



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ 1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Faruk COŞKUN

**CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN
GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLÜ HASTALARIN
GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞKALIMINA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Kazım ŞENOL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2014



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ 1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Faruk COŞKUN

**CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN
GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLÜ HASTALARIN
GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞKALIMINA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kazım ŞENOL

Tez Danışmanı

Op. Dr. Arif Zeki AKAT

Doç.Dr. Gül Dağlar ÖZDEMİR

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki bilgi ve becerilerimi geliştirmem için gerekli uygun çalışma koşullarını sağlayan ve çalışma disiplini, çağdaş ve çok yönlü bakış açısı ile başarılı bir bilim insanı olarak bundan sonraki meslek hayatım boyunca kendime hep örnek olarak alacağım başta saygıdeğer hocam Prof.Dr. Nuri Aydın Kama olmak üzere, Prof.Dr. Faruk Coşkun ve Op. Dr.Arif Zeki Akat’a,

Her konuda güler yüzü ve desteğini esirgemeyerek, sadece çalışma ortamında değil hayatın diğer yönlerinde de bana yol gösteren, kendisi ile çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Doç. Dr. Gül Dağlar Özdemir’e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimime değerli katkıları olan başta Doç.Dr. Mutlu Doğanay, Doç.Dr. Tanju Tütüncü, Doç.Dr. Mesut Tez ve Doç.Dr. Yunus Nadi Yüksek olmak üzere Genel Cerrahi Kliniği’nde hizmet veren tüm eğitim görevlileri ve uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitiminin bütün zorluklarını sevgi, saygı ve anlayışın hakim olduğu büyük bir dayanışma ortamı içinde, ortak çalışmanın verdiği huzurla omuz omuza vererek aştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her adımda arkamda duran, zor günlerimde eşsiz bir özveri örneği ile daima desteğine ve hoşgörüsüne tanık olduğum, güler yüzünü ve neşesini yaşamımdan hiç eksik etmeyen, sevgili eşim Dr.Pelin Nar Şenol’a ve hayatımıza yeni katılan ve tebessümü ile günümüzü aydınlatan biricik oğluma ve bana aşıladıkları başarı azmi ve özgüven için canım aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Kazım ŞENOL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Gastrointestinal Sistem Anatomisi ve Histolojisi	4
2.2. Gastrointestinal Sistemin Mezenkimal Tümörleri	7
2.3. Gastrointestinal Stromal Tümörler ve Tarihçesi	8
2.4. Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Epidemiyolojisi.....	10
2.5. Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Etyolojisi	11
2.6. Klinik Bulgular ve Tanı	12
2.7. Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Lokalizasyonları	13
2.8. Patoloji	14
2.8.1. Morfoloji	15
2.8.2. İmmünofenotiplendirme	15
2.8.3. Moleküler Analiz, Mutasyonlar ve Gen Ekspresyonları	17
2.9. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması	19
2.10. Ayırıcı Tanı.....	28
2.11. Tedavi.....	31
2.11.1. Primer Rezektabl Hastalık	31
2.11.2. Adjuvan Tedavi.....	34
2.11.3. Primer Rezektabl Olmayan Hastalık.....	36
2.11.4. Rekürren ve Metastatik Hastalık.....	36
2.12. Prognoz ve Takip	37
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	39
3.1. Hastaların Seçimi.....	39
3.2. Hastaların Gruplandırılması	39

3.3.	Klinik Özelliklerinin Tanımlanması ve Karşılaştırılması	40
3.4.	İstatistiksel Yöntem.....	41
4.	BULGULAR	42
4.1.	Demografik Bulgular ve Risk faktörleri	42
4.2.	Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Özellikleri	47
4.3.	Tanı ve Tedavi	52
4.4.	Prognostik Özellikler	60
4.4.1.	Prognostik Özelliklerin Tek Değişkenli Analizi.....	60
4.4.2.	Prognostik Özelliklerin Çok Değişkenli Analizi	71
4.5.	Sağkalım Analizleri	75
4.5.1.	Genel Sağkalım Analizi	75
4.5.2.	Genel Sağkalıma Etki eden Faktörlerin Tek Değişkenli Analizi	76
4.5.3.	Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi	87
4.5.4.	Hastalıksız Sağkalım Analizi.....	89
4.5.5.	Hastalıksız Sağkalıma Etkili Faktörlerin Tek Değişkenli Analizi	89
4.5.6.	Hastalıksız Sağkalıma Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi.....	99
5.	TARTIŞMA.....	101
6.	SONUÇLAR.....	110
	ÖZET	112
	ABSTRACT	113
	KAYNAKLAR	114
	EKLER	134
Ek-1.	Tez başvurusu onay formu.....	134

KISALTMALAR

BBA	: Büyük büyütme alanı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
GİS	: Gastrointestinal sistem
GİST	: Gastrointestinal stromal tümör
GSK	: Genel sağkalım
HSK	: Hastalıksız sağkalım
İHK	: İmmunohistokimyasal
İKH	: İnterstisyel Kaval hücreleri
Ki67	: Hücresel proliferasyon indeksi
MR	: Manyetik rezonans
OR	: ODDS ratio, risk oranı
PDGFR-α	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü α -reseptör antijeni
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SMA	: Düz kas aktini
TKİ	: Triozin kinaz inhibitörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	KİT ve PDGFRA mutasyon özellikleri ve klinik bulguları tablosu.....	18
Tablo 2.2.	NIH çalışma grubu veya Fletcher risk tablosu.....	22
Tablo 2.3.	AFİP risk tablosu.....	23
Tablo 2.4.	Modifiye NIH çalışma grubu veya Fletcher risk tablosu.	24
Tablo 2.5.	AJCC Anatomik evre/Prognostik evre tablosu.	25
Tablo 2.6.	NCCN risk tablosu.....	26
Tablo 2.7.	GİST'lerin İHK'sal boyanma özellikleri.....	30
Tablo 4.1.	Sağkalıma göre cinsiyet dağılımı ve cinsiyetin sağkalıma etkisi.....	60
Tablo 4.2.	Nüks varlığına göre cinsiyet dağılımı ve cinsiyetin nükse etkisi.....	60
Tablo 4.3.	Sağkalıma göre yaş gruplarının dağılımı ve sağkalıma etkisi.	61
Tablo 4.4.	Nüks varlığına göre yaş grupları dağılımı ve nükse etkisi.	61
Tablo 4.5.	Eşlik eden hastalıkların dağılımı ve sağkalıma etkisi.	61
Tablo 4.6.	Eşlik eden hastalıkların dağılımı ve nükse etkisi.	62
Tablo 4.7.	Başvuru yakınmalarının sağkalıma etkisi.	62
Tablo 4.8.	Başvuru yakınmalarının nükse etkisi.....	63
Tablo 4.9.	Tümör lokalizasyonunun sağkalıma etkisi.	63
Tablo 4.10.	Mide yerleşimli tümörlerin sağkalıma etkisi.....	64
Tablo 4.11.	Tümör lokalizasyonunun nükse etkisi.....	64
Tablo 4.12.	Mide yerleşimli tümörlerin nükse etkisi.	64
Tablo 4.13.	Rezidüel tümör evresinin sağkalıma etkisi.....	65
Tablo 4.14.	Rezidüel tümör evresinin nükse etkisi.	65
Tablo 4.15.	Metastaz izlenen vakaların dağılımı ve sağkalıma etkisi.	65
Tablo 4.16.	Metastaz izlenen vakaların dağılımı ve nükse etkisi.	66
Tablo 4.17.	Metastatik izlenen hastaların metastaz yerlerinin dağılımı.....	66
Tablo 4.18.	Tümör çapına göre vakaların dağılımı ve nükse etkisi.	67
Tablo 4.19.	Tümör çapına göre vakaların dağılımı ve sağkalıma etkisi.	67
Tablo 4.20.	Mitoz sayısının sağkalım ve nüks üzerine etkisi.....	67
Tablo 4.21.	Patolojik özelliklerin sağkalıma etkisi.	68
Tablo 4.22.	Patolojik özelliklerin nükse etkisi.	69

Tablo 4.23.	Modifiye NIH evresi dağılımı ve sağkalım üzerine etkisi.....	70
Tablo 4.24.	Modifiye NIH evresi dağılımı ve nükse etkisi	70
Tablo 4.25.	Nüks varlığının sağkalıma etkisi	71
Tablo 4.26.	Sağkalıma etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi.....	71
Tablo 4.27.	Lojistik regresyon analizinde model dışı kalan parametreler.	72
Tablo 4.28.	Sağkalım sınıflandırma sonuçları.	73
Tablo 4.29.	Nüks gelişmesine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi	73
Tablo 4.30.	Lojistik regresyon analizinde model dışı kalan parametreler.	74
Tablo 4.31.	Nüks sınıflandırma sonuçları.....	75
Tablo 4.32.	Genel sağ kalıma etki eden faktörler.	86
Tablo 4.33.	Cox regresyon analizinde GSK'a etki eden faktörler.....	87
Tablo 4.34.	Cox regresyon analizinde GSK'a etki eden faktörler.....	88
Tablo 4.35.	Hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler.	98
Tablo 4.36.	Cox regresyon analizine göre HSK'a etki eden faktörler.	99

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	GİST’lerde multidisipliner tedavi algoritması.....	35
Şekil 2.	Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	42
Şekil 3.	Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	43
Şekil 4.	Hastaların başvuru şikâyeti sayılarına göre yüzdeleri.	44
Şekil 5.	Hastaların başvuru yakınma oranları.	44
Şekil 6.	Hastaların eşlik eden hastalıklarının oranı.	45
Şekil 7.	Hastaların tümör yerleşim yerleri oranları.....	46
Şekil 8.	Mide tümörlerinin lokalizasyonları.	46
Şekil 9.	Hastaların tümör çapına göre dağılımı.....	47
Şekil 10.	Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre tümör çapı oranları.....	48
Şekil 11.	Vakaların hücre tipi dağılımı.....	48
Şekil 12.	Vakaların mitoz sayısı gruplarının dağılımı.....	49
Şekil 13.	Vakaların morfolojik özelliklerinin dağılımı.....	49
Şekil 14.	Vakaların nükleer atipi dağılımı.....	50
Şekil 15.	Olguların invazyon derinliğine göre dağılımı.....	50
Şekil 16.	Modifiye NIH kriterlerine göre hastaların dağılımı	51
Şekil 17.	Olguların İHK'sal özelliklerine göre dağılımı.....	52
Şekil 18.	Rezidüel tümör evresine göre cerrahi sınır pozitifliği dağılımı.....	53
Şekil 19.	Olguların operasyon eksplorasyon bulguları.....	54
Şekil 20.	Metastatik hastaların dağılımı.....	54
Şekil 21.	Mide yerleşimli tümörlerin operasyon dağılımı.....	55
Şekil 22.	İnce barsak yerleşimli tümörlerin operasyon dağılımı.....	56
Şekil 23.	EkstraGİS yerleşimli tümörlerin operasyon dağılımı.....	56
Şekil 24.	Hastaların hastanede kalış süreleri.	57
Şekil 25.	Takip süresi içerisinde sağkalım dağılımı.	58
Şekil 26.	Takip süresi içerisinde nüks dağılımı.	58
Şekil 27.	Risk gruplarına göre adjuvan tedavi alan hastaların dağılımı.	59
Şekil 28.	Genel sağkalım eğrisi.....	75
Şekil 29.	Cinsiyete göre GSK eğrisi.....	76

Şekil 30.	Yaş gruplarına göre GSK eğrisi.....	77
Şekil 31.	Lokalizasyona göre GSK eğrisi	78
Şekil 32.	Tümör çapına göre GSK eğrisi	79
Şekil 33.	İnvazyon derecesine göre GSK eğrisi.....	80
Şekil 34.	Mitoz sayısına göre GSK eğrisi.....	81
Şekil 35.	Risk evrelemesine göre GSK eğrisi.	82
Şekil 36.	Nüks varlığına göre GSK eğrisi.	83
Şekil 37.	Takiplerde metastaz varlığına göre GSK eğrisi.	84
Şekil 38.	Başvuruda metastaz varlığına göre GSK eğrisi.	85
Şekil 39.	Hastalıklı sağkalım eğrisi.	89
Şekil 40.	Cinsiyete göre HSK eğrisi	90
Şekil 41.	Yaş gruplarına göre HSK eğrisi.....	90
Şekil 42.	Lokalizasyona göre HSK eğrisi.	91
Şekil 43.	Rezidüel tümör evresine göre HSK eğrisi.	92
Şekil 44.	Tümör çapına göre HSK eğrisi.	93
Şekil 45.	Mitoz sayısına göre HSK eğrisi.....	94
Şekil 46.	Modifiye NIH evresine göre HSK eğrisi.....	95
Şekil 47.	Başvuru anında metastaz varlığına göre HSK eğrisi.	96
Şekil 48.	Takipte metastaz varlığına göre HSK eğrisi.	96
Şekil 49.	Adjuvan tedavi kullanımına göre HSK eğrisi.....	97

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) hakkındaki bilgilerimiz, bu hastalığın tanı ve tedavisinde çığır açan gelişmelerle birlikte, tıptaki ilerlemenin bir göstergesi olarak gün geçtikçe katlanarak artmaktadır. Geçmişte bu tümörler leiomyomlar, leiomyosarkomlar veya leiomyoblastomalar olarak tanımlansalar da, günümüzde GİST'ler ayrı bir antite olarak gastrointestinal (Gi) traktın en sık görülen sarkomu olarak tanımlanmış ve kabul edilmiştir.

