

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALINDA 2003-
2014 YILLARI ARASINDA GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR
TANILI OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sümeyra HAS

Trabzon 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALINDA 2003-
2014 YILLARI ARASINDA GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR
TANILI OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sümeyra HAS

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU

Trabzon 2016

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|--------|
| İÇİNDEKİLER | (i) |
| ÖZET | (iv) |
| SUMMARY | (v) |
| ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ | (vi) |
| KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ | (vii) |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | (viii) |
| TABLolar DİZİNİ | (x) |
| GRAFİKLER..... | (xi) |
| RESİMLER..... | (xii) |
| 1.GİRİŞ | (1) |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | (3) |
| 2.1 Gastrointestinal Stromal Tümörler | (3) |
| 2.2 Epidemiyoloji | (5) |
| 2.3 Klinik Bulgular..... | (6) |
| 2.4 Radyolojik Bulgular..... | (7) |
| 2.5 Makroskopik Bulgular | (7) |
| 2.6 Mikroskopik Bulgular..... | (7) |
| 2.6.1 Histomorfolojik özelliklerine göre GİST'ler | (8) |
| İğsi Hücreli Tip GİST | (8) |
| Taşlı Yüzük Hücreli GİST..... | (9) |
| Miksoid Stroma İçeren GİST..... | (9) |
| Pleomorfik Hücreli GİST | (9) |
| Onkositik Hücreli GİST | (9) |
| Mezotelyoma Benzeri GİST | (10) |

| | |
|--|-------------|
| Rabdoid Fenotipli GİST | (10) |
| Küçük Hücreli Tip GİST | (10) |
| Sitotoksik T Lenfosit Zengin GİST | (10) |
| 2.6.2. Anatomik Lokalizasyonuna Göre GİST'ler | (10) |
| Özofagusa Yerleşimli GİST..... | (10) |
| Mide Yerleşimli GİST..... | (11) |
| İnce Barsak Yerleşimli GİST | (11) |
| Apendiks ve Kalın Barsak Yerleşimli GİST | (12) |
| Anorektal Yerleşimli GİST..... | (12) |
| 2.7 İmmünohistokimyasal Bulgular | (12) |
| 2.7.1 CD34 | (12) |
| 2.7.2 CD117 | (13) |
| 2.7.3 DOG1 (Discovered on GİST-1) | (14) |
| 2.7.4 S100 | (15) |
| 2.7.5 Düz Kas Aktin (SMA) | (15) |
| 2.7.6 Desmin | (15) |
| 2.8 Ayırıcı Tanı | (15) |
| 2.8.1 Düz Kas Tümörleri | (15) |
| 2.8.2 Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri | (16) |
| 2.8.3 İnflamatuar Fibröz Polip | (16) |
| 2.8.4 İnflamatuar Myofibroblastik Tümör | (16) |
| 2.8.5 İntraabdominal Fibromatozis (Desmoid Tümör) | (16) |
| 2.9 Prognoz | (18) |

| | |
|--|------|
| 2.10 Tedavi | (19) |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | (21) |
| 4.BULGULAR | (22) |
| 4.1 Yaş ve Cinsiyet | (22) |
| 4.2 Tümör Lokalizasyonu | (23) |
| 4.3 Tümör Çapı | (24) |
| 4.4 Hücre Tipi | (24) |
| 4.5 Sitolojik Atipi | (31) |
| 4.6 Ülserasyon | (33) |
| 4.7 Nekroz | (35) |
| 4.8 Mitoz | (36) |
| 4.9 İmmünohistokimyasal Bulgular | (38) |
| 4.9.1 CD117 | (38) |
| 4.9.2 CD34 | (40) |
| 4.9.3 Desmin ve SMA | (43) |
| Desmin | (43) |
| SMA | (43) |
| 4.9.4 S-100..... | (44) |
| 4.9.5 Ki-67 | (44) |
| 4.10 Risk Grupları | (45) |
| 4.11 Metastaz | (50) |
| 5.TARTIŞMA | (51) |
| 6.SONUÇ | (60) |
| 7.KAYNAKLAR | (62) |

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) interstisyel Cajal hücrelerinden köken alan, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümürüdür.

Çalışmamızda 2003-2014 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 71 GİST olgusu demografik, histomorfolojik, immünohistokimyasal bulgular, risk gruplandırması (Miettinen sınıflaması) ve metastaz özellikleri dikkate alınarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir

Yetmiş bir vakanın 41'i (%57,7) kadın, 30'u (%42,3) erkek hasta olup yaş aralığı 23-85 yaş arasında değişmektedir. Ortalama yaş 62'dir. Tümör çapı ≤ 2 cm olan 6 vaka (%9), > 2 cm- ≤ 5 cm olan 23 vaka (%33), > 5 cm- ≤ 10 cm olan 23 vaka (%33) ve > 10 cm olan 18 vaka (%25) saptanmıştır. Olguların 34 tanesinde (%47,9) olmak üzere en sık mide lokalizasyonu görülmüştür. Vakaların 43'ünde (%60,6) tümör hücrelerinin tipi iğsi, 7'sinde (%9,9) epiteloid ve 21'inde (%29,6) ise mikst tiptedir. Otuz vakada (%42,3) ülser, 29'unda (%41) nekroz izlenmiştir. Kırkbeş (%63,4) vakada 50 BBA'da mitoz sayısı 5 ve 5'ten az, 26 (%36,6) vakada ise 5'ten fazla saptanmıştır. Altmış altı vaka (%96) CD117 ile, 59 vaka (%83) CD34 ile, 6 vaka (%8,4) desmin ile, 14 vaka (%19,7) SMA ile, 6 vaka (%8,4) S-100 ile pozitif boyanmıştır. Otuz dokuz vakada (%54,9) Ki-67 indeksi ≤ 10 , 8 vakada (%11,3) > 10 olarak hesaplanmıştır. On dokuz olguda (%26,8) metastaz saptanmıştır. Bir vaka (%1,4) 'yetersiz data', 2 vaka (%2,8) 'risk yok', 3 vaka (%4,2) 'çok düşük risk', 18 vaka (%25,4) 'düşük risk', 15 vaka (%21,1) 'orta risk', 31 vaka (%43,7) ise 'yüksek risk' grubunda yer almıştır. Ülserasyon, nekroz ve mitoz sayısı ile risk grupları arasında, Ki-67 indeksi ile mitoz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Cinsiyet, yaş, lokalizasyon, tümör çapı, hücre tipi, sitolojik atipi, ve immünohistokimyasal belirteçler (CD117, CD34, desmin, SMA, S-100, Ki-67) ile risk grupları arasında anlamlı sonuç elde edilmemiştir

Sonuç olarak, ülserasyon, nekroz ve mitoz aktivite GİST risk gruplarının belirlenmesinde önemli mikroskopik bulgulardır. Yüksek risk grubu ile metastaz arasında kuvvetli ilişki bulunması risk gruplamasının malignite potansiyelini belirlemedeki önemini göstermektedir.

SUMMARY

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) stems from the interstitial cajal cells and is the most frequently observed mesenchymal tumor of the gastrointestinal system.

In our study, 71 GIST cases that were diagnosed in KTU, Faculty of Medicine, Medical Pathology Department between 2003-2014 were assessed retrospectively by considering their demographic, histomorphological, immunohistochemical findings, risk grouping (Miettinen Classification) and Metastasis Characteristics.

41 of the seventy-one cases (57,7%) were female, and 30 (42,3%) were male patients; and the age range was 23-85. The mean age was 62. The tumor diameters were $\leq 2\text{cm}$ in 6 cases (9%); $> 2\text{cm}- \leq 5\text{cm}$ in 23 cases (33%); $> 5\text{cm}- \leq 10\text{cm}$ in 23 cases (33%) and $> 10\text{cm}$ in 18 cases (25%). The most frequent stomach localization was observed in 34 (47,9%) of the cases. In 43 of the cases (60,6%) the type of the tumors was fusiform; in 7 of them (9,9%) it was epithelioid; and in 21 (29,6%) the mixed type were observed. Ulcer was observed in 30 cases (42,3%), and necrosis was observed in 29 (41%) of them. The number of the mitosis in 50BBA was 5, and below 5 in 45 cases (63,4); and over 5 in 26 cases (36,6%). 66 cases (96%) were stained positively with CD117; 59 cases (83%) with CD34; 6 cases (8,4%) with desmine; and 14 cases (19,7%) with SMA; and 6 cases (8,4%) with S-100. The Ki-67 index was calculated as $\leq 10\%$ in 39 cases (54,9%); and as $> 10\%$ in 8 cases (11,3%). Metastasis was detected in 19 cases (26,8%). One (1,4%) case was considered in the "Insufficient Data" Group; 2 cases (2,8%) in "No Risks"; 3 cases (4,2%) in "Very Low Risk"; 18 cases in (25,4%) "Low Risk"; 15 cases (21,1%) in "Medium Risk"; and 31 cases (43,7%) in "High Risk" group.

Statistically significant results were obtained between the number of the ulceration, necrosis, mitosis, risk groups, Ki-67 index and mitosis. No significant results were obtained between gender, age, localization, tumor diameter, cell type, cytological atypia, immunohistochemical markers (CD117, CD34, desmine, SMA, S-100, Ki-67) and the risk groups.

As a conclusion, ulceration, necrosis and mitosis activity are important microscopic findings in defining the GIST risk groups. The strong relation between the high risk group and metastasis shows the importance of risk grouping in determining the malignity potential.

ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

Dr. SÜMEYRA HAS

16.10.1985 yılında Ankara'nın Şereflikoçhisar ilçesinde doğdu. İlk okulu Halil Sözer İlk Okulu'nda, orta öğretimini Fatih Orta Okulu'nda, lise öğretimini Eskişehir Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2003 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandı. 2009 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden tıp doktoru olarak mezun oldu. 2009-2010 yılları arasında Aksaray ili Ağaçören ilçesinde Pratisyen Hekim olarak çalıştı. 2011 Ağustos ayından itibaren KTÜ Farabi Hastanesi Patoloji ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Evlidir ve bir kız çocuğu vardır.

İletişim Bilgileri: drsumeyrahas@yandex.com / 05534609712

KISALTMALAR

- GİST: Gastrointestinal Stromal tümör
- İCC: İnterstisyel Cajal hücreleri
- SMA: Düz Kas Aktin
- SCF: KİT geni kök hücre faktörü
- PDGFR α : Platelet derived growth factor alfa
- AKT: V-akt murin timoma viral onkogeni homoloğu
- BAD: BCL2 hücre apoptoz antagonisti
- FRAP1: FK506 bağlayan protein 12 rapamisin ilgili protein 1 (mTOR)
- GDP: Guanozin di fosfat
- GTP: Guanozin tri fosfat
- MAP2K1: Mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz 1 (MEK1)
- MAP2K2: Mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz 2 (MEK2)
- NF1: Nörofibromin 1
- P: Fosfat
- PI3K: Fosfoinositid -3- kinaz
- PIP2: Fosfatidil inositol-4,5- bisfosfat
- PIP3: Fosfatidil inositol-3,4,5-tri fosfat
- PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu
- NRAS: Nöroblastoma RAS viral (v-ras) onkogen homoloğu
- RAF1: V-RAF-1 murin lösemi viral onkogen homoloğu
- RPS6KB1: Ribozomal protein S6 kinaz (70 kD) 1
- STAT3: Transkripsiyon 3 Sinyal aracı molekülü ve aktivatörü
- STAT5: Transkripsiyon 5 Sinyal aracı molekülü ve aktivatörü
- DOG1: Discovered on GİST-1
- İMTs: İnflamatuar miyofibroblastik tümör
- ALK: Anaplastik lenfoma kinaz

AFIP: Armed Forces Institute of Pathology

FDA: U.S Food and Drug Administration

BBA: Büyük bütçe alanı



ŞEKİLLER

Şekil I: GİST' de Tanımlanmış Başlıca Onkogenik Yolaklar



TABLÖLAR

Tablo I: Gastrointestinal Mezenkimal Tömörler

Tablo II: CD34 Pozitif Tömörler

Tablo III: CD117 Pozitif Tömörler

Tablo IV: GİST'in İmmüfenotipinin Gastrointestinal Sistemin Diğer İğsi Hücreli Tömörleri İle Karşılaştırılması

Tablo V: GİST'in İmmüfenotipinin Gastrointestinal Sistemin Diğer Epiteloid Hücreli Tömörleri İle Karşılaştırılması

Tablo VI: Primer GİST'lerde Mitotik İndeks, Boyut ve Anatomik Lokalizasyona Göre Risk Sınıflaması

Tablo VII : Hücre Tipinin Risk Gruplarına Göre Dağılımı

Tablo VIII: Hücre tipi ile CD 117 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo IX: Hücre tipi ile CD 34 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo X: Hücre Tipi İle Ki-67 indeksinin Karşılaştırılması

Tablo XI: Lokalizasyon ile Ülserasyon İlişkisi

Tablo XII: Nekroz ile Risk Gruplarının ilişkisi

Tablo XIII: Mitoz Sayısı ile Risk Grubu Karşılaştırılması

Tablo XIV: Ülser, Nekroz ve Metastaz ile Risk Grubu Karşılaştırılması

GRAFİKLER

Grafik I: GİST Vakalarının Cinsiyet Dağılımı

Grafik II: GİST Vakalarının Lokalizasyon Dağılımı

Grafik III: GİST Vakalarının Hücre Tipi Dağılımı

Grafik IV: Hücre Tipinin Risk Gruplarına Göre Dağılımı

Grafik V: Cinsiyet, Lokalizasyon ve Hücre Tipinin Karşılaştırılması

Grafik VI: Hücre Tipi ile CD117 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Grafik VII: Hücre tipi ile CD34 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Grafik VIII: Hücre Tipi İle Ki-67 İndeksinin Karşılaştırılması

Grafik IX: Ülserasyon Gösteren Vakaların Yerleşim Yerlerine Göre Oranları

Grafik X: Nekroz ile Risk Gruplarının Karşılaştırılması

Grafik XI: Mitoz Sayısı ile Risk Gruplarının Karşılaştırılması

RESİMLER

Resim I: İğsi Hücreli GİST (H&E; x100)

Resim II: Epiteloid Hücreli GİST (H&E; x200)

Resim III: Mikst hücreli GİST (H&E; x200)

Resim IV: Ülserasyon (Nekroz) ve Kanama Gösteren İnterabdominal GİST

Resim V : Neoplastik hücrelerde % 50'den fazla CD117 Ekspresyonu (CD117; x400)

Resim VI: Neoplastik hücrelerde % 10-50 arasında CD117 Ekspresyonu (CD117; x200)

Resim VII: Neoplastik hücrelerde % 50'den fazla CD34 Ekspresyonu (CD34; x200)



1.GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörü olup, bu sistemdeki mezenkimal tümörlerin %80'ini, tüm tümörlerin ise %0.1-3' ünü oluşturur. Başlangıçta GİST'lerin düz kas orjinli olduğu düşünüldüğünden leiomyom, leiomyoblastom ve leiomyosarkom ile birlikte sınıflandırılmıştır. Elektron mikroskopi ve immünohistokimyasal incelemelerin sonrasında 1983 yılında Mazur ve Clark bu tümörlere GİST tanımını getirmiştir. GİST'lerin gastrointestinal sistemdeki myenterik ganglion hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden (İCC) köken aldığı kabul edilmektedir. İCC, barsak hareketlerini düzenleyen otonomik sinir sistemi ve düz kas hücreleri arasında koordinasyonu sağlayan pacemaker hücreleridir. Bu hücreler normalde CD117/c-kit eksprese ederler. Bu nedenle immünohistokimyasal olarak CD117 ekspresyonu GİST tanısı için yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir.

GİST'lerin kadın ve erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık olarak aynıdır (G2). Genellikle yaşamın 5. ve 6. dekatında görülür. Ortalama yaş aralığı 55-63 olup, 40 yaş altında nadirdir.

GİST, lokalizasyon olarak en çok mide ve ikinci sıklıkta ince barsakta görülmektedir. Tümör boyutu 0,5cm-45cm arasında değişkenlik göstermektedir. Genellikle ince kapsüllü, iyi sınırlı ve tek nodül şeklinde saptanmaktadır. Morfolojik olarak iğsi hücreli, epitelooid hücreli, mikst hücreli ve nadir tipler (taşlı yüzük hücreli, miksoid stroma içeren, pleomorfik hücreli, onkositik hücreli, mezotelyoma benzeri, rabdoid fenotipli, küçük hücreli, sitotoksik T lenfosit zengin) olmak üzere dört ana gruba ayrılır. İmmünohistokimyasal işaretleyicilerden CD117/c-kit ile GİST'lerin yaklaşık %95'inde, CD34 ile yaklaşık %70'inde, SMA ile %20-30'unda, S-100 ile yaklaşık %5'inde, desmin ile %1-2'sinde pozitif boyanma saptanmaktadır.

GİST vakaları benign ve malign olarak kesin ayırım yerine risk gruplaması ile değerlendirilmekte ve risk sınıflamasında Miettinen kriterleri kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre tümör boyutu, lokalizasyon ve mitotik aktivite kriterleri esas alınarak vakalar 'risk yok, çok düşük risk, düşük risk, orta risk, yüksek risk ve yetersiz data' olmak üzere 6 farklı risk grubuna ayrılmaktadır.

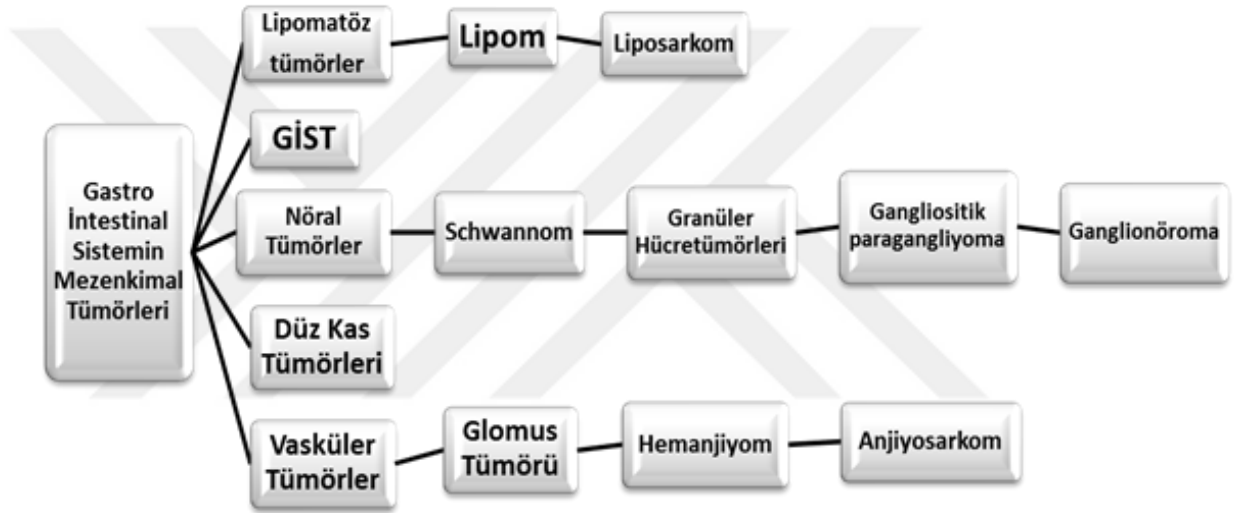
Çalışmamızda 2003-2014 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış GIST olguları (demografik özellikler, histomorfolojik özellikler, immünohistokimyasal bulgular, risk grupları ve metastaz) retrospektif olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar literatür verileri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçlar ile sonraki çalışmalar için veri tabanı oluşturulması sağlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

Mezenkimal tümörler, gastrointestinal sistemin epitelyal tümörlerinden daha az sıklıkla görülmekte olup iki ana gruba ayrılmaktadır. Birinci grup yumuşak dokudaki mezenkimal tümörlerle aynı kriterlerle (örnek: lipom, leiomyom, hemanjiom) tanımlanmaktadır (Tablo 1). Bu grup gastrointestinal mezenkimal tümörlerin az bir kısmını oluşturmaktadır. Daha büyük kısmını oluşturan grup ise GİST olarak adlandırılan heterojen bir grup tümördür (1).

Tablo I: Gastrointestinal Mezenkimal Tümörler

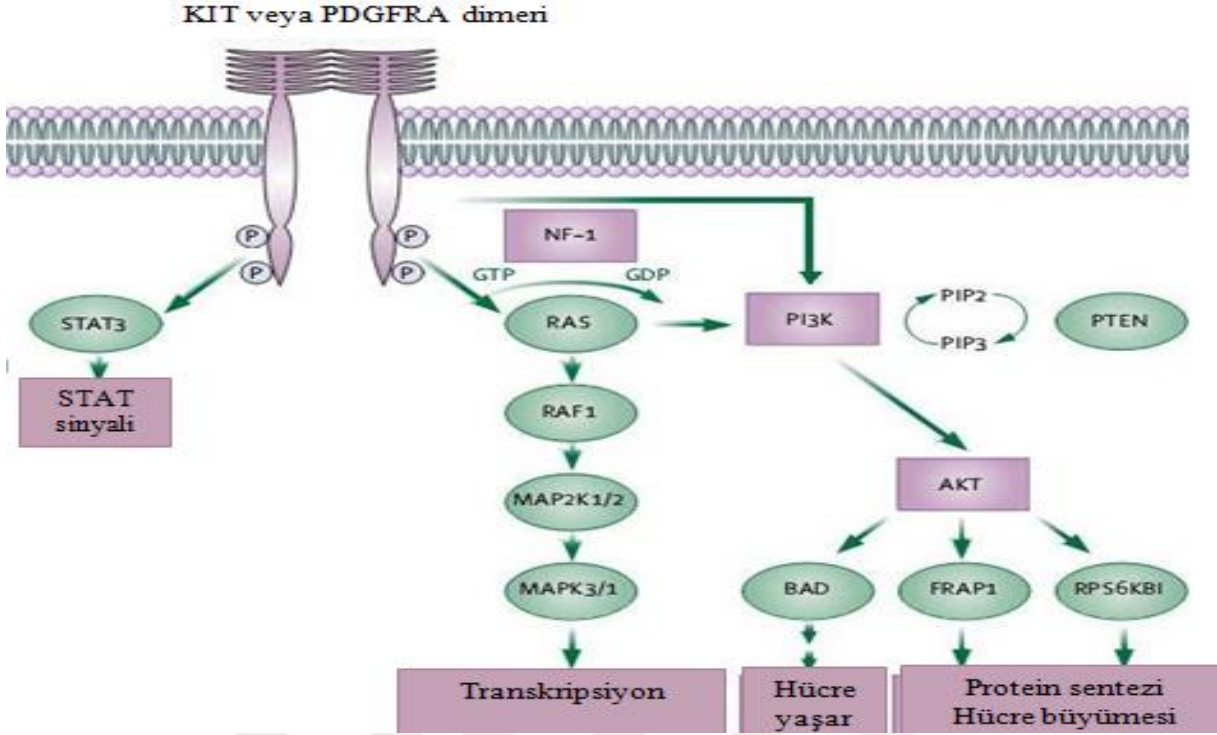


2.1 Gastrointestinal Stromal Tümörler:

GİST, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümördür (2). Geçmişte bu tümörlerin sınıflandırılmasında farklılık ve kavram kargaşası yaşanmıştır (3). Düz kas orjinli olduğu kabul edilip leiomyom, leiomyoblastom ve leiomyosarkomlarla ile birlikte sınıflandırılmıştır (4). Ancak elektron mikroskopi ve immünohistokimyasal tekniklerin gelişmesinin ardından 1983 yılında Mazur ve Clark bu tümörlere GİST tanımını getirmiştir (5). İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucunda GİST için bulunan ilk işaretleyici CD 34'tür ancak bu immünohistokimyasal işaretleyici ile

boyanma oranının %70'in üstüne çıkmadığı saptanmıştır (6). Daha sonraki yıllarda GİST'lerin gastrointestinal sistemdeki myenterik ganglion hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden (İCC) köken aldığı saptanmıştır (7,8). ICC barsak hareketlerini düzenleyen otonomik sinir sistemi ve düz kas hücreleri arasında koordinasyonu sağlayan pacemaker hücreleridir. Bu hücreler normalde CD117/c-kit eksprese ederler. Bu nedenle CD117 immünohistokimyasal işaretleyici olarak GİST'ler için yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir (9). CD117, ICC dışında mast hücreleri, melanositler, meme, tükrük bezi, ter bezi gibi bazı epitelyal hücrelerde pozitifdir. CD 34, ise hematopoietik hücrelerin bir kısmında da eksprese edilmekle birlikte yaygın olarak ICC kökeni ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır. KİT geni kök hücre faktörü (SCF) için transmembran tirozin kinaz reseptörü kodlar. SCF reseptörü dimerizasyon ve fosforilasyona neden olup, proliferasyonu indükler, apoptozu inhibe eder (Şekil I) (10,11). KİT mutasyonu GİST'lerin yaklaşık %85'inde görülmektedir. Mutasyonlar genellikle ekzon 11 (%21-71), ekzon 9 (%3-21), ekzon 13 ve ekzon 17' de saptanmaktadır (10,12-14). İğsi hücreli GİST genellikle ekzon 11 mutasyonu, intestinal GİST ise ekzon 9 mutasyonu göstermektedir (15). Genellikle bir tümörde tek tip mutasyon görülür. Ancak bazı nadir tümörler iki tip somatik mutasyon içerebilir. Rekürren tümörler primer tümöre göre farklı mutasyon gösterebilir (16). Ayrıca GİST'lerin yaklaşık %4-18'inde c-kit ile aynı tirozin kinaz ailesinden olan PDGFR α (platelet derived growth factor alpha) mutasyonu saptanmaktadır.

