

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**3. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN KLİNİK**  
**ÖZELLİKLER, HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE**  
**PROGNOSTİK KRİTERLER AÇISINDAN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**DR. TOLGA CANBAK**

**İSTANBUL, 2010**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
3. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN KLİNİK  
ÖZELLİKLER, HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE  
PROGNOSTİK KRİTERLER AÇISINDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

**DR. TOLGA CANBAK**

**ŞEF: DOÇ. DR. M. RAFET YİĞİTBAŞI**

**İSTANBUL, 2010**

# TEŞEKKÜR

Hastanemiz Başhekimi Sayın Prof. Dr. Hamit Okur'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve hoşgörüsünü esirgemeyen klinik şefim Sayın Doç. Dr. Rafet Yiğitbaşı'na,

Asistanı olmaktan onur duyduğum klinik şef yardımcımız Sayın Op. Dr. Haydar Yalman'a,

Gösterdikleri samimiyete ve sevgiye minnettar olduğum saygıdeğer uzmanlarım Op. Dr. Durmuş Ali Eren'e, Op. Dr. Fatih Büyüker'e, Op. Dr. Hakan Baysal'a, Op. Dr. Salih Tosun'a, Op. Dr. Özgür Ekinci'ye, Op. Dr. Sait Özsoy'a, Op. Dr. Ahmet Başkent'e, Op. Dr. Orhan Uzun'a, Op. Dr. İ. Ali Özemir'e, Op. Dr. A. Özlem Belen'e, Op. Dr. Süleyman Orman'a, Op. Dr. Özlem Okur'a,

Değerli dostum, yol arkadaşım Dr. Bülent Gürbüz'e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Çağrı Bilgiç'e ve şahsında tüm asistan arkadaşlarıma,

Aynı hayale yürüdüğümüze inandığım değerli dostum Op. Dr. Barış Bayraktar'a,

Bu çalışmada büyük emeği geçen Erkan Kılıç'a,

Sevgilerini her zaman içimde hissettiğim anneme, babama ve biricik kardeşime,

Sabrı ve desteği için sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tolga CANBAK

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
ÖZET .....	vi
SUMMARY .....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. TANIM VE ETİYOLOJİ.....	3
2.2. TERMİNOLOJİ.....	4
2.3. TARİHÇE.....	5
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.5. YERLEŞİM .....	6
2.6. YERLEŞİME GÖRE ÖZELLİKLER .....	6
2.7. GİST SENDROMLARI.....	8
2.8. KLİNİK BULGULAR VE TANI .....	9
2.9. PATOLOJİ VE AYIRICI TANI .....	9
2.9.1. Makroskopik ve mikroskopik patoloji .....	9
2.9.2. İmmunhistokimya .....	12
2.9.3. Patolojik ayırıcı tanı .....	15
2.10. METASTAZ.....	17
2.11. PEDIATRİK GİST'LER .....	17
2.12. PROGNOSTİK ÖZELLİKLER.....	17
2.13. TEDAVİ.....	20
2.13.1. Cerrahi tedavi .....	20
2.13.2. İmatinib mesilat .....	22
2.13.2.1. İmatinib'in yan etkileri ve ilaç etkileşimleri.....	24
2.13.3. Kemoradyoterapi .....	24
2.14. RADYOLOJİK TAKİP .....	24
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>46</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>

## KISALTMALAR

<b>GİST</b>	Gastrointestinal Stromal Tumor
<b>ICC</b>	Interstitial cells of Cajal (Kajal'ın interstisiyel hücreleri)
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>IHK</b>	Immünohistokimya
<b>GANT</b>	Gastrointestinal otonomik sinir tümörleri
<b>SCF</b>	Stem cell factor
<b>AFIP</b>	Armed Forces Institute of Pathology (Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü)
<b>HE</b>	Hemotoksilen Eozin
<b>BBA</b>	Büyük büyütme alanı
<b>MA</b>	Molekül ağırlığı

# TABLO LİSTESİ

<b>TABLO 2.1.</b> GİST'LERİN ESKİ VE YENİ TERMİNOLOJİSİ .....	4
<b>TABLO 2.2.</b> GİST'DE MİTOTİK ORAN VE TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE NÜKS NEDENLERİ .....	18
<b>TABLO 2.3.</b> GİST'DE MİTOTİK ORAN, TÜMÖR BOYUTU VE.....	18
YERLEŞİM YERİNE GÖRE NÜKS NEDENLERİ.....	18
<b>TABLO 4.1.</b> LOKALİZASYON GRUPLARIYLA YAŞ VE CİNSİYET İLİŞKİSİ.....	29
<b>TABLO 4.2.</b> ORTALAMA TÜMÖR ÇAPI .....	30
<b>TABLO 4.3.</b> LOKALİZASYON GRUPLARIYLA TÜMÖR ÇAPI ORTALAMALARI ARASINDA İLİŞKİ .....	30
<b>TABLO 4.4.</b> VAKALARIN LOKALİZASYONLARIYLA PLEOMORFİK VE HİSTOLOJİK DAĞILIMLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	32
<b>TABLO 4.5.</b> LOKALİZASYON İLE İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ.....	33
<b>TABLO 4.6.</b> LOKALİZASYON İLE RİSK GRUPLARI İLİŞKİSİ .....	35
<b>TABLO 4.7.</b> NÜKS GRUPLARININ YAŞ ORTALAMALARI VE CİNSİYET DAĞILIMLARI .....	35
<b>TABLO 4.8.</b> NÜKS GRUPLARININ TÜMÖR ÇAPI VE MİTOZ SAYISI ORTALAMALARI .....	35
<b>TABLO 4.9.</b> NÜKS GRUPLARININ LOKALİZASYONA, HİSTOLOJİK TİPLERE VE PLEOMORFİK ÖZELLİKLERE GÖRE DAĞILIMI .....	36
<b>TABLO 4.10.</b> NÜKS GRUPLARININ İMMUNHİSTOKİMYASAL .....	37
BOYANMA ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI .....	37
<b>TABLO 4.11.</b> NÜKS GRUPLARININ RİSK GRUPLARINA DAĞILIMI.....	38
<b>TABLO 4.12.</b> RİSK GRUPLARININ İMMUNHİSTOKİMYASAL BOYANMA.....	39
ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI .....	39
<b>TABLO 4.13.</b> YÜKSEK MİTOZ SAYISI SAPTANAN VAKALARDA KUVVETLİ Kİ-67 BOYANMA ORANLARI .....	40

# ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 4.1. LOKALİZASYON.....	28
ŞEKİL 4.2. CİNSİYET DAĞILIMLARI .....	29
ŞEKİL 4.3. LOKALİZASYON VE CİNSİYET İLİŞKİSİ.....	29
ŞEKİL 4.4. ORTALAMA TÜMÖR ÇAPI - YERLEŞİM İLİŞKİSİ .....	30
ŞEKİL 4.5. HİSTOLOJİK DAĞILIM .....	31
ŞEKİL 4.6. LOKALİZASYON İLE NÜKLEER PLEOMORFİZM VE HİSTOLOJİK TİPLER ARASINDAKİ İLİŞKİ .....	31
ŞEKİL 4.7. KI-67 NÜKLEER BOYANMA ORANI .....	32
ŞEKİL 4.8. LOKALİZASYON İLE İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ .....	33
ŞEKİL 4.9. RİSK GRUPLARI.....	34
ŞEKİL 4.10. LOKALİZASYONLARA GÖRE RİSK GRUPLARI DAĞILIMI .....	34
ŞEKİL 4.11. NÜKS GRUPLARININ LOKALİZASYONA, HİSTOLOJİK TİPLERE VE PLEOMORFİK ÖZELLİKLERE GÖRE DAĞILIMI.....	36
ŞEKİL 4.12. NÜKS GRUPLARININ İMMUNHİSTOKİMYASAL BOYANMA ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI .....	37
ŞEKİL 4.13. NÜKS GRUPLARININ RİSK GRUPLARINA DAĞILIMI .....	38
ŞEKİL 4.14. YÜKSEK MİTOZ SAYISI SAPTANAN VAKALARDA KUVVETLİ KI-67 BOYANMA ORANLARI .....	40

## ÖZET

**Amaç:** Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen, özgün histolojik özellikleri olan, mezenkimal tümörlerdir. GİST'ler, nadir görülen bir tümör grubudur, gastrointestinal sistemin primer tümörlerinin %1'inden azını oluşturur . GİST'lerin klinik davranışını tahmin etmek zordur. GİST'lerde doğru tanı, sınıflandırma, prognoz ve tedavi için morfolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar önemli yer tutar. Çalışmamızda GİST'ler tüm morfolojik ve immunohistokimyasal bulgular ile yeniden gözden geçirilmiş, prognostik parametreleri değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 2002-2008 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi cerrahi kliniklerinde opere edilmiş 40 GİST vakası, dosyalarına ulaşılarak retrospektif olarak incelendi. Postop 1 yıl içinde nüks saptananlar ve saptanmayanlar olarak gruplandırıldı. Vakalar lokalizasyonlarına, cinsiyetlerine ve yaşlarına göre gruplandırıldı. Vakalar tümörün biyolojik davranışını göstermek amacıyla, Fletcher ve ark., tüm dünyada kabul görmüş, tümör çapı ve mitoz sayısına göre hazırladığı risk kategorizasyonu tablosu temel alınarak, risk derecelerine ayrıldı. Vakalar, immunhistokimyasal olarak CD117, CD34, S100, Ki-67 yönünden incelendi.

**Bulgular:** Literatürle uyumlu olarak mitoz sayısı ve tümör çapının tümörün biyolojik davranışını göstermede önemli olduğu ve nüks ile ilişkili olduğu doğrulandı. Lokalizasyonun nüks ile ilişkisi bulundu. Erkeklerde görülme sıklığı literatüre göre daha sık saptandı. Çok düşük risk grubu olgularının hiç birinde %10'un üzerinde Ki-67 indeksine rastlanmadı ve %10'un üzerinde Ki-67 indeksi saptanan hastaların %83,3 nün yüksek ve orta risk grubunda bulunduğu görüldü. Ancak risk grupları, mitoz sayısı ve nüks gruplarıyla Ki67 indeksi arasında istatistiksel korelasyon gösterilemedi.

**Sonuç:** GİST'ler biyolojik davranış açısından, benign rastlantısal bulunabilen tümörlerden, nüks ve metastaz riskine sahip, malign tümörlere kadar uzanan geniş bir yelpazede incelenirler. Bu nedenle davranışının önceden belirlenebilmesi önem taşımaktadır. Tümör lokalizasyonu, tümörün çapı, mitotik indeks, hücresellik, pleomorfizm derecesi gibi prognostik parametreleri bulunur. Klinik davranış ve prognostik parametreleri belirlemek için literatürde her gün sayısı artan başka pek



çok belirleyici öngörölmeye çalışılmaktadır. Bu konuda daha pek çok çalışmaya gerek olduğu düşünölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** GİST, ICC, mitoz sayısı, tümör çapı, nüks, Ki-67



## SUMMARY

**Aim :** Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are mesenchymal tumours that have unique histological characteristic. These tumours located in gastrointestinal system and abdominal cavity primarily. GIST are seen rarely and constitute less than 1% of gastrointestinal system's primary tumours. Guessing GIST's clinical behaviour is difficult. Morphologic and immunohistochemical studies have important role in GIST's true diagnosis, classification and prognosis,. In our study, features of GIST were analyzed in terms of morphologic and immunohistochemical findings and prognostic parameters were also evaluated.

**Material and Method :** 40 GIST cases' files which are operated at surgical department of İstanbul Göztepe Training and Research Hospital between 2002-2008 were investigated. They were divided into two groups as those being relapsed and not relapsed within postop 1 st year. Cases are grouped according to their locations, genders and ages. Relapses, on the basis of ,Fletcher et al.'s study about risk categorization table regarding to tumour diameter and mitosis number, are separated into risk degrees for the purpose of showing tumours biological behaviour. Cases were analysed immunohistochemically in terms of CD117, CD34, S100, Ki-67 positivity.

**Result :** Compatibly with literature, mitosis number and tumour diameter play an important role in tumour's biological behaviour and their relationship with relapse were confirmed. It was also found that localization and relapse correlated well. It was appointed that probability of occurrence in men was found more frequently than that of the literature. It's also found that none of the very low level risk group facts' have Ki-67 index more than %10 and %83.3 of patients, who have Ki-67 index above %10, are in high and medium risk groups. But between risk groups, mitosis number, relapse groups and Ki67 index statistical correlation has not been shown.

**Conclusion :** GIST's were analysed in terms of biological behaviour in a wide range from benign tumours, which can be found coincidentally, to malign tumours that have potential of relapse and metastasis. For this reason, determining of their behaviour formerly is important. They have prognostic parameters such as tumour localization, tumour diameter, mitotic index, cellular structure and plemorphism degree. To determine clinical behaviour and prognostic parameters, other

determinants which increase everyday are tried to be predicted. In this topic, we think that there is a necessity about doing more scientific researches.

**Key Words :** GIST, ICC, mitosis number, tumour diameter, relapse, Ki-67



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen, özgün histolojik özellikleri olan, mezenkimal tümörlerdir.

GİST'ler, nadir görülen bir tümör grubudur, gastrointestinal sistemin primer tümörlerinin %1'inden azını oluşturur (1). Gastrointestinal sistem boyunca her yerde görülebilirler, fakat en sık görülen lokalizasyonları mide (%50-60) ve ince barsaktır (%20-30). Kalın barsakta %10 ve özofagusta %5 oranında görülürler (2). Morfolojik ve immunfenotip olarak GİST'lerden ayırt edilemeyen lezyonlar mezenter, omentum ve retroperiton gibi gastrointestinal kanal dışı lokalizasyonlarda da tarif edilmektedir (2). Omental ve mezenterik primer stromal tümörler, GİST'lerin tipik immunhistokimyasal profilini gösterdiklerinden ve bu lokalizasyonda interstisyel Kaval hücreleri olmadığından, GİST'lerin multipotent mezenkimal kök hücrelerinden (intestinal mezenkimal prekürsörlerden) gelişmiş olabileceği de düşünülmektedir (1).

Genellikle 4. dekad sonrası görülürler ve ortalama tanı yaşı 60'tır. En sık karşılaşılan semptomlar üst abdomen ağrısı (%50-70), gastrointestinal kanama (%20-50) ve abdominal kitledir (% 5) (3).

Son zamanlara kadar GİST yumuşak doku sarkomları içinde sınıflanmaktaydı. En sık olarak da düz kas kaynaklı tümörler (leiomyosarkom, leiomyom ve leiomyoblastom) ve nöral crest orijinli tümörler (schwannoma ) grubunda sınıflandırılmaktaydı. 1999 yılından itibaren GİST terminolojisi hızla kullanılmaya başlandı.

Histolojik hücre tipi olarak GİST'ler iğsi tip (%70), epiteloid tip (%20) ve nadir görülen mikst tip olmak üzere 3'e ayrılır.

GİST'lerde CD117 (kit proteini) neredeyse tüm vakalarda %98-100 oranında saptanır (1). Genellikle hematopoietik ve vasküler endotelyal hücreler ile ilişkili olan CD34 GİST'lerin %70-80'inde, düz kas aktini (DKA) %20-40'ında ve desmin çok nadir (%1-2) olarak saptanırken , S100 %5 pozitif olarak izlenir (3-4).

GİST'lerin klinik davranışını tahmin etmek zordur. Bu yüzden habis - iyi huylu tümör terminolojisi yerine çok düşük risk, düşük risk, intermedier risk ve yüksek risk tanımlamaları kullanılmaya başlanmıştır. Tümör davranışını tahmin etmede kullanılan en önemli ve uygulanması kolay morfolojik kriterler, tümör çapı (santimetre olarak maksimum tümör çapı) ve mitotik orandır (mitoz sayısı/50 BBA) (1, 4).

Çalışmamızda, 2002-2008 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniklerinde opere edilmiş GİST vakaları klinik özellikleri, histopatolojik bulguları ve prognostik kriterleri yönünden, birbirleriyle karşılaştırılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM VE ETİYOLOJİ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen, özgün histolojik özellikleri olan, mezenkimal tümörlerdir. Normalde barsak duvarında gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen interstisiyel Kaval hücreleri bulunur. Bu hücreler yetişkin barsağında myenterik pleksusun içinde ve etrafında bulunurken fetal barsakta, dış düz kas tabakasında, yoğun kemer benzeri bir formasyon içindedir. Kuşlarda ve farelerde yapılmış olan kimerik gelişim deneylerinde, Kaval hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin ortak bir prekürsörden orijin aldığı gösterilmiştir. KİT sinyal yolunun blokajı ile Kaval hücrelerinin düz kas hücrelerine diferansiasyonu, bu hücrelerin multipotansiyel kök hücre benzeri özelliklerinin olduğunu düşündürür (4, 5, 7, 9, 10). GİST'lerin Kaval hücrelerinin öncüllerinden (prekürsörlerinden) kaynaklanan mezenkimal tümörler olduğu düşünülmektedir (6). Kaval hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen C-kit gen proteini bulunur. KİT geni çalışmayan farelerde, interstisyel Kaval hücre hipoplazisi ve peristaltizmin durması gösterilmiştir (11). GİST'lerin patogeneğinde C-kit protoonkogenindeki mutasyon yer almaktadır. Otonom olarak C-kit reseptör aktivasyonu sonrasında internal tyrosine kinaz aktive olur. Sonuç olarak hücre büyümesi uyarılır ve/veya apoptozis inhibe olur. Onkojenik C-kit gen mutasyonları ekson 11 (%67) , ekson 9 (%9) , ekson 13 (%1) , ekson 17 (%1)'te olmaktadır. Bazı GİST'lerde C-kit mutasyonu yerine başka bir tirozin kinaz protoonkogeni olan PGFR $\alpha$  (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha) geninde mutasyon (7,5%)

tespit edilir. (ekson 18 (%5,5), ekson 12 (%2), ekson 14 (oldukça nadir) ). GIST oluşumunda KIT ve PDGFR $\alpha$  mutasyonlarının payı %86' dır. Bazı GİST'lerde ise hiç mutasyon tespit edilememektedir (wild tip) (8-12). C-kit'in immun işaretleyeni (marker) CD117'dir. GİST'leri tanımlayan önemli özelliklerden birisi bu tümörlerin tamamına yakınında CD117 (C-kit proteini) ekspresyonunun görülüyor olmasıdır. Ailevi GİST olguları bildirilmiştir. Nörofibromatozis Tip I ile ilişkili olabilen GİST'lerin beraberlerinde kutanöz hiperpigmentasyon ile myenterik pleksus hiperplazisi bildirilmiştir. Bu hastalarda çoğunlukla ekson 11 mutasyonu görülür (13-14). Ailevi GİST'lerde genellikle tümör sayısı çok sayıdadır (multiple) (15).

