



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE
NF- κ B, CD9 VE VEGF'İN PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. E. Arzu TAŞDEMİR

KAYSERİ – 2008



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE
NF- κ B, CD9 VE VEGF'İN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. E. Arzu TAŞDEMİR

Danışman

Doç. Dr. Işın SOYUER

KAYSERİ – 2008

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikimlerini ve manevi desteklerini hiğbir zaman esirgemeyen ve bu çalışmanın gerçekleŐmesinde emeği geçen baŐta Patoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Figen ÖZTÖRK, Tez DanıŐmanım Doç. Dr. IŞın SOYUER olmak üzere saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Tahir Ercan PATIROĞLU, Prof. Dr. Turhan OKTEN, Prof. Dr. Olgun KONTAŐ, Doç. Dr. Özlem CANÖZ, Yrd. Doç. Dr. Hülya AKGÖN ve Yrd. Doç. Dr. Kemal DENİZ'e, çalışma arkadaşlarıma ve aileme teŐekkörü bir borç bilirim.

Dr.E. Arzu TAŞDEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ ve ŞEKİL LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. GİST TANI VE TARİHÇESİ	5
2.2. İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ (İCC).....	6
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.4. KLİNİK BULGULAR	8
2.5. ANATOMİK YERLEŞİM	8
2.6. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER	9
2.7. GİST'LERDE MUTASYONLAR	14
2.8. NADİR GÖRÜLEN GİST TİPLERİ	14
2.9. GİST SENDROMLARI	16
2.10. İMMUNOHİSTOKİMYA	17
2.11. CD117 (C-KIT)	17
2.12. CD34	19
2.12.1. Düz Kas Aktini (Smooth Muscle Actin –SMA)	21

2.12.2. Desmin	22
2.12.3. S-100	22
2.12.4. Ki-67	23
2.12.5. GİST'lerde Ayırıcı Tanı	24
2.13. GİST'LERDE PROGNOZ.....	29
2.14. TEDAVİ.....	33
3. MATERYAL VE METOD.....	36
3.1. İMMUNOHİSTOKİMYA	37
3.2. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	39
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	63
Kabul ve Onay Sayfası.....	71

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ark	: Arkadaşları
GİST	: Gastrointestinal stromal tümörler
GANT	: Gastrointestinal otonomik sinir tümörleri
GİS	: Gastrointestinal sistem
ICH	: İnterstisyel Cajal hücresi
IHK	: İmmünohistokimya
KIT	: Protooncogenic tyrosine kinase receptor
NF1	: Nörofibromatozis tip 1
NF-κB	: Nuclear transcription factor kappa-B
NIH	: National Institutes of Health
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PDGFR-A	: Platelet derived growth factor receptor alpha
SMA	: Düz Kas Aktini (Smooth Muscle Actin)
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

TABLO LİSTESİ ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo I. GİS’de İğsi Hücreli Tümörlerin İmmunohistokimyasal Olarak Ayırıcı Tanısı.....	27
Tablo II. GİST’lerde Agresif Davranış Risk Tanımlanmasında NIH Konsensus Yaklaşımı 2002	30
Tablo III. Suster ve Arkadaşlarının Yaptığı GİST Dereceleri.....	31
Tablo IV. GİST’de Grant ve Arkadaşlarına Göre Prognostik Kriterler.....	31
Tablo V. Düşük ve Yüksek Risk Arasındaki Ayırımında Kullanılan Kriterler	32
Tablo VI. Primer GİST’lerin Komplet Rezeksiyonları Sonrasındaki Yaşam Beklenti Oranları.	33
Tablo VII. Kullanılan İmmunohistokimyasal Antikorların Listesi.....	38
Tablo VIII. Hücre Tipi ile Risk Grubu arasındaki İlişki.	46
Tablo IX. Büyüme Paterni ile Risk Grubu Arasındaki İlişki.	47
Tablo X. Sellülarite ile Risk Grubu Arasındaki İlişki.	48
Tablo XI. Pleomorfizm ile risk grubu arasındaki ilişki.....	49
Tablo XII. Nekroz varlığı ile risk grubu arasındaki ilişki.....	51
Tablo XIII. NFκB Boyanması ile Risk Grupları Arasındaki İlişki.....	53
Tablo XIV. CD9 Boyanması ile Risk Grupları Arasındaki İlişki.	54
Tablo XV. VEGF Boyanması ile Risk Grupları Arasındaki İlişki.....	54
Şekil I. GİST’lerde ayırıcı tanıda immunohistokimya	26

GRAFİK LİSTESİ

Grafik I. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	44
Grafik II. Olguların Lokalizasyona Göre Dağılımı	45
Grafik III. Olguların Hücre Tipine Göre Dağılımı.....	46
Grafik IV. Olguların Büyüme Paternine Göre Dağılımı.....	47
Grafik V. Olguların Selülarite Dağılımı	48
Grafik VI. Olguların Pleomorfizm Dağılımı	49
Grafik VII. Olguların Tümör İçi Kanama Dağılımı	50
Grafik VIII. Olguların Tümör İçi Nekroz Dağılımı	51
Grafik IX. Olguların Risk Gruplarına Göre Dağılımı	52

RESİM LİSTESİ

Resim 1. İğsi Hücre Tipinde GİST, (HE x100).....	2
Resim 2. Epiteloid Hücre Tipinde GİST, (HE x100)	3
Resim 3. Düzgün Sınırlı, Psödokapsüllü GİST Olgusunun Makroskopik Görüntüsü	9
Resim 4. GİST Kitle Rezeksiyonu ve Splenektomi Materyali	10
Resim 5. GİST Olgusunun Makroskopik Kesit Yüzü	10
Resim 6. Yaygın Kanama Alanı İçeren GİST, (HE x40)	11
Resim 7. Geniş Nekroz Alanı, (HE x40)	11
Resim 8. İğsi hücreli GİST, kısa demetler, fasiküller şeklinde büyüme paterni, (HE x100)	12
Resim 9. İğsi Hücre Morfolojisine sahip GİST, (HE x100).....	12
Resim 10. Epiteloid hücreli GİST, uniform, yuvarlak-oval nükleuslu, eozinofilik veya berrak sitoplazmalı yuvarlak poligonal şekilli hücreler, (HE x100)	13
Resim 11. Epiteloid Hücre Tipli GİST, (HE x100).....	13
Resim 12. Epiteloid Tip GİST Olgusunda Taşlı Yüzük Benzeri Hücreler, (H&Ex200).....	15
Resim 13. Hemoraji ve Nekroz Alanları İçeren High Grade GİST, (HE x100).....	16
Resim 14. CD117 ile Diffüz Boyanma (İHK x100).....	18
Resim 15. Yaygın Sitoplazmik CD117 Boyanması, (İHK x100).....	18
Resim 16. CD34 ile Sitoplazmik Boyanma, (İHK x40)	20
Resim 17. CD34 ile Kontrollü Pozitif Boyanma, (İHK x100)	20
Resim 18. Aktin ile Kontrollü Negatif Boyanma, (İHK x100)	21
Resim 19. Aktin ile Kontrollü Soluk Boyanma, (İHK x100)	21
Resim 20. Desmin ile Negatif Boyanma, (İHK x100).....	22

Resim 21. GİST’lerde Nadir Olarak Görülen S-100 Pozitifliği, (İHK x100)	23
Resim 22. Ki-67 ile Pozitif Nükleer Boyanma, (İHK x100)	23
Resim 23. Ki-67, (İHK x200)	24
Resim 24. Düşük Risk Grubunda GİST Olgusu, (HE x40).....	40
Resim 25. İntermedier Risk Grubunda Selüler GİST Olgusu, (HE x100)	40
Resim 26. Yüksek Risk Grubunda Mitotik Olarak Aktif GİST Olgusu, (HE x200).....	41
Resim 27. VEGF ile Kuvvetli Pozitif Boyanan Yüksek Risk Grubu GİST Olgusu, (İHK x200)	41
Resim 28. High Grade GİST Olgusunda CD9 ile Diffüz Pozitifliği, (İHK x200)	42
Resim 29. NFκB İle Epiteloid GİST Vakasında Diffüz Pozitif Boyanma, (İHK x200)	42

ÖZET

Amaç: Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Bu çalışmanın amacı GİST tanısı alan olguların tekrar gözden geçirilmesi, prognostik faktörlerin incelenmesi ve NF-κB, CD9 ve VEGF'in prognostik bir öneminin olup olmadığının saptanmasıdır.

Materyal ve metod: 2001–2007 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 35 GİST olgusu çalışmaya alındı.

Olgular, tümörün biyolojik davranışını belirlemek amacı ile tümör çapı ve mitoz sayısına dayanan 2002 National Institutes of Health (NIH) konsensus risk kategorizasyonu temel alınarak çok düşük, düşük, intermediyer ve yüksek risk olarak 4 gruba ayrıldı. İmmunohistokimyasal olarak CD117, CD34, desmin, SMA, vimentin, S-100, Ki-67 yönünden incelendi. CD117 ve CD34 pozitif olan GİST olgularına CD9, VEGF ve NFκB uygulandı. Kullanılan antikor sonuçlarının tümör karakteristikleri ve birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi için ki-kare, Fischer'in exact testi ve multivariyete analiz testleri kullanıldı. İstatiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: NFκB (p:0.329), CD9 (p:0.269) ve VEGF (p:0.372) ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte; NFκB pozitif boyanan olguların %79,22'si, CD9 ile pozitif boyanan olguların %81'i, VEGF ile pozitif boyanan olguların, %80'i yüksek risk grubunda idi.

Tartışma: Başka birçok malign lezyonda davranışın öngörülmesinde önem taşıdığı bulunan NFκB, CD9 ve VEGF'in yüksek risk grubundaki GİST'lerde, yüksek oranlarda eksprese olduğu görülmüştür. Prognozu belirlemede tümör çapı, 50 BBS'ndaki mitoz oranı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve diğer parametrelerle birlikte kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: NFκB, CD9, VEGF, gastrointestinal stromal tümör.

NFκB, CD9, VEGF'S PROGNOSTIC VALUE IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

ABSTRACT

Purpose: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are most frequent mesenchymal tumors of gastrointestinal system. Our current study aimed to review cases with GIST, to examine prognostic factors and to determine whether NF-κB, CD9 and VEGF have prognostic value or not.

Materials and Methods: 35 cases with GIST which was diagnosed in Pathology Department of Erciyes University between 2001 and 2007 were included in the study. Cases were classified according to tumor diameter and number of mitosis in 4 group as very low risk, low risk, intermediate risk and high risk based on to 2002 NIH consensus which has worldwide acceptance. Cases were examined immunohistologically for CD117, CD34, Desmin, SMA, Vimentin, S-100 and Ki-67. CD9, VEGF and NF-κB immunohistochemistry were applied to GIST cases with positive CD117 and CD34. Chi-square test, Fischer Exact test and multi-variant analyses were used to asses tumor characteristics of antibody results and their relationships.

Results: While there are no statistically significant difference between NF-κB ($p=0.329$), CD9 ($p=0.269$) and VEGF ($p=0.372$) and risk groups; 79.22% of cases which were stained positive with NF-κB, and 81% of cases which were stained positive with CD9 and 80% of cases which stained positive with VEGF are in high risk group.

Conclusion: It was seen that NF-κB, CD9 and VEGF which are important in predicting behaviors of other malign tumors have been expressed at high rates in high risk group GISTs. This can be use to determine prognosis with tumor diameter, mitosis rate under 50 BBS, Ki-67 proliferation index and other parameters.

Key Words: NFκB, CD9, VEGF, gastrointestinal stromal tumor.

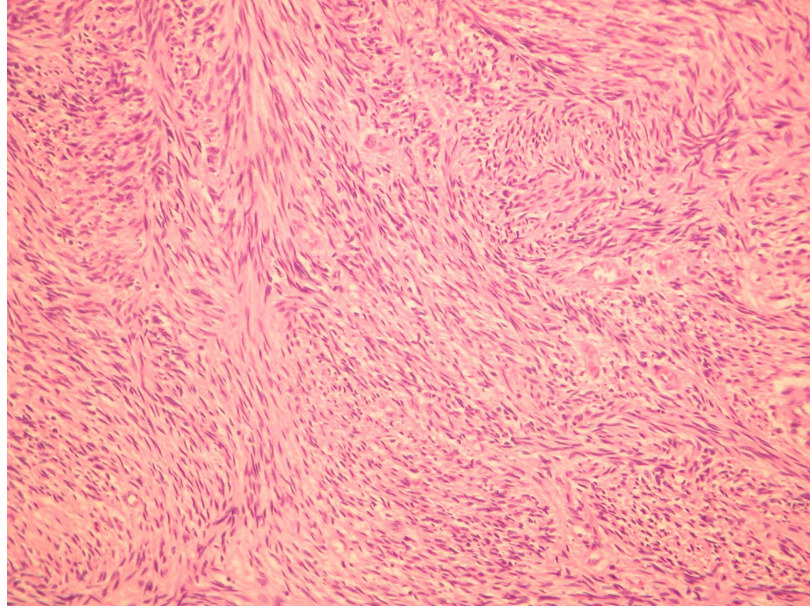
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin (GİS) en sık görülen mezenkimal tümörleridir (1–5). GİST’ler normalde gastrointestinal sistemde bulunan ve intestinal “pacemaker” (uyarı salıcı) olarak görev yapan özelleşmiş bağ dokusu hücre “prekürsörleri” interstisyel Cajal hücrelerinden (İCH) kaynaklanırlar (1,6–8).

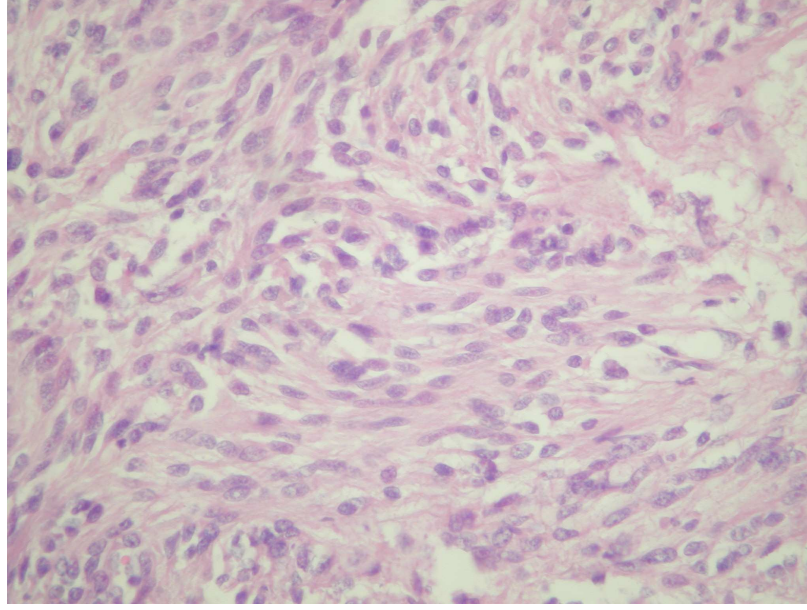
GİST’ler nadir görülen bir tümör grubu olup, GİS tümörlerinin %0,1-3’ünü oluşturmaktadır (9). GİS’te özafagustan anüse kadar her yerde görülebilmekle birlikte en sık mide ve ince barsakta yerleşirler (10,11). Midede %60–70, ince barsakta %25–35, kolon, rektum, apendikste %5, özofagusta %2–3 oranında görülürler (1,11,12). Morfolojik ve immunfenotip olarak GİST’lerden ayırt edilemeyen lezyonlar, omentum, mezenter ve retroperiton gibi gastrointestinal kanal dışı yerleşimlerde tanımlanmıştır (10). GİST’ler tipik olarak yetişkinlerde ve 40 yaş üzerinde görülür. Ortalama görülme yaşı 55-60’tır. Çocuklarda oldukça nadirdir ve ikinci dekatta %1’in altında görülür (7,11).

Biyolojik davranış açısından benign tümörlerden malign tümörlere kadar uzanan geniş bir yelpaze gösterirler. Klinik davranış ve prognostik parametreler net bir biçimde konulamamasına karşın, risk evrelemesi bu tümörün yerleşim yeri, çapı, mitoz oranı, hücreliliği, infiltratif gelişim göstermesi, nekroz, kanama içermesi ve literatürde her gün sayısı artan başka pek çok belirleyici tarafından öngörülmeye çalışılmaktadır (6).

Histolojik olarak GİST'ler üç kategoride incelenmektedir: işsi hücreli tip, epitelioid hücreli tip ve mikst (işsi-epitelioid) hücreli tip. İşsi hücreli tip %70 oranında görülürken, epitelioid hücreli GİST'lere %20, mikst hücreli tipe de %10 oranında rastlanmaktadır (13,14). İşsi hücreli tip, tipik olarak kısa demetler ve girdap yapıları oluşturan, nükleol içermeyen ya da belirgin olmayan küçük bir nükleole sahip uniform, eozinofilik hücrelerden oluşur (Resim 1). Epitelioid GİST, poligonal geniş eozinofilik sitoplazmalı genellikle santral yerleşimli, yuvarlak-oval nükleoluslu hücrelerden oluşur (Resim 2). İşsi hücre veya epitelioid hücre tipindeki daha çok ince barsak yerleşimli olan bazı olgularda (%10-20), 'skenoid fiber' denilen ekstrasellüler kollajen globülleri mevcuttur (6). Daha çok gastrik GİST'lerde varlığı tanımlanmış olan ve histolojik kesitlerde %5 oranında izlenen jukstanükleer sitoplazmik vakuolizasyon sık rastlanan bir bulgu değildir (3,10,16).



Resim 1. İşsi Hücre Tipinde GİST (HE x100)



Resim 2. Epiteloid Hücre Tipinde GİST (HE x100)

GİST'lerin büyük bir çoğunluğu onkojenik KIT (Protooncogenic tyrosine kinase receptor) mutasyonuna sahiptir (1,3). KIT ve PDGFR- α (Platelet derived growth factor receptor alpha) genleri insanda 4. kromozom üzerinde yerleşmiştir.

GİST'lerde immunohistokimyasal olarak yapılan çalışmalarda CD117 (kit proteini) %95–100 oranında saptanır. CD34 %70-80'inde, düz kas aktini %20–40, desmin % 1–2, S-100 % 5 pozitif olarak izlenir (4,7,17).

Son zamanlarda yapılan moleküler çalışmalar hücre siklusundaki değişikliklerin GİST'lerde prognostik olarak önemli bir belirleyici olduğu konusunda ipuçları vermektedir (18,19).

NF- κ B (Nuclear transcription factor kappa-B) dimerik bir transkripsiyon faktörüdür. REL aile üyelerini içerir; REL-A (p65), c-REL, REL-B ve p52 gibi (20). Tüm NF- κ B proteinleri çok yoğun düzeyde REL-homolog etkisi içerir. Bu etki DNA bağlanmasını, dimerizasyonunu, nükleer translokasyonu ve 1 κ B proteinleri ile etkileşimi içermektedir (20).

“Vascular endothelial growth factor” (VEGF) yoğunluğundaki artma çok çeşitli tipte karsinomlar ile birlikte olabilmektedir. Tümör içerisindeki damar yoğunluğundaki artma VEGF'in immunohistokimyasal boyanmasına da eşlik ediyorsa GİST'in kötü prognoz göstereceği bulunmuştur (21).

CD9 tetraspain ailesinin bir üyesidir ve membran bağımlı etki gösterir. Literatür incelendiğinde hücre motilitesinde ve tümör hücrelerinin metastaz kapasitesinde CD9'un etkili olduğu bulunmuştur. Meme, akciğer, kolon gibi pek çok kanser çeşidinde CD9'un az eksprese edilmesinin prognozu kötüleştirdiği (22,23) gastrik karsinomda ise proliferasyonu arttırarak daha çok eksprese edildiği durumda tümörün daha agresif davrandığı bulunmuştur (24,25).

Bu çalışmanın amacı GİST tanısı alan olguların tekrar gözden geçirilmesi, prognostik faktörlerin incelenmesi ve NF-κB, CD9 ve VEGF'in prognostik bir öneminin olup olmadığının saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİST TANI VE TARİHÇESİ

Gastrointestinal sistemin stromal tümörleri 1930-1950 yılları arasında ışık mikroskobu ile düz kas orijinli neoplazmlar olarak düşünülmüştür (26). Gastrointestinal sistem stromal tümörleri, 1960'lı yıllarda bazı otörler tarafından leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom ve bizar leiomyom olarak adlandırmışlardır (13,17,27). Elektron mikroskobunun 1970'lerde kullanıma girmesi ile GİST'lerin özel bir ultrastrüktürel yapı gösterdiği saptanmıştır. İmmünohistokimyanın (İHK) 1980'li yıllarda kullanıma girmesi ile Mazur ve arkadaşları (28) GİST tanımını ilk defa 1983 yılında kullanmışlardır. 1984 yılında Herrera ve arkadaşları (29) bir grup olguda otonomik nöronal diferansiasyonu göstermiş ve bu olgulara "pleksosarkom" terimini kullanmışlardır. Daha sonra da bu olgular gastrointestinal otonomik sinir tümörleri (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors, GANTs) olarak yeniden isimlendirilmiştir (30,31).

Newman ve arkadaşları (29), 1990'lı yıllara gelindiğinde gastrointestinal mezenkimal tümörlerde düz kas, nöral veya iki yönlü diferansiasyon görüldüğü halde bu tümörlerin bazılarında fenotipin belirsiz olduğunu söylemiştir. Bu yıllarda Miettinen ve arkadaşları (32) GİST'lerin %60-70'inin progenitör hücre belirleyicisi olan CD34 ile pozitif reaksiyon verdiğini bildirdikten sonra bu antikorun GİST'lerin tanısında yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir (26,33).

1998-1999 yıllarında İCH diferansiasyonunu gösteren CD117 (c-kit) ekspresyonu ile ilgili çalışmalar GİST sınıflamasında değişiklikler getirmiştir (34,35). GİS

mezenkimal tümörlerinin çoğunun GİST kategorisinde olduğu ve c-kit ekspresyon gösterenlerin ise gerçek düz kas ve schwann hücresi kökenli tümörler olduğu düşünülmüştür (10). Mezenter ve omentumda görülen primer GİST olgularının multipotansiyel mezenkimal kök hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (36).