Ailesel GİST nadir olup Nörofibromatozis tip 1 sendromu ve Carney triadı (gastrik GİST, paraganglioma, pulmoner kondroma) olan hastalarda görülmektedir (17). Ailesel GİST ve mastositozis olgularında ekzon 8 delesyonuna neden olan germline mutasyonu görülür (18).



Şekil I: GİST’de tanımlanmış başlıca onkogenik yollar. Sinyal iletimi, KIT ve PDGFRA sinyal yolağının KIT veya PDGFRA mutasyonu yoluyla konstitütif aktivasyonu ile başlar ve apoptozisin inhibisyonu ve hücre proliferasyonuna sebep olur. Nörofibromin 1 geni işlev kaybı mutasyonu da GIST oluşumu ile ilgilidir ancak KIT ve PDGFRA mutasyonlarından bağımsız etkinlik göstermektedir. PI3K ve STAT3’ün onkogenik olarak etkinleştirilmiş KIT/PDGFRA’nın ana hedefleri olduğu düşünülmektedir. AKT: V-akt murin timoma viral onkogeni homoloğu, BAD: BCL2 hücre apoptozis antagonisti, FRAP1: FK506 bağlayan protein 12 rapamisin ilgili protein 1 (mTOR), GDP: Guanozin di fosfat, GTP: Guanozin tri fosfat, MAP2K1: Mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz 1 (MEK1), MAP2K2: Mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz 2 (MEK2), NF1 Nörofibromin 1, P: Fosfat, PI3K: Fosfoinositid -3- kinaz, PIP2: Fosfatidil inositol-4,5- bisfosfat, PIP3: Fosfatidil inositol-3,4,5-tri fosfat, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu, NRAS: Nöroblastoma RAS viral (v-ras) onkogen homoloğu, RAF1: V-RAF-1 murin lösemi viral onkogen homoloğu, RPS6KB1: Ribozomal protein S6 kinaz (70 kD) 1, STAT3: Transkripsiyon 3 Sinyal aracı molekülü ve aktivatörü, STAT5= Transkripsiyon 5 Sinyal aracı molekülü ve aktivatörü (Rubin et al. 2007’den türkçeleştirilerek)

2.2 Epidemiyoloji

GİST, gastrointestinal mezenkimal tümörlerin %80’ini, gastrointestinal tümörlerin ise %0.1-3’ ünü oluşturur (19-22). Epidemiyolojik çalışmaların temelini

oluşturan Kindblom ve ark. ile Nilsson ve ark. yaptıkları çalışmalarda GİST görülme insidansını yılda, bir milyonda 14.5-16 olarak saptamıştır (23,24). İzlanda'da bir yılda 11vaka/1 milyon, ABD'de bir yılda 15-20 vaka/1 milyon sıklığında görülmektedir. (2,25,26). Kadın ve erkeklerde prevalans yaklaşık olarak aynıdır (2). Genellikle yaşamın 5 ve 6. dekatında görülür. Ortalama yaş aralığı 55-63'tür (26). 40 yaş altında nadir olmakla birlikte metastaz genellikle genç hasta grubunda görülür (2).

2.3 Klinik Bulgular

GİST'in %90'ı gastrointestinal sistemde görülmekle birlikte yaklaşık %10 oranında GİST primer olarak retroperiton ve pelvis minör yerleşimlidir. GİST vakalarının %40-%70'i mide ve çoğunlukla da fundus kısmında olup mide neoplazmlarının %1-3'ünü oluşturmaktadır. GİST'lerin yaklaşık %20-%50'si ince barsakta ve genellikle jejunumda, %5'i kolon ve rektumda, %5'den azı ise özofagusta görülmektedir (2). Sindirim kanalı dışı GİST vakaları sporadik olarak üreme organları, pelvis minör, appendiks, safra kesesi, omentum ve mezenterde saptanmıştır (2,27-30). Sindirim sisteminde görülen GİST, submukozal, intramural veya subserozal yerleşimli olabilir. Klinik semptom ve bulgular tümör yerleşim ve boyutuna göre değişmektedir. Vakaların yaklaşık %10-%30 asemptomatik olup insidental olarak endoskopi veya radyolojik tetkikler sırasında saptanır. Spesifik olmayan klinik semptomlar ise; abdominal ağrı (%20-%50), erken doyumluk hissi, ileus (%10-%30), uzamış gastrointestinal kanama (yaklaşık %50), orijini bulunamayan anemi, kilo kaybı, kusma, akut karın tablosudur (31-34). Özofagial yerleşimli olanlar genellikle küçük boyutlu olup asemptomatiktir. Büyük boyutlu lezyonlar ise disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı, hematemez ve kilo kaybına neden olabilir. Mideden kaynaklanan tümörlerde epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve kilo kaybı, ince barsakta lokalize tümörlerde karın ağrısı görülür. Duodenal tümörlerde bazen sarılık oluşabilir. Kolon yerleşimli tümörlerde ise karın ağrısı ve barsak alışkanlıklarında değişiklik görülmektedir(2,35,36).

GİST, hematojen ya da lenfatik yolla metastaz yapmaktadır. Metastazların çoğu karaciğere (%54) olmaktadır. Karaciğer metastazlarının %22'si izole lezyon şeklinde olup %34'ünde ise beraberinde peritoneal lezyonlar da bulunmaktadır.

Karaciğer metastazları genellikle multiple ve büyük boyutludur. Metastazlar karaciğerden sonra ikinci sıklıkla peritona olmaktadır (2). Akciğer, kemik ve plevra metastazı nadirdir (37). Genellikle bölgesel lenf nodu metastazı görülmediğinden cerrahi sırasında lenf nodu disseksiyonuna gerek duyulmamaktadır (2).

2.4 Radyolojik Bulgular

GİST, daha çok başka bir nedenle yapılan endoskopi ya da bilgisayarlı tomografi (BT) sırasında saptanmaktadır. Endoskopik ultrasonografi özellikle barsak duvarında lokalize lezyonlar için oldukça faydalıdır (38). BT ve 18-floro deoksiglukoz PET preoperatif dönemde tümör evrelemesinde kullanılmaktadır (39). BT anatomik ayrıntıyı iyi değerlendirirken PET ise küçük metastazları ve tedavi etkinliğini belirleyen tümöral metabolik aktiviteyi değerlendirmek için kullanılır. MRI anorektal bölgedeki anatomik yapıyı iyi gösterdiği için genelde bu bölge dışındaki GİST görüntülemesinde tercih edilmektedir (40).

2.5 Makroskopik Bulgular

Tümör boyutu 0,5cm-45cm arasında değişmekte olup ortalama boyut 6 cm'dir. Genellikle ince kapsüllü, iyi sınırlı ve tek nodül şeklinde görülmektedir. Bazen multinodüle veya plak veya geniş tabanlı, intraluminal polipoid lezyon olarak saptanabilir. Egzofitik ve endofitik büyüme paterni gösterebilir. Mukoza intakt veya ülser olabilir (16). Kesit yüzü gri-beyaz, kırmızı-kahverengi olup değişen derecede hemoraji içerebilir. Genellikle solid paternde olup yer yer kistik dejenerasyon ve nekroz eşlik edebilir (41).

2.6 Mikroskopik Bulgular

GİST, biyopsi, sitoloji ve rezeksiyon materyallerinden tanı almaktadır. Tümörün risk gruplarına göre biyolojik davranışını belirlemede bazı kriterler değerlendirildiği için biyopsi ve sitoloji materyalinden yapılması çok uygun değildir. Bu ayrımı rezeksiyon materyalinden yapmak daha doğru sonuç vermektedir. GİST'ler histopatolojik ve anatomik lokalizasyon olarak farklılık gösterirler. Anatomik lokalizasyon prognostik faktörler arasında yer aldığı için GİST'ler

histopatoloji ve anatomik lokalizasyona göre sınıflandırılmaktadır. Histopatolojik olarak iğsi hücreli, epiteloid hücreli, mikst hücreli ve nadir histomorfolojik tipler (taşlı yüzük hücreli, miksoid stroma içeren, pleomorfik hücreli, onkositik hücreli, mezotelyoma benzeri, rabdoid fenotipli, küçük hücreli, sitotoksik T lenfositten zengin) olmak üzere dört ana gruba ayrılır (16). Anatomik lokalizasyon olarak özofagus, mide, ince barsak, appendiks, kolon, anorektal ve ekstra gastrointestinal sistem olarak incelenir.

2.6.1 Histomorfolojik özelliklerine göre GİST

İğsi Hücreli GİST

GİSTlerin çoğu iğsi hücrelidir. Mikroskopik olarak tümör hücreleri uniform, ince uzun demetler ve yoğun gruplar halinde görülmektedir. Tümör hücreleri storiform, palizatlanma ve balık sırtı benzeri görünüm sergileyebilir. Nükleuslar monoton, basıklaşmış, uzun ve sivri görünümde bazen künt uçlu, kurşun ya da sigara gibi şekilde olabilir. Nükleer pleomorfizm nadirdir. Sitoplazma genellikle az ve bazofiliktir. Ancak bazen sitoplazma eozinofilik olup jukstanükleer PAS pozitif vakuol bulunabilir. Bu gruptaki tümörler düz kas tümörlerine ve sinir kılıfı tümörlerine benzerlik göstermektedir. Vasküler proliferasyon, hemoraji, hyalinizasyon, miksoid dejenerasyon ve kalsifikasyon görülebilir. Aşırı hyalinizasyon eozinofilik kollajen globülleri ‘skenoid fiber’ oluşumuna neden olur. Skenoid fiber ince barsak GİST’lerinde görülmekte olup genellikle bu tümörlerde malign potansiyel düşük ve prognoz iyidir (42,43).

Epiteloid hücre morfolojisi genellikle gastrik GİST’lerde görülmektedir. Perinükleer vakuolizasyon içeren yuvarlak veya eksantrik nükleuslu, oval poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Neoplastik hücrelerde bol miktarda eozinofilik, bazofilik veya şeffaf sitoplazma bulunmaktadır. Genellikle küçük nükleollü yuvarlak çekirdekler mevcuttur. Fakat epiteloid hücreli GİST bazen büyük nükleuslu ya da multinükleer dev hücre şeklinde de görülebilir. Mitoz nadirdir. Stromada hyalinizasyon veya kalsifikasyon görülebilir. Midede görülen epiteloid GİST’ler

genellikle benign iken ince barsaktaki epitelooid GİST'ler ise genellikle maligndir (44).

Taşlı Yüzük Hücreli GİST

Genellikle kadınlarda görülmektedir. Daha çok mide ve ince barsakta iyi sınırlı küçük tümöral nodüller şeklinde veya rektumda serozal nodül olarak görülmektedir. Histolojik olarak bu lezyonlar oval yuvarlak büyük hücrelerle karakterizedir. Neoplastik hücrelerde bol miktarda şeffaf sitoplazma bulunur ve nükleus hücrelerin periferine itilmiştir. İmmünohistokimyasal belirteçlerden vimentin ile kuvvetli boyanma gösterirler. CD34, S-100 ve aktin ile değişen derecelerde immünreaksiyon görülür (45).

Miksoid Stroma İçeren GİST

Genellikle kadınlarda görülür. Mide veya ince barsak duvarında iyi sınırlı, küçük nodüler lezyon şeklindedir. Miksoid stroma içerisinde periferik yerleşimli nükleusa sahip bol şeffaf sitoplazmalı, büyük oval yuvarlak hücrelerden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak vimentin ile kuvvetli pozitif, CD34, S-100 ve aktin ile fokal pozitif boyanma izlenmektedir (45).

Pleomorfik Hücreli GİST

Gastrointestinal stromal tümörlerin küçük bir kısmını oluşturur. Belirgin nükleollü, irregüler büyük nükleuslu, yüksek mitotik aktiviteye sahip pleomorfik hücrelerle karakterizedir. Bu tümör grubu tamamen ya da kısmen CD117 immünreaktivite kaybı gösterdiğinden tanısal güçlükler oluşabilir (45).

Onkositik Hücreli GİST

Bu tümöral hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda mitokondri bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak CD34, CD117 ve vimentin pozitifdir (45).

Mezotelyoma Benzeri GİST

Bu gruba giren tümörler miksod stroma içerisinde kordon benzeri veya psödoglandüler yapılar oluşturan epiteloid hücrelerden oluşmaktadır (16).

Rabdoid Fenotipli GİST

Tümöral hücrelerinin nükleuslarının etrafında vimentin filamentlerinden oluşan halka görülmektedir (46).

Küçük Hücreli Tip GİST

Bu tümörler köşeli nükleuslara sahip kalabalık hücre gruplarından oluşmaktadır. Bazen bu tümör grubu paraganglioma benzeri perivasküler alanlarda sıkı halkalar oluşturur (16).

Sitotoksik T Lenfosit Zengin GİST

Genellikle mide, özofagus ve mezenterde görülür. Klasik GİST'lere benzer morfoloji gösterirler ancak bu grup tümörlerde ilave olarak sitotoksik T lenfosit infiltrasyonu mevcuttur.

2.6.2. Anatomik Lokalizasyonuna Göre GİST

Özofagus yerleşimli GİST

Özofagusun en sık görülen mezenkimal tümörü leiomyomdur. Özofagial GİST'ler nadirdir ve genellikle malign karakterdedir. Erkeklerde daha sık görülür. Hastalarda görülen genel semptom disfajidir. Çoğunlukla özofagogastrik bileşkeyi de içeren distal özofagusta görülür. Histomorfolojik olarak hafif nükleer atipi gösteren iğsi hücrelerle karakterizedir ve çoğunlukla selüler niteliktedir. Hücresel palizatlanma, mikroid değişiklik veya hyalin benzeri dejenerasyon içerebilir. Değişen derecede mitoz aktivite göstermelerine rağmen genellikle 50 BBA 5'ten fazla mitoz mevcuttur (1). Çoğunlukla CD117 ve CD34 pozitifdir. Nadiren aktin immünreaktivitesi görülebilir (16).

Mide yerleşimli GİST

GİST'ler en sık midede görülür ve %40 oranında korpusta, % 25 oranında antrumda, %20 oranında ise pilor lokalizasyonludur. Lezyon %60 submukozal, %30 subserozal, %10 intramural yerleşim göstermektedir. Birkaç milimetreden 15cm'ye kadar değişen boyutta olabilir. Ağrı, kanama ve halsizlik genellikle görülen semptomlardır. Tedavide total olarak cerrahi eksizyon yapılmaktadır (47,48). Gastrik GİST'ler morfolojik olarak selüler iğsi hücreli stromal tümör ve epiteloid GİST olmak üzere iki gruba ayrılır. Selüler iğsi hücreli stromal tümör; uniform çentikli nükleuslara sahip, belirgin palizatlanma gösteren, fasiküler patern oluşturan iğsi hücrelerden meydana gelmektedir. Bu hücrelerde fiksasyon artefaktı nedeniyle perinükleer vakuoller görülebilir. Mitotik aktivite genellikle düşüktür. Miksoid ve hyalen dejenerasyon görülebilir. Epiteloid GİST; belirgin şeffaf sitoplazmalı, sitoplazmik perinükleer vakuol içeren perivasküler patern oluşturan oval yuvarlak hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler tabakalar halinde görülmektedir. Genellikle benign karakterdedir ve 50 BBA çoğunlukla 5'ten fazla mitoz görülmez (16).

İnce Barsak Yerleşimli GİST

Gastrik gastrointestinal stromal tümörlerle karşılaştırıldığında ince barsaktaki GİST'ler daha malign karakterdedir. Benign karakterde olan tümörler genellikle 5cm den daha küçük boyuttadırlar. Uniform nitelikte bol eozinofilik sitoplazmalı, yer yer nükleer palizatlanma gösteren iğsi hücrelerden oluşur. İnce fibröz septalarla ayrılmış paraganglioma gibi organoid patern mevcuttur. Eozinofilik kollajen globüller (skenoid fiber) karakteristiktir. Bu globüller duodenal lezyonlarda daha sık görülmektedir. Hemanjioma benzeri vasküler proliferasyon bulunabilir. Perivasküler hyalinizasyon genellikle mevcuttur. Mitoz aktivite (50 BBA5'ten az mitoz) genellikle düşüktür. Benign karakterde olan bu tümörler nekroz ve mukozal invazyon içermez.

Malign karakterde olan ince barsak GİST'leri daha çok distal yerleşimli ve hücresel niteliktedir. Benign olanlara göre daha çok hücresel atipi gösterirler. Nükleuslar kaba kromatinli ve genellikle büyük boyuttadır. Mitoz aktivite (50 BBA5'ten fazla mitoz) yüksektir. Benign olanların organoid paternine karşın

hücreler uzun fasiküller halinde dizelenir. Eozinofilik kollajen globüller az sayıdadır veya görülmez. Genellikle nekroz ve/veya mukozal invazyon mevcuttur (16).

Apendiks ve Kalın Barsak Yerleşimli GİST

Apendiks GİST'leri iğsi hücrelidir ve skenoid fiber içerebilir. Genellikle atipi yoktur ve mitoz aktivite düşüktür.

Kolorektal GİST'lerin neredeyse tamamı iğsi hücrelidir ve %50'si malign karakterdedir. Klinik olarak agresif seyirlidir. Malign olanlar genellikle infiltratif sınırlı, mukozal invazyon gösterir. Mitoz aktivitesi (>5mitoz/50BBA) yüksektir. Skenoid fiber içeren kolonik GİST'ler içermeyenlere göre daha iyi prognoza sahiptir. Malign tümörler bazen osteoklast benzeri dev hücre içerebilir (16).

Anorektal yerleşimli GİST

Anorektal GİST'ler nadir görülür. Genellikle muskularis propriyada yerleşim gösterir. Bu tümörler homojen, iğsi hücrelerden baskın, eozinofilik kollajen globülü içermeyen tümörlerdir. Submukozal yerleşimli olan küçük tümörler benign karakterdedir. Muskularis propriya invaze, 5cm'den büyük, yüksek mitoz aktivite, pleomorfik hücreler ve nekroz içeren tümörler ise malign karakterdedir (16).

2.7 İmmünohistokimyasal Bulgular

Gastrointestinal stromal tümörler için immünohistokimyasal çalışmalar son 25 yılda yapılmıştır. İlk çalışmalar myoid ve nöronal antijenler üzerinde olmuştur fakat tutarlı sonuç elde edilememiştir. Daha sonra CD 34'ün GİST'lerin yaklaşık %70'inde pozitif olduğu saptanmıştır (1).

2.7.1 CD34

Bir yüzey glikoproteinidir. Normal ve neoplastik endotelde ve bazı mezenkimal hücrelerde saptanmıştır. Soliter fibröz tümör, dermatofibrosarkom protuberans, GİST, benign karakterdeki polipler, periferik sinir kılıfı tümörlerinde boyanma gösterir (49). GİST'lerin yaklaşık %70'i CD34 pozitifdir. GİST'ler ince

barsakta yaklaşık %47, rektumda %96, özofagusta %100 oranında CD34 ile pozitif boyanmaktadır. Düşük risk grubundaki GİST'ler daha çok matür ICC içerdikleri için CD34 ekspresyonları genellikle daha azdır. Yüksek risk grubundaki GİST'ler daha çok az diferansiye ICC içerdikleri için CD34 ekspresyonları kuvvetlidir (50).

Tablo II: CD34 Pozitif Tümörler (41)

| |
|--|
| 1- Gastrointestinal tümörler |
| -Gastrointestinal stromal tümörler |
| 2- Gastrointestinal sistem dışındaki tümörler |
| - Düz kas tümörleri |
| - Soliter fibröz tümör |
| - Dermatofibrosarkom protuberans |
| - Kaposi sarkomu |
| - Lipom/angiolipom/spindle cell lipom/atipik lipom |
| - Nörofibrom |
| - Vasküler tümörler |
| - Epiteloid sarkom |

2.7.2 CD-117

Normalde ICC, melanositler, mast hücreleri ve germ hücrelerinden eksprese edilen transmembran tirozin kinaz antijenidir (48). GİST'lerin yaklaşık %95'inde pozitifdir. Genellikle diffüz ve kuvvetli sitoplazmik boyanır. Epiteloid hücreler içeren bazı tümörlerde ise membranöz ve perinükleer nokta benzeri (golgi zon boyanması) boyanma gösterebilir. Küçük biyopsilerde yama tarzı boyanma olduğunda yanlış

negatif sonuç elde edilebilir (1). %5 kadar vakada CD117 negatiftir. Negatif vakaların büyük bir kısmında PDGFR α mutasyonu saptanır. Çok az vakada ise c-kit ve PDGFR α mutasyonu bulunmamaktadır.

CD117, GİST dışında melanom, endometriyal karsinom, şeffaf hücreli sarkom, seminom, akciğerin az diferansiye küçük hücreli karsinomu, mastositozis, akut myeloid lösemide de pozitif boyanma gösterir. Fakat bu hastalıklar ayırıcı tanıda GİST ile karışıklığa yol açmazlar (41).