## 2.2. TERMİNOLOJİ

GİST tanımı son birkaç yıl içinde bu hastalığın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla hızlı bir şekilde değişmiştir. Bugün GİST olarak bilinen neoplazmlar geçmişte histolojik kriterleri çok zor tanımlanan ve sıklıkla hatalı tanı konan tümörlerdi. Bu tümörler daha önce yumuşak doku tümörlerinin düz kaslardan köken alan (sıklıkla leiomyosarkom, leiomyom veya leiomyoblastom) ve krista nöralis'ten köken alan (schwannoma veya sinir kılıfı tümörleri) tiplerinden biri olarak sınıflandırılmaktaydı (16). C-kit'in primer tanı belirleyicisi olarak kabul edilmesi, bu tümörlerin sınıflandırmasına bir açıklık getirmekle birlikte, GİST'ler tam olarak tanımlanma ve tanı koyma noktasındaki deneyimsizlikler nedeniyle hala güncelliğini korumaktadır. Eski ve yeni terminoloji Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1.** GIST'lerin Eski Ve Yeni Terminolojisi

Önceki diagnostik terminoloji	Yeni GIST terminolojisi
Özefageal leyomyiom	Bu tümörlerin çoğu histolojik ve klinik olarak GIST'lerden ayrıldılar ve gerçek leyomyiomlardır.
Özefageal leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyosarkomlardır.
Gastrik leyomiyomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyomlardır.
Gastrik leyomiyoblastomlar	Epiteloid GIST'lere karşılık gelir.
Gastrik leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
İnce bağırsak leyomiyom ve leyomiyosarkomları	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
Kolonikve rektal leyomiyomlar	İntramural tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyomlardır.
Kolonikve rektal leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyosarkomlardır.
Omentum ve mezenter kökenli leyomiyomlar ve leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyosarkomlardır.
Retroperitoneal leyomiyosarkomlar	GIST'lerin %30'unu oluşturur.

### 2.3. TARİHÇE

Geçmişte, primer olarak iğsi şekilli hücrelerden oluşan tümörler iyi huylu ise leiomyom, habis ise leiomyosarkom olarak; primer olarak epitelooid hücrelerden oluşanlar ise iyi huylu veya habis leiomyoblastom olarak isimlendiriliyorlardı (4). Düz kas tümörü olarak düşünülmüş birçok tümör, immunhistokimyanın ve elektron mikroskopunun keşfinden sonra incelendiğinde, düz kas veya nöral immunreaktiviteye rastlanmamıştır. Bunun üzerine 1983 yılında ilk kez Mazur ve Clark tarafından, bu tümörler nötr bir terim olan gastrointestinal stromal tümör olarak adlandırılmışlardır (2-5). 1984 yılında Herrera ve ark. bir grup vakada otonomik nöronal diferansiasyonu göstermiş ve pleksosarkom terimini kullanmışlardır ve daha sonra bu vakalar gastrointestinal otonomik sinir tümörü (GANT) olarak yeniden isimlendirilmiştir (2). GANT vakaları, GİST ile benzer KİT mutasyonu ve ekspresyonu gösterdikleri için ve moleküler genetik ve morfolojik özellikleri GİST ile örtüştüğü için, GANT artık ayrı bir klinikopatolojik antite olarak görülmemektedir (2, 5, 7,17). 1990'larda Newman, GİST'leri düz kas, nöral, dual ve null (belirsiz) fenotipli olarak ayırmıştır. Miettinen'in, GİST'lerin %60-70'sinin progenitör hücre markeri CD34 (+) olduğunu bildirmesinden sonra, bu antikor, tanıda yaygın kullanılmaya başlandı. Ancak takip eden yıllarda bu pozitiflik oranının %70'in üstüne çıkmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca schwann hücre neoplazileri ve gerçek düz kas tümörlerinin bir kısmı da CD 34 pozitifliği göstermektedir.(17) 1998'de Kindblom ve arkadaşları GİST'lerin, orjinlerinin Kajaal'ın interstisyel hücrelerine differansiye olan kök hücreler olduğunu destekler şekilde Kit tirozin kinaz reseptörünü eksprese ettiklerini rapor etmiştir.(6) Gastrointestinal kanal mezenkimal tümörlerinin çoğunun GİST kategorisinde olduğu ve C-kit eksprese etmeyenlerin ise gerçek leiomyom ya da leiomyosarkom olduğu düşünülmüştür (7-18).

### 2.4. EPİDEMİYOLOJİ

GİST'ler, gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan mezenkimal tümörleridir. tüm primer gastrointestinal sistem tümörlerinin %1'inden azını oluştururken (1), gastrointestinal kanalın tüm sarkomlarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadırlar (4). Toplumdaki sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte her yıl, milyon nüfus başına ortalama 10 kişide hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıklığının arttığı öne sürülmekle birlikte sayının artmasında tanı yöntemindeki değişikliklerin önemi olabilir. Elli yaş üstü otopsielerde milimetrik düzeydeki (<1 santimetre)



GİST'ler %22,5 oranında tespit edilmiştir (19). Dolayısı ile her GİST'in büyük kitleler haline hızla gelmediği kabul edilebilir. Her yaşta görülse de gençlerde ve çocuklarda çok nadirdir. Bir çalışmada, daha önce gastrointestinal düz kas tümör tanısı konulmuş çocukların, aslında inflamatuvar myofibroblastik tümöre sahip olduğu gösterilmiştir (5). GİST'ler genellikle 40-80 yaşları arasında gözlenirken en sık 60'lı yaşlarda tespit edilirler (20). Tran ve arkadaşları'nın 1458 olguluk epidemiyoloji çalışmasında tanı anındaki en küçük yaş 20, en büyük yaş 98 (ortalama yaş 63) bulunmuştur. Hastaların %49'u erkek, %51'i kadındır (21).

## **2.5. YERLEŞİM**

Gastrointestinal sistemin her yerinde olabilirler ama en sık mide (%50) daha sonra da ince barsaklarda (%25) görülürler. Kolorektal (%10), omentum/mezenter (%7), özofagus (%5) ve nadiren gastrointestinal sistem ile bağlantısız olarak retroperitonda veya abdomende ortaya çıkabilirler (%3) (20, 22). Omental ve mezenterik primer stromal tümörler, GİST'lerin tipik immunhistokimyasal özelliklerini gösterirler. Bu lokalizasyonda Kajal hücreleri olmadığından gastrointestinal sistemin dışında görülmesi garip karşılanabilir. Bu durum GİST'lerin multipotent mezenkimal kök hücrelerinden (Kajal hücrelerinin öncüllerinden) gelişmiş olabileceği ile açıklanmaktadır. Çünkü mezotelin hemen altında ve omentumda CD117 pozitif hücreler bulunmaktadır (23).

## **2.6. YERLEŞİME GÖRE ÖZELLİKLER**

Özofagus, GİST'ler için çok nadir bir lokalizasyon yeridir. Tümörlerin yarısından çoğu habistir. Çoğu tümör 10 santimetre'den daha büyüktür ve mitoz sayısı 50BBA'da 5 mitozdan fazladır. Morfolojik olarak gastrik GİST'lere benzerler, çoğunlukla selüler iğsi hücre paterni ve bazı vakalarda da epiteloid hücre paterni gösterirler (24).

Mide, GİST'lerin en sık görüldüğü organdır. Bu yerleşimdeki GİST'lerin %80'i iyi huyludur. Yüksek mitotik aktivite, büyük tümör çapı ve mukoza invazyonu habis davranışı gösterir. Gastrik stromal tümörler, gastrointestinal sistemin başka bir yerinde görülmeyen karakteristik büyüme paternleri gösterirler. Bunlardan biri perinükleer vakuol ve nadiren de palizad içeren, selüler iğsi hücrelerden oluşan tümör paternidir. Bu tümörler genelde metastaz yapmaz. Habis iğsi hücreli gastrik stromal tümörlerde vakuoller çoğunlukla izlenmez. Bir diğer büyüme paterni ise

epiteloid tiptir. Bu tümörler yuvarlak hücrelerden oluşur ve çoğunda belirgin nükleer pleomorfizm vardır ama bu pleomorfizme rağmen mitoz çok azdır ve genellikle iyi huylu davranış gösterirler. Habis epiteloid gastrik stromal tümörler ise, genellikle daha küçük ve homojen hücrelerden oluşur. Genç bir kadında habis epiteloid gastrik stromal tümör olması, Carney triadının bir işaretidir. Bu hastalarda, çok sayıda habis epiteloid gastrik GİST'ün yanında, paraganglioma ve pulmoner kondromlar görülür. Çok sayıda GİST'e sahip olmalarına rağmen, beklenenden daha iyi prognoza sahiptirler (24).

Duodenumda, GİST'ler daha çok ikinci kısımda görülür. Midedekinin aksine, vakaların yarısı habistir. İyi huylu vakalarda, hücreliliği düşük, organoid patern izlenirken; habis vakalarda, daha çok epiteloid büyüme paterni ve mukoza invazyonu görülür. Duodenumda görülen birçok iyi huylu GİST, 4,5 santimetre'den daha küçük çapa sahiptir ve mitoz sayısı 50BBA'da 2'den küçüktür (24).

Jejunum ve ileum GİST'leri, duodenumdakilerle aynı özellikleri gösterir. Vakaların yarısı habistir. Belirgin hücrelilik, artmış mitoz, büyük tümör çapı ve mukoza invazyonu habis gidişle ilişkilidir. Tümör nekrozu, şiddetli nükleer pleomorfizm ve tümörün "skenoid fiber" içermemesi kötü prognoz lehine bulgular iken; organoid büyüme paterni iyi prognoz lehinedir. İnce barsak GİST'lerinde, kollajenin kondansasyonundan oluşmuş "skenoid fiber" oluşumu görülür ve bu yapı gastrik GİST'lerde görülmez.

Kolon, GİST'lerin nadir görüldüğü bir lokalizasyondur. Vakaların yarısı habistir ve çok agresif davranış gösterirler. Anorektal bölge GİST'leri de çok nadir görülür. Vakaların çoğu iğsi hücreli tümörlerdir ve "skenoid fiber" izlenmez. Kolon için de, anorektal bölge için de prognozu etkileyen faktörler aynıdır. 5 santimetre'den büyük boyut, 50BBA'da 5'ten fazla mitoz genellikle kötü prognoz işaretidir. Kolon tümörlerinde "skenoid fiber" görülmesi daha iyi prognozu gösterir (24).

Gastrointestinal kanal dışı yerleşimli GİST'ler Belirgin hücrelilik, yüksek mitoz oranı ve nekroz bu tümörlerde kötü prognozla ilişkilidir. Vakaların yarısından çoğu epiteloid tiptedir ve mide GİST'lerine benzer. "Skenoid fiber" görülmez, fakat miksoid stromanın kistik şekilde toplanması ve damarlar etrafında hiyalinizasyon bulguları diğer bölge GİST'lerinde görülmezken, bu bölgede izlenmektedir. Tüm tümörler CD117 pozitifdir. Omental GİST'lerin çoğu iyi huylu davranış

gösterirlerken, mezenterik tümörlerin yarısından çoğu habis davranışlıdır. Gastrointestinal kanal dışı yerleşimli GİST'ler, histolojik olarak mide GİST'lerine benzeseler de, ince barsak tümörü gibi davranış gösterirler (1, 24).

## 2.7. GİST SENDROMLARI

GİST'lerin %5'inden azında 3 tümör sendromundan biri eşlik eder. Nörofibromatozis tip 1 (NF1), Carney Triadı, Familial GİST sendromu (25). Literatürde NF1'li hastalarda duodenal GİST'ler rapor edilmiştir. Tümörler sıklıkla multipl, küçük, mitotik olarak inaktif ve klinik olarak sessiz gidişlidir. Diffüz Kajal hücre hiperplazisi sıklıkla mevcuttur. Bununla birlikte bazı NF1'li hastalarda malign GİST'ler gelişmiştir. Diğer GİST'lerden farklı olarak geniş serilerde KIT ve PDGFR- $\alpha$  mutasyonlarının kaybı görülür. Bununla birlikte bazı yazarlar NF1'e eşlik eden GİST'lerde nadiren KIT mutasyonları bulmuşlardır. NF1'e eşlik eden GİST'lerde daha çok iğsi hücre morfolojisi hâkim olup CD34 pozitifliği görülür (25,28,29).

Carney Triadı olarak bilinen aileselden çok sporodik olarak görülen pulmoner kondrom, paragangliom ve gastrik leiomyosarkom ilk defa Carney tarafından tanımlanmıştır (27). Bu triadda GİST'ler daha çok midede yerleşmekte olup sıklıkla epitelooid morfolojiye sahiptir. Klasik GİST olgularından farklı olarak hastalar 30 yaşına gelmeden önce teşhis edilirler. Carney Triadlı hastaların %85'i kadındır (25,26). Tümörler sessiz gidiş gösterirler, karaciğer metastazının görüldüğü hastalar da vardır. Geniş bir seride tümör ile ilgili mortalite yalnızca %13 oranında bulunmuştur (25).

Familial GİST olguları otozomal dominant geçiş gösterir. Literatürde 12 familial GİST'li ailenin 11'inde KIT, 1 ailede ise PDGFR- $\alpha$  mutasyonu görülmüştür. Bu hastalarda tipik olarak multipl, bazen diffüz olarak GİST'ler gelişir. Tümör davranışı değişkendir. Ek olarak kutanöz hiperpigmentasyon, mastositoz ve disfaji gibi KIT aktivasyon bulguları bulunabilir (25).

Familial GİST olguları oldukça nadirdir. KIT exon11 ve exon17 kalıtsal mutasyonlu literatürdeki bazı ailelerde ciltte hiperpigmentasyonun da olduğu familial GİST olguları da vardır. Bunların bazılarında eşlik eden ürtikerya pigmentozaya ait bulgular mevcut olup multiple benign ve malign GİST gelişimi bildirilmiştir (26).



## **2.8. KLİNİK BULGULAR VE TANI**

İki santimetre ve daha küçük GİST'ler genellikle asemptomatiktir ve başka bir sebep yüzünden yapılan cerrahi, radyoloji veya endoskopi esnasında tesadüfen tespit edilirler. Semptomatik olanlar yerleşim yerlerine göre ama GİST'e özgün olmayan şikayetlere neden olurlar (karın ağrısı, gastrointestinal kanama, anemi, karında kitle, dispeptik yakınmalar, disfaji) (30, 31). Bazen acil abdominal tablolarla (karın içi kanama, masif gastrointestinal kanama, perforasyon veya obstrüksiyon) bulgu verebilir. Karında büyük kitleler haline gelmelerine karşın intestinal obstrüksiyon bulguları nispeten daha az görülür. GİST şüphesinde ilk önce hikaye ve fizik muayene değerlendirilmesi yapılmalı, sonra kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme çekilmelidir. Akciğere nadiren yayılım gösterdiklerinden rutin toraks tomografisi gerekli değildir ve akciğer grafisi genellikle yeterlidir (20). Baryumlu grafi, endoskopi ve endosonografi bazı olgularda faydalıdır. Endoskopi esnasında tesadüfen küçük bir submukozal lezyon tespit edilse dahi ekstraluminal büyüme olup olmadığı ve tümörün boyutunun ne kadar olduğunu anlamak için bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Hiçbir radyolojik veya endoskopik tetkik yöntemi GİST tanısını koymak için yeterli değildir. Kesin GİST tanısı için biyopsi materyali şarttır, ancak cerrahi olarak çıkartılabilir kitlelerden ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmez. Çünkü tümörün kapsül bütünlüğünün bozulması ve tümör hücrelerinin ekilme riski vardır. Preoperatif biyopsi ancak cerrahi olarak çıkartılmayacak veya riskli bir cerrahi olacağı düşünülen GİST şüpheli olgularda neoadjuvan tedavi için gereklidir. GİST'lerin histolojik malignite kriterlerinin en önemlilerinden biri olan mitoz, ince iğne biyopsisi ile alınan sitolojik preparatlarda genelde göze çarpan bir bulgu değildir. Bu nedenle sitolojide mitozdan prognostik bir kriter olarak yararlanmak mümkün değildir (32). Nadiren GİST'ler bir sendromun parçası olarak da karşımıza çıkabilir (Carney triadı: midede GİST, paraganglioma ve pulmoner kondroma) (20).

## **2.9. PATOLOJİ VE AYIRICI TANI**

### **2.9.1. Makroskopik ve mikroskopik patoloji**

Boyutları birkaç milimetre ile 35 santimetre arasında değişir ama ortalama boy genellikle 5 santimetredir. Tümör genellikle gastrointestinal duvardadır ve sıklıkla serozal yüzden abdominal kaviteye doğru büyür. Bazen lümen içine polipoid kitle

şeklinde büyüebilir. Genellikle mukoza bütünlüğü tamdır ancak gastrointestinal sistem kanaması olanlarda mukozal ülserasyon siktir. Çok nadiren her iki yöne (serozaya ve lümen içine) doğru büyüme olur ve bu kum saati izlenimini verir (15, 33). Bazı tümörler, gastrokolik veya gastrohepatik omentuma doğru büyür ve mide veya barsak duvarından ayrılmış gibi dururlar veya çok ince bir bağ ile tutunurlar. Bu durum uterusun parazitik leiomyomları ile aynıdır. Birden fazla (multisentrik) olanlarda ailevi GİST düşünölmelidir. Dış yüzü gri-beyaz renkli olan tümörün kesitleri düzgün yüzeylidir. Tümör, genellikle iyi sınırlı olmasına rağmen enkapsüle değildir, yalancı kapsül nadiren de olsa görölebilir. Özellikle büyük çaplı tümörlerde, santral bölgede nekroz, kanama veya kistik dejenerasyon siktir (33). GİST'lerde, birçok hücre tipi (iğsi,epiteloid vb.) ve birçok farklı histolojik büyüme şekli (fasiküle, miksoid, yaygın vb.) görölebilir (20, 34).

