri vardır (11).

7.5. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi kompleks bir durumdur ve özellikle erken ilerleme, deneyimli bir ekip tarafından onaylanmalıdır. Antitümör aktivite çoğu hastada tümör küçülmesi olarak görülür, ancak bazı hastalar BT taramasında sadece tümör dansitesinde değişiklikler gösterebilir veya bu değişiklikler gecikmiş tümör küçülmesinden önce gelebilir. Tümör radyolojik görünümündeki bu değişiklikler, tümör yanıtı olarak düşünülmelidir. BT

taramasındaki tümör dansitesi azaldığı durumda tümör boyutundaki artış bile tümör yanıtının bir göstergesi olabilir (126). Yeni lezyonların görülmesi, tümör dansitesinin azalması sonucu daha kolay tespit edilmesinden dolayı da kaynaklanabilir. Bu nedenle, BT/MR taramasında hem tümör boyutu hem de tümör dansitesi birlikte tümör yanıtı için kriter olarak alınmalıdır. FDG-PET taramasının tümör yanıtının erken değerlendirilmesinde oldukça hassas olduğu kanıtlanmıştır ve şüphenin olduğu durumlarda veya yanıtın erken tahmini özellikle faydalı olduğunda yararlı olabilir (örneğin preoperatif sitoredüktif tedaviler) (127). Bununla birlikte, GIST'lerin küçük bir bölümü FDG tutmayabilir. 6 aylık tedaviden sonra tümör progresyonu olmaması da tümör cevabı olarak kabul edilir (128). Öte yandan, tümörün progresyonuna tümör büyüklüğündeki değişiklikler eşlik etmeyebilir. Aslında, tümör lezyonlarındaki tümör dansitesinde bir miktar artış, tümör progresyonunun bir göstergesi olabilir. Tipik bir progresyon modeli de tedaviye yanıt vermeyen alanın hiperdens görüldüğü "kitlenin içindeki nodül" dır (129).

8. Takip

Lokalize hastalığı olan cerrahi olarak tedavi edilen hastaların optimal rutin takip politikasını gösteren yayınlanmış bir veri yoktur. Relaps / nüks karaciğer ve / veya peritonda daha sık görülür. Nükslerin gerçekleştiği hız, muhtemelen tümörün mitotik hızından etkilenir. Mitotik indekse, tümör boyutuna ve tümör bölgesine dayanan risk değerlendirmesi rutin takip politikasının seçiminde faydalı olabilir. Yüksek riskli hastalar genellikle adjuvan tedavinin sonundan itibaren 1-3 yıl içinde nüks gösterir. Düşük riskli hastalarda nüks daha geç görülür, ancak bu daha kısa sürede de olabilir. Rutin takip programları bu nedenle kurumlar arasında farklılık gösterir (11).

Optimal takip programları bilinmemektedir. Örnek olarak, bazı kurumlarda, yüksek riskli hastalar, adjuvan tedavide 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir abdomen BT veya MR taraması ile rutin olarak takip edilmektedir. İlaç yan etkilerini tespit etmek ve kontrol altına alabilmek için de daha sıkı şekilde takip edilir. Kontrendike olmadıkça, adjuvan tedavinin kesildikten sonra 2 yıl

boyunca her 3 ayda bir, daha sonra adjuvan tedavinin kesilmesinden sonraki 5 yıla kadar her 6 ayda bir ve daha sonraki bir 5 yıl boyunca yıllık takipler devam etmektedir (11).

Düşük riskli tümörler için optimal rutin bir izlem planı bilinmemektedir. Bu hastaların takibi abdominal BT taraması veya MR ile 5 yıl boyunca her 6–12 ayda bir gibi yapılabilmektedir (11).

Çok düşük riskli GİST'ler risk sıfır olmasa da muhtemelen rutin takip gerektirmezler. X-ışını maruziyeti, özellikle düşük riskli GİST'te abdominal MR ile kontrolü düşündürebilir (130).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 6.03.2018 tarih ve 2018-5/14 numaralı etik kurul izin belgesi ile yürütülmüştür. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinden mali destek alınmamıştır.

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2002-2017 yılları arasında histopatolojik olarak GİST tanısı alarak başvuran 54 hasta dahil edilmiştir. Hastaların veri kayıtları hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Gastrointestinal stromal tümör tanısı olması
2. Hastanın tedavi ve takibinin Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmış olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1. Hastanın tedavi ve takibinin dış merkezde yapılması
2. Başka bir malignite tanısının olması

Hataların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yaş, cinsiyet gibi temel demografik bilgileri, başvuru şikayetleri, tanı konulduğu andaki ECOG performans durumları, evreleri, tanı sonrası cerrahi müdahale yapılıp yapılmadığı, medikal tedavi alıp almadığı, medikal tedavi verildiyse süresi, nüks veya progresyon varlığı, progresyon geliştiyse tedavi başladıktan sonra progresyona kadar geçen süreleri, tedavi sırasında gelişen yan etkiler, tümörlerin patolojik özellikleri, metastaz olup olmadığı, metastaz varsa yeri, hastaların son durumları ve sağ kalım süreleri kaydedildi. Hastaların ölüm tarihleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veritabanından elde edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Sağ kalım süresinin değişkenlere göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla ilgili değişkenleri içeren analizlerde sağ kalım sürelerinin belirlenmesi amacıyla Kaplan-Meier analizi yapılmıştır ve yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemeye yönelik olarak Cox regresyon analizi yapılmış olup sonuçlar Wald istatistik değeri ve Hazard oranları ile birlikte %95 güven aralığında raporlanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 54 hasta mevcuttu. Hastaların genel özellikleri Tablo-3'te mevcuttur.

Tablo-3: Hastaların genel özellikleri

	n=54		n=54
Yaş (yıl)	59(34:74) 56.15±10.68	İnvazyon	9(%16.70) 45(%83.30)
Cinsiyet		Lenf Nodu Metastazı	
<i>Kadın</i>	20(%37)	<i>Var</i>	9(%16.70)
<i>Erkek</i>	34(%63)	<i>Yok</i>	40(%74.10)
		<i>Bilinmiyor</i>	5(%9.20)
ECOG		Metastaz	
<i>0</i>	36(%66.70)	<i>Var</i>	22(%40.70)
<i>1</i>	17(%31.50)	<i>Yok</i>	32(%59.30)
<i>2</i>	1(%1.90)		
Yerleşim Yeri		Metastaz Yeri	
<i>İnce barsak</i>	22(%40.70)	<i>Karaciğer</i>	12(%54.54)
<i>Mide</i>	19(%35.20)	<i>Periton</i>	3(%13.63)
<i>Retroperiton</i>	7(%13)	<i>Lenf Nodu</i>	2(%9.09)
<i>Omentum</i>	3(%5.60)	<i>Karaciğer</i>	&
<i>Kolon</i>	2(%3.70)	<i>LN&Periton</i>	2(%9.09)
<i>Rektum</i>	1(%1.80)	<i>Karaciğer &periton</i>	2(%9.09)
		<i>Surrenal & LN</i>	1(%4.54)
Fokalite		Risk Skoruması	
<i>Unifokal</i>	47(%87)	<i>Düşük</i>	4(%7.40)
<i>Multifokal</i>	7(%13)	<i>Orta</i>	13(%24.10)
		<i>Yüksek</i>	36(%66.70)
		<i>Bilinmiyor</i>	1(%1.80)
Tümör Çapı*	80(22:350) 111.90±71.75		
<i>2-≤5 cm</i>	9(%16.70)		
<i>5-≤10 cm</i>	23(%42.60)		
<i>>10 cm</i>	20(%37)		

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama±standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

*: n=52 kişi üzerinden hesaplanmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 56.15 (median yaş 59, minimum 34, maximum 74) idi. 34 (%63) hasta erkek, 20 (%37) hasta kadındı. Hastalar 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG) performans skoruna göre değerlendirildi. 36 (%66.70) hasta performans durumuna göre ECOG 0, 17 (%31.50) hasta ECOG 1 ve 1 (% 1.90) hasta ECOG 2 idi.

Hastaların başvuru semptomları incelendi. Bazı hastalar birden fazla semptomla başvurmuştu. Karın ağrısı 40 (%74.10) hastada, gastrointestinal kanama 9 (%16.70) hastada, kilo kaybı 8 (%14.780) hastada, halsizlik ve yorgunluk 8 (%14.80) hastada, şişkinlik 8 (%14.80) hastada, bulantı ve kusma 3 (%5.60) hastada, abdominal kitle 3 (%5.60) hastada, ileus 3 (%5.60) hastada, ishal 1 (%1.90) hastada, perforasyon 1 (%1.90) hastada vardı. 4 hasta asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan sağlık taramaları sırasında tesadüfen GİST tanısı almışlardı (Tablo-4).

Tablo-4: Semptom ve bulguların dağılımı

Semptom	n=54
<i>Karın ağrısı</i>	40(%74.10)
<i>Kanama</i>	9(%16.70)
<i>Kilo kaybı</i>	8(%14.80)
<i>Halsizlik& Yorgunluk</i>	8(%14.80)
<i>Dispepsi& Şişkinlik</i>	8(%14.80)
<i>Asemptomatik</i>	4(%7.40)
<i>Bulantı kusma</i>	3(%5.60)
<i>Abdominal kitle</i>	3(%5.60)
<i>İleus</i>	3(%5.60)
<i>İshal</i>	1(%1.90)
<i>Perforasyon</i>	1(%1.90)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Tümör yerleşim yerleri 22 (%40.70) hastada ince barsak, 19 (%35.20) hastada mide, 7 (%13) hastada retroperiton, 3 (%5.60) hastada omentum, 2

(%3.70) hastada kolon, 1 (%1.80) hastada rektum saptandı. 47 (%87) hastada unifokal, 7 (%13) hastada multifokal hastalık mevcuttu.