GİST'ler tüm Gi malignitelerin %1-2'sini oluşturmakta ve benign karakterden malign karaktere kadar değişen klinik seyir göstermektedir (3). Gastrointestinal trakt içinde herhangi bir bölgede ortaya çıkabilmekle birlikte, sıklıkla %60'ı midede, %30'u ince barsaklarda, %7'si kalın barsaklarda, %5'i rektumda, %1 kadarı da özofagusta görülmektedir (4). Mide kökenli tümörlerin %2'sini ve ince barsak kökenli tümörlerin ise %14 kadarını oluşturmaktadır. Tanı aşamasında hastaların %50'sinin metastatik olduğu, karaciğer ve peritoneal yayılımın en sık görülen iki bölge olduğu bildirilmekle beraber, nadiren omentum, mezenter ve pankreasın primer GİST'leri de tanımlanmıştır (5).

GİST'ler genel olarak nadir izlenen tümörler olup yıllık insidansı 1/14,5 milyon ve prevalansı ise 1/129 milyon vaka olarak bildirilmekte,(8) Amerika'da her yıl 3000 ila 5000 yeni vaka görülmektedir (9). Hastalık tanı alındığında median yaşı 60 yıl izlenmekte ve hafif farkla erkek cinsiyette fazla izlenmektedir.

Hastalığın nadir izlenmesi ve hastalık belirtilerinin geniş spektrumda dağılması nedeniyle, GİST tanısının konulması için yüksek düzeyde şüphe ile vakalara yaklaşmak gerekmektedir. Hastalık erken dönemlerde herhangi bir bulgu vermezken, tanı anında en sık yakınma kanama ve karın ağrısıdır. Diğer belirtiler erken doygunluk hissi ve dispeptik yakınmalardır. Tüm bu bulgulara rağmen GİST tanısı sıklıkla radyolojik görüntülemeler, endoskopik işlemler ve cerrahi işlemler esnasında insidental olarak ortaya konulmaktadır.

GİST'lerin tanısında ve patogenezinin aydınlatılmasında tümör immünohistokimyasal (İHK) değerlendirmesi çok önemli yer teşkil etmektedir. GİST'lerin %95'i c-kit (CD117 lökosit antijeni) pozitif izlenmektedir. Ayrıca CD34

(%70), düz kas aktini (SMA) (%30), desmin (%1-5) ve S100 (%1-5) ile boyanma özellikleri sergilemeleri nedeni ile İnterstisyel Cajal hücreleri'ne (İKH) benzer profil sergilemektedirler. Bu nedenle GİST'lerin İKH'den köken alabileceği düşünülmektedir.

GİST tedavisi için halen en geçerli tedavi cerrahi olmakla birlikte, kitlenin tamamen rezeksiyonu sonrasında dahi nüksün gelişebilmesi nedeniyle, GİST'in klinik davranışları değişken izlenmektedir. Tümör çapı, mitotik indeks ve tümör lokalizasyonu en önemli prognostik değişkenlerdir (6,14).

Tüm bulgular eşliğinde National Institutes of Health (NIH) çalışma grubu tarafından tümör çapı ve mitotik indekse dayanarak agresif klinik seyir gösteren GİST'leri sınıflandırabilmek amacıyla bir risk derecelendirme taslağı yayınlanmıştır (11). Bu sınıflama ile GİST'ler, tümör çapına göre sırasıyla, <2 cm, 2-5 cm, 5-10 cm ve >10 cm ve 50 BBA'daki mitoz sayısına göre <5, 5-10, >10; mitoz verileri esas alınarak, çok düşük-, düşük-, orta-, ve yüksek-risk grupları şeklinde kategorize edilmiştir.

Literatürdeki 10 seri çalışmanın analiz edildiği, belirli bir bölgede ve zaman diliminde GİST tanısı alan, cerrahi müdahale sonrasında adjuvan tedavi almamış 1625 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 5 yıllık, 10 yıllık, 15 yıllık ve 20 yıllık hastalıksız sağkalım yüzdeleri sırasıyla, %70,5, %62,9, %59,9 ve %57,3 olarak izlenmiştir.(24) Bu bulgular eşliğinde cerrahiyi takiben ilk 10 yıllık takip döneminde GİST nüksü nadir görülmekle birlikte, bazı hastalar sadece cerrahi tedavi ile iyileşmişlerdir. Geçmişteki verilere nazaran, modern görüntüleme yöntemleri erken tanıyı ve küçük metastatik odakların tespitini kolaylaştırmakta ve böylece, operasyona uygun olan hastalar içerisinde sadece cerrahi tedavi ile yaklaşık olarak %60 oranında iyileşme sağlanmakta ve adjuvan tedavi için aday olmak ortadan kalkmaktadır.

GİST'lerin erken tanı almasının sağlanması ve hastalık nüksüne etki eden prognostik faktörlerin bağımsız olarak ortaya konulması neticesinde hastalıksız sağkalım ve cerrahi başarı oranlarının artırılması hedeflenmelidir.

Bu retrospektif çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde opere edilmiş GİST'li hastalarda, genel sağkalıma ve

hastaliksız sağkalıma etki eden prognostik faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda özellikle, tümöral dokunun sağlam cerrahi sınırla birlikte tamamen çıkarılması ve adjuvan tedavi kullanımının genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi ve araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTROINTESTINAL SİSTEM ANATOMİSİ VE HISTOLOJİSİ

Gastrointestinal sistem(GİS), sindirimin bir bölümünün yapıldığı tüp şeklinde organlardan oluşur. Bu organlar genel olarak mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. Bununla birlikte her organ yapısına ve yaptığı işe uygun olarak farklılıklar gösterir.

2.1.1. Mukoza

Epitel; lamina propria, muskularis mukozadan oluşur. Özofagus yüzey epiteli nonkeratinize skuamöz hücrelerden, midenin epiteli ise uzun kolumnar mukus üreten hücrelerden oluşur.

Mide, dört bölümden oluşmaktadır. Kardiya, fundus, korpus ve pilor. Mukozası da kardiyak, fundik ve transizyonel olmak üzere üç ana mikroskopik tiptedir. Mukozada yer alan glandlar foveola ve sekretuar kısım olmak üzere iki bölümden oluşur. Glandlar esas (chief) hücreler, parietal hücreler, müköz boyun hücreleri, indifferansiye hücreler ve endokrin hücrelerden oluşan karışık bir hücre topluluğu içerir (25,26).

İnce barsaklar; duodenum, jejunum ve ileumdan oluşur. İç yüzeylerini intestinal epitel ve lamina propriadan oluşan villuslar oluşturur. Villuslar jejunumda daha belirgin iken ileumda kısalır, terminal ileumda da düzleşir. İntestinal epitel tek katlı kolumnar epitelten oluşur. Bu epiteli villuslarda absorptif hücreler ve goblet hücreleri oluşturur. İntestinal glandlarda (Liberkühn kriptleri) ise ek olarak endokrin hücreler ve goblet hücreleri de bulunur.

Kalın barsaklar; çekum, appendiks, kolon ve rektumdan oluşur. Mukoza derin yerleşimli intestinal glandlar içerir. Bu glandları ve yüzey epitelinin büyük bölümünü goblet hücreleri oluşturur. Az sayıda absorptif hücreler, indifferansiye ve endokrin hücreler de mevcuttur.

Lamina propria; gevşek bağ dokusundan oluşmuş kapiller damarlar ve lenfatikler içerir. Distal özofagusta müköz glandlar burada yerleşir.

Muskularis mukoza ise ince kas liflerinden oluşur. Özofagusun muskularis mukozası gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinden daha kalındır (25,26) .

2.1.2. Submukoza

Submukoza elastik ve kollajen liflerden oluşur. Kan damarları, lenfatik damarlar ve Meissner pleksusu'nu içerir. Özofagusta müköz glandlar, duodenumda ise Brunner glandları bu tabakada yer alır (25,27).

2.1.3. Muskularis Propria

Muskularis propria; özofagus, ince ve kalın barsaklarda iç sirküler ve dış longitudinal yerleşimli iki tabaka, midede longitudinal, iç sirküler, dış oblik olmak üzere üç tabaka kas lifinden oluşur. Auerbach pleksusu longitudinal ve sirküler kas lifleri arasında yer alır (25,27).

2.1.4. Seroza

Serozayı viseral peritonun oluşturduğu tek tabaka mezotel hücresi oluşturur (25,27,28).

2.1.5. Submukozal ve Submyenterik Pleksuslar

Bu iki pleksus benzer özelliklere sahip olmakla birlikte yerleştikleri yere göre farklı isimlendirilmiştir. Submukozal yerleşimli Meissner, myenterik olan Auerbach pleksusu olarak adlandırılır. Bu iki pleksus arasındaki çok sayıda bağlantılar vasıtasıyla barsak düz kasları, kan damarları, villus ve glandlar innerve edilir (27).

2.1.6. İnterstisyel Cajal Hücreleri (İKH)

Bu interstisyel hücreler 1893'de Cajal tarafından tanımlanmıştır.(29,30) İKH normalde gastrointestinal sistemde bulunan, CD117 pozitif hücrelerdir. GİST'lerin orijininin İKH olduğu gösterilmesine rağmen sitolojik ve ultrastrüktürel özellikleri

heterojen ve belirsizdir. Bu hücreler alt özofagustan anüse kadar tüm barsak boyunca, yoğun olarak myenterik plexuslar çevresinde, submukozal Meissner plexusu ve 3. plexusta veya GIS'in duvarı boyunca tek tek dağılmışlardır (31). Ayrıca İKH'ler, günümüzde pek çok organda gösterilmiştir .(32) Pankreas (33) , üriner sistem (34-36) , uterus (37,38) , fallopian tüpleri (39) , meme bezleri (40,41) , kalp (42) , damar duvarı (43,44) , ve hatta gastrointestinal sistemde (45) İKH' ler gözlenmiştir. İKH-benzeri hücrelerin omentumda da gösterilmesi ile bu hücrelerin bilinenden daha yaygın oldukları ortaya konmuştur (46).

Anastomozlaşma özelliği olan sitoplazmik uzantılarıyla barsak düz kasları ile otonomik sinirler arasında bağlantı oluşturduğu (47) , pacemaker hücreleri gibi (48) veya gerinlik reseptörleri gibi (49) çalıştığı, bu şekilde barsak motilitesinin kontrolünü sağladığı belirtilmiştir. Yapılan deneylerde, KIT proteini defektif farelerde intestinal motilite bozukluğu ve paralitik ileustan ölüm izlenmiştir (50). Bunun üzerine bu yönde çalışmalar artmaya başlamıştır. İnterstisyel Cajal hücreleri, yetişkin barsağında myenterik plexusun içinde ve etrafında bulunurken, fetal barsakta, dış düz kas tabakasında, yoğun kemer benzeri bir yapılaşma içindedir.

İKH'ler bölge, lokalizasyon ve türüne bağlı olarak ultrastrüktürel farklılıklar gösterirler. Elektron mikroskopunda bu hücrelerin subplazmalemmal aktin filamanları, çok sayıda geniş mitokondri, bol ve iyi gelişmiş düz endoplazmik retikulum, mikrotübüller, parmaksı sitoplazmik uzantılar, inkomplet eksternal lamina, sinaps benzeri yapılar içerdiği görülmüştür. Bu özellikleri ile hücrelerin hem nöral hem de myoid özellikler taşıdığı belirtilmiştir. İKH'ler kendi aralarında veya düz kaslar ile kanca ve soket benzeri yapılar veya gap junctionlar aracılığı ile iletişim halindedirler (31,51).

Daha önce Cajal hücrelerinin nöral krest kaynaklı, fibroblastik ya da düz kas kökenli olduğu düşünülmekteydi (48). Kuş ve kemirgenler üzerinde yapılan son çalışmalarda hem Cajal hücrelerinin hem de düz kas hücrelerinin progenitör mezenkimal kök hücreden farklı yönle diferansiyasyonla oluştuğu belirtilmiştir. Cajal hücre diferansiyasyonunun enterik nöronlardan bağımsız olarak gerçekleştiği,

daha sonra anatomik ve fonksiyonel olarak bu hücrelerle ilişki kurdukları bildirilmiştir (52,53).

2.2. GASTROINTESTINAL SİSTEMİN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ

Epitelyal neoplazilerden daha az görülmekle beraber gastrointestinal traktın mezenkimal tümörleri nadir değildir ve iki ana gruba ayrılır. Bir grup, gastrointestinal mezenkimal tümörlerin küçük bir kısmını oluşturur ve yumuşak dokudaki karşılıklarıyla özdeşir (örn: lipom, leiomyom, hemanjiom). Bu tümörler yumuşak dokudan gelişenlerle aynı kriterlere göre tanı alır. Gastrointestinal mezenkimal tümörlerin daha büyük olan grubu gastrointestinal stromal tümörler olarak bahsedilen bir grup heterojen tümördür (54).