#### **SİTOLOJİK HÜCRE TİPLERİ:**

- İğsi hücre
- Epiteloid (yuvarlak) hücre
- Plazmositoid hücre
- Taşlı yüzük hücresi
- Granöler hücre

#### **BÜYÜME PATERNLERİ:**

- Fasiköler
- Storiform
- Palizad
- Yaygın, tabaka halinde
- Organoid (yuva)
- Miksoid
- Alveolar

GİST'lerin çoğunda iki ana hücre tipi görölr : iğsi ve epiteloid (yuvarlak veya poligonal) hücre tipi. İğsi hücreli GİST'ler, kısa demetler şeklinde veya kısa

storiform büyüme paterni şeklinde uniform, eozinofilik iğsi hücrelerden oluşur. Neoplastik hücrelerin, açık eozinofilik sitoplazmaları vardır ve hücre sınırları belirgin değildir. Nüve uniform yapıda, yuvarlak veya künt uçludur, genellikle veziküler kromatin içerir. Daha çok gastrik GİST'lerde olmak üzere, nüve yanında sitoplazmik vakuol bulunur. Bu özellik, geçmişte bu tümörlerin düz kas tümörü olarak sınıflandırılmasına sebep olmuştur. Nükleer palisad ise, bir diğer yanlış tanı konulmasına sebep olabilecek histolojik bulgudur ve sıklıkla hem nöral hem düz kas tümörlerinde görülür. Kistik stromal dejenerasyon ve stromal hemoraji bu tipte görülen belirgin özelliklerdir (1, 2, 4, 35, 36).

Epiteloid hücreli GİST'ler, eozinofilik veya berrak sitoplazmalı yuvarlak şekilli hücre topluluklarından oluşur. Nüveleri yuvarlaktan ovale çeşitli şekillerde olabilir, nüve santral yerleşimlidir, çok miktarda hafif eozinofilik sitoplazma ile çevrilidir ve veziküler kromatin içerir. Karakteristik bir fiksasyon artefaktı sonucu berrak perinükleer halo görüntüsü, hücreye berrak hücre izlenimini verir. İğsi hücreli tümörlerle karşılaştırıldığında daha çok yuva yapısı yaptıkları görülür (1, 2, 4, 35, 36).

GİST hücresinde belirgin sitoplazmik vakuol oluşursa, nüve periferite itilir. Hücre taşlı yüzük görünümü alır. Eğer bu değişim lezyonda geniş alanlarda görülürse, taşlı yüzük hücreli karsinom ve liposarkom ile tümör karışabilir (35).

Tümör hücreleri yoğun eozinofilik sitoplazma ile çevrili eksantrik nüvelerden oluşuyorsa, plazmositoid tipte GİST söz konusudur (35).

Bir diğer GİST histolojik tipi ise, multinüveli dev hücrelerin miksoid bir zeminde tek tek duran küçük yuvarlak hücreler ile birlikte olmasıdır (35).

Bazı GİST'lerde sitoplazma granüler yapıda olabilir, bunlara granüler hücreli tipte GİST denir (35).

GİST'lerde stromada görülen değişiklikler, yaygın hiyalinizasyon, hemoraji ve miksoid değişimdir. Yaygın miksoid değişim ve belirgin perivasküler hiyalinizasyon, schwannian bir tümörü akla getirir. Difüz, tabaka halinde büyüme paterni veya tümör hücre yuvaları oluşturan belirgin lobulasyon, ışık mikroskopunda, küçük büyütmede incelendiğinde görülebilir.

Birçok vakada tümör hücreleri, ince fibrovasküler septalar ile ayrılmış belirgin tümör hücre adaları oluşturan, organoid veya nöroendokrin büyüme paterni gösterirler. Bu alanlar nöroendokrin bir tümörle karışabilir (2, 35).

Rabdomiyosarkomu hatırlatan alveolar tipte büyüme paterni, hemoraji ve nekroz genellikle yüksek gradeli tümörlerde izlenir. İntermedier filamentlerin sitoplazmada birikmesiyle karakterize belirgin rabdoid özellikler, GİST'lerde sık olmasa da görülebilir. Hemanjioperistom benzeri, genişlemiş, dallanan damarların etrafında tümör hücrelerinin dizelenmesi, bu tümörlerin başka bir özelliğidir (35).

Vakaların %10-20'sinde, "skenoid fiber" olarak adlandırılan hiyalen veya fibriller parlak eozinofilik yapılar görülür. Bu yapılar, kollajen liflerin nodül benzeri yapılar oluşturmasıyla meydana gelir ve periodik acid-Schiff (PAS) pozitifdir, trichrome boyama ile mavi görülürler. "Skenoid fiber", tümörlerin daha çok yuva oluşturduğu, paraganglioma benzeri büyüme paterni gösterdiği, ince bağırsakta daha sık görülür. Nükleer pleomorfizm çok nadiren izlenir (2). Bazı nörojenik içsi hücreli tümörlerde de (akustik nörinom, nörofibrom, mezenterin pleksosarkomu) "skenoid fiber" görülebilir (37).

### **2.9.2. İmmunhistokimya**

GİST'ler tanıda kolaylığı sağlayacak immünhistokimyasal boyanma özellikleri gösterirler. GİST'lerde C-kit (CD117) %95, CD34 %60-70 ve düz kas aktini %30-40 oranında pozitifdir. Diğer mezenkimal tümörlerde olduğu gibi, GİST'ler vimentin pozitifdirler ancak, vimentin özgün olmadığı için genellikle tanıda kullanılmaz. GİST'ler genellikle S-100 proteini, desmin ve keratin negatifdir (S-100 %5, desmin ve keratin %1-2 oranında pozitifdir). Bunlar dışında birçok immünhistokimyasal işaretleyiciler GİST'lerin tanı, ayırıcı tanı ve prognoz tayininde halen araştırılmaktadır (8, 15, 33, 38).

CD117 (C-kit proteini) ekspresyonunun sürekli görülüyor olması, GİST'leri tanımlayan önemli özelliklerden biridir. CD117 pozitifliği, tüm histolojik varyantlarda ve farklı bölgelerin iyi huylu ve habis GİST'lerinde izlenir. C-kit proto-onkogen proteini olan CD117, kök hücre faktörü (stem cell faktör-SCF) olarak bilinen büyüme faktörü için veya mast hücresi büyüme faktörü için, transmembran reseptörüdür ve internal tyrosine kinaz içerir.



C-kit, hematopoietik kök hücre, mast hücresi, germ hücresi, melanositler, bazı epitelyal hücreler ve myenterik pleksus ve bazı düz kas hücreleri arasında yer alan interstisyel Kaval hücreleri gibi bazı hücre tiplerinde hem eksprese olur, hem de fonksiyonel olarak önemlidir. CD117 boyanmasında patern olarak farklılıklar görülebilir. Bir çok GİST vakasında, kesitte eşit şekilde dağılım göstermeyen yaygın, kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenir. %50'ye varan vakada, sitoplazmik noktasal (golgi paterni) boyanma izlenir ve bu boyanmaya çoğu zaman daha yaygın sitoplazmik boyanma eşlik eder. Farklı boyanma paternlerinin, farklı KİT mutasyonlarında görülebileceği düşünülmüş ve bu yönde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (3, 4, 5, 7, 17, 24).

Özofagustan rektuma tüm iyi huylu ve habis GİST'lerin yaklaşık %70-80'inde, CD34 pozitifdir. Habis olanlar, iyi huylu olanlara göre daha az oranda CD34 eksprese ederler. Bu özellik, dermatofibrosarkomda gördüğümüz fibrosarkomatöz transformasyonda CD34'ün ekspresyonunun kaybolmasıyla benzer olabilir. CD34, hematopoietik progenitör hücre antijenidir ve bilinmeyen fonksiyonlu bir transmembran proteinidir. Endotelyal hücrelerde, fibroblast alt tiplerinde, Kaposi sarkomu, anjiosarkomların %50'sinde, dermatofibrosarkom protuberans ve soliter fibröz tümör gibi bazı endotelyal ve fibroblastik neoplazilerde CD34 pozitif olabilir.

GİST'lerin %70'inde, kuvvetli yaygın sitoplazmik boyanma saptanmaktadır. Geri kalan olgularda yama tarzında, orta derecede boyanma görülür. Nöral, Schwannian ve otonomik sinir diferansiasyonu gösteren olgularda, daha az ve zayıf pozitiflik saptanır. CD34 pozitifliği kolorektal ve özofagial GİSTlerde sık gözlenir (5-7).

Diğer mezenkimal tümörlerde olduğu gibi, GİST'ler vimentin pozitiflerdir, kuvvetli difuz sitoplazmik boyanma gösterirler. Ancak, vimentin spesifik histogenetik tümör diferansiasyonunu açıklayacak bilgi vermediği için, tanıda yardımcı olarak kullanılmamaktadır (5, 10).

Düz kas aktini (DKA), normal gastrointestinal sistem düz kas ve vasküler düz kas hücrelerinde eksprese olur. GİST'lerin %20-40'ında, düz kas aktin pozitifliği görülür ve genelde fokaldır. İnce barsak tümörlerinde, mideye göre pozitifite sıklığı daha yüksektir (7, 39).

Desmin ekspresyonu, GİST'lerde nadirdir. Hemen daima %5'in altında ve %1-2 düzeyindedir. Normal gastrointestinal sistemde muskularis mukozada, muskularis propriada ve damar duvarlarında pozitifdir (7, 36).

GİST'ler genellikle S-100 proteini negatiftir. Ancak %5 veya daha altında zayıf pozitiflik gösterebilir. Nöron-spesifik enolaz (NSE) immunreaktivitesi, sıklıkla GİST'lerde görülürken, bu özellik non-spesifiktir; çünkü gerçek düz kas tümörlerinde de pozitiflik izlenir (2, 7, 40).

GİST'ler, yüksek moleküler ağırlıklı caldesmon (HCD) ile uniform şekilde reaksiyon verir. HCD düz kaslarda ve miyoepitel hücrelerinde eksprese edilen aktin bağlayıcı sito-skeleton proteinidir. Gastrointestinal sistemin ve vasküler yapıların düz kaslarında ve farklı bölge leiomyom ve leiomyosarkomlarında eksprese edilir. Mezenkimal tümörlerde, düz kasa spesifik bir immunhistokimyasal boyadır. Sınırlı aktin pozitifliği ve uniform HCD pozitifliği, GİST'lerde düz kas diferansiyasyonunu işaret eder (7).

GİST'lerde ayrıca nörofilamentler, sinaptofizin, kromogranin, glial fibriller asidik protein (GFAP), sitokeratin ve PGP9.5 araştırılmıştır. Nöral ve myoid markerlerin birlikte eksprese edildiği vaka sayısı %20'yi geçmez ve bu vakalar bifenotipik diferansiyasyon gösterirler (7, 35).

Ki-67, prognoz belirlemede kesin sonuçlar vermese de, proliferasyon markeri olarak kullanılmaktadır. Ki-67, hücre siklusunda proliferen olan hücreleri belirleyen bir antikordur. Prolifere fazda yer alan, MIB-1, PCNA, siklin gibi proliferatif fazın değişik aşamalarında ortaya çıkan nükleer antijenleri tespit eder. "Proliferasyon veya Labelling index", bu antijenlerin pozitif olduğu hücrelerin çekirdeklerinin sayılmasıyla ortaya konulur.

Boyanma gösteren hücrelerin, tüm tümör hücrelerinin sayısına oranı olarak ifade edilir. İndeks kabaca, tümörün grade ile ilişkisini gösterir (1, 7, 35, 36, 40, 41).

İmmun boyaların doku içindeki kontrolleri şu şekilde yapılabilir: CD117- doku mast hücreleri ve Kajal hücreleri, CD34- endotelial hücreler ve perimüsküler fibroblastlar, düz kas aktini- vasküler perisitler ve düz kas, S100 proteini- sinirler ve dendritik antijen prezente eden hücreler, desmin- intestinal ve büyük damar düz kasları (41).

### 2.9.3. Patolojik ayırıcı tanı

Her GİST C-kit pozitif değildir (%5'inde C-kit negatiftir). Bu durumda diğer işaretleyiciler ve morfolojik özellikler ile GİST tanısı koyulur. C-kit ile pozitif boyanan her tümör de GİST değildir. Yine diğer işaretleyiciler ve morfolojik özellikler ile tanı desteklenmelidir. Gastrointestinal sistemin mezenkimal tümörlerinin hepsi stromal tümör değildir. GİST'lerle ayırıcı tanı grubuna giren diğer mezenkimal tümörler, inflamatuvar fibroid polip, intra-abdominal fibromatozis, inflamatuvar myofibroblastik tümör, soliter fibröz tümör, schwannomma, leiomyom, leiomyosarkom, dediferansiye retroperitoneal liposarkom, malign melanom ve anjiosarkomdur (33).

İnflamatuvar fibroid polip iyi huylu bir lezyondur. Distal mide ve ince barsakta terminal ileumda daha çok görülür. Lezyonlar tipik olarak submukozaldır. Küçük granülasyon dokusu benzeri damarlardan, iğsi hücrelerden ve inflamatuvar hücrelerden oluşur. Plazma hücreleri, lenfositler ve mast hücrelerinin yanında belirgin eozinofil varlığı dikkati çeker. Damar çevresinde soğan zarı görünümü dikkati çeker. İleal tümörler infiltratif sınırları olan transmural lezyonlar şeklinde görülürken, gastrik lezyonlar submukozaya sınırlıdır. Kolon ve özofagusta yerleşim çok nadirdir. Histolojik olarak tanı koymada en önemli kriter, eozinofillerle beraber görülen çok sayıdaki vasküler yapılarıdır. Lezyonların çoğunun CD34 ve DKA pozitif olması nedeniyle, GİST'ler ile ayırıcı tanıda zorluk yaşanır. Tümörün stromal komponenti CD117 ile pozitif boyanmamasına rağmen, içerdiği mast hücreleri pozitif boyanacağından, tanı koyarken dikkatli olunmalı ve GİST'lerle karıştırmamalıdır (5, 7, 24, 41).

İntra-abdominal Fibromatozis (desmoid tümör), mezenter veya retroperitonda oluşabilen bir tür iğsi hücreli tümördür ve stromal tümörü taklit edencesine gastrointestinal sistemin lümenine doğru büyüme gösterir. Histolojik olarak birbirlerine paralel yerleşimli iğsi veya stellat hücrelerden, eşit aralıklı yerleşmiş kan damarlarından ve kollajenöz zeminden oluşur. Kollajen miktarı GİST'lerde gördüğümüzden daha fazladır. İntra-abdominal fibromatoziste, mitotik aktivite ile sık karşılaşılrken, sitolojik pleomorfizme genelde rastlanmaz.

Lokal olarak agresif bir tutum sergilemeler de, metastaz yapmazlar ve bu özellik onları GİST'lerden ayırır. İntra-abdominal fibromatozis, vimentin (+), CD117 (+),

CD34 (-), DKA (+), desmin (+), S100 (-) bir tümördür. CD117 boyanması, kullanılan antikor markasına göre değişim gösterir.

Yantis ve arkadaşları, intra-abdominal fibromatozis vakalarının %75'inde CD117 (DAKO) ile boyanma saptarlarken; Miettinen bu bulguyu doğrulamış ve CD117 (Santa Cruz Biotechnology) ile yapılan boyamalarda intra-abdominal fibromatozisin boyanmadığını göstermiştir (5, 7, 24, 41).

İnflamatuar myofibroblastik tümörler, lenfosit, plazma hücreleri ve iğsi hücrelerden oluşur. Bu lezyonların bazılarının enfeksiyonlara reaktif cevap olarak oluştuğu düşünülse de, bazılarının klonal olduğu ve nadir de olsa habis davranabileceği gösterilmiştir. Histolojik olarak GİST'leri taklit eden uzun iğsi hücrelerden (myofibroblast) oluşur. Plazma hücre infiltrasyonunun olması, inflamatuvar myofibroblastik tümör ihtimalini, özellikle hasta genç ise hemen akla getirmelidir; çünkü birçok GİST 50 yaş üstünde görülürken, inflamatuvar myofibroblastik tümör genellikle çocuklarda görülür. İmmunhistokimyasal olarak, desmin ve aktin pozitifken, CD117 ve CD34 negatiftir. %60 vakada anaplastik lenfoma kinaz ile pozitif boyanma görülür (5, 7, 24, 41).

Leiomyom ve leiomyosarkom gastrointestinal sistemde görülmelerine rağmen, GİST'ler kadar sık değildir. Lezyonların çoğu özofagusta yerleşimli iken, kolon, rektum ve anüs yerleşimli tümörlere de rastlanır. Leiomyomların selülaritesi azdır ve mitoz düşük orandadır. İmmunhistokimyasal olarak, desmin ve düz kas aktini pozitif boyanırken, CD117 ve CD34 negatif boyanır. C-kit mutasyonu göstermezler. GİST'lere oranla leiomyomlar, gençlerde daha çok görülür. Leiomyosarkomlar, leiomyomlara göre daha nadirdir ve daha fazla mitotik aktivite gösterirler. CD117 ile negatif boyanırlarken, desmin veya düz kas aktini ile pozitif boyanırlar (5, 7, 24, 41).