Tanı anında hastaların lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, evreleri incelendi. Hastaların 9'unda (%16.70) lenf nodu metastazı vardı, 40 (%74.10) hastanın lenf nodu metastazı yoktu, 5 (%9.20) hastanın lenf nodu metastazı durumu bilinmiyordu. 32 (59.30) hastada metastaz saptanmazken, 22 (%40.70) hastada tanı anında metastaz mevcuttu. Metastatik hastaların 12'sinde (%54.54) karaciğer, 3'ünde (%13.63) periton, 2'sinde (%9.09) lenf nodu metastazı vardı. 2 (%9.09) hastada aynı anda karaciğer, lenf nodu ve periton metastazı, 2 (%9.09) hastada aynı anda karaciğer ve periton metastazı, 1 (%4.54) hastada surrenal ve lenf noduna birlikte metastaz vardı. Hastalar TNM evreleme sistemine göre de sınıflandırıldı. 4 (%7.40) hasta evre 1A, 4 (%7.40) hasta evre 1B, 7 (%13) hasta evre 2, 2 (%3.7) hasta evre 3A, 12 (%22.2) hasta evre 3B, 25 hasta (%46.30) evre 4 hastalığına sahipti.

Mitotik indeks, tümör yerleşim yeri ve tümör çapına göre hesaplanan risk skorlamasına göre 4 (%7.40) hastanın düşük riskli, 13 (%24.10) hastanın orta riskli, 36 (%66.70) hastanın yüksek riskli olduğu görüldü, 1 hastanın risk skorlamasında kullanılan verilerine ulaşamaması nedeni ile risk değerlendirilmesi yapılamadı.

Hastaların ortalama tümör çapı 111.90 mm (medyan 80 mm, en küçük 22 mm, en büyük 350 mm) idi. Risk sınıflamasına göre tümör çapları gruplara ayrıldığında 9 (%16.70) hasta 2-≤5 cm, 23 (%42.60) hasta 5-≤10 cm, 20 (%37) hasta ≥10 cm tümöre sahipti. 9 (%16.70) hastada komşu organ invazyonu vardı, 45 (%83.30) hastada komşu organlara invazyon yoktu.

Hastaların patoloji sonuçları (Tablo-5) incelendiğinde selüerite 22 (%40.70) hastada belirgin, 4 (%7.40) hastada orta, 2 (%3.70) hastada az olarak raporlanmıştı, 26 (%48.20) hastanın selüerite durumu bilinmiyordu. Mukozal invazyon 19 (%35.20) hastada vardı, 6 (%11.10) hastada yoktu, 29 (%53.70) hastanın mukozal invazyon durumu bilinmiyordu. Tümörde kanama 14 (%25.90) hastada vardı, 12 (%22.20) hastada yoktu, 28(%51.90) hastanın tümöründe kanama durumu bilinmiyordu. 14 (%25.90) hastanın tümöründe ülser vardı, 18 (%33.40) hastanın tümöründe ülser yoktu, 22 (%40.70)

hastanın tümöründe ülser durumu bilinmiyordu. 20 (%37) hastanın tümöründe nekroz vardı, 20 (%37) hastanın tümöründe nekroz yoktu, 14 (%26) hastanın tümöründe nekroz durumu bilinmiyordu.

Tümörlerin 50 büyük büyütme alanında mitoz sayısı (mitotik indeks) ortalama 13.50 idi. Risk sınıflamasına göre gruplandırıldığında mitotik indeksi ≤ 5 olan hasta sayısı 22 (%40), >5 mitotik indekse sahip hasta sayısı da 22 (%40) idi, 10 hastanın mitotik indeksi hakkında veri yoktu. Tümörlerin sitomorfolojik tipleri incelendiğinde 13 (%24.10) hastada iğsi hücreli, 3 (%5.60) hastada epiteloid hücreli, 29 (%53.60) hastada mixt hücreli sitoloji saptandı, 9 (%16.70) hastanın sitomorfolojik özelliği bilinmiyordu.

Hastaların tümörleri immunhistokimyasal boyanma özellikleri açısından incelendi. 51 (%94.40) hastanın tümöründe CD 117 boyanması mevcuttu, 3 (%5.60) hastada CD 117 boyanması yoktu. 34 (%63) hastanın tümöründe CD 34 boyanması mevcuttu, 16 (%29.6) hastada CD 34 boyanması yoktu. 18 (%33.30) hastanın tümöründe PDGFRA boyanması mevcuttu, 2(%3.70) hastada PDGFRA boyanması yoktu, 34 (%63) hastada tümörün PDGFRA boyanma durumu bilinmiyordu. 15 (%3.70) hastanın tümöründe DOG-1 boyanması mevcuttu, 1 (%1.90) hastada DOG-1 boyanması yoktu, 38 (%70.40) hastada tümörün DOG-1 boyanma durumu bilinmiyordu. 2 (%3.70) hastanın tümöründe desmin boyanması mevcuttu, 45 (%83.3) hastada desmin boyanması yoktu, 7 (%13) hastada tümörün desmin boyanma durumu bilinmiyordu. 9 (%16.70) hastanın tümöründe S100 boyanması mevcuttu, 39 (%72.20) hastada S100 boyanması yoktu, 6 (%11.10) hastada tümörün S 100 boyanma durumu bilinmiyordu. 28 (%51.90) hastanın tümöründe SMA boyanması mevcuttu, 23 (%42.60) hastada SMA boyanması yoktu, 3 (%5.60) hastada tümörün SMA boyanma durumu bilinmiyordu. 42 (%77.80) hastanın tümöründe vimentin boyanması mevcuttu, 3 (%5.60) hastada vimentin boyanması yoktu, 9 (%16.70) hastada tümörün vimentin boyanma durumu bilinmiyordu. ki-67 indeksi bakılanlarda ortalama %18.37 (minumum 0.1, maximum 85, medyan 10) saptandı.

Tablo-5: Tümörlerin makroskopik ve mikroskopik özellikleri

	n=54		n=54
Mitotik İndeks	3(0:70) 13.50±18.50		
Selulerite		Sitomorfoloji	
<i>Belirgin</i>	22(%40.70)	<i>İğsi</i>	13(%24.10)
<i>Az</i>	2(%3.70)	<i>Epiteloid</i>	3(%5.60)
<i>Orta</i>	4(%7.40)	<i>Mixt</i>	29(%53.60)
<i>Bilinmiyor</i>	26(%48.20)	<i>Bilinmiyor</i>	9(%16.70)
Mukozal İnvazyon		CD117(C-KİT)	
<i>Var</i>	19(%35.20)	<i>Var</i>	51(%94.40)
<i>Yok</i>	6(%11.10)	<i>Yok</i>	3(%5.60)
<i>Bilinmiyor</i>	29(%53.70)		
Kanama		CD34	
<i>Var</i>	14(%25.90)	<i>Var</i>	34(%63)
<i>Yok</i>	12(%22.20)	<i>Yok</i>	16(%29.60)
<i>Bilinmiyor</i>	28(%51.90)	<i>Bilinmiyor</i>	4(%7.40)
Ülser		PDGFRA	
<i>Var</i>	14(%25.90)	<i>Var</i>	18(%33.30)
<i>Yok</i>	18(%33.40)	<i>Yok</i>	2(%3.70)
<i>Bilinmiyor</i>	22(%40.70)	<i>Bilinmiyor</i>	34(%63)
Nekroz		DOG1	
<i>Var</i>	20(%37)	<i>Var</i>	15(%27.80)
<i>Yok</i>	20(%37)	<i>Yok</i>	1(%1.90)
<i>Bilinmiyor</i>	14(%26)	<i>Bilinmiyor</i>	38(%70.40)

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama±standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

Hastaların tedavileri incelendiğinde 54 hastadan 34 (%63) hasta küratif opere olmuştu, unrezektabl hastalığa sahip geri kalan 20 (%37) hastadan 14 (25.90) hasta palyatif opere olmuştu, 6 (%11.10) hasta opere olmamıştı. Küratif opere olan hastalardan 14'  (%22.20) operasyon sonrası ilaçsız takibe alınmıştı, 20 (%37) hastaya adjuvan imatinib başlanmıştı. Unrezektabl hastalığa sahip 20 (%37) hastaya imatinib başlanmıştı. Cerrahi sonrası izleme alınan 2 (%3.70) hastada nüks gelişmesi nedeni ile imatinib başlanmıştı. Adjuvan imatinib verilen 20 (%37) hastadan 6 (%11.10) hastada nüks gelişmesi nedeniyle sunitinib tedavisine geçilmiş olduğu görüldü. Unrezektable hastalığa sahip 20 (%37) hastadan 10'unda (%18.5) imatinib altında progresse olarak sunitinib tedavisine geçildiği görüldü. 4 (%7.40) hastada sunitinib tedavisi ile progresyon olması üzerine 3.seçim kemoterapiye geçildiği görüldü, bu hastalar unrezektabl hastalık grubunda idi (Tablo-6).