Gastrointestinal sistemin mezenkimal tümörleri;

- ❖ Gastrointestinal stromal tümörler
- ❖ Düz kas tümörleri
- ❖ Nöral tümörler
 - Schwannoma
 - Granüler hücreli tümör
 - Gangliositik paraganglioma
 - Ganglionöroma
- ❖ Lipomatöz tümörler
 - Lipom
 - Liposarkom
- ❖ Vasküler tümörler
 - Glomus tümörü
 - Hemanjiom
 - Anjiosarkom

2.3. GASTROINTESTINAL STROMAL TÜMÖRLER VE TARİHÇESİ

Daha önceleri iyi huylu düz kas tümörü olarak sınıflandırılan, gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal kanalın en sık mezenkimal tümörleridir. Gİ traktta pek çok mezenkimal tümör tanımlansa da, hiçbirisi stromal tümörler kadar zorlayıcı olmamıştır. Geçmişte, primer olarak iğsi şekilli hücrelerden oluşan tümörler iyi huylu ise leiomyom, habis ise leiomyosarkom olarak; primer olarak epiteloid hücrelerden oluşanlar ise leiomyoblastom olarak isimlendiriliyorlardı.

1960 yılında Martin ve arkadaşları, altı vakalık bir seride midenin 'intramural myoid' tümörlerini yayınladılar ve bu sıradışı tümörlerin düz kas kaynaklı olduğunu savundular (55). İki yıl sonra Stout ve arkadaşları, midenin başka bir düz kas tümör grubu olan leiomyoblastomayı tanımladı (56). O zamandan beri, Gİ traktın ve hatta omentum ve mezenterin de dahil olduğu pek çok iğsi ve epiteloid hücreli tümörleri sınıflamada geniş bir yelpazede pek çok tanımlama kullanılmıştır. Düz kas tümörü olarak bilinen birçok kanser tipi, immunohistokimyanın ve elektron mikroskopunun bulunması sonrasında tekrar incelendiğinde, düz kas veya nöral immunreaktiviteye rastlanmamıştır. 1983 yılında ilk kez Mazur ve Clark, bu tümörleri ayırt etmedeki yetersizlik nedeniyle nötr bir terim olan gastrointestinal stromal tümör terimini kullanmıştır (57). 1984 yılında Schaldenbrand ve Appelman; nörojenik ve myojenik diferansiasyonlarına göre isimlendirilen bir grup mezenkimal tümörü 'stromal tümör' adı altında toplamıştır (58). Herrera ve arkadaşları, (59) 1984 yılında otonomik nöronal diferansiyasyonu belirlenen olguları 'pleksosarkom' olarak isimlendirmiştir. 1980 ve 1990'larda klinik bulgular ve patolojik örneklemeler eşliğinde GİST'lerin, barsak duvarında myenterik plexus içerisinde ve etrafında yer alan, esas olarak normal fizyolojik koşullarda Gİ sistem peristaltizmini düzenleyen interstisyel Cajal hücrelerinin (İKH) öncülerinden köken alan mezenkimal kaynaklı tümörler olduğu ortaya konulmuştur (1,2).

Bu tümörlerin klinik gidişatı ve histogeneziindeki belirsizliği ve ihtilafı açıklayabilmek amacı ile pek çok isimlendirme kullanılmıştır; malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü (Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential, STUMP), gastrointestinal stromal tümör (GİST), gastrointestinal otonomik sinir

tümörleri (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors, GANTs), gastrointestinal pacemaker tümör (gastrointesinal pacemaker tumour, GIPACT) (1,60-63). Tüm bu kavram karmaşası içerisinde myeloid progenitör hücreler, endotel hücreleri, ve bazı mezenkimal lezyonları tanımlamak için kullanılan CD34 ile stromal tümörlerin büyük çoğunluğunun boyanması, GİST'leri gerçek leiomyoma ve schwannomalardan (CD34 negatif tümörlerdir) ayırt etmekte çok faydalı olmuştur. GİST'ler için CD34 pozitivitesi %46 ila %100 arasında değişmektedir (64,65). Ancak daha sonraları bu pozitiflik oranının % 70' in üzerine çıkmadığı, schwann hücre tümörleri ve düz kas tümörlerinde de CD 34 pozitifliği olduğu gösterilmiştir.

1999'da Kindblom tarafından c-kit ekspresyonu tanımlanmıştır. C-kit koloni büyüme faktörü-1 (colony stimulating factor-1, CSF-1) ailesi reseptörleri ile aynı ailede yer alan, bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür (66). C-kit'in ligandı bir kök hücre faktörüdür ve c-kit'i kodlayan gen dördüncü kromozomda, epidermal büyüme faktörünün yanında yer alır (66). Kök hücre faktörü c-kit etkileşimi, melanositlerin, eritrositlerin, germ hücrelerinin, mast hücrelerinin ve İKH'nin muntazam gelişmesi için gereklidir (2). C-kit mutasyonu aktive edildiğinde, bu tümörlerin hücre dizilerinin etkilendiği görüldü (67). Hirota ve arkadaşları, GİST'lerdeki bu mutasyonları tanımlayan ilk ekip olmakla birlikte, GİST'lerin %94 gibi yüksek bir bölümünün poliklonal CD117 antikoru ile pozitif boyandığını da göstermiştir (2). Aynı zamanda GİST'lerin, CD34 ve CD117'nin her ikisi ile boyanma özelliği gösteren İKH'den köken alabileceğini de bildirmişlerdir. Diğer çalışmalar da, c-kit'i işaretleyen CD117'nin, GİST'lerin İKH'den kaynaklandığını, düz kas ve nöral yönde diferansiyasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (68,69). Gastrointestinal kanal mezenkimal tümörlerinin çoğunun GİST kategorisinde olduğu ve c-kit eksprese etmeyenlerin ise gerçek leiomyom ya da schwannoma olduğu düşünülmüştür (1). Mezenter ve omentumda görülen primer GİST vakalarının, bu bölgede interstisyel Cajal hücresi bulunmadığı için, multipotansiyel mezenkimal kök hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir (70).

2.4. GASTROINTESTINAL STROMAL TÜMÖRLERİN EPIDEMIOLOJISI

GİST'ler, çok nadir rastlanan bir tümör olmakla birlikte, Kuzey Avrupa'da yapılan toplum-tabanlı çalışmalarda insidansı 10-14 milyonda birdir (8,71). Bu değerler minimum insidansı göstermekte, subklinik GİST'lerin daha sık olduğu düşünülmektedir.

Son değerlendirmeler Amerika'da GİST insidansının her yıl için 500 ila 1000 yeni vaka aralığında seyrettiğini göstermektedir. Tran ve arkadaşları, 1992 ve 2000 yılları arasında 1458 hastayı içeren 'Surveillance Epidemiology and End Results' (SEER) veritabanı adı altında toplum tabanlı bir çalışma yürüttüler. Bu çalışma süresince yıllık GİST insidansını, 0,68/100.000 olarak buldular. Yine bu çalışmada GİST'ler erkeklerde (0.83/100,000) kadınlara (0.57/100,000) göre 1,5 kat fazla görülmekteydi ve tanı alma yaşı ortalama 62,9 yıl olarak izlenmekte ve insidans ileri yaşla birlikte artmaktaydı (4). Amerika'da yapılan detaylı bir çalışmada, gastroözofageal kanser rezeksiyon materyallerinin %10 kadarında proksimal midede küçük GİST'lere rastlanmıştır (72). Almanya kaynaklı bir otopsi çalışmasında da %25 oranında küçük gastrik GİST odakları saptanmıştır (73).

GİST'ler tipik olarak ileri yaş grubunda ortaya çıkmakla birlikte, geniş serilerde ortalama yaş değeri 60-65 yaş aralığında olarak bildirilmiştir. Nadiren 40 yaşın altında görülürler ve sadece %1'i 21 yaş altında ortaya çıkar. İnsidans ile coğrafi yerleşim, maruziyet ya da ırk arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Genelde cinsiyet dağılımı eşittir (74,75).

En sık yerleştiği bölge mide (%50), takiben ince barsaklar (%36), kalın barsaklar (%7), rektum (%5) ve özofagustur (%1), nadir olarak da omentum, mezenter, ve retroperitoneal alandan kaynak alabilirler (4).

Bugüne kadar GİST için her hangi bir risk faktörü tanımlanmamış olup ailesinde GİST tanılı bireylerin hastalığa yakalanma riski bilinmemektedir. GİST'in büyük bir kısmı sporadiktir fakat KİT ya da PDGF mutasyonunun gösterildiği bazı aileler de rapor edilmiştir. 1998'de Nishida ve arkadaşları, ilk kez Japon bir ailede 2 kuşaktır multipl GİST'leri olan üç hasta tanımladılar. KİT exon 11 de kalıtsal mutasyon izlenen hastalarda bir veya iki ardışık valin rezidülerinin (kodon 559 veya

560, GTTGTT) kalıcı delesyonu izlenmiştir. Etkilenen kişilerde perineal ciltte hiperpigmentasyon ve multipl malign ve benign GİST'ler mevcuttur (76). Nishida ve arkadaşlarının orijinal tarifinden itibaren bugüne kadar toplamda 20 benzer aile tanımlanmıştır (77).

Carney triadı olarak bilinen, familyal bir hastalıktan ziyade sporadik olduğu düşünülen ve yedi hastada tanımlanan bu sendromda, gastrik leiomyosarkom, paragangliom ve pulmoner kondromlarla birlikte, neredeyse tüm hastalarda morfolojik ve immünofenotipik olarak GİST ile uyumlu bir veya birden fazla mide yerleşimli tümörler rapor edilmiştir. Carney tiradı ile ilişkili GİST'lere ait ilk çalışmalar, bu tümörlerin KİT ve PDGFRA mutasyonu taşımadıkları ve herhangi bir genetik temele oturtulamadıklarını göstermiştir (46).

Tip I Nörofibromatozis'de artmış insidans oranları bildirilmiştir ve bu hastalarda ince barsakta multiple GİST'ler yer almaktadır. Ayrıca gastrik ve kolonik tümörler de görülebilmektedir (76,78). Bu tümörler nörofibrom varyantından ziyade gerçek GİST'lerdir ve kuvvetli KİTpozitifliğinin rapor edilmesi ile de desteklenmektedir, İsveç'te 70 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre insidansı yaklaşık %7 olarak bulunmuştur (46,79,80).

GİST'ler pediatrik yaş grubunda ve konjenital olarak da görülebilmektedir. Tanımlanan 25 pediatrik GİST vakası içerisinde, non-sendromik hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki KİT ve PDGFRA mutasyonları, erişkin GİST'lerden daha azdır (46). Konjenital izlenen ve intestinal obstrüksiyon bulguları ile öne çıkan bir vakada yapılan çalışmalar göstermiştir ki, CD117 ekspresyonu izlenmeyen bu tümörlerde pek çok erişkin vakada kötü prognoz kriteri olarak gözlenen nekroz ve hemoraji, involüsyon işareti olarak değerlendirilmekte ve iyi prognoz göstergesi olarak rol oynamaktadır (81).

2.5. GASTROINTESTINAL STROMAL TÜMÖRLERİN ETYOLOJISI

Nadir görülen tümörler olmaları ve henüz yeni keşfedilen tanı araçları ile GİST oluşumuna katkı yapan etyolojik faktörler henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Ailevi olarak tanımlanan GİST vakalarının kuşaklar arası kalıtımı gözönüne

alındığında, bu hastalık üzerinde yapılan genetik analizler ile açığa çıkarılan moleküler belirteçler ve mutasyona uğramış genlerin tespiti etyolojik faktörlerin belirlenmesinde bizlere yardımcı olacaktır.

2.6. KLINİK BULGULAR ve TANI

GİST tanısı alan hastaların hemen hemen %70'i semptomatik değilken, tanıları genellikle laparotomi sonrası detaylı patolojik inceleme ile konulmaktadır. Tümörün çok nadir görülmesi nedeniyle, sıklıkla ameliyat öncesi hastalık için herhangi bir şüphe duyulmamaktadır. GİST'in preoperatif tanı alabilmesi için, yüksek düzeyde şüpheli yaklaşılmalı ve kesin radyolojik bulgular ile tanımlanması zor olan bu tanı ortaya konulmalıdır.

GİST'lerin en sık başvuru bulguları, okült Gİ kanamaya bağlı güçsüzlük ve yorgunluk, abdominal rahatsızlık hissi ve dolgunluk hissiyle bulgu veren abdominal kitle varlığıdır. Tüm bu bulgular, GİST'in hızlı büyüyen ve vasküler yapıları erode eden bir tümör olması gerçeğine dayanmaktadır. Sonuç olarak tümörün santrali nekroza uğramakta (radyolojik kanıt), enterik bir lümene fistülize olarak, Gİ kanamaya neden olmaktadır. Nadiren GİST'ler rüptüre olarak intra-abdominal kanamaya neden olabilirler. GİST'ler organlara invaze olmak yerine onları basıladığı için, pek çok spesifik olmayan bulantı, kusma, distansiyon, erken doyumluk, abdominal çapın artması veya palpabl kitle gibi belirtilere kitlesel olarak yeterince büyümeden sebep olmazlar. GİST'ler diğer tümörler gibi köken aldığı bölgenin belirtilerini sergilerler. Özofagus veya gastroözofageal bileşkede yer alıyorsa ağırlı yutma, periampüller bölgede yer alıyorsa tıkanma ikteri, ince barsakta ise obstrüksiyon ve intussepsiyon gibi bulgular verirler (9,82). Yeni bir toplum tabanlı çalışmada yer alan bilgilere göre, GİST'lerin %70'i belirti verirken, %20'si hiçbir belirtiye neden olmamakta ve ancak %10 kadarı otopsi esnasında saptanmaktadır. Bu çalışmada median tümör çapı sırasıyla her grup için, 8,9 cm, 2,7 cm, ve 3,4 cm olarak bildirilmiştir (8).