2.2. İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ (İCH)

İnterstisyel hücreler 1893 yılında Cajal tarafından tanımlanmıştır. İCH'leri normalde gastrointestinal sistemde bulunan, c-kit ile pozitif reaksiyon veren hücrelerdir. Bu hücreler; alt özofagustan anüse kadar tüm barsak boyunca, yoğun olarak pleksuslar, özellikle submukozal Meissner's pleksusu çevresinde olmak üzere tüm GİS boyunca tek tek dağılmışlardır (4). Bununla birlikte interstisyel Cajal benzeri hücreler (Cajal-like cells) GİS dışında üreter, mesane, fallop tüpleri, uterus, pankreas, meme, myokard, safra kesesi gibi değişik organlarda tariflenmiştir (37,38).

İmmunohistokimyasal ve ultrastrüktürel özellikleri heterojen olan GİST'lerin interstisyel Cajal hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. İCH'lerinin anastomozlaşma özelliği olup, sitoplazmik uzantıları ile barsak düz kasları ile otonomik sinirler arasında bağlantı oluşturarak barsak motilite kontrolünde pace maker hücreleri, gerginlik reseptörleri gibi çalıştıkları bildirilmiştir (39,40). İmmunohistokimyasal olarak Cajal hücreleri CD117, CD34 ve vimentin ile pozitif reaksiyon verirken, desmin ve S-100 negatiftir (36,41).

Daha önceleri İCH'lerinin nöral krest kaynaklı, düz kas kökenli olduğu düşünülmekte idi. Kuşlarda ve kemirgenlerde yapılmış olan deneylerde Cajal hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin ortak bir progenitor mezenkimal kök hücreden köken aldığı gösterilmiştir. KIT sinyal yolunun blokajı ile Cajal hücre diferansiasyonunun enterik nöronlardan bağımsız olarak gerçekleştiği ve düz kas hücrelerinin diferansiasyona uğradıkları bildirilmiştir (1,36,41).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

GİST'ler; GİS tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini, GİS'in tüm sarkomlarının ise %5'ini oluşturur (2,36,42). GİST'ler tüm yumuşak doku sarkomlarının %16-33'ünü oluşturur (12,17). Küçük benign tümörler sıklıkla cerrahi girişimler veya otopsi sırasında rastlantısal olarak bulunur. Bir çalışmada 1000 otopsi olgusunda 2 GİST

olgusu bulunmuştur. Bu bulgu da küçük asemptomatik GİST'lerin olduğunu gösterir (17).

Gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl yaklaşık 5000–6000 yeni olguya tanı konmaktadır. Tüm GİST'lerin yaklaşık %20-30'u malign veya yüksek risk grubundadır (1,15,17).

GİST'ler genellikle 4. dekat sonrasında ortalama 60'lı yaşlarda görülürler (17,42,43). Kırk yaşın altında nadir olmakla birlikte çocuklarda görülen olgular da vardır. Yalnızca GİST'lerin %3'ünde tanı anında hasta yaşı 21'in altındadır (17). Yapılan çalışmalarda bazı serilerde erkek ve kadın cinsiyet eşit görülme oranına sahipken (17,42,44), diğer serilerde %55 oranı ile erkek hasta hakimiyeti vardır (17,27,45). Etyolojisi iyi bilinmemekle birlikte HIV ve EBV enfeksiyonu, Carney sendromu (46), Nörofibromatozis Tip1 (NF tip I) (47,48), Familial Ürtikerya Pigmentoza (26) ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Carney sendromu nadir olup, nedeni bilinmeyen, primer olarak genç kadınları etkileyen, gastrik yerleşimli, tipik epitelooid tip GİST, adrenal dışı paraganglioma ve akciğerde kondromun birlikte olduğu bir sendromdur (46). NF Tip1'li hastalarda daha çok ince barsakta lokalize sıklıkla iğsi hücre morfolojisinin hakim olduğu GİST insidansı artmıştır (47).

GİST'ler tüm gastrointestinal sistem boyunca özafagustan anüse kadar her yerde görülebilir. GİST'ler en sık midede, %60–70 arasında değişen oranlarda görülürler (1,7,11,17). Japon yayınlarında GİST'lerin midedeki yerleşim oranları %84'e kadar çıkmaktadır (49).

Mideyi takiben ince barsak %25–35 (1,2,7,15,17), kalın barsak %5–7 (1,17,42), özofagusta %5'in altında görülürler (17,42).

GİST'ler primer omentum, mezenter veya retroperitonda gastrointestinal tübüler sistem ile ilişkisiz olarak bulunabilir (11,42). Bununla birlikte çoğu GİST bu bölgelerde gastrik veya intestinal primer GİST'in metastazı olarak bulunmaktadır (11,17).

2.4. KLİNİK BULGULAR

GİST'in erken evresinde tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak çoğu hasta semptomsuzdur. Genellikle hastalığın herhangi bir semptomu bulunmamaktadır. Çoğu GİST'e, semptomlar geliştikten sonra tanı konmaktadır. Bu semptomlar abdominal rahatsızlık ya da ağrı, kusma, hematemez, melena, disfaji, anemi ve anemiye bağlı yorgunluğu kapsar. GİST'in en sık geliş nedeni yayınlarda farklılık göstermektedir. Çoğu hastada abdominal ağrı mevcuttur. Bazı yayınlarda en sık semptom kanama iken (17), bazılarında abdominal kitle ve bunu takiben mukozal ülserasyon sonucu gastrointestinal kanama ve ağrıdır (42). Genel olarak mukozal ülserasyon malign tümörün işaretidir (50). Endosonografik çalışmalarda 4cm'den büyük tümör, düzensiz lümen dışı sınır, ekojenik odaklar ve kistik alanlar malignensi ile uyumludur (50). Tümör rüptürü, gastrointestinal tıkanma veya apandisit benzeri ağrı akut karın tablosuna neden olabilir. Operasyondan önce veya operasyon sonrasında abdominal kaviteye rüptür yüksek rekkürrens riski ile birlikte dir. Genel olarak rekkürrens primer tümör boyutu ve mitoz sayısı ile ilişkilidir (15,17).

Küçük GİST'ler sıklıkla endoskopi, radyolojik çalışmalar ya da başka bir nedenle cerrahi sırasında rastlantısal olarak bulunur (1,7,15). Bir cm'in altındaki insidental bulunan GİST'lerin büyük kısmı benign davranış ile birlikte dir (17).

GİST'ler sıklıkla intraabdominal olarak peritoneal, omental, mezenterik ve diğer serozal yüzeylere ve karaciğere metastaz yapar. GİST'lerin %50'sinde tanı konulduğu sırada metastaz bulunmaktadır. En sık metastaz periton ve karaciğere görülür (36). Karaciğer metastazı büyük olasılıkla hematojen yolla olurken, diğer intraabdominal metastazlar tümör hücrelerinden abdominal kaviteye ekim ile olur. GİST hastalarında cerrahi skarlar üzerinde de metastazlar bildirilmiştir. Lenf nodu metastazı nadirdir (17).

2.5. ANATOMİK YERLEŞİM

GİST'ler özefagustan rektuma kadar GİS'de herhangi bir yerden köken alır. Apendiks, safra kesesi, mesane gibi nadir lokalizasyonlarda bildirilmiştir. Özofagusda GİST görülme oranı %5'in altındadır. Bu lokalizasyondaki GİST'ler sıklıkla 10cm'den büyük, yüksek mitoz oranına sahip, malign davranış gösterirler (1,51).

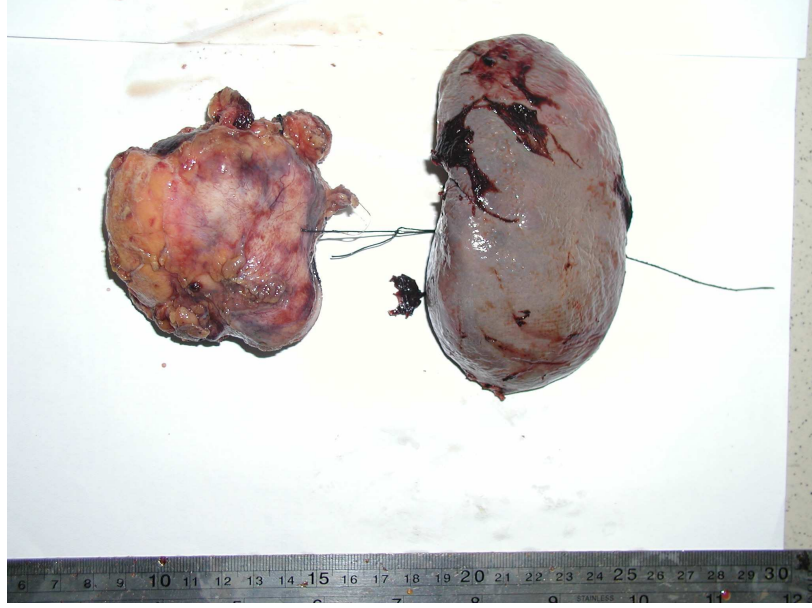
Gastrointestinal kanal dışı yerleşimli GİST'ler, histolojik olarak mide GİST'lerine benzese de ince barsak yerleşimli olanlar gibi davranış gösterirler (6,52). Gastrointestinal sistemin interstisyel Cajal hücrelerinden orjin aldığı düşünölen, GİST'lerin bu sistem dışında da görölebilmesi şaşırtıcı olsa da mezotelin hemen altında omentumda CD117 pozitif hücreler bulunmaktadır. Bu lokalizasyondaki tümörlerin multipotent mezenkimal kök hücrelerden kaynaklandığı düşünölmektedir.

2.6. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

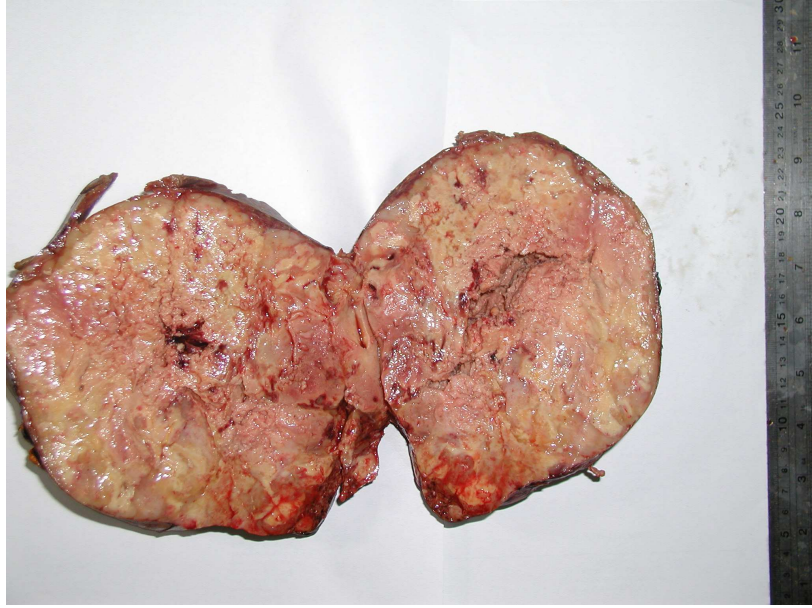
GİST'ler birkaç milimetreden 40cm'e kadar değişen boyutlarda olabilir. Ortalama tümör boyutu 5-8cm'dir. Lezyonlar sıklıkla iyi sınırlı olup etraflarında yalancı kapsüle sahiptir (Resim 3,4) (15,17). Soliter ya da multipl olabilen GİST'ler submukozal, intramural veya subserozal yerleşim gösterirler. Makroskobik görünümleri değişken olup nodöler, kistik, kanamalı ve nekrotik özellikte olabilir (Resim 5). GİST'lerde, birçok hücre tipi ve histolojik büyüme paterni olabilir. GİST'lerin çoğunda iki ana hücre tipi vardır: iğsi ve epiteloid hücre tipi. Mikroskobik olarak, %70'i iğsi hücreli tip, %20'si epiteloid tip ve %10'u da mikst iğsi- epiteloid tip görölr. Olguların yaklaşık %50'sinde yüzey epitelinde ülserasyon vardır. Büyük boyuttaki GİST'lerde kistik dejenerasyon, kanama ve santral nekroz görölebilir (Resim 6,7) (6,10,17,36).



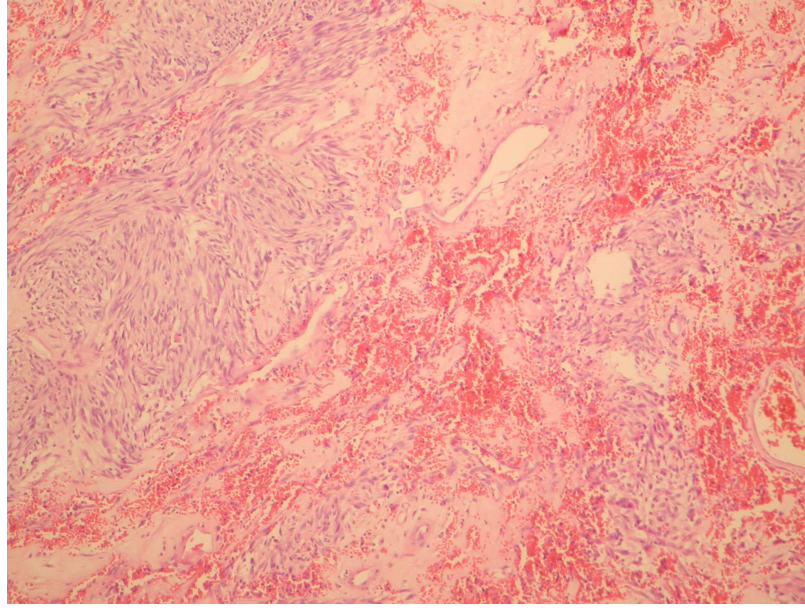
Resim 3. Düzgün Sınırlı, Psödokapsüllü GİST Olgusunun Makroskobik Görüntüsü



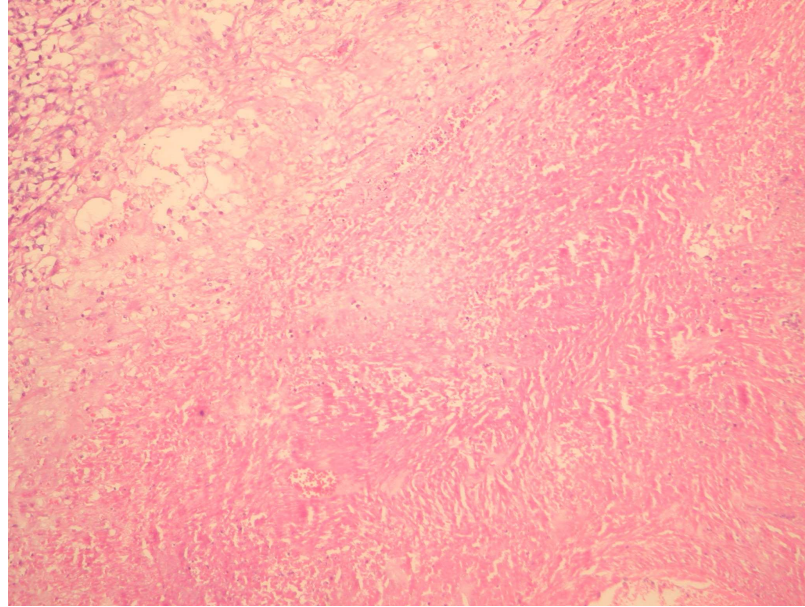
Resim 4. GİST Kitle Rezeksiyonu ve Splenektomi Materyali



Resim 5. GİST Olgusunun Makroskopik Kesit Yüzü



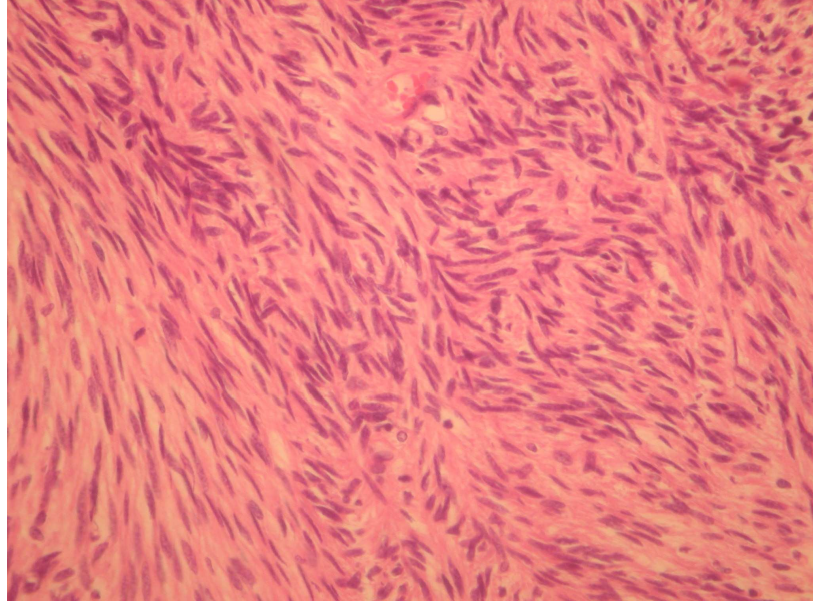
Resim 6. Yaygın Kanama Alanı İçeren GİST, (HE x40)



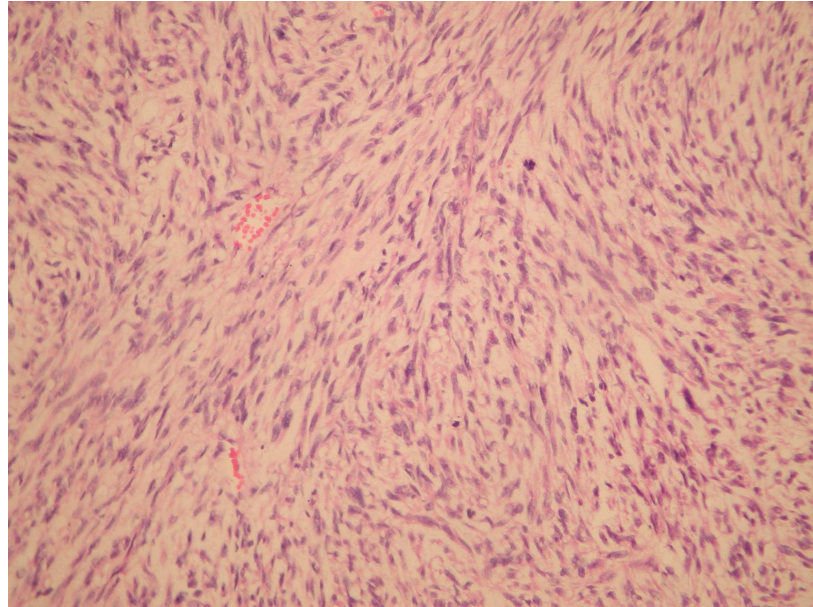
Resim 7. Geniş Nekroz Alanı, (HE x40)

İğsi hücreli GİST'lerde, kısa demetler, fasiküller şeklinde büyüme paterni gösteren uniform hücreler izlenir (Resim 8,9). Sitoplazmalar düz kas tümörlerine göre daha açık eozinofilik, fibriler veya sinsityal olup hücre sınırları belirgin değildir. Nükleus düz kas tümörlerine göre daha oval ve küçük olup, genellikle veziküler kromatin içerir. Perinükleer sitoplazmik vakuoller daha çok mide yerleşimli GİST'lerde olmak üzere yaklaşık %5 oranında görülmektedir (53). Nükleer palizatlanma sık görülür, stromal lenfositler ve mikrokistik stromal dejenerasyon schwannomu anımsatabilir.

Çoğu olguda stromal kollajen minimaldir, ancak ince duvarlı damarlar belirgin olabilir ve bu tümörlerde stromal kanama belirgin özelliğdir (13). Belirgin nükleer palizatlanma ayırıcı tanının iyi yapılması gereken, yanlış tanı konulmasına neden olabilen histolojik bulgudur ve sıklıkla hem nöral hem düz kas tümörlerinde görülür (6,10,36).