Tablo-6: Tedavi ve progresyonlara göre hasta sayıları

	n		n		n
Küratif operasyon sonrası ilaçsız izlem	14	Nüks var	2		
		Nüks yok	12		
Küratif operasyon sonrası adjuvan imatinib	20	Nüks var	6		
		Nüks yok	14		
Unrezektabl hastalık	20	Palyatif operasyon	14	Progresyon var	10
		Operasyon yok	6	Progresyon yok	10

Hastalarda sağ kalım analizleri yapıldı. Küratif opere olan (rezektabl) hastalar ile unrezektabl hastalarda, unrezektabl hastalıkta palyatif opere olan

ve olmayanlarda genel sağ kalım sürelerine bakıldı. Rezektabl hastalıkta, rezektabl hastalık olup adjuvan imatinib alan ve ilaçsız takip edilen grupta hastalısız sağ kalım süreleri, unrezektabl hastalıkta imatinib kullananlar ve imatinib sonrası sunitinib kullananlarda progresyonsuz sağ kalım oranları hesaplandı (Tablo-7).

Tablo-7: Hasta gruplarında sağ kalım analizleri

	n	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^a	Ex Sayısı (%) ^b	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
<i>Rezektabl</i>	54	34(%62.96)	7(%20.59)	146.40±13.01	<0.001
<i>Unrezektabl</i>		20(%37.04)	13(%65)	65.95±11.27	
<i>Unrezektabl</i>					
<i>Operasyon Yok</i>	20	6(%30)	4(%66.67)	56.17±18.49	0.728
<i>Operasyon Var</i>		14(%70)	9(%64.29)	66.90±12.65	
	n	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^a	Nüks Sayısı (%) ^b	Hastalısız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
<i>Rezektabl</i>	34	34(%100)	8(%17.65)	97.70±12.75	-
<i>Adjuvan alan</i>	34	20(%58.82)	6(%30)	91.54±13.08	0.300
<i>Adjuvan almayan</i>		14(%46.68)	2	106.50±0	
	n	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^a	Nüks Sayısı (%) ^b	Progresyonsuz Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
<i>Unrezektabl</i>	20	20(%100)	12(%60)	58.79±13.36	-
<i>İmatinib kullananlar</i>	20	10(%50)	3(%30)	94.86±20.17	0.072
<i>Sunitinib kullananlar</i>		10(%50)	5(%50)	16.10±3.78	

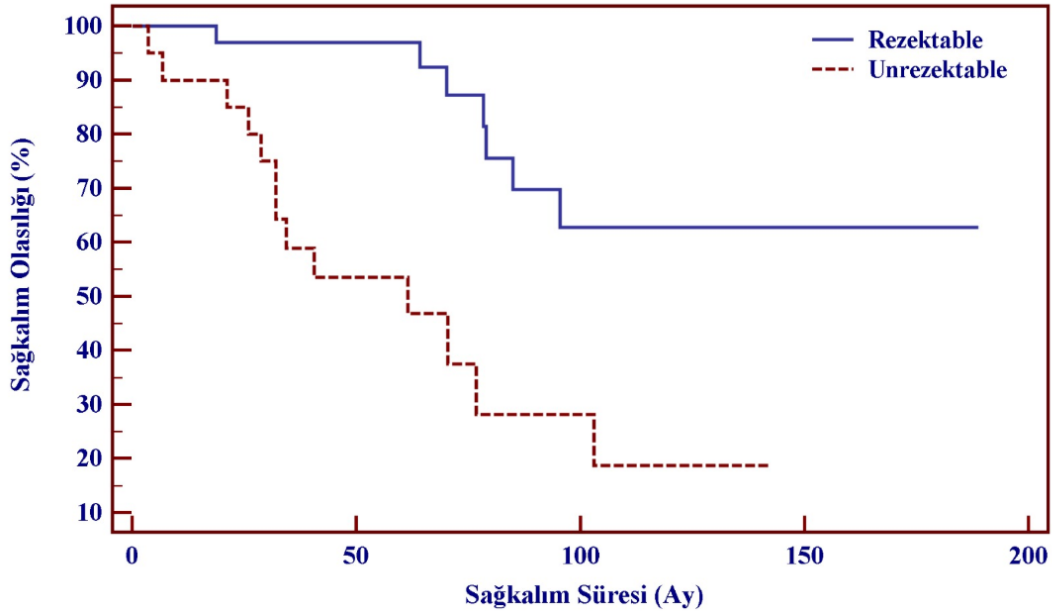
a: n sütunu içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,

b: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir

Genel sağkalım , hastalısız sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süreleri ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

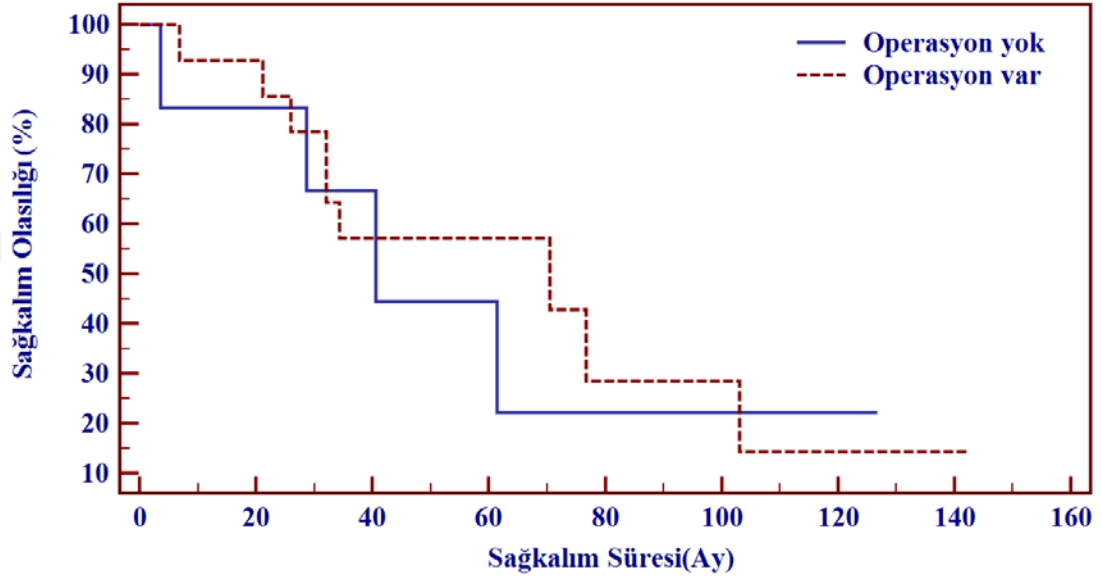
Rezektabl hastalığa sahip hasta grubunda genel sağ kalım 146.40±13.01 ay bulundu. Unrezektabl hastalığa sahip grupta genel sağ kalım 65.95±11.27 ay bulundu.

Rezektabl hastalık grubu ve unrezektabl hastalık grubu arasında genel sağ kalım süresine göre fark belirlenmiş olup, genel sağ kalım süresi küratif hastalık grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Şekil-1).



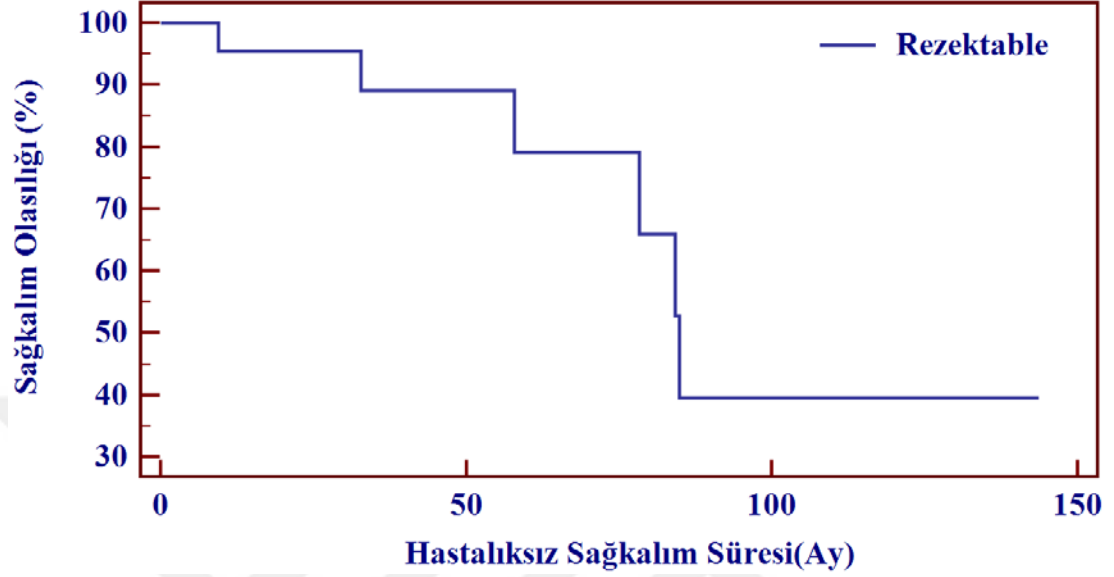
Şekil-1: Rezektabl ve unrezektabl hastalıkta genel sağ kalım süresi

Unrezektabl hastalığı olup palyatif opere edilen hastalarda genel sağ kalım süresi 66.90 ± 12.65 ay, opere olmayan grupta genel sağ kalım 56.17 ± 18.49 ay bulundu. Unrezektabl hastalığı olup palyatif opere edilen ve opere edilmeyen grup arasında genel sağ kalım süresine göre fark bulunmamaktadır (Şekil-2).