GİST tanısı sıklıkla diğer patolojiler araştırılırken ortaya çıkar. Stromal tümörlerin teşhisinde en faydalı yöntem BT'dir. Küçük GİST'ler (<3 cm) farklı

endikasyonlar nedeni ile tarama yapılırken sıklıkla tomografi, endoskopi veya laparotomi esnasında insidental olarak saptanırlar (83). Kontrastlı BT tetkikiyle, primer tümör ile birlikte en sık metastaz bölgeleri olan karaciğer ve periton da değerlendirilebilir. Lenf nodu metastazları nadir görülür. Akciğerlere ve ekstra-abdominal yapılara olan metastazlar sıklıkla ileri vakalarda görülür. Görüntülemeye primer tümör, düzgün sınırlı ve belirgin vaskülarizasyon gösteren, sıklıkla santralinde yer alan nekroz veya intra-tümöral kanama nedeniyle heterojen, mide ve ince barsaklarla yakın ilişkide kontrast tutan ve hiperdens bir kitle şeklinde bulgu verir. Ne yazık ki ne BT ne de MR ile GİST'lerin çevre organlarla yakınlığı net olarak değerlendirilememektedir. Flurodeksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) bu tümörlerin metabolik aktivitesini göstermekte duyarlı olmakla birlikte, tanı konulması için yeterince özgül değildir. Bununla birlikte, PET tedaviye klinik yanıtın değerlendirilmesinde çok değerlidir (9).

Endoskopi, mide ve kolorektal yerleşimli tümörlerin teşhisinde yol göstericidir. Endoskopik değerlendirmede GİST submukozal bir lezyon olarak görülür. Endoskopik ultrason ile tümörün barsak mukozası yerine barsak duvarından köken aldığı gösterilebilir. GİST'ler nadiren toraksa metastaz yaptıklarından, toraksın değerlendirilmesi için akciğer grafisi çekilebilir. Eğer hastalarda spesifik belirtiler varsa kemik taraması yapılabilir. Perkütan biyopsi, rezektabl olduğu düşünülen stromal tümörlerde kullanılabilir ancak tümör rüptürü yoluyla tümör yayılımına veya kanamaya sebep olabilir. Ek olarak eğer perkütan biyopsi ile nekrotik veya hemorajik doku örneklenirse, (ince iğne aspirasyon veya tru-cut) patolojik tanı çok zorlayıcı olabilir. Perkütan biyopsi sonuçları, eğer tedavi planlamasını değiştirecekse veya hastada metastaz şüphesi ve neoadjuvant tedavi ihtiyacı varsa endikedir. Endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi GİST tanısının ortaya konulmasında %80'e yakın duyarlılığı olan bir yöntemdir (10).

2.7. GASTROINTESTINAL STROMAL TÜMÖRLERİN LOKALİZASYONLARI

Özofagus GİST'ler için nadir bir lokalizasyondur. Özofagus yerleşimli olgularda en sık görülen klinik bulgu disfajidir. Özofagus yerleşimli GİST tümörlerinin

25 cm çapa kadar ulaşabildiği ve çoğunlukla distal 1/3 bölümde görüldüğü bildirilmiştir. Baryumlu grafilerde düzgün, intramural bir kitle veya özefagus lümenine uzanan, büyük, ülserle bir lezyon olarak görülebilir. Distal lezyonlar mide proksimaline yayılabilir.

Mide GİST'lerin en sık görüldüğü organdır. Radyolojik üst gastrointestinal sistem incelemeleri sırasında GİST'ler rastlantısal olarak bulunabilirler. Mide GİST'leri çoğunlukla mide korpusundan köken alırken bazen fundus ve antrumdan da köken alabilir. Submukozal, intramural, subserozal kitleler şeklinde görülebilirler (6). Genelde soliter yapıdadır ve wedge rezeksiyon ile çıkarılabilirler. Bu yerleşimdeki GİST'lerin %80'i iyi huyludur. Mide yerleşimli GİST'lerin %70-80'i iğsi hücreli, %20-30'u ise epitelooid histolojiye sahiptir (84). Düşük gradlı olanlarda 5 yıllık sağkalım %80, yüksek gradlı olanlarda ise %30'dur.

Yüksek mitotik aktivite, büyük tümör çapı ve mukoza invazyonu kötü prognostik faktörlerdir.

Duodenal GİST'ler her iki cinste eşit sıklıkta görülür. GİST'ler çoğunlukla duodenumun 2. kısmında yer alır. Klinik bulgular kanama ya da mekanik obstrüksiyonla karakterizedir (85). İnce barsak GİST'leri de duodenal GİST'ler ile aynı özelliklere sahiptir.

Kolon ve rektum, GİST'lerin nadir görüldüğü lokalizasyondur (%5).Tüm kolorektal kanserlerin sadece % 0,1'ini oluşturur. Genelde klinik seyri şiddetlidir. Kanama, perforasyon, ağrı ve obstrüksiyon ile seyredebilir. Rektum yerleşimli GİST'lerde en sık akciğer metastazı gözlenmektedir.

Gastrointestinal sistem dışı GİST'ler çok nadir şiddetli seyir gösterir. Genellikle abdominal kitle ile ortaya çıkarlar.

2.8. PATOLOJİ

GİST hastalarının tanı ve tedavisine multidisipliner yaklaşımda patolojik inceleme tedavi algoritmalarının belirlenmesinde merkezi rol oynamaktadır (86). Makroskopik tanıdan başlayarak, kitlenin immün tiplendirmesi, gen ekspresyonları

ve mutasyonlarının tanımlanması basamaklarının her birisinin ayrı ve etkin önemi bulunmaktadır.

2.8.1. Morfoloji

Makroskopik olarak, GİST'lerin boyutu 0,3 cm'den 30 cm'ye ulaşabilir (87). Lezyonların çoğu genel olarak gastrointestinal epitelden ziyade kas duvarından orijin alır ve çok gevrek bir dokudur (70). GİST'ler, soliter ya da multipl olup genellikle iyi sınırlı, lobüle kitle şeklindedir. Küçük tümörler intramural yerleşimlidir. Büyük tümörler ise tüm barsak duvarını tutarak ektramural büyüyebilir. Submukozal, intramural veya subserozal yerleşimli tümörlerdir ve %50'sinde mukozal ülserasyon görülebilir. Bazen submukozal ve subserozal kitleler birbirleriyle birleşerek 'kum saati' görünümüne yol açabilir (88).

Dış yüzü gri-beyaz renkli olan tümörün kesitleri düzgün yüzeyli veya yüzeyden kabarık olabilir. Tümör, genellikle iyi sınırlı olmasına rağmen enkapsüle değildir, nadir de olsa yalancı kapsül görülebilir. Özellikle büyük çaplı tümörlerde, santral bölgede nekroz, kanama veya kistik dejenerasyon görülebilir (70,89).

Mikroskopik olarak GİST'lerin çoğunluğu, iğsi ve epiteloid hücre tiplerinden oluşan heterojen tümörlerdir. İğsi hücreli tip %70, epiteloid hücreli tip %20 ve mikst tip %10 oranında görülmektedir. Çok nadir olarak da ganglioma benzeri ve karsinoid benzeri büyüme patterni olan hücrelerde görülebilir (90). Mikst tip olarak bildirilen karma tümör hücreleri, iğsi paternden ani bir geçişle epiteloid paterne dönüşen ya da tüm tümör dokusunda kompleks bir karışım şeklinde izlenen bulgu ile tanımlanmıştır.

2.8.2. İmmünohistokimya

GİST'lerde tanı, histolojik sınıflama ve tedaviye yön vermek amacıyla bir İHK paneli gereklidir. Bu panel, başlıca CD117 (c-kit), CD34, SMA, desmin, S-100 ve vimentin'den oluşur. GİST'ler tanıda kolaylığı sağlayacak immunohistokimyasal boyanma özellikleri gösterirler.

GİST'lerde c-kit (CD117) %95, CD34 %60-70 ve SMA%30-40 oranında pozitifdir. Diğer mezenkimal tümörlerde olduğu gibi, GİST'ler vimentin pozitifdirler ancak, vimentin özgün olmadığı için genellikle tanıda kullanılmaz.

CD117 (c-kit) yüksek oranda pozitif olması nedeniyle GİST tanısında önemli bir yere sahiptir. GİST olgularının %90'ında tümör hücresinde yaygın sitoplazmik c-kit pozitifliği gözlenirken fokal boyanma düşük oranlarda (%5-20) gözlenmektedir.

CD34 pozitif GİST'lerin yaklaşık %70-80'inde kuvvetli yaygın sitoplazmik boyanma mevcuttur. Malign tümörler, iyi huylu olanlara göre daha az oranda CD34 eksprese ederler. CD34 pozitifliği kolorektal ve özofageal GİST'lerde sık gözlenir (91).

SMA, GİST olgularının %20-40'ında orta yoğunlukta diffuz, %20-25'inde ise zayıf, yama tarzında SMA ekspresyonu gözlenmektedir. İnce barsak tümörlerinde sıkça pozitifdir (92).

KİT negatif tümörlerin %70 gibi büyük bir çoğunluğu CD34 ile de negatif boyanmaktadır. CD34 negatif GİST'lerin çoğu epitelioid hücre tipindedirler. GİST'ler genellikle S-100 proteini, desmin ve keratin negatifdir (S-100 %5, desmin ve keratin %1-2 oranında pozitifdir). Bunlar dışında birçok immunohistokimyasal işaretleyiciler GİST tanısında halen araştırılmaktadır (93,94).

İHK'sal çalışmalar GİST'lerin bir kısmında (%2-10) az veya hiç KİT ekspresyonu olmadığını göstermektedir. Fletcher ve ark.'ları bu tümörlerin heterojen bir grup olduklarını ve bir kısmında PDGFRA, bir kısmında da KİT mutasyonu izlendiğini ileri sürmüşlerdir. PDGFRA mutant GİST'lerin büyük çoğunluğu çok az veya hiç KİT eksprese etmezler ki, bunun nedeni belki de KİT-wild type (KİT-WT) geninin downregülasyonudur (46).

KİT negatif GİST'lerin izlenmesi, KİT negatif tümörlerin kendi içerisinde sınıflandırılabilmesi ve tedaviye cevaplarının araştırılabilmesi amacı araştırmacıları yeni belirteçler tanımlamaya itmiştir. KİT negatif tümörlerde yüksek oranda eksprese edilen Protein Kinase C Θtheta (PKCΘ) ve Discovered On GIST1 (FLJ10261, DOG-1) gibi yeni belirteçler ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (95,96).

2.8.3. Moleküler Analiz, Mutasyonlar ve Gen Ekspresyonları

Pek çok stromal tümörün neredeyse %85-90'ı onkojenik KİT veya PDGFRA mutasyonları içermektedir (97). KİT ve PDGFRA, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve kök hücre faktörü için iki homolog hücre yüzeyi tirozin kinaz reseptörüdür. Ligand bağlanması ile tetkiklenen dimerizasyonun indüklediği bir yolakla aktive olurlar. Reseptör-ligand ilişkisi internal tirozin kinazı aktive ederek intrasellüler proteinlerin fosforilasyonu sağlanır ve hücre sinyal yolları aktive olur. GİST'lerin patogenezinde ligandan bağımsız c-kit reseptör aktivasyonuna ve c-kit protein otofosforilasyonuna sebep olan, c-kit protoonkogenindeki mutasyondur. Böylece mutasyona uğrayan reseptörler ligandan bağımsız bir yolla kendi kendilerini fosforilize ederek, stromal tümör patogenezinde sürükleyici güç olduğu düşünülen ve hücre proliferasyonunda kritik rolü olan tirozin kinazı dönüştürebilirler. Sonuç olarak hücre büyümesi stimüle edilir ve/veya apoptozis inhibe olur (12). Genetik değişimler malign transformasyonda gerekli olmakla birlikte, mutasyonlar pek çoğunda klinik olarak tespit edilebilecek düzeye erişmemesine rağmen çok küçük stromal tümörlerde dahi izlenebilmektedir (98-101).

KİT mutasyonlarının artmış hücre proliferasyonuna sebep olması pek çok yolla gösterilmiştir. KİT mutasyonları, lenfoblastoid hücre dizisinde (cell line) artmış hücre proliferasyonu olarak gösterilmiştir. KİT veya PDGFRA mutasyonu olan ailelerde ve KİT mutasyonu yerleştirilen 'knocked-in' transgenik farelerde multipl GİST'lerle seyreden stromal tümör oluşumuna eğilim tespit edilmiştir (1). KİT mutasyonlarının esasen fosforile olmuş KİT ile ilişkisinin gösterilmesiyle birlikte, bir KİT tirozin kinaz inhibitörü olan İmatinib mesylate'ın in vitro ve in vivo olarak fosforilasyonu inhibe ederek, artmış hücre proliferasyonunu normalleştirebildiği gösterilmiştir (102). KİT mutasyonları Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 0.1. Temel KİT ve PDGFRA mutasyon tiplerinin özellikleri ve klinik bulguları tablosu.