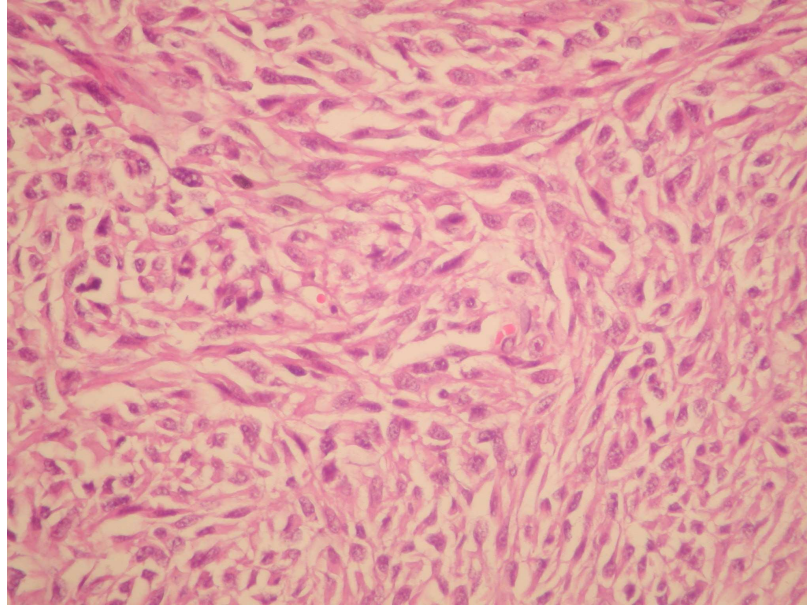


Resim 8. İğsi hücreli GİST, Kısa Demetler, Fasiküller Şeklinde Büyüme Paterni, (HE x100)

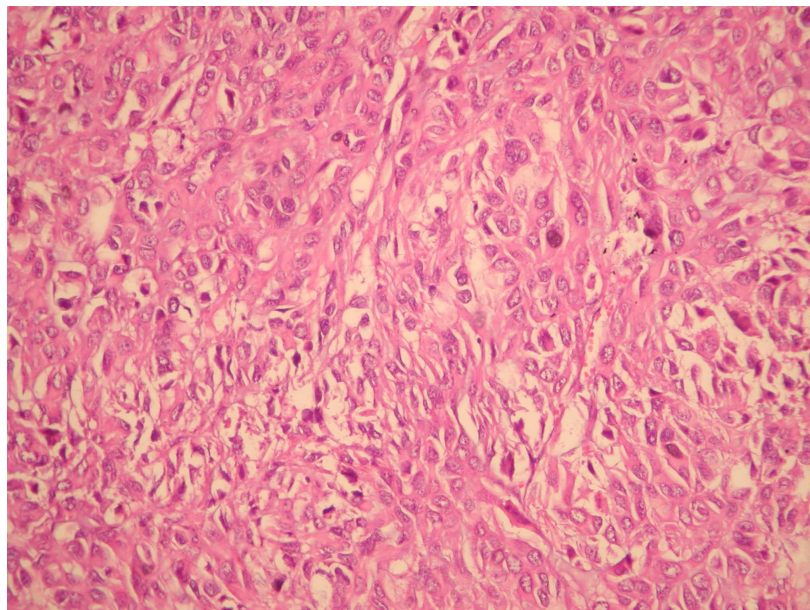


Resim 9. İğsi Hücre Morfolojisine sahip GİST, (HE x100)

Epiteloid hücreli GİST'ler, uniform, yuvarlak-oval nükleuslu, eozinofilik veya berrak sitoplazmalı, yuvarlak, poligonal şekilli hücrelerden oluşur. Nükleus veziküler kromatine sahiptir ve genellikle santral yerleşimlidir (Resim 10,11). Epiteloid tip tümörler iğsi hücreli tipe göre daha çok yuvalanma paterni gösterirler. Fiksasyon artefaktı sonucunda görülen berrak perinükleer halo, hücreye berrak hücre izlenimi verir (6,13,10,36).



Resim 10. Epiteloid Hücreli GİST, Uniform, Yuvarlak-Oval Nükleuslu, Eozinofilik Sitoplazmalı Poligonal Hücreler, (HE x100)



Resim 11. Epiteloid Hücre Tipli GİST, (HE x100)

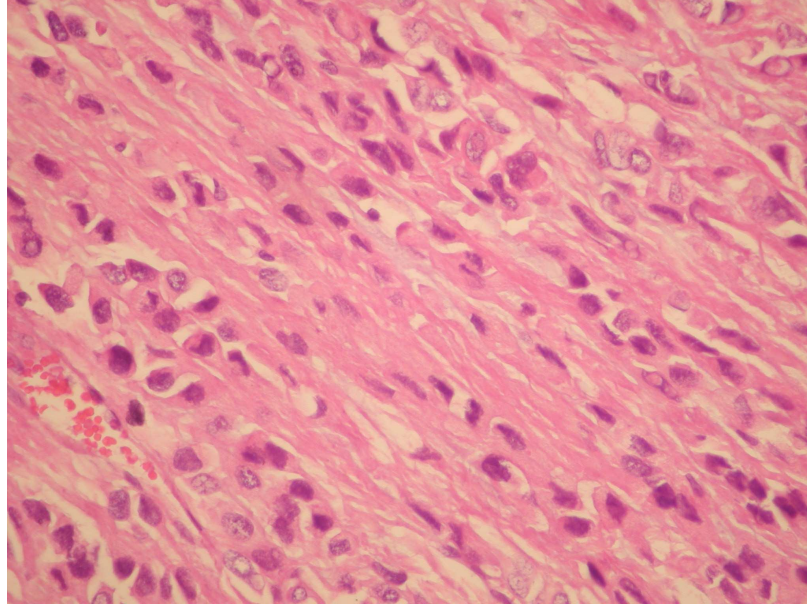
GİST'lerde değişen oranlarda belirgin miksoid stroma görülür. Özellikle ince barsakta yerleşen bazı olgularda paraganglioma benzeri yuvalar veya karsinoid benzeri büyüme paterni görülebilir. Olguların az bir kısmında (<%2–3) sitolojik pleomorfizm görülür (13).

2.7. GİST'LERDE MUTASYONLAR

GİST'ler KIT proteini eksprese ederler. KIT geninin jukstamembran bölgesinde (exon11) mutasyonları bulunduğu ilk defa Hirota (35) tarafından 1998 yılında bildirilmiştir. KIT genindeki mutasyonlar, tirozin kinaz KIT proteininin aşırı ekspresyonuna neden olmaktadır (1,3,26,45). GİST'lerin büyük bir çoğunluğu onkojenik KIT mutasyonuna sahiptir. KIT ve PDGFR- α genleri insanda 4. kromozom üzerinde yerleşmiştir. KIT mutasyonları iğsi hücreli GİST'lerde görülürken, PDGFR- α mutasyonları epiteloid hücreli GİST'lerde görülür. GİST'lerde KIT genindeki mutasyonlar exon 11'de en sık olmak üzere exon 9, exon 13 ve exon 17 mutasyonları azalan sıklıkla görülür. PDGFR- α mutasyonları ise exon 8, exon 12'de görülür. Exon 11 mutasyonları mide lokalizasyonları, yaşı hastalar ve kadınlarda yüksek görülme oranı ve düşük risk ile birlikte. Exon 9 mutasyonları ince barsak orjinli malign tümörlerde daha çok bulunurken, agresif gidişeyol açarlar. PDGFR- α gen mutasyonları epiteloid tip GİST ile birlikte olup GİST'lerde PDGFR- α mutasyon sıklığı %5–7 arasında bildirilmektedir (26).

2.8. NADİR GÖRÜLEN GİST TİPLERİ

GİST hücresinde belirgin stoplazmik vakuol oluşursa nükleus periferite itilir ve hücre taşlı yüzük görünümü alabilir (Resim 12). Literatürde bildirilen belirgin taşlı yüzük özellikleri gösteren 3 olgu mevcuttur (54). Bu tümörler serozal yüzeyde iyi sınırlı nodüller şeklinde lokalize olmuşlardır. Histolojik olarak iğsi hücreler ile karışık grlrlere. Eğer bu değişim lezyonda geniş alanlarda görülürse taşlı yüzük hücreli karsinom ve liposarkomla karışabilir. Bu durumda keratin ve S-100 ayırıcı tanıda yardımcıdır (16).

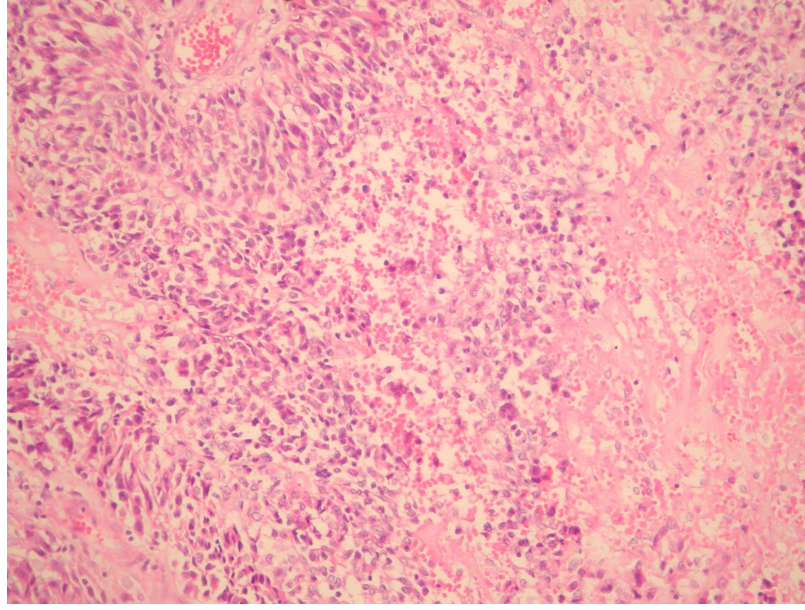


Resim 12. Epiteloid Tip GİST Olgusunda Taşlı Yüzük Benzeri Hücreler,
(HE x200)

Tümör hücreleri eksantrik nukleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşursa plazmasitoid tipte GİST, granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşuyor ise granüler hücreli tip olarak adlandırılır. Bu tipler ve miksoid zeminde tek tek duran multinükleer dev hücrelerin bulunduğu nadir GİST histolojik tipleri mevcuttur (16).

Rabdomyosarkomu anımsatan alveoler tipte büyüme paterni, hemoraji ve nekroz (Resim 13) genellikle yüksek gradeli GİST'lerde bulunur. Hemanjioperistom benzeri genişlemiş dallanan damarların etrafında tümör hücrelerin dizilmesi GİST'lerde görülen nadir yapılardandır. Bazen tümör hücreleri fibrovasküler septalar ile ayrılmış yuvalar, organoid yapılar şeklinde nöroendokrin bir tümörle karışabilen büyüme paterni gösterebilir (16).

Malign GİST'lerde osteoklast benzeri dev hücreler görülebilmekte olup agresif gidiş ile birlikte. Literatürde osteoklast benzeri dev hücrelerin bulunduğu leiomyosarkom ve GİST olguları mevcuttur (55).



Resim 13. Hemoraji ve Nekroz Alanları İçeren High Grade GİST, (HE x100)

2.9. GİST SENDROMLARI

GİST'lerin %5'inden azında 3 tümör sendromundan biri eşlik eder: Nörofibromatozis tip 1 (NF1), Carney Triadı, Familial GİST sendromu (7).

Literatürde NF1'li hastalarda duodenal GİST'ler rapor edilmiştir. Tümörler sıklıkla multipl, küçük, mitotik olarak inaktif ve klinik olarak sessiz gidişlidir. Diffüz Cajal hücre hiperplazisi sıklıkla mevcuttur. Bununla birlikte bazı NF1'li hastalarda malign GİST'ler gelişmiştir. Diğer GİST'lerden farklı olarak geniş serilerde KIT ve PDGFR- α mutasyonlarının kaybı görülür. Bununla birlikte bazı yazarlar NF1'e eşlik eden GİST'lerde nadiren KIT mutasyonları bulmuşlardır. NF1'e eşlik eden GİST'lerde daha çok iğsi hücre morfolojisi hâkim olup CD34 pozitifliği görülür (7,47,56).

Carney Triadı olarak bilinen aileselden çok sporadik olarak görülen pulmoner kondrom, paragangliom ve gastrik leiomyosarkom ilk defa Carney tarafından tanımlanmıştır (46). Bu triadda GİST'ler daha çok midede yerleşmekte olup sıklıkla epiteloïd morfolojiye sahiptir. Klasik GİST olgularından farklı olarak hastalar 30 yaşına gelmeden önce teşhis edilirler. Carney Triadlı hastaların %85'i kadındır (7,26). Tümörler sessiz gidiş gösterirler, karaciğer metastazının görüldüğü hastalar da vardır. Geniş bir seride tümör ile ilgili mortalite yalnızca %13 oranında bulunmuştur (7).

Famlyal GİST olguları otozomal dominant geçiş gösterir. Literatürde 12 famlyal GİST’li ailenin 11’inde KIT, 1 ailede ise PDGFR- α mutasyonu görölmüştür. Bu hastalarda tipik olarak multipl, bazen diffüz olarak GİST’ler gelişir. Tümör davranışı değişkendir. Ek olarak kutanöz hiperpigmentasyon, mastositoz ve disfaji gibi KIT aktivasyon bulguları bulunabilir (7).

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

2.10. İMMUNOHİSTOKİMYA

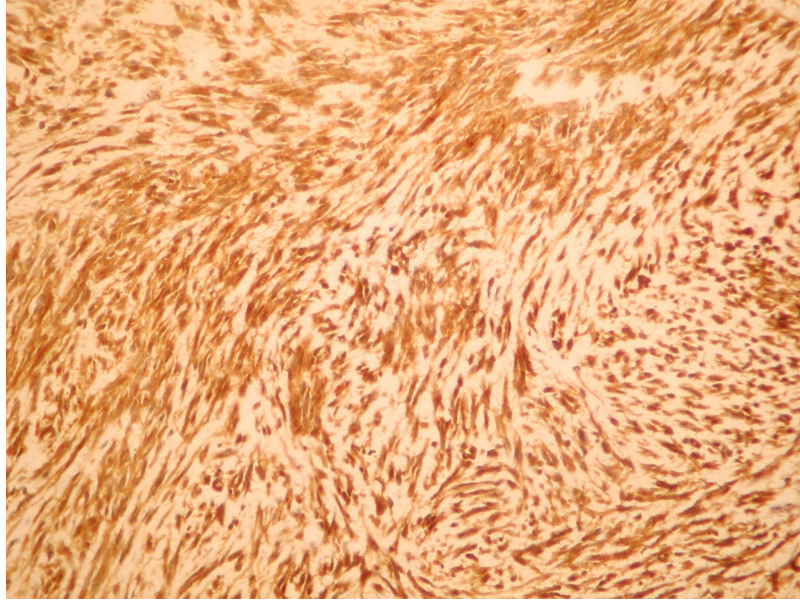
GİST’lerde tanı, ayırıcı tanı ve tedaviye yönelik immunohistokimyasal (İHK) panel uygulamak gerekir. Bu panel içerisinde CD117 (c-kıt), CD34, düz kas aktin (SMA), desmin, S-100, vimentin bulunur. Tümörün proliferasyon hızını göstermek için Ki-67 immunohistokimyası uygulanır.

2.11. CD117 (C-KIT) .

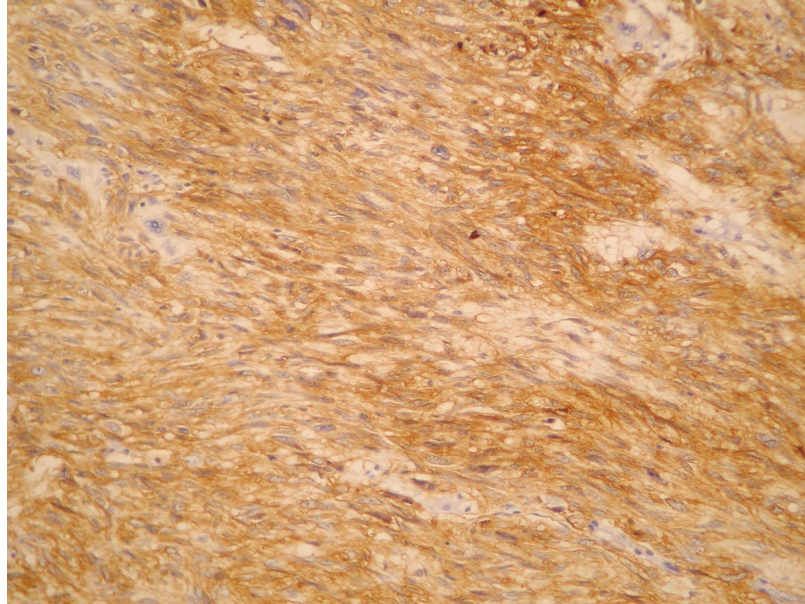
CD117 GİST’lerde köken hücre olan ICH’nin varlığını destekler ve tirozin kinaz inhibitörleri olan imatinib ve sunitinib tedavilerine yanıt verebileceğini gösterir. CD117 kök hücre faktörü (stem cell faktör) olarak bilinen büyüme faktörü, mast hücresi büyüme faktörü için transmembran glikoproteinidir. Tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Yapısal olarak diğer tirozin kinaz resöptörleri ile benzerlik gösterir (17,26).

C-kit hematopoetik kök hücre, mast hücresi, melanositler, bazı epitelyal hücreler, myenterik plexus, germ hücreleri ve düz kas hücreleri arasında yer alan interstisyel Cajal hücresi gibi bazı hücre tiplerinde hem eksprese olur, hem de fonksiyonel olarak önemlidir. Ewing sarkomu, metastatik malign melanom, mast hücre neoplazileri, anjiosarkomların %50’sinden fazlasında, seminom, disgerminom, akut myeloid lösemi (granülositik sarkom dahil), snovial sarkom, liposarkom, malign fibröz histiositom gibi tümörlerde eksprese edilir. CD117 boyanmasında değişik paternler görülebilir. Bu paternlerden birisi sitoplazmik yaygın boyanma iken, diğeri olguların bir kısmında görülen yaygın sitoplazmik boyanma paternlerine eşlik eden

sitoplazmik noktasal şekilde golgi paternidir (Resim 14,15). Nadiren bazı olgularda yalnızca noktasal golgi boyanma paterni görülür (1,2,13,36,43,50,52).



Resim 14. CD117 ile Diffüz Boyanma (İHK x100)



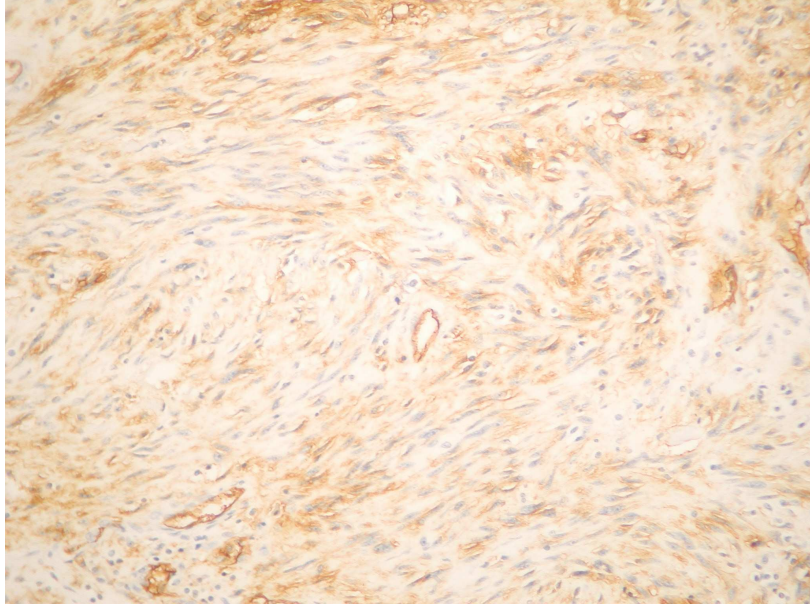
Resim 15. Yaygın Sitoplazmik CD117 Boyanması, (İHK x100)

GİST'lerde farklı CD117 boyanma paternleri, farklı KİT mutasyonlarının olabileceğini düşündürmektedir. GİST'lerin %95-100'ünde CD117 ekspresyonu görülür. Tümör hücrelerinin %5-20'sinden azında fokal boyanma paterni görülür. Stromal mast hücreleri internal pozitif kontrol olarak sıklıkla kullanılabilir (13).

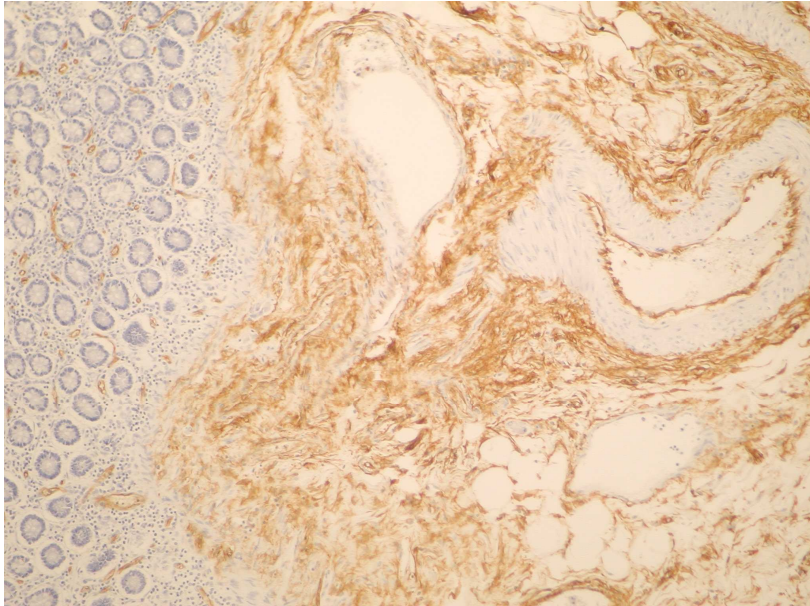
2.12. CD34

Özofagustan rektuma kadar GİST'lerde değişik serilerde %60-80 oranında CD34 pozitifdir (1,2,12,13,17). CD34 fonksiyonu bilinmeyen insan hematopoetik progenitor hücre antijeni ve transmembran proteinidir (17,57). Hematopoetik hücreler, dermis ve yumuşak dokudaki dendritik hücreler, fibroblastik hücreler, endotel hücreleri, kemik iliğinin stromal hücrelerinin prekürsörlerinde reaksiyon gösterir. GİST ve düz kas hücre tümörlerinin yanı sıra lösemilerin bir kısmında, Kaposi sarkomu, anjiosarkomlar, hemanjioperistom gibi vasküler tümörlerde, sinir kılıfı tümörlerinde, epitelooid sarkomda, soliter fibröz tümör ve dermatofibrosarkoma protüberans gibi fibroblastik neoplazilerde CD34 ekspresyonu görülebilir (57).

C-kit eksprese eden İCH'leri CD34 ile pozitif boyanmazlar (50). GİST'lerde görülen CD34 boyanma paterni olguların çoğunda yaygın sitoplazmik, bazılarında ise yama tarzında fokal boyanma şeklindedir (Resim 16,17). Literatürde bazı yayınlarda membran boyanması şeklinde izlenen CD34 pozitifliği tanımlanmıştır. Lokalizasyona göre kolorektal ve özofageal GİST'lerde %96-100 arasında değişen oranlarda CD34 ekspresyonu, ince barsakta % 47'ye düşmektedir. Nöral, Schwanian ve otonomik sinir diferansiasyonu gösteren olgularda daha az ve zayıf pozitiflik gösterir (1,14,42). KİT negatif tümörlerin çoğu CD34 ile de negatiftir ve CD34 negatif GİST'lerin çoğu epitelooid tiptir (58).