Schwannoma, S-100 ile kuvvetli bir şekilde boyanma gösterirken, C-kit ile boyanma göstermezler. Bazı schwannoma'larda fokal CD34 pozitifliği görülür. Bu lezyonları stromal tümörlerden ayırmak önemlidir, çünkü schwannoma'lar iyi huylu tümörlerdir (24). Gastrointestinal sistem schwannoma'ları, daha çok mide yerleşimlidirler. Kolonda ve özofagusda rapor edilmiş vakalar ayrıca mevcuttur. Karakteristik olarak, lezyonun periferinde onu saran lenfoid bir agregat mevcuttur. Nükleer palizad, "Verocay cisimleri" ve hiyalinize damarlar vücudun diğer bölgelerindeki

schwannoma'larda sık görülürken, gastrointestinal sistemde görülen schwannoma'larda ya çok nadirdir ya da hiç gözükmez. (5, 7, 24, 41).

Soliter fibröz tümör, iğsi hücreli bir tümördür. Periton boşluğunda yerleşirler ve barsağa yapışırlar. CD34 ile pozitif boyanma gösterdiklerinden, GİST'ler ile ayırıcı tanıya girerler, fakat C-kit ile boyanma göstermezler(33).

Metastatik melanom ve anjiosarkom, gastrointestinal sistemin C-kit pozitif tümörü olduğu halde GİST olmayan tümörleridir. Bu tümörlerin kendilerine özgü histolojik ve immun-histokimyasal özellikleri ayırıcı tanıda yardımcı olur (10).

Dediferansiye retroperitoneal liposarkom, barsak duvarına yapışık olabilir ve GİST'leri taklit edebilir. Daha çok ekstra mural kitle oluşturdukları için ve lipomatöz bir komponente sahip oldukları için, GİST'lerden ayırımı yapılabilir (33).

## **2.10. METASTAZ**

GİST'lerin %50 kadarı tanı konulduğu sırada çoktan metastaz yapmış durumdadır ve en sık periton ve karaciğere metastaz görülür (42). Karaciğer metastazı ve /veya peritoneal yayılım malignite göstergesidir. Lenf nodu metastazı, akciğer metastazı ve abdomen dışı yayılım çok nadirdir.

## **2.11. PEDIATRİK GİST'LER**

GİST'ler yenidoğanda dahi tariflenmiştir ama 30 yaşından küçüklerde çok nadirdir. Erişkinlerden bazı farklılıklar gösterir. Genellikle kızlarda daha sıktır, mide dışında yerleşim azdır ve lenf nodu metastazı daha sıktır. Karaciğer ve peritonda nüksler erişkinlerdeki gibi sıktır. C-kit pozitifliği tamamına yakınında vardır ve genellikle herhangi bir ekson mutasyonu göstermezler (wild tip). Ancak erişkin wild tiplerden farklı davranırlar. Yavaş bir büyüme seyri gösterirler ve metastaz gelişmiş olanlarda dahi erişkinlere göre daha iyi yaşam süresi gözlenir. İlaç tedavisine olan cevaplar konusunda çok az çalışma vardır. Ön planda olan semptom, gizli GİS kanaması sonucu gelişen anemiye bağlı halsizlik ve bayılmadır. Rezeksiyon sonrası mide-duodenum güdüğünde nüks pediatrik GİST'lerde sık görülür ve postoperatif endoskopik olarak duodenal güdük kontrolü yapmak gereklidir (15).

## **2.12. PROGNOSTİK ÖZELLİKLER**

Teorik olarak tüm GİST'lerin malignite potansiyeli olduğu kabul edilir. Bu nedenle benign veya malign ayrımı yerine çok düşük risk, düşük risk, orta risk ve yüksek risk

tanımlamalarının kullanılması daha doğrudur. Ancak 2 santimetreden küçük GİST'lerin genellikle benign seyirli olduğu kabul edilebilir. Riski belirlemede kullanılan en önemli özellikler tümör çapı (santimetre olarak maksimum tümör çapı) ve mitotik orandır (mitoz sayısı/50 Büyük Büyütme Alanında). Fletcher ve arkadaşları 2002'de, tümör çapı ve mitoz sayısını kullanarak GİST'leri dört gruba ayırmışlardır (Tablo 2.2) .

**Tablo 2.2.** GİST'de Mitotik Oran Ve Tümör Boyutuna Göre Nüks Nedenleri

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

Ayrıca Miettinen ve Lasota'nın 1055 mide, 629 ince barsak, 144 duodenum ve 111 kolorektal GİST'i içeren analizlerinde, tümör yerleşim yerinin de prognostik rolü olduğu ve barsak GİST'lerinin aynı boyut ve mitoz sayısındaki mide GİST'lerinden daha kötü seyrettiği ortaya koyulmuştur (Tablo 2.3) (15).

**Tablo 2.3.** GİST'de mitotik oran, tümör boyutu ve yerleşim yerine göre nüks nedenleri

Mitotik Oran	Boyut (cm)	Organlar			
		Mide	Düodenum	Jejenum/İleum	Kolorektal
50 büyük büyütme Altında 5 ve altında	≤ 2cm	Yok (%0)	Yok(%0)	Yok(%0)	Yok(%0)
	> 2 cm≤5 cm	Çok az (%19)	Az (%43)	Az (%8,3)	Az (%8,5)
	>5 cm ≤10cm	Orta (%10)	Orta (%24)	Yetersiz Bilgi	Yetersiz Bilgi
	> 10cm		Yüksek(%52)	Yüksek (%34)	Yüksek (%57)
50 büyük büyütme Altında 5'den fazla	≤ 2cm	Yok	Yüksek	Yetersiz Bilgi	Yüksek
	>2cm ≤5cm	Orta (%16)	Yüksek (%73)	Yüksek (%50)	Yüksek (%54)
	>5cm ≤ 10 cm	Yüksek (%55)	Yüksek (%85)	Yetersiz Bilgi	Yüksek (%52)
	>10cm	Yüksek (%86)	Yüksek (%90)	Yüksek (%86)	Yetersiz Bilgi Yüksek (%71)

Nüks riskini arttıran diğer iki faktör de metastaz varlığı ve tümörün perfore olmasıdır (15, 41).

Bugüne kadar rapor edilmiş apendiks yerleşimli tüm GİST'ler insidental olarak bulunmuş, küçük boyutlu ve iyi huylu tümörlerdir. Primer omentum, mezenter ve retroperitoneal yerleşimli GİST'lerin seyirleri az sayıdaki olgu nedeniyle net değildir ancak omentum yerleşimli GİST'lerin prognozu, mezenter yerleşimlilere göre daha iyidir (33).

Hücreliliğin az olması, iyi prognoz özelliği olarak görülürken; şiddetli nükleer pleomorfizm daha çok agresif tümörlerde görülür (2, 3, 43, 44).

Mukozal invazyon, nadir görülen bir özelliktir ve daha çok habis GİST'lerde görülür (43).

Mukozal ülserasyon, gastrik ve barsak GİST'lerinde daha çok görülür ve tümöre bağlı gastrointestinal kanamayla beraberdir, bazı serilerde hem habis hem de iyi huylu tümörlerde gösterilmişken (43); bazı serilerde, kanama güvenilir bir parametre olmadığı halde daha çok agresif tümörler ile birlikte gösterilmiş ve ülserasyonun ise doğrudan prognozla ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (35, 44).

Düz kas liflerinin arasına doğru olan büyüme paterni, özellikle ince barsak GİST'lerinin karakteristik bir özelliğidir. İnterstisyel Kajal hücrelerinden veya ilgili kök hücrelerden gelişmeyle ilgilidir. Bu yüzden düz kaslar arasına invazyonun prognoza bir etkisi yoktur (16, 36, 43).

Yapılan araştırmalarda Ki-67, p53, bcl-2 ve cyclin D1'in prognozdaki etkileri incelenmiştir. Tamamen gastrik GİST'lerden oluşmuş bir seride, yüksek Ki-67 işaretlenmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat mitotik sayının belirttiği prognoza göre daha üstün sonuçlar elde edilememiştir (45). P53 ile yapılan çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir ve p53'ün bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılamayacağı gösterilmiştir (45). Cyclin D1'in fazlalığı iyi prognozla ilişkili olarak gösterilmiştir. Diğer neoplazilerde (kolorektal karsinom gibi) cyclin D1 fazlalığı kötü prognoz gösterirken, GİST'lerde paradoksik bir ilişki vardır. Bcl-2 ekspresyonu ise, ekstragastrointestinal sistem yerleşimli mezenkimal tümörlerde kötü prognozla ilişkilidir. Gastrik GİST araştırmalarının sonucuna göre, p53, bcl-2 ve cyclin D1 bu tümörlerin prognozlarında bağımsız olarak etkili değildir (45).

GİST'lerde proliferen hücre nükleer antijeni (PCNA) boyanması, tümör boyutu ve mitotik indeksten bağımsız olarak, prognoz hakkında bilgi vermektedir.

Amin ve ark. yaptığı araştırmada gösterilmiştir ki, patolojik olarak habis olan tümör grubunda, metastazlı tümörlerde, daha yüksek PCNA indeksi (%43.6) izlenirken, metastazı olmayanlarda bu oran daha düşüktür (%11.8) (44, 46). Yu ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir ki, %10'un üzerindeki PCNA indeksi kötü klinik gidişle ilişkilidir (44).

GİST'lerde DNA analizinin prognozdaki önemi, bir çok kişi tarafından araştırılmıştır ve bu araştırmaların çoğunda aneuploid tümörlerin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Yapılan bir araştırmada, Takayashi ve ark. vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile anjiogenezi incelemişlerdir. Yazarlar, VEGF ekspresyon eden tümörlerde prognoz daha kötü olduğunu tespit etmişlerdir. VEGF anjiogenezi stimüle etmektedir ve artan vaskülarizasyon primer tümörün büyümesini hızlandırmakta ve hematogen yolla metastazı arttırmaktadır. VEGF ekspresyonu, karaciğer metastazıyla, mikro-damar dansitesiyle, tümör boyutuyla ve Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (47).

Fletcher ve ark. Nisan 2002'de, GİST risk kategorizasyonu ile ilgili bir araştırma yayınlamıştır. Yukarıda bahsi geçen tüm parametreler arasında, tümör çapı ve mitoz sayısı prognozu belirlemede kullanılan en önemli bulgulardır. Tümör çapı ve mitoz sayısı kullanılarak GİST'leri 4 gruba ayıran (çok düşük risk, düşük risk, intermedier risk, yüksek risk) bir risk kategorizasyon tablosu oluşturulmuştur (17).

## **2.13. TEDAVİ**

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

### **2.13.1. Cerrahi tedavi**

Tüm GİST'lerde (özellikle 2 santimetrenin üstündekilerde) cerrahi rezeksiyon öncelikli olarak düşünülmelidir. Birkaç milimetrelik küçük GİST'lerde endoskopik takip düşünülebilir. Küçük mide GİST'lerinin endoskopik olarak rezeksiyonu tanımlanmıştır, ancak pozitif rezeksiyon sınırı, tümör yayılımı ve mide perforasyonu riskleri nedeniyle henüz fazla tercih edilmemektedir (48). İlaç tedavisindeki ilerlemelere karşın, cerrahi rezeksiyon her zaman GİST tedavisinin en önemli



elemanıdır ve total rezeksiyon halen en başarılı olan tedavi yöntemidir. Yaygın metastazlar (I) veya lokal ilerleme (II) nedeniyle total eksizyon yapılamayacak olan hastalar ile genel durumu cerrahiye uygun olmayan hastalar (III) ve hasta açısından morbidite ve mortalitesi yüksek cerrahi işlemler gerekiyorsa (IV ) cerrahi yerine öncelikle ilaç tedavisi tercih edilmelidir. Cerrahide üç amaç vardır; negatif cerrahi sınırlar, tümörün rüptüre olmaması ve artık tümör bırakılmadan yapılacak tam rezeksiyon (49-50). GİST'ler büyük boyutlara ulaşmalarına karşın fazla infiltratif olmadıkları için, patolojik olarak bu tümörlerde negatif cerrahi sınır elde edilmesi zor değildir. Bu yüzden temiz cerrahi sınırların sağlanabileceği genişlikte rezeksiyonlar örneğin midede kısmi rezeksiyon ya da barsakta segmental rezeksiyon tedavi için yeterlidir. Nadiren de olsa cerrahi sınırlarda mikroskopik devam eden tümör varlığı görülebilir. Bu durumda tekrar rezeksiyon, yalnızca takip veya ilaç tedavisi seçeneklerinin hangisinin doğru olduğu henüz net değildir. Rezeksiyon sırasındaki ya da öncesindeki tümör rüptürü, kötü prognoz lehine bir bulgudur. Bu nedenle cerrahi esnasında kapsül bütünlüğünün bozulmamasına özellikle dikkat etmek gerekir. İntestinal adenokarsinomun aksine GİST'ler çok nadir olarak lenf nodlarına metastaz yaptıkları için lenfadenektomiye genel olarak gerek yoktur (49-50). Sayılan cerrahi prensiplere laparoskopik olarak ulaşmak mümkün olduğu için son zamanlarda GİST'ler için laparoskopik rezeksiyonlar yaygınlaşmaktadır. Laparoskopi ile açık cerrahidekine benzer, hatta daha iyi uzun dönem sonuçlar bildirilmektedir. Laparoskopik rezeksiyon mide GİST'leri için yaygınlaşsa da diğer organ GİST'leri ile ilgili fazla çalışma yoktur (15, 51, 52).

Tümör total olarak çıkarıldığı ve mikroskopik olarak cerrahi sınırlarda tümör görülmediği halde özellikle yüksek riskli tümörlerde nüks görülebilmektedir. Bu nedenle gündeme gelen yüksek riskli hastalarda ameliyat sonrası adjuvan ilaç tedavisi ile ilgili devam eden dört prospektif geniş çalışma vardır. Yüksek riskli hastalarda küratif cerrahi sonrası adjuvan tedavinin faydalı veya faydasız olduğunu söylemek şu an için erkendir (49-50). Nüks sıklıkla peritonda, karaciğerde veya her ikisinde birden ortaya çıkar. Soliter nükslerden çok yaygın metastazlar daha sık görülür ve bu metastazların hepsi radyolojik yöntemlerle ortaya koyulamayabilir. Ek organ rezeksiyonları ikinci ameliyatlarda daha sık gerekli olur. Çünkü ilk ameliyatın tersine ikincil ameliyatlarda yapışıklıklar ve invazyonlar daha fazladır. Periton boşluğundaki izole GİST rekürrensleri için cerrahi rezeksiyon kullanılabilir. Ne

yazık ki periton hastalığı olan hastalarda, tüm tümörler rezeke edilmiş olsa da, nüks çok sıktır. Yaygın peritoneal tutulumu olanlarda omentektomi ile birlikte peritonektomi ve intraperitoneal kemoterapide peritonda tümörü olan hastalarda kullanılabilir (53). Karaciğer metastazı olan kişilerde teknik olarak mümkün ise rezeksiyon yapılabilir. Ancak bu hastalarda karaciğerdeki çok sayıda metastaz nedeniyle veya peritondaki yaygın tutulumlar nedeniyle cerrahi çoğu zaman uygulanamaz (53). Bu tümörler vasküler yönden zengin oldukları için, hepatik arter embolizasyonu veya kemoembolizasyon düşünülebilir. Yine radyo frekans ablasyon (RFA) tekniği rezeke edilemeyen tümörlerde kullanılabilir.

### **2.13.2. İmatinib mesilat**

Imatinib'in keşfi cerrahiye uygun olmayan GİST hastalarının prognozlarını dramatik olarak değiştirmiştir. Imatinib GİST'lerde C-kit reseptörü tirozin kinazın özgün inhibitörüdür. Pratik uygulamaya giren ilk moleküler hedefli ilaçtır. Cerrahi olarak çıkartılamayacak durumda olan nüks, metastatik veya hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olmadığı durumlar ile yüksek riskli ameliyat gerektiren olgularda imatinib mesilat ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir. Tedavi öncesinde eğer patolojik tanı yoksa biyopsi şarttır. Tedavinin takibi için yine tedavi öncesi bilgisayarlı tomografi ve/veya pozitron emisyon tomografisi çektirilmelidir. Günümüzde genellikle önerilen 400 mg/gün ile tedaviye başlamak ve sonrasında tedaviye cevabı gözlemektir. Etkinlik için ilacın uzun süreli kullanımının devam etmesi gereklidir (en az 3 ay). Uzun süreli tedaviler sonrasında tedaviye cevap oranları %66 civarındadır. İlaç tedavisi sonrasında tümör gelişimi durabilir, gerileyebilir veya tümör tamamen ortada kalkabilir (%5 olguda tam kür). Tümörün sabit kaldığı veya ilerlemesinin çok yavaşladığı olgularda ilaç tedavisine uzun süreli devam edilmelidir (15). İmatinib mesilat oral olarak iyi tolere edilen ve yarılanma ömrü 16 saat olduğu için günde tek doz kullanılabilme avantajı olan bir ilaçtır (54). Gerileyen tümörlerde cerrahi tedavi için hasta tekrar değerlendirilmelidir. Ciddi bir morbidite ve mortalite riski olan ameliyatlarda neoadjuvan tedavi ile daha az riskli cerrahi işlemler ilaç tedavisi sonrasında mümkün olabilir (55). Tartışmalı konulardan birisi de ilaç tedavisine cevap veren tümörlerde cerrahi tedavinin ne zaman planlanması gerektiğidir.