Tablo III: CD117 pozitif tümörler (41)

| |
|--|
| 1-Gastrointestinal tümörler |
| -Gastrointestinal stromal tümör |
| 2- Gastrointestinal sistem dışındaki tümörler |
| - Melanom |
| - Şeffaf hücreli sarkom |
| - Endometriyal karsinom |
| - Akciğerin az diferansiye küçük hücreli karsinomu |
| - Ewing sarkomu |
| - Mastositozis |
| - Akut myeloid lösemi |
| - Gliom |
| - Germinom |

2.7.3 DOG1 (Discovered on GİST-1)

CD 117 negatif olguların bir kısmında pozitifdir. Sitoplazmik ve/veya membranöz boyanmaktadır (1).

2.7.4 S-100 protein

İlk kez santral sinir sisteminde izole edilmiş olup, asidik dimerik kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (MW 21,000) alfa ve beta subünitlerinin farklı kombinasyonları ile meydana gelir. Glial hücreler, Schwann hücreleri, melanositler, yağ hücreleri, kondrositler, myoepitelyal hücrelerin nükleus ve sitoplazmalarında bulunur. Daha çok melanositik tümörlerde ve periferik sinir kılıfı tümörlerinin tanısında kullanılmaktadır (48). GİST'lerin yaklaşık %5'inde pozitifdir ve ince barsakta daha sık pozitiflik gösterir (1).

2.7.5 Düz Kas Aktin (SMA)

Hücre hareketinden sorumlu olan bir proteindir. Çizgili ve düz kasa özel çeşitli formları vardır (48). İnce barsaktaki benign GİST'ler daha yüksek boyanma gösterir (51).

2.7.6 Desmin

Bu kas tipi intermediate filament (MW 55,000) düz-çizgili kas ve daha az oranda miyofibroblastlarda bulunur (48). Fokal olarak boyanma gösterir. Genellikle mide ve ince barsaktaki benign GİST'ler, özofagus, omentum ve peritondaki tümörlerde boyanır (51).

2.8 Ayırıcı Tanı

İğsi hücreli GİST'lerin ayırıcı tanısına yine iğsi morfolojide olan düz kas tümörleri, periferik sinir kılıfı tümörleri, inflamatuvar fibröz polip, inflamatuvar miyofibroblastik tümör (İMT) ve intraabdominal fibromatozis girmektedir (Tablo IV).

2.8.1 Düz Kas Tümörleri

Gastrointestinal sistemde düz kas tümörleri GİST göre daha az görülmesine rağmen lokalizasyon önemlidir. Çünkü kolon, rektum ve özofagusta leiomyomlar GİST'den daha sık görülürler. Gastrointestinal sistemdeki leiomyomlar puro benzeri nükleus, eozinofilik fibriler sitoplazmalı iğsi hücrelerden meydana gelirler. Leiomyosarkomlar gastrointestinal sistemde genellikle nadir görülür ve sitolojik

pleomorfizm, atipik mitotik figürler içerirler. Bu tümörler aktin (düz kas aktin ve kas spesifik aktin) ile diffüz boyanma, desmin ile sıklıkla pozitif boyanma gösterirken CD117 ile boyanma izlenmez (52).

2.8.2 Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

Nörofibrom, Schwannom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri bu gruba girer. Gastrointestinal sistemde Schwannomlar en sık görülen periferik sinir kılıfı tümörlerindedir ve daha çok midede görülür. Bu tümör fokal atipi içeren iğsi hücre demetlerinden oluşur. Genellikle mikrotrabeküler büyüme paterni gösterir. S-100 (kuvvetli boyanma) ve GFAP pozitif, CD117 negatiftir. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri ise gastrointestinal sistemde çok nadir görülürler. Bu tümörler değişen derecelerde S-100 pozitif iken CD117 negatiftir (52).

2.8.3 İnflamatuar Fibröz Polip

Daha az oranda ayırıcı tanıya girmektedir. En sık mide ve ince barsakta görülürler. Dağınık yerleşimli iğsi ve yıldızsı fibroblastlardan oluşmaktadır. Değişen derecede eozinofil, plazma hücreleri, lenfosit ve mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücreler eşlik etmektedir. Bu tümöral hücreler CD34 pozitif, CD117 negatiftir (52).

2.8.4 İnflamatuar Myofibroblastik Tümör

Genellikle çocuk ve genç erişkinlerde abdominal kitle ile görülür. Mikroskopik ve immünohistokimyasal bulgular bu tümörlerin inflamatuvar hücreler içermiyen miyofibroblastlardan oluştuğunu gösterir. Bu hücreler CD117 negatif, çoğunlukla anaplastik lenfoma kinaz (ALK) eksprese eder (52).

2.8.5 İntraabdominal Fibromatozis (Desmoid Tümör)

Mezenter, gastrokolik ligament ve omentumda görülür. Kollajenöz veya miksoid stroma içinde iğsi, yıldız benzeri monoton hücrelerden oluşur. Dağınık keloid tip kollajen fibrilleri, ince duvarlı damar yapıları mevcuttur. İmmünohistokimyasal olarak lezyon; vimentin, SMA, kas spesifik aktin ve beta-katenin nükleer pozitif, CD117 negatiftir.

Epiteloid morfolojideki GİST'lerin ayırıcı tanısında; melanom, nöroendokrin tümörler ve karsinom yer almaktadır. Bu ayırıcı tanıda immünohistokimyasal boyamalar kullanılabilir (Tablo V). CD117 melanomlarda pozitif boyanma gösterebilir. Melanom işaretleyici panelindeki S-100, HMB-45 ve melan-A immünohistokimyasal boyamalar ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. GİST'ler nöroendokrin işaretleyiciler açısından negatiftir ve bu işaretleyiciler nöroendokrin tümörler ile ayırıcı tanıda kullanılabilir. Bazen GİST'ler fokal sitokeratin pozitifliği gösterebilir. Bu durumda karsinomlarla ayırıcı tanıda CD34, CD117 ve DOG-1 yardımcı olur (52).

Tablo IV: GİST İmmünotipinin Gastrointestinal Sistemin Diğer İğsi Hücreli Tümörleri İle Karşılaştırılması (52)

| TÜMÖR TİPİ | CD117 | CD34 | SMA | Desmin | S-100 |
|---|--------------|-------------|------------|---------------|--------------|
| GİST | +(%95) | +(%70) | +(%30-40) | Nadir | Nadir |
| Schwannom | - | - | - | - | + |
| Fibromatozis | - | Nadir | + | Nadir | - |
| Düz Kas Tümörleri | - | +(%10-15) | + | + | Nadir |
| İnflamatuar Miyofibroblastik Tümör | - | - | + | + | - |

Tablo V: GİST İmmüfenotipinin Gastrointestinal Sistemin Diğer Epiteloid Hücreli Tümörleri İle Karşılaştırılması (52)

| TÜMÖR | CD117 | CD34 | Sitokeratin | S-100 | Nöroendokrin İşaretleyiciler |
|---------------------------|--------------|-------------|--------------------|--------------|-------------------------------------|
| GİST | +(%95) | +(%70) | Çok Nadir | Çok Nadir | - |
| Melanom | + (%50) | - | Çok Nadir | + | - |
| Nöroendokrin tümör | - | - | + | Çok Nadir | + |

2.9 Prognoz

Gastrointestinal stromal tümörlerin risk sınıflamasında Miettinen risk kriterleri kullanılır. Bu sınıflamaya göre risk grubunu belirlemede mitotik indeks, tümör boyutu ve anatomik lokalizasyon kullanılmaktadır (Tablo VI). Bu kriterler Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)'ın geniş çaplı klinikopatolojik çalışmalarına göre yapılmıştır. Bu çalışmada imatinib tedavi öncesi değişik lokalizasyonlardaki (mide, ince barsak, duodenum ve rektal) prognoz etkileri araştırılmıştır (42-44,53). Progresif hastalık riskini belirlemede makroskopik olarak tümör boyut ve lokalizasyonu ayrıca 5mm²'lik mikroskopik alandaki mitoz sayısı kullanılmaktadır. Tümör nekrozu, mukozal invazyon ve ülserasyon ise kötü prognoz göstergelerinden sayılmaktadır (44, 54, 55). Tümörün spontan veya cerrahi sırasındaki rüptürü rekürrens için artmış risk faktörüdür (56, 57).

Tablo VI: Primer GİST'lerde Mitotik İndeks, Boyut ve Anatomik Lokalizasyona Göre Risk Sınıflaması (52)

| | BOYUT (cm) | MİDE | DUODENUM | JEJENUM | REKTUM |
|-----------------------------|------------|------------------|---------------|--------------|---------------|
| ≤ 5 mitoz/5 mm ² | ≤2 | Yok (%0) | Yok (%0) | Yok (%0) | Yok (%0) |
| | >2 - ≤5 | Çok düşük (%1.9) | Düşük (%8.3) | Düşük (%4.3) | Düşük (%8.5) |
| | >5 - ≤10 | Düşük (%3.6) | Yetersiz data | Orta (%24) | Yetersiz data |
| | >10 | Orta (%10) | Yüksek (%34) | Yüksek(%52) | Yüksek(%57) |
| > 5 mitoz/5 mm ² | ≤2 | Yok | Yetersiz data | Yüksek | Yüksek(%54) |
| | >2 - ≤5 | Orta (%16) | Yüksek (%50) | Yüksek(%73) | Yüksek(%52) |
| | >5 - ≤10 | Yüksek (%55) | Yetersiz data | Yüksek(%85) | Yetersiz data |
| | >10 | Yüksek (%86) | Yüksek (%86) | Yüksek(%90) | Yüksek(%71) |

2.9 Tedavi

Tedavide ilk seçenek cerrahidir. Hedeflenen cerrahi tedavi ise tümörün total olarak eksizyonudur. Düşük greydli tümörler genellikle rekürrens göstermezler fakat malign GİST'ler cerrahi tedaviye rağmen rekürrens gösterebilirler. Bu rekürrensler genellikle ilk 2 yılda görülürler (16).

Tirozin kinaz inhibitörleri gastrointestinal stromal tümörlerin medikal tedavisinde esas teşkil etmektedir. U.S Food and Drug Administration (FDA) onaylı iki adet hedefe yönelik tedavi bulunmaktadır. İmatinib mesilat KIT ve PDGFR alfa reseptörüne hedefli selektif bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib malat (SU11248 veya Sutent; Pfizer, New York, N.Y.) ise KIT, PDGFR alfa ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi birkaç reseptöre yöneliktir (58, 59). İmatinibin orijinal endikasyonu GİST'lerin %80'ini oluşturan klinik semptom gösteren metastatik veya cerrahi yapılamayacak olan hastalar için medikal tedavidir (60). Günümüzde FDA onaylı ilaçlar GİST'lerin cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavisinde kullanılmaktadır (61). Sunitinib; imatinib tedavisini tolere edemeyen veya imatinib tedavisine rağmen tümör progresyonu gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Tümör genotipi ile bu ilaçlarla tedaviye yanıt korelasyon göstermektedir. Örneğin ekzon 11 KIT mutasyonu gösteren olgular imatinib tedavisine iyi yanıt verirken KIT mutasyonu göstermeyip PDGFR α D842V mutasyonu gösterenler daha az yanıt vermektedirler (62, 63). Başka çalışmalarda ise ekzon 9 KIT mutasyonuna sahip hastalar diğer GİST'lere göre daha yüksek dozda ilaç tedavisinden fayda gördüğü bulunmuştur (64,65). Yaklaşık olarak GİST olgularının yarısında imatinib ile tedavi sonrası bu ilaca karşı tümör rezistansı oluşturan ikincil mutasyonlar görülür (66,67). Böyle hastalarda sunitinib tedavide ikinci yol olarak kullanılabilir. Çünkü KIT geninde meydana gelen tedaviye direnç oluşturan ikincil mutasyonlar; KIT V654A ve T670I sunitinibe karşı duyarlıdır. Üçüncü yol olarak kullanılan regorafenib (Stivarga; Bayer HealthCare, Whippany, N.J.) ise FDA onaylı, sunitinib ile progresyon gösteren hastalara uygulanan alternatif ilaçtır (52).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2003-2014 yılları arasında GİST tanısı alan vakaları kapsamaktadır. Vakalara ait preparatlar patoloji arşivinden çıkarıldı. H&E ve immünohistokimya boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus Bx50) tek bir araştırmacı tarafından tekrar değerlendirildi. H&E boyalı preparatlarda histomorfolojik bulgular (hücre tipi, sitolojik atipi, ülser, nekroz) ve mitoz sayısı tekrar değerlendirildi. Mitoz sayısı her vaka için 50 BBA sayıldı. Mitoz sayıları 5 ve 5'ten az ile 5'ten fazla olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İmmünohistokimyasal işaretleyicilerden CD117, CD34, desmin, SMA, S-100 ve Ki-67 değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyamalar negatif-pozitif olarak değerlendirildi. Pozitif olanlar ise boyanma yaygınlığı $<10\%$, $10-50\%$, $>50\%$ olmak üzere üç grupta toplandı. Ki-67 immünohistokimyasal değerlendirmede her bir olgu için en yaygın boyanan alan seçilip 1000 hücre sayıldı. Pozitif boyanan hücrelerin oranı hesap edildi. Olgular değerlendirilirken Ki-67 indeksi $\leq 10\%$, $>10\%$ olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Histolojik risk sınıflaması için Miettinen sınıflaması kullanıldı. Çalışmamıza dahil edilen hastalar bu sınıflama göz önüne alınarak 'risk yok', 'çok düşük risk', 'düşük risk', 'orta risk', 'yüksek risk', 'yetersiz data' olmak üzere risk gruplarına göre 6'ya ayrılmıştır.

Metastaz varlığı açısından Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi hasta bilgi veri tabanı kayıtları esas alındı.

İstatistiksel analizler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında 'Ki-kare' testi kullanıldı.

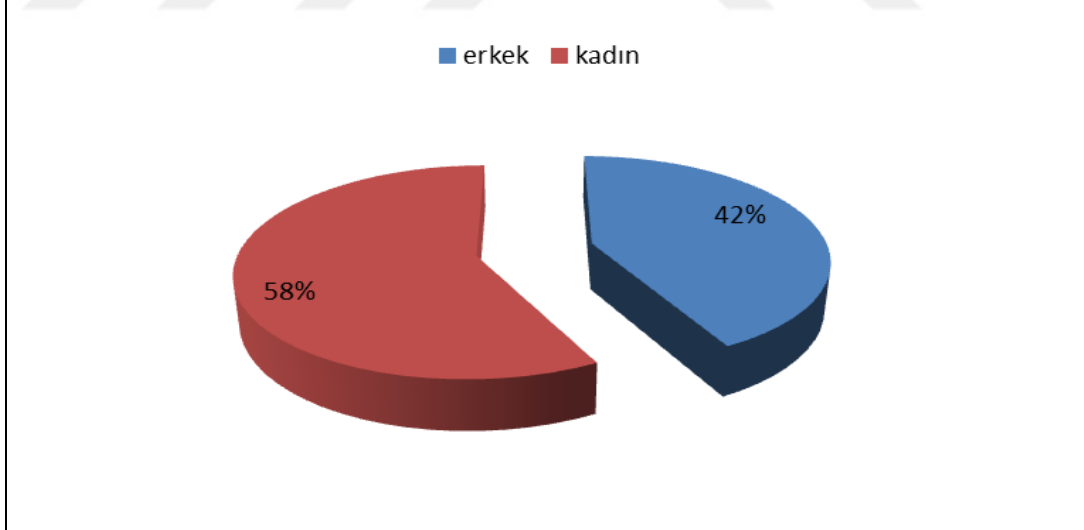
4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2003-2014 yılları arasında toplam 71 vaka GİST tanısı almıştır. İntraabdominal yerleşimli bir kadın vakanın tümör çapı bilinmediği için risk grubu belirlenememiştir. Bu vaka risk grubu baz alınarak yapılan istatistiksel çalışmalarda kullanılmamıştır.

4.1 Yaş ve Cinsiyet

71 vakanın 41'i (%57,7) kadın, 30'u (%42,3) erkek hastadır (Grafik I). Vakaların yaş dağılımı 23-85 yaş arasında değişmekle birlikte ortalama yaş 62'dir. Erkek vakaların 2 tanesi (%6,7) çok düşük risk, 8 tanesi (%26,7) düşük risk, 6 tanesi (%20) orta risk ve 14 tanesi (%46,7) yüksek risk grubundadır. Kadın vakaların 1 tanesi (%2,5) çok düşük risk, 10 tanesi (%25) düşük risk, 9 tanesi (%22,5) orta risk, 17 tanesi (%42,5) yüksek risk, 1 tanesi (%2,5) yetersiz data ve 2 tanesi (%5) risk olmayan gruba girmiştir

Grafik I: GİST Vakalarının cinsiyet dağılımı



4.2 Tümör Lokalizasyonu

Olguların 34'ünde (%47,9) tümör lokalizasyonu mide, 17'sinde (%23,9) ince barsak, 10'unda (%14,1) intraabdominal, 6'sında (%8,5) rektum, 4'ünde (%5,6) ise kolondur (Grafik II).

Mide yerleşimli 2 vaka (%5,9) çok düşük risk, 9 vaka (%26,5) düşük risk, 11 vaka (%32,4) orta risk, 10 vaka (%29,4) yüksek risk ve 2 vaka (%5,9) risk olmayan gruba girmiştir.

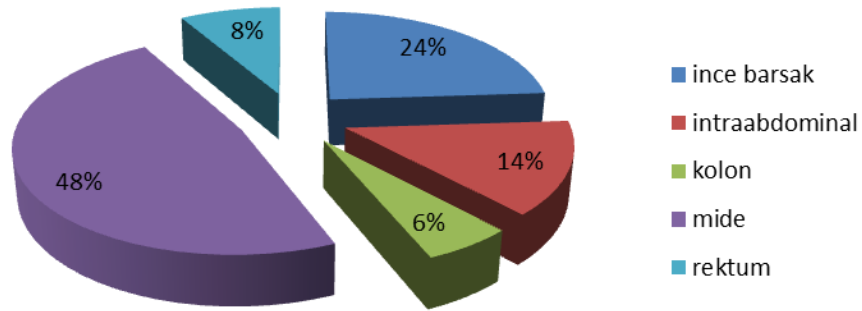
İnce barsak yerleşimli 1 vaka (%5,9) çok düşük risk, 6 vaka (%35,3) düşük risk, 4 vaka (%23,5) orta risk ve 6 vaka (%35,3) yüksek risk grubundadır.

Kolon yerleşimli 1 vaka (%25) düşük risk, 3 vaka (%75) yüksek risk grubundadır.

Rektum yerleşimli 1 vaka (%16,7) düşük risk, 4 vaka (%66,7) orta risk, 1 vaka (%16,7) yetersiz data grubuna girmiştir.

İntraabdominal yerleşimli 1 vaka (%11,1) düşük risk, 8 vaka (%88,9) yüksek risk grubundadır.

Grafik II: GİST Vakalarının Lokalizasyon Dağılımı



Midede görülen tümörlerin 21 tanesi (%61,8) iğsi hücreli, 6 tanesi (%17,6) epiteloid hücreli, 7 tanesi (%20,6) mikst hücrelidir. İnce barsak yerleşimli 8 vaka (%47,1) iğsi hücreli, 1 vaka (%5,9) epiteloid hücreli, 8 vaka (%47,1) ise mikst

hücrelidir. Kolon yerleşimli 4 vakadan 1 tanesi (%25) iğsi hücreli, 3 tanesi (%75) mikst hücrelidir. Rektum yerleşimli 6 vakanın tamamı (%100) iğsi hücrelidir. İntraabdominal yerleşimli 7 vaka (%70) iğsi hücreli, 3 vaka (%30) ise mikst hücrelidir.

4.3 Tümör çapı

Tümör çapları ≤ 2 cm, $>2- \leq 5$ cm, $>5- \leq 10$ cm ve >10 cm olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

Tümör çapı ≤ 2 cm olan 6 vaka (%9), >2 cm- ≤ 5 cm olan 23 vaka (%33), >5 cm- ≤ 10 cm olan 23 vaka (%33), >10 cm olan ise 18 vaka (%25) mevcuttur.

≤ 2 cm olan 1 vaka (%16,7) çok düşük risk grubunda, 3 vaka (%50) düşük risk grubunda ve 2 vaka (%33,3) ise risk olmayan grupta yer almıştır.

$>2- \leq 5$ cm olan 2 vaka (%8,7) ise çok düşük risk ,11 vaka (%47,8) düşük risk, 4 vaka (%17,4) orta risk ve 6 vaka (%26,1) yüksek risk grubuna girmiştir.

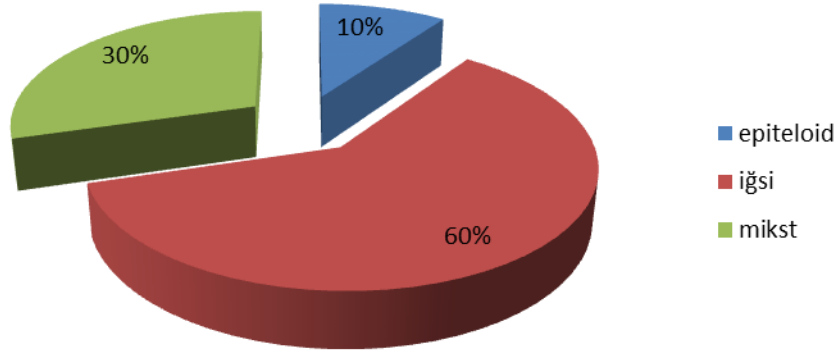
$>5- \leq 10$ cm olan 3 vaka (%13) düşük risk, 9 vaka (%39,1) orta risk, 10 vaka (%43,5) yüksek risk ve 1 vaka (%4,3) ise risk olmayan gruba girmiştir.

>10 cm olan 1 vaka (%5,6) düşük risk, 2 vaka (%11,1) orta risk ve 15 vaka (%83,3) yüksek risk grubuna girmiştir.

4.4 Hücre Tipi

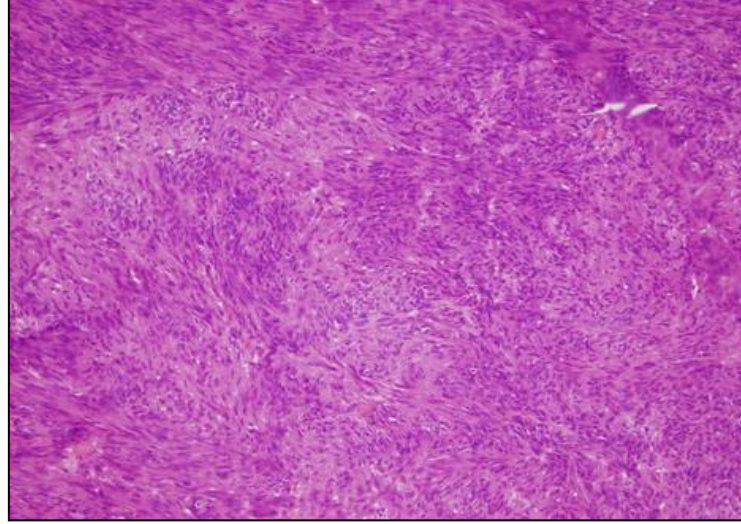
Vakaların 43'ünde (%60,6) tümör hücreleri iğsi, 7'sinde (%9,9) epiteloid ve 21'inde (%29,6) ise mikst tiptedir (Grafik III).