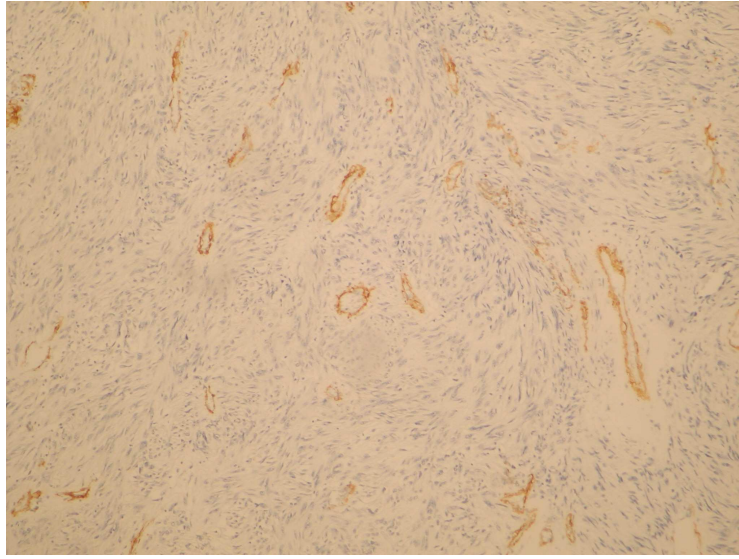
Resim 16. CD34 ile Sitoplazmik Boyanma, (İHK x40)



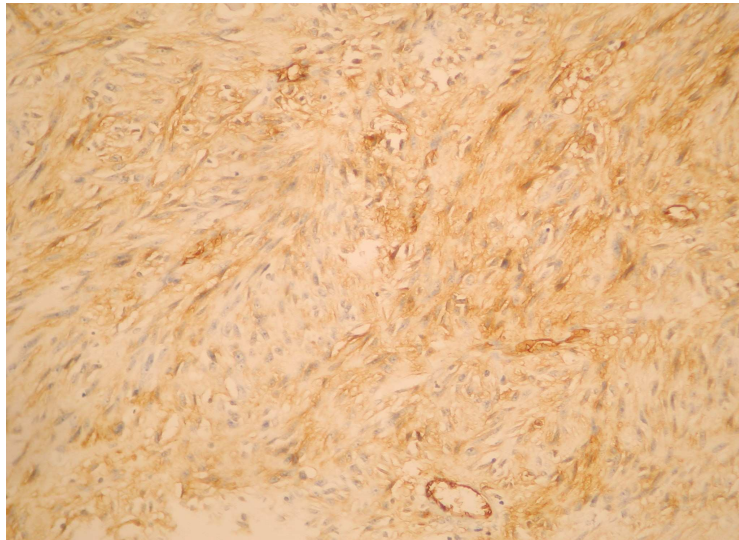
Resim 17. CD34 ile Kontrollü Pozitif Boyanma, (İHK x100)

2.12.1. Düz Kas Aktini (Smooth Muscle Actin –SMA)

GİST'lerde %20-40 vakada, değişen oranlarda SMA pozitifliği görülür (1,7,13,17). SMA intermedier filament olmayan myojenik belirleyicidir. Düz kaslarda myojenik diferansiasyon gösteren dokularda fibroblast ve myoepitelyal hücrelerde bulunur. GİST'lerde görülen boyanma biçimi değişkendir. Fokal ya da zayıf boyanma görülebilir (14,26). Kolorektal ve özofageal lezyonlarda CD34 pozitifliği sıkken, SMA pozitifliği sıklıkla ince barsak yerleşimli GİST'lerde görülür (Resim18,19) (13,26).



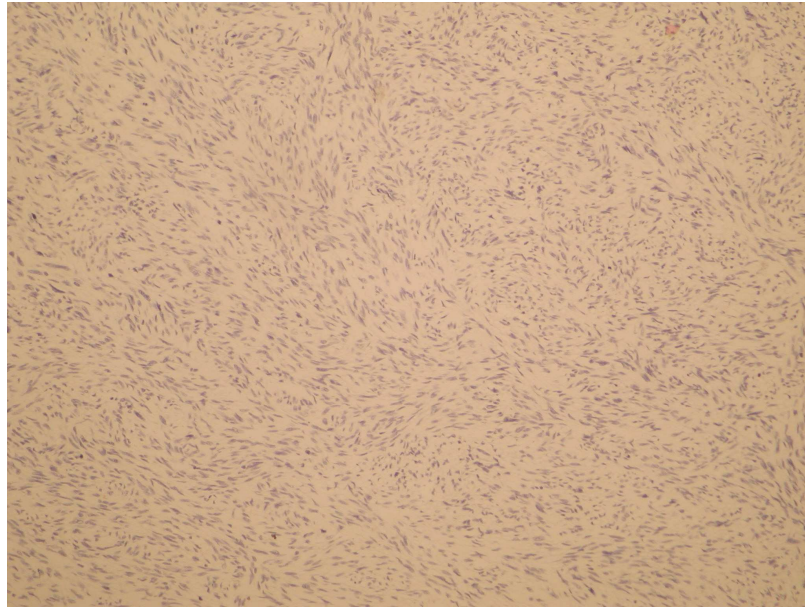
Resim 18. Aktin ile Kontrollü Negatif Boyanma, (İHK x100)



Resim 19. Aktin ile Kontrollü Soluk Boyanma, (İHK x100)

2.12.2. Desmin

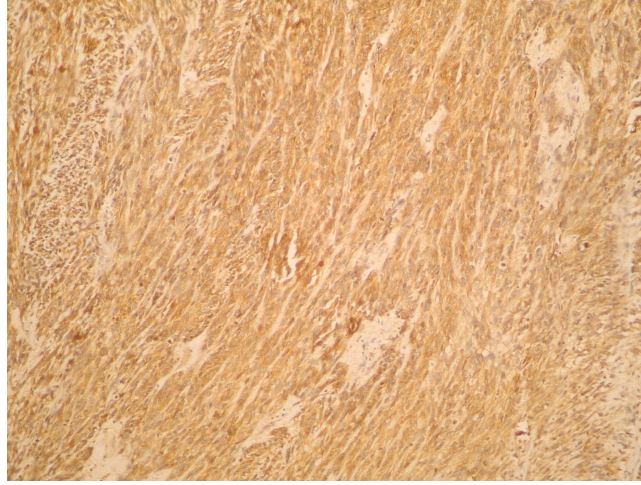
Desmin düz kas hücrelerinde, düz kas tümörlerinde, myojenik diferansiasyon gösteren rabdomyom, rabdomyosarkom, leiomyom, leiomyosarkom, myofibromatosislerde ekspresyonu görülen sitoplazmik intermedier filament proteinidir. GİST'lerde sıklıkla negatif olup (Resim 20) (7), literatürdeki çoğu yayında %5'in altında boyanma görülür (1,2,12,13). Boyanma şekli pozitif olan olgularda odaklıdır.



Resim 20. Desmin ile Negatif Boyanma, (İHK x100)

2.12.3. S-100

S-100, asidik, dimerik kalsiyum bağlayıcı proteindir Gıllial hücreler, nöronlar, kondrositler, melanositler, yağ hücreleri, Schwann hücreleri tarafından eksprese edilebilir. GİST'lerde S-100 protein pozitifliği %5-10 arasında görülmektedir (Resim 21) (1,2,12).

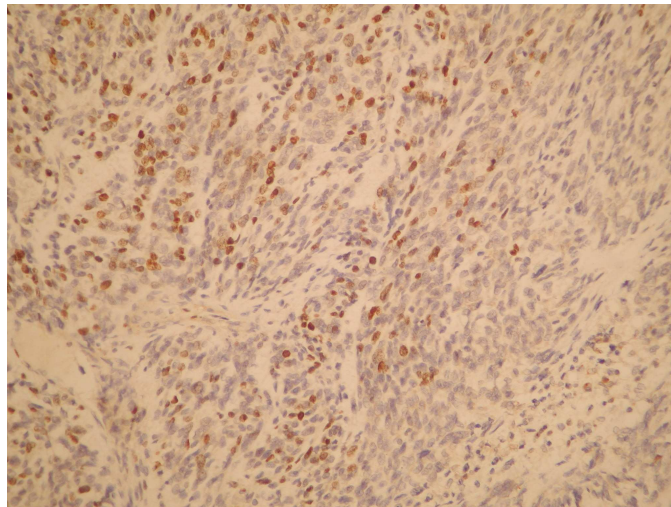


Resim 21. GİST'lerde Nadir Olarak Görülen S-100 Pozitifliği, (İHK x100)

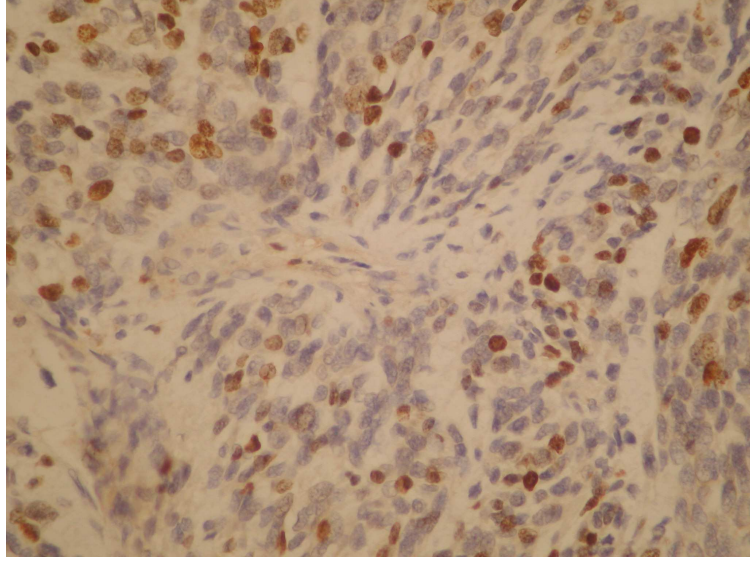
GİST'lerde düz kas belirleyicilerinden SMA haricinde caldesmon, calponin ve embriyonik düz kas miyozin ekspresyonu bulunabilir. Nestin belirleyicisi değişik serilerde %90-100 arasında pozitif bulunmuştur (7,11). Nöron spesifik enolaz (NSE) ekspresyonu GİST'lerde görülmekle birlikte düz kas tümörlerinde de pozitif olduğu için spesifik değildir (10,14).

2.12.4. Ki-67

Ki-67 pek çok tümörde kullanılan proliferasyon belirleyicisidir (Resim 22,23). Prognostik açıdan mitotik sayının belirttiği prognoza göre daha üstün sonuçlar elde edilememekle birlikte mide yerleşimli GİST'lerde yüksek yüzdeli Ki-67 boyanmasının kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (59).



Resim 22. Ki-67 ile Pozitif Nükleer Boyanma, (İHK x100)



Resim 23. Ki-67, (İHK x200)

2.12.5. GİST'lerde Ayırıcı Tanı

GİST'lerin gastrointestinal sistemde diğer mezenkimal, nöral, nöroendokrin tümörler ile ayırıcı tanılarının yapılması gerekir. GİST'ler sıklıkla CD117 pozitif tümörlerdir ve tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib) ile tedaviye uygun oldukları için ayırıcı tanılarının dikkatlice yapılması önemlidir (3,13,15). Ayırıcı tanı grubuna giren tümörler: leiomyom, leiomyosarkom, schwannom, soliter fibröz tümör, fibromatozis, inflamatuvar fibroid polip, inflamatuvar myofibroblastik tümör, nöroendokrin tümörler ve anjiosarkomdur. Bu tümörlerin arasında GİST ile en sık karışanı fibromatozis ve leiomyosarkomdur. GİST'ler ile ayırıcı tanısının yapılması gereken tümörler Tablo I'de görülmektedir.

GİST'lerle ayırıcı tanının yapılması gereken tümörlerin immunohistokimyasal profili TabloI, Şekil1'de gösterilmiştir (3,13,15).

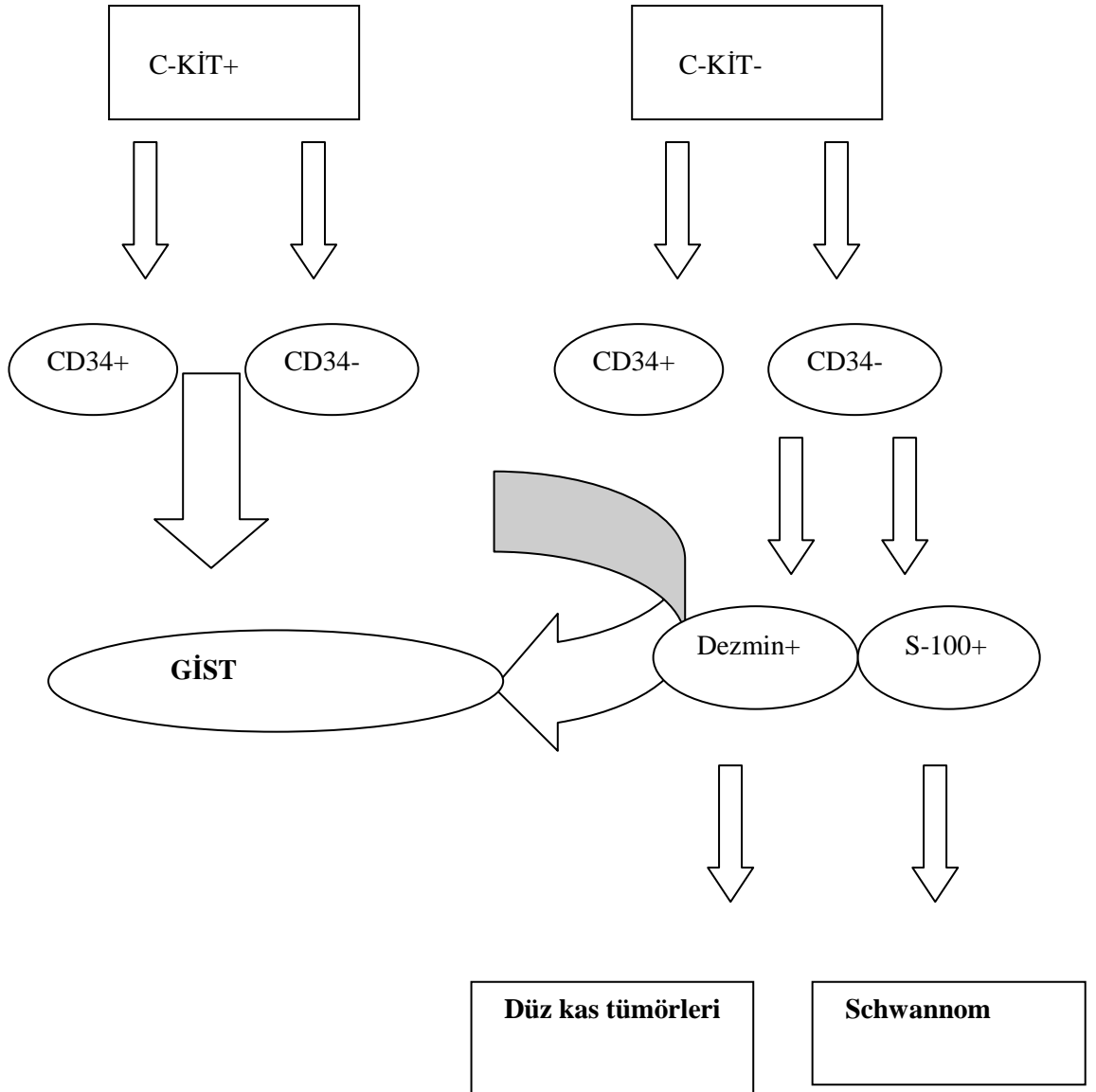
GİST'lerle en sık karışan tümörlerden olan intraabdominal fibromatozis'ler (desmoid tümör) mezenter ve retroperitoneal bölgede görülüp, GİST gibi gastrointestinal sistemin lümenine doğru büyüme gösterir. Sporodik olarak ve Gardner sendromu ile birlikte görülebilir. Histolojik olarak kollajenden zengindir ve dilate belirgin damarlar bulunur. Fokal sitoplazmik KIT pozitifliği desmoid tümörlerde rapor edilmiştir. Ayrıca tüm olgularda olmasa bile nükleer beta-katenin pozitifliğinin bulunması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (7,60). Desmoid tümörlerde sıklıkla

GİST'lerde görülenden daha fazla kollajen bulunur. Mitotik aktivite sık iken pleomorfizm genelde bulunmaz. Aktin ve desmin pozitifliği değişkendir. Fibromatozisler, lokal agresif lezyonlar olup, metastaz yapmadıkları için GİST'lerden ayrılmalıdır (1,7,52).

GİST'lerle sık karışan diğer fibroblastik tümörler grubunda yer alan, inflamatuvar myofibroblastik tümör (inflamatuvar psodotümör veya inflamatuvar fibrosarkom) tipik olarak çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Tümör mide ve ince barsakta transmural GİST'e benzeyen kitle olarak görülmekle birlikte, sıklıkla omental veya mezenterik yerleşimlidir. Klinik ve makroskopik görünüm olarak GİST'leri taklit eder. Tümör histolojik olarak amfofilik sitoplazmaya sahip, geniş, iğsi hücrelerden (myofibroblastlar) oluşur. Arada lenfoplazmositik infiltrasyon bulunur. Genç bir hasta veya çocukta (çoğu GİST'li hasta 50 yaşın üzerindedir) iğsi hücreli bir tümörde plazma hücrelerini içeren infiltrasyonun bulunması patoloğu inflamatuvar myofibroblastik tümör açısından uyarmalıdır. Tümör hücreleri c-kit ve CD34 ile negatif reaksiyon verirken, aktin ve desmin pozitif olabilir. İnflamatuvar myofibroblastik tümörde sıklıkla (%60) sitoplazmik anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitifliği bulunur (7).

İnflamatuvar fibroid polipler benign lezyonlar olup sıklıkla mide ve ince barsakta ve daha az olarak gastrointestinal traktın herhangi bir yerinde bulunur. Sık yerleşim yeri ince barsak özellikle ileum ve midenin distal kısmıdır. Nadiren kolon ve özofageal yerleşimli inflamatuvar fibroid polipler rapor edilmiştir. Lezyonlar tipik olarak submukozal yerleşimlidir. İleal tümörler infiltratif alt sınırlı ve transmural olabilir. Yetişkinlerde görülür. Tipik olarak ülser intraluminal poliplerdir. İğsi hücrelerden oluşan lezyonda arada lenfoid hücreler ve özellikle belirgin eozinofil lökositler bulunur. Lezyon oldukça vasküler olup, granülasyon dokusuna benzer. Tanı koydurucu özellik eozinofil lökositli çok sayıda vasküler yapıdır. Bu tümörde CD34 ile pozitif boyanma (özellikle gastrik yerleşimli olanlar) GİST ile karışmasına neden olur. İnflamatuvar fibroid poliplerde stromal komponent c-kit ile negatif boyanma gösterir. Aradaki mast hücrelerinin CD117 ile pozitif boyanmasına dikkat edilmelidir (1,7,52).

Nadir görülen bir antite olan, peritoneal kavitede yerleşip barsak duvarına yapışan işsi hücreler ve kollajenden oluşan soliter fibröz tümör, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer tümördür. Bu tümörlerde CD34 ile pozitif reaksiyonun görülmesi, GİST ile karışıklığa neden olabilir. Ancak soliter fibröz tümörlerde CD117 negatiftir (7).



Şekil I. GİST'lerde ayırıcı tanıda immunohistokimya

Tablo I. GİS’de İğsi Hücreli Tümörlerin İmmunohistokimyasal Olarak Ayırıcı Tanısı

	KIT(CD117)	CD34	SMA	Dezmin	S100
GİST	+(% 95-100)	+(% 70-80)	+(% 20-40)	Nadir(% 1-2)	+(% 5)
Düzkas tümörleri	-	+(% 10-15)	+	+	Nadir
Schwannom	-	+(sıklıkla Antoni B)	-	-	+
Fibromatozis	*	Nadir	+	Nadir	-

*Bir çok yazar fibromatozisi KIT- kabul etmekle birlikte, karşı çıkan yazarlar da bulunmaktadır (13,15).

Gastrointestinal kanalda görülen düz kas tümörleri, benign leiomyomlar ve malign leiomyosarkomlardır. İntramural leiomyomlar gastrointestinal sistemde en sık özofagusta görülür, özofageal leiomyomlar erkeklerde 2:1 oranında daha sıktır. GİST’lerden daha genç yaş grubunda, ortalama 30-35 yaşlarında ortaya çıkar. Özofageal leiomyomların çoğu alt 1/3’lük kısımda yerleşir. Disfaji öncelikli başvuru nedeni olmakla birlikte, olguların yarısı asemptomatiktir ve göğüs radyografisinde rastlantısal olarak bulunur.

Özofageal leiomyomlar tipik olarak intramural 1-3cm boyutunda tümörlerdir. Bazı leiomyomlar daha geniş boyutta (>500gr, >10cm) bulunabilir. Bu lokalizasyonda GİST’den çok leiomyomlar bulunur. İntramural leiomyomlar mide ve ince barsakta nadiren görülebilir. Kolonda bu lokalizasyonlara göre biraz daha sıktır. Histolojik olarak leiomyomlar hafif veya orta derecede sellülarite gösteren, çok az sayıda mitotik aktivite içeren iğsi hücrelerden oluşur. Fokal nükleer atipi bulunabilir. Hücreler; uzun nükleuslu, eozinofilik fibriler sitoplazmalıdır. Kalsifikasyonlar bazen bulunabilir. Özofageal leiomyomlar tipik olarak desmin ve aktin ile güçlü pozitif boyanma, CD34 ve c-kit ile negatif boyanma gösterir ve c-kit mutasyonu göstermezler. Özofageal leiomyomatozis, renal glomerüler bazal membran hastalığı

olan Alport sendromu ile birlikte bulunabilir. Kolon ve rektumda sıklıkla tanı alan muskularis mukoza leiomyomları 1cm'den küçük, intraluminal poliplerdir. Fenotipik olarak diğer leiomyomlarla özellikleri aynıdır (1,7,14,52).