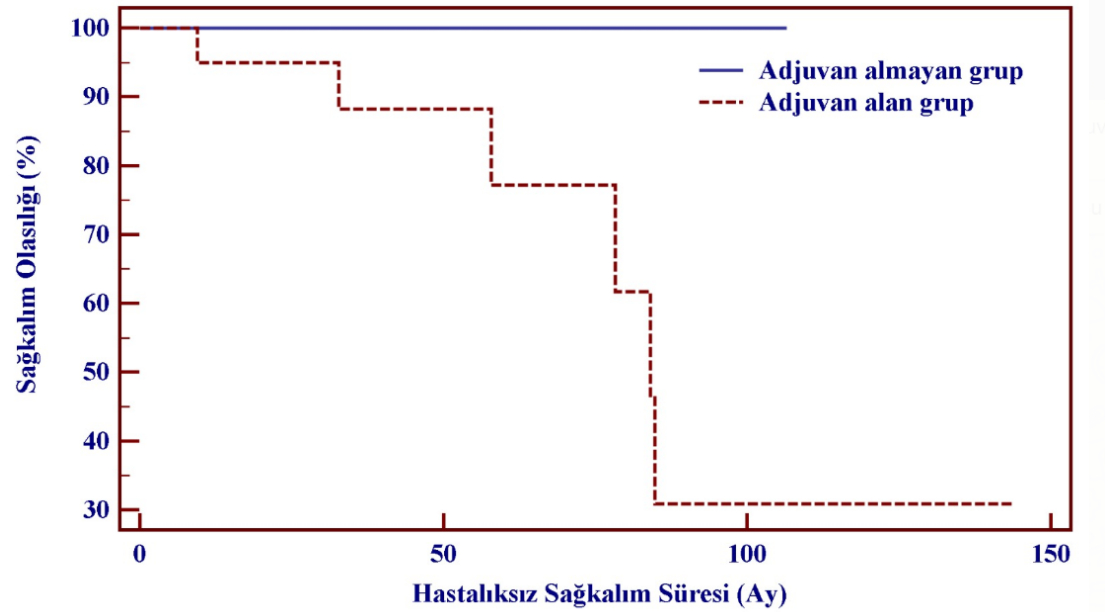
Şekil-2: Unrezektabl hastalıkta palyatif opere olan ve olmayanlarda genel sağ kalım süresi

Çalışmamızda rezektabl hastalıkta hastaliksız sağ kalım süresi 97.70 ± 12.75 ay olarak bulunmuştur (Şekil-3).



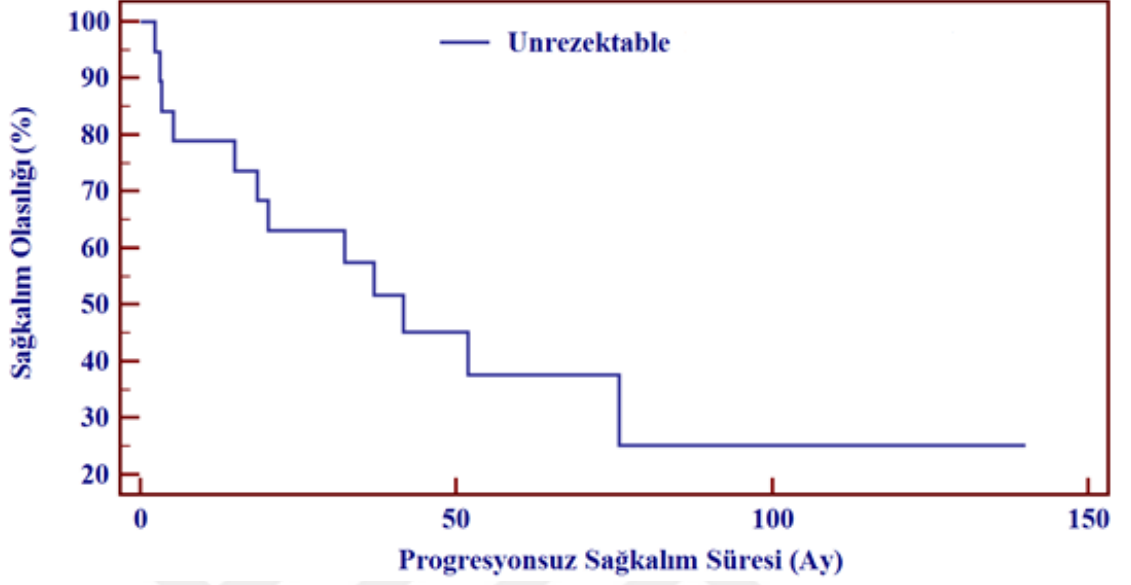
Şekil-3: Rezektabl hastalıkta hastaliksız sağ kalım süresi

Rezektabl hastalık olup adjuvan imatinib alan hastalarda hastaliksız sağ kalım süresi 91.54 ± 13.08 ay bulundu. Küratif opere olup ilaçsız takip edilen grupta hastaliksız sağ kalım süresi 106.50 ± 0 ay bulundu (Şekil-4).



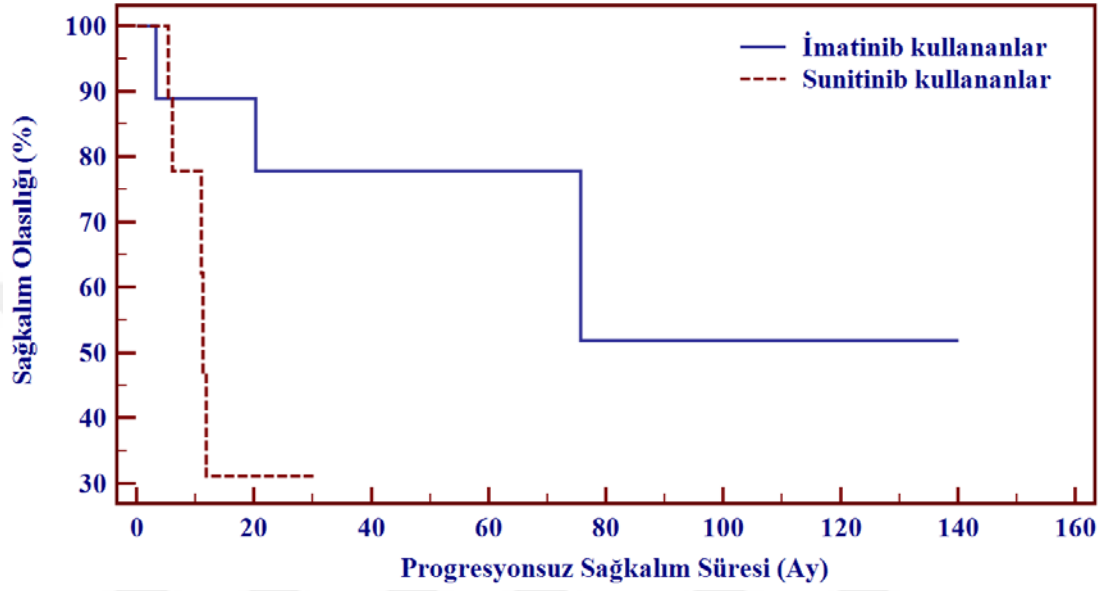
Şekil-4: Adjuvan alan ve almayan grupta hastaliksız sağ kalım süreleri

Unrezektabl hastalıkta progresyonsuz sağ kalım süresi 58.79 ± 13.36 ay olarak bulunmuştur (Şekil-5).



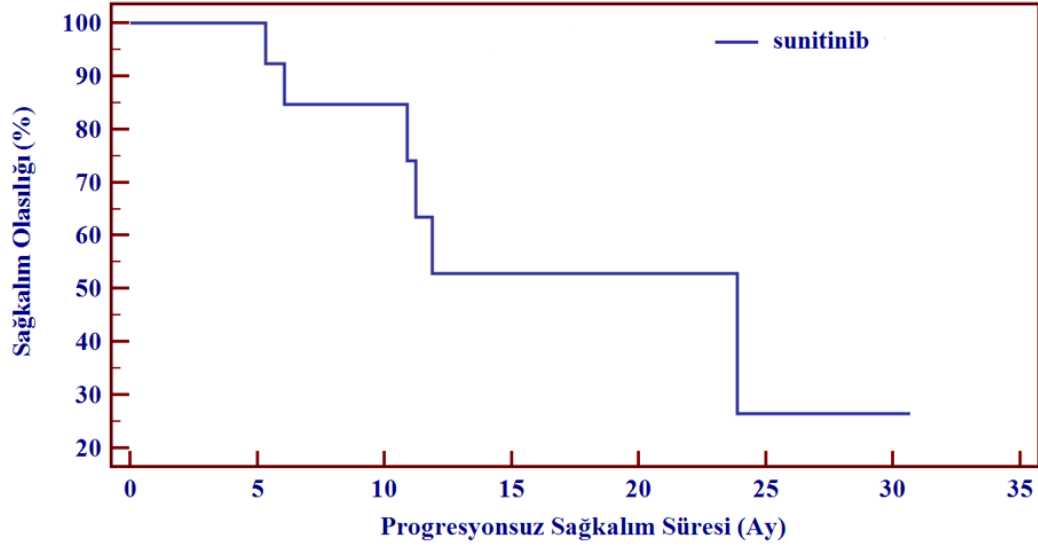
Şekil-5: Unrezektabl hastalıkta hastaliksız sağ kalım süresi

Unrezektabl hastalık grubunda progrese olarak sunitinib tedavisine geçilen hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresi 16.10 ± 3.78 ay bulundu. Unrezektable hastalık grubunda imatinib devam edenlerde progresyonsuz sağ kalım 94.86 ± 20.17 ay saptandı (Şekil-6).