Genellikle ilaç tedavisine direnç iki yıl sonunda ortaya çıktığından iki yıldan önce cerrahi planı yapılmalıdır. Çoğu araştırmacı 6-12 ay sonra cerrahinin planlanmasını

doğru bulmaktadır. Çünkü ilacın maksimum etki süresi içerisinde olan ancak tümörün ilerleme göstermediği dönemde ameliyat yapılması akılcı bulunmaktadır. Tümörün hızla progresyon göstermeye başladığı hastalarda cerrahi çok nadiren başarılı olmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda cerrahi sonrası ilaç tedavisine devam edilmelidir. İmanitib preoperatif ameliyat gününe kadar verilebilir ve postoperatif oral başlanınca tekrar alınabilir. Yeni çıkan diğer bir ilaç sunitinib ise preoperatif 5-7 gün önceden kesilmeli ve postoperatif 2 hafta sonra başlanmalıdır (15, 56, 57). Altı aylık tedavi sonrası tedaviye hiç cevap vermeden ilerleme gösteren tümörlerde ilaca karşı direnç olduğu düşünülür. Ekson 11 mutasyonu gösterenler ilaç tedavisine iyi cevap verirler. Ekson 9 mutasyonu olanlar ve diğerleri ise ilaç tedavisine daha az cevap verirler. Hiçbir eksonda mutasyon olmayanlar ise wild tip olarak adlandırılır ve ilaç tedavisine en az cevap veren gruptur. İlk tedavi şemasına dirençli olgularda ilaç dozu 800 mg'a çıkarılmalıdır. Ekson 9 mutasyonlu olgular günde 800 mg'a daha iyi cevap verirler. Ekson mutasyonuna bakmaksızın direkt olarak 800 mg ile başlanan olgularda yan etkiler nedeniyle doz azaltma ihtiyacı daha fazladır. Bu nedenle günümüzde öncelikle ilacın 400 mg olarak başlanması takip sonuçlarına göre dozun artırılması tercih edilmektedir (15, 49-50). Yüksek doz (800 mg/gün) imatinib'e cevap vermeyen hastalarda sunitinib'e geçmek gereklidir. Sunitinib (SU11248) in vitro olarak imatinib dirençli C-kit mutantlara karşı aktivitesi olan bir ilaçtır (58). Progresif hastalık veya intolerans nedeniyle imatinib'i kesilen hastaların oluşturduğu plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmanın ara analizlerinde; sunitinib daha uzun genel sağkalım süresi gösterdi (59). Sunitinib maleat, imatinib gibi tümörü tamamen ortadan kaldırırsa dahi yaşam süresinde uzamaya neden olmaktadır. Sunitinib ikinci sıra ilaç olarak ilerlemiş GİST'lerde artık kabul edilmiştir. İlk sıra ilaç olarak da pediatrik hastalarda ve kombine kullanımlarda tercih edilmektedir. Bugüne kadar bu iki ilaç dışında başka ilacın GİST lere etkinliği henüz gösterilememiştir. Sunitinibi takiben sorafenib ve AZD2171 (60) gibi çeşitli diğer C-kit'i hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri imatinib dirençli GIST'lerde değisik fazlardaki klinik çalışmalarda test edilmektedir.

Kombine tedaviden de tedaviye cevap alınamıyorsa ilaçlar kesilmeli ve konservatif yöntemlerle en iyi destek tedavisi (en iyi palyasyon) sağlanmalıdır. Bazıları ilaç tedavisinin bu durumlarda kesilmesinin hızlı progresyona neden olacağını düşünerek

devam ettirilmesini önermektedir. İlaç tedavisinden fayda görmüyorsa bu hastalarda cerrahinin de faydası olmamaktadır ve yaşam süresi bu durumlarda ortalama 6 ay kadar olmaktadır (15, 49, 50).

### **2.13.2.1. İmatinib'in yan etkileri ve ilaç etkileşimleri**

En sık yan etkiler; vücutta sıvı tutulumu, ishal, dispepsi, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmalardır. İlaç yemekler ile birlikte alındığında absorpsiyonu değişmez ve gastrointestinal yan etkiler (dispepsi) azalır. Antiasitler ve proton pompa inhibitörleri de dispeptik şikayetleri azaltmada etkindir. Diareyi loperamid etkin olarak azaltır. Karaciğer fonksiyon testi bozuklukları %5 olguda ortaya çıkar. Karaciğer fonksiyon testleri bozulanlarda steroid kullanımı tedavinin devamını sağlayabilir. Çok büyük tümörü olanlarda tedavi esnasında, tümörde kanama görülebilir (genellikle ilk 2 ayda). Uzun süreli imatinib kullanımı bu nedenle anemiye neden olabilir. Vücutta sıvı tutulumu hastaların en fazla etkilendikleri yan tesirdir. Ödem, plevral efüzyon ve asit olabilir ve kreatinin seviyeleri artabilir. Tuz alımının kısıtlanması ve intravasküler sıvıyı çok azaltmadan furosemid kullanımı önerilir (15).

100-250 ml'lik üzüm suyu imatinib plazma seviyesini yükseltir. Günde 1300 mg'dan fazla asetaminofen ile birlikte alınmamalıdır. Klaritromisin, steroidler, kalsiyum kanal blokörleri, levotiroksin, warfarin, alprazolam ve simvastatin ile etkileşimi olduğundan birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekir (15).

### **2.13.3. Kemoradyoterapi**

GİST'lerin konvansiyonel kemoterapi ajanlarına cevabı çok düşüktür. Bu nedenle klasik kemoterapi tedavileri günümüzde ilaç tedavisinde ilk sırada kullanılmamaktadır. Tümör radyorezistan olduğu için ve etraf organlar çok hasar göreceği için, radyoterapi de çok nadir kullanılmaktadır. Sadece büyük kitle yapmış karaciğer metastazlarındaki ve pelvise fikse tümörün sebep olduğu ağrıyı azaltmak için, radyoterapi kullanılabilir.

## **2.14. RADYOLOJİK TAKİP**

Tedavi sonrası takipler 3-6 ay aralıklarla oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile yapılmalıdır. Rezeksiyon sonrası nüksler genellikle ilk yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (41). Takipte yeni ortaya çıkan kitleler ve ilaç tedavisine verilen cevap izlenir. Ameliyat sonrasında veya ilaç tedavisi başlamadan önce daha sonraki

kontrol filmleri ile karşılaştırmak için temel filmler çekilmelidir. Tedavinin radyolojik takibinde yalnızca tümör boyutu değerlendirilmemelidir. Çünkü nüks veya progresyon geliştiğinde kitle boyutlarında büyüme olmadan kitle içinde ayrı bir lezyon ortaya çıkabilir. Yine tedavinin erken dönemlerinde kitlede küçülme olmayabilir, hatta miksoid dejenerasyon ve tümör içi hemorajiler nedeniyle tümör hacmi büyüyebilir. Burada tümörün bilgisayarlı tomografideki dansitesindeki değişiklikler önemlidir. Ayrıca PET takipte yardımcıdır. Anatomik değerlendirmede tomografi etkinken fonksiyonel değerlendirmede PET daha iyidir. PET'in tomografiye göre bazı avantajları vardır; 1. Tomografide görülmeyen tümörleri ortaya koyabilir 2. Tedaviye cevabı değerlendirmede daha hızlı bilgi sahibi olunmasını sağlar (1-2 haftada) 3. Nekrotik doku ve tümör dokusunu ayırt edebilir (15, 61).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

2002-2008 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi cerrahi kliniklerinde opere edilmiş 40 GİST vakası, dosyalarına ulaşılarak retrospektif olarak incelendi. Postop 1 yıl içinde nüks saptananlar ve saptanmayanlar olarak gruplandırıldı. Vakaların 25'i mide, 12'si ince barsak, 1'i rektum ve 2'si gastrointestinal kanal dışı yerleşimliydi. Abdomen ve periton yerleşimli vakalar, gastrointestinal kanal dışı yerleşim olarak kabul edildi. Özofagusta yerleşimli vaka bulunmamaktaydı. Vakalar lokalizasyonlarına, cinsiyetlerine ve yaşlarına göre gruplandı.

Vakalar tümörün biyolojik davranışını göstermek amacıyla, Fletcher ve ark. (17), tüm dünyada kabul görmüş, tümör çapı ve mitoz sayısına göre hazırladığı risk kategorizasyonu tablosu temel alınarak, risk derecelerine ayrıldı. Çok düşük risk grubundakiler , düşük risk grubundakiler , orta risk grubundakiler ve yüksek risk grubundakiler olarak genel çalışma tablosunda tanımlandı. Vakalar, immunhistokimyasal olarak CD117, CD34 , S100, Ki-67 yönünden incelendi. İmmunhistokimyasal çalışma streptavidin – avidin – biotin yöntemiyle yapıldı. 4 mikron kalınlığında lizinli lamlara alınan kesitler bir gece 60 ° C etüvde deparafinize edildi. Üç kez 5 dakika ksilen, 3 kez 5 dakika %96'lık sitrat buffer (ph 6.0) içinde bekletildi .Mikrodalga fırında 750 watt eşdeğeri ısıda 5 dakika aralıklarla distile su eklenerek toplam 20 dakika kaynatıldı. Oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra PBS (phosphate buffer saline) içine alındı. PBS ile 2 kez yıkandı. Kesitler kurularak nemlendirilmiş 25 ° C oda ısısı ortamında %3'lük hidrojen peroksit tatbik

edilerek 15 dakika bekletildi. PBS ile bir kez yıkanarak protein blocking'de 10 dakika bekletildi. Yıkanmadan CD117, CD34, S100 ve Ki-67 uygulandı. Konsantre antikorlar 1/200 oranında dilüe edildi. Kesitler primer antikor ile 1 saat inkübe edildi. Daha sonra iki kez 3 dakika PBS ile yıkandı. 15 dakika Biolynated Link (sekonder antikor)'den sonra PBS ile yıkanarak 10 dakika AEC kromojene alındı.

Distile su ile yıkanan kesitler iki patolog tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. Ki-67'de mikrodalgaya girmeden önce %0.3'lük methanollü hidrojen peroksit kullanıldı.

CD117 ve CD34 boyama yaygınlığına göre <%10, %10-50, >%50 olarak sırasıyla (+), (++) , (+++) olarak değerlendirildi. %5'in altında boyanan vakalar negatif (-) kabul edildi.

S100 boyama yaygınlığına göre <%10 olarak boyanırsa negatif (-) kabul edildi.

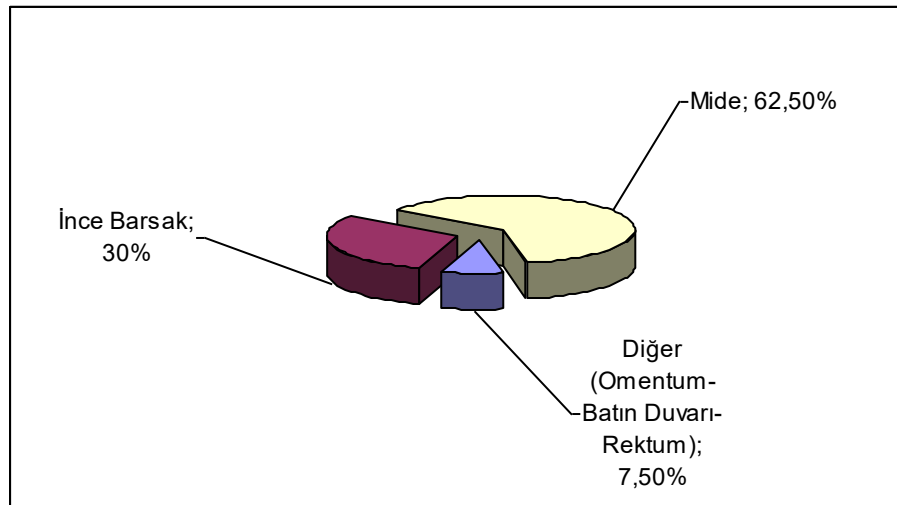
Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken A. Furudo ve ark. , S. Terlikowski ve ark. ve E. Dorai ve ark. kullandığı yöntemler esas alındı (62, 63, 64). Her vakada rastgele seçilen üç 40'lık büyük büyütme alanındaki pozitif hücre ve total hücre sayısı belirlenerek LI (labeling index) : pozitif hücre sayısı/ total hücre sayısı X 100 formülü ile her alan için Ki-67 LI hesaplandı ve bu üç alanın ortalaması alındı. Vakalar <%1 ise (-), %1-10 ise (+) ve >%10 ise (++) olarak üç grupta toplandı.

Histolojik tiplendirme işsi, epiteloid ve mikst hücreli olarak üç sınıfa bölünerek ele alındı. Tümör çapları santimetre (cm) olarak belirtildi. Vakalarda mitotik aktivite araştırıldı. Bunun için 50 büyük büyütme alanında mitoz sayıldı.

Çalışmamızda istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi testi , ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

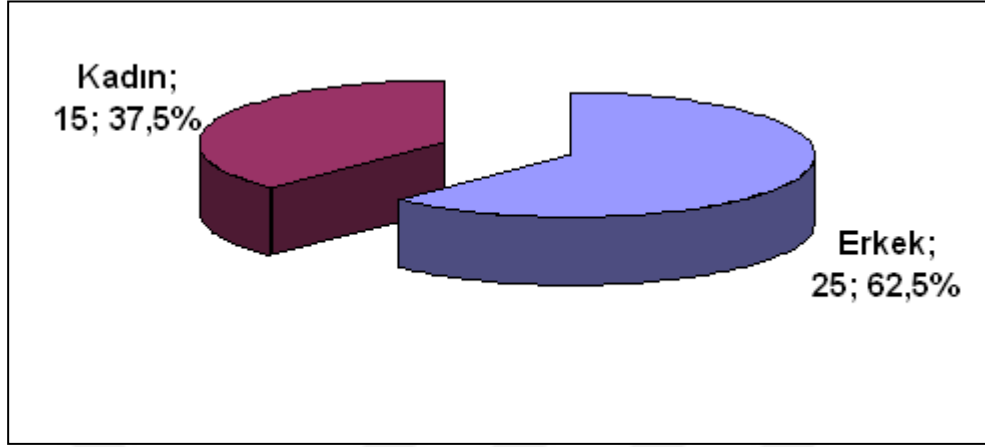
2002-2008 yılları arasında, Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi cerrahi kliniklerinde opere edilmiş ve patoloji bölümünde tanı almış, gastrointestinal kanal ve kanal dışı yerleşimli 40 GİST vakasının 25'i (%62,5) midede, 12'si (%30) ince barsakta, 1'i (%2,5) rektumda ve 2'si (%5) gastrointestinal kanal dışı yerleşimliydi (omentum, batın duvarı). Özofagus yerleşimli tümör bulunmamaktaydı. Rektum, Omentum ve Batın duvarı yerleşimli vakalar sayı azlığı sebebiyle istatistiksel sonuçların güvenilirliği açısından "diğer" başlığı altında nitelendirilmiştir. (Şekil 4.1).



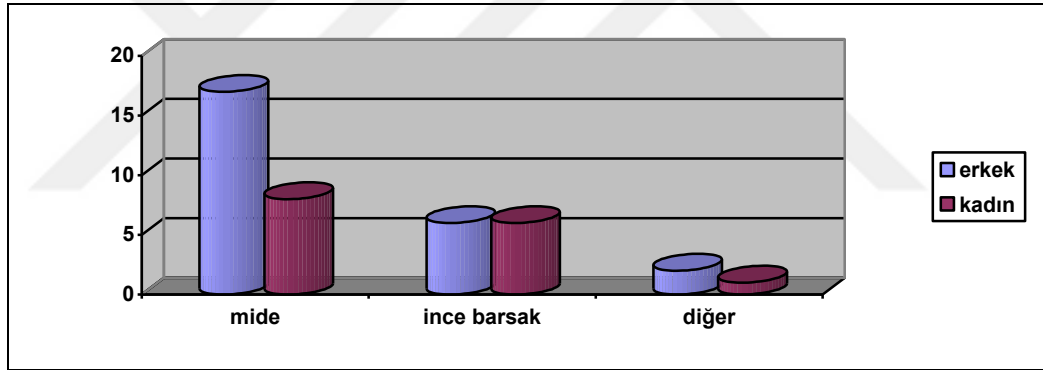
Şekil 4.1. Lokalizasyon



40 vakada erkek/kadın vaka oranı 25/15 idi. Lokalizasyonlara göre erkek/kadın oranları sırasıyla, midede 17/8, ince barsakta 6/6, diğer 2/1 olarak bulundu. (Şekil 4.2, 4.3)



Şekil 4.2. Cinsiyet Dağılımları



Şekil 4.3. Lokalizasyon ve Cinsiyet İlişkisi

Vakalar 24 ile 85 yaş arasındaydılar, yaş ortalaması 61,55 olarak bulundu. En büyük yaş ortalamasına midede rastlandı.

Tablo 4.1. Lokalizasyon Gruplarıyla Yaş ve Cinsiyet İlişkisi

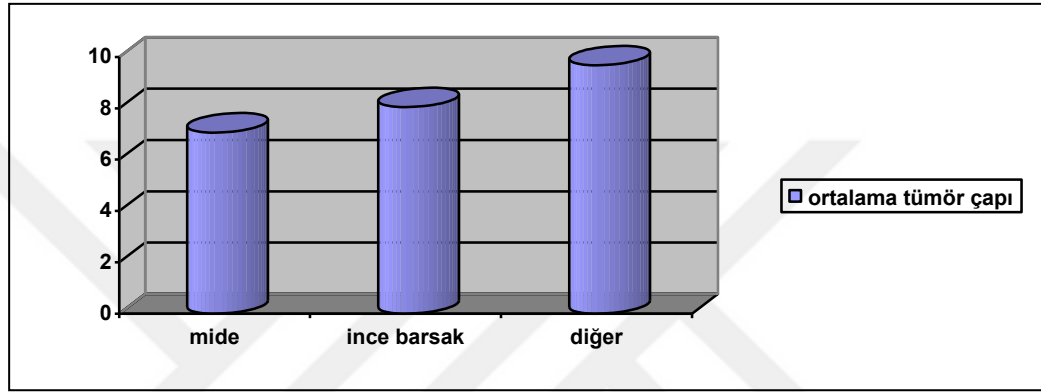
	Mide	İnce Bağırsak	Diğer	
Yaş	62,16±14,77	61,42±10,33	57±20,3	F:0,18 p=0,833

Lokalizasyon gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,833).