Gen	Bölge	Exon	Mutasyon tipi	Sıklık	Klinik
KİT	EC	9	Duplikasyon	%10	İntestinal tümörlerle ilişkili
	JM	11	Delesyon Delesyon/İnseriyon Duplikasyon İnseriyon Yer değiştirme	%70	Delesyon ve Delesyon/İnseriyon klinikte özellikle mide tümörlerinde malign seyir ile ilişkilidir Duplikasyon mide tümörleri ve iyi gidişat ile ilişkilidir
	TK1	13	Yer değiştirme	%1	İntestinal tümörlerle hafifçe ve işsi hücre morfolojisi ile ilişkilidir
	TK2	17	Yer değiştirme	%1	İntestinal tümörlerle kuvvetlice ve işsi hücre morfolojisi ile ilişkilidir
PDGFRA	JM	12	Delesyon Delesyon/İnseriyon Duplikasyon Yer değiştirme	%1	Gastrik tümörlerle, epiteloid hücre morfolojisi ve sinsi ilerleyen hastalık ile ilişkilidir
	TK1	14	Yer değiştirme	<%1	
	TK2	18	Delesyon Delesyon/İnseriyon Duplikasyon Yer değiştirme	%5	

KİT mutasyonlarının %90'ı jukstamembran domaini olan KİT exon 11 mutasyonunu içermektedir (99-101). KİT aktivasyon potansiyellerinin, KİT'in spontan dimerizasyon ve fosforilasyonuna imkan sunan jukstamembran domainin alfa-helikal yapısının bozulmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (103). Exon 11 mutasyonları, 3-21 arası veya nadiren daha fazla baz çiftini içeren çerçeve içi mutasyonlarını, tek nükleotit değişimlerini, internal ikili duplikasyonları, ve tüm bunların kombinasyonları ile birlikte, nadiren çoğaltılamayan genetik sekansların gerçek inseriyonunu içerir. Bunlar içinde en sık görülen KİT exon 11 çerçeve içi delesyonudur (%66). GİST'lerin %13'ünde, KİT'in ekstrasellüler jukstamembran bölgesini kodlayan gen bölümü olan KİT exon 9 mutasyonları vardır. GİST'lerin nadiren KİT'in katalitik bölgesini kodlayan exon (%1,2) veya KİT'in ikinci katalitik bölgesini kodlayan exon 17 mutasyonlarını (%0,6) içerdikleri gösterilmiştir. Ortalama

olarak GİST'lerin %7,5'inin PDGFRA exon 18 (%5,6) (ikinci katalitik bölge) veya exon 12 (%1,5) (intraseküler jukstamembran bölgesi) mutasyonları vardır.

KİT exon 9 mutasyonları batıdaki çalışmalarda ince barsak sınırlı kalmakla birlikte, Japon çalışmalarıdaysa farklı olarak bazı mide yerleşimli GİST'lerde de gözlenmiştir (104-106).

PDGFRA mutasyonları wild-type KİT mutasyonlarının %30'unda görülmektedir. Görüldüğü gibi KİT ve PDGFRA mutasyonlarının birlikteliği GİST'lerde ayrıcalıklı bir yere sahiptir. PDGFRA mutasyonları özellikle mide yerleşimli GİST'lerde görülmekte ve benzer vakaların neredeyse %10'unu kapsamaktadır. PDGFRA mutant mide tümörlerinin çoğunluğu klinik olarak sessiz ilerlerler. İmmünohistokimyasal olarak neredeyse tüm GİST'ler ve diğer tümörler PDGFRA ile pozitif boyandığı için, PDGFRA mutant tümörler için boyama yöntemi ayırt edici değildir.

Morfolojik kriterlere göre GİST olmasından kuşkulanan ama CD117 boyamasıyla saptanamayan intraabdominal tümörlere, uzmanlaşmış laboratuvarlarda KİT ve PDGFRA mutasyonları için moleküler analiz yapılması düşünülmelidir (94).

2.9. PROGNOTİK FAKTÖRLER VE RİSK SINIFLAMASI

Bir stromal tümörün, benign veya malign olduğunu belirlemede belli başlı kriterler tartışmalıdır, ancak GİST'lerin malign potansiyeli olduğu kabul edilmelidir.

Cerrahi sonrası GİST'lerinin nüksünde en önemli bağımsız prognostik faktör, mitoz sayımındaki pek çok sınırlamalara rağmen muhtemelen tümör proliferasyon hızını hesaplayan mitotik indekstir (15,24,79). Mitozların identifikasyonu, mikroskopun büyüklüğüne, görüş açısına, doku fiksasyon zamanındaki ve patoloğların arasındaki farklılıklara bağlı olarak değişmektedir (107). Ki-67 antijeninin immünohistokimyasal olarak ölçülmesi mitotik sayım için daha uygun olabilir, ancak halen daha yerleşmiş değildir (108,109).

Tümör çapı ve lokalizasyonu da önemli prognostik belirteçlerdir (24,110). Mide yerleşimli stromal tümörlerin ince barsak, kolon ve rektumdan köken alanlara

göre daha iyi klinik sonuçları olmasına rağmen, az görülmeleri nedeniyle kolonik ve rektal GİST'lerle ilişkili riskler tanımlanması zor olmuştur (15,24,110,111). Stromal tümörler nadiren gastrointestinal trakt dışındaki dokulardan da köken alırlar. Gastrointestinal sistem dışı (ekstraGİST) olarak tanımlanan vakalar sıklıkla kötü gidişatla seyretmekte, bir kısmı ise Gİ traktta tanımlanmamış bir primer tümörün metastazı olarak değerlendirilebilmektedir (24). Cerrahi sırasında veya cerrahi öncesinde gelişen tümör rüptürü, muhtemelen tümör boyutu, lokalizasyonu ve mitotik sayımdan bağımsız olarak değerlendirilen olumsuz bir prognostik faktör olmakla birlikte, %80'den fazla nüks riski ile ilişkilidir (112-114). Sıklıkla peritoneal metastazlara neden olmaktadır (17).

Mitotik sayım, tümör çapı ve rüptürü ile birlikte pek çok klinik, biyolojik ve histolojik faktör sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (115). Kitlenin tamamen çıkarılması, hücrel proliferasyon indeksi (Ki67), diffüz mukozal invazyon, anöploidi, telomeraz ekspresyonu ve hastalığın yaygınlığı gibi pek çok parametre nüksün öngörülmesi amacı ile araştırılmıştır ve prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (15). Kitlenin tamamının çıkarılması sağkalımı artırmaya rağmen (16), mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalımı etkilediği gösterilememiştir (7). Diffüz mukozal invazyon nadir bir bulgu olup, agresif gidişat ile ilişkilidir (19).

Mukozal invazyon, nadir görülen bir özelliktir ve daha çok habis GİST'lerde görülür (91). Mukozal ülserasyon, gastrik ve barsak GİST'lerinde daha çok görülür ve tümöre bağlı gastrointestinal kanamayla beraberdir. Bazı serilerde hem habis hem de iyi huylu tümörlerde gösterilmişken (91), bazı serilerde, kanama güvenilir bir parametre olmadığı halde daha çok agresif tümörler ile birlikte gösterilmiş ve ülserasyonun ise doğrudan prognozla ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir. (116,117) C-kit immün reaktivitesi veya boyanma paterni ve CD34 ekspresyonu sağkalım için bağımsız faktörler olarak izlenmemektedir (23). Ki67 immünohistokimyasal analizi bağımsız bir prognostik faktördür (18). GİST'lerde DNA analizinin prognozda önemi, birçok kişi tarafından araştırılmıştır ve bu araştırmaların çoğunda aneuploid tümörlerin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). Hücreliliğin az olması, iyi prognoz özelliği olarak görülürken; şiddetli nükleer pleomorfizm daha çok

saldırgan tümörlerde görülür (12,69,91,116). DNA flow sitometride anöploidide varlığı, malignitenin göstergesi olmakla birlikte (18,20,21), pek çok çalışmada telomeraz ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğunda fikir birliğine varılmıştır (17,22). Takayashi ve arkadaşları vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) eksprese eden tümörlerde prognoz daha kötü olduğunu tespit etmişlerdir. VEGF ekspresyonu, karaciğer metastazıyla, mikro-damar dansitesiyle, tümör boyutuyla ve Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (118).

Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde yakın zamanda yapılan kapsamlı bir çalışmada lokal yerleşimli ve primer GİST'lerde cerrahi sonrası dönemde yukarıda bahsedilen her bir parametrenin bağımsız olarak hastalıksız sağkalım üzerinde kesin bir etkisi olduğu gösterilmiştir (15). Dramatik bir şekilde, mitotik indeksi 50 BBA'da en az 5 mitoz şeklinde raporlanan vakalarda nüks risk oranı 14,6 olarak izlenmiştir. İnce barsak yerleşimli ve tümör çapı en az 10 cm olan vakaların, sırasıyla HR oranları 3,3 ve 2,5 ile büyük olasılıkla nüks ettiği izlenmiştir. Mide yerleşimli olan ve 5 cm den küçük tümörlerin daha olumlu klinik sonuçları vardır.

Cerrahi sonrası nüks riskini değerlendirmek amacı ile pek çok risk değerlendirme taslağı ortaya konulmuştur (11,110,112,115,119).

İlk olarak, US National Institutes of Health (NIH) çalışma grubu tarafından tümör çapı ve mitotik indekse dayanarak şiddetli klinik seyir gösteren GİST'leri sınıflandırabilmek amacıyla bir risk derecelendirme taslağı yayınladı (11). Bu sınıflama tümörleri, tümör çapına göre sırasıyla, <2 cm, 2-5 cm, 5-10 cm ve >10 cm ve 50 BBA'daki mitoz sayısına göre <5, 5-10, >10 mitoz verileri esas alınarak, çok düşük-, düşük-, orta-, ve yüksek-risk grupları şeklinde kategorize etmiştir. Yüksek mitoz hızı olan tümörler en yüksek riske sahiptir. 10 cm'den büyük, herhangi bir mitoz hızındaki bir tümör ya da 50 BBA'da (HPF) 10'dan fazla mitozu sahip bir tümör büyüklüğüne bakılmaksızın, yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. NIH konsensus kriterleri, pek çok çalışmada prognostik validasyonu doğrulanmakla beraber, tümör lokalizasyonunu hesaba katmamakla diğer sınıflama sistemlerine göre kendisini sınırlandırmaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 0.2. NIH çalışma grubu veya Fletcher risk tablosu

	Tümör çapı	Mitotik Sayım
Çok düşük risk	<2 cm	<5 / 50 BBA
Düşük risk	2-5 cm	< 5 / 50 BBA
Orta risk	<5 cm	6-10 / 50 BBA
	5-10 cm	< 5 / 50 BBA
Yüksek risk	>5 cm	> 5 / 50 BBA
	>10 cm	Herhangi

Tümör çapı ve mitoz hızı ile birlikte tümör lokalizasyonunun önemini ve prognostik bir faktör olduğunu ilk bildiren ‘Armed Forces Institute of Pathology’ (AFIP) kriterleridir. Bu çalışma tek bir merkezden 1900 vakayı içeren, geniş hasta serili ve uzun dönem takip verilerine dayanmaktadır. (79,110,111,120) Sekiz prognostik grubun meydana geldiği bu risk sınıflamasında, tümör mitoz sayımı iki kategoriye (≤ 5 or > 5 mitoz her 50 BBA’da) ve tümör çapı dört kategoriye (<2.0 cm, 2.1–5.0 cm, 5.1–10.0 cm, ve > 10.0 cm) ayrılmıştır. Bu kriter, gastrointestinal traktın farklı bölgeleri olan mide, duodenum, ince barsaklar veya rektum serilerinde ayrı olarak çalışılmıştır. AFIP değerlendirmesi tümör perforasyonunu prognostik faktör olarak ortaya koymamıştır (Tablo2.3).

Tablo 0.3. Miettinen ve Lasota'nın tümör çapı ve mitotik orana göre gruplandırılmış lokalizasyona bağlı metastaz oranları veya tümör ilişkili ölüm oranları tablosu. (AFIP risk tablosu)

Tümör parametreleri			Uzun dönem takip esnasında, hastaların progresif hastalık ve metastaz riski yüzdeleri			
Grup	Tümör Çapı	Mitotik Oran	Gastrik GİST	Jejunal and İleal GİST	Duodenal GİST	Rektal GİST
1	≤2 cm	≤5 / 50 BBA	0% yok	0% yok	0% yok	0% yok
2	>2 cm ≤5 cm	≤5 / 50 BBA	1.9% çok düşük	4.3% düşük	8.3% düşük	8.5% düşük
3a	>5 cm ≤10cm	≤5 / 50 BBA	3.6% düşük	24% orta	34% yüksek ‡	57% yüksek ‡
3b	>10 cm	≤5 / 50 BBA	12% orta	52% yüksek		
4	≤2 cm	>5 / 50 BBA	0% †	50% †	§	54% yüksek
5	>2 cm ≤5 cm	>5 / 50 BBA	16% orta	73% yüksek	50% yüksek	52% yüksek
6a	>5 cm ≤10cm	>5 / 50 BBA	55% yüksek	85% yüksek	86% yüksek	71% yüksek ‡
6b	>10 cm	>5 / 50 BBA	86% yüksek	90% yüksek		
† Çok az vakalı tümör gruplarını temsil eder ‡ Grup 3a ve 3b, 6a ve 6b vaka az olması nedeniyle duodenal ve rektal GİST’ler olarak gruplandırıldılar. § Bu kategoride tümör izlenmemiştir. NOT: İnce barsak ve diğer intestinal stromal tümörler mitoz ve tümör çapı kategorilerinde gastrik tümörlere göre belirgin daha fazla kötü prognoz göstermiştir.						