Uterin tip leiomyomlar kadında retroperitonda ve pelvik yerleşimli bulunur. Sıklıkla genç orta yaş kadınlarda görülür. Bu tümörler histolojik olarak uterin leiomyomlarla aynıdır. İmmunohistokimyasal olarak aktin, desmin, östrojen, progesteron pozitifler (1,7).

Glomus tümörleri GİS'de nadirdir. GİS'de en sık midede yerleşir. Sıklıkla benign, histolojik ve immunohistokimyasal olarak periferik glomus tümörleri ile aynı özellikte; aktin pozitif, desmin, S-100 ve c-kit negatiftir (7).

Primer leiomyosarkomlar gastrointestinal kanalda nadirdir. Leiomyosarkomlar, leiomyomlara göre daha nadirdir ve daha fazla mitotik aktivite gösterir. Polipoid intraluminal kitleler olarak yerleşim gösterirler. Tümör komple olarak eksize edildiği takdirde aynı tümör boyutu ve mitotik aktivitesi olan GİST'lere göre daha iyi prognoza sahiptir. Leiomyosarkom tanısı diğer periferik leiomyosarkomlarla eş histolojik kriterlere dayanır. İmmunohistokimyasal olarak desmin ve aktin pozitif, c-kit ve CD34 negatiftir. KIT ve PDGFR- α mutasyonları görülmez (1,7,14,45).

Gastrointestinal schwannomlar yaşlı yetişkinlerde (ortalama 58 yaş) görülür, sıklıkla mide (%60-70) ve kolon (%20-30) yerleşimlidirler. Nadiren ince barsak ve gastrointestinal sistemin diğer lokalizasyonlarında da görülebilir. Tüm gastrik ve çoğu intestinal yerleşimli schwannomlar küçük lezyonlardır (<5cm) ve düşük mitotik aktiviteye sahip (50 büyük büyütme sahasında 5'den az) intramural iğsi tümörlerdir. Tipik olarak tümörün periferinde, tümörü saran lenfoid agregat dikkati çeker. Fokal atipiye sahip iğsi hücre bantları fibrovasküler septalarla ayrılan mikrotrabeküler yapılar oluşturur. Epiteloid varyantları nadiren kolonik mukozal polipler olarak bulunur. Nükleer palizat, Verocay cisimleri ve hyalinize damarlar diğer lokalizasyonlardaki schwannomlarda sık görülürken gastrointestinal yerleşen schwannomlarda izlenmez ya da çok nadirdir. Tüm lezyonlar S-100 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma, glial fibriler asidik protein (GFAP) ile sitoplazmik boyanma gösterir, c-kit negatiftir. Schwannomların GİST'lerden ayrımı önemlidir. Çünkü

schwannomlar gastrointestinal sistemde benign özelliklidir. Gastrointestinal sistemde malign schwannom rapor edilmemiştir (1,7,14,52,61).

Metastatik amelonatik melanom veya primer şeffaf hücreli sarkom gastrointestinal sistemde GİST gibi intramural yerleşim gösterir. Bazı gastrointestinal hücreli sarkomlar osteoklastik dev hücreler içerir. Bu tümörler belirgin S-100 pozitif tümörler olup t(12;22) translokasyonu tanı koydurucudur. Periferik yerleşimli şeffaf hücreli sarkomlara zıt olarak gastrointestinal yerleşimli olanlarda HMB-45 boyanma kaybı görülür (7).

Dediferansiye retroperitoneal liposarkomlar barsak duvarını tutabilir. Sıklıkla ektramural kitleler olan liposarkomlar lipomatöz komponent içerir. Miksoid veya pleomorfik malign fibröz histiyositom benzeri veya fibrosarkom benzeri alanlar bulunabilir. Dediferansiye liposarkomlar sıklıkla c-kit negatiftir (7).

2.13. GİST'LERDE PROGNOZ

GİST'ler biyolojik davranışlarının önceden tahmininin zor olduğu heterojen bir grup tümördür. Makroskobik ve mikroskobik birçok parametre prognozu belirlemede kullanılmak için önerilmektedir. Bu parametreler içerisinde tümör çapı, tümör lokalizasyonu, büyüme paterni, hücre tipi, mukozal invazyon, çevre dokuya invazyon, hücresellik, nükleer pleomorfizm, mitotik indeks, nekroz ve kanama, DNA analizi, immün fenotiplenme, cerrahi ameliyatın sınırları yer almaktadır (7,10,13,15,17,18,36,43,44,52,59).

Mide GİST'lerin en sık görüldüğü lokalizasyondur. Genel olarak aynı boyut ve mitotik aktiviteye sahip ince barsakta yerleşen GİST'lere göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Çoğu tümör 5-10cm arasında sınırlı mitotik aktiviteye sahip ve iyi prognozludur (51). Mide yerleşimli GİST'lerin %20-25'i maligndir (1,7). Duodenum ve ince barsak yerleşimli GİST'lerin %50-64'ü maligndir (7,51). Duodenal tümörler için malign potansiyel, tümör boyutu 4.5cm'nin üzerinde ve 50 büyük büyütme sahasında 2 veya daha fazla mitoz olduğunda jejunum ve ileumdaki tümörler için tümör boyutu 5cm'nin üstünde ve 50 BBS'nda 5'den fazla mitoz ve koagülatif nekroz bulunuşu istatistiksel olarak prognostik faktör olarak anlamlıdır (51).

Kolon yerleşimli GİST'ler istatistiksel olarak analize edildiğinde çoğunun malign olduğu görülmüştür (1). Kolon yerleşimli GİST'lerde benign tümörlerin malignlere

oranı ½'dir. Tüm apendiks yerleşimli GİST'ler küçük benign tümörler olup sıklıkla rastlantısal olarak bulunur (51).

Rektum mide ve ince barsaktan sonra GİST'lerin yerleştiği 3. en sık lokalizasyondur. Bu lokalizasyonda 5cm'in üzerindeki, 50 BBS'ında 5'den fazla mitozun görüldüğü rektal GİST'ler agresif davranışa sahiptir (51). Omentumdaki GİST'ler mezenterde görülenlere göre daha az agresif davranışa sahiptir. Primer retroperitoneal yerleşimli GİST serilerinde tümörden hastaların %39'u ölmüştür. Sellülarite, 50 büyük büyütme sahasında 2'den fazla mitoz oranı ve nekroz kötü prognostik faktörlerdendir (51).

2002'de yapılan National Institutes of Health (NIH) GİST çalışma grubunun tümör boyutu ve mitotik aktivite ve tümör çapına göre GİST'lerde malign davranış için yapmış olduğu diagnostik kriterler Tablo II'de gösterilmiştir (13). Bu tabloda prognoz için yukarıda sayılan parametreler arasında en önemli bulgular olan tümör çapı ve mitoz sayısı kullanılmıştır ve GİST'ler çok düşük risk, düşük risk, intermedier risk, yüksek risk olarak 4 gruba ayrılmıştır (13,17,36,43,44,50,52,62).

Tablo II. GİST'lerde Agresif Davranış Risk Tanımlanmasında NIH Konsensus Yaklaşımı 2002 (13).

	TÜMÖR ÇAPI	MİTOTİK ORAN
ÇOK DÜŞÜK RİSK	<2cm	<5/50 BBA
DÜŞÜK RİSK	2-5cm	<5/50 BBA
İNTERMEDİER RİSK	<5cm	6-10/50BBA
	5-10cm	<5/50 BBA
YÜKSEK RİSK	>5cm	>5/50 BBA
	>10cm	Herhangi bir mitotik oran
	Herhangi bir boyut	>10/50 BBA

Çoğu GİST'in malign potansiyeli belirsizdir. Cerrahiden önce veya cerrahi sırasında abdominal kavite içine tümör rüptürü olan hastalar yüksek tümör riskine sahiptir. Diğer yandan rastlantısal olarak bulunan küçük (<1cm) GİST'lerin davranışı değişken olup sıklıkla benignirler (17). İleri yaş, erkek cinsiyet, anauploidy,

başvuru anında metastaz bulunması ve tümörün tam rezeke edilememesi ve yüksek mitotik indeks bağımsız risk faktörleridir (36,43).

Suster ve arkadaşları sellülarite, atipi, nekroz ve mitoz parametrelerini kullanarak GİST'leri 4 dereceye ayırmışlardır (Tablo III) (54).

Tablo III. Suster ve Arkadaşlarının Yaptığı GİST Dereceleri.

Derece	Mitoz	Sellülarite	Atipi	Nekroz
I	<3/10 BBS	Hafif-orta	Yok	Yok
II	<6/10 BBS	Orta	Hafif	Yok
III	>6/10 BBS	Ciddi	Orta	Fokal
IV	>6/10 BBS	Ciddi	Ciddi	Belirgin

Bazı yayınlarda prognostik kriter olarak Tablo IV'de gösterilen hücre tipi, atipi ve mitoz prognostik parametreler olarak kullanılmıştır (50).

Tablo IV. GİST'de Prognostik Kriterler.

Hücre Tipi	Mitoz	Atipi	Prognoz
İğsi	0-2/30 BBS	Yok	Benign
Epiteloid	0/30 BBS	Yok	Benign
İğsi	4/30 BBS	Hafif	Borderline
Epiteloid	1/30 BBS		
İğsi	>5/30 BBS	<Yok	Malign
	>3/30 BBS	Belirgin	
Epiteloid	>2/30 BBS		

GİST'lerde hücreliliğin az olması, iyi prognostik kriter iken, nükleer pleomorfizmin bulunması, agresif tümörlerin bir özelliğidir (15,51).

Ki-67 immunohistokimyasal markeri ile bulunan yüksek proliferasyon indeksi kötü prognoz ile birlikte. Ancak mitotik indeksin belirttiği prognozdan daha üstün sonuçlar elde edilememiştir. Proliferasyon markeri olarak kullanılan p53 ile anlamlı sonuçlar elde edilememiş olup, bağımsız prognostik faktör olarak kullanılamıyacağı

gösterilmiştir. Cyclin-D1 overekspresyonunun GİST'lerde iyi prognoz ile birlikteliği kolorektal karsinomlu olgulara paradoksik olarak bulunmuştur (28). Diğer bir çalışmada Ki-67 ile proliferasyon indeksinin %10'dan fazla olduğu tümörlerde metastaz gelişimi ve tümör ile ilişkili mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (51).

Takahashi ve arkadaşları (21) tarafından yapılan bir çalışmada VEGF ekspresse eden tümörlerin daha kötü prognozla birlikte olduğu bulunmuştur. VEGF ile anjiogenez uyarılmakta, artan vaskülarizasyonla birlikte primer tümör büyümekte ve hematojen metastaz şansı artmaktadır. VEGF ekspresyonu mikro-damar yoğunluğu, tümör boyutu ve Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Prognoz VEGF ekspresyonu gösteren tümörlerde daha kötüdür. On yıllık taşam VEGF ekspresyonu ve yüksek mitotik oranla kötü prognoz için bağımsız faktörler olarak gösterilmiştir (21).

Yapılan bir diğer çalışmada düşük ve yüksek risk grupları Tablo V'da gösterilmiştir (15).

Tablo V. Düşük ve Yüksek Risk Arasındaki Ayırımında Kullanılan Kriterler

Düşük-risk grubu	Yüksek risk grubu
Tümör boyutu <5cm	Tümör boyutu >5cm
Mitotik oran <2/10 BBS veya	Mitoz oranı 2'nin üstünde,
Proliferasyon indeksi <% 10	Proliferasyon indeksi >% 10

C-kit geninde exon11 mutasyonu çeşitli çalışmalarda kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir. Exon11 mutasyonlu GİST hastaları daha büyük boyutlu, nekroz ve hemorajisi daha fazla agresif gidişe sahip tümörlerdir. Bu hastalarda sık rekürrens ve yüksek mortalite oranı bulunmaktadır (43). İntraperitoneal kanama, rüptür ve tümör yayılımı kötü prognoz ile birliktedir. Çoğu rekürrens intraabdominal bölgededir. Makroskopik ekstra-abdominal metastaz nadirdir. Metastaz için sık yerleşim yerleri periton ve karaciğerdir. Kemik ve akciğer metastazları nadirdir. Yumuşak doku metastazı görülebilir, lenf nodu metastazı nadirdir (1,15).

Literatürde farklı yazarların yapmış olduğu çalışmalar referans alınıp, primer GİST'lerin tam rezeksiyonu sonrasındaki yaşam beklentileri Tablo VI'de gösterilmiştir (15,36).

Tablo VI. Primer GİST'lerin Komplet Rezeksiyonları Sonrasındaki Yaşam Beklenti Oranları.

Referans	Çalışma yılları	5 yıllık yaşam beklentisi (%)
Akwari ve arkadaşları	1950-1974	50
Shiu ve arkadaşları	1949-1973	5
Mc Grath ve arkadaşları	1951-1984	63
Ng ve arkadaşları	1957-1997	48
De Matteo ve arkadaşları	1982-1998	54

Metastatik GİST'lerde ortalama yaşam beklentisi 20 ay, lokal rekürrensli hastalar için 9-12 aydır. 1992-2000 yıllarında ABD' de tanı alan GİST'li hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi %45 olarak hesaplanmıştır. Primer tümörün komplet rezeksiyonundan sonra 5 yıllık yaşam beklentisi %50-65 olarak bulunmuştur, ancak cerrahi tedavi gören hastaların %40-90'ında postoperatif rekürrens veya metastaz bulunmuştur. Metastatik veya lokal nüks gösteren GİST'li hastaların imatinib öncesinde yaşam beklentisi 10-20 aydır (17).

2.14. TEDAVİ

Primer GİST'lerde standart cerrahi tedavi metastaz yokluğunda tam cerrahi rezeksiyondur. Cerrahinin en önemli amacı, tümör rüptürüne neden olmadan kitlenin tam rezeksiyonudur. Düşük ve orta riskli GİST'lerde cerrahi rezeksiyon sonuçları göreceli olarak daha iyi olmakla birlikte yüksek riskli olgularda cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrens kaçınılmaz sonuçtur (26). Rezeksiyon sırasındaki ya da öncesindeki tümör rüptürü kötü prognoz lehine bir bulgudur (63). Tümörler tamamen çıkarılmış ve mikroskopik olarak cerrahi sınırlar temiz olsa dahi karın içinde lokal rekürrens ihtimali çok yüksektir. Ortalama 19 ay içerisinde tümör rekürrensi gerçekleşir. Tümör cerrahi olarak rezeksiyon edilemiyorsa, ortalama yaşam beklentisi 10-

20 ay arasında değişir (6). Lenfadenektomi GİST'lerde lenf nodu metastazı nadir olarak görüldüğünden gerekli değildir (15).

Cerrahi rezeksiyonu takiben 20 yıllık takiplerde düşük riskli olgularda bile rekürrens görülebileceği rapor edilmiştir. Rekürrens gösteren olgularda yeni bir cerrahinin yanıtı kötüdür. Tek veya kombine kemoterapi denemeleri başarısız olup, kısmi cevap %5 civarındadır. Sonuçların bu kadar kötü olması GİST'lerdeki multidrug rezistans proteinleri ve bcl-2'nin yüksek seviyelerde eksprese edilmesi ile ilişkilendirilmiştir (26).

Komplet rezeksiyon sonrasında hastalar yakın takibe alınır. Radyoterapi GİST'lerde kitlesi büyük karaciğer metastazlarında ve pelvise fikse tümörün oluşturduğu ağrıyı azaltmak amacı ile kullanılabilir.

GİST'lerin konvansiyonel kemoterapi ajanlarına cevabı %10'un altındadır (6).

İmatinib mesilat (STI571, Glivec, Novartis. Pharmaceuticals, Basel, Switzerland) 2-fenilprimidin türevi olup adenozin trifosfatın tirozin kinazlar üzerindeki (BCR-ABL, PDGFR- α ve PDGFR β , c-kit) bağlanma bölgelerinin kompetitif inhibitörüdür (62,64,65,66,67). GİST dışında kronik myeloid lösemi (KML), kronik myelomonositik lösemi, hipereosinofilik sendrom, dermatofibrosarkoma protüberans'da da kullanılmaktadır. İlk imatinib tedavisi karaciğere metastaz yapmış GİST'li bir hastada kullanılmış, tedaviden sonra tümör sellülaritesinde belirgin azalma ve geniş miksoid dejenerasyon görülmüştür. Çok merkezli çalışmalar 2000 yılında başlatılmıştır. 2002 yılı şubat ayında ABD FDA tarafından imatinib mesilat onaylandı ve ilaç CD117 +, rezeke edilemeyen ve/veya metastatik GİST'lerin tedavisinde cerrahi öncesinde veya sonrasında kullanılmaya başlandı. İmatinib günde 400-600 mg kullanılır. %10-20 olguda primer imatinib rezistansı bildirilmiştir. Genel olarak primer rezistans imatinib tedavisinin ilk 6 ayında gelişir. Bu rezistansda KIT ve PDGFR alfa'da nokta mutasyonları KIT'in genomik amplifikasyonu gibi mekanizmalar sorumludur. Sunitinib (Sutent, Pfizer, New York) imatinib rezistans GİST'lerde kullanılmaya başlanmıştır. Sunitinib multipl tirozin kinaz inhibitörü olup VEGF reseptörü 1,2,3 PDGFR alfa, PDGFR beta-kit, tirozin kinaz-3, koloni-stimüle edici faktör resöptör tip1 (CSF-1R), glial hücre line-derive nörotrofik faktör resöptör (RET) gibi pek çok reseptörü etkiler. İmatinib ve sunitinib GİST tedavisinde etkili,

toksitesisi az ve kolay uygulanabilen ilaçlardır. İmatinib tedavisi sırasında dirençli klonların gelişebileceği ve buna bağlı nükslerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Böyle durumlarda sunutinib diğer bir seçenektir (13,15,17,43,61,62,64,65).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma TT-06-01 no'lu proje olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

2001–2007 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan, GİS orijinli mezenkimal tümör olguları retrospektif olarak incelendi. Bunların arasından 35 GİST olgusu çalışmaya alındı. Bu hastaların kimlik ve klinik bilgileri ve takipleri EÜTF arşiv kayıtlarından, materyal ile ilgili bilgiler ise Patoloji arşivinden elde edildi.

Olguların 15'i (%42,9) midede, 12'si (%34,2) ince barsakta, 7'si (%20) kalın barsakta, 1'i (%2,9) ise özofagusta yerleşim göstermekte idi. Olgular lokalizasyonlarına, cinsiyetlerine ve yaşlarına göre gruplandı.

İmmunohistokimyasal boyama için %10'luk formalin solüsyonunda tespit edilip rutin doku takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömülerek saklanan dokulardan tümörü en iyi örnekleyen bloklar seçildi. Parafin bloklardan 5–6 mikron kalınlıkta kesilen ve Hematoksilin-Eosin ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda tekrar değerlendirildi. Olgular 50 BBS'ında mitoz sayısı, hüresellik, nükleer pleomorfizm, hücre tipi, tümör çapı, kanama, nekroz, büyüme paterni yönünden incelendi. Tümörün biyolojik davranışını belirlemek amacı ile tüm dünyada kabul görmüş, tümör çapı ve mitoz sayısı temel alınarak yapılan 2002 NIH konsensus risk kategorizasyonu temel alınarak çok düşük, düşük, intermedier ve yüksek risk olarak 4 gruba ayrıldı. İmmunohistokimyasal olarak CD117, CD34, desmin, SMA,

vimentin, S100, Ki-67 yönünden incelendi. CD117 ve/veya CD34 pozitif olan GİST olgularına CD9, VEGF ve NFκB immunohistokimyasaları uygulandı.

3.1. İMMUNOHİSTOKİMYA

Formalin fiksasyonlu parafine gömülü dokulardan Poly-L-Lisine kaplı lamlara 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler 60° etüvde bir saat deparafinize edildi. Etüvden çıkan kesitler, 15 dakika ksilol ile deparafinize edilip, % 100'lük absolu alkolde 2 kez 3'er dakika, sonra sırası ile %95, %70'lik alkollerde 3'er dakika bekletildikten sonra 10 dakika distile su ile yıkandı. CD34, S100, desmin, aktin, vimentin, Ki-67 ve NFκB için citrate buffer, CD117, CD9 ve VEGF için Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) buffer uygulanarak mikrodalga fırında 2 kez 10'ar dakika süre ile antijen retrieval işlemi yapıldı. Sonra 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Beş dakika distile su ile yıkanan kesitler 10 dakika Phosphate Buffered Saline (PBS)'de bekletildi. Enzim gerektiren desmin antikoru 10 dakika tripsin ile inkübasyona bırakıldı. Daha sonra %3'lük hidrojen peroksit ile tüm antikorlar 10 dakika inkübe edilip, spesifik olmayan boyamalar ve zemin boyaması en aza indirildikten sonra 5 dakika distile su ile yıkandı, 5 dakika PBS'de tutuldu. Primer antikorlar uygulanarak 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Uygulanan primer antikorlar TabloVII'de görülmektedir. Antikorların inkübasyon süresi bitince 10 dakika PBS'de yıkandı. Bundan sonra boyamada streptavidin-biotin kiti (Dako Cytomation) kullanarak avidin-biotin-peroksidaz metodu uygulandı.

İmmunohistokimyasal boyamaya şu şekilde devam edildi:

-PBS ile 10 dakika yıkandı.

-Biotinylated Goat Antiserumu 10 dakika uygulandı.

-PBS ile 10 dakika yıkandı.

-Streptavidin peroksidaz serumu ile 10 dakika bekletildi.

- PBS ile 10 dakika yıkandı

-DAB chromogen ile 10 dakika inkübe edildi.

-Distile suyla 10 dakika yıkanan lamlara Meyer hematoksilen ile 5 dakika zıt boyama yapıldı.

-Tekrar 5 dakika distile su ile yıkanan yıkanan lamalar derecesi gittikçe azalan alkollerden 10'ar dakika geçirilerek, ksilolde 15 dakika bekletildi. Ultramount ile kapatıldı.

İşlemlerin tamamı oda ısısında ve kesitlerin kurumaması için nemli ortamda gerçekleştirildi.

Tablo VII. Kullanılan İmmunohistokimyasal Antikorların Listesi.