**Tablo 4.2.** Ortalama Tümör Çapı

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Ort.</b>	<b>SD</b>
<b>Büyüklik</b>	<b>40</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>7,55</b>	<b>5,503</b>

Vakaların çapları 1 santimetre ile 24 santimetre arasında değişmekteydi. Ortalama en büyük tümör çapı mide ve ince barsak dışı yerleşimli tümörlerde, ortalama en küçük tümör çapı mide yerleşimli tümörlerde izlendi.



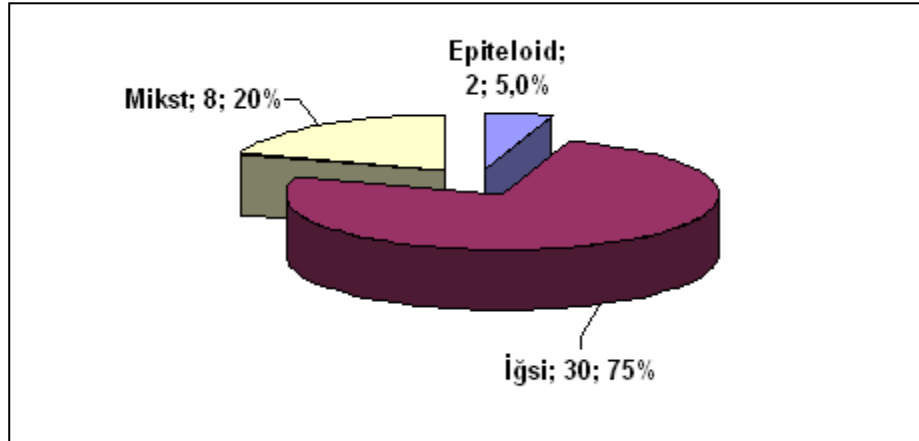
**Şekil 4.4.** Ortalama tümör çapı - yerleşim ilişkisi

**Tablo 4.3.** Lokalizasyon Gruplarıyla Tümör Çapı Ortalamaları Arasında İlişki

	<b>Mide</b>	<b>İnce Bağırsak</b>	<b>Diğer</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Tümör Çapı</b>	<b>7,05±5,77</b>	<b>8,04±4,25</b>	<b>9,67±8,96</b>	<b>0,36</b>	<b>0,700</b>

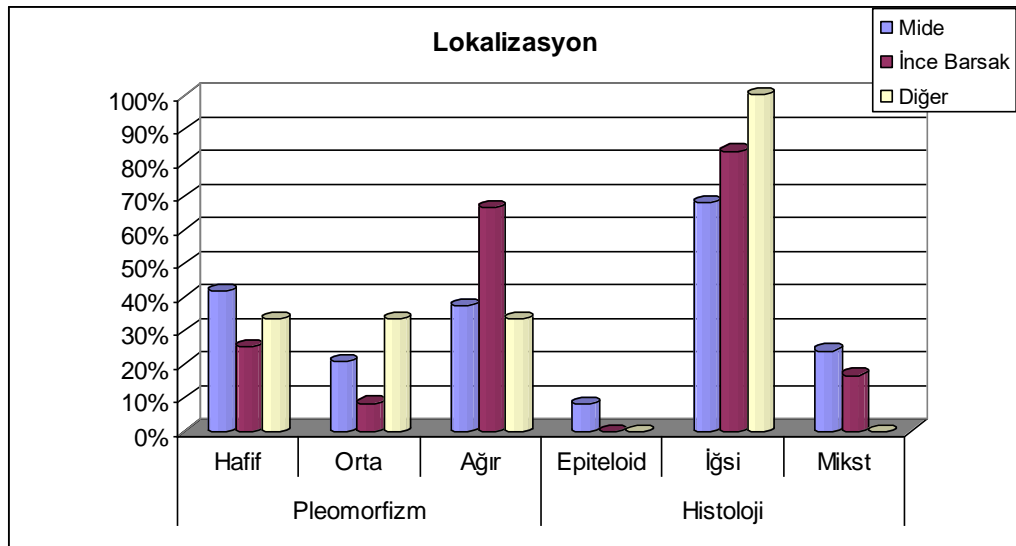
Lokalizasyon gruplarının Tümör Çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,700).

Vakaların %75 inde tümör iğsi hücrelerden, %5 inde epiteloid hücrelerden, %20 sinde mikst (epiteloid ve iğsi) hücrelerden oluşmaktaydı. (Şekil 4.5)



Şekil 4.5. Histolojik Dağılım

Vakaların %46,2'sinde tümörde (+++) nükleer pleomorfizm (Resim 6), %17,9'unda (++) nükleer pleomorfizm ve %35,9'unda (+) nükleer pleomorfizm izlendi. Lokalizasyonlara göre, en çok (+++) nükleer pleomorfizm gösteren ince barsak yerleşimli tümörler iken (%42,8), en az mide ve ince barsak dışı yerleşimli tümörlerde (%9) izlendi.



Şekil 4.6. Lokalizasyon İle Nükleer Pleomorfizm ve Histolojik Tipler Arasındaki İlişki

**Tablo 4.4.** Vakaların Lokalizasyonlarıyla Pleomorfik ve Histolojik Dağılımları Arasındaki İlişki

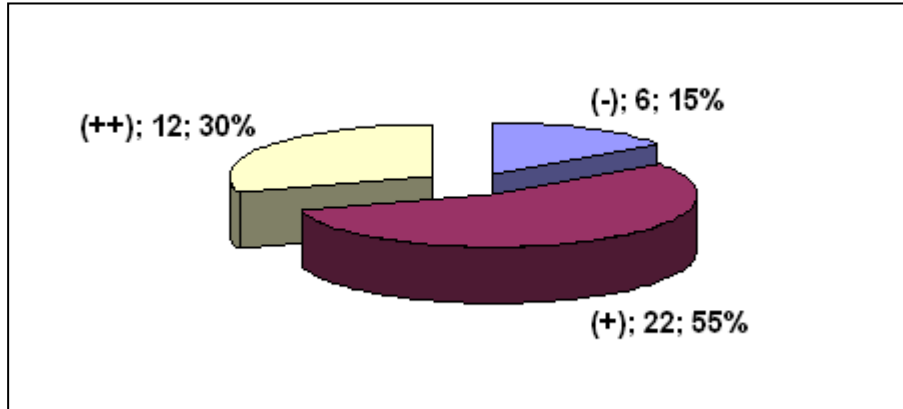
		Mide		İnce Barsak		Diğer		
<b>Pleomorfizm</b>	<b>Hafif</b>	10	41,7%	3	25,0%	1	33,3%	$\chi^2:2,6$ p=0,628
	<b>Orta</b>	5	20,8%	1	8,3%	1	33,3%	
	<b>Ağır</b>	9	37,5%	8	66,7%	1	33,3%	
	<b>Epiteloid</b>	2	8,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Histoloji</b>	<b>İgisi</b>	17	68,0%	10	83,3%	3	100,0%	$\chi^2:3,3$
	<b>Mikst</b>	6	24,0%	2	16,7%	0	0,0%	p=0,503

Lokalizasyon ile Pleomorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,628).

Lokalizasyon ile Histolojik dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,503).

CD117 tüm vakalarda 40/40 (%100) oranında pozitif bulundu. CD34 32/40 (%80) vakada, S100 10/40 (%25) vakada pozitif bulundu.

Ki-67 nükleer boyanma oranı, tüm vakaların %15'inde <%1 (-), %55'inde %1-10 (+) ve %30'unda >%10 (++) şeklindedir. (Şekil 4.7)



**Şekil 4.7.** Ki-67 Nükleer Boyanma Oranı

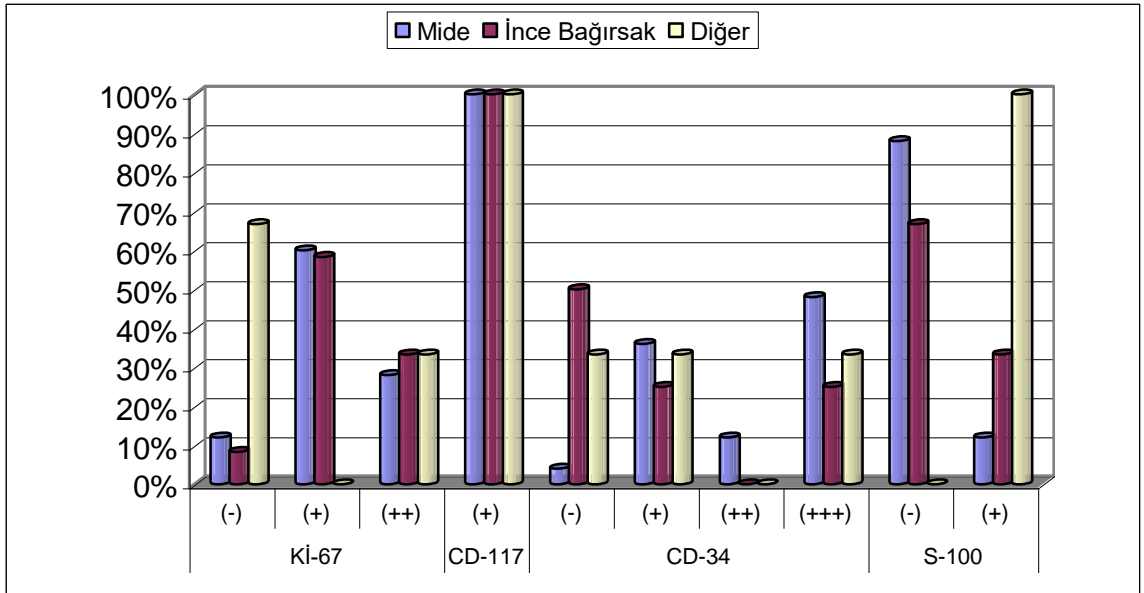
**Tablo 4.5.** Lokalizasyon İle İmmunhistokimyasal Özelliklerin İlişkisi

	Mide		İnce Bağırsak		Diğer		
<b>Kİ-67</b>	(-)	3 12,0%	1 8,3%	2 66,7%			
	(+)	15 60,0%	7 58,3%	0 0,0%	$\chi^2:7,72$		
	(++)	7 28,0%	4 33,3%	1 33,3%	$p=0,102$		
<b>CD-117</b>	(+)	25 100,0%	12 100,0%	3 100,0%			
	(-)	1 4,0%	6 50,0%	1 33,3%			
	(+)	9 36,0%	3 25,0%	1 33,3%			
<b>CD-34</b>	(++)	3 12,0%	0 0,0%	0 0,0%	$\chi^2:12,08$		
	(+++)	12 48,0%	3 25,0%	1 33,3%	$p=0,064$		
	(-)	22 88,0%	8 66,7%	0 0,0%	$\chi^2:11,7$		
<b>S-100</b>	(+)	3 12,0%	4 33,3%	3 100,0%	$p=0,003$		

Lokalizasyon ile Kİ-67 pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,102$ ).

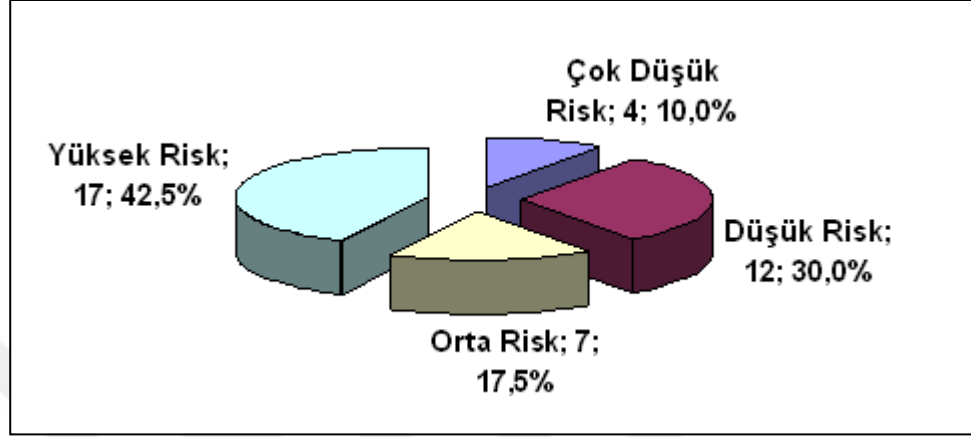
Lokalizasyon ile CD-34 pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,064$ ).

Lokalizasyon ile S-100 pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,003$ ). Mide tutulumunda S-100 pozitifliği 3 (%12), ince barsak 4 (%33,3) ve Diğer tutulumlardan 3 (%100) düşük bulunmuştur.

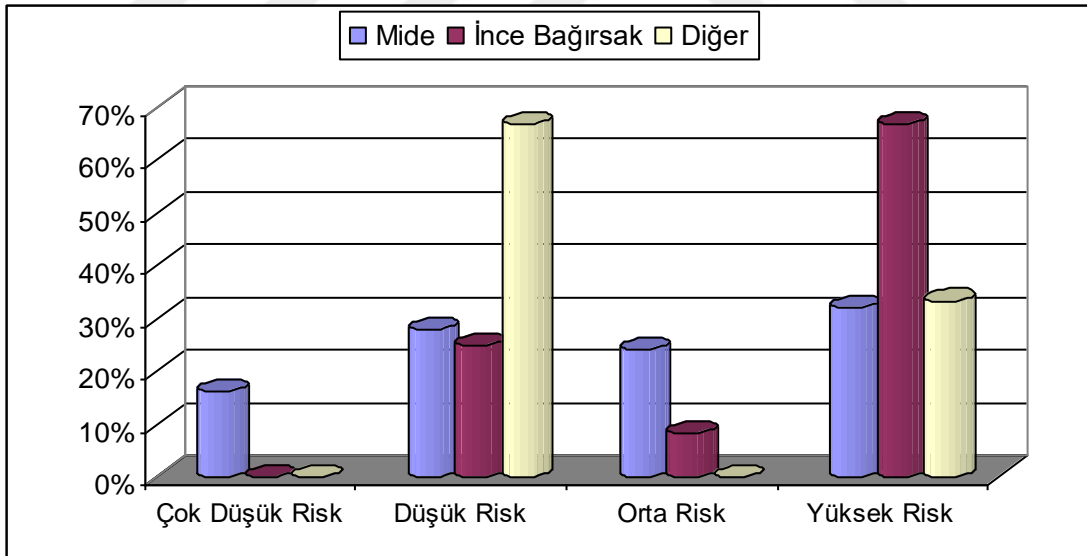


**Şekil 4.8.** Lokalizasyon İle İmmunhistokimyasal Özelliklerin İlişkisi

Fletcher ve ark. (17) Nisan 2002'de hazırladığı GİST risk kategorizasyonu tablosuna göre, tüm vakaların %10'u çok düşük risk grubunda, %30'u düşük risk grubunda, %17,5'i intermedier risk grubunda ve %42,5'si yüksek risk grubunda yer almaktadır. (Şekil 4.9)



Şekil 4.9. Risk Grupları



Şekil 4.10. Lokalizasyonlara Göre Risk Grupları Dağılımı

**Tablo 4.6.** Lokalizasyon İle Risk Grupları İlişkisi

	Mide		İnce Bağırsak		Diğer			
<b>Çok Düşük Risk</b>	4	16,0%	0	0,0%	0	0,0%		
<b>Düşük Risk</b>	7	28,0%	3	25,0%	2	66,7%		
<b>Orta Risk</b>	6	24,0%	1	8,3%	0	0,0%	$\chi^2:7,94$	
<b>Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>	8	32,0%	8	66,7%	1	33,3%	p=0,243

Lokalizasyon ile risk grubu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,243).

**Tablo 4.7.** Nüks Gruplarının Yaş Ortalamaları ve Cinsiyet Dağılımları

	Nüks (-)		Nüks (+)			
<b>Yaş</b>	61,38±14,62		62,5±7,06		t:-0,18 p=0,856	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	21	61,8%	4	66,7%	$\chi^2:0,05$
	<b>Kadın</b>	13	38,2%	2	33,3%	p=0,819

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,856).

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,819).

**Tablo 4.8.** Nüks Gruplarının Tümör Çapı ve Mitoz Sayısı Ortalamaları

	Nüks (-)	Nüks (+)	t	p
<b>Tümör Çapı</b>	6,83±5,56	11,58±2,97	-2,03	<b>0,048</b>
<b>Mitoz Sayısı</b>	5,71±12,65	18,5±17,9	-2,15	<b>0,038</b>

Nüks (+) grubunun tümör çapı ortalamaları Nüks (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,048).

Nüks (+) grubunun mitoz sayısı ortalamaları Nüks (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,038).