AFIP kriterleri eşliğinde ve literatür gözden geçirilerek NIH kriterleri modifiye edildi (115) (Tablo 2.4). Diğer verilerin yanında tümör rüptürü de risk değerlendirmesine alındı. Nongastrik, 5 cm veya daha küçük boyutta, 50 BBA'da 5'den fazla mitoz izlenen ve 5,1-10 cm boyutunda 5'den az mitoz izlenen vakalar yüksek riskli olarak tanımlandı. Modifiye NIH kriterlerinin bir avantajı da çok düşük, düşük ve orta risk grubunun klinik sonuçlarının birbirine yakın ve iyi olması

nedeniyle sadece yüksek risk grubunun adjuvan tedavi için değerlendirilmesi gerektiği olmuştur. (24)

Tablo 0.4. Modifiye NIH çalışma grubu veya Fletcher risk tablosu.

	Tümör çapı	Mitotik Sayım	Lokalizasyon
Çok düşük risk	<2 cm	<5 / 50 BBA	Herhangi bir bölge
Düşük risk	2-5 cm	< 5 / 50 BBA	Herhangi bir bölge
Orta risk	<5 cm	6-10 / 50 BBA	Gastrik
	5,1-10 cm	≤5 / 50 BBA	Gastrik
	5-10 cm	< 5 / 50 BBA	
Yüksek risk	>10 cm	Herhangi bir sayım	Herhangi bir bölge
	Herhangi bir boyut		Herhangi bir bölge
	>5.0 cm		Herhangi bir bölge
	≤5.0 cm		Nongastrik
	5,1-10 cm		Nongastrik
	Tümör rüptürü varsa herhangi bir boyut, lokalizasyon veya mitotik sayım önemsizdir.		

AFIP, NIH ve Modifiye NIH sınıflandırma sistemlerinin prognostik doğruluğu birbirine çok yakındır (24).

2010 yılında AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından yayınlanan TNM sınıflamasında tümör çapı, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve mitotik aktivite durumuna göre GİST'ler için yeni bir evreleme sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2.5). AJCC'nin 2010 yılında yayınladığı bu tablo öncesinde herhangi bir sınıflama sistemi yayınlanmamıştır. Zaten mevcut Miettinen ve Lasota

risk sınıflamasına TNM sistemi adapte edilerek oluşturulmuş, mevcut sistemlere bir katkısı olmamıştır.

Tablo 0.5. AJCC'nin GİST'ler için oluşturduğu TNM ve lokalizasyonuna göre Anatomik evre/Prognostik grup tablosu.

Primer Tümör (T)		Uzak Metastaz (M)		
TX: Primer tümör değerlendirilememektedir		M0: Uzak metastaz yok		
T0: Primer tümör yok		M1: Uzak metastaz var		
T1: Tümör 2 cm veya daha küçük		Mitotik Oran		
T2: Tümör 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçük		Düşük mitotik oran: 5 veya daha az /50 BBA		
T3: Tümör 5 cm'den büyük, 10 cm'den küçük		Yüksek mitotik oran: >5 /50 BBA		
T4: Tümör 10 cm'den büyük				
Bölgesel Lenf Nodları (N)				
NX: Değerlendirme yapılamamaktadır				
N0: Lenf nodu tutulumu yok				
N1: Lenf nodu tutulumu var				
Gastrik GİST *	T	N	M	Mitotik oran
Grubu				
Evre IA	T1 veya T2	N0	M0	Düşük
Evre IB	T3	N0	M0	Düşük
Evre II	T1	N0	M0	Yüksek
	T2	N0		Yüksek
	T4	N0		Düşük
Evre IIIA	T3	N0	M0	Yüksek
Evre IIIB	T4	N0	M0	Yüksek
Evre IV	Herhangi T	N1	M0	Herhangi
	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi
Küçük Intestinal GİST**	T	N	M	Mitotik Oran
Grubu				
Evre I	T1 veya T2	N0	M0	Düşük
Evre II	T3	N0	M0	Düşük
Evre IIIA	T1	N0	M0	Yüksek
	T4	N0	M0	Düşük
Evre IIIB	T2	N0	M0	Yüksek
	T3	N0	M0	Yüksek
	T4	N0	M0	Yüksek
Evre IV	Herhangi T	N1	M0	Herhangi
	Herhangi T	herhangi N	M1	Herhangi
* Not: Omentum içinde geçerlidir				
** Not: Özofagus, kolorektal, mezenter ve periton içinde geçerlidir				

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Miettinen ve Lasota'nın 2007 ve 2010'daki raporlarına dayanarak bir risk sınıflaması yayınlamıştır (Tablo 2.6). NCCN ve AFIP risk sınıflamaları GİST'de nüks riskini en iyi öngören sınıflamalar olarak kabul görmektedir.

Tablo 0.6. NCCN tarafından kabul edilen Miettinen ve Lasota'nın mitotik indeks, tümör boyutu ve lokalizasyonuna göre risk tablosu.

Tümör Parametreleri		Progresif hastalık riski ^a			
Mitotik İndeks	Tümör Boyutu	Mide	Duodenum	Jejunum veya İleum	Rektum
≤ 5 50 BBA	≤ 2cm	yok	yok	yok	yok
	> 2 ≤ 5cm	Çok az (%1.9)	az (%8.3)	az (%4.3)	az (%8.5)
	> 5 ≤ 10 cm	az (%3.6)	Yetersiz data	orta (%24)	Yetersiz data
	> 10 cm	orta (%10)	yüksek (%34)	yüksek (%52)	yüksek (%57)
> 5 50 BBA	≤ 2 cm	yok ^b	Yetersiz data	yüksek ^b	yüksek (%54)
	> 2 ≤ 5 cm	orta (%16)	yüksek (%50)	yüksek (%73)	yüksek (%52)
	> 5 ≤ 10 cm	yüksek (%55)	Yetersiz data	yüksek (%85)	Yetersiz data
	> 10 cm	yüksek (%86)	yüksek (%86)	yüksek (%90)	yüksek (%71)
^a metastaz veya tümör ilişkili ölümü temsil eder					
^b küçük sayılı vakaları temsil eder					
1055 gastrik, 629 ince barsak, 144 duodenal ve 111 rektal GİST hastasının uzun dönem takiplerini içeren datadır.					

Literatürde Gold ve arkadaşları (121) ile Rossi ve arkadaşlarının (122) tariflediği iki prognostik nomogramda, tümör boyutu, mitotik sayım ve lokalizasyona göre skorlama sistemi oluşturulmuş olup, elde edilen verilerle operasyon endikasyonu olan hastalarda klinik sonuçların öngörülmesi amaçlanmıştır. Gold nomogramında tümör çapı devamlı değişken olup mitotik sayım iki kategoriye ayrılmıştır (<5 veya ≥ 5 mitoz/50BBA). Bu durumda mitotik sayımı 5'e eşit olan ve 5'den yüksek olan hastalarda 5'den küçük olanlara göre hastalıksız sağkalımın öngörülmesinde belirgin farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Rossi nomogramında, mitotik sayıma verilen tek bir cut-off değerinin yarattığı problemi çözmek için, hem tümör çapı hem de mitotik sayım devamlı değişkenler olarak kabul edilmiştir. Ancak Rossi nomogramı tanı yaşının 65 veya altı değerleri ile birlikte hastalıksız sağkalım yerine, 10 yıllık genel sağkalım değerlerini yansıtmaması nedeni ile kendini sınırlandırmıştır. Gold nomogramı, Rossi nomogramının aksine kolonik ve rektal yerleşimli GİST'lerin ince barsak yerleşimlilere göre daha iyi hastalıksız sağkalımları olduğunu bildirmektedir. Gold ve Rosii nomogramlarının validasyonu yapılmıştır.

Yine cerrahi sonrasında hastalıksız sağkalımı değerlendirmek amacı ile tümör çapı, yerleşimi, mitotik sayım ve tümör rüptürü parametreleri ile prognostik ısı haritaları (prognostic heat maps) oluşturulmuştur. Haritalandırmada yüksek riskli vakalar kırmızı ile, düşük riskli vakalar mavi ile temsil edilmiş olup, datalar imatinib ile adjuvan tedavi almamış, operasyon endikasyonu olan toplum tabanlı yapılan çalışmalarla oluşturulan havuzdan alınmıştır (24).

Tüm bunlara ek olarak prognozu değerlendirmede gen ekspresyon profilleri araştırılmıştır. Complexity Index in SARComas (CINSARC)(123) , Genomic Index (GI) ve Genomic Grade Index (GGI)(124) riskin ortaya konulmasında umut vadeden çalışmalar olmakla birlikte, standart klinik ve histopatolojik prognostik faktörlere nazaran üstünlüğü net olarak ortaya konulamamıştır.

Prognostik faktör olarak mutasyon türü analizinin klinik önemi, tirozin kinaz inhibitörlerine (özellikle İmatinib) olan duyarlılığın değerlendirilmesinde önem arz etmekte ve bazı vakalarda mutasyon tipi, ayrıca prognostik bir bilgi sunmaktadır (125). Nadir görülen homozigot mutasyon varlığı hastalığın kötü gidişatı ile ilgilidir.

2.10. AYIRICI TANI

Gastrointestinal stromal tümörlerin ayırıcı tanısında akla ilk gelen diğer mezenkim kaynaklı tümörlerdir. GİST'lerle ayırıcı tanı grubuna giren diğer mezenkimal tümörler, inflamatuvar fibroid polip, intra-abdominal fibromatozis, inflamatuvar myofibroblastik tümör, soliter fibröz tümör, schwannomma, leiomyom, leiomyosarkom, dediferansiye retroperitoneal liposarkom, malign melanom ve anjiosarkomdur.

İmmunohistokimyasal olarak CD117 ile pozitif boyanan her tümöre GİST tanısı koymamak gerekir.

İnflamatuvar fibroid polip tipik olarak submukozal yerleşen, distal mide ve ince barsakta terminal ileumda daha çok görülen, küçük granulasyon dokusu benzeri damarlardan, iğsi hücrelerden ve inflamatuvar hücrelerden oluşan benign bir neoplazidir. Kolon ve özefagusta yerleşim çok nadirdir. Histolojik olarak tanıda en önemli kriter, eozinofillerle beraber görülen çok sayıdaki vasküler yapılardır. Lezyonların çoğunun CD34 ve SMA ile pozitif boyanmasına rağmen CD117 ile boyanma göstermemesi ile GİST'lerden ayırt edilir (91,126,127).

İntra-abdominal fibromatozis (desmoid tümör), mezenter veya retroperitonda oluşabilen bir tür iğsi hücreli tümördür ve stromal tümörü taklit eder. Histolojik olarak birbirlerine paralel yerleşimli iğsi veya satellit hücrelerden, eşit aralıklı yerleşmiş kan damarlarından ve kollajenöz zeminden oluşur. Kollajen miktarı GİST'lerde gördüğümüzden daha fazladır. İntra-abdominal fibromatoziste, mitotik aktivite ile sık karşılaşılırken, sitolojik pleomorfizme genelde rastlanmaz. Lokal olarak saldırgan bir tutum sergilemeler de, metastaz yapmazlar ve bu özellik onları GİST'lerden ayırır. İntra-abdominal fibromatozis, vimentin (+), CD117 (+), CD34 (-), SMA (+), desmin (+), S100 (-) bir tümördür. CD117 boyanması, kullanılan antikör markasına göre değişim gösterir (91,126,127).

İnflamatuvar myofibroblastik tümörler, lenfosit, plazma hücreleri ve iğsi hücrelerden oluşur. Bu lezyonların enfeksiyonlara reaktif olarak gelişebileceği gibi, klonal olabildiği ve nadir de olsa malign davranabileceği gösterilmiştir. Histolojik olarak GİST'leri taklit eden uzun iğsi hücrelerden (myofibroblast) oluşur. Plazma

hücre infiltrasyonunun olması, inflamatuvar myofibroblastik tümör ihtimalini, özellikle hasta genç ise hemen akla getirmelidir; çünkü birçok GİST 50 yaş üstünde görülürken, inflamatuvar myofibroblastik tümör genellikle çocuklarda görülür. İmmunohistokimyasal olarak, desmin ve aktin pozitifken, CD117 ve CD34 negatiftir. Olguların %60'ında anaplastik lenfoma kinaz ile pozitif boyanma görülür (91,126,127).