Grafik III: GİST Vakalarının Hücre Tipi Dağılımı



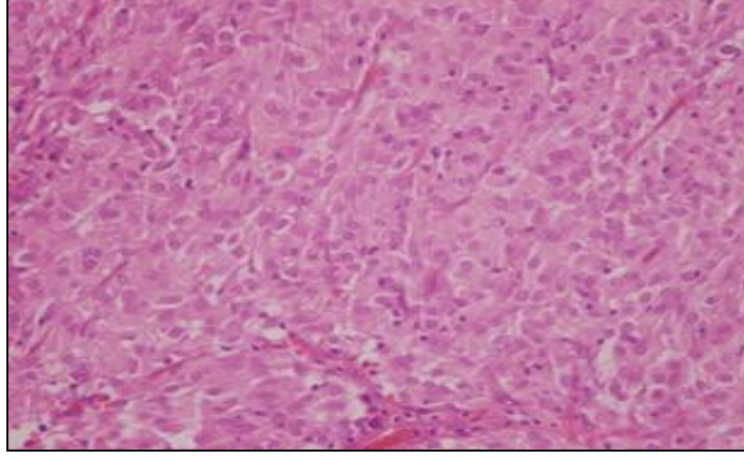
İğsi hücreli tümörlerin (Resim I) 2'si (%4,8) çok düşük risk, 14'ü (%33,3) düşük risk, 7'si (%16,7) orta risk, 17'si (%40,5) yüksek risk, 1'i (%2,4) yetersiz data ve 1'i (%2,4) ise risk olmayan gruba girmiştir (Tablo VII, Grafik IV).

Resim I: İğsi Hücreli GİST (H&E; x 100)



Epiteloid hücreli tümörlerin (Resim II) 1 tanesi (%14,3) çok düşük risk, 4 tanesi (%57,1) orta risk ve 2 tanesi (%28,6) yüksek risk grubunda yer almıştır.

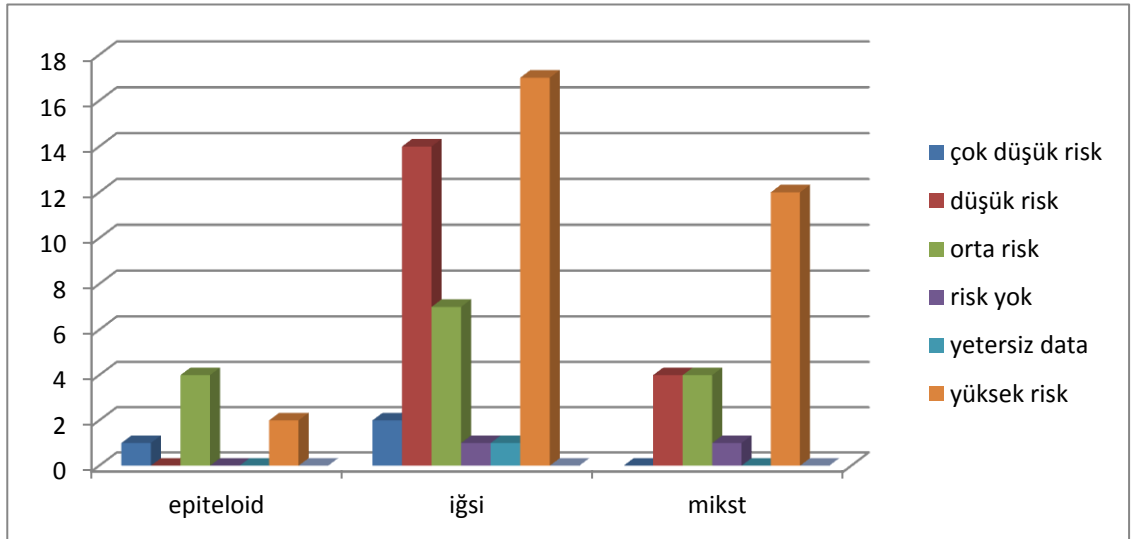
Resim II: Epiteloid Hücreli GİST (H&E; x 200)



Tablo VII : Hücre Tipinin Risk Gruplarına Göre Dağılımı

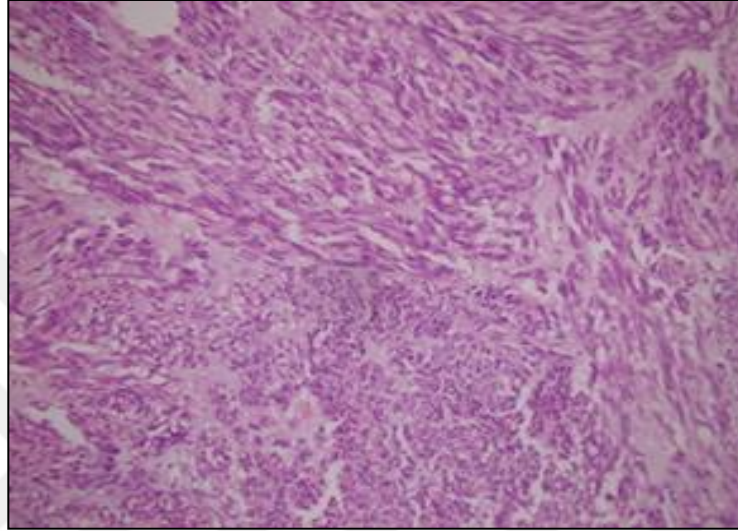
| HÜCRE TİPİ | RİSK GRUBU | | | | | | | Genel Toplam |
|---------------|-------------|---------------|---------------|--------------|-------------|------------------|----------------|-----------------|
| | çok risk | düşük risk | düşük risk | orta risk | risk yok | yetersiz data | yüksek risk | |
| Epiteloid | 1 | | | 4 | | | 2 | 7 |
| İğsi | 2 | | 14 | 7 | 1 | 1 | 17 | 42 |
| Mikst | | | 4 | 4 | 1 | | 12 | 21 |
| Toplam | 3 | | 18 | 15 | 2 | 1 | 31 | 70 |

Grafik IV: Hücre Tipinin Risk Gruplarına Göre Dağılımı



Mikst hücreli olguların (Resim III) 4 tanesi (%19) düşük risk, 4 tanesi (%19) orta risk, 12 tanesi (%57,1) yüksek risk, 1 tanesi (%4,8) ise risk olmayan grupta yer almıştır (Tablo 6 ve Şekil 4).

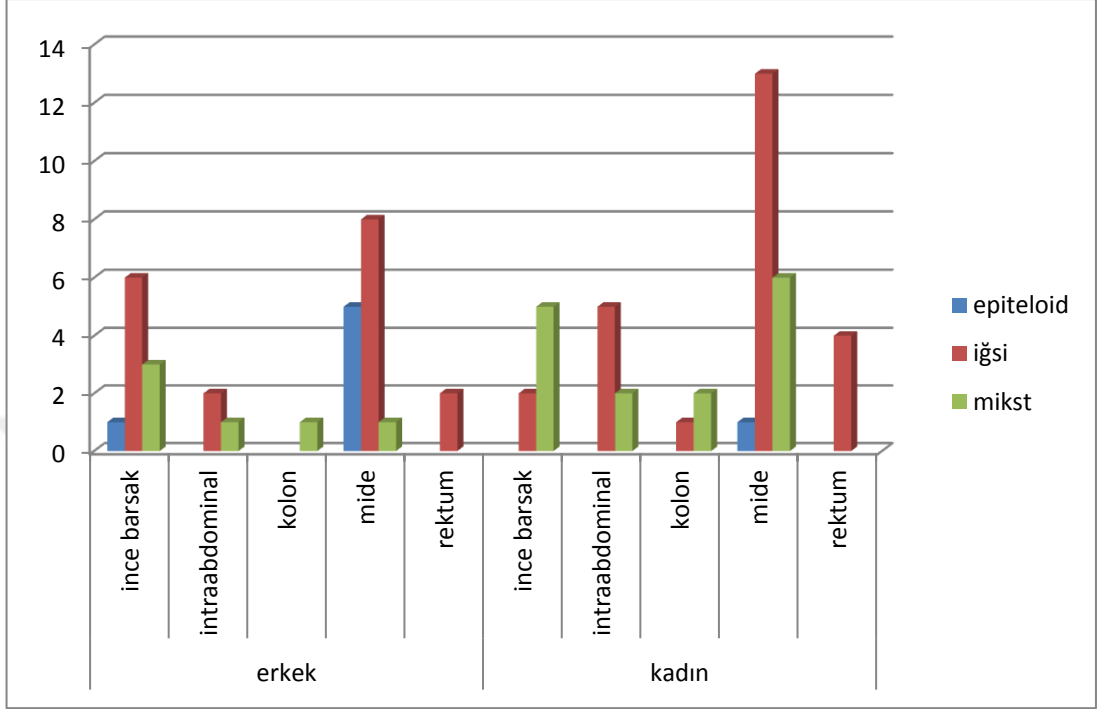
Resim III: Mikst hücreli GİST (H&E; x 200)



İğsi hücreli tümörlerin 21'i (%48,8) mide, 8'i (%18,6) ince barsak, 1'i (%2,3) kolon, 6'sı (%14) rektum, 7'si (%16,3) intraabdominal yerleşimlidir. Epiteloid hücreli tümörlerin 6 tanesi (%85,7) mide ve 1 tanesi (%14,3) ince barsakta yer almıştır. Mikst hücreli olguların 7 tanesi (%33,3) mide, 8 tanesi (%38,1) ince barsak, 3 tanesi (%14,3) kolon ve 3 tanesi (%14,3) ise intraabdominal yerleşimlidir (Grafik V).

İğsi hücreli tümörlerin 6'sı (%14) belirgin sitolojik atipi, 31'i (%72,1) hafif derecede sitolojik atipi, 4'ü (%9,3) orta derecede sitolojik atipi göstermektedir. İğsi hücreli 2 vakada (%4,7) sitolojik atipi izlenmemiştir. Epiteloid hücreli tümörlerin 2'si (%28,6) belirgin sitolojik atipi, 4'ü (%57,1) hafif derecede sitolojik atipi, 1'i (%14,3) orta derecede sitolojik atipi göstermektedir. Mikst hücreli olguların 4 tanesi (%19) belirgin sitolojik atipi, 15 tanesi (%71,4) hafif derecede sitolojik atipi, 1 tanesi (%4,8) orta derecede sitolojik atipi göstermektedir. Mikst hücreli 1 vakada (%4,8) ise sitolojik atipi izlenmemiştir.

Grafik V: Cinsiyet, Lokalizasyon ve Hücre Tipinin Karşılaştırılması

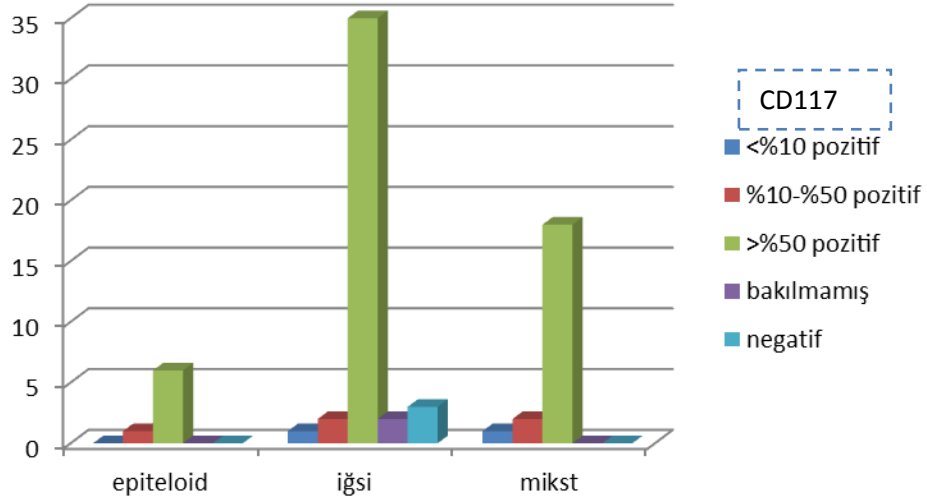


İşsi hücreli GİST'lerin 35'inde (%81,4) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 2'sinde (%4,7) CD117 ile %10-50 arası boyanma, 1'inde (%2,3) CD117 ile <%10 boyanma saptanmıştır. İşsi hücreli 3 vakada (%7) CD117 ile boyanma saptanmamıştır.

Epiteloid hücreli GİST'lerin 6'sında (%85,7) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 1'inde (%14,3) ise CD117 ile %10-50 arası boyanma saptanmıştır. Epiteloid hücreli vakalarda negatif boyanma saptanmamıştır.

Mikst hücreli GİST'lerin 18'inde (%85,7) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 2'sinde (%9,5) CD117 ile %10-50 arası boyanma, 1'inde (%4,8) CD117 ile <%10 boyanma saptanmıştır. Mikst hücreli vakalarda negatif boyanma saptanmamıştır. (Grafik VI, Tablo VIII).

Grafik VI: Hücre Tipi ile CD117 Ekspresyonunun Karşılaştırılması



Tablo VIII: Hücre tipi ile CD 117 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

| HÜCRE TİPİ | CD117 | | | | | Genel Toplam |
|---------------|-------------|-----------------|-------------|------------|----------|--------------|
| | <10 pozitif | %10-%50 pozitif | >50 pozitif | bakılmamış | negatif | |
| Epiteloid | | 1 | 6 | | | 7 |
| İğsi | 1 | 2 | 35 | 2 | 3 | 43 |
| Mikst | 1 | 2 | 18 | | | 21 |
| Toplam | 2 | 5 | 59 | 2 | 3 | 71 |

İğsi hücreli GİST'lerin 31'inde (%72,1) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 5'inde (%11,6) CD34 ile %10-50 arası boyanma, 3'ünde (%7) CD34 ile <%10 boyanma saptanmıştır. İğsi hücreli 4 vakada (%9,3) CD34 ile boyanma saptanmamıştır.

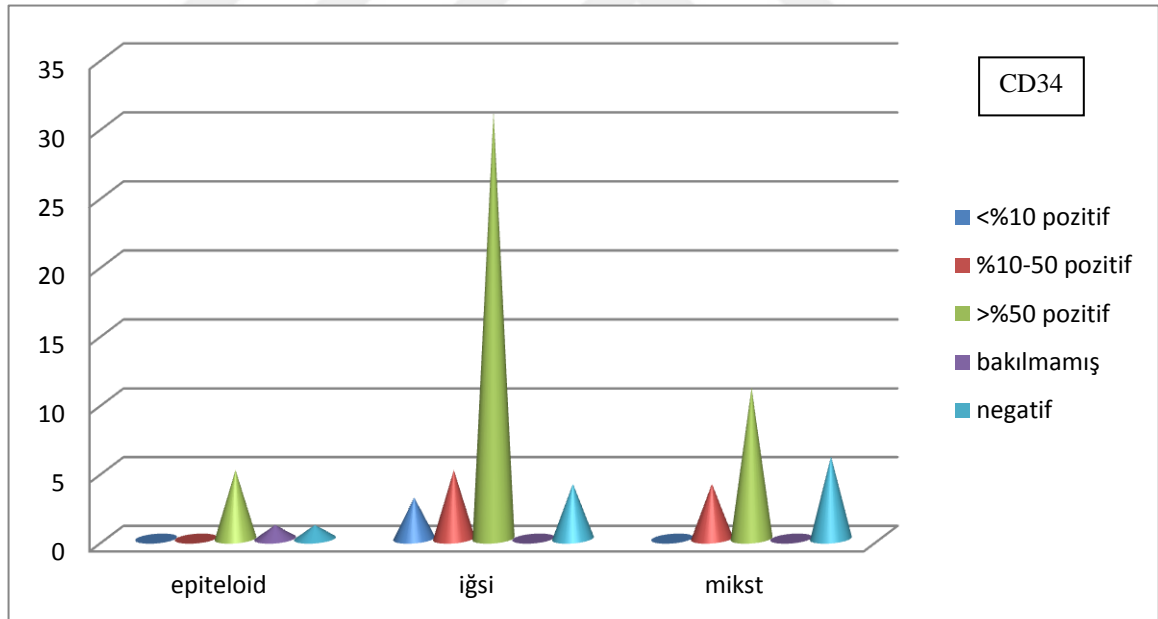
Epiteloid hücreli GİST'lerin 5'inde (%71,4) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, saptanmıştır. Epiteloid hücreli 1 vakada (%14,3) boyanma saptanmamıştır.

Mikst hücreli GİST'lerin 11'inde (%52,4) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 4'ünde (%19) CD34 ile %10-50 arası boyanma saptanmıştır. Mikst hücreli 6 vakada (%28,6) ise negatif boyanma olmuştur (Tablo IX ve Grafik VII).

Tablo IX: Hücre tipi ile CD34 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

| HÜCRE TİPİ | CD34 | | | | | Genel Toplam |
|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------|-----------|-----------------|
| | <%10 pozitif | %10-50 pozitif | >%50 pozitif | bakılmamış | negatif | |
| Epiteloid | | | 5 | 1 | 1 | 7 |
| İğsi | 3 | 5 | 31 | | 4 | 43 |
| Mikst | | 4 | 11 | | 6 | 21 |
| Genel Toplam | 3 | 9 | 47 | 1 | 11 | 71 |

Grafik VII: Hücre tipi ile CD34 Ekspresyonunun Karşılaştırılması



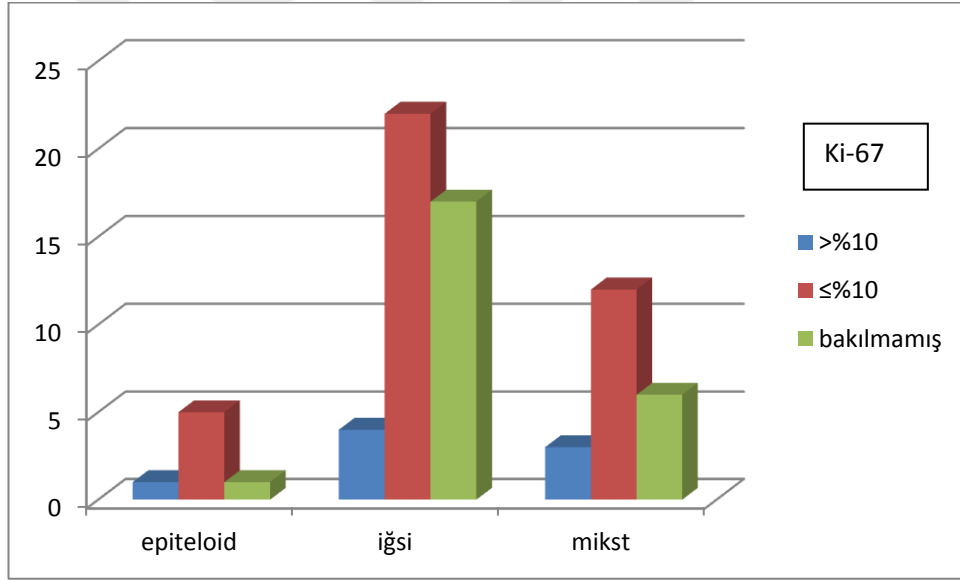
İğsi hücreli vakaların 22'sinde (%51,2) Ki-67 indeksi \leq %10, 4'ünde (%9,3) Ki-67 indeksi >%10 hesaplanmış olup 17 vakaya (%39,5) Ki-67 uygulanmamıştır. Epiteloid hücreli vakaların 5'inde (%71,4) Ki-67 indeksi \leq %10, 1'inde (%14,3) Ki-67 indeksi >%10 hesaplanmış olup 1 vakaya (%14,3) Ki-67 uygulanmamıştır. Mikst hücreli vakaların 12'sinde (%57,1) Ki-67 indeksi

$\leq\%10$, 3'ünde (%14,3) Ki-67 indeksi $>\%10$ hesaplanmış olup 6 vakaya (%28,6) Ki-67 uygulanmamıştır (Tablo X ve Grafik VIII).

Tablo X: Hücre Tipi ile Ki-67 İndeksinin Karşılaştırılması

| HÜCRE TİPİ | Ki-67 İndeksi | | | Toplam |
|---------------|---------------|------------|------------|-----------|
| | $>\%10$ | $\leq\%10$ | Bakılmamış | |
| Epiteloid | 1 | 5 | 1 | 7 |
| İğsi | 4 | 22 | 17 | 43 |
| Mikst | 3 | 12 | 6 | 21 |
| Toplam | 8 | 39 | 24 | 71 |

Grafik VIII: Hücre Tipi İle Ki-67 İndeksinin Karşılaştırılması



4.5 Sitolojik atipi

50 (%70,4) olguda hafif şiddette sitolojik atipi, 12 (%16,9) olguda belirgin sitolojik atipi, 6 (%8,5) olguda ise orta şiddette sitolojik atipi görülmüştür. 3 (%4,2) olguda ise sitolojik atipi görülmemiştir. Hafif şiddette atipi içeren 3 vaka (%6) çok düşük risk, 17 vaka (%34) düşük risk, 12 vaka (%24) orta risk, 15 vaka (%30) yüksek risk, 1 vaka (%2) yetersiz data ve 2 vaka (%4) risk olmayan gruba

girmiştir. Belirgin atipi içeren 1 vaka (%9,1) düşük risk, 1 vaka (%9,1) ve 9 vaka (%81,8) yüksek risk grubundadır. Orta şiddette atipi içeren 1 vaka (%16,7) orta risk ve 5 vaka (%83,3) yüksek risk grubuna girmiştir. Sitolojik atipi içermeyen 1 vaka (%33,3) orta risk ve 2 vaka (%66,7) ise yüksek risk grubundadır.

Belirgin sitolojik atipi gösteren 6 vaka (%50) iğsi hücreli, 2 vaka (%16,7) epiteloid hücreli, 4 vaka (%33,3) ise mikst hücrelidir. Hafif derecede sitolojik atipi içeren 31 vaka (%62) iğsi hücreli, 4 vaka (%8) epiteloid hücreli, 15 vaka (%30) mikst hücrelidir. Orta derecede sitolojik atipi içeren 4 vaka (%66,7) iğsi hücreli, 1 vaka (%16,7) epiteloid hücreli, 1 vaka (%16,7) mikst hücrelidir. Sitolojik atipi içermeyen 3 vakadan 2'si (%66,7) iğsi hücreli, 1'i (%33,3) mikst hücrelidir.

Sitolojik olarak belirgin atipi gösteren 12 vakanın 11'inde (%91,7) %50'nin üzerinde CD117 ile pozitif boyanma gösterirken, 1'inde ise CD117 bakılmamıştır. Hafif derecede sitolojik atipi gösteren 42 vakada (%84) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 4 vakada %10-50 arası boyanma, 1 vakada ise %10'dan az boyanma saptanmıştır. Hafif derecede sitolojik atipi gösteren 3 vaka ise CD117 ile negatif boyanma izlenmiştir. Orta derecede sitolojik atipi içeren 5 vakada (%83,3) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 1 vakada (%16,7) ise %10'dan az boyanma saptanmıştır. Sitolojik atipi izlenmeyen 1 vaka (%33,3) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 1 vaka (%33,3) %50-%10 arası boyanma göstermiştir. Sitolojik atipi içermeyen 1 vakaya (%33,3) ise CD117 uygulanmamıştır.