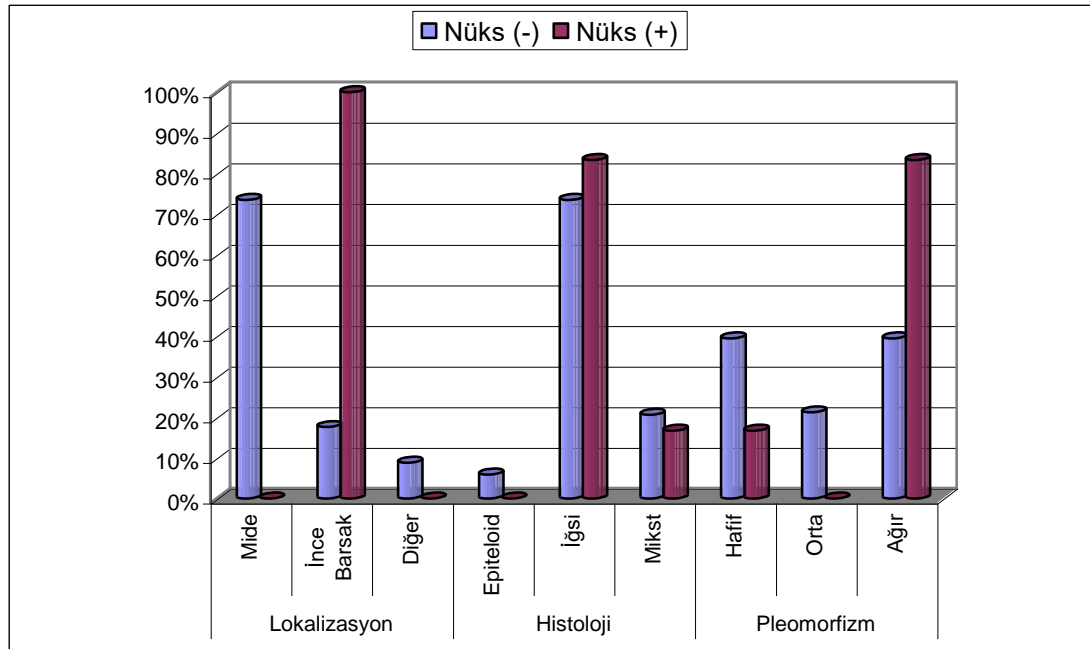
**Tablo 4.9.** Nüks Gruplarının Lokalizasyona, Histolojik Tiplere ve Pleomorfik Özelliklere Göre Dağılımı

		Nüks (-)		Nüks (+)		
Lokalizasyon	Mide	25	73,5%	0	0,0%	$\chi^2:16,47$ $p=0,0001$
	İnce Barsak	6	17,6%	6	100,0%	
	Diğer	3	8,8%	0	0,0%	
Histoloji	Epiteloid	2	5,9%	0	0,0%	$\chi^2:0,46$ $p=0,795$
	İgisi	25	73,5%	5	83,3%	
	Mikst	7	20,6%	1	16,7%	
Pleomorfizm	Hafif	13	39,4%	1	16,7%	$\chi^2:4,13$ $p=0,127$
	Orta	7	21,2%	0	0,0%	
	Ağır	13	39,4%	5	83,3%	

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının lokalizasyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). İnce barsak grubun tümünde nüks gözlenmiştir.

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının histoloji dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,8795$ ).

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının pleomorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,127$ ).



**Şekil 4.11.** Nüks Gruplarının Lokalizasyona, Histolojik Tiplere ve Pleomorfik Özelliklere Göre Dağılımı



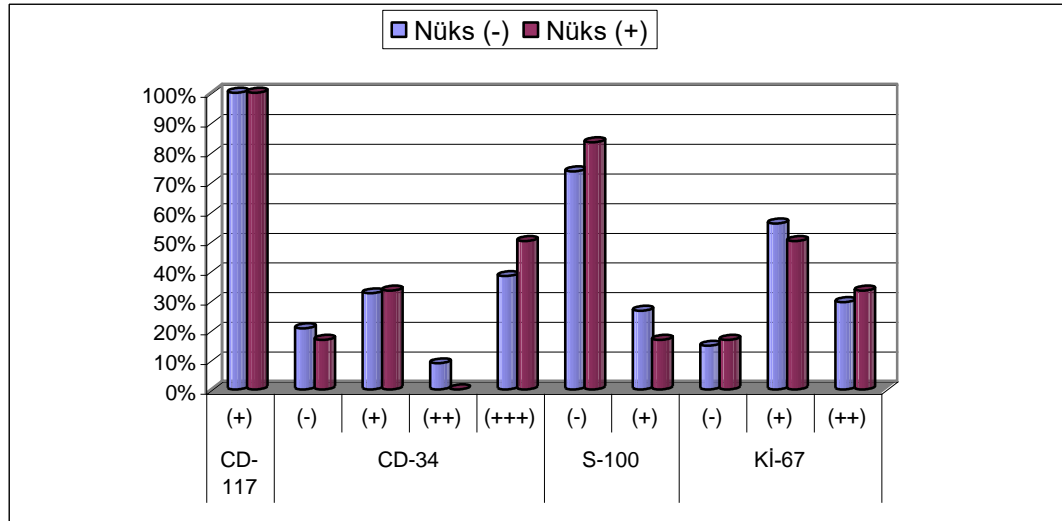
**Tablo 4.10.** Nüks Gruplarının İmmunhistokimyasal Boyanma Özelliklerine Göre Dağılımı

		Nüks (-)		Nüks (+)		
<b>CD-117</b>	(+)	29	85,3%	5	83,3%	
	(-)	7	20,6%	1	16,7%	
<b>CD-34</b>	(+)	11	32,4%	2	33,3%	
	(++)	3	8,8%	0	0,0%	$\chi^2:0,75$
	(+++)	13	38,2%	3	50,0%	$p=0,862$
	(-)	25	73,5%	5	83,3%	$\chi^2:0,26$
<b>S-100</b>	(+)	9	26,5%	1	16,7%	$p=0,609$
	(-)	5	14,7%	1	16,7%	
<b>Kİ-67</b>	(+)	19	55,9%	3	50,0%	$\chi^2:0,07$
	(++)	10	29,4%	2	33,3%	$p=0,965$
	(-)	5	14,7%	1	16,7%	

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının CD-134 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,862$ ).

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının S-100 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,609$ ).

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının Kİ-67 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,965$ ).

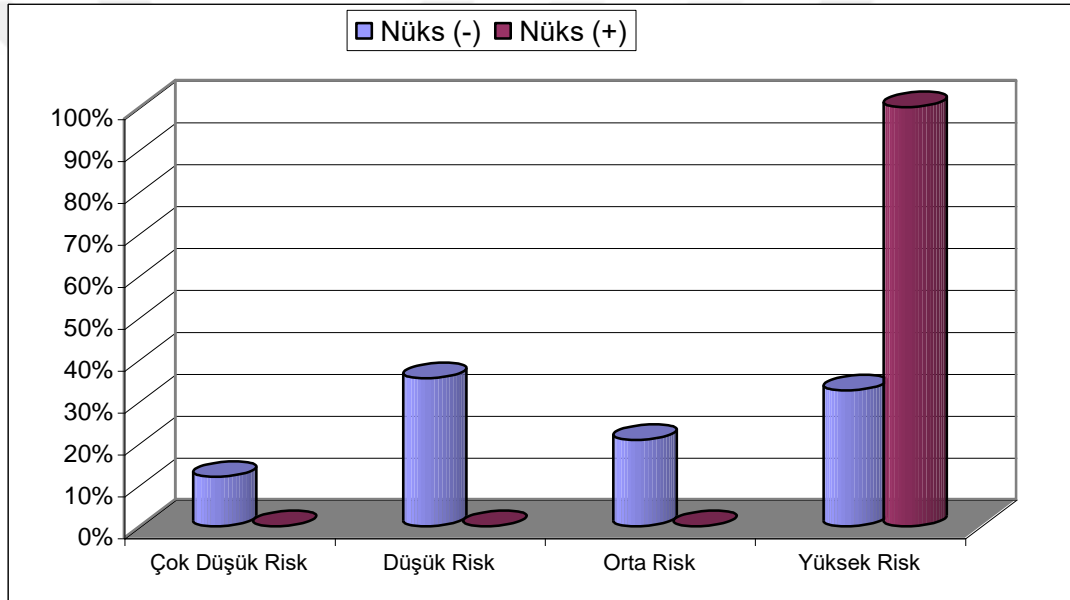


**Şekil 4.12.** Nüks Gruplarının İmmunhistokimyasal Boyanma Özelliklerine Göre Dağılımı

**Tablo 4.11.** Nüks Gruplarının Risk Gruplarına Dağılımı

	Nüks (-)		Nüks (+)		
Risk	Çok Düşük Risk	4 11,8%	0 0,0%		
	Düşük Risk	12 35,3%	0 0,0%		
	Orta Risk	7 20,6%	0 0,0%		$\chi^2:9,55$
	Yüksek Risk	11 32,4%	6 100,0%		<b>p=0,023</b>

Nüks (-) ve Nüks (+) gruplarının risk grubu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,023). Nüks (+) grubun tümünün yüksek risk grubunda olduğu gözlenmiştir.



**Şekil 4.13.** Nüks Gruplarının Risk Gruplarına Dağılımı

**Tablo 4.12.** Risk Gruplarının İmmunhistokimyasal Boyanma Özelliklerine Göre Dağılımı

		Çok Düşük Risk		Düşük Risk		Orta Risk		Yüksek Risk		
<b>CD-117</b>	(+)	4	100,0%	12	100,0%	7	100,0%	17	100,0%	
	(-)	0	0,0%	4	33,3%	0	0,0%	4	23,5%	
	(+)	2	50,0%	0	0,0%	4	57,1%	7	41,2%	
	(++)	0	0,0%	1	8,3%	1	14,3%	1	5,9%	$\chi^2:11,97$
<b>CD-34</b>	(+++)	2	50,0%	7	58,3%	2	28,6%	5	29,4%	p=0,215
	(-)	4	100,0%	9	75,0%	4	57,1%	13	76,5%	$\chi^2:2,54$
<b>S-100</b>	(+)	0	0,0%	3	25,0%	3	42,9%	4	23,5%	p=0,467
	(-)	2	50,0%	3	25,0%	0	0,0%	1	5,9%	
	(+)	2	50,0%	7	58,3%	5	71,4%	8	47,1%	$\chi^2:10,21$
<b>Kİ-67</b>	(++)	0	0,0%	2	16,7%	2	28,6%	8	47,1%	p=0,116

Risk grupları ile CD-34 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,215).

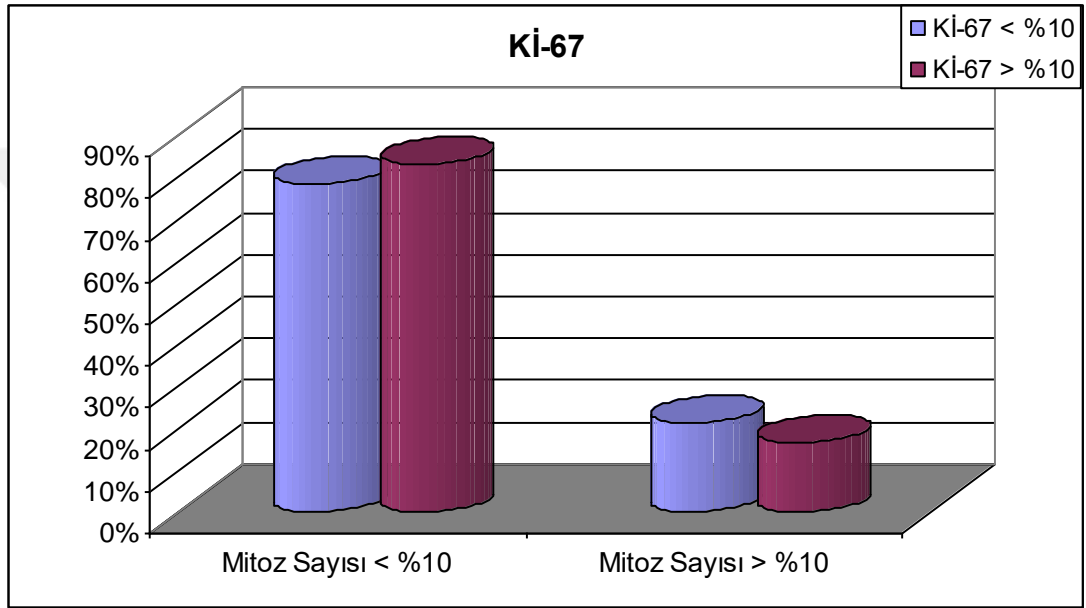
Risk grupları ile S-100 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,467).

Risk grupları ile Kİ-67 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,116). Kİ-67 (++) grubundaki hastaların 10 (%83,3) Yüksek ve orta risk grubunda bulunmaktadır.

**Tablo 4.13.** Yüksek Mitoz Sayısı Saptanan Vakalarda Kuvvetli Ki-67 Boyanma Oranları

		Ki-67 < %10		Ki-67 > %10		
<b>Mitoz</b>	<b>&lt; %10</b>	22	78,6%	10	83,3%	$\chi^2:0,12$
<b>Sayısı</b>	<b>&gt; %10</b>	6	21,4%	2	16,7%	p=0,730

Ki-67 grupları ile Mitoz Sayısı gruplarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,730).



**Şekil 4.14.** Yüksek Mitoz Sayısı Saptanan Vakalarda Kuvvetli Ki-67 Boyanma Oranları

## 5. TARTIŞMA

Özafagustan anüse tüm gastrointestinal sistem boyunca ve omentum, mezenter, retroperitondan gelişebilen, İnterstisiyel Kajal Hücrelerinden kaynaklanan mezenkimal tümörler olan GİST'ler ile bilgiler ilk tanımlandığı 1940 yılından bu zamana kadar değişiklikler göstermiştir. 1998–1999 yıllarında C-kit ekspresyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (65,66). GİST'ler KIT tirozin kinaz reseptörleri içermeleri ile diğer gastrointestinal tümörlerden ayrılan spesifik bir tümör grubu oluşturmaktadır. Bu tümörler ekzon mutasyonunun sonucu olarak C-kit adı verilen bir hücre zarı reseptörü ekspresse ederler. Bu reseptörün aktivasyonu kontrolsüz hücre çoğalması ve apoptoza direnç gelişimine neden olur. Son yıllarda GİST'lerin ayırıcı tanısında klinik ve histolojik bulgulara ek olarak CD117'nin de içinde olduğu immunohistokimyasal bir panel uygulanmaktadır. Bu panel İnterstisiyel Kajal Hücreleri kökenli tümörleri gerçek kas kökenli tümörlerden ve ayırıcı tanıdaki diğer patolojilerden ayırmada yararlıdır (17,67).

GİST'ler 8-93 yaşları arasında, genellikle 4. dekad sonrasında ortalama olarak 60'lı yaşlarda görülür (3, 4, 36). Miettinen ve arkadaşları (1) yaptığı çalışmaya göre, bazı vaka serilerinde erkek hasta hakimiyeti izlenirken, diğer serilerde cinsler arasında eşit yayılım gösterilmiştir (3, 4). Çalışmamızda incelenen 40 vakada ortalama yaş 61.55 idi. Literatürle uyumlu olduğu görüldü. En yüksek yaş ortalaması mide yerleşimli GİSTlerde saptandı. Görülme yaşı ile lokalizasyon ve nüks grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalar cinsiyetleri açısından değerlendirildiğinde, %62,5 erkek hastaya karşılık %37,5 kadın hasta olduğu ve bu

oranların literatüre göre daha fazla erkek hakimiyetini yansıttığı görüldü. Cinsiyet ile nüks grupları ve lokalizasyon karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

GİST'lerin malign davranışını tahmin etmek sıklıkla zordur. Prognozu tahmin etmede çeşitli faktörler araştırılmıştır. Bu faktörler mitotik indeks, büyüme paterni, tümör boyutu, telomeraz aktivitesi, proliferasyon belirleyicileri, lokalizasyon, flow sitometri, hemoraji, nekroz ve sellülaritedir (40, 68, 69, 70, 71). Bunlardan mitotik indeks ve tümör çapı özel bir önem arz etmektedir. Fletcher ve arkadaşları olguları benign ve malign diye keskin sınırlarla ayırmaktansa risk değerlendirmesinin kullanılmasını önermişlerdir (72). Çalışmamızda GİST'lerin mitoz ve tümör çapı esas alınarak dört risk grubuna ayrılması gerektiği belirtilmiştir. Araştırmacılar tüm GİST'lerin malignite potansiyeline sahip olduğunu ve benign tabirinin kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır (72). Bu yaklaşım 2001 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nce de kabul görmüştür. Daha sonra Nakamura ve arkadaşları ortalama 46 ay takip ettikleri 80 hasta serilerinde risk derecelendirme sistemi ile hasta takiplerine dayalı klinik sonuçlar arasında anlamlı korelasyon bulmuştur (73). Çalışmamızda risk gruplarının oluşturulmasında kullanılan tümör çapı ve mitoz sayısı parametrelerinin nüks ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptandı. Nüks gözlenen olguların tümünün yüksek risk grubuna girdiği görüldü. Histolojik risk gruplarıyla nüks arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu bulgular risk gruplarıyla klinik sonuçlar arasındaki paralelliği desteklemektedir.

1004 vakalık AFIP serisinde GİST'lerin %52 oranında midede, %25 oranında ince barsakta, %10 oranında rektum/kolonda, %6 oranında omentum/mezenterde, %5 oranında özefagusta yer aldığı rapor edilmiştir (74). Tran ve arkadaşları 1458 vakalık malign GİST'lerle yaptığı çalışmada, tümör lokalizasyonunun %51 oranında mide, %36 oranında ince barsak, %7 oranında kalın barsak, %5 oranında rektum, %1 oranında özefagus olduğunu rapor etmiştir (21). Çeşitli çalışmalarda lokalizasyonla klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (69, 70, 74). Emory ve arkadaşları sağ kalımın ince barsak tümörlerinde en kötü, özefagus tümörlerinde en iyi olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada tümör lokalizasyonunun yaş, mitotik oran ve tümör boyutundan bağımsız bir prognostik belirteç olduğuna dikkat çekilmiştir (74). Nakamura ve arkadaşları 80 vakalık serisinde mide lokalizasyonlu tümörlerle mide dışı lokalizasyonlu tümörlerin sağ kalım analizinde anlamlı fark

bulmadıklarını rapor etmişlerdir (73). Çalışmamızda yer alan olgular en sık midede (%62,5), ikinci sıklıkta ince barsakta (%30) saptandı. Tümör lokalizasyonu ile histolojik risk grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı fakat lokalizasyonun nüks ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görüldü. Nüks eden tüm vakalar ince barsak yerleşimli idi. Lokalizasyon ile tümör çapı arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan çok sayıda çalışmada tümör çapının GİST'lerde maligniteyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (68, 69, 75). Miettinen ve arkadaşları mide lokalizasyonlu, 5-33 yıl takip edilmiş 1765 GİST olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada sürpriz olarak 10 santimetrenin üzerinde, düşük mitotik aktiviteye sahip tümörlerin nisbeten iyi prognozlu olduğunu 5-15 yıl takipten sonra bunların sadece %12'sinde metastaz geliştiğini bu nedenle tümör çapının büyük olmasından dolayı otomatik olarak malign etiket verilmemesi gerektiğini rapor etmişlerdir (76). Çalışmamızda nüks gösteren olgularda ortalama tümör çapı 11,58 'dir. Tümör çapının bu olgularda 10 santimetrenin üzerinde olması literatürle uyumlu olup çapla malign davranışın ilişkili olduğunu göstermiştir.