ANTİKOR	KLON	MARKA	DİLUSYON
CD117/c-kit Oncoprotein/SCFprotein	Tavşan poliklonal antikor	NeoMarker	Kullanıma hazır
CD34	Fare monoklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
DESMİN	Fare monoklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
VİMENTİN	Fare monoklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
S-100	Fare monoklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
SMA (düz kas aktini)	Fare monoklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
Ki-67	Tavşan monoklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
VEGF	Fare poliklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
NFκB	Tavşan poliklonal antikor	Neomarker	Kullanıma hazır
CD9	Fare monoklonal antikor	Neomarker	Kullanılma hazır

3.2. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

İmmunohistokimyasal boyanmalar değerlendirilirken, pozitif kontrol için doku içi boyanmalar dikkate alındı. CD117, CD34, S100, SMA, desmin ve vimentin için sitoplazma ve sitoplazmik membran boyanmaları pozitif kabul edildi.

Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken, boyanmanın yoğun olduğu alanda bin hücre sayılıp pozitif boyanan nukleuslar % olarak hesaplandı. Daha sonra %10'un altı ve %10 ve üstü olarak iki gruba ayrıldı.

Histolojik tiplendirme işsi, epiteloid ve işsi+epiteloid mikst hücreli olarak üç sınıfta ele alındı. Hücresellik ve pleomorfizm oranı semikantitatif yöntemle az (+), orta (++) ve yüksek (+++) olarak üç grupta değerlendirildi. Nekroz ve kanama bulunmaması (-), bulunması (+) olarak değerlendirildi.

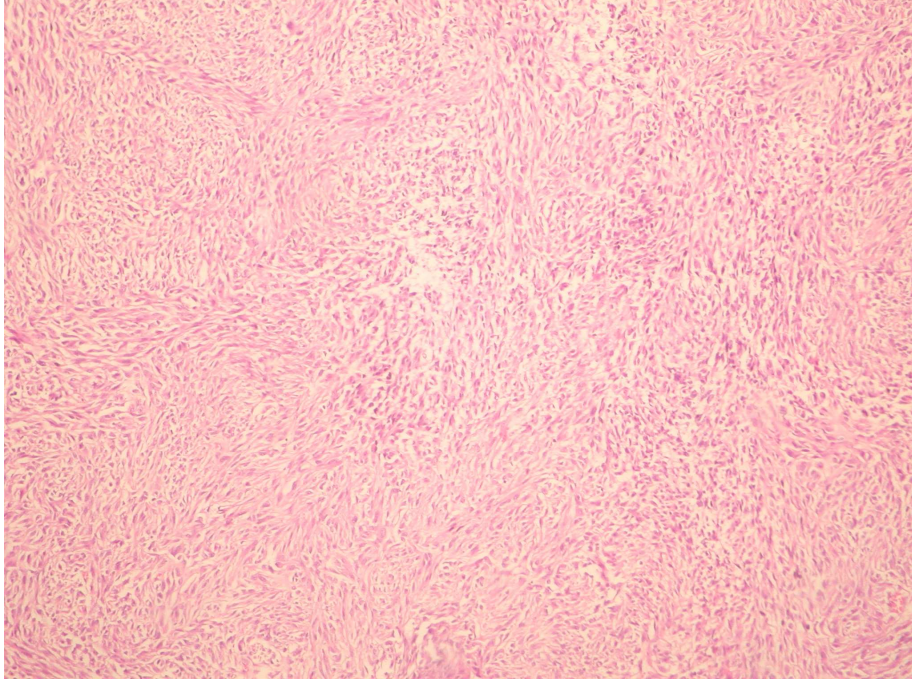
Tümör çapları santimetre (cm) olarak belirtildi. Olgularda mitotik aktivite için 40'lık BBS'ında 50 sahada mitoz sayıldı.

Risk gruplarında yüksek riskli gruplar ayrı bir grup, çok düşük riskli, düşük riskli ve orta riskli olgular ise düşük riskli olgular altında toplanarak 2 grup olarak değerlendirmeye alındı (Resim 24,25,26).

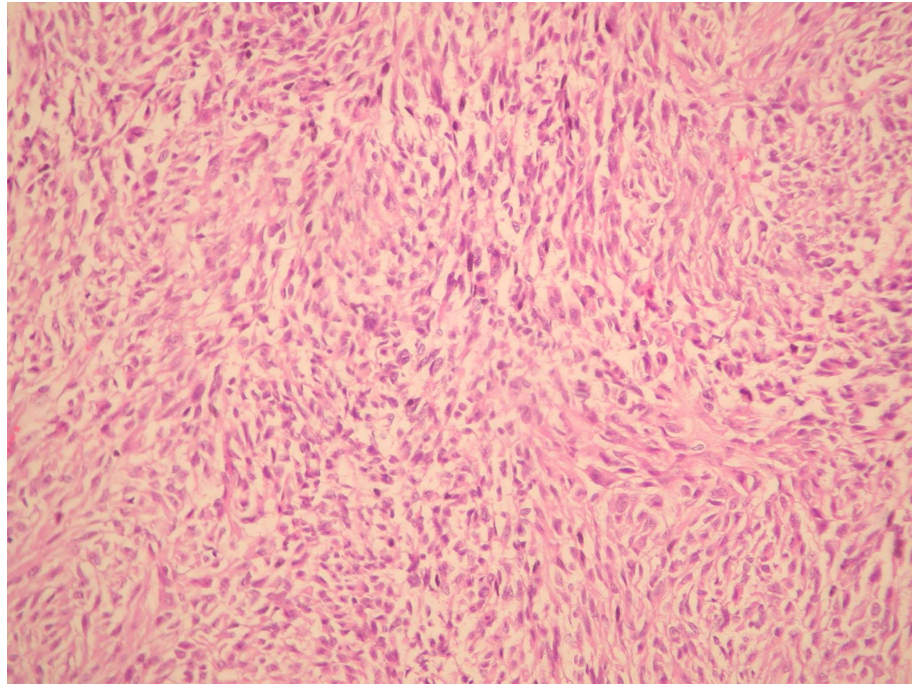
VEGF için boyanmanın en yoğun olduğu alanda tümör hücrelerinin %15'inden fazlasında sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilirken (Resim 27), %15 ve altında boyanma negatif kabul edilmiştir (71).

CD9 için tüm tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında sitoplazmik boyanma olanlar pozitif diğerleri negatif olarak değerlendirildi (Resim 28).

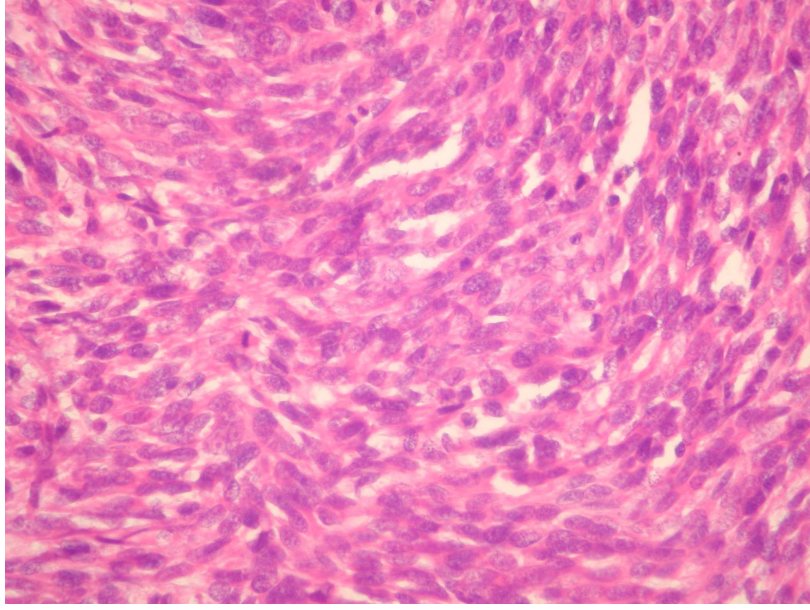
NF-κB için, tümör dokusunda sitoplazmik boyanmanın olduğu alanlarda 5 farklı alan gözden geçirilerek sitoplazmik boyanma açısından %10 dan az olanlar negatif, %10 dan fazla olanlar pozitif olarak değerlendirildi (Resim29).



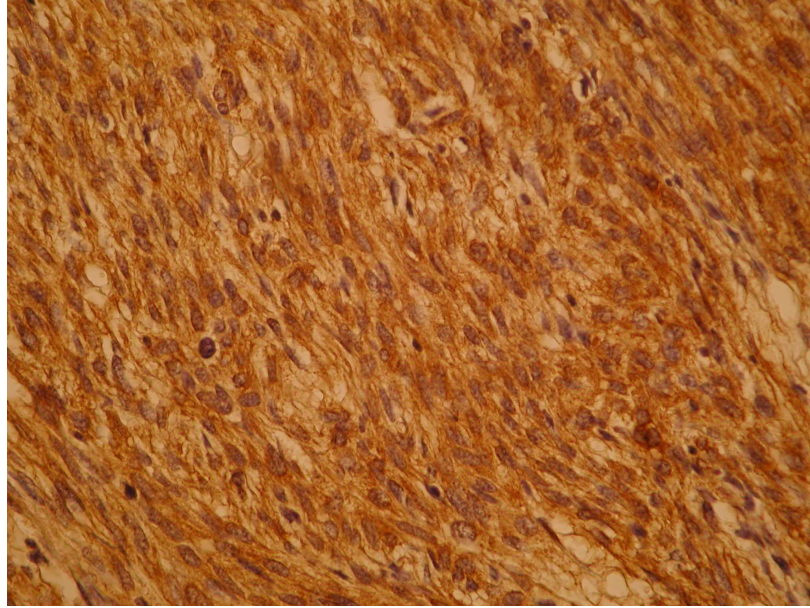
Resim 24. Düşük Risk Grubunda GİST Olgusu, (HE x100)



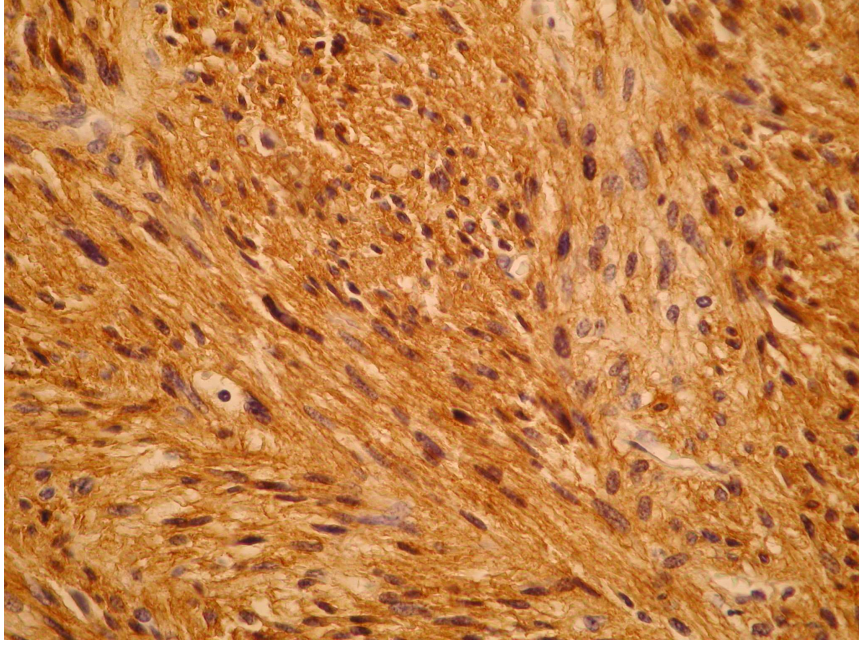
Resim 25. İntermedier Risk Grubunda Selüler GİST Olgusu, (HE x100)



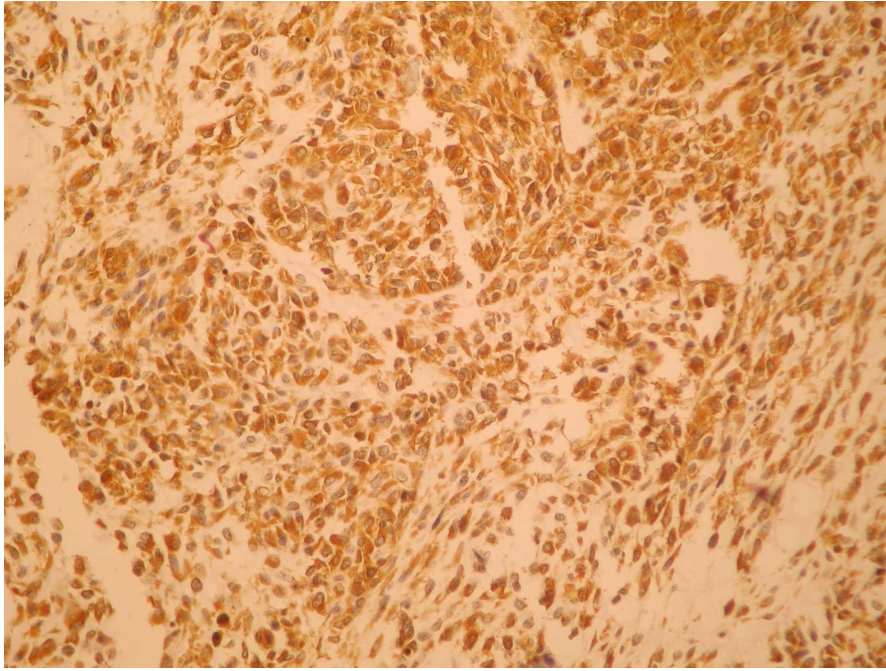
Resim 26. Yüksek Risk Grubunda Mitotik Olarak Aktif GİST Olgusu, (HE x200)



Resim 27. VEGF ile Kuvvetli Pozitif Boyanan Yüksek Risk Grubu GİST Olgusu,
(İHK x200)



Resim 28. High Grade GİST Olgusunda CD9'un Diffüz Pozitifliği, (İHK x200)



Resim 29. NFκB İle Epiteloid GİST Vakasında Diffüz Pozitif Boyanma,
(İHK x200)

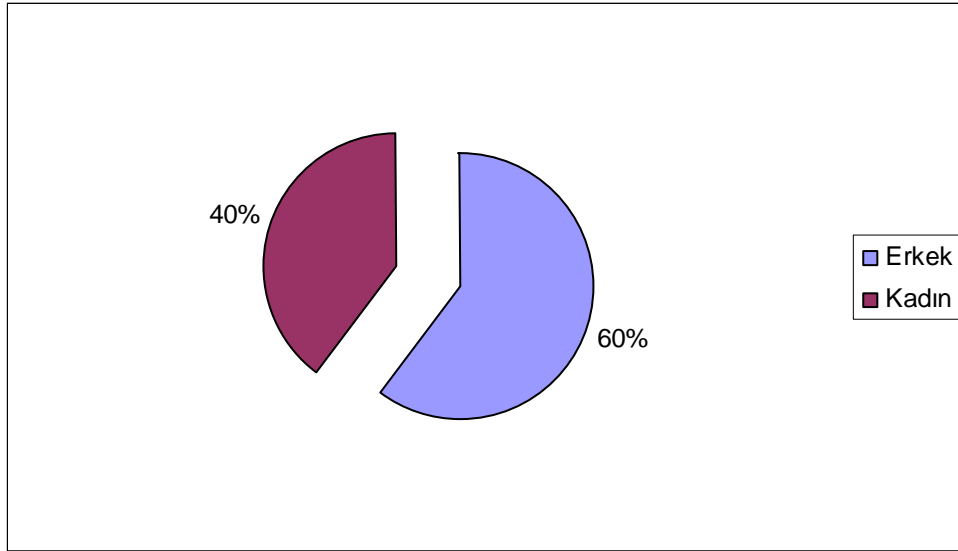
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Kullanılan antikor sonuçlarının tümör karakteristikleri ve birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi için ki-kare, Fischer'in exact testi ve multivariyete analiz testleri kullanıldı. İstatistik analiz olarak SPSS 11 kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2001-2007 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan, GİS yerleşimli mezenkimal tümör olguları arasından seçilen 35 GİST olgusu alındı.

Olguların 21'i (%60) erkek, 14'ü (%40) kadındı. Çalışmaya alınan en genç hasta 31, en yaşlı hasta 82 yaşında idi, ortalama yaş 59,9'du (Grafik 1).

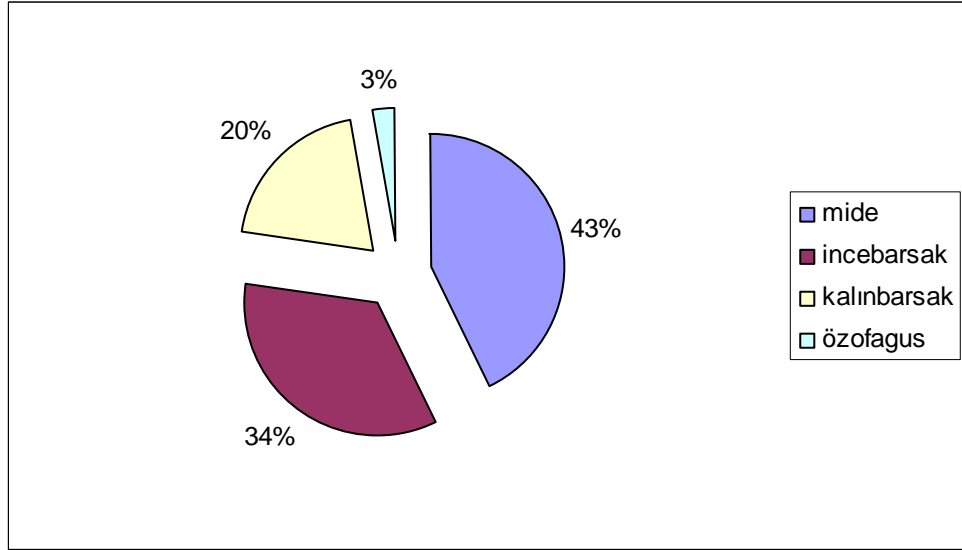


Grafik I. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.

21 erkek hastanın %76,2'si (16 olgu) yüksek risk grubunda iken, %23.'i (5 olgu) düşük risk grubunda; 14 kadın hastanın %71,4'ü (10 olgu) yüksek risk grubunda

%28.6'sı (4 olgu) düşük risk grubunda yer almakta idi. Cinsiyet ile risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.526$).

Olguların %43'ü (15 olgu) midede, %34'ü (20 olgu) ince barsakta, %20'si (7 olgu) kalın barsakta, %3'ü (1 olgu) ise özofagusta yerleşim göstermekte idi (Grafik II).

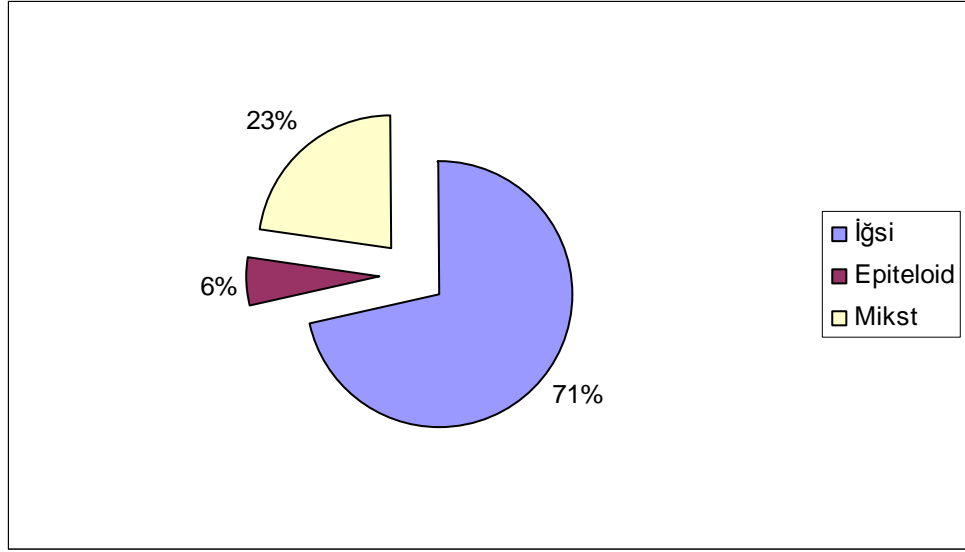


Grafik II. Olguların Lokalizasyona Göre Dağılımı

Düşük risk grubundaki 9 olgunun 2'si kolon, 1 tanesi rektum, 2'si ince barsak, 4'ü mide yerleşimli iken yüksek risk grubundaki 26 olgunun 1'i özofagus, 10'u mide, 11'i ince barsak, 3'ü rektum, 1'i kolon yerleşimliydi.

En büyük tümör çapı 43cm olup mide yerleşimli, en küçük tümör çapı 0.7cm olup kalın barsak lokalizasyonlu idi. En büyük ve en küçük çaplı tümörlerin ikisi de erkek cinsiyete ve iğsi hücre tipine sahipti.

Olguların 25'i iğsi (spindle) hücreli (%71), 2'si epitelooid hücreli (%6), 8 tanesi mikst (iğsi+epitelooid) hücreli (%23) tümörden oluşmaktaydı (Grafik III).