Sitolojik olarak belirgin atipi gösteren 12 vakanın 7'sinde (%58,3) %50'nin üzerinde CD34 ile pozitif boyanma, 2'sinde %10-50 arası boyanma saptanırken, 3'ünde ise CD34 negatif sonuç vermiştir. Hafif derecede sitolojik atipi gösteren 34 vakada (%68) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 5 (%10) vakada %10-50 arası boyanma, 3 vakada (%6) ise %10'dan az boyanma saptanmıştır. Hafif derecede sitolojik atipi gösteren 8 (%16) vaka ise CD34 ile negatif boyanma izlenmiştir. Orta derecede sitolojik atipi içeren 4 vakada (%66,7) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 1 vakada (%16,7) ise %10-50 arası pozitif boyanma saptanırken 1 vakada (%16,7) ise CD34 bakılmamıştır. Sitolojik atipi

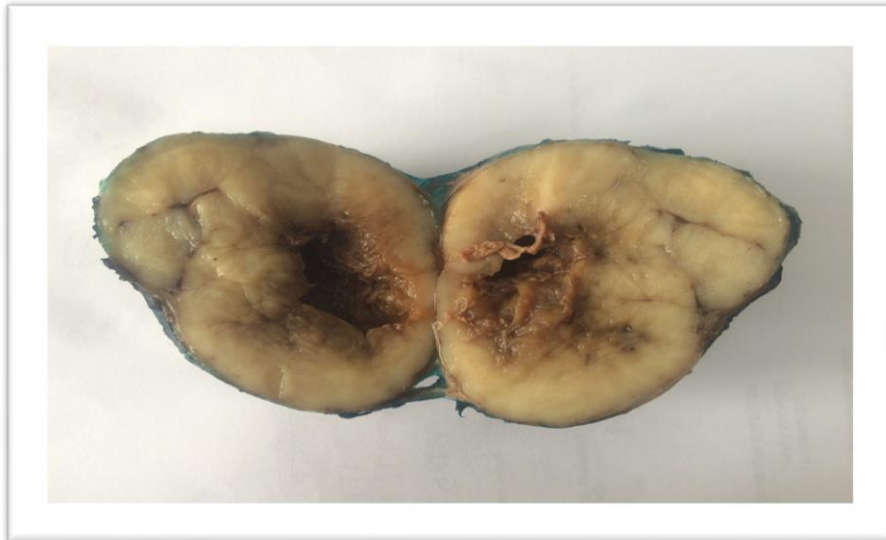
izlenmeyen 2 vaka (%66,7) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 1 vaka (%33,3) %50-%10 arası boyanma göstermiştir.

Belirgin sitolojik atipi gösteren 4 vakada (%33,3) Ki-67 indeksi \leq %10, 3 vakada (%25) Ki-67 indeksi $>$ %10'dır. 5 vakaya (%41,7) ise Ki-67 uygulanmamıştır. Hafif derecede sitolojik atipi içeren 33 vaka (%66) Ki-67 indeksi \leq %10, 2 vaka (%4) Ki-67 indeksi $>$ %10 olup, 15 vakaya (%30) ise Ki-67 uygulanmamıştır. Orta derecede sitolojik atipi içeren 2 vaka (%33,3) Ki-67 indeksi \leq %10, 3 vaka (%50) Ki-67 indeksi $>$ %10'dır. 1 vakaya (%16,7) ise Ki-67 uygulanmamıştır. Sitolojik atipi içermeyen 3 vakaya (%100) Ki-67 uygulanmamıştır.

4.6 Ülserasyon

İncelen 71 vakanın 30'unda (%42,3) ülser izlenmiş olup 41 vakada (%57,7) ülser görülmemiştir. Ülser görülen vakaların 14 tanesi (%46,7) mide, 6 tanesi (%20) ince barsak, 2 tanesi (%6,7) kolon, 3 tanesi (%10) rektum, 5 tanesi (%16,7) ise intraabdominal (Resim IV) yerleşimlidir.

Resim IV: Ülserasyon (Nekroz) ve Kanama Gösteren İnteraabdominal GİST

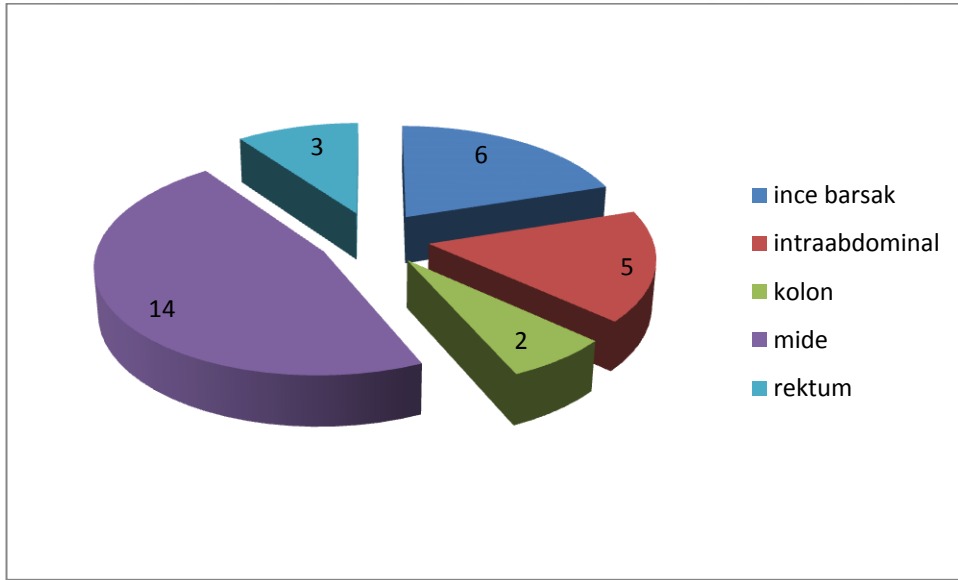


Midede görülen tümörlerin %41,2'sinde, ince barsaktakilerin % 35,3'ünde kolon, rektum ve intraabdominal yerleşimli tümörlerin %50'sinde ülser görülmüş olup, midedeki tümörlerin; %58,8'inde, ince barsaktakilerin; %64,7'sinde, kolon, rektum ve intraabdominal yerleşimli tümörlerin; %50'sinde ülser görülmemiştir (TabloXI ve Grafik IX).

Tablo XI: Lokalizasyon ile Ülserasyon İlişkisi

| LOKALİZASYON | ÜLSERASYON | | |
|---------------------|------------|-----------|-----------|
| | var | yok | Toplam |
| İnce barsak | 6 | 11 | 17 |
| İntraabdominal | 5 | 5 | 10 |
| Kolon | 2 | 2 | 4 |
| Mide | 14 | 20 | 34 |
| Rektum | 3 | 3 | 6 |
| Genel Toplam | 30 | 41 | 71 |

Grafik IX : Ülserasyon Gösteren Vakaların Yerleşim Yerlerine Göre Oranları



Ülser görülen vakaların 1'i (%3,3) çok düşük risk, 4'ü (%13,3) düşük risk, 6'sı (%20) orta risk, 19'u (%63,3) yüksek risk grubundadır. Yetersiz data ve risk olmayan grupta ülser görülmemiştir. Düşük ve çok düşük risk gruplarını tek bir

grup olarak kabul ettiğimizde ülser ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,026) (Tablo XIV).

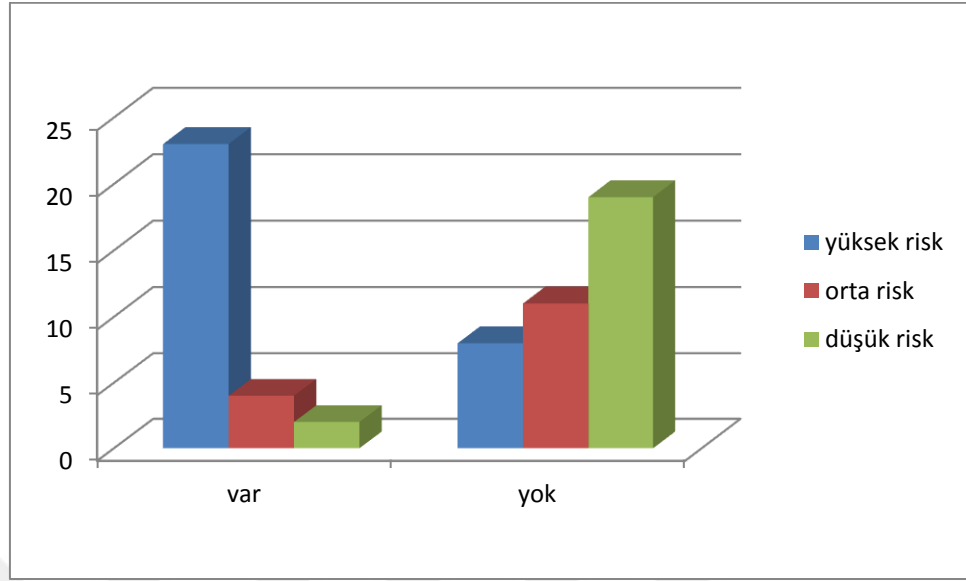
4.7 Nekroz

71 vakanın 29'unda (%41) nekroz izlenmiş olup 42 vakada (%59) ise nekroz görülmemiştir. Nekroz içeren vakaların 1'i (%3,5) çok düşük risk ,1'i (%3,5) düşük risk, 4'ü (%13,7) orta risk ve 23'ü (%79,3) yüksek risk grubundadır (Tablo XII, Grafik X). Yetersiz data ve risk olmayan grupta nekroz görülmemiştir. Düşük ve çok düşük risk gruplarını tek bir grup olarak kabul ettiğimizde nekroz ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,026) (Tablo XIV).

Tablo XII: Nekroz ile Risk Gruplarının İlişkisi

| NEKROZ | RİSK GRUPLARI | | | |
|--------|-------------------------|-----------|-------------|--------|
| | Çok düşük Düşük risk | Orta Risk | Yüksek Risk | Toplam |
| Var | 2 | 4 | 23 | 29 |
| Yok | 19 | 11 | 8 | 38 |
| Toplam | 21 | 15 | 31 | 67 |

Grafik X : Nekroz ile Risk Gruplarının Karşılaştırılması



4.8 Mitoz

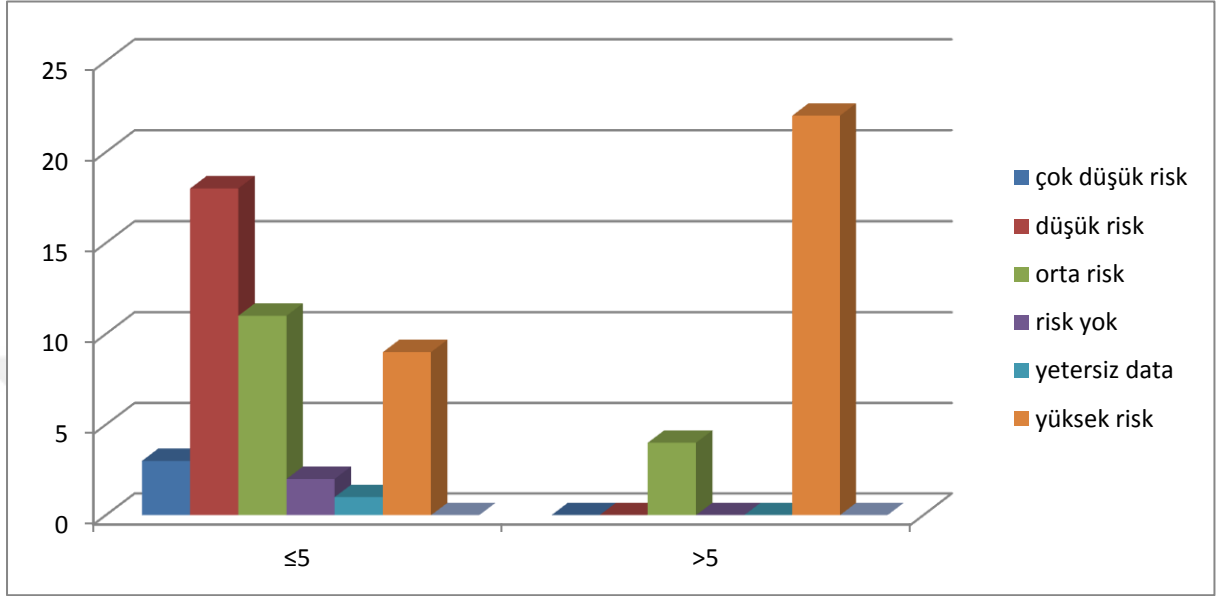
Vakalar 50 BBA sayılan mitoz sayıları 5 ve 5'ten az ile 5'ten fazla olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 45 (%63,4) vakada mitoz sayısı 5 ve 5'ten az, 26 (%36,6) vakada ise 5'ten fazladır. Mitoz sayısı 5 ve 5'ten az olan vakaların 3'ü (%6,8) çok düşük risk, 18'i (%40,9) düşük risk, 11'i (%25) orta risk, 9'u (%20,5) yüksek risk, 1'i (%2,3) yetersiz data ve 2'si (%4,5) risk olmayan grupta yer almıştır. Mitoz sayısı 5'ten fazla olan vakaların 4'ü (%15,4) orta risk, 22'si (%84,6) yüksek risk grubuna girmiştir (Tablo XIII ve Grafik XI). Düşük ve çok düşük risk gruplarını tek bir grup olarak kabul ettiğimizde mitoz sayısı ve risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,00).

Tablo XIII: Mitoz Sayısı ile Risk Grubu Karşılaştırılması

| Mitoz Sayısı (50BBA) | RİSK GRUBU | | | | | | Toplam |
|----------------------|----------------|------------|-----------|----------|---------------|-------------|-----------|
| | Çok düşük risk | Düşük risk | Orta risk | Risk yok | Yetersiz data | Yüksek risk | |
| ≤5 | 3 | 18 | 11 | 2 | 1 | 9 | 44 |
| >5 | - | - | 4 | - | - | 22 | 26 |
| Toplam | 3 | 18 | 15 | 2 | 1 | 31 | 70 |

Grafik XI: Mitoz Sayısı ile Risk Gruplarının Karşılaştırılması

$\leq 5/50$ BBA mitoz sayılan 36 vaka (%80) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif



boyanma, 3 vaka (%6,7) %10-50 arası boyanma, 1 vaka (%2,2) ise <10 boyanma göstermiştir. ≤ 5 mitoz sayılan 3 vaka (%6,7) CD117 ile negatif boyanma gösterirken 2 vakaya (%4,4) ise CD117 uygulanmamıştır.

$> 5/50$ BBA mitoz sayılan 23 vaka (%88,5) CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 2 vaka (%7,7) %10-50 arası boyanma, 1 vaka (%3,8) ise <10 boyanma göstermiştir.

$\leq 5/50$ BBA mitoz sayılan 29 vaka (%64,4) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 6 vaka (%13,3) %10-50 arası boyanma, 2 vaka (%4,4) ise <10 boyanma göstermiştir. ≤ 5 mitoz sayılan 8 vaka (%17,8) CD34 ile negatif boyanma göstermiştir.

$> 5/50$ BBA mitoz sayılan 18 vaka (%69,2) CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma, 3 vaka (%11,5) %10-50 arası boyanma, 1 vaka (%3,8) ise <10 boyanma göstermiştir. > 5 mitoz sayılan 3 vaka (%11,5) CD34 ile negatif boyanma gösterirken 1 vakaya (%3,8) ise CD34 uygulanmamıştır.

$\leq 5/50$ BBA mitoz içeren 45 vakanın 27'sinde (%60) Ki-67 indeksi ≤ 10 'dır. 18 vakaya ise Ki-67 immünohistokimyasal çalışma uygulanmamıştır.

>5/50BBA mitoz içeren 26 vakanın 12'sinde (%46,2) Ki-67 indeksi \leq %10, 8 vakanın (%30,8) Ki-67 indeksi >%10'dır. 6 vakaya ise Ki-67 immünohistokimyasal çalışma uygulanmamıştır.

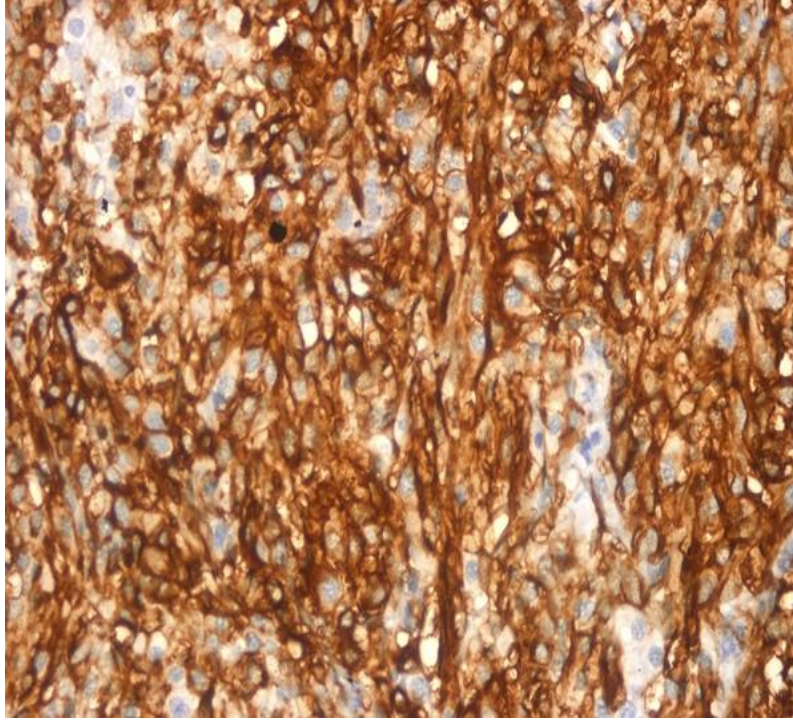
4.9 İmmünohistokimyasal Bulgular

İmmünohistokimyasal işaretleyicilerden CD117, CD34, desmin, SMA, S-100 ve Ki-67 değerlendirilmiştir.

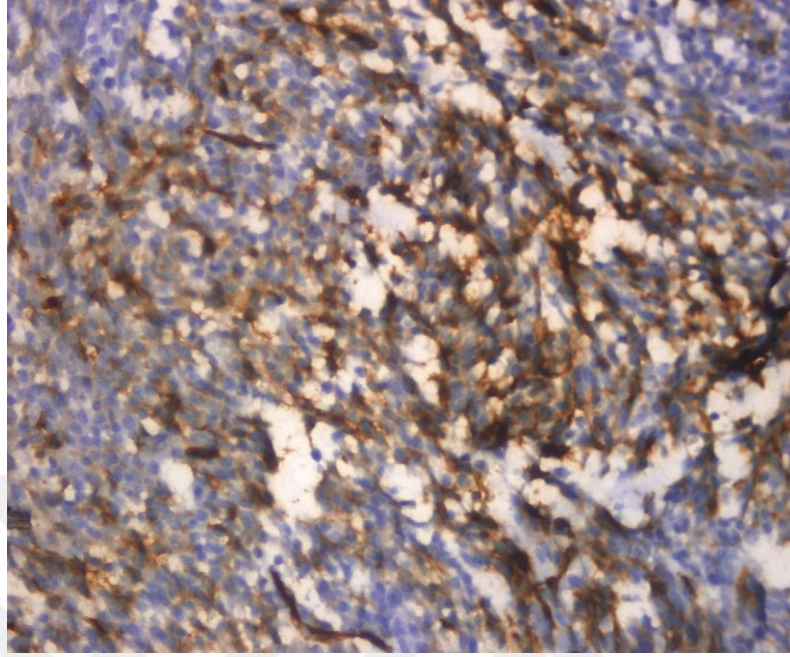
4.9.1 CD117

CD117 için mast hücreleri ve interstisyel Cajal hücreleri internal pozitif kontrol olarak kabul edilmiştir. Sitoplazmik ve membranöz boyanma dikkate alınmıştır. Boyanma negatif-pozitif olarak değerlendirilmiştir. Pozitif olanlar ise boyanma yaygınlığı <%10, %10-50, >%50 olmak üzere üç grupta toplanmıştır (Resim V-VI).

Resim V : Neoplastik Hücrelerde % 50'den fazla CD117 Ekspresyonu (CD117; x 400)



Resim VI: Neoplastik Hücrelerde %10 - %50 CD117 Ekspresyonu (CD117; x 400)



İğsi hücreli 2 vakaya (%2,8) ise c-kit yapılmamıştır. CD117 uygulanan 69 vakanın 66 tanesi (%96) CD117 ile pozitif boyanmış olup bu vakaların 59 tanesinde (%83,1) CD117 ile >%50 boyanma, 5 tanesinde (%7) %10-50 arasında boyanma, 2 tanesinde (%2,8) ise <%10 boyanma saptanmıştır. 3 vakada (%4,2) CD117 negatif sonuç vermiştir. İğsi hücreli 2 vakaya (%2,8) ise CD117 yapılmamıştır. %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 13 vaka (%22,4) düşük risk, 14 vaka (%24,1) orta risk, 25 vaka (%43,1) yüksek risk, 3 vaka (%5,2) çok düşük risk, 1 vaka (%1,7) yetersiz data, 2 vaka (%3,4) ise risk olmayan gruba girmiştir. %10-50 arası boyanma gösteren 1 vaka (%20) düşük risk, 1 vaka (%20) orta risk, 3 vaka (%60) yüksek risk grubuna girmiştir. <%10 boyanma gösteren 2 vaka (%100) yüksek risk grubunda yer almıştır. Negatif boyanan 3 vaka düşük risk grubundadır.

CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 35 vaka (%59,3) iğsi hücreli tip, 6 vaka (%10,2) epitelooid hücreli tip, 18 vaka (%30,5) mikst hücreli morfolojiye sahiptir. %10-50 arası boyanma gösteren 2 vaka (%40) iğsi hücreli tip, 1 vaka (%20) epitelooid hücreli tip, 2 vaka (%40) mikst hücreli tiptir. <%10

boyanma gösteren gösteren 1 vaka (%50) iğsi hücreli tip, 1 vaka (%50) mikst hücreli tiptir. CD117 ile negatif sonuç veren 3 vaka (%100) da iğsi hücreli tiptir.

CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 11 vaka (%18,6) belirgin sitolojik atipi, 42 vaka (%71,2) hafif derecede sitolojik atipi, 5 vaka (%8,5) orta derecede sitolojik atipi göstermiştir. CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 1 vaka (%1,7) ise sitolojik atipi içermemektedir. %10-50 arası boyanma gösteren 4 vaka (%80) hafif derecede sitolojik atipi gösterirken, 1 vaka (%20) ise sitolojik atipi içermemektedir. <%10 boyanma gösteren gösteren 1 vaka (%50) hafif derecede sitolojik atipi, 1 vaka (%50) ise orta derecede sitolojik atipi göstermektedir. CD117 ile negatif sonuç veren 3 vaka (%100) hafif derecede sitolojik atipi içermektedir. CD117 uygulanmayan 2 vakadan biri (%50) belirgin sitolojik atipi içerirken diğeri (%50) ise sitolojik atipi göstermemektedir.

CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 36 vaka (%61) $\leq 5/50$ BBA mitoz, 23 vaka (%39) ise $>5/50$ BBA mitoz içermektedir. %10-50 arası boyanma gösteren 3 vakada (%60) $\leq 5/50$ BBA mitoz, 2 vakada (%40) ise $>5/50$ BBA mitoz izlenmiştir. <%10 boyanma gösteren gösteren 2 vakadan birinde (%50) $\leq 5/50$ BBA mitoz, diğeri (%50) ise $>5/50$ BBA mitoz sayılmıştır. CD117 ile negatif sonuç veren 3 vakada (%100) $\leq 5/50$ BBA mitoz izlenmiştir. CD117 uygulanmayan 2 vakanın ikisinde (%100) de $\leq 5/50$ BBA mitoz izlenmiştir.