Şekil-6: Unrezektabl hastalarda sunitinib ve imatinib kullanımına göre progresyonsuz sağ kalım

Tüm hastalar içinde imatinib altında progresyon nedeni ile 16 hastada sunitinibe geçilmiştir. Bu hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresi 18.89 ± 3.06 ay bulundu (Şekil-7).



Şekil-7: Sunitinib alanlarda progresyonsuz sağ kalım

Adjuvan imatinib alan grup ve unrezektabl hastalık grubunda yerleşim yeri, tümör çapı, mitotik indeks, lenf nodu metastazı ve evrenin nüks üzerine etkisi incelendi.

Adjuvan imatinib alanlarda nüks üzerine etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar tablo-8 de verilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen Cox regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.075$). Bununla birlikte tablo incelendiğinde nüks üzerine etki eden anlamlı risk faktörü belirlenememiştir.

Tablo-8: Adjuvan alanlarda nükse etki eden faktörler

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Yerleşim Yeri					
<i>Mide(ref. kat.)</i>	-	-	1	-	-
<i>İnce barsak</i>	0.22	0.639	-	-	-
<i>Retroperiton</i>	0.01	0.941	-	-	-
Tümör Çapı					
<i>2-≤5(ref.kat)</i>	-	-	1	-	-
<i>>5-≤10</i>	0.00	0.995	-	-	-
<i>>10</i>	0.02	0.895	-	-	-
Mitotik İndeks					
<i>≤5(ref.kat.)</i>	-	-	1	-	-
<i>>5</i>	0.03	0.870	-	-	-
Lenf Nodu					
Metastazı					
<i>Yok(ref.kat)</i>	-	-	1	-	-
<i>Var</i>	0.01	0.925	-	-	-
Evre					
<i>Evre II(ref.kat.)</i>	-	-	1	-	-
<i>Evre III</i>	0.01	0.973	-	-	-
<i>Evre IV</i>	0.01	0.976	-	-	-

HR: Hazard Oranı;Ref.Kat: Referans kategori

Unrezektable hastalık grubunda genel sağ kalım üzerine etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar tablo-9'da verilmiştir. Cox regresyon analizine tümörün yerleşim yeri, tümör çapı, mitotik indeks, lenf nodu metastazı varlığı, tümör evresi, imatinib kullanımı ve sunitinib kullanımı değişkenleri dahil edilmiştir. Değişken seçiminde, ileriye doğru seçim prosedürü benimsenmiş olup lenf nodu metastazı varlığı ve mitotik indeksin >5 olması durumları genel sağkalım üzerinde risk faktörü

olarak belirlenmiştir. Analiz sonucunda elde edilen Cox regresyon modeli anlamlı olarak bulunmuştur (**p=0.001**).

Mitotik indeksin 5 üzerinde olması durumunda, düşük riski ifade etmesi durumuna göre mortalite üzerinde oluşan risk 8.91 kat daha fazladır.

Lenf nodu metastazı varlığında ise mortalite üzerinde 6.62 kat risk oluşmaktadır.

Tablo-9: Unrezektable alanlarda genel sağkalıma etki eden faktörler

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Mitotik İndeks					
≤5 (ref.kat.)	-	-	1	-	-
>5	7.21	0.004	8.91	1.81	43.93
Lenf Nodu Metastazı					
Yok(ref.kat)	-	-	1	-	-
Var	8.27	0.004	6.62	1.83	24.01

HR: Hazard Oranı;Ref.Kat: Referans kategori

Çalışmamızda yer alan GİST tanılı 54 hastada 1, 3, 5 yıllık sağ kalım oranları Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10: 1, 3, 5 yıllık sağ kalım oranları

Ortalama Sağkalım süresi (Ay)	118.08±11.35
1 yıllık sağkalım (%)	%96
3 yıllık sağkalım (%)	%82
5 yıllık sağkalım (%)	%80

Sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir

TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümörler gastrointestinal sistemin en sık mezenkimal tümörleridir (5). GİST'ler İnterstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklanmaktadır (3). Patogenezi KIT ve PDGFRA genlerindeki mutasyonlarla tanımlanmaktadır. Bunun sonucunda tümör gelişimine neden olan tirozin kinaz reseptörleri aktiveleşir (5,6).

GİST'ler 40-80 yaşları arasında olmakla birlikte en sık 60'lı yaşlarda tespit edilirler (131). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak medyan yaş 59 bulundu, vakalarımız 34 yaş ile 74 yaş arasında olup ortalama yaş 56.15 saptandı. Bazı çalışmalarda her iki cinste eşit miktarda görülmesine rağmen, bazılarında ise erkeklerde daha sık görülmüştür (7,12-14,132,133). Bizim 54 kişiden oluşan vaka serimizde 34 (%63) hasta erkek, 20 (%37) hasta kadın cinsiyete sahip olup literatür ile uyumlu bulundu.

288 GİST tanılı hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %69'u semptomatik iken, %21'i operasyon sırasında tesadüfen saptanmış, %10'u ise otopsi sırasında tanı almıştır (37). Küçük GİST'ler asemptomatik seyreder ve rastlantısal olarak saptanırlar. Çevre dokuya invaze olmadan komşu dokuların yerini alarak büyüdükleri için semptom göstermeksizin büyük boyutlara ulaşabilirler (134). Semptomlar yerleştiği organa göre değişmektedir. En sık semptomu mukozal ülserasyonlar sonucu gelişen gastrointestinal (GİS) kanamadır. Diğer sık prezentasyon şekilleri ise karın ağrısı ve abdominal kitledir. Mide yerleşimli GİST vakaları, şişkinlik, bulantı, kusma, kilo kaybı gibi şikayetlerle, özofagus kaynaklı tümörü olan hastalar ise göğüs ağrısı, odinofaji, disfaji ya da hematemez ile başvurabilirler (135). İnce barsak yerleşimli GİST melena, ileus, biliyer obstrüksiyona, perforasyona neden olabilir (134,135). Bizim çalışmamızda yer alan hastalarda en sık başvuru şikayeti karın ağrısıydı. 9 hastanın GİS kanama, 3 hastanın ileus, 1 hastanın perforasyonla komplike olarak tanı aldıkları görüldü. 4 hasta asemptomatik olup rutin taramalar sırasında tesadüfen tanı almışlardı.

GİST en sık midede (%50–70), ikinci en sık ince barsakta (%25–35), daha sonra kolon ve rektum (%5–10), mezenter ya da omentum (%7) ve özofagusta (<%5) görülmektedir. Nadiren de gastrointestinal sistem dışı alanlarda yerleşebilmektedirler (136). Bizim çalışmamızda primer yerleşim yerleri 22 (%40.70) hastada ince barsak, 19 (%35.20) hastada mide, 7 (%13) hastada retroperiton, 3 (%5.60) hastada omentum, 2 (%3.70) hastada kolon, 1 (%1.80) hastada rektum saptandı. Literatürden farklı olarak tümör lokalizasyonu en sık ince barsakta saptanmış olup vaka sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

GİST'lerde lenf nodu metastazı çok nadirdir. Uzak metastazlar en sık karaciğerde (%50–60) ve peritonda (%20–40) görülmektedir. Nadiren de akciğer ve kemikte (%10) görülmektedir (137). Bizim çalışmamızda hastaların 9'unda (%16.70) lenf nodu metastazı vardı, 40 (%74.10) hastanın lenf nodu metastazı yoktu, 5 (%9.20) hastanın ise lenf nodu metastazı olup olmamasına ilişkin verilere ulaşılamadı. Uzak organ metastazı 54 hastadan 22 (%40.70) hastada saptandı. Literatürle uyumlu olarak en sık karaciğerde (%54.54) 2.sıklıkta peritonda (%13.63) metastaz saptandı. Geri kalanlarda, 2 (%9.09) hastada karaciğer ve periton birlikte metastazı, 2 (%9.09) hastada lenf nodu, 2(%9.09) hastada karaciğer, lenf nodu, periton birlikte, 1 (%4.54) hastada surrenal ve lenf nodu metastazı birlikte idi. En sık metastaz yeri karaciğer ve periton olsa da surrenal gibi atipik metastazların da olabileceği unutulmamalıdır.