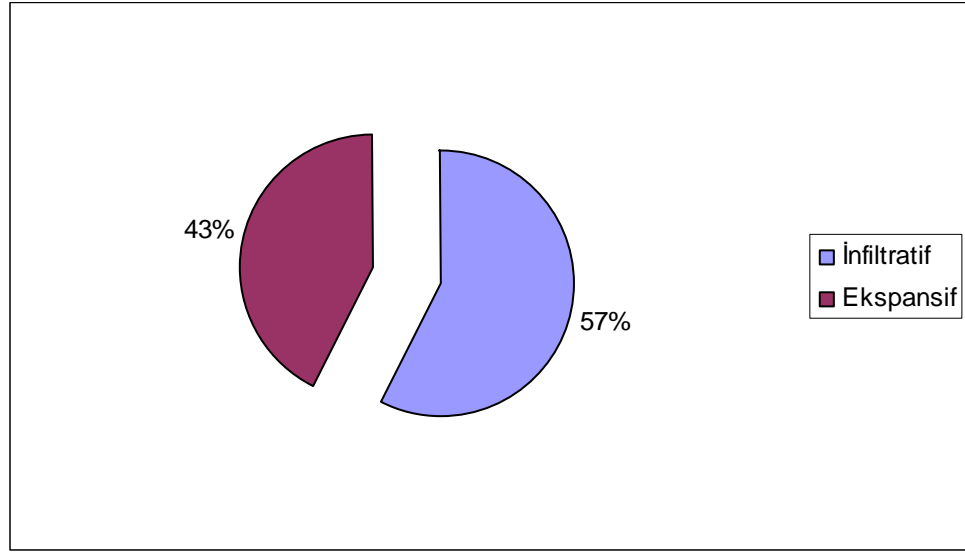
Grafik III. Olguların Hücre Tipine Göre Dağılımı

İğsi hücre tipine sahip olguların %2'si (18/25) yüksek risk grubunda iken, %28'i (7/25) düşük risk grubunda yer almakta idi. Epiteloid hücre tipine sahip olguların tamamı (2/2) yüksek risk grubunda, mikst hücre tipine sahip olguların %75'i (6/8) yüksek risk grubunda, %25'i (2/8) düşük risk grubunda olup, çalışmamızda hücre tipi ile risk grubu arasında istatistiksel fark bulunamadı. (Tablo VIII).

Tablo VIII. Hücre Tipi İle Risk Grubu arasındaki İlişki.

Hücre Tipi	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
İğsi	7	28.0	18	72.0	25	100
Epiteloid	0	0	2	100.0	2	100
Mikst	2	25.0	6	75.0	8	100
Toplam	9	25.7	26	75.3	35	100

Olguların 20'sinde (%57) infiltratif büyüme paterni görülürken, 15'inde (%43) ekspanzif büyüme paterni görüldü (Grafik IV).



Grafik IV. Olguların Büyüme Paternine Göre Dağılımı

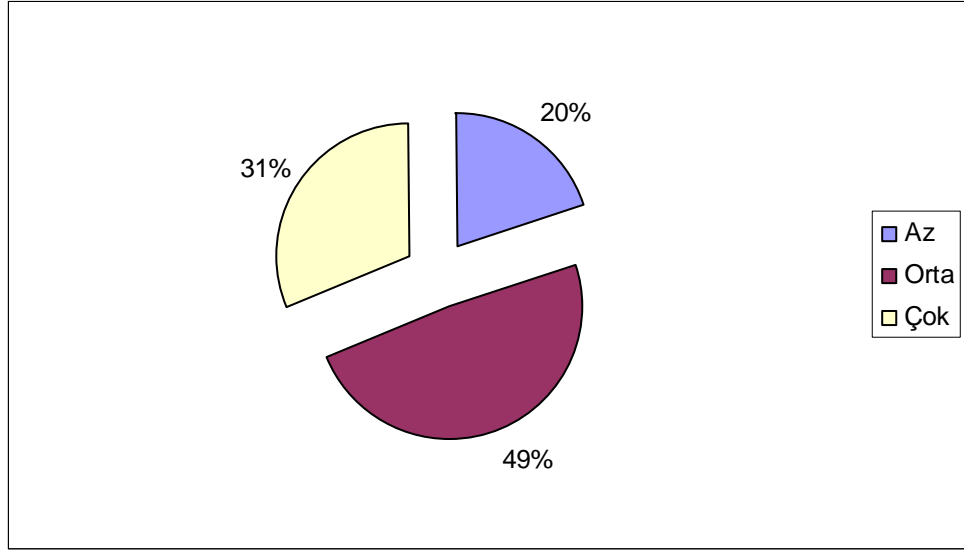
İnfiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerin %95'i (19/20) yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerin %53,3'ü (8/15) düşük risk grubunda iken %46,7'si yüksek risk grubunda olup, büyüme şekli ile risk grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo IV).

Tablo IX. Büyüme Paterni ile Risk Grubu Arasındaki İlişki.

Büyüme Paterni	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ekspansif	8	53.3	7	46.7	15	100
İnfiltratif	1	5.0	19	95.0	20	100
Toplam	9	25.7	26	74.3	35	100

χ^2 : 10.4 p:0.002

Selülarite olguların 7'inde (% 20) + az, 17'inde (% 49) ++ orta, 11'inde (% 31) +++ çok'di (Grafik V).



Grafik V. Olguların Sellülarite Dağılımı

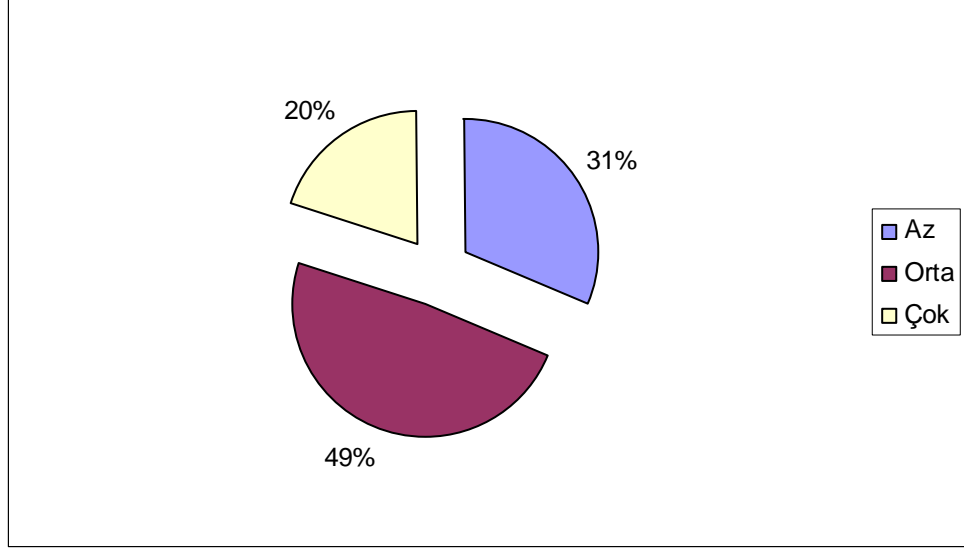
İncelenen 35 olguda; hafif (+) sellülarite gösteren olguların %71.4'ü (5/7) düşük risk grubunda, %28.6'sı (2/7) yüksek risk grubunda yer almakta idi. Orta derece (++) sellülarite gösteren olguların %82.4'ü (14/17) yüksek risk grubunda iken, %33.3'ü (3/17)'si yüksek risk grubunda yer almakta idi. Şiddetli (+++) sellülarite gösteren %90.9'u (10/11) yüksek risk grubunda, %9.1'i (1/11) düşük risk grubunda olduğu görüldü. Sellülarite ile risk grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo X).

Tablo X. Sellülarite ile Risk Grubu Arasındaki İlişki.

Sellülarite	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
+	5	71.4	2	28.6	7	100
++	3	17.6	14	82.4	17	100
+++	1	9.1	10	90.9	11	100
Toplam	9	25.7	26	74.3	35	100

x²: 9.8 p:0.007

Olguların 7'inde (%20) pleomorfizm +++ çok iken, 17'sinde (%49) orta derecede ++ pleomorfizm, 11 (%31) olguda ise + az pleomorfizm vardı (Grafik VI).



Grafik VI. Olguların Pleomorfizm Dağılımı

İncelenen 35 olguda, (+) pleomorfizm gösteren olguların %54,5'i (6/11) düşük risk grubunda, %45,5'i (5/11) yüksek risk grubunda; (++) pleomorfizm gösteren olguların %82,4'ü (14/17) yüksek risk grubunda, %17,6'sı (3/17) düşük risk grubunda; (+++) pleomorfizm gösteren olguların tamamı (7/7) yüksek risk grubunda yer almakta olup, pleomorfizm ile risk grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.020$) (Tablo XI).

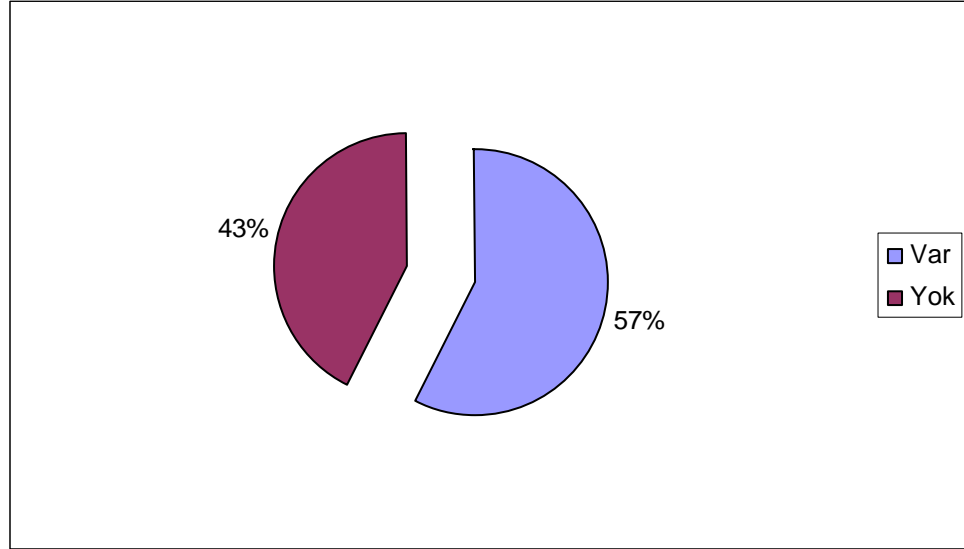
Tablo XI. Pleomorfizm ile risk grubu arasındaki ilişki.

Pleomorfizm	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
+	6	54.5	5	45.5	11	100
++	3	17.6	14	82.4	17	100
+++			7	100.0	7	100
Toplam	9	25.7	26	74.3	35	100

$\chi^2: 7.7$

$p:0.007$

Olguların 20'inde (% 57) kanama varken, 15'inde (% 43) kanama yoktu (Grafik VII).

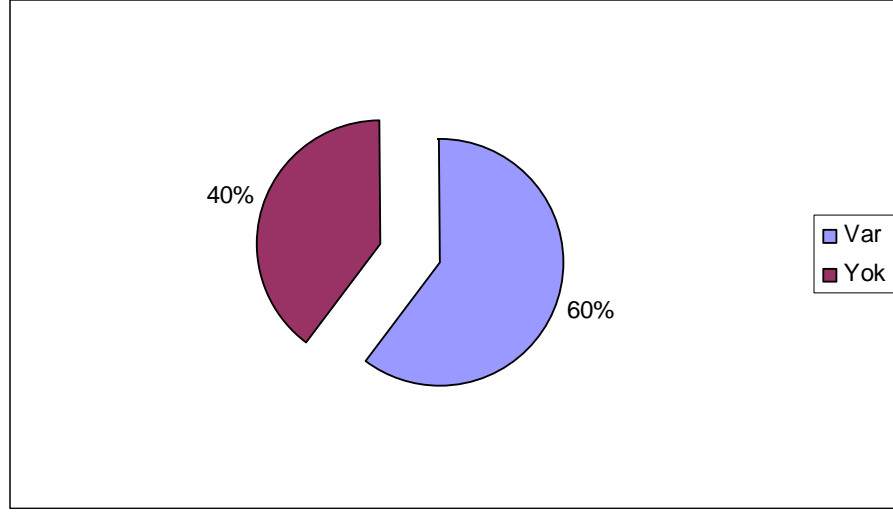


Grafik VII. Olguların Tümör İçi Kanama Dağılımı

35 olgunun incelenmesinde kanama olan olguların %85'i (17/20) yüksek risk grubunda iken, %15'i (3/20) düşük risk grubunda; kanama olmayan olguların %40'ı (6/15) düşük risk grubunda, %60'ı (9/15) yüksek risk grubunda yer almakta idi.

Kanama bulunup bulunmaması ile risk grubu arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Nekroz olguların 21'inde (%60) görülürken, 14'ünde (%40) görülmedi (Grafik VIII).



Grafik VIII. Olguların Tümör İçi Nekroz Dağılımı

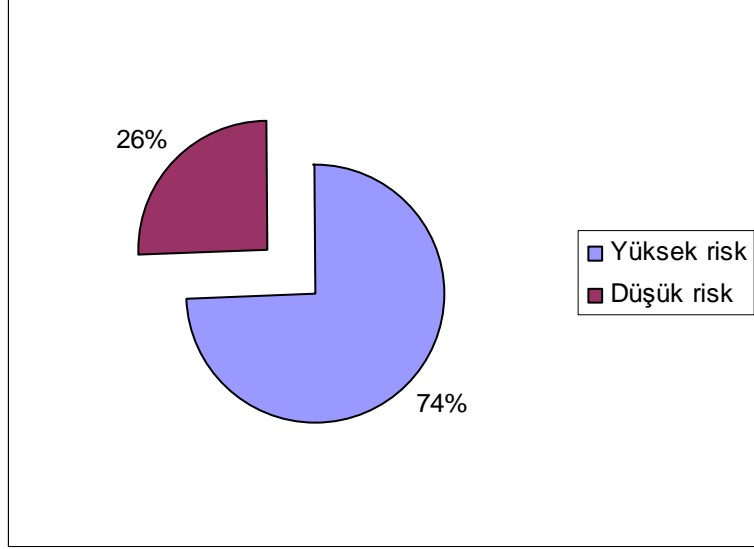
35 olgu incelendiğinde, nekroz bulunan olguların %95,2'si (20/21) yüksek risk grubunda iken, %4,8'i (1/21) düşük risk grubunda; nekroz bulunmayan olguların %57,1'i (8/14) düşük risk grubunda, %42,9'u (6/14) yüksek risk grubunda yer almakta olup nekroz varlığı ile risk grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo XII).

Tablo XII. Nekroz varlığı ile risk grubu arasındaki ilişki.

Nekroz	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Var	1	4.8	20	95.2	21	100
Yok	8	57.1	6	42.9	14	100
Toplam	9	25.7	26	74.3	35	100

x²: 12.06 p:0.001

Olguların 26'sı (%74) yüksek risk grubunda iken 9'u (%26) düşük risk grubunda yer almaktadır (Grafik IX) .



Grafik IX. Olguların Risk Grublarına Göre Dağılımı

Yüksek risk grubundaki 4 hastada karaciğer metastazı, karaciğer metastazı olan hastaların birinde aynı zamanda ince barsak'da nüks, bir diğerinde ise aynı anda omentumda da metastaz bulundu. Diğer bir hastada ince barsakda nüks ile birlikte omentumda metastaz tespit edildi. Yüksek riskli rektum yerleşimli erkek hastada aynı lokalizasyonda nüks izlendi.

En yüksek mitoz oranı 100/50 BBS olup mikst hücre tipli, ince barsak yerleşimli, 5,5cm boyutunda GİST olgusuna aitti. En düşük mitoz oranı 0 olup 3'ü düşük ve çok düşük risk grubunda, 2'si intermedier grupta yer alan 5 olguda görülüp intermedier gruptaki olgular 6cm ince barsak yerleşimli ve 7cm mide yerleşimli idi.

Ki-67 proliferasyon indeksi %10'un üstündeki olguların tamamı (13/13) yüksek risk grubunda iken, %10'un altındaki olguların %59,1'i (13/22) yüksek risk, %40,9'u (9/22) düşük risk grubunda yer almakta idi.

NFκB ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemekle birlikte (p:0.329); pozitif boyanan olgu sayısı 24, CD9 ile boyanan olgu sayısı 21, VEGF ile boyanan olgu sayısı 19'du.

NFκB ile pozitif boyanan olguların %79,2'si (19/24)'ü yüksek risk grubunda yer almaktaydı. NFκB ile boyanan olguların %20,8'i (5/24) düşük risk grubunda; NFκB ile negatif boyanan olguların %63,6'sı (7/11) yüksek risk grubunda, %36,4'ü (4/11) düşük risk grubunda idi (Tablo XIII).

Tablo XIII. NFκB Boyanması İle Risk Grupları Arasındaki İlişki.

NFκB	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
+	5	20.8	19	73.1	24	100
-	4	36.4	7	63.6	11	100
Toplam	9	25.7	26	74.3	35	100

. $\chi^2:0.952$ p:0.329

CD9 ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemekle birlikte (p:0.269); pozitif boyanan olguların %81'i (17/21) yüksek risk grubunda yer almakta idi. CD9 ile boyanan olguların %19'u (4/21) düşük risk grubunda yer almakta idi. CD9 negatif boyanan olguların %64,3'ü (9/14) yüksek risk grubunda iken, %35.7'si (5/14) düşük risk grubunda yer almakta idi (Tablo XIV).

Tablo XIV. CD9 Boyanması ile Risk Grupları Arasındaki İlişki.

CD9	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
+	4	19.0	17	81.0	21	100
-	5	35.7	9	64.3	14	100
Toplam	9	25.7	26	74.3	35	100

$\chi^2:1.222$ $p:0.269$

VEGF ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemekle birlikte ($p:0.372$); boyanan olguların %80'inin (16/20) yüksek risk grubunda olduğu görüldü. VEGF ile boyanan olguların %20'si ise (4/20) düşük risk grubunda yer almakta idi. VEGF negatif olguların %66,7'si (10/15) yüksek risk grubunda, %33,3'ü (5/15) düşük risk grubunda yer almakta idi (Tablo XV).

Tablo XV. VEGF Boyanması İle Risk Grupları Arasındaki İlişki.

VEGF	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
+	4	20.0	16	80.0	20	100
-	5	33.3	10	66.7	15	100
Toplam	9	25.7	26	74.3	35	100

$\chi^2:0.798$ $p:0.372$

5. TARTIŞMA

Özafagustan anüse tüm gastrointestinal sistem boyunca ve omentum, mezenter, retroperitondan gelişebilen, ICH'den kaynaklanan mezenkimal tümörler olan GİST'ler ile bilgiler ilk tanımlandığı 1940 yılından bu zamana kadar değişiklikler göstermiştir. 1998–1999 yıllarında c-kit ekspresyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (34,35). GİST'ler KIT tirozin kinaz reseptörleri içermeleri ile diğer gastrointestinal tümörlerden ayrılan spesifik bir tümör grubu oluşturmaktadır. Bu tümörler ekzon mutasyonunun sonucu olarak c-kit adı verilen bir hücre zarı reseptörü ekspresse ederler. Bu reseptörün aktivasyonu kontrolsüz hücre çoğalması ve apoptoza direnç gelişimine neden olur. Son yıllarda GİST'lerin ayırıcı tanısında klinik ve histolojik bulgulara ek olarak CD117'nin de içinde olduğu immunohistokimyasal bir panel uygulanmaktadır. Bu panel ICH kökenli tümörleri gerçek kas kökenli tümörlerden ve ayırıcı tanıdaki diğer patolojilerden ayırmada yararlıdır (13,15).

GİST'ler en sık mide ve ince barsakta yerleşirler (10,11). Bu çalışmada da olguların çoğu literatürle uyumlu olarak mide ve ince barsak yerleşimlidir (mide yerleşimi %43 (15/35), ince barsak yerleşimi %34 (12/35)). Literatürde özofagus yerleşimi %5'in altında bildirilmektedir (1,11,12). Bu seride özofagus yerleşimli yalnızca bir olgu (%3) vardır, bu oran literatür ile uyumludur. Primer GİS dışı alanlarda yerleşmiş olgu bulunmamakta olup, 2 ince barsak yerleşimli GİST olgusunda omentumda metastaz bulunmaktadır.

GİST'ler tipik olarak yetişkinlerde ve ortalama 55–60 yaşında görülmekte olup (7,11) bu çalışmadaki olguların yaş ortalaması 59,9 dur.

Yapılan çalışmalarda genel olarak erkek ve kadın cinsiyeti eşit görülme oranına sahipken (17,42,44) erkek hasta hakimiyetinin %55 olarak bildirildiği seriler de mevcuttur (17,27,45). Bu çalışmada erkek/kadın oranı 21/14'dür (%60 erkek, %40 kadın).

GİST'lerde tanıda, sınıflandırmada ve prognozu belirlemede klinik, histopatolojik bulgular ve immunohistokimyasal panel kullanılır. İmmunohistokimyasal olarak vimentin, düz kas aktini (SMA), desmin, S-100, CD34, CD117, Ki-67 değerlendirilir. CD117 GİST'lerde %95-100, CD34 %70-80, SMA %20-40, desmin %1-2, S-100 %5 pozitif olarak izlenir (13,15).

İmmün panele eklenen Ki-67 bir tür proliferasyon belirleyicisidir ve prognozu belirlemede kullanılmaktadır. Carrillo ve arkadaşları ile Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Ki-67 nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu, yüksek Ki-67 boyanmasının kötü prognozla birlikte seyrettiği, ancak mitotik indeksin belirttiği prognozdan daha iyi sonuç vermediği gösterilmiştir (59,68). Bizim serimizde Ki-67 proliferasyon indeksi %10'un üzerindeki olguların tamamı yüksek risk grubundadır. Karaciğer metastazı görülen 4 hastada, nüks ve omentum metastazları olan 2 hastada Ki-67 proliferasyon indeksi %10'un üzerinde bulunmuştur.

Olguların tamamında (35/35) CD117 ile %80'ininde (28/35) CD34 ile pozitif reaksiyon saptanmıştır ve literatür ile uyumludur. Olguların %14,3'ünde (5/35) SMA, %5,7'sinde (2/35) desmin pozitifliği literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

S-100 pozitifliği %5,7 (2/35) oranında olup, S-100 pozitif boyanan iki olguda yüksek risk grubunda idi. Bu olgulardan biri ince barsak yerleşimli, tümör çapı 10cm, tanı anında karaciğerde metastazı bulunan bir olgu idi. Yüksek risk grubunda yer alan bu olgu, tanı konulduktan 9 ay sonra ince barsakta nüks ve karaciğerde tekrar metastaz ile başvurdu. Diğer S-100 pozitif boyanan olgu yüksek risk grubunda yer almakta idi.

Literatürdeki bir çalışmada incelenen 35 GİST olgusunun %37'sinde (13/35) S-100 ile güçlü ve orta derecede boyanma elde edilmiş olup, S-100 pozitif grubun daha kötü prognoz ve yüksek rekürrens eğilimi ile birlikte olduğu bildirilmiştir (69).