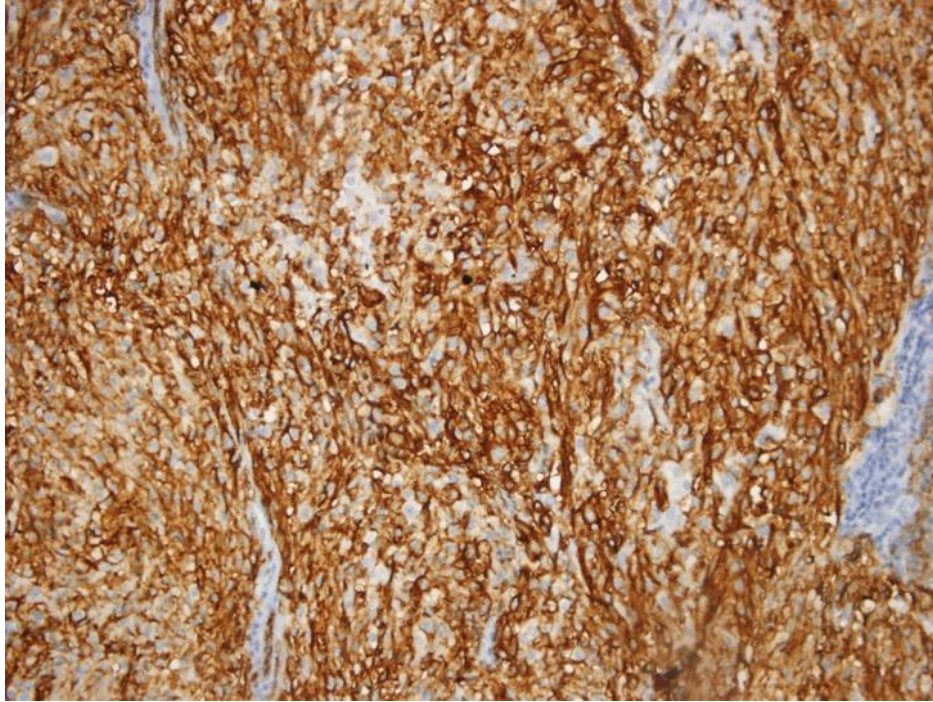
CD117 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanan 14 vakada (%23,7) metastaz saptanırken, 45 vakada (%76,3) metastaz izlenmemiştir. %10-50 arası boyanan 2 vakada (%40) metastaz saptanmış olup 3 vakada (%60) metastaz izlenmemiştir. CD117 ile %10'dan az boyanan 1 vakada (%50) metastaz izlenirken diğeri 1 vakada (%50) ise metastaz saptanmamıştır. CD117 ile negatif boyanan 1 vakada (%33,3) metastaz mevcut iken 2 vakada (%66,7) metastaz izlenmemiştir.

4.9.2 CD34

CD34 için internal pozitif kontrol olarak damar endotelleri dikkate alınmıştır. Sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. Boyanma negatif-pozitif olarak

değerlendirilmiştir. Pozitif olanlar ise boyanma yaygınlığı <%10, %10-50, >%50 olmak üzere üç grupta toplanmıştır (Resim VII). 71 vakanın 59'u (%83) CD34 ile pozitif boyanmış olup bu gruptaki 47 vakada (%66,2) CD34 ile >%50 boyanma, 9 vakada (%12,7) %10-50 boyanma, 3 vakada (%4,2) <%10 boyanma izlenmiştir. 11 vakada (%15,5) ise CD34 ile boyanma saptanmamıştır. 1 vakaya (%1,4) ise CD34 uygulanmamıştır. %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 11 vaka (%23,9) düşük risk, 10 vaka (%21,7) orta risk, 19 vaka (%41,3) yüksek risk, 3 vaka (%6,5) çok düşük risk, 1 vaka (%2,2) yetersiz data, 2 vaka (%4,3) ise risk olmayan gruba girmiştir. %10-50 arası boyanma gösteren 2 vaka (%22,2) düşük risk, 2 vaka (%22,2) orta risk, 5 vaka (%55,6) yüksek risk grubuna girmiştir. <%10 boyanma gösteren 2 vaka (%66,7) düşük risk, 1 vaka (%33,3) ise yüksek risk grubunda yer almıştır. Negatif boyanan 3 vaka (%27,3) düşük risk, 3 vaka (%27,3) orta risk, 5 vaka (%45,5) ise yüksek risk grubundadır.

Resim VII: : Neoplastik Hücrelerde % 50'den fazla CD34 Ekspresyonu (CD34;x200)



CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 31 vaka (%66) iğsi hücreli tip, 5 vaka (%10,6) epiteloid hücreli tip, 11 vaka (%23,4) mikst hücreli morfolojiye sahiptir. %10-50 arası boyanma gösteren 5 vaka (%55,6) iğsi hücreli

tip, 4 vaka (%44,4) mikst hücreli tiptir. <%10 boyanma gösteren gösteren 3 vaka (%100) iğsi hücreli tiptir. CD34 ile negatif sonuç veren 4 vaka (%36,4) iğsi hücreli, 1 vaka (%9,1) epiteloid hücreli, 6 vaka (%54,5) mikst hücreli tiptir.

CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 7 vaka (%14,9) belirgin sitolojik atipi, 34 vaka (%72,3) hafif derecede sitolojik atipi, 4 vaka (%8,5) orta derecede sitolojik atipi içermektedir. CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 2 vaka (%4,3) ise sitolojik atipi içermemektedir. %10-50 arası boyanma gösteren 2 vaka (%22,2) belirgin sitolojik atipi, 5 vaka (%55,6) hafif derecede sitolojik atipi, 1 vaka (%11,1) orta derecede sitolojik atipi gösterirken 1 vaka (%11,1) ise sitolojik atipi içermemektedir. <%10 boyanma gösteren gösteren 3 vaka (%100) hafif derecede sitolojik atipi göstermektedir. CD34 ile negatif sonuç veren 11 vakadan 3'ü (%27,3) belirgin sitolojik atipi içerirken 8'i (%72,7) hafif derecede sitolojik atipi içermektedir. CD34 uygulanmayan 1 vaka (%100) ise sitolojik atipi göstermemektedir.

CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 29 vaka (%61,7) $\leq 5/50$ BBA mitoz, 18 vaka (%38,3) ise $>5/50$ BBA mitoz içermektedir. %10-50 arası boyanma gösteren 6 vakada (%66,7) $\leq 5/50$ BBA mitoz, 3 vakada (%33,3) ise $>5/50$ BBA mitoz izlenmiştir. <%10 boyanma gösteren gösteren 3 vakadan ikisinde (%66,7) $\leq 5/50$ BBA mitoz, birinde (%33,3) ise $>5/50$ BBA mitoz sayılmıştır. CD34 ile negatif sonuç veren 8 vakada (%72,7) $\leq 5/50$ BBA mitoz, 3 vakada (%27,3) ise $>5/50$ BBA mitoz izlenmiştir. CD34 uygulanmayan 1 vakada (%100) de $>5/50$ BBA mitoz izlenmiştir.

CD34 ile %50'nin üzerinde pozitif boyanan 9 vakada (%19,1) metastaz saptanırken, 38 vakada (%80,9) metastaz izlenmemiştir. %10-50 arası boyanan 4 vakada (%44,4) metastaz saptanmış olup 5 vakada (%55,6) metastaz izlenmemiştir. %10'dan az boyanan 3 vakada (%100) ise metastaz saptanmamıştır. CD34 ile negatif boyanan 5 vakada (%45,5) metastaz mevcut iken 6 vakada (%54,5) metastaz izlenmemiştir.

4.9.3 Desmin ve SMA

Desmin ve SMA için internal pozitif kontrol olarak kas dokusu dikkate alınmıştır. Boyanma negatif-pozitif olarak değerlendirilmiştir. Pozitif olanlar ise boyanma yaygınlığı <%10, %10-50, >%50 olmak üzere üç grupta toplanmıştır.

Desmin

Desmin ile pozitif boyanan 6 vaka (%8,4) mevcut olup desmin ile 1 vakada (%1,4) >%50 pozitif boyanma, 2 vakada (%2,8) %10-50 arası pozitif boyanma, 3 vakada (%4,2) ise <%10 pozitif boyanma izlenmiştir. 56 vakada (%78,9) desmin ile boyanma saptanmamış olup 9 vakaya (%12,7) desmin uygulanmamıştır. %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 1 vaka (%100) yüksek risk grubuna girmiştir. %10-50 arası boyanma gösteren 2 vaka (%100) orta risk grubunda yer almıştır. <%10 boyanma gösteren 2 vaka (%100) yüksek risk grubunda yer almıştır. Negatif boyanan 3 vaka (%5,4) çok düşük risk, 15 vaka (%26,8) düşük risk, 11 vaka (%19,6) orta risk, 24 vaka (%42,9) ise yüksek risk, , 1 vaka (%1,8) yetersiz data ve 2 vaka (%3,6) risk olmayan grupta yer almıştır.

SMA

SMA pozitif boyanan 14 vaka (%19,7) mevcuttur. SMA ile pozitif boyanan 3 vakada (%4,2) >%50 pozitif boyanma, 6 vakada (%8,5) %10-50 arası pozitif boyanma, 5 vakada (%7) ise <%10 pozitif boyanma izlenmiştir. 20 vakada (%28,2) SMA ile boyanma saptanmamış olup 37 vakaya (%52,1) SMA uygulanmamıştır. %50'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 1 vaka (%16,7) çok düşük risk, 1 vaka (%33,3) orta risk, 2 vaka (%66,7) yüksek risk grubuna girmiştir. %10-50 arası boyanma gösteren 2 vaka (%33,3) düşük risk, 2 vaka (%33,3) orta risk, 1 vaka (%16,7) yüksek risk, grubunda yer almıştır. <%10 boyanma gösteren 1 vaka (%25) orta risk, 3 vaka (%75) yüksek risk grubunda yer almıştır. Negatif boyanan 1 vaka (%5) çok düşük risk, 3 vaka (%15) düşük risk, 6 vaka (%30) orta risk, 8 vaka (%40) ise yüksek risk ve 2 vaka (%10) risk olmayan grupta yer almıştır.

4.9.4 S-100

S-100 için sinir pleksusları internal kontrol olarak kullanılmıştır. Çekirdek ve sitoplazma boyanması dikkate alınmıştır. Boyanma negatif-pozitif olarak değerlendirilmiştir. Pozitif olanlar ise boyanma yaygınlığı $<10\%$, $10-50\%$, $>50\%$ olmak üzere üç grupta toplanmıştır. 2 vakada ($2,8\%$) $>50\%$ pozitif boyanma, 2 vakada ($2,8\%$) $10-50\%$ arası pozitif boyanma, 2 vakada ($2,8\%$) ise $<10\%$ pozitif boyanma izlenmiştir. 55 vakada ($77,5\%$) S-100 ile boyanma saptanmamış olup 10 vakaya ($14,1\%$) S-100 uygulanmamıştır. 50% 'nin üzerinde pozitif boyanma gösteren 2 vaka (100%) çok düşük risk grubunda yer almıştır. $10-50\%$ arası boyanma gösteren 1 vaka (50%) düşük risk, 1 vaka (50%) yüksek risk grubunda yer almıştır. $<10\%$ boyanma gösteren 1 vaka (100%) yüksek risk grubundadır. Negatif boyanan 1 vaka ($1,8\%$) çok düşük risk, 13 vaka ($23,6\%$) düşük risk, 11 vaka (20%) orta risk, 27 vaka ($49,1\%$) ise yüksek risk, 1 vaka ($1,8\%$) yetersiz data ve 2 vaka ($3,6\%$) risk olmayan grupta yer almıştır.

4.9.5 Ki-67

Ki-67 için internal pozitif kontrol mukozal lenfoid doku dikkate alınmıştır. Çekirdek boyanması pozitif olarak kabul edilmiştir. Her bir olgu için en yaygın boyanan alan seçilip 1000 hücre sayılıp pozitif boyanan hücrelerin oranı hesap edilmiştir. Olgular değerlendirilirken Ki-67 indeksi $\leq 10\%$, $>10\%$ olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 39 vakada ($54,9\%$) Ki-67 indeksi $\leq 10\%$ saptanmıştır. 8 vakada ($11,3\%$) $>10\%$ hesaplanmıştır. 24 vakaya ($33,8\%$) ise Ki-67 immünohistokimyasal boyama yapılmamıştır.

Ki-67 indeksi $\leq 10\%$ olan 22 vaka ($56,4\%$) iğsi hücreli, 5 vaka ($12,8\%$) epitelooid hücreli, 12 vaka ($30,8\%$) ise mikst hücrelidir. Ki-67 indeksi $>10\%$ olan 4 vaka (50%) iğsi hücreli, 1 vaka ($12,5\%$) epitelooid hücreli, 3 vaka ($30,8\%$) ise mikst hücrelidir. Ki-67 indeksi bakılmamış 17 vaka ($70,8\%$) iğsi hücreli, 1 vaka ($4,2\%$) epitelooid hücreli, 6 vaka (25%) ise mikst hücrelidir.

Ki-67 indeksi $\leq 10\%$ olan 4 vaka ($10,3\%$) belirgin sitolojik atipi, 33 vaka ($84,6\%$) hafif sitolojik atipi, 2 vaka ($5,1\%$) orta dereceli sitolojik atipi içermektedir. Ki-67 indeksi $>10\%$ olan 3 vakada ($37,5\%$) belirgin sitolojik atipi,

2 vakada (%25) hafif sitolojik atipi, 3 vakada (%37,5) ise orta derecede sitolojik atipi izlenmiştir. Sitolojik atipi içermeyen 3 vakaya (%100) ise Ki-67 immünohistokimyasal çalışması uygulanmamıştır.

Ki-67 indeksi \leq %10 olan 27 vakada (%69,2) \leq 5 mitoz, 12 vakada (%30,8) $>$ 5 mitoz sayılmıştır. Ki-67 indeksi $>$ %10 olan 8 vakanın tamamında (%100) $>$ 5 mitoz sayılmıştır. Ki-67 indeksi ile mitoz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir (p=0,00).

Ki-67 indeksi \leq %10 olan 7 vakada (%17,9) metastaz saptanmıştır. Ki-67 indeksi $>$ %10 olan 4 vakada (%50) metastaz izlenmiştir. Ki-67 indeksi ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir (p=0,118).

Metastaz saptanan 19 olgudan 7'sinde (%36,8) Ki-67 indeksi \leq %10, 4'ünde (%21,1) Ki-67 indeksi $>$ %10'dır. 8 olguya (%42,1) ise Ki-67 immünohistokimyasal çalışma uygulanmamıştır.

4.10 Risk Grupları

Çalışmamıza dahil edilen hastalar risk yok, çok düşük risk, düşük risk, orta risk, yüksek risk, yetersiz data olmak üzere risk gruplarına göre 6'ya ayrılmıştır. 1 vaka (%1,4) 'yetersiz data' olan gruba girmektedir. 2 vaka (%2,8) 'risk yok' grubuna girmektedir. 3 vaka (%4,2) 'çok düşük risk' grubunda, 18 vaka (%25,4) 'düşük risk' grubunda, 15 vaka (%21,1) 'orta risk' grubunda, 31 vaka (%43,7) ise 'yüksek risk' grubunda yer almıştır. 1 tane kadın vakanın tümör çapı bilinmediği için risk grubu belirlenememiştir.

Düşük risk grubundaki 8 vaka (%44,4) erkek, 10 vaka (%55,6) ise kadındır. Orta risk grubunda yer alan 6 vaka (%40) erkek, 9 vaka (%60) kadındır. Yüksek risk grubundaki 14 vaka (%45,2) erkek, 17 vaka (%54,8) kadındır. Çok düşük risk grubundaki 3 vakadan 2'si (%66,7) erkek, 1'i (%33,3) kadındır. Risk olmayan gruba giren 2 vaka (%100) ve yetersiz data grubuna giren 1 vaka (%100) kadındır.

Düşük risk grubundaki 9 vaka (%50) mide, 6 vaka (%33,3) ince barsak, 1 vaka (%5,6) kolon, 1 vaka (%5,6) rektum, 1 vaka (%5,6) intraabdominal

yerleşimlidir. Orta risk grubundaki 11 vaka (%73,3) mide, 4 vaka (%26,7) ince barsakta görülmüştür. Yüksek risk grubundaki 10 vaka (%32,3) mide, 6 vaka (%19,4) ince barsak, 3 vaka (%9,7) kolon, 4 vaka (%12,9) rektum, 8 vaka (%25,8) intraabdominal yerleşimlidir. Çok düşük risk grubundaki 2 vaka (%66,7) mide, 1 vaka (%33,3) ince barsak yerleşimlidir. Yetersiz data grubu olan 1 vaka (%100) rektumda, risk olmayan gruptaki 2 vaka (%100) ise midede yer almıştır.

Düşük risk grubundaki 3 vakada (%16,7) tümör çapı ≤ 2 cm, 11 vakada (%61,1) tümör çapı $>2 \leq 5$ cm, 3 vaka (%16,7) tümör çapı $>5 \leq 10$ cm, 1 vakada (%5,6) ise tümör çapı >10 cm'dir. Orta risk grubundaki 4 vakada (%26,7) tümör çapı $>2 \leq 5$ cm, 9 vaka (%60) tümör çapı $>5 \leq 10$ cm, 2 vakada (%13,3) ise tümör çapı >10 cm'dir. Yüksek risk grubundaki 6 vaka (%19,4) tümör çapı $>2 \leq 5$ cm, 10 vaka (%32,3) tümör çapı $>5 \leq 10$ cm, 15 vakada (%48,4) ise tümör çapı >10 cm'dir. Çok düşük risk grubundaki 1 vakada (%33,3) tümör çapı ≤ 2 cm, 2 vakada (%66,7) tümör çapı $>2 \leq 5$ cm'dir. Yetersiz data grubu olan 1 vakada (%100) ise tümör çapı $>5 \leq 10$ cm'dir.

Düşük risk grubundaki 14 vaka (%77,8) iğsi hücreli, 4 vaka (%22,2) mikst hücrelidir. Orta risk grubundaki 7 vaka (%46,7) iğsi hücreli, 4 vaka (%26,7) epitelooid hücreli ve 4 vaka (%26,7) mikst hücrelidir. Yüksek risk grubundaki 17 vaka (%54,8) iğsi hücreli, 2 vaka (%6,5) epitelooid hücreli ve 12 vaka (%38,7) mikst hücrelidir. Çok düşük risk grubundaki 2 vaka (%66,7) iğsi hücreli, 1 vaka (%33,3) epitelooid hücrelidir. Yetersiz data grubu olan 1 vaka (%100) iğsi hücreli, risk olmayan gruptaki 1 vaka (%50) iğsi hücreli ve 1 vaka (%50) ise mikst hücrelidir.

Düşük risk grubundaki 1 vaka (%5,6) belirgin sitolojik atipi, 17 vaka (%94,4) hafif derecede sitolojik atipi göstermektedir. Orta risk grubundaki 1 vaka (%6,7) belirgin sitolojik atipi, 12 vaka (%80) hafif derecede sitolojik atipi, 1 vaka (%6,7) orta derecede sitolojik atipi içermekte olup 1 vakada (%6,7) ise sitolojik atipi izlenmemiştir. Yüksek risk grubundaki 9 vaka (%29) belirgin sitolojik atipi, 15 vaka (%48,4) hafif derecede sitolojik atipi, 5 vaka (%16,1) orta derecede sitolojik atipi içermekte olup 2 vakada (%6,5) ise sitolojik atipi izlenmemiştir. Çok düşük risk grubundaki 3 vakanın tamamı (%100) ve yetersiz data grubundaki 1 vaka

(%100) hafif derecede sitolojik atipi içermektedir. Risk olmayan gruptaki 2 vaka (%100) ise hafif derecede sitolojik atipi göstermektedir.

Düşük risk grubunda olan vakaların 4'ünde (%22,2), orta risk grubunda olanların 6'sında (%40), yüksek risk grubunda olanların 19'unda (%61,3), çok düşük risk grubunda olanların 1'inde (%33,3) ülser mevcuttur. Düşük risk grubunda olan vakaların 14'ünde (%77,8), orta risk grubunda olanların 9'unda (%60), yüksek risk grubunda olanların 12'sinde (%38,7), çok düşük risk grubunda olanların 2'sinde (%66,7), yetersiz data grubundaki 1 vakada (%100) ve risk olmayan gruptaki 2 vakanın tamamında (%100) ülser görülmemiştir. Risk grupları ve ülser arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,026).

Düşük risk grubunda olan vakaların 1'inde (%6), orta risk grubunda olanların 4'ünde (%26,7), yüksek risk grubunda olanların 23'ünde (%74), çok düşük risk grubunda olanların 1'inde (%33,3) nekroz mevcuttur. Düşük risk grubunda olan vakaların 17'sinde (%94), orta risk grubunda olanların 11'inde (%73,3), yüksek risk grubunda olanların 8'inde (%26,8), çok düşük risk grubunda olanların 2'sinde (%66,7), yetersiz data grubundaki 1 vakada (%100) ve risk olmayan gruptaki 2 vakanın tamamında (%100) nekroz görülmemiştir. Risk grupları ve nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,026).

Düşük risk grubundaki 13 vaka (%72,2) CD117 ile >%50 pozitif boyanma, 1 vaka (%5,6) %10-%50 pozitif boyanma göstermiş olup 3 vaka (%16,7) ise negatif boyanmıştır. Düşük risk grubundaki 1 vakaya (%5,6) ise CD117 uygulanmamıştır. Orta risk grubundaki 14 vaka (%93,3) CD117 ile >%50 pozitif boyanma, 1 vaka (%6,7) %10-%50 pozitif boyanma göstermiştir. Yüksek risk grubundaki 25 vaka (%80,6) CD117 ile >%50 pozitif boyanma, 3 vaka (%9,7) %10-%50 pozitif boyanma, 2 vaka (%6,5) ≤%10 boyanma göstermiş olup 1 vakaya (%3,2) ise CD117 uygulanmamıştır. Çok düşük risk grubundaki 3 vakanın tamamı (%100), yetersiz data grubundaki 1 vaka (%100) ve risk içermeyen gruptaki 2 vaka (%100) CD117 ile >%50 pozitif boyanma göstermiştir.

Düşük risk grubundaki 11 vaka (%61,1) CD34 ile >%50 pozitif boyanma, 2 vaka (%11,1) %10-%50 pozitif boyanma, 2 vaka (%11,1) ≤%10 boyanma göstermiş olup 3 vaka (%16,7) ise negatif boyanmıştır. Orta risk grubundaki 10 vaka (%66,7) CD34 ile >%50 pozitif boyanma, 2 vaka (%13,3) %10-%50 pozitif boyanma göstermiştir. 3 vakada (%20) ise CD34 ile negatif boyanma saptanmıştır. Yüksek risk grubundaki 19 vaka (%61,3) CD34 ile >%50 pozitif boyanma, 5 vaka (%16,1) %10-%50 pozitif boyanma, 1 vaka (%3,2) ≤%10 pozitif boyanma, 5 vaka (%16,1) negatif boyanma göstermiş olup 1 vakaya (%3,2) ise CD34 uygulanmamıştır. Çok düşük risk grubundaki 3 vakanın tamamı (%100), yetersiz data grubundaki 1 vaka (%100) ve risk içermeyen gruptaki 2 vaka (%100) CD34 ile >%50 pozitif boyanma göstermiştir.