GİST'ler değişken histolojiye sahiptirler, bu nedenle sadece morfolojik bulgularla tanı koymak güçtür. Tanıda kaydedilen en büyük aşama, Cajal hücrelerinin transmembran tirozin kinaz reseptörü olan KIT eksprese ettiğinin bulunması ve bu tümörlerin gelişiminde KIT ya da PDGFRA gen mutasyonlarının neden olduğunun ortaya konmuş olmasıdır (3,138). Tümörde KIT tirozin kinaz reseptörünün ekspresyonunun gösterilmesi bugün için tanıda altın standart kabul edilmektedir. KIT proteini dokuda CD117 antijeni kullanılarak immunhistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. CD34, %70'lere varan pozitifliği ile CD117 öncesi tanıda en değerli kabul edilen immun belirleyici olmuştur (139). DOG1 antikoru ile yapılan çeşitli çalışmalarda

GİST'lerde %80-100 oranlarında boyanma tespit edilmiştir (140,141). İmmunhistokimyasal bulgular bizim çalışmamızda literatürle uyumlu bulundu. CD117, 51 (%94.40) hastada pozitif saptandı. CD34, 34 (%63) hastada pozitif. 18 (%33.30) hastanın tümöründe PDGFRA boyanması mevcuttu. Toplam 16 hastada DOG-1 çalışılmış olup, 15 hastanın tümöründe DOG-1 boyanması mevcuttu. GİST'ler histolojik olarak 3 alt tipe ayrılırlar: iğsi hücreli (%70), epiteloid hücreli (%20) ve mikst (%10) (1,131,142). Çalışmamızda tümörlerin sitomorfolojik tipleri incelendiğinde 13 (%24.10) hastada iğsi hücreli, 3 (%5.60) hastada epiteloid hücreli, 29 (%53.60) hastada mikst hücreli sitoloji saptandı, 9 (%16.70) hastanın sitomorfolojik özelliği bilinmiyordu.

GİST'ler malignite potansiyelli tümörler olarak kabul edilmektedir. Benign ya da malign ayrımı yerine risk sınıflaması (çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk) yapılması daha doğrudur. 2 cm'den küçük GİST'ler genellikle benign seyirlidir. GİST'lerde tümör çapının büyük olması ve mitotik indeksin 50 BBA'da >5 olması kötü prognostik faktörler arasındadır (143). Çeşitli çalışmalarda lokalizasyonla klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Genel olarak gastrik GİST'ler diğer GİST'lere göre daha iyi prognoz gösterir (35,144). Miettinen ve Lasota'nın 1055 mide, 629 ince barsak, 144 duodenum ve 111 kolorektal GİST'i içeren çalışmasında, tümör yerleşim yerinin prognostik rolü olduğu ve barsak GİST'lerinin aynı boyut ve mitoz sayısındaki mide GİST'lerinden daha kötü seyrettiği ortaya koyulmuştur (136). Miettinen ve ark.(145) mide lokalizasyonlu, 1765 GİST vakası üzerinde yaptıkları çalışmada ilginç olarak tümör çapı>10cm ve düşük mitotik aktiviteye sahip tümörlerin nispeten iyi prognozlu olduğunu, 5-15 yıl takipten sonra bunların sadece % 12'sinde metastaz geliştiğini, bu nedenle tümör çapının büyük olmasının doğrudan maligniteyi göstermediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama tümör çapı 111.90 mm (medyan 80 mm, en küçük 22 mm, en büyük 350 mm) idi. Tümör çapları gruplara ayrıldığında 9 (%16.70) hasta 2-≤5 cm, 23 (%42.60) hasta 5-≤10 cm, 20 (%37) hasta ≥10 cm tümöre sahipti. Tümörlerin mitotik indeksi ortalama 13.50 idi. Risk sınıflamasına göre gruplandırıldığında mitotik indeksi ≤5 olan hasta sayısı 22

(%40), ≥ 5 olan hasta sayısı da 22 (%40) idi, 10 hastanın verisine ulaşılamamıştı.

GİST'te lenf nodu metastazı nadirdir, prognoz üzerine etkisini tahmin etmek zordur. Bununla birlikte 5000'den fazla GİST tanılı hastanın SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) veritabanı analizi, lenf nodu tutulumunun sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini öne sürmektedir (146). Bizim çalışmamızda hastaların 9'unda (%16.70) lenf nodu metastazı vardı, 40 (%74.10) hastanın lenf nodu metastazı yoktu, 5 (%9.20) hastanın ise lenf nodu metastazı olup olmamasına ilişkin verilere ulaşılamadı.

Çalışmamızda adjuvan imatinib alan hastalarda nüks üzerine ve unrezektabl hastalıkta sağ kalım üzerine tümör yerleşim yeri, tümör çapı, mitotik indeks, evre ve lenf nodu metastazının etkisi ayrı ayrı incelendi. Adjuvan imatinib alan hasta grubunda bu 5 faktörün anlamlı etkisi bulunamadı, bu durumun çalışmamızda yeterli sayıda hasta olmaması ve hastane sistemi üzerinden retrospektif olarak hastaların tüm verilerine ulaşılamaması ile ilgili olduğu düşünüldü. Unrezektabl hastalığı olan hasta grubumuzda mitotik indeksin >5 olması ve lenf nodu metastazının olmasının genel sağ kalım üzerinde etkili olduğu bulundu. Mitotik indeksin >5 olması durumunda mortalite üzerinde oluşan risk 8.91 kat daha fazla, lenf nodu metastazı varlığında ise mortalite üzerinde 6.62 kat risk oluşmaktadır.

Gastrointestinal stromal tümörlerde standart yaklaşım tümörün cerrahi sınır negatif olacak şekilde çıkarılması ve sonrasında adjuvan imatinib tedavisi başlanmasıdır. Yaygın metastaz ya da lokal ilerleme nedeniyle total eksizyona uygun olmayan hastalarda, genel durumu cerrahiye elverişli olmayan hastalarda ve yapılacak cerrahi işlemler hasta açısından yüksek morbidite ve mortalite oluşturuyorsa cerrahi yerine öncelikle medikal tedavi tercih edilmelidir (147-149). Bizim vaka serimizde hastaların 34'ü (%63) küratif opere olmuştu, 14'ü (%25.90) palyatif opere olmuştu, 6 (%11.10) hasta opere olmamıştı.

200 hastalık bir çalışma serisinde tümörü tamamen rezeke edilen tümörlerde ortalama sağ kalım 66 ay bulunmuşken, inkomplet rezeksiyon ya da unrezektabl tümürlü hastalarda ortalama sağ kalım 22 ay bulunmuştur (150). Çalışmamızda küratif opere edilen hastalarda genel sağ kalım süresi

146.40±13.01 ay bulundu. Küratif opere edilen hastaların genel sağ kalım süresi unrezektabl hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu (**p<0.001**).

De Matteo ve ark. (103) tarafından, opere GİST tanısı olan ve tümör boyutu 3 cm'den büyük olan hastaların dahil edildiği çalışmada, imatinibin adjuvan kullanımını değerlendirilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba imatinib ikinci gruba plasebo uygulanmıştır. Plasebo kolundaki hastalara progresyon geliştiğinde imatinib koluna geçiş izni verilmiştir. Ortalama 19,7 aylık izlem sonunda imatinibin plaseboya göre istatistik olarak anlamlı progresyonsuz sağ kalım süresini uzattığı gösterilmiştir (103). Bizim vaka serimizde adjuvan tedavi alan 20 hasta vardı, bu hastaların hastaliksız sağ kalım süresi 97.70±12.75 ay bulundu. Küratif hastalık sonrası ilaçsız takibe alınan 14 hastanın hastaliksız sağ kalım süresi ise 106.50±0 ay bulundu.

Metastazektominin faydası tartışmalıdır; ancak nüks eden hastalığın tamamının çıkarılmasının sağ kalım üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (151). Karakousis ve ark. (152)yaygın GİST tanılı 72 hastada intraabdominal metastazektominin rolünü değerlendirdi ve tüm metastatik hastalığın rezeksiyonu mümkün olanlarda sağ kalımı artırma yönünde bir eğilim buldu. Çalışmamızda da metastazektomi ile küratif opere olan hastalar da vardı. Unrezektabl hastalığa sahip 20 hasta vardı. Bu 20 hastadan 14 hasta palyatif opere olmuştu. Palyatif opere olan hastalarda ortalama sağ kalım 66.90±12.65 ay bulundu. Opere olmayan hastalarda ortalama genel sağ kalım 56.17±18.49 ay bulundu.

Metastatik GİST hastalarında imatinib tedavisinin optimal süresi bilinmemektedir; ancak progresyona kadar kullanımı önerilmektedir. Randomize faz 3 BFR14 çalışmasında metastatik GİST tanılı hastalar 3 yıl imatinib tedavisi sonrasında imatinib ve plasebo koluna randomize edilmiştir. Bu çalışmada metastatik GİST hastalarında ortanca 35 aylık takip sonucunda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım imatinib tedavisine devam eden hastalarda %80 iken, imatinib tedavisi kesilen hastalarda %16 olarak bulunmuştur (116). Bu nedenle kılavuzlar da imatinib tedavisine metastatik GİST hastalarında progresyona kadar önermektedir (153). Bizim vaka serimizde de metastatik-

unrezektabl hastalığa sahip hastalara imatinib başlanmıştır. Unrezektabl hastalarda progresyonsuz sağ kalım 58.79 ± 13.36 ay saptandı.