GİST'ler morfolojik olarak yerleşim yeri, tümör çapı, hücre tipi, sellülarite, pleomorfizm, kanama ve nekroz varlığı, mitotik aktivite ile değerlendirilir (14,16,51,59,68).

Literatür incelendiğinde sellülaritesi düşük GİST'lerin iyi prognoz ile birlikte olduğu, nükleer pleomorfizmdeki artışın ise agresif gidiş ile birlikte ve yüksek risk grubunda olduğu bildirilmiştir (15,51,59). Ancak sellülarite ve pleomorfizm standardize edilmesi zor olan parametrelerdir. Suster ve arkadaşları (50) ile Grant (54) ve arkadaşları sellülarite ve atipi parametrelerini kullanarak prognozu belirlemeye çalışmışlardır. Bu çalışmada düşük sellülarite (+) gösteren olguların %71,4'ü (5/7) düşük risk grubunda, orta derecede sellülarite (++) gösteren olguların %82,4'ü (14/17), ciddi sellülarite gösteren (+++) olguların %90,9'u (10/11) yüksek risk grubunda yer almakta idi. Bu çalışmada sellülarite ve pleomorfizm ile risk grubu arasındaki ilişki literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tümör nekrozunun bulunması literatürde agresif gidişle birlikte (59). Bu çalışmada tümör nekrozu bulunan olguların %95,2'si (20/21) yüksek risk grubunda yer almakta idi. Tümörde kanama bulgusu literatürde daha çok agresif tümörlere eşlik etmesine rağmen Suster ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada güvenilir bir prognoz parametresi olarak bildirilmemektedir. Bu çalışmada da kanama yüksek risk grubundaki olguların %85'inde (17/20) görülmüş olup, literatür ile uyumludur.

2002'de Fletcher ve arkadaşlarının (13) katıldığı National Institutes of Health (NIH) GİST çalışma grubu tümör boyutu ve mitotik aktiviteyi kullanarak GİST'lerde malign davranış için diagnostik kriterleri belirlemişlerdir. NIH konsensus yaklaşımına göre GİST'ler çok düşük risk, düşük risk, intermedier risk ve yüksek risk olarak 4 gruba ayrılmıştır (17). Bu çalışmada olguların %74,3'ü (26/35) yüksek risk grubundadır. Bu gruptaki en büyük tümör çapı 43 cm'dir. Olguların 5/35'i çok düşük/düşük risk grubunda, 4/35'i intermedier risk grubunda yer almakta olup bu gruplar istatistiksel çalışmalarda düşük risk grubunda ele alınmıştır.

VEGF yoğunluğundaki artma çok çeşitli karsinomlarla birlikte olabilmektedir. Akciğer, tiroid, meme, mide, ince barsak, kolon, mesane ve over tümörlerinde ekspresyonu görülebilir. Meme kanserlerinde VEGF ekspresyonu gösteren tümörler daha kötü prognozla beraber olup, erken relaps ile birlikte. Aynı şekilde mide kanserli hastalarda, VEGF pozitifliği damar invazyonu, lenf nodu ve karaciğer metastazı ile birlikte olup, kötü prognoz göstergelerindedir (70).

Literatürdeki bir çalışmada midede yerleşmiş 53 GİST olgusuna VEGF immünohistokimyası uygulanmış olup olguların %26,4'ünde (14/53) VEGF ekspresyonu bulunmuştur. Bu olgularda VEGF ekspresyonunun tümör boyutu, karaciğer metastazı Ki-67 indeksi ve mikrodamar yoğunluğu ile korele olduğu bulunmuştur.

Prognoz VEGF ekspresyonu gösteren tümörlerde, göstermeyenlere göre daha kötü bulunmuştur. GİST'lerde tümör içerisindeki damar yoğunluğunda artma VEGF'in immunohistokimyasal boyanmasına eşlik ediyorsa kötü prognoz ile birlikte (21). Literatürde VEGF ekspresyonu mikrodamar yoğunluğunda artış kötü prognoz ve agresif davranış ile birlikte iken (71) bir başka çalışmada GİST'lerde %78,8 oranında pozitif boyanmanın olduğu ve yüksek risk grubu, mitozu yüksek olan GİST'lerde VEGF sitoplazmik boyanmasının arttığı bildirilmiştir (72). Bu çalışmada VEGF ile pozitif boyanan olguların %80'i (16/20) yüksek risk grubunda olup, literatür ile uyumludur. Ancak VEGF negatif olguların %66,7'si (10/15) yüksek risk grubunda olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

CD9 hücre motilitesinde, hücrelerin migrasyon-adezyon fonksiyonunda ve tümör hücrelerinin metastaz kapasitesinde etkili olup tetraspanin ailesinin bir üyesidir. Membran bağımlı etki gösterir. CD9 B hücre prekürsörleri ve plateletler gibi çeşitli hematopoietik ve nonhematopoietik hücrelerden eksprese edilir. Meme, akciğer, kolon kanserlerinde CD9 ekspresyon kaybının pronozu kötüleştirdiği literatürdeki yayınlarda bildirilmiştir (22,23). Gastrik karsinomlarda ise proliferasyonu artırarak daha çok eksprese edildiği durumda tümörün daha agresif davrandığı ve lenf nodu metastazı, peritoneal yayılım, damar invazyonu, ilerlemiş stage ile birlikte olduğu bildirilmiştir (24,25). Bu çalışmada CD9 ekspresyonu gösteren tümörlerin % 81'i (17/21) yüksek risk grubunda iken, % 19'u (4/21) düşük risk grubunda idi. Karaciğer metastazı gösteren 4 olgunun, 3'ünde (% 75) CD9 ekspresyonu görülmüştür. Bu olguların birinde birlikte omentum metastazı da bulunmaktadır.

NF-κB dimerik bir transkripsiyon faktörüdür. DNA bağlanmasını, nükleer translokasyonu ve sinyal bağımlı fosforilasyonun hedefi 1κB proteinleri ile etkileşimi sağlarlar. REL-A (p65), c-REL, REL-B, p50, p52 gibi REL aile üyelerini içerir (20,74). NFκB topoizomeraz inhibitörleri gibi, DNA hasarı yapan ajanlar, gamma

radyoterapi de kanser hücrelerinde aktive olur (74). Ayrıca inflamatuvar ve immün cevapta önemli rol oynar (75). Bu çalışmada NFκB ekspresyonu gösteren olguların % 79,2'si (19/24) yüksek risk grubunda iken, % 20,8'i (5/24) düşük risk grubunda yer almaktadır. Karaciğer metastazlı 4 olgunun, 2'sinde ve omentum metastazlı ince barsakta nüks gösteren diğer bir olguda güçlü NFκB ekspresyonu görülmüştür.

GİST'lerde çoğu rekürrens intra-abdominal bölgededir. Operasyondan önce veya operasyon sonrasında abdominal kaviteye rüptür, yüksek rekürrens riski ile beraberdir. Lokalize primer tümörün tam rezeksiyonundan sonra 5 yıllık yaşam beklentisi %50-65 arasında değişmektedir. Ancak cerrahi hastaların %40-90'ı operasyon sonrası rekürrens ya da metastaz ile gelir. Metastatik veya lokal rekürren GİST'li hastalarda ortalama yaşam beklentisi imatinib tedavisinden önce 10–20 ay kadardı. Cerrahi metastazları bulunmayan GİST'ler için standart tedavi şeklidir. Tümör pseudokapsül ile en-blok ya da yeterli rezeksiyon sınırı ile çıkarılmalıdır. GİST'lerde lenf nodu metastazı oldukça nadir görüldüğü için, radikal lenfadenektomi önerilmez. Tümör rüptürü peritoneal implant gelişimi için artmış risk ile birlikte

(17). İlerlemiş hastalıkta bile makroskopik ekstra-abdominal metastaz nadirdir. GİST'lerin yaklaşık %40-80'inde tam rezeksiyondan sonra rekürrens görülür. Metastaz en sık mezenter, karaciğerde görülür (15).

Metastatik GİST'lerin standart tedavisi imatinibtir. Hastaların yaklaşık % 65-70'inde ortalama 12–15 hafta sonra içinde parsiyel cevap alınır. İmatinib'e dirençli hastalarda multipl tirozin kinaz inhibitörü sunitinib kullanılır ()***.

Otuzbeş GİST olgusunun incelendiği bu çalışmada yüksek risk grubunda yer alan 19 adet nodül yapısının bulunduğu multipl GİST olgusu, tanıdan 6 ay sonra omentumda metastaz ve bundan 5 ay sonra karaciğer metastazı ile başvurmuştu. Yüksek risk grubunda karaciğer metastazı bulunan inoperabl, yüksek mitozlu diğer bir bayan hastada kemik iliği metastazı görülmüştür. Tanı anında karaciğerde metastazı bulunan 10cm çapında ince barsak yerleşimli, yüksek mitozlu, GİST'li bayan hastada 9 ay sonra omentum metastazı ve ince barsakta nüks ile başvurmuştur. İmatinib tedavisi başlanan hasta, tedaviye görülen yan etkilerden dolayı ara verdikten 3 ay sonra ince barsakta nüks ve karaciğer metastazı ile başvurmuştur. GİST tanısı ile

takip edilen 2 olgu hastalıktan dolayı kaybedilmiştir. Düşük ve çok düşük risk grubundaki hastalar, tedavisiz takiptedir.

Sonuç olarak; GİST'lerde doğru tanı, sınıflandırma, prognoz ve tedavi için morfolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar önemli yer tutar. Biyolojik davranış açısından, benign rastlantısal bulunabilen tümörlerden nüks ve metastaz riskine sahip, malign tümörlere kadar uzanan geniş bir yelpazede incelenirler. Bu nedenle davranışının önceden belirlenebilmesi önem taşımaktadır. Tümör lokalizasyonu tümörün çapı, mitotik indeks, hüresellik, pleomorfizm derecesi, nekroz-kanama alanları içermesi, infiltratif gelişim göstermesi gibi prognostik parametreleri bulunur. Klinik davranış ve prognostik parametreleri belirlemek için literatürde her gün sayısı artan başka pek çok belirleyici tarafından öngörülme çalışılmaktadır. Bu çalışmada GİST'ler tüm morfolojik ve immunohistokimyasal bulgular ile yeniden gözden geçirilmiş, prognostik parametreleri değerlendirilmiştir. Başka birçok malign lezyonda davranışın öngörülmesinde önem taşıdığı bulunan NFκB, CD9 ve VEGF'in GİST'de de prognostik belirleyici olup olmadığı değerlendirildi.

Her üç belirleyicisinde yüksek risk grubu GİST'lerde, yüksek oranlarda ekspresse olduğu görülmüştür. NFκB, CD9 ve VEGF prognozu belirlemede tümör çapı, 50BBS'ındaki mitoz oranı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve diğer parametrelerle birlikte kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

GİST'ler GİS tümörlerinin % 0 1-3'ünü oluşturmaktadırlar. Gastrointestinal sistemde en sık mezenkimal tümörlerdendir.

Bu çalışmada 2001–2007 yılları arasında GİST tanısı almış olgular retrospektif olarak incelenerek 35 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların yaş, cinsiyet, lokalizasyon, operasyon bulguları ve klinik takipleri arşivdeki kayıtlardan incelenmiştir. Olgular ışık mikroskopunda morfolojik özellikleri açısından tekrar değerlendirilmiş, gereken olgulara yeniden immunohistokimyasal panel uygulanmıştır. Ek olarak prognostik belirleyici olup olmadığının belirlenmesi için NFκB, CD9, VEGF immünohistokimyasaları uygulanmıştır.

Sonuç olarak;

GİST'ler, daha çok 5-6. dekatta, ortalama olarak 59,9 yaşta görülmüştür.

Erkeklerde daha fazla görülmüştür (erkek/kadın:21/14).

En sık midede %43 oranında, mideyi takiben ince barsakta %34, kalın barsakta %20 ve özofagusta %3 olarak görülmüştür.

Olguların %71'i iğsi hücreli tip, %23'ü mikst hücreli, %6'sı epiteloid hücreli tümörlerden oluşmaktadır. İğsi hücreli tipin %72'si yüksek risk grubunda yer almaktadır.

İnfiltratif büyüme paterni %57oranında görülmüş olup, bunların %95'i yüksek risk grubundadır.

Şiddetli (+++) sellülarite gösteren olguların %90,9'u yüksek risk grubundadır.

Pleomorfizmi (+++) olan olguların tamamı yüksek risk grubundadır.

Kanama olan olguların %85'i nekroz bulunan olguların %95,2'si yüksek risk grubundadır.

İnfiltratif büyüme paterni gösteren olguların %95'i yüksek risk grubundadır.

Ki-67 proliferasyon indeksi %10'un üstündeki olguların tamamı yüksek risk grubundadır.

NFκB pozitif boyanan olguların %79,22'si yüksek risk grubundadır.

CD9 ile pozitif boyanan olguların %81'i yüksek risk grubundadır.

VEGF ile pozitif boyanan olguların, %80'i yüksek risk grubundadır.

7. KAYNAKLAR

1. Miettinen M and Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
2. Miettinen M, Sobin LH, Sarloma-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117(KIT). *Mod Pathol* 2000;13(10):1134-42.
3. Hirota S and Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 2006;56:1-9.
4. Park S, Kim M, Kim H, Song BJ, Chi JG. Ultrastructural Studies of Gastrointestinal Stromal tumors. *J Korean Med Sci* 2004;19:234-44.
5. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and Prognostication in the Preimatinib Mesylate Era. *Cancer* 2005;103:821-829.
6. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal Stromal Tumors: Biology and Treatment. *Oncology* 2003;65:187-197.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478.
8. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo Rikala-M. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1109-1118.
9. Romeo Giuli. Gastrointestinal stromal tumors. *Surgical Oncology* 2001;52.1591-1063.

10. Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003;442:421-429.
11. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003;54(1):3-24.
12. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002;38:39-51.
13. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. *Hum Pathol* 2002;33:450-465.
14. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-1220.
15. Loong HFH. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. *Hong Kong Med J* 2007;13 (1):61-65.
16. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:297-313.
17. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Annals of Oncology* 2005;16:566-578.
18. Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, et al. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol* 2005; 36:828-837
19. Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G, et al. Germline Mutation in the Juxtamembrane Domain of the Kit Gene in a Family with Gastrointestinal Stromal Tumors and Urticaria Pigmentosa. *Cancer* 2001;92:657-662.
20. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:725-734.

21. Takahashi R, Tanaka S, Kitadai Y, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach. *Oncology* 2003; 64(3): 266-74.
22. Ikeyama S, Koyama M, Yamaoko M, Sasada R, Miyake M. Suppression of cell motility and metastasis by transfection with human motility-related protein (MRP1/CD9) DNA. *J Exp Med* 1993;177:1231-1237.
23. Shimada Y, Imamura M, Watanabe G, et al. Prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma from the perspective of molecular biology. *Br J Cancer* 1999;80(8): 1281-1288.
24. Naef M, Yokoyama M, Friess H, Büchler MW, Korc M. Co-expression of heparin-binding EGF-like growth factor and related peptides in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1996;66: 315-321.
25. Murayama Y, Miyagawa J, Shinomura Y, et al. Significance of the association between heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and CD9 in human gastric cancer. *Int J Cancer* 2002; 98: 505-513.
26. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
27. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The Epidemiology of Malignant Gastrointestinal Stromal tumors: An Analysis of 1,458 Cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162-168.
28. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
29. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: Plexosarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:846-853.
30. Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991;164(2):107-117.

31. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan Mf, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:887-897.
32. Miettinen M, Virolainen M, Sarloma-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Pathol* 1995;19(2):207-216.
33. Wang X, Mori I, Tang W, et al. Helpful Parameter for Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Jap J Clin Oncol* 2002;32:347-351.
34. Sarlomo-Rikala M, Kovatich A, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11(8):728-734.
35. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 1998;279:577-580
36. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90:1178-1186.
37. Hinescu M, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *J Mol Hist* 2007;38(4):275-284.
38. Suci L, Popescu LM, Gherghiceanu M. Human placenta: de visu demonstration of interstitial Cajal-like cells. *J Cell Mol Med* 2007;11:590-597.
39. Thuneberg L. Intertitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv. Anal Embry Cell Biol* 1982;71:112-119.
40. Faussone-Pellegrini MS. Histogenesis, structure and relationships of interstitial cells of Cajal (ICC): from morphology to functional interpretation. *Eur J Morphol* 1992;30:137-148.
41. 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;23:377-389.

42. Zivkovic V, Katic V, Nagorni A, Velickovic L, Milentijevic M, Dordevic B. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs); Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and predictors of malignant potential and differential diagnosis. *Arch Oncol* 2002;10(4):267-271.
43. Sturgeon C, Cheifec G, Espat NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surg Oncol* 2003;12:21-26.
44. Kim KM, Kang DW, Moon WS, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors in Koreans: Incidence and the clinical, Pathologic and Immunohistochemical Findings. *J Korean Med Sc* 2005;20:977-984.
45. Miettinen M, Furlong M, Sarloma-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1121-1133.
46. Carney CA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five year review. *Medicine* 1983;62:159-169.
47. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N and Kindblom LG. NF1-Associated Gastrointestinal Stromal Tumors Have Unique Clinical, Phenotypic, and Genotypic Characteristics. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1170-1176.
48. Ishida T, Wada I, Horiuchi H, Oka T, Machinami R. Multiple small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in association with neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen's disease). *Pathol Int* 1996;46:689-695.
49. Hasegawa T, Matsuna Y, Shimoda T. Gastrointestinal stromal tumor, consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on size and MIB-I grade. *Hum Pathol* 2002;33:669-676.
50. Strickland L, Letson D and Muro-Cacho CA. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Control* 2001;8(3):252-261.

51. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH and Lasota J. Evaluation of Malignancy and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Hum Pathol* 2002;33(5):478-483.
52. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003;16:366-375.
53. Miettinen M, Blay JY, Sobin LH. Mesenchymal tumors of the stomach. In: Hamilton RS, Aaltonen LA(eds). *WHO classification tumors of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2000;62-66
54. Suster S, Sorace D, Moran CA. Gastrointestinal stromal tumors with prominent myoid matrix clinicopathologic; immunohistochemical and ultrastructural study of 9 cases of a distinctive morphologic variant of myogenic stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 1995;19:59-70
55. Insabato L, Di Vizio D, Ciancia G, Pettinato G, Tornillo L, Terracciano L. Malignant Gastrointestinal Leiomyosarcoma and Gastrointestinal Stromal Tumor With Prominent Osteoclast-like Giant Cells. *Arch Pathol Lab Med* 2003;128(4):440-443.
56. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis I: a clinicopathologic study of 45 patients with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90-96.
57. Rijn M, Hendrickson M, Rouse R. CD34 Expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-771.
58. 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.
59. Wong NACS, Young R, Malcomson RDG, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003;43:118-126
60. Montgomery E, Torbenson MG, Kaushal M, Fisher C, Abraham SC. Beta-catenin immunohistochemistry separates mesenteric fibromatosis from

- gastrointestinal stromal tumor and sclerosing mesenteritis. *Am J Surg Pathol* 2002;26(10):1296-301.
61. Prevot S, Bienvenu L, Vaillant JC, de Saint-Maur PP. Benign Schwannoma of the Digestive Tract: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Five Cases, Including a Case of Esophageal Tumor. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):431-436.
 62. Badalamanti G, Rodolico V, Fulfaro F, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Annals of Oncology* 2007;18(6):136-140.
 63. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-477.
 64. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired Resistance to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumor Occurs Through Secondary Gene Mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11:4182-4190.
 65. Heinrich By MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-4349.
 66. Yeh C-N, Chen TW, Wu TJ, Jan YY. Treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumor of small bowel: Implications of imatinib. *World J Gastroenterol* 2006;21,12(23):3760-3765.
 67. Kitamura Y, Hirota S and Nishida T. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): A model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci* 2003;94(4):315-320.
 68. Carrillo R, Candia A, Rodrigez-Peralto H, Caz V. Prognostic significance of DNA ploidy and poliferaktive index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 1997;28:160-165.
 69. Perez D, Demartines N, Meier K, Clavien PA, Jungbluth A, Jaeger D. Protein S100 as Prognostic Marker for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Clinicopathological Risk Factor Analysis. *J Invest Surg* 2007;20(3):181-186.

70. Ferrara N and Davis-Smyth T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocrine review* 1997;18(1):4-25.
71. Nakayama T, Cho YC, Mine Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors VEGFR-1 and 2 in gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and schwannomas. *World J Gastroenterol* 2006;12(38):6183-6187.
72. Imamura M, Yamamoto H, Nakamura N, et al. Prognostic significance of angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Modern Pathology* 2007;20:529-537.
73. Hori H, Yano S, Koufuji K, Takede J and Shirouzu K. CD9 Expression in Gastric Cancer and its Significance. *J Surg Res* 2004;117:208-215.
74. Chen ZJ. Ubiquitin signalling in the NF- κ B pathway. *Nature Cell Biology* 2005;7(8):758-765.
75. Long J, Song N, Liu XP, Guo KJ, Guo RX. Nuclear factor-kappaB activation on the reactive oxygen species in acute necrotizing pancreatitis rats. *World J Gastroenterol* 2005;11(27):4277-4280.

T.C.

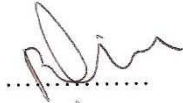
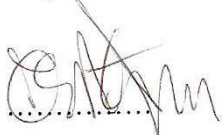
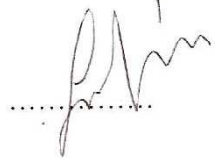
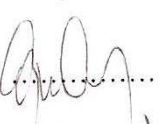
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Arzu TAŞDEMİR'e ait "GASTROİNTESTİNAL STROMAL TUMÖRLERDE NF-κB, CD9 ve VEGF'İN PROGNOSTİK ÖNEMİ" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Patoloji Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 17 / 10 / 2008

İmza

Başkan	: Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK	
Üye	: Prof. Dr. Tahir E. PATIRÇELU	
Üye	: Doç. Dr. İşin SOYMER	
Üye	: Doç. Dr. Özlem CANÖZ	
Üye	: Doç. Dr. Özlem ER	