Leiomyom ve leiomyosarkom, gastrointestinal sistemde görülmelerine rağmen, GİST'ler kadar sık değildir. Lezyonların çoğu özefagusta yerleşimli iken, kolon, rektum ve anüs yerleşimli tümörlere de rastlanır. Leiomyomların selülaritesi azdır ve mitoz düşük orandadır. İmmunohistokimyasal olarak, desmin ve düz kas aktini pozitif boyanırken, CD117 ve CD34 negatif boyanır. C-kit mutasyonu göstermezler. GİST'lere oranla leiomyomlar, gençlerde daha çok görülür. Leiomyosarkomlar, leiomyomlara göre daha nadirdir ve daha fazla mitotik aktivite gösterirler. CD117 ile negatif boyanırlarken, desmin veya düz kas aktini ile pozitif boyanırlar (91,126,127).

Gastrointestinal sistem schwannomaları, daha çok mide yerleşimlidirler. Kolonda ve özofagusda rapor edilmiş olgular ayrıca mevcuttur. Karakteristik olarak, lezyonun periferinde onu saran lenfoid bir agregat mevcuttur. Nükleer palizad, 'Verocay cisimleri' ve hiyalinize damarlar vücudun diğer bölgelerindeki schwannoma'larda sık görülürken, gastrointestinal sistemde görülen schwannomalarda ya çok nadirdir ya da hiç görülmez. Bu tümörler S-100 ile kuvvetli bir şekilde nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterirken, CD117 ile boyanma göstermezler. Bazı schwannomalarda fokal CD34 pozitifliği görülür. Bu lezyonları stromal tümörlerden ayırmak önemlidir, çünkü schwannomalar benign davranışlıdır (91,126,127).

Soliter fibröz tümör, iğsi hücreli bir neoplazidir. Periton boşluğunda yerleşir. İğsi hücrelerin ve kollajenin, belirgin bir patern yapmadan oluşturduğu tümörlerdir. CD34 ile pozitif boyanma gösterdiklerinden, GİST'ler ile ayırıcı tanıya girerler, fakat CD117 ile boyanma göstermezler (91,126,127).

Gastrointestinal sistemin c-kit pozitif olduğu halde GİST olmayan tümörleri, metastatik melanom ve anjiosarkomdur. Bu tümörlerin kendilerine özgü histolojik ve immunohistokimyasal özellikleri ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Diferansiye olmayan retroperitoneal liposarkom, barsak duvarına yapışık olabilir ve GİST'leri taklit edebilir. Daha çok ektramural kitle oluşturdıkları ve lipomatöz bir komponente sahip oldukları için, GİST'lerden ayırımı yapılabilir. Bu tümörler CD117 negatiftir. Gastrointestinal sistemin içi hücreli tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılan İHK'sal işaretleyiciler Fletcher tarafından Tablo 2.7'deki gibi gösterilmiştir (11).

Tablo 0.7 Gastrointestinal sistemin içi hücreli tümörlerinin İHK'sal boyanma özellikleri

	CD 117	CD34	SMA	DESMİN	S-100
GİST	+	+ (%60-70)	+ (%30-40)	Çok nadir	+ (%5)
Düz kas tümörleri	-	+ (%10-15)	+	+	Nadir
Schwannom	-	+ (Genellikle Antoni B)	-	-	+
Fibromatozis	Tartışmalı*	Nadir	+	Nadir	- Hücresel

* Birçok yazar fibromatozisi KIT negatifolarak kabul etmekle birlikte, karşı çıkan yazarlar da bulunmaktadır(11)

2.11. TEDAVİ

Genellikle sarkomlarda da olduğu gibi, cerrahi rezeksiyon GİST'ler için tercih edilen tedavi olmakla birlikte potansiyel olarak tek küratif tedavi yaklaşımı olduğu düşünülmektedir (128). GİST ön tanısı veya tanısı ortaya konulduğunda, tedavi öncesi değerlendirmeler tamamlanır tamamlanmaz, operasyon seçeneği için mutlaka bir değerlendirme yapılmalıdır. Lokalize hastalığı olan, teknik olarak rezektabl olarak değerlendirilen hastalar için cerrahi tedavi en uygun seçenektir. Rezektabl olmayan veya geniş rezeksiyon uygulanacağı düşünülen lokal ileri evre hastalar için, cerrahi müdahale yerine hedefe yönelik tedavi akılda tutulmalıdır (93). GİST'lerde genel olarak radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi etkisiz kalırken, sadece palyatif amaçlar için tedaviye dirençli hastalarda kullanılmaktadır.

2.11.1. Primer Rezektabl Hastalık

Lokalize, primer GİST'lerin tedavisinde kürü sağlamakta en önemli metot cerrahidir. Rezeksiyon yaklaşımındaki seçenekler, primer tümörün lokalizasyonuna, büyüme paternine göre belirlenmeli, ancak segmental rezeksiyonlar haricinde, peritümöral rezeksiyonlardan yüksek nüks riski nedeniyle kaçınılmalıdır. İn-komplet rezeksiyonlar sadece kanama, ağrı, kitleye sekonder bası belirtilerinde palyatif tedavi sağlamak için uygulanmalıdır (129).

GİST'ler genel olarak çevre dokulara lokal invazyon ve hematojen yolla yayılım göstermektedirler. Lenf nodu tutulumunun düşük riskli olması nedeniyle, klinik olarak lokalize hastalığı olan hastalarda rutin lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir. Lokal invazyon durumunda, çevre organın tümör ile birlikte en-blok rezeke edilmelidir. Cerrahinin esas hedefi, tümörün negatif cerrahi sınır ve sağlam psödokapsülüyle birlikte tamamen çıkarılmasıdır.

Cerrahi esnasında peritoneal yayılımı veya karaciğer tutulumunu değerlendirmek açısından tüm abdomen incelenmelidir. Çünkü bu bölgeler olası nüks ve metastaz için en önemli, belirgin bölgelerdir. Yayılım riskini önlemek amacıyla tümör diseksiyonu, rüptürü önleyecek şekilde dikkatlice yapılmalıdır. Genel

anlamda, tümör psödokapsülü ve sağlam cerrahi sınır ile birlikte rezeksiyon uygulanırsa kolaylıkla tümör rüptürü olmaksızın negatif cerrahi sınır ve tümörün tamamının rezeksiyonu sağlanabilir. Esas olarak intakt bir psödokapsülle birlikte 1cm sağlam sınır yeterlidir. Cerrahi sınır pozitif izlenen durumda, potansiyel morbiditesi tartıldıktan sonra ek cerrahi operasyon planlanabilir.

Geniş cerrahi rezeksiyon sonrası mikroskopik olarak cerrahi sınır negatifiliğinin sağkalıma etkileri çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir (7). Bir çalışmada mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği sağkalım için bağımsız olumsuz bir faktör (130) olarak tanımlansa da başka bir çalışmada sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir (131).

Primer GİST'lerin genel olarak %85'inde tam rezeksiyon sağlanmaktadır (7,132,133). Tam rezeksiyon sağlanan GİST'lerde %70-95 oranlarında mikroskopik cerrahi sınır negatifliği izlenmektedir (7). Literatürdeki serilerde metastatik olmayan ve lokalize yerleşimli GİST'lerde cerrahi sonrası nüks %26 ile %44 arasında değişmektedir (132,134,135).

İnsidental olarak saptanan 2 cm'den küçük GİST'lerin tedavisi tartışmalı olmasına rağmen, küçük fikir ayrılıkları olsa da 2 cm'den büyük GİST'ler rezeke edilmelidir. Endoskopik ultrasonografide (EUS) tariflenen, ekojenik odak, ülserasyon, irregüler sınır gibi yüksek risk faktörleri bulunmuyorsa, bazı yazarlar bu lezyonların seri görüntüleme ve endoskopi takiplerine alınmasını savunmaktadırlar. Küçük GİST'lerin EUS'daki büyüme oranlarına göre takip edildiği retrospektif bir çalışmada, düşük riskli olarak tariflenen kitlelerin yaklaşık olarak %13'ünün cerrahi rezeksiyon aşamasına kadar progresyon gösterdiği bildirilmiştir (136). Küçük GİST'lerin tedavisinin düzenlenmesinde EUS'un katkısı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Güncel NCCN kılavuzuna göre, EUS'de yüksek risk özelliği göstermeyen, gastrik yerleşimli 2 cm'den küçük GİST'ler için endoskopik takip 6 ayda bir; 12 ay boyunca yapılmalıdır (93). Tümör yayılımı, perforasyon ve pozitif sınır risklerini taşımasına rağmen, endoskopik rezeksiyon bazı yazarlar tarafından önerilmektedir.

Özofagus yerleşimli GİST'ler için invazyon içeren çevreleyen dokunun tamamının rezeksiyonu ile birlikte, özofajektomi tek yaklaşımdır (137). Bazı yazarlar,

özellikle 2 cm'den küçük lezyonlarda, hastalığın uygun lokal kontrolünü sağlarken morbiditeyi minimize etmek için, 'enükleasyon' veya 'özofagus koruyucu geniş lokal eksizyon' işlemlerini önermektedirler. Ancak segmental rezeksiyonun ince barsak ve mide yerleşimli tümörlerde olduğu gibi özofagusta uygulanamaması ve özofagus yerleşimli GİST'lerde cerrahinin enükleasyon ve özofajektomi ile sınırlı kalması nedeniyle, özofagus yerleşimli olan tümörlere yaklaşımlar tartışmalıdır. Literatürdeki az vaka sayılı serilerle bu bölge için definitif bir öneri sunulamamaktadır.

Duodenum yerleşimli GİST'ler tipik olarak duodenumun ikinci ve üçüncü bölümünde yerleşmekte ve parsiyel rezeksiyon veya daha sıklıkla pankreatikoduodenektomi gerektirmektedirler (138).

Gastrik yerleşimli küçük ve orta boy tümörler için en uygun cerrahi işlem parsiyel rezeksiyondur. Büyük tümörler veya pilora yakın komşuluktaki tümörlerle birlikte gastro-özofageal bileşkeye yakın tümörlerde lokal rezeksiyon gastrik lümende daralmaya yol açabileceği için parsiyel gastrektomi uygulanabilir (139). Çok büyük veya multipl tümörlerde ve nüks vakalarda süksinat dehidrogenaz yokluğu izlenen genç hastalarda total gastrektomi tercih edilmelidir (140,141).

İncebarsak, kolon yerleşimli tümörlerde parsiyel rezeksiyon önerilmektedir.

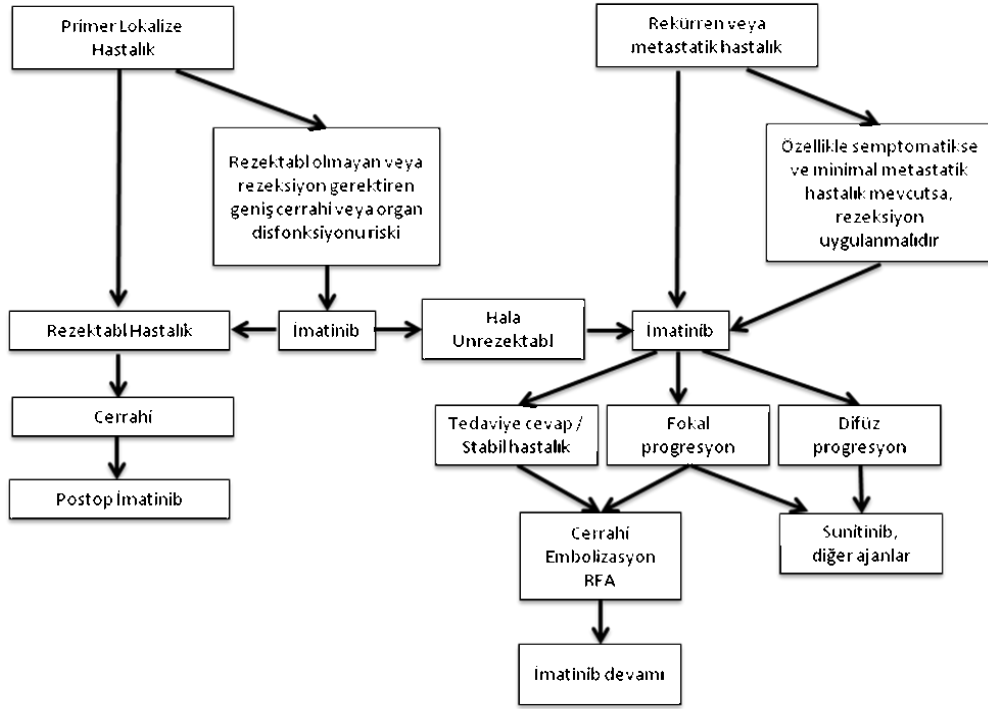
Mikroskopik cerrahi sınır negatifliğinin sağkalımı tayin etmekteki klinik öneminin az olması, lenf nodu metastazının nadir görülmesi nedeniyle nodal evrelemenin gereksiz olması, laparoskopik yaklaşımın GİST cerrahisindeki rolünü giderek artırmaktadır. Önceleri 2 cm'den küçük tümörler laparoskopi için güvenli ve uygun kabul edilirdi. Literatürde geniş vakalı prospektif çalışmalar olmamasına rağmen; günümüzde küçük ve orta boyuttaki tümörlerde (5 cm'e kadar) laparoskopinin başarıyla uygulandığı küçük vakalı serilerde gösterilmiştir. Aynen açık cerrahide olduğu gibi sağkalımın benzer faktörlerle değerlendirildiği, cerrahiye uygun, düşük malign potansiyelli, ortalama tümör çapının 4 cm olduğu vakaları içeren iki çalışmada, 5 yıllık hastalıksız sağkalım %92 ve %96 olarak bildirilmiştir (142,143). Haliyle, laparoskopik cerrahi için ana hedefler açık cerrahideki hedeflerle aynı olup, geniş negatif cerrahi sınır, tümör rüptürü olmadan tümörün rezeksiyonu, tümör manüplasyonundan kaçınmak ve onkolojik prensiplere uymayı içermektedir.