İmatinibe cevap vermeyen hastalarda sunitinibe geçmek gereklidir. Sunitinib, imatinib gibi tümörü tamamen ortadan kaldırmasa dahi yaşam süresinde uzamaya neden olmaktadır (148,149,154-156). Bir faz II çalışmasında imatinib tedavisi sonrasında progresyonu olan hastalar sunitinib 37.5 mg/gün sürekli kullanımı önerilmiştir. Bu çalışmada ortalama progresyonsuz sağkalım 34 hafta iken, ortalama genel sağkalım 107 hafta olarak bulunmuş (123). 2006 yılında sunitinib tedavisi, imatinibe yanıt vermeyen veya dirençli hastalarda metastatik GİST hastalarında FDA tarafından onay almıştır (36). Bizim hasta grubumuzda da unrezektabl hastalığa sahip grupta 10 hasta imatinib altında progrese olmuştu, progrese olan bu hastalarda sunitinibe geçilmiştir. Sunitinib ile bu hastalarda progresyonsuz sağkalım 16.10 ± 3.78 ay saptandı. Diğer yandan progrese olmayan geri kalan 10 hastada imatinibe devam edildi. Bu hastaların progresyonsuz sağkalım süresi de 94.86 ± 20.17 saptandı. Aynı şekilde adjuvan imatinib ile progrese olan 6 hasta vardı. Çalışmamızda toplamda 16 hastada imatinib yanıtızsızlık nedeni ile sunitinibe geçilmiştir. İmatinib dirençli rezektable ve unrezektabl hastalığa sahip 16 hastada progresyonsuz sağ kalım süresi 18.89 ± 3.06 ay bulundu.

Seker ve ark.(156) tarafından ülkemizdeki 333 GİST vakası üzerinde yapılan, 2013 yılında yayınlanan çalışmada hastaların median sağkalım süresi 26 ay (range; 4-166 ay), 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96.9, %85.8 ve %78.5 saptandı. Bizim vaka serimizde hastaların ortalama sağ kalım süresi 118.08 ± 11.35 ay saptandı. 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96, %82, %80 saptandı.

Çalışmamız tıbbi onkolojiye başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. GIST ICD kodu olmaması nedeni ile cerrahi sonrası medikal tedavisiz takip edilen hastalara ulaşılamadığı düşünülmektedir. Retrospektif inceleme olması nedeni ile hastaların tüm verilerine ulaşılamamıştır. Literatür ile uyumlu sonuçlarımız olmasına rağmen farklı olan sonuçlarımızın da olması hasta

sayısının az olması ve tüm verilerine ulaşılamaması nedeni olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; GİST'lerin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavisi yapılan GİST hastalarında risk sınıflandırılması yapılmalı ve yüksek riskli hastalara mevcut bilgiler ışığında adjuvan imatinib tedavisi verilmelidir. Risk sınıflandırmasında hastalarda mitotik indeks ve lenf nodu metastazı özellikle değerlendirilmelidir. İmatinib tedavisine yanıt vermeyen hastalarda doz artırımı yapılabilir veya sunitinib ve regorafenib gibi 2.-3. basamak tirozin kinaz inhibitörlerine geçilebilir. GİST tedavisinde radyoloji, patoloji, cerrahi ve medikal onkoloji bölümlerinin beraber yer aldığı multidisipliner tedavi yaklaşımları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2006;130:1466-78.
2. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet* 2007;369:1731-41.
3. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *The American journal of pathology* 1998;152:1259-69.
4. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *The American journal of surgical pathology* 2005;29:1373-81.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
6. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-10.
7. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human pathology* 1999;30:1213-20.
8. Kim K-M, Kang DW, Moon WS et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: its incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *Journal of Korean medical science* 2005;20:977-84.
9. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *European journal of cancer* 2005;41:2868-72.
10. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International journal of cancer* 2005;117:289-93.
11. Casali P, Abecassis N, Bauer S et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018;29:iv68-iv78.
12. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Modern pathology* 2000;13:1134-42.
13. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69:947-55.
14. Lerma E, Oliva E, Tugues D, Prat J. Stromal tumours of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. *Virchows Archiv* 1994;424:19-24.

15. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nature genetics* 1998;19:323-4.
16. Woźniak A, Rutkowski P, Sciort R, Ruka W, Michej W, Debiec-Rychter M. Rectal gastrointestinal stromal tumors associated with a novel germline KIT mutation. *International journal of cancer* 2008;122:2160-4.
17. Kleinbaum EP, Lazar AJ, Tamborini E et al. Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor. *International journal of cancer* 2008;122:711-8.
18. Thalheimer A, Schlemmer M, Bueter M et al. Familial gastrointestinal stromal tumors caused by the novel KIT exon 17 germline mutation N822Y. *The American journal of surgical pathology* 2008;32:1560-5.
19. Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M et al. PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 2004;126:318-21.
20. Matyakhina L, Bei TA, McWhinney SR et al. Genetics of carney triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:2938-43.
21. Zhang L, Smyrk TC, Young Jr WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *The American journal of surgical pathology* 2010;34:53-64.
22. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney–Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Modern Pathology* 2011;24:147-51.
23. Pasini B, McWhinney SR, Bei T et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney–Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *European Journal of Human Genetics* 2008;16:79-88.
24. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *The American journal of surgical pathology* 2006;30:90-6.
25. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Human pathology* 2007;38:679-87.
26. Raut CP, Morgan JA, Ashley SW. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Current opinion in Gastroenterology* 2007;23:149-58.
27. Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases. *The American journal of surgical pathology* 1997;21:407-16.

28. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005;23:6190-8.
29. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *British Journal of Surgery* 2010;97:1854-9.
30. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology* 2005;29:52-68.
31. Corless CL, Schroeder A, Griffith D et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-64.
32. Gunawan B, Von Heydebreck A, Sander B et al. An oncogenetic tree model in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) identifies different pathways of cytogenetic evolution with prognostic implications. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2007;211:463-70.
33. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical oncology* 2003;21:4342-9.
34. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL 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. *Journal of clinical oncology* 2008;26:5360-7.
35. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *The American journal of surgical pathology* 1999;23:1109-18.
36. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet* 2013;382:973-83.
37. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM 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.
38. Tryggvason G, Kristmundsson Þ, Örvar K, Jónasson JG, Magnússon MK, Gíslason HG. Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Iceland, 1990–2003. *Digestive diseases and sciences* 2007;52:2249-53.
39. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human pathology* 2006;37:1527-35.
40. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently

- show c-KIT mutations. *The American journal of surgical pathology* 2007;31:113-20.
41. Agaimy A, Wünsch PH, Dirnhofer S, Bihl MP, Terracciano LM, Tornillo L. Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions. *The American journal of surgical pathology* 2008;32:867-73.
 42. Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu T-T. "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *The American journal of surgical pathology* 2007;31:1629-35.
 43. Muenst S, Thies S, Went P, Tornillo L, Bihl MP, Dirnhofer S. Frequency, phenotype, and genotype of minute gastrointestinal stromal tumors in the stomach: an autopsy study. *Human pathology* 2011;42:1849-54.
 44. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Digestive Endoscopy* 2013;25:479-89.
 45. Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. *Surgical endoscopy* 1991;5:20-3.
 46. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2009;6:363-71.
 47. Wang W-L, Hornick JL, Mallipeddi R et al. Cutaneous and subcutaneous metastases of gastrointestinal stromal tumors: a series of 5 cases with molecular analysis. *The American Journal of Dermatopathology* 2009;31:297-300.
 48. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2008;112:608-15.
 49. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *European radiology* 2005;15:1407-14.
 50. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Annals of surgery* 2006;244:176-84.
 51. Bucher PAR, Villiger P, Egger J-F, Buehler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Medical Weekly* 2004;134:145-53.
 52. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer* 2016;19:3-14.
 53. Faigel DO, Abulhawa S. Gastrointestinal stromal tumors: the role of the gastroenterologist in diagnosis and risk stratification. *Journal of clinical gastroenterology* 2012;46:629-36.
 54. Mullady DK, Tan BR. A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical gastroenterology* 2013;47:578-85.

55. Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:620-5.
56. Akahoshi K, Oya M. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: How to manage? *World journal of gastrointestinal endoscopy* 2010;2:271-7.
57. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006;130:2217-28.
58. Sekine M, Imaoka H, Mizuno N et al. Clinical course of gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Digestive Endoscopy* 2015;27:44-52.
59. Higuchi N, Akahoshi K, Honda K et al. Diagnosis of a small splenic artery aneurysm mimicking a gastric submucosal tumor on endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2010;42:E107-8.
60. Boyce GA, Sivak Jr MV, Rösch T et al. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointestinal endoscopy* 1991;37:449-54.
61. Demetri G, Benjamin R, Blanke C, Blay J, Casali P, Choi H. management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)–update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:S1-29.
62. Güllüoğlu M, Yılmazbayhan D, Kapran Y. Gastrointestinal stromal tümörün ince iğne aspirasyon bulguları: iki olgu sunumu. *Türk Patol Derg* 2004;20:18-22.
63. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev pathmechdis Mech Dis* 2008;3:557-86.
64. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World journal of gastroenterology: WJG* 2007;13:2077-82.
65. West RB, Corless CL, Chen X et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *The American journal of pathology* 2004;165:107-13.
66. Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Annals of Oncology* 2005;16:566-78.
67. Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2011;135:1298-310.
68. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in diagnostic pathology: Elsevier*, 2006:70-83.

69. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *International journal of surgical pathology* 2002;10:81-9.
70. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human pathology* 2008;39:1411-9.
71. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Modern pathology* 2000;13:1134-42.
72. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. 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. *The American journal of surgical pathology* 2006;30:477-89.
73. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *The American journal of surgical pathology* 2000;24:211-22.
74. Nilsson B, Bümning P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005;103:821-9.
75. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *The American journal of surgical pathology* 2003;27:625-41.
76. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *The American journal of surgical pathology* 1995;19:71-80.
77. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *The American journal of surgical pathology* 2000;24:1339-52.
78. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the abdominal colon: a clinicopathologic study of 20 cases. *The American journal of surgical pathology* 1999;23:937-45.
79. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the anorectum: a clinicopathologic study of 22 cases. *The American journal of surgical pathology* 1999;23:946-54.
80. Agaimy A, Wünsch PH. Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. *Langenbeck's archives of surgery* 2006;391:322-9.
81. Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *The American journal of surgical pathology* 2004;28:479-88.

82. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Modern Pathology* 2000;13:577-85.
83. Zhang W, Peng Z, Xu L. Extragastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum: report of an unusual case with literature review. *Gynecologic oncology* 2009;113:399-401.
84. Nasu K, Ueda T, Kai S et al. Gastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum. *International Journal of Gynecological Cancer* 2004;14:373-7.
85. Peerlinck I, Irvin T, Sarsfield P, Harington J. GIST (gastro-intestinal stromal tumour) of the gallbladder: a case report. *Acta Chirurgica Belgica* 2004;104:107-9.
86. Mekni A, Chelly I, Azzouz H et al. Extragastrointestinal stromal tumor of the urinary wall bladder: case report and review of the literature. *Pathologica* 2008;100:173-5.
87. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *The American journal of surgical pathology* 2001;25:1121-33.
88. Pierie J-PE, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Archives of surgery* 2001;136:383-9.
89. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *The lancet oncology* 2009;10:1045-52.
90. Autelitano F, Santeusanio G, Mauriello A et al. Latent pathology of the thyroid: an epidemiological and statistical study of thyroids sampled during 507 consecutive autopsies. *Annali italiani di chirurgia* 1992;63:761-81.
91. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Annals of surgery* 2006;243:738-45.
92. Nguyen S, Divino C, Wang J-L, Dikman S. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2006;20:713-6.
93. Matthews B, Walsh R, Kercher K et al. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2002;16:803-7.
94. Bédard E, Mamazza J, Schlachta C, Poulin E. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques* 2006;20:500-3.
95. Demetri GD, Antonia S, Benjamin RS et al. Soft tissue sarcoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2010;8:630-74.
96. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary

- gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgical oncology* 2007;14:2018-27.
97. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Seminars in diagnostic pathology: Elsevier*, 2006:91-102.
 98. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *International journal of surgical pathology* 2000;8:5-10.
 99. Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research* 2008;14:3204-15.
 100. Cameron S, Ramadori G. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostics, therapy and beyond? *Minerva gastroenterologica e dietologica* 2009;55:409-23.
 101. Ohtani H, Maeda K, Noda E et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer research* 2013;33:5031-41.
 102. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: analysis of a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015;34:244-50.
 103. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet* 2009;373:1097-104.
 104. Gronchi A, Judson I, Nishida T et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRi Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *European Journal of Cancer* 2009;45:1103-6.
 105. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. *JAMA oncology* 2017;3:602-9.
 106. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:1563-70.
 107. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European journal of cancer* 2006;42:1093-103.
 108. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *Journal of surgical oncology* 2009;99:42-7.

109. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Annals of surgical oncology* 2013;20:2937-43.
110. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626-32.
111. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *European Journal of Cancer* 2005;41:1751-7.
112. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *The Lancet* 2004;364:1127-34.
113. Group GSTM-A. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *Journal of clinical oncology* 2010;28:1247-53.
114. Farag S, Somaiah N, Choi H et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. *European Journal of Cancer* 2017;76:76-83.
115. Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatric blood & cancer* 2009;52:767-71.
116. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2010;11:942-9.
117. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3141-7.
118. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib—analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2014;40:412-9.
119. Mussi C, Ronellenfitch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Annals of Oncology* 2009;21:403-8.
120. Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Annals of surgical oncology* 2012;19:1074-80.

121. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-31.
122. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2006;368:1329-38.
123. George S, Blay J, Casali P et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *European journal of cancer* 2009;45:1959-68.
124. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013;381:295-302.
125. Kang Y-K, Ryu M-H, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:1175-82.
126. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *Journal of clinical Oncology* 2007;25:1753-9.
127. Farag S, de Geus-Oei L-F, Van der Graaf WT et al. Early evaluation of response using 18F-FDG PET influences management in gastrointestinal stromal tumor patients treated with neoadjuvant imatinib. *Journal of Nuclear Medicine* 2018;59:194-6.
128. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3969-74.
129. Shankar S, VanSonnenberg E, Desai J, DiPiro PJ, Van Den Abbeele A, Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 2005;235:892-8.
130. D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P et al. Impact of a risk-based follow-up in patients affected by gastrointestinal stromal tumour. *European Journal of Cancer* 2017;78:122-32.
131. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Annals of surgery* 2006;244:176.
132. Duffaud F, Blay J-Y. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003;65:187-97.
133. Connolly E, Gaffney E, Reynolds J. Gastrointestinal stromal tumours. *British Journal of Surgery* 2003;90:1178-86.

134. Van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2005;104:1781-8.
135. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. From the archives of the AFIP: gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23:283-304.
136. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *European Journal of Cancer* 2002;38:S39-51.
137. D'amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12:44-56.
138. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1998;11:728-34.
139. Miettinen M, Virolainen M. Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *The American journal of surgical pathology* 1995;19:207-16.
140. Lee C-H, Liang C-w, Espinosa I. The utility of discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology—the GIST of it. *Advances in anatomic pathology* 2010;17:222-32.
141. Ardeleanu C, Arsene D, Hinescu M et al. Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2009;17:413-8.
142. Laperouse P, Raines D, Diamond K et al. Gastrointestinal stromal tumors: a case report and review of the literature. *J La state Med soc* 2008;160:128-33.
143. Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2014;12:473-83.
144. Herbst R, Shearman M, Obermeier A, Schlessinger J, Ullrich A. Differential effects of W mutations on p145c-kit tyrosine kinase activity and substrate interaction. *Journal of Biological Chemistry* 1992;267:13210-6.
145. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human pathology* 2002;33:478-83.
146. Güller U, Tarantino I, Cerny T, et al. Population-based SEER trend analysis of overall and cancer specific survival in 5138 patients with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer* 2015; 15:1554-9.
147. Kato T, Itoh Y, Mohri T, Suzuki H. Endoscopic enucleation of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of five cases. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2008;14:2609-11.

148. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Annals of surgical oncology* 2004;11:465-75.
149. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson I. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ journal of surgery* 2005;75:165-72.
150. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000;231:51-8.
151. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *European Journal of Cancer* 2002;38:37-8.
152. Karakousis CP, Blumenson LE, Canavese G, Rao U. Surgery for disseminated abdominal sarcoma. *The American journal of surgery* 1992;163:560-4.
153. Von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2012;10:951-60.
154. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2007;5:S1-29.
155. Crosby JA, Catton CN, Davis A et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Annals of surgical oncology* 2001;8:50-9.
155. Kato T, Itoh Y, Mohri T, Suzuki H. Endoscopic enucleation of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of five cases. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2008;14:2609-11.
156. Seker M, Sevinc A, Yildiz R et al. Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors: multicenter experience of 333 cases from Turkey. *Hepato-gastroenterology* 2013;60:768-75.

TEŞEKKÜR

Tezimin konusunun belirlenmesinde, hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Adem Deligönül ve Prof. Dr. Özkan Kanat'a,

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm değerli öğretim üyelerine ve yandal uzmanlarına,

Hasta verilerinin istatistiksel olarak yorumlanmasında bana yol gösteren ve desteklerini esirgemeyen değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Tez sürecinde her yardım istediğimde geri çevirmeden bilgi ve birikimlerini paylaşarak destek olan Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan Şahin'e

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan hekim, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlara,

Eğitim hayatımda üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime,

Yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen sevgili annem Emine Yücel, babam Hüseyin Yücel, canım ablam Pınar Yücel Gürel ve canım kardeşlerim Ayşenur Yücel ve Uğur Yücel'e,

Eşimle edindiğim ailem, annem Sediye Çamcı, babam Süleyman Çamcı ve kardeşim Sibel Çamcı'ya,

Geç tanışmış olsak da dosttan da öte kardeşim bildiğim, her daim yanımda olan Nilay Keske Güngör ve ailesine,

Desteğini her zaman hissettiğim arkadaşım Dr. Nihal Yakut'a;

Hayatıma anlam katan biricik oğlum Giray Ali'ye,

Tez sürecimde ve yaşadığım her zorlukta destek veren, her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve güven veren hayat arkadaşım, sevgili eşim Sencer Çamcı'ya

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

18 Eylül 1988 tarihinde Giresun'da doğdum. İlköğretimi Kenan Evren İlköğretim Okul'unda tamamladıktan sonra, Giresun Anadolu Öğretmen Lisesi'nde okumaya hak kazandım ve 2006 yılında mezun oldum. 2006-2012 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi aldım. Daha sonra Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda iç hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım. 2 yıl burada görev yaptıktan sonra eş durumu mazereti ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Halen bu kurumda görev yapmaktayım.