Düşük risk grubundaki 15 vaka (%83,3) desmin ile negatif boyanmıştır. 3 vakaya (%16,7) ise desmin uygulanmamıştır. Orta risk grubundaki 2 vaka (%13,3) desmin ile %10-%50 pozitif boyanma, 11 vaka (%73,3) ise negatif boyanma göstermiş olup 2 vakaya (%13,3) ise desmin uygulanmamıştır. Yüksek risk grubundaki 1 vaka (%3,2) desmin ile >%50 pozitif boyanma, 2 vaka (%13,3) ≤%10 pozitif boyanma, 24 vaka (%77,4) negatif boyanma göstermiş olup 4 vakaya (%12,9) ise desmin uygulanmamıştır. Çok düşük risk grubundaki 3 vakanın tamamı (%100), yetersiz data grubundaki 1 vaka (%100) ve risk içermeyen gruptaki 2 vaka (%100) desmin ile negatif boyanma göstermiştir.

Düşük risk grubundaki 2 vaka (%11,1) SMA ile %10-%50 pozitif boyanma, 3 vaka (%16,7) negatif boyanmıştır. 13 vakaya (%72,2) ise SMA uygulanmamıştır. Orta risk grubundaki 1 vaka (%6,7) >%50 pozitif boyanma, 2 vaka (%13,3) %10-%50 pozitif boyanma, 1 vaka (%6,7) ≤%10 pozitif boyanma, 6 vaka (%40) ise negatif boyanma göstermiştir. 5 vakaya (%33,3) ise SMA uygulanmamıştır. Yüksek risk grubundaki 2 vaka (%6,5) SMA ile >%50 pozitif boyanma, 1 vaka (%3,2) %10-%50 pozitif boyanma, 3 vaka (%9,7) ≤%10 pozitif boyanma, 8 vaka (%25,8) negatif boyanma göstermiş olup 17 vakaya (%54,8) ise SMA uygulanmamıştır. Çok düşük risk grubundaki 1 vaka (%33,3) SMA ile %10-%50 pozitif boyanma, 1 (%33,3) negatif boyanma göstermiştir. 1 vakaya ise (%33,3) SMA uygulanmamıştır. Risk içermeyen gruptaki 2 vaka (%100) SMA ile negatif

boyanma gösterirken yetersiz data grubundaki 1 vakaya ise (%100) SMA uygulanmamıştır.

Düşük risk grubundaki 1 vaka (%5,6) S-100 ile %10-%50 pozitif boyanma, 13 vaka (%72,2) negatif boyanmıştır. 4 vakaya (%22,2) ise S-100 uygulanmamıştır. Orta risk grubundaki 11 vaka (%73,3) negatif boyanma göstermiş olup 4 vakaya (%26,7) ise S-100 uygulanmamıştır. Yüksek risk grubundaki 1 vaka (%3,2) S-100 ile %10-%50 pozitif boyanma, 1 vaka (%3,2) \leq %10 pozitif boyanma, 27 vaka (%87,1) negatif boyanma göstermiş olup 2 vakaya (%6,5) ise S-100 uygulanmamıştır. Çok düşük risk grubundaki 2 vaka (%66,7) S-100 ile $>$ %50 pozitif boyanma, 1 vaka (%33,3) ise negatif boyanma göstermiştir. Risk içermeyen gruptaki 2 vaka (%100) ve yetersiz data grubundaki 1 vaka (%100) ise S-100 ile negatif boyanma göstermiştir.

Düşük risk grubundaki 7 vakada (%38,9) Ki-67 indeksi \leq %10'dır. 11 vakaya (%61,1) ise Ki-67 uygulanmamıştır. Orta risk grubundaki 10 vakada (%66,7) Ki-67 indeksi \leq %10 ve 1 vakada (%6,7) Ki-67 indeksi $>$ %10'dır. 4 vakaya (%26,7) ise Ki-67 uygulanmamıştır. Yüksek risk grubundaki 17 vakada (%54,8) Ki-67 indeksi \leq %10 ve 7 vakada (%22,6) Ki-67 indeksi $>$ %10'dır. 7 vakaya (%22,6) ise Ki-67 uygulanmamıştır. Çok düşük risk grubundaki 2 vakada (%66,7) Ki-67 indeksi \leq %10 olup 1 vakaya (%33,3) ise Ki-67 uygulanmamıştır. Yetersiz data grubunda olan 1 vakada (%100) ve risk olmayan gruptaki 2 vakada (%100) ise Ki-67 indeksi \leq %10'dır.

Çok düşük-düşük risk grubuna giren 21 vakada (%100) \leq 5/50BBA mitoz sayılmıştır. Orta risk grubunda olan 11 vakada (%73,3) \leq 5/50BBA mitoz, 4 vakada (%26,7) ise $>$ 5/50BBA mitoz hesaplanmıştır. Yüksek risk grubundaki 9 vakada (%29) \leq 5/50BBA mitoz, 22 vakada (%71) ise $>$ 5/50BBA mitoz izlenmiştir.

Çok düşük-düşük risk grubundaki 21 vakadan 4'ünde (%19), orta risk grubundaki 15 vakadan 1'inde (%6,7), yüksek risk grubundaki 31 vakadan 14'ünde (%45,2) metastaz saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir ($p=0,013$).

4.11 Metastaz

19 olguda (%26,8) metastaz saptanmıştır. On dokuz vakanın 12'si (%63) karaciğer, 3'ü (%16) periton, 2'si (%10,5) karaciğer ve periton ve 2'si (%10,5) akciğer metastazı yapmıştır.

Metastaz yapan vakaların 4'ü (%21,1) çok düşük risk-düşük risk grubundadır. 1 vaka (%5,3) orta risk grubundadır. 14 vaka (%73,7) ise yüksek risk grubundadır. Metastaz ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,013) (Tablo XIV).

Tablo XIV: Ülser, Nekroz ve Metastaz ile Risk Grubu Karşılaştırılması

| | RİSK GRUPLARI | | | P Değeri |
|---------------------|--------------------------|-----------|-------------|----------|
| | Çok düşük- Düşük Risk | Orta Risk | Yüksek Risk | |
| Ülser (+) | 5 | 6 | 19 | P=0,026 |
| Nekroz (+) | 2 | 4 | 23 | P=0,026 |
| Metastaz (+) | 4 | 1 | 14 | P=0,013 |

5.TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörüdür (2). GİST'lerin gastrointestinal sistemdeki myenterik ganglion hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden (İCC) köken aldığı kabul edilmektedir (7,8). ICC barsak hareketlerini düzenleyen otonomik sinir sistemi ve düz kas hücreleri arasında koordinasyonu sağlayan pacemaker hücreleridir. Bu hücreler normalde CD117/c-kit eksprese ederler. Bu nedenle CD117 immünhisto kimyasal olarak GİST'ler için yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir.(9).

GİST'ler çocukluk çağı dahil herhangi bir yaş grubunda görülebilir fakat sıklıkla orta ve ileri yaşta saptanır. Olguların yaklaşık %75'i tanı aldığında 50 yaş üzerindedir (52). Literatürde yapılan bazı çalışmalarda GİST olguların yaş ortalaması 50 yaş altı olarak saptanmıştır (68-73). Cinsiyet açısından bazı çalışmalarda anlamlı bir fark izlenmemekle birlikte (70,73-77) diğer çalışmalarda ise az bir farkla erkek cinsiyet fazlalığı saptanmıştır (78-80). Alberto ve ark. yaptığı 43 olgunun katıldığı çalışmada yaş aralığı 18-86 olup ortalama yaş 62.7 olarak bulunmuştur. 43 vakanın 24'ü erkek, 19'u ise kadındır (81). De Matteo ve ark. yaptığı 127 olguluk çalışmada yaş aralığı 10-94 olup ortalama yaş 67 saptanmıştır. Vakaların 73'ü (%57) erkektir (82). Rabin ve ark. 93 GİST vakası ile yaptıkları çalışmada 40 olgu kadın, 53 olgu ise erkek cinsiyet dağılımı göstermektedir. Aynı çalışmada yaş aralığı 26-89 olup ortalama yaş 62'dir (83). Kang ve ark. yaptığı çalışmada 118 vakanın, 46'sı (39.0%) erkek, 72'si (61.0%) kadın olarak saptanmış ve yaş aralığı 32-83 olup ortalama yaş 57.7 olarak bulunmuştur (84). Çukurova Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006 yılında yapılan bir tez çalışmasında GİST tanısı alan 61 vakanın 29'u kadın, 32'si erkektir. Hastalar 12-79 yaş arasında olup ortalama yaş grubu 54,4'tür. Çalışmamızda ise 71 vakanın 30'u (%42,3) erkek, 41'i (%57,7) kadın hastadan oluşmaktadır. Vakalarımız 23-85 yaş aralığında olup ortalama yaş 62 olarak saptanmıştır. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından bulgularımız literatür ile uyumludur.

GİST'ler gastrointestinal sistemin herhangi bir lokalizasyonunda ortaya çıkabilir. En sık mide (%60), daha sonra sırasıyla jejunum ve ileum (%30), duodenum

(%5), kolon ve rektumda (<%5) saptanır. Özofagus ve apendikte çok nadirdir. Gastrointestinal sistem dışında retroperiton ve abdomende (örn; omentum veya mezenter) primer olarak ortaya çıkabilir (52). Kang ve ark. yaptığı çalışmada 78 vakada (%61,1) mide, 33 vakada (%28) ince barsak, 5 vakada (%4,2) periton, 2 vakada (%1,7) ise kalın barsakta lokalizasyon rapor edilmiştir (84). İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise 20 vakada (%48,8) mide, 13 vakada (%31,7) ince barsak, 7 vakada (%17) kolon, 1 vakada (%2,4) ise rektum yerleşimi saptanmıştır (85). Literatürdeki bazı çalışmalarda GİST daha çok midede (%39–%70) ve ince barsakta (%20–%35), daha az oranda da kolon, rektum (%5–%12) ve özofagusta (%2–%5) görülmüştür (7,86-90). Rabin ve ark. yaptığı çalışmada tümör lokalizasyonu 56 vakada (%60.2) mide, 29 vakada (%31.2) ince barsak, 4 vakada duodenum (%4.3), 2 vakada kolon (%2.1) ve 2 vakada (%2.1) muhtemel rektum orijinli pelvis olarak rapor edilmiştir (83). Neves ve ark. yaptığı çalışmada 16 vaka (%40) ince barsak, 13 vaka (%32.5) mide, 5 vaka (%12.50) retroperiton, 4 vaka (%10) kolon veya rektum ve 2 vaka (%5) ise mezenterde saptanmıştır (91). 434 GİST olgusunu kapsayan bir çalışmada 212 vaka (%49) mide, 148 vaka (%34) ince barsak, 10 vaka (%2) kolon, 23 vaka (%5) rektum, 7 vaka (%2) omentum, 1 vaka (%1) özofagus yerleşimli olup, 33 vakanın (%8) ise lokalizasyonu belirlenmemiştir (92). DeMatteo ve ark. 127 GİST vakası ile yaptığı çalışmada ise tümör lokalizasyonu 74 vakada (%58) mide, 35 vakada (%28) ince barsak, 13 vakada (%10) rektum, 3 vakada (%2.4) özofagus, 1 vakada (%0.8) kolon ve 1 vakada (%0.8) ise pelvis olarak saptanmıştır (82). Kim ve ark. 747 GİST olgusu ile yaptıkları çalışmada 470 vaka (%63) mide, 167 vaka (%23) jejunum ve ileum, 54 vaka (%7) duodenum, 40 vaka (%5) kolon ve rektum ve 16 vaka (%2) özofagusta lokalizedir (93). 1004 olgu ile yapılan AFIP serisinde GİST'lerin %52'si mide, %25'i ince barsak, %10'u rektum ve kolon, %6'sı omentum ve mezenterde, %5'i özofagus lokalizasyonlu olduğu bildirilmiş ve tümör lokalizasyonun tümör boyutu, yaş ve mitoz aktiviteden bağımsız bir prognostik belirteç olduğu vurgulanmıştır (94). Bazı çalışmalarda lokalizasyonla klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (94-96). Çalışmamızda yer alan olguların 34'ünde (%47,9) tümör lokalizasyonu mide, 17'sinde (%23,9) ince

barsak, 10'unda (%14,1) intraabdominal, 6'sında (%8,5) rektum, 4'ünde (%5,6) ise kolondur. Çalışmamızda GİST'lerin en sık mide ve ince barsakta lokalize olması literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Tümör lokalizasyonu ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olup prognoz açısından lokalizasyonun tek başına kriter olarak değerlendirilmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yapılan farklı çalışmalarda tümör boyutu ile malignite potansiyeli arasında ilişki bulunmuştur (95, 97-99). Rabin ve ark. yaptığı çalışmada mide yerleşimli düşük ve orta risk grubundaki tümörlerde ortalama çap 3,5cm, ince barsak yerleşimli olanlarda ise 1,7cm olarak saptanmıştır. Yüksek risk grubundaki mide yerleşimli GİST'lerde ortalama çap 9,2cm, ince barsak yerleşimli olanlarda ise 10 cm'dir (83). Kim ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek risk grubunda giren GİST'lerin ortalama çapını 12,5 cm olarak bulmuşlardır (93). Bazı çalışmalarda yüksek risk grubunda olan GİST'lerin çapının çoğunlukla 5cm'nin üzerinde olduğu rapor edilmektedir (8,100-103). Çalışmamızda tümör çapı ≤ 2 cm olan vakaların hiç birinin yüksek risk grubunda olmaması ve tümör çapı > 10 cm olan 18 vakanın 15'inin yüksek risk grubunda olması tümör çapı ile risk grubu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek risk grubunda olan 14 vakada metastaz saptanmıştır. Sekiz vakada karaciğer, 2 vakada periton, 2 vakada karaciğer –periton ve 2 vakada akciğer metastazı saptanmıştır.

GİST'lerin çoğu iğsi hücreli morfoloji göstermektedir (42). Epiteloid ve mikst tip (iğsi ve epiteloid hücreli) GİST'ler daha az görülür ve genellikle mide yerleşimlidir (52). Steigen ve ark. 434 GİST vakası ile yaptıkları araştırmada 320 vaka (%74) iğsi hücreli, 69 vaka (%16) mikst hücreli, 45 vaka (%10) ise epiteloid hücrelidir (92). DeMatteo ve ark. yaptığı çalışmada olguların %88'i (112 vaka) iğsi hücreli olarak bulunmuştur (82). Kang ve ark. çalışmasında 118 GİST vakasının 104'ü (%88,2) iğsi hücreli, 11'i (%9,3) epiteloid ve 3'ü (%2,5) mikst hücreli olarak rapor edimştir (84). Diğer bazı çalışmalarda da iğsi hücreli GİST'ler epiteloid hücrelilere göre daha sık görülmektedir (8,93,104,105). Çalışmamızda vakaların 43'ünde (%60,6) tümör hücreleri iğsi, 7'sinde (%9,9)

epiteloid ve 21'inde (%29,6) ise mikst tiptedir. Bulgularımız literatürle benzer niteliktedir.

Birçok çalışmada GİST'lerde sitolojik atipi ve hücreliliğin malign davranışla ilişkisi bulunmuştur (106-109). Aksine Tazawa ve ark. sitolojik atipi ile tümörün agresif davranışı arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir (95). Miettinen ve ark. ise GİST'lerde nükleer pleomorfizmin öneminin net olmadığını bildirmişlerdir (110). Çalışmamızda ise sitolojik atipi ile histolojik risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olup sitolojik atipinin GİST'lerin malign davranışı ile doğrudan ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

GİST'lerde makroskopik veya mikroskopik olarak ülser ve nekroza rastlanmaktadır. Fujimoto ve ark. yaptığı çalışmada 44 vakada (%31) ülser, 36 vakada (%26) ise nekroz izlenmiş olup ile nekroz varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (111). Bazı çalışmalarda nekroz ve ülser varlığı GİST olguları için kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (83,93,107,112-117). Koay ve ark. 66 vakayı kapsayan çalışmasında nekroz ve tümör histolojisinin risk grupları açısından anlamlı olduğunu bildirmektedir (54). Tryggvason ve ark. 57 vaka ile yaptıkları araştırmada tümör boyutu, hücrelilik ve nekrozun risk grupları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (55). Çalışmamızda literatürle benzer nitelikte; nekroz ve ülser ile histolojik risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir.

GİST'lerde risk grubunu belirlemede kullanılan parametrelerden biri 5mm²'lik (50 BBA) mikroskopik alandaki mitoz sayısıdır (44,54, 55). Fujimoto ve ark. yaptığı çalışmada 140 vakanın 118 tanesinde 10BBA'da 10'dan az mitoz, 22 tanesinde ≥ 10 mitoz izlenmiş olup yüksek mitoz aktivitenin kötü prognostik faktör olduğu kabul edilmiştir. 10'dan az mitoz içeren hastaların 5 yıllık sağkalımı %97 bulunmuş iken ≥ 10 mitozu sahip hastaların 5 yıllık sağkalımı %29 olarak bulunmuştur (111). Birçok çalışmada mitoz ile prognoz açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (118-122). Bazı çalışmalarda 10BBA'da 1 veya daha fazla mitoz (108,109,123), bazı çalışmalarda 50BBA'da 5'den fazla mitoz (4,107), bazılarında ise 10BBA'da 5'den fazla mitoz aktiytenin malign potansiyeli desteklediği bildirilmektedir (6,124). Tryggvason ve ark. yaptıkları

araştırmada 46 vakada 50BBA'da <10 mitoz, 11 vakada ise ≥ 10 mitoz izlenmiştir (55). DeMatteo ve ark. yaptığı çalışmada 50BBA'da <5 mitoz sayılan 94 vaka (%74), 5-10 mitoz sayılan 19 vaka (%15), ≥ 10 mitoz sayılan 14 vaka (%11) rapor edilmiştir (82). Unalp ve ark. yaptığı araştırmada 50BBA'da <5 mitoz sayılan 19 vaka (%46,3), 5-10 mitoz sayılan 14 vaka (%34,1), ≥ 10 mitoz sayılan 8 vaka (%19,5) mevcuttur (85). Çalışmamızda 50BBA'da mitoz sayısı 5 ve 5'ten az olan vakaların 18'i (%40,9) düşük risk, mitoz sayısı 5'ten fazla olan vakaların 22'si (%84,6) yüksek risk grubuna girmiştir. Mitoz sayısı ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiş olup bu sonuç literatürle uyumludur.

KİT geni kök hücre faktörü (SCF) için transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. SCF reseptörü dimerizasyon ve fosforilasyona neden olup, proliferasyonu indükler, apoptozu inhibe eder (10). CD117 (c-kit) normalde İCC, melanositler, mast hücreleri ve germ hücrelerinden eksprese edilen transmembran tirozin kinaz antijenidir (48). İCC'lerin CD117 (c-kit) eksprese etmesi nedeniyle CD117 immünohistokimyasal olarak GİSTler için yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir (9). Tryggvason ve ark. GİST vakalarının tamamında CD117 (c-kit) ile pozitif boyanma saptanmıştır (55). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda CD117 pozitifliği %86-%98.1 arasında bildirilmektedir (81,85,115,125). Kang ve ark. çalışmasında 118 GİST vakasından 106'sı (%89,8) CD 117 pozitif saptanmış, CD117 pozitifliğinin iğsi hücre ve kadın cinsiyet ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (84). Kim ve ark. 747 vakayı kapsayan geniş serilerinde 699 vakada (%93.6) CD117 ekspresyonu saptamış ve çok düşük risk grubundaki %90.2, düşük risk grubundaki %94, orta risk grubundaki %93.7 ve yüksek risk grubundaki % 95.3 olgu CD117 ile pozitif boyanmıştır. CD117 ile histolojik risk grupları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. CD 117 ile fokal pozitif boyanma gösteren vakaların çoğu ise çok düşük/düşük risk grubunda olup daha çok histomorfolojik olarak iğsi hücrelidir (93). Sircar ve ark. malign GİST vakalarında CD117 ve CD34 pozitifliğinde azalma olduğunu belirtmişlerdir (126). Tazawa ve ark. çalışmalarında ise CD117 negatifliğinin malign potansiyelle ilişkili olduğu bildirilmektedir (95). Çevlik ve ark. yaptığı çalışmada %98,4 oranında CD117 pozitifliği saptanmıştır. CD117

boyanma yaygınlığı ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (127). Çalışmamızda 71 vakadan 66 tanesi (%93) CD117 ile pozitif boyanmış olup çoğu iğsi hücrelidir. Bulgularımız literatür ile benzer niteliktedir. Çalışmamızda CD117 ile histolojik risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Ancak vakaların %96 oranında pozitif boyanması CD117'nin GİST tanısındaki önemini göstermiştir.

CD34 bir yüzey glikoproteinidir. Normal ve neoplastik endotelde ve bazı mezenkimal hücrelerde saptanmıştır (49). GİST ve Cajal hücrelerinde de CD 34 ekspresyonu izlenmektedir (9,127-129). Literatürde GİST'lerde CD34 ekspresyon oranı %56-%82 arasında bildirilmektedir (6,9,112,128). Tryggvason ve ark. yaptığı çalışmada 57 GİST olgusunun %80'inde CD34 ekspresyonu saptanmıştır (55). Kim ve ark. yaptıkları çalışmada 571 vakada (%82) CD34 pozitif sonuç vermiş, CD34 pozitifliği yüksek risk grubu ile korele ve en sık ince barsak ve en az özofagusta pozitif saptanmıştır (93). Sircar ve ark. yüksek risk grubundaki GİST vakalarında CD34 ekspresyonunda azalma olduğunu belirtmiş iken (126) Wang ve ark. ise bu bulgunun tam tersinin geçerli olduğunu ileri sürmektedir (50). Alberto ve ark. 43 vakanın 22'sinde (%51,2) CD34 pozitif saptanmıştır (81). Rabin ve ark. 93 GİST vakası ile yaptıkları çalışmada olguların %78'inde CD34 pozitif boyanma göstermiştir (83). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olmak üzere 71 vakanın 59'unda (%83) CD34 ile pozitif boyanma saptanmış olup CD34 ekspresyonu ile histolojik risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Ancak pozitif boyanma oranımızın literatürle benzer nitelikte olması CD34'ün; CD117'den sonra GİST olgularında tanı koymada önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Ayrıca CD34 ekspresyonu; CD117 negatif olgularda GİST tanısında yardımcı olabilir.

GİST olgularında %10-%74 arasında SMA ile pozitif boyanma bildirilmektedir (6,83,93,106,111,112,130). Çalışmamızda 14 vaka (%19,7) SMA ile pozitif sonuç vermiş olup bu bulgumuz literatür sonuçları ile uyum göstermektedir.

GİST'lerde desmin ekspresyonu %3-%53 arasında değişmektedir (6,92,106,107,112,130,131). Alberto ve ark. 43 GİST vakası ile yaptıkları

retrospektif çalışmada desmin ekspresyonu %2,3 olarak bildirilmektedir (81). Çalışmamızda desmin ile pozitif boyanan 6 vaka (%8,4) mevcut olup bulgular literatür ile uyumludur.