Mitoz önemli bir prognostik belirleyicidir. Çeşitli çalışmalarda mitozla malignite arasında korelasyon saptanmıştır (41, 69, 70, 72, 74). Çalışmamızda Nüks (+) grubunun mitoz sayısı ortalamaları Nüks (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu mitozun malign davranışla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Miettinen ve arkadaşları epiteloid ve mikst tümörlerin iğsi hücreli tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğunu (77), Fujimoto ve arkadaşları da epiteloid komponent varlığının kötü prognoza işaret ettiğini rapor etmişlerdir (68). Brainard ve arkadaşları 39 jejunum ve ileum kökenli GİST ile yaptıkları çalışmada ince barsak tümörlerinde epiteloid komponentin malignite bulgusu olduğunu yayınlamışlardır (78). Tazawa ve arkadaşları hücre tipi ile tümör agresifliği arasında ilişki saptamamıştır (69). Çalışmamızda olgular baskın hücre tipine göre gruplandırılmış ve hücre tipi ile nüks eden ve etmeyen gruplar arasında ilişki saptanmamış ve lokalizasyon ile histoloji arasında ilişki görülmemiştir. Baskın hücre tipinin prognostik değeri olmadığı düşünülmüştür.

Pleomorfizmin kötü prognostik değer olduğu Brainard ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (78). Wang ve arkadaşları pleomorfizmin malign davranışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (70). Tazawa ve arkadaşları pleomorfizm ile tümörün agresif davranışı arasında ilişki bulunmadığını (69), Miettinen ve arkadaşları ise GİST'lerde pleomorfizmin öneminin açık olmadığını belirtmişlerdir (43). Çalışmamızda da Nüks görülen ve Nüks görülmeyen grupların pleomorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ve malign davranışla ilişkisiz olduğu düşünülmüştür. Ek olarak Lokalizasyon ile Pleomorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Çeşitli çalışmalarda GİST'lerde değişen oranlarda C-kit pozitifliği saptanmıştır (6, 66) Hirota ve arkadaşları GİST olgularının %94'ünde C-kit ekspresyonu rapor etmiştir (66). Kindblom ve arkadaşları %100 oranında pozitif boyanma saptamıştır. Sircar ve arkadaşları malign olgularda C-kit ve CD34 ekspresyonunda kayıp olduğunu rapor etmiştir (9). Tazawa ve arkadaşları da C-kit negatifliğinin malign potansiyelle korele olduğunu saptamışlardır (69). Çalışmamızda %100 oranında pozitif boyanma saptandı. C-kit boyanmasının %100 olarak bulunması bir kez daha GİST tanısı vermede C-kit'in vazgeçilmez belirleyici olduğunu göstermiştir.

CD34 bir yüzey glikoproteini olup vasküler endotel, hemopoetik progenitör hücreler ve bazı mezankimal tümörlerde saptanmıştır (79, 81). İnterstisyel Kaval Hücreleri ve GİST'lerde de CD34 pozitifdir (6, 66, 80). Çeşitli çalışmalarda %72-78 pozitif boyanma saptanmıştır (6, 66). Miettinen ve arkadaşları CD34 ekspresyonunun lokalizasyona göre değiştiğini ve en yüksek özefagus ve rektumda eksprese edildiğini rapor etmiştir (41). Aynı çalışmada malign olgularla benign olgular arasında CD34 ekspresyonu açısından belirgin fark saptanmamıştır. Çalışmamızda tüm olguların %80'inde CD34 ekspresyonu saptandı. Lokalizasyonla CD34 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. CD34 boyanma yaygınlığı ile histolojik risk grupları arasında ilişki saptanmadı. CD34 boyanmasının GİST'lerde yaygın olarak saptanması C-kit negatifliğinde tanıya yardımcı olabileceğini göstermiştir.

S100 ile GİST'lerin %6-28'inde pozitiflik saptanmıştır (68, 69). Hasegawa ve arkadaşları en sık ince barsakta ekspresyon rapor etmiştir (10) Miettinen ve arkadaşları ince barsak tümörlerinin %15'inde pozitiflik saptamış ve boyanmanın sitoplazmik ve nükleer %10-100 yaygınlıkta olduğunu rapor etmiştir (41).



Literatürdeki bir çalışmada incelenen 35 GİST olgusunun %37'sinde (13/35) S-100 ile güçlü ve orta derecede boyanma elde edilmiş olup, S-100 pozitif grubun daha kötü prognoz ve yüksek rekürrens eğilimi ile birlikte olduğu bildirilmiştir (82). Çalışmamızda %25 pozitiflik saptandı ve mide lokalizasyonlu GİST'lerin mide dışı lokalizasyonlu GİST'lere nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az boyandığı görüldü. S100 boyanma yaygınlığı ile histolojik risk grupları ve nüks grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ki-67 indeksinin tümörün proliferatif kapasitesi hakkında bilgi edinmede basit, tekrarlanabilir ve güvenilir bir metod olduğu hakkında literatürde birçok yayın mevcuttur. Ki-67'nin artmış ekspresyonu tümörün malign davranışı ile ilişkilidir (70, 73, 83, 84). Wang ve arkadaşları Ki-67'nin mitotik indeks, tümör boyutu, lokalizasyon, hemoraji ve nekrozdan bağımsız bir belirleyici olduğunu rapor etmiştir (58). Çalışmamızda Ki-67'nin malign potansiyeli tahmin etmede etkinliği değerlendirildi. Histopatolojik düşük risk grubu olgularının hiç birinde %10'un üzerinde Ki-67 indeksine rastlanmadı ve Kİ-67 (++) grubundaki hastaların %83,3 nün yüksek ve orta risk grubunda bulunduğu görüldü. Ancak histolojik risk grupları, mitoz sayısı ve nüks gruplarıyla Ki-67 indeksi arasında istatistiksel korelasyon gösterilemedi.

Sonuç olarak; GİST'lerde doğru tanı, sınıflandırma, prognoz ve tedavi için morfolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar önemli yer tutar. Biyolojik davranış açısından, benign rastlantısal bulunabilen tümörlerden nüks ve metastaz riskine sahip, malign tümörlere kadar uzanan geniş bir yelpazede incelenirler. Bu nedenle davranışının önceden belirlenebilmesi önem taşımaktadır. Tümör lokalizasyonu tümörün çapı, mitotik indeks, hücresellik, pleomorfizm derecesi gibi prognostik parametreleri bulunur. Klinik davranış ve prognostik parametreleri belirlemek için literatürde her gün sayısı artan başka pek çok belirleyici tarafından öngörülmeye çalışılmaktadır. Çalışmamızda GİST'ler tüm morfolojik ve immunohistokimyasal bulgular ile yeniden gözden geçirilmiş, prognostik parametreleri değerlendirilmiştir.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 61,55'tir.
- 2) Kadın/Erkek oranı 15/25'tir. Vakalarda sayısal olarak literatürden yüksek oranda erkek hakimiyeti saptanmıştır.
- 3) Tümöre en sık midede rastlanmıştır (%62,5). Diğer lokalizasyonlar, ince barsak, rektum, batın duvarı ve omentumdur.
- 4) Tümör lokalizasyonu ile risk grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı fakat lokalizasyonun nüks ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görüldü. Nüks eden tüm vakalar ince barsak yerleşimli idi. Lokalizasyon ile tümör çapı arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 5) 4 olgu (%10) çok düşük risk grubu, 12 olgu (%30) düşük risk grubu, 7 olgu (%17,5) orta risk grubu, 17 olgu (%42,5) yüksek risk grubuna girmektedir.
- 6) 6 olguda nüks saptanmıştır.
- 7) Tümör çapı ortalama 7,55 santimetredir. Tümör çapı ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
- 8) Nüks görülen olgularda ortalama tümör çapı 11,58 santimetre olarak saptandı
- 9) Ortalama mitoz sayısı 7,63/50 BBA olarak bulundu. Nüks saptanan grubun mitoz sayısı ortalamaları Nüks saptanmayan grubun ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

10) Risk gruplarının oluşturulmasında kullanılan tümör çapı ve mitoz sayısı parametrelerinin nüks ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptandı. Nüks gözlenen olguların tümünün yüksek risk grubuna girdiği görüldü. Risk gruplarıyla nüks arasında anlamlı ilişki bulundu.

11) Hücre tipi ile nüks eden ve etmeyen gruplar arasında ilişki saptanmamış ve lokalizasyon ile histoloji arasında ilişki görülmemiştir. Baskın hücre tipinin prognostik değeri olmadığı düşünülmüştür.

12) Nüks görülen ve Nüks görülmeyen grupların pleomorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ve malign davranışla ilişkisiz olduğu düşünülmüştür.

13) Çok düşük risk grubu olgularının hiç birinde %10'un üzerinde Ki-67 indeksine rastlanmadı ve %10'un üzerinde Ki-67 indeksi saptanan hastaların %83,3 nün yüksek ve orta risk grubunda bulunduğu görüldü. Ancak risk grupları, mitoz sayısı ve nüks gruplarıyla Ki67 indeksi arasında istatistiksel korelasyon gösterilemedi.

14) CD117'nin GİST'lerde yüksek oranda ekspresyonunun (%100) GİST tanısı için altın standart olduğunu bir kez daha kanıtlamıştır.

15) Tüm olguların %80'inde CD34 ekspresyonu saptandı. Lokalizasyonla CD34 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. CD34 boyanma yaygınlığı ile risk grupları ve nüks grupları arasında ilişki saptanmadı. CD34 boyanmasının GİST'lerde yaygın olarak saptanması C-kit negatifliğinde tanıya yardımcı olabileceğini göstermiştir.

16) S100 boyanma yaygınlığında %25 pozitiflik saptandı ve mide lokalizasyonlu GİST lerin mide dışı lokalizasyonlu GİST lere nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az boyandığı görüldü. S100 boyanma yaygınlığı ile histolojik risk grupları ve nüks grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

## **KAYNAKLAR**

- 1.** Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003; 65: 187-97.
- 2.** Deitos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003; 442: 421-8.
- 3.** Sturgeon C, Cheifec G, Espat NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surgical Oncology* 2003; 12: 21-6.
- 4.** Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 1178-86.
- 5.** Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arc* 2001; 438: 1-12.
- 6.** Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
- 7.** Miettinen M, Sarlomo-ikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathology* 1999; 30: 1213-20.
- 8.** Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005;16:566-78.

9. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 377-89.
10. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Human Pathology* 2002; 33: 669-76.
11. Duensing A, Medeiros F, McConarty B, Joseph NE, Panigrahy D, Singer S, Fletcher CDM, Demetri GD, Fletcher JA. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene* 2004; 23: 3999-4006.
12. Heinrich M, Corless C, Demetri G, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-9.
13. Kalender ME, Sevinc A, Tutar E, et al. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report *World J Gastroenterol* 2007;13:2629-32.
14. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003;90:1178-86
15. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN* 2007;5(Suppl 2):1-29.
16. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103: 821-9.
17. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW.

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33: 450-65.

**18.** Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001;54:96-102.

**19.** Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113-20.

**20.** Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-84.

**21.** Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 162-8..

**22.** Engin G, Asoglu O, Kapran Y, Mert G. A gastrointestinal stromal tumor with mesenteric and retroperitoneal invasion. *World J Surg Oncol* 2007;5:121.

**23.** Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumours/ smooth muscle tumours (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-18.

**24.** Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003; 16: 366-75.

**25.** Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.

**26.** Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-25.

27. Carney CA. The triad of gastric epitheloid leiomyosarkoma, pulmonary chondroma and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five year review. *Medicine* 1983;62:159-69.
28. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N and Kindblom LG. NF1-Associated Gastrointestinal Stromal Tumors Have Unique Clinical, Phenotypic, and Genotypic Characteristics. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1170-6.
29. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis I: a clinicopathologic study of 45 patients with longterm follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90-6.
30. Basoglu A, Kaya E, Celik B, Yildiz L. Giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus presenting with dyspnea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1198-9.
31. Bolukbasi H, Nazli O, Tansug T, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): analysis of 20 cases. *Hepatogastroenterology* 2006;53:385-8.
32. Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004;134:145-53.
33. Gülođlu M, Yılmazbayhan D, Kapran Y, et al. Gastrointestinal stromal tümör ince iğne aspirasyon bulguları: iki olgu sunumu. *Turk Patol Derg* 2004;20:18-22.
34. Güzelçay T. Gastrointestinal stromal tümörlerin klinik, histolojik, immunhistokimyasal özellikleri; Bu özelliklerin birbirleri ile ve prognoz kriterleri ile ilişkileri. Uzmanlık tezi, SB, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği- 2006
35. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1996; 13: 297-313.
36. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1998; 87: 278-81.

- 37.** Min KW. Small intestinal stromal tumors with skenoid fibers, clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural, investigations. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 145-55.
- 38.** Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 1998;19:323-4.
- 39.** Yamaguchi U, Hasegawa T, Masuda T, Sekine S, Kawai A, Chuman H, Shimoda T. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis. *Virchows Arch* 2004; 445: 142-50.
- 40.** Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U, Oschlies I, Hillemans M, Gobbo M, Marichal M, Eusebi V, Höfler H, Capella C, Klöppel G. Gastrointestinal mesenchymal tumors-immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch* 2002; 441: 238-48.
- 41.** Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000; 13: 1134-42.
- 42.** DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 2000; 231: 51-8.
- 43.** Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human Pathology* 2002; 33: 478-83.
- 44.** Franquemont DW . Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 41-7.
- 45.** Wong NACS, Young R, Malcomson RDG, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, Carey FA, Brewster DH, Han C, Al- Nafussi A. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003; 43: 118-26.



46. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1993; 100:428-32.
47. Takahashi R, Tanaka S, Kitadai Y, Sumii M, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncology* 2003; 64: 266-74.
48. Piccinni G, Marzullo A, Angrisano A, et al. Endoscopic resection of benign very low-risk gastric gastrointestinal stromal tumors. Is it enough? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:177-9.
49. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumours of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8:50-9.
50. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ J Surg* 2005;75:165-72.
51. Nowain A, Bhakta H, Pais S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:818-24.
52. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001;136:383-9.
53. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg* 2008;12:561-8.
54. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243:738-45.
55. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-77.

- 56.** Demetri G. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer* 2002;38:(Suppl 5)52-9.
- 57.** 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.
- 58.** Prenen H, Cools J, Mentens N et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006;12: 2622–7,
- 59.** Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–38.
- 60.** National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov*. Available at [http://clinicaltrials.gov/ct/search;jsessionid\\_38730920531661086313A67FE0B05F9A ? term\\_gist&submit\\_Search](http://clinicaltrials.gov/ct/search;jsessionid_38730920531661086313A67FE0B05F9A?term_gist&submit_Search). Accessed February 14, 2007
- 61.** Andtbacka RHI, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14-24.
- 62.** Furudoi A, Toroka S, Haruva K. Clinical significance of human erythrocyte glucose transporter -1 express at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma, *Oncology* 2001; 60: 162-9.
- 63.** Terlikowsky S, Sulkowsky S, Lenchewsky A. Study of borderline and invasive mucinous ovarian tumors using Ki-67 (MIB-1) antibodies and nuclear organizer region (NOR) staining. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 29-33.

- 64.** Darai E, Walker F, Dauge MC. Ki-67 expression in borderline ovarian tumors: Relations with clinicopathologic parameters and ploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76: 175-80.
- 65.** Sarlomo-Rikala M, Kovatich A, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11(8):728-34.
- 66.** 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
- 67.** Loong HFH. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. *Hong Kong Med J* 2007;13 (1):61-5.
- 68.** Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer*, 2003; 6: 39-48.
- 69.** Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int*, 1999; 49: 786-98.
- 70.** Wang X, Mori I, Tang W, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Zhou G, Kakudo K. Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathological study of Chinese cases. *Pathol Int*, 2001; 51: 701-6.
- 71.** Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 407-16.
- 72.** Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*, 2002; 33: 459- 65.
- 73.** Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y, Nishiyama K, Imamura M, Yamada T, Nawata H, Tsuneyoshi M. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol*, 2006; 37: 503.

- 74.** Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*, 1999; 23: 82-7.
- 75.** Carrillo R, Candia A, Rodriguez-Peralto JL, Caz V. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*, 1997; 28: 160-5.
- 76.** MiettinenM, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with longterm follow-up. *Am J Surg Pathol*, 2005;29: 52-68
- 77.** MiettinenM, 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. *Am J Surg Pathol*, 2006; 30: 477-89.
- 78.** Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 71-80.
- 79.** Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th Ed., China: Elsevier Inc., 2004.
- 80.** Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. *Int J Clin Oncol*, 2001; 6: 1-5.
- 81.** Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol*, 1991; 127: 523-9.
- 82.** Perez D, Demartines N, Meier K, Clavien PA, Jungbluth A, Jaeger D. Protein S100 as Prognostic Marker for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Clinicopathological Risk Factor Analysis. *J Invest Surg* 2007;20(3):181-6.
- 83.** Toquet C, Le Neel JC, Guillou L, Renaudin K, Hamy A, HeymannMF, SimonValla S, Le Borgne J, Maugard C, FicheM. Elevated (> or = 10%) MIB-1

proliferative index correlates with poor outcome in gastric stromal tumor patients: a study of 35 cases. *Dig Dis Sci*, 2002; 47: 2247-53.

**84.** Noguchi T, Sato T, Takeno S, Uchida Y, Kashima K, Yokoyama S, Muller W. Biological analysis of gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep*, 2002; 9: 1277-82.