GİST'lerde S-100 ekspresyonu %1-%28 arasında değişkenlik göstermektedir (6,106,107,112,130-132). Tryggvason ve ark. yaptığı çalışmada S-100 ekspresyonu saptanmamıştır. (55). Tümör nekrozu ve sitolojik atipinin derecesi ile S-100 ekspresyonunun ilişkili olduğu bildirilmiştir (114). Çalışmamızda 6 vakada (%8,4) S-100 pozitifliği saptanmıştır. S-100 ile saptanan pozitiflik oranı literatürle benzer niteliktedir. S-100 ekspresyonu ile sitolojik atipi ve histolojik risk grupları arasında anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Ki-67 hücre siklusundaki büyüme ve sentez fazı (G1, S, G2 ve M) ile ilişkili nükleer proliferasyon antijenidir. Bu antijen hücre siklusundaki aktive hücreler hakkında bilgi verir (80,7,96,122,133). Wu ve ark. yaptıkları çalışmada Ki-67 ile histolojik risk grupları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (121). Bir çok çalışmada Ki-67 ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (96,134-136). Çalışmamızda risk olmayan, çok düşük risk ve düşük risk grubundaki olguların hiç birinde Ki-67 indeksi %10'un üzerinde saptanmamıştır. Ayrıca mitoz aktivite ve metastaz ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Bu bulgularla Ki-67 indeksinin GİST olgularında prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

GİST'ler metastaz ve nüks açısından yüksek risk taşırlar. En sık metastaz karaciğer, peritoneal bölge veya her ikisine birden olmaktadır (137). Nadiren bölgesel lenf nodu, akciğer ve kemik metastazı görülür. Akciğer metastazı en çok rektal GİST vakalarında saptanmıştır (137). Cho ve ark. yaptıkları çalışmada invazyon ve metastaz oranını %13,7 olarak bulmuşlardır. Fujimoto ve ark. yaptığı araştırmada 135 GİST vakasının 20'sinde (%15) metastaz veya rekürrens saptanmış olup bu 20 vakanın 14'ünde (%70) ise ilk cerrahi sırasında metastaz izlenmemiştir (111). Çalışmamızda 19 olguda (%26,8) metastaz saptanmıştır. Vakalardan 12'si (%63) karaciğere, 3'ü (%16) peritona, 2'si (%10,5) karaciğer ve peritona, 2'si (%10,5) akciğere metastaz yapmıştır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

GİST'leri malign veya benign diye sınıflandırmak yerine prognozu tayin etmede çeşitli faktörler araştırılmıştır. Rabin ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ile kötü prognoz arasında ilişki saptamış ve 50 yaş altındaki olguların daha kötü prognozlu olduğunu rapor etmişlerdir (83) . Bazı çalışmalarda malignite potansiyeli ile ilişkili olarak mitotik indeks (4,6,123,124), bazılarında ise mitotik indeksle birlikte nükleer atipi (106-109), selülarite (108,109) ve/veya tümör nekrozunun (108) malignite derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise tümör boyutunun malign davranışı belirlemede çok önemli bir yere sahip olduğu vurgulanmıştır (53,87,94,138). Bir çalışmada tümör boyutunun tek başına değerlendirilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. 5 cm altındaki tümörlerin de metastaz yapma riski olabileceği üzerinde durulmuştur(139). Bazı çalışmalarda tümör boyutu ile birlikte mitotik indeksin kullanılması gerektiği savunulmuştur (8,139-141). Bir çok retrospektif GİST taramasında büyük tümör boyutu ve yüksek mitoz aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (54,55,82, 97,99,118,119,121,138,142-146). Ünalp ve ark. yaptıkları araştırmada tümör boyutu 5cm'nin altındaki olgularda 5 yıllık sağ kalım, tümör boyutu 5cm'den büyük olan olgulara oranla daha fazladır (85). Bu çalışmaya benzer şekilde tümör boyutu 5cm'nin altında olan hastalarda daha uzun sağ kalım olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur. (8,85,138). Boni ve ark. 5cm altındaki tümör çapına sahip vakalarda sağ kalımı 126 ± 23 ay, 5-10 cm arasındakilerde 81 ± 16 ay, 10 cm üzerindekiilerde 43 ± 12 ay olarak bildirmişlerdir (147). İlk dönemlerde tümör lokalizasyonunun prognostik faktör olarak önemi net değildi. Brennan ve ark. 200 vaka ile yaptıkları çalışmada tümör lokalizasyonu ile prognoz arasında ilişki saptamamışlardır (148). Cho ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek risk grubuna giren vakaların çoğunluğu mide dışı yerleşimli olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada ince barsak ve mide dışı yerleşimli vakaların hastalıktan ölüm oranı mide yerleşimli olanlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgularla tümör lokalizasyonunun hastalık prognozu açısından önemli olabileceği vurgulanmıştır (115). C-kit genindeki ekzon 9 mutasyonu kötü prognozla ilişkilidir. Genellikle ince barsakta görülmektedir. Bu bulgu lokalizasyonun prognoza etkisini göstermeye yardımcıdır (149). Bir çok çalışmada mide yerleşimli GİST'lerin iyi prognozlu olduğuna dair fikir birliği

mevcuttur (8,87,97,110). Kim ve ark. çalışmalarında ince barsak yerleşimli olan GİST'lerin diğerlerine göre daha kötü prognozlu oldukları sonucuna varılmıştır (93). Emory ve ark. 1004 GİST vakası üzerinde yaptıkları çalışmada ince barsak GİST'lerinin mide yerleşimli olanlara göre prognozunun daha kötü olduğunu ve anatomik yerleşimin prognoz açısından önemli olduğu sonucunu paylaşmıştır (94). Gastrik GİST'lerin ince barsak GİST'lerinden daha iyi prognozlu olduğunun bulunması üzerine tümör lokalizasyonunun prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (44,94,97,150,151). Fletcher ve ark. olguları benign ve malign diye gruplandırmak yerine risk değerlendirmesinin kullanılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada GİST'lerin mitoz ve tümör boyutuna göre dört risk grubuna ayrılması gerektiğini belirtmişlerdir (8). Günümüzde GİST'lerde yaygın olarak kullanılan risk sınıflaması; Miettinen sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre tümör boyutuna, anatomik lokalizasyona ve mitotik aktiviteye bakılmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastalar bu sınıflama göz önüne alınarak risk yok, çok düşük risk, düşük risk, orta risk, yüksek risk, yetersiz data olmak üzere risk gruplarına göre 6'ya ayrılmıştır. Çalışmamızda mitoz sayısı ve metastaz ile histolojik risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiş olup literatür ile benzer niteliktedir.

6. SONUÇLAR

- 1- GİST tanısı almış 71 vakanın 30'u (%42,3) erkek, 41'i (%57,7) kadın hastadır. Vakalar 23-85 yaş arasındadır. Ortalama yaş 62'dir.
- 2- Olguların 34'ünde (%47,9) tümör lokalizasyonu mide, 17'sinde (%23,9) ince barsak, 10'unda (%14,1) intraabdominal, 6'sında (%8,5) rektum, 4'ünde (%5,6) ise kolondur.
- 3- Vakalarımızın 43'ünde (%60,6) tümör hücrelerinin tipi iğsi, 7'sinde (%9,9) epiteloid ve 21'inde (%29,6) ise mikst tiptedir.
- 4- Ülser, nekroz ve mitoz aktivite ile yüksek risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Bu sonuç GİST prognozunun belirlenmesinde ülser, nekroz ve mitoz aktivitenin önemini ortaya koymuştur.
- 5- CD117 ve CD34, GİST tanısı için önemli immünohistokimyasal işaretleyicilerdir.
- 6- Çalışmamızda SMA, desmin ve S-100 ile pozitif boyanma oranları literatür ile benzer niteliktedir.
- 7- Metastaz ile yüksek risk grubu arasında arasındaki anlamlı ilişki, GİST'leri histolojik risk gruplarına göre sınıflamanın prognoz açısından önemini göstermektedir. En sık metastaz karaciğerde saptanmıştır.
- 8- Tümör çapı ≤ 2 cm olan vakaların hiç birinin yüksek risk grubunda olmaması ve tümör çapı > 10 cm olan 18 vakanın 15'inin yüksek risk grubunda olması tümör çapı ile risk grubu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.
- 9- Hücre tipi ve anatomik lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

10-Hücre tipi ve risk grupları arasında anlamlı sonuç elde edilememiştir. Hücre tipinin hastalık prognozu açısından önemli bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır.

11-Sitolojik atipi ile histolojik risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olup sitolojik atipinin GİST prognozu ile doğrudan ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2nd ed. Edited by William Schmitt. China: Saunders; 2009.
2. Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(4): 216-20.
3. Vallböhmer D, Marcus HE, Baldus SE, Brabender J, Lurje G, Drebber U, Metzger R, Hölscher AH, Schneider PM. Comparative Analysis of Four Histopathological Classification Systems to Discriminate Benign and Malignant Behaviour in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Anticancer Research*. 2008; 28: 367-72.
4. Appelman HD. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: what we know now that Stout did not know. *American Journal Surgical Pathology*. 1986; 10 Suppl 1: 83-99.
5. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors Reappraisal of histogenesis. *American Journal Surgical Pathology*. 1983; 7: 507-19.
6. Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *American Journal Surgical Pathology*. 1995; 19: 207-16.
7. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *European Journal of Cancer*. 2002; 38 Suppl 5: 39-51.
8. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology*. 2002; 33: 459-65.
9. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meiskindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *American Journal Pathology*. 1998; 152(5): 1259 - 69.
10. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Human Pathology*. 2002; 33: 484.
11. Süner S. Gastrointestinal Stromal Tümörlerdeki (GIST) KIT ve PDGFRA Mutasyonlarının Hastaların Patolojik Ve Klinik Prognostik Parametreler İle İlişkilendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2010.
12. Corless CL, McGreevey L, Haley A. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *American Journal Pathology*. 2002; 160: 1567.
13. Prakash S, Sarran L, Socci N. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *Journal Pediatric Hematology Oncology*. 2005; 27: 179.
14. Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *American Journal Pathology*. 2000; 157: 1091.

15. Penzel R, Aulmann S, Mock M. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumors is site and phenotype associated. *Journal Clinical Pathology*. 2005; 58: 634.
16. Cecilia M, Amy E, Grant N, Patrick E, Peter G. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3rd ed Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Archives of Pathology Laboratory Medicine*. 2006; 130(10): 1466-78.
18. Hartmann K, Wardelmann E, Yongsheng MA. Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1042.
19. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, Moskovic EC. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003; 226: 527-32.
20. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology*. 2003; 65: 187-97.
21. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of Surgery*. 2000; 231: 51-58.
22. Lewis JJ, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Current Problems in Surgery*. 1996; 33: 817-72.
23. Kondblom LG, Meis-Kindblom J, Bumming P. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) a population based study of 600 cases. *Annals of Oncology*. 2002; 13(Suppl 5): 157.
24. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom J. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the preimatinibmesylate era a population based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103: 821-29.
25. Conolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *British Journal Surgery*. 2003; 90: 1178-1186.
26. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *American Journal Gastroenterology*. 2005; 100: 162- 68.
27. Belics Z, Csapo Z, Szabo I. Large gastrointestinal stromal tumor presenting as an ovarian tumor. A case report. *Journal of Reproductive Medicine*. 2003; 48: 655-58.
28. Zigelboim I, Henao G, Kunda A. Gastrointestinal stromal tumor presenting as a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2003; 91: 630-35.
29. Carlomagno G, Beneduce PA. A gastrointestinal stromal tumor (GIST) masquerading as an ovarian mass. *World Journal Surgical Oncology*. 2004; 2: 15.
30. Cai N, Morgenstern N, Wasserman P. A case of omental gastrointestinal stromal tumor and association with history of melanoma. *Diagnostic Cytopathology*. 2003; 28: 342-44.

31. Kim HC, Lee JM, Kim SH. Primary gastrointestinal stromal tumors in the omentum and mesentery: CT findings and pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2004; 182: 1463-67.
32. Głuszek S, Karcz W, Matykiewicz J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterologia Polska*. 2004; 11: 17-21.
33. Perego M, Strada E, Alvisi C, et al. Gastrointestinal stromal tumor as the cause of intestinal hemorrhage: description of a clinical case. *Ann Ital Med Int*. 1998;13: 125-127.
34. Czupryniak L, Sporny S, Kuroszczyk J, Drzewoski J. Cystic gastrointestinal stromal tumor. *Med Sci Monit*. 1999; 5: 770-773.
35. Lucchetta MC, Liberati G, Petraccia L, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a seldom diagnosed cause of severe anemia. *Dig Dis Sci*. 2005; 50: 815-819.
36. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*. 2005; 12: 44-56.
37. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 211 - 222.
38. Nickl NJ. Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 482-87.
39. Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 45: 17-21.
40. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007; 369: 1731-41.
41. Graadt van Roggen J F, Van Velthuysen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001;54: 96-103.
42. Miettinen M, Kopczynski J, Makloul HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 167 cases, *Am J Surg Pathol*, 2003, 27: 625-641.
43. Miettinen M, Makhlouf HR, Sobin L, 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: 477-489.
44. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up, *Am J Surg Pathol*, 2005, 29: 52-68.
45. Fülöp E, Marcu S, Milutin D, Borda A. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2009; 50: 319-26.
46. Richmond JA, Mount SL, Schwartz JE: Gastrointestinal stromal tumor of the stomach with rhabdoid phenotype: immunohistochemical, ultrastructural and immunoelectron microscopic evaluation. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28: 65.
47. Leah Strickland, G. Douglas Letson, Carlos A. Muro-Cacho. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Control*. 2001; 8: 252-61.

48. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th Ed. China: Elsevier Inc; 2004.
49. Yamaguchi U, Hasegawa T, Masuda T, et al: 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. Wang L, Vargas H, French SW: Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 1471.
51. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. *Gastrointestinal and Liver Pathology*. 2nd Ed. China: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2012.
52. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 3rd ed. China: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2015.
53. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 1121-1133.
54. Koay MH, Goh YW, Iacopetta B. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a clinicopathological and molecular study of 66 cases. *Pathology*. 2005; 37: 22-31.
55. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GISTstudy, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117:289-293.
56. Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, et al. An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol*. 2007;12: 369-374.
57. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer*. 1992;69: 1334-1341.
58. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:1329-1338.
59. Joensuu H. Second line therapies for the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol*. 2007;19: 353-358.
60. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347:472-480.
61. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1097-1104.
62. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21: 4342-4349.
63. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with

- advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2004;40: 689-695.
64. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42: 1093-1103.
 65. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26: 5360-5367.
 66. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4764-4774.
 67. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology*. 2005; 128:270-279.
 68. Salazar L, Gago T, Rubiales A, Jiménez B, de la Fuente R, Hernández M. Gastrointestinal stromal tumors: clinical aspects. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 19-24.
 69. Hidalgo J, Casares F, Pena S, Torres A, Bru C, Delgado J. Gastrointestinal stromal tumors: factors predictive of survival after R0-cyto reduction. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(12):703-8.
 70. Rubió J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miró J, Vilardell L, Gironès J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007;43: 144-8.
 71. Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C, Placidi C, Marchet S, Boni L, et al. Gastrointestinal stromal tumors—frequency, malignancy and new prognostic factors: the experience of a single institution. *Pathol Res Pract* 2008; 204(4): 219-33.
 72. Hassan I, You Y, Shyyan R, Dozois E, Smyrk T, Okuno S, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1): 52-9.
 73. Ahmed I, Welch N T, Parsons SL. Gastrointestinal stromal tumors 17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom). *Eur J Surg Oncol* 2008;34(4):445-9.
 74. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Santiesban S, Hernández-Hernández DM, Pompa AZ. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol* 2007;11(1):39-45.
 75. Hou YY, Tan YS, Sun MH, Wei YK, Xu JF, Lu SH, A-Ke-Su SJ, Zhou YN, Gao F, Zheng AH, Zhang TM, Hou WZ, Wang J, Du X, Zhu XZ. C-kit gene mutation in human gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2004;10: 1310-4.
 76. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30: 1213-20.

77. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000;24: 1339-52.
78. Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Brundler MA. Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumors? *Am J Surg.* 2004;187:761-6.
79. Lerma E, Oliva E, Tugués D, Prat J. Stromal tumours of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. *Virchows Arch.* 1994;424: 19-24.
80. Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, Miettinen M, Peters B, Pross M, Roessner A, Günther T. High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2003;21: 1688-97.
81. Folgado Alberto S, Sánchez P, Oliveira M, Cuesta L, Gomes F, Figueiredo A, Pinheiro N, Ramos de Deus J. Gastrointestinal stromal tumors a retrospective study of 43 cases. *Spanish Journal of Gastroenterology.* 2008; 100 (11): 696-700.
82. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, Singer S, Besmer P, Brennan MF, Antonescu CR. Tumor Mitotic Rate, Size, and Location Independently Predict Recurrence After Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *American Cancer Society.* 2008; 112: 608–15.
83. Rabin I, Chikman B, Lavy R, Sandbank J, Maklakovsky M, Gold-Deutch R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a 19 year experience. *Isr Med Assoc J.* 2009;11: 98-102.
84. Kang YN, Jung HR, Hwang I. Clinicopathological and Immunohistochemical Features of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Res Treat.* 2010; 42(3): 135-143.
85. Unalp HR, Derici H, Kamer E, Bozdog AD, Tarcan E, Onal ME. Gastrointestinal stromal tumours: outcomes of surgical management and analysis of prognostic variables. *Can J Surg.* 2009; 52 (1): 31-8.
86. Sturgeon C, Chejfec G, Espat N. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of diseases. *Surgical Oncology.* 2003; 12: 21-6.
87. Trupiano JK, Stewart R, Misick C, et al. Gastric stromal tumors, a clinicopathological study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviour. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 705-14.
88. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64.
89. Lev D, Kariv Y, Issakov J, et al. Gastrointestinal stromal sarcomas. *Br J Surg*1999;86: 545-9.
90. Bauer S, Corless CL, Heinrich MC, et al. Response to imatinib mesylate of a gastrointestinal stromal tumor with very low expression of KIT. *Cancer Chemother Pharmacol*2003;51: 261-5.
91. Neves LRO, Oshima CTF, Artigiani-Neto R, Yanaguibashi G, Lourenço LG, Forones NM. Ki67 and p53 in Gastrointestinal Stromal Tumors –GIST. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46(2): 116-20.

92. Steigen SE, Bjerkehagen B, Haugland HK, Nordrum IS, Løberg EM, Isaksen V, Eide TJ, Nielsen TO. Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway. *Modern Pathology*. 2008; 21: 46–53.
93. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY. Gastrointestinal Stromal Tumors in Koreans: It's Incidence and the Clinical, Pathologic and Immunohistochemical Findings. *J Korean Med Sci*. 2005; 20: 977-84.
94. 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.
95. Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int*, 1999; 49: 786-98.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Ryu MH, Kang YK, Jang SJ, et al. Prognostic significance of p53 gene mutations and protein overexpression in localized gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2007;51: 379-89.
100. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7(9): 705–12.
101. Chan KH, Chan CW, Chow WH, et al. Gastrointestinal stromal tumours in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World Journal of Gastroenterology* 2006;14(14):2223-8
102. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. *Annals of Surgery* 1991;214: 569–74.
103. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *American Journal of Clinical Pathology* 1995;103: 41–7.
104. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003; 54: 3-24.
105. Miettinen MM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Lasota J. Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. *Mod Pathol* 1999; 12: 756-62.
106. Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumors: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991;164:107–17.

107. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69: 947–55.
108. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982; 49: 177–87.
109. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence WJ, Kay S, Horsley JS, Parker GA. Gastrointestinal sarcoma. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987; 206:706–10.
110. Miettinen M, El-rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol*, 2002; 33: 478– 83.
111. 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.
112. Tazawa T, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 1999;49: 786–98.
113. Koga H, Ochiai A, Nakanishi Y, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T. Reevaluation of prognostic factors in gastric leiomyosarcoma. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 1307–12.
114. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*. 2008; 39: 1411-19.
115. Cho MY, Sohn JH, Kim JM, Kim KM, Park YS et al. Current Trends in the Epidemiological and Pathological Characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci*. 2010; 25: 853-62.
116. Huang HY, Huang WW, Lin CN, Eng HL, Li SH, Li CF, et al. Immunohistochemical expression of p16INK4A, Ki-67, and Mcm2 proteins in gastrointestinal stromal tumors: prognostic implications and correlations with risk stratification of NIH consensus criteria. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1633-44.
117. Nemoto Y, Mikami T, Hana K, Kikuchi S, Kobayashi N, Watanabe M, et al. Correlation of enhanced cell turnover with prognosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: relevance of cellularity and p27kip1. *Pathol Int*. 2006;56: 724-31.
118. Kim TW, Lee H, Kang Y-K, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*.2004;10: 3076-81.
119. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557–558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005;23: 6190–98.
120. Bumming P, Ahlman H, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Nilsson B. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*.2006;93: 836–843.

121. Wu TJ, Lee LY, Yeh CN, et al. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterol.* 2006;6: 29.
122. Wong NA, Young R, Malcomson RD, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology.* 2003;43: 118–126.
123. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: a study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985;56: 2242–50.
124. Rosai J. *Ackerman's surgical pathology.* 8th Ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1996
125. Liu FY, Qi JP, Xu FL, Wu AP. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 4161-5.
126. 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.
127. Çevlik F. *Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Histopatolojik, Tanısal ve Prognostik Bulguların Değerlendirilmesi [uzmanlık tezi].* Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
128. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science,* 1998; 279: 577-80.
129. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. *Int J Clin Oncol,* 2001; 6: 1-5.
130. Franquemont DW, Frierson HF. Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1992;16: 947–54.
131. Saul SH, Rast ML, Brooks JJ. The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: evidence supporting an origin from smooth muscle. *Am J Surg Pathol* 1987;11: 464–73.
132. Hjerstad BM, Sobin LH, Helwig EB. Stromal tumors of the gastrointestinal tract: myogenic or neurogenic? *Am J Surg Pathol* 1987;11: 383–6.
133. 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. *Hum Pathol.* 2002;33: 669-76.
134. Noguchi T, Sato T, Takeno S, Uchida Y, Kashima K, Yokoyama S, Muller W. Biological analysis of gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep,* 2002; 9: 1277-1282.
135. 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.

136. Toquet C, Le Neel JC, Guillou L, Renaudin K, Hamy A, Heymann MF, Simon-Valla S, Le Borgne J, Maugard C, Fiche M. 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.
137. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, Safioleas MD'Amato G, Steinert DM, Mc Auliffe JC, Trent JC. Update on biology and therapy of gastrointestinal stromal tumours. *Cancer Control* 2005;12(1):44–56.
138. 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
139. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*. 2001; 358:1421-23.
140. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J: Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol*2002, 33: 459-465.
141. Bilimoria M, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PW, Patel S, Pollock RE, Benjamin RS, Papadopoulos NE, Plager C, Murphy A, Griffin JR, Burgess MA, Hunt KK: Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer*. 2002, 94: 2441-2446.
142. Steigen SE, Eide RJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS* 2006;114:192-200.
143. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30: 1098-103.
144. Hsu KH, Yang TM, Shan YS, et al. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg* 2007;194:148-52.
145. Langer C, Gunawan B, Schuler P, et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90: 332-9
146. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value ofKITmutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20: 3898-905.
147. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World Journal of Surgical Oncology*. 2005; 3(78): 1-5.
148. Lillemoe KD, Efron DT: Gastrointestinal stromal tumors. In *Current surgical therapy*. Edited by: Cameron JL, Gery L. Mosby Inc, USA; 2001:112-117.
149. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, Robson M, Maki R, Brennan MF, Ladanyi M, DeMatteo RP, Besmer P. Association of kit exon 9 mutations with nongastric primary site and

- aggressive behavior: kit mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3329-37.
150. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001;8: 50–59.
151. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Lab Invest*. 2006;86: 94–100