Matthews ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, laparoskopik cerrahide açık cerrahiye göre operasyon süresi, tahmini kan kaybı ve tümör çapında fark izlenmediğini bildirirken, hastanede kalış süresinde laparoskopik cerrahi (3,8 gün) ile açık cerrahi (6,2 gün) arasında belirgin bir fark izlendiğini bildirmiştir (144). Bununla birlikte, pek çok seride de laparoskopik yaklaşım için kabul edilebilir morbidite ve hastalık kontrol oranlarını içeren sonuçlar yayınlanmıştır (145-148).

2.11.2. Adjuvan Tedavi

GİST tedavisinde Adriamisin, Doksorubisin ve Dekarbazin gibi ilaçlar konvansiyonel kemoterapide denenmiş, ancak kemoterapiye cevap yaklaşık olarak %5 gibi iç karatıcı bir oranda izlenmiştir (149-152). Radyoterapi, kitlenin yerleşim yerine ve verilebilecek dozun komşu organlara toksik etkilerine bağımlı olarak sınırlı bir kullanım alanına sahiptir (23). Ek olarak hepatik arter embolizasyonu, debulking cerrahiyi takiben intraperitoneal kemoterapi tedavileri denenmiş ancak cesaret kırıcı sonuçlar alınmıştır (153).

İmatinib mesylate'ın adjuvan tedavideki faydaları faz III randomize klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) tarafından tasarlanan yeni tamamlanmış Z9000 ve Z9001 çalışmalarda, orta derecede riskli gruptan yüksek riskli gruptaki (Gastrik yerleşimli olmayan ve/veya büyük tümörler) hastalara kadar c-kit pozitif GİST'lerde imatinibin klinik faydaları gösterilmiştir. Cerrahiyi takiben bir yıl süresince 400 mg/dl dozunda imatinib tedavisi önerilmektedir (154). İmatinib sonrası dönemde cerrahi tedaviyle birlikte multidisipliner bir tedavi algoritması oluşturulabilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. GİST’lerde multidisipliner tedavi algoritması (Gold JS, DeMatteo RP.

Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006;244:176)

Genellikle KİT exon 11 mutasyonlarının çoğunluğu imatinib mesylate tedavisine duyarlı olmakla birlikte, nadir varyantları farklı seviyelerde tedaviye direnç gösterirler(99). KİT exon 9 mutasyonları imatinib tedavisine olan zayıf cevapları ile dikkati çekerler ve imatinib dozunun 400 mg/dl’den 800 mg/dl’ye çıkarılması veya alternatif bir tirozin kinaz inhibitörünün denenmesi savunulmaktadır (155,156). KİT exon 13 ve 17 mutasyonları değişkenlik göstermekle birlikte imatinib tedavisine duyarlıdırlar.

İmatinibe direnç gösteren tümörlerde bir PDGFR α mutasyonu olarak tanımlanan D842V mutasyonları kötü ün salmışlardır. Bu nedenle hızlı bir tedavi için, eğer onkolojik olarak endike ise, alternatif ve daha güçlü tirozin kinaz inhibitörleri seçilmelidir (157).

2.11.3. Primer Rezektabl Olmayan Hastalık

Bazı durumlarda, metastatik hastalık veya lokal invazyon varlığında ve cerrahi işlemin beklenen morbiditesindeki riskler sebebiyle, tanı anında cerrahi rezeksiyon uygun olmayabilir. Bu gibi durumlarda, ara dönemlerde cerrahiye uygunluğun tekrar değerlendirilerek, imatinibin neoadjuvan tedavide kullanılması düşünülebilir (93). Bu yaklaşımla ilgili, birkaç vaka ile oluşturulmuş yayınlar bildirilmiş ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (158-160). Neoadjuvan imatinib tedavisi ile birlikte tedaviye cevap oranları %76 gibi yüksek değerlerde bildirilmekle beraber (159) , nüks izlenen ve primer metastatik vakaların yaklaşık olarak %25 kadarı cerrahi rezeksiyona uygun kriterlere gerilemektedir (160). Lokal ileri evre hastalıkta neoadjuvan tedaviye cevap izlenmesi halinde, kitlenin tamamen rezeksiyonunu takiben hastalarda uzun dönem hastalık kontrolünün sağlandığı bildirilmiştir (160,161).

2.11.4. Rekürren ve Metastatik Hastalık

Kuşkusuz, hastalığı bilinen hastalarda yeni bir lezyonun oluşması veya tümör büyüklüğündeki bir artış progresyon olarak kabul edilmelidir. Rezeksiyondan sonra rezeksiyon yerinde veya metastazlarla GİST nüksü oluşabilmekte, nüks sıklıkla karaciğer ve/veya peritonda (kemik gibi diğer metastaz bölgelerinde çok nadiren) izlenmektedir. GİST'lerin yaklaşık %50'si tanı anında metastatik olup, en sık karaciğer ve peritona metastaz yapmakta, abdomen dışında metastazı çok nadir izlenmektedir (70,79). Özellikle ileri evre hastalıkta, akciğer, kemikler (162) , subkütan doku (163) , ve merkezi sinir sistemi (164) gibi beklenmeyen metastaz yerleşimi görülebilmektedir.

İmatinib öncesi dönemde, primer lokalize yerleşimli GİST'lerin cerrahisi sonrasında nüks %50'den fazla izlenmekte ve nüks medyan zamanı iki yıl olarak raporlanmaktadır (7,17). Nüks izlenen hastaların üçte ikisinde karaciğer metastazları ve yaklaşık yarısında da peritoneal yayılım gözlenmektedir. Eski cerrahi bölgesinden köken alan gerçek nüks çok nadir izlenmektedir. Re-rezeksiyon tek başına hiçbir

zaman küratif olmamakla birlikte, düşük metastatik yayılım izlenen hastalara metastazektomi uygulanmaktadır.

Metastaz izlenen hastalarda İmatinib tedavisi ilk tedavi basamağı olarak yer almaktadır. Nadiren, semptomatik izlenen primer tümörle birlikte sınırlı metastatik vakalarda, imatinib tedavisi öncesi cerrahi uygulanabilmektedir. Metastatik GİST tanılı bir vakanın imatinib ile başarılı bir şekilde tedavisinin yayınlanmasından sonra, bu konudaki klinik çalışmalar hız kazanmıştır (165). Metastatik stromal tümörlerin %80'e yakını imatinib tedavisine parsiyel veya tam yanıt vermektedir (166).

İleri evre hastalıkta, pek çok araştırmacı, imatinib ile cerrahi tedavi beraberliğinin sonuçlarını araştırmıştır. Buna sebep ise imatinib tedavisine patolojik tam cevabın %5'den az olması gerçeğine dayanmaktadır. Medikal tedaviye yanıt veren hastalarda cerrahinin uygulanması, hastalıksız sağkalımı sağlamak için tek şans olarak ortaya çıkmaktadır (158,167). Rekürren veya metastatik hastalıkta İmatinib ile birlikte cerrahi tedavi sonrası median sağkalım, 12-15 aydan neredeyse 5 yıla kadar çıkmıştır (13).

İlerlemiş hastalıkta diğer tedavi seçenekleri radyofrekans ablasyon (RFA), hepatik arter embolizasyonu ve karaciğer transplantasyonudur. RFA esas olarak rezektabl olmayan ilerlemiş karaciğer tutulumunda kullanılmaktadır. Hepatik arter embolizasyonu, çok sayıda tirozin kinaz inhibitörü tedavisinin başarısız olduğu belirgin karaciğer metastatik tutulumu durumlarında kullanılmaktadır(168,169). Az sayıda vakada karaciğer transplantasyonu uygulanmış olup, metastatik hastalıkta transplantasyonun rolü açıklığa kavuşturulmamıştır (170).

2.12. PROGNOZ VE TAKIP

GİST'ler malign tümörlerdir. Özellikle metastatik GİST kuşkuyla yer bırakmayacak kadar malign bir hastalıktır. Tanı anında metastatik izlenen stromal tümörlerde, primer tümörün yerine ve lokalizasyonuna bakılmaksızın prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir. Lokalize hastalık nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların rutin takibi ile ilgili kesinleşmiş bir yaklaşım bulunmamaktadır. Mitotik sayım, tümör çapı ve tümör yerleşimini içeren risk evreleme şemaları ile hastaların

takibinin yapılmasında faydalı olabilmektedirler (175). İmatinib öncesi dönemde cerrahiye takiben, primer tümör nüksü ortanca süresi 18-24 ay olarak izlenmekte ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım değerleri %43 ile %80 arasında değişmekteydi (7,172). Literatürde, düşük evreli hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %80 olarak bildirilirken, yüksek evreli hastalarda ise %30 gibi düşük değerler izlenmektedir (7,17,173,174). Bu oranlar kitlenin tam olarak çıkarılamadığı durumlarda daha da düşmektedir (7,173). Lokalize hastalık nedeni ile opere olmuş ve adjuvan tedavi verilmemiş GİST vakalarının dahil edildiği, on adet toplum tabanlı çalışmanın, AFIP, NIH, Modifiye NIH sınıflamalarına göre 10 yıllık hastalıksız sağkalım verileri sırasıyla, 0.82, 0.79, 0.78 olarak izlenmiştir (24). Ayrıca 920 hastayı içeren bu bağımsız serilerin, receiver operating characteristics (ROC) curve analizleri de sırasıyla 0.77, 0.76, 0.76 olarak izlenmiştir. Eğri altındaki alanlar göstermiştir ki her bir metod hastalıksız sağkalımı birbirine yakın değerlerde öngörmektedir (24).

İleri evre stromal tümörlerde ve cerrahi tedavi uygulanan lokalize primer tümörlerde adjuvan tedavi verilmesini takiben hastalar, olası nüks veya progresyonun değerlendirilebilmesi amacıyla hekimler tarafından dikkatli bir gözetim altında tutulmalıdır. Primer GİST'in tam rezeksiyonu sonrasında %50 olan 5 yıllık nüks oranı ve cerrahi tedavi uygulanmayan ileri evre imatinib ile takipli hastalarda progresyona kadar geçen iki yıllık süre göstermektedir ki, bütün GİST'li hastalar yakın görüntüleme tetkikleri ile izlenmelidir (24,171). Uygun takip çizelgesi tam olarak bilinmemektedir. Bazı enstitülerde yüksek riskli hastalar, tomografi veya MR tetkikleri ile rutin olarak, her 3-6 ayda bir 3 yıl süre ve adjuvan tedavi süresince (adjuvan tedavinin yan etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile) takip edilmektedir. Kontrendikasyon yoksa, adjuvan tedavinin sonlandırılmasını takiben, 2 yıl boyunca her 3 ayda bir, sonrasında adjuvan tedavi bitiminin 5. yılına kadar her 6 ayda bir ve ek olarak 5 yıl boyunca yıllık takip önerilmektedir. Düşük riskli hastalar için rutin takibin klinik faydası ortaya konulamamakla birlikte, 5 yıl boyunca 6-12 ay aralarla tomografi veya MR tetkikleri ile takibi önerilmektedir. Çok düşük riskli tümörler için rutin klinik takip önerilmemekte, ancak hastalığın seyri hakkında hastaların bilgilendirilmesi gerekliliği önerilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Helsinki bildirisi kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlanmıştır. Çalışma öncesinde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (Ek-1).

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Ocak 2005 - Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğine başvuran ve opere edilen gastrointestinal stromal tümör tanılı 71 hastanın klinik kayıtları, ameliyat notları, patoloji sonuçları ve takip kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörleri ortaya koymak amacı ile yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbid hastalıkları, başvuru yakınmaları, operasyon tipi, operasyon tarihi, operasyon sonrası hastanede kalış süreleri, tümör lokalizasyonu, kapalı perforasyon varlığı, cerrahi rezeksiyon sınırları, tümörün patolojik özellikleri, tümör çapı, tümör invazyon derinliği, tümörün risk derecesi, tümörde vasküler ve perinöral invazyon varlığı, histolojik tipi, mukozal ülserasyon, mitotik aktivite, tümör nekrozu, nükleer pleomorfizm, immünohistokimyasal özellikleri, adjuvan tedavi varlığı, metastaz varlığı, nüks varlığı, nüks zamanı, takip zamanı incelenen parametreler olarak belirlenmiştir. Adjuvan tedavi alan hastaların, kullandıkları tirozin kinaz inhibitörleri, ne kadar süre ile hangi dozda kullandıkları kaydedilmiştir.

3.2. HASTALARIN GRUPLANDIRILMASI

Olgular yaş açısından dekatlara ayrılarak değerlendirilmiştir. Yerleşim yerine göre mide, ince barsaklar, kalın barsaklar ve omentum-mezenter olarak 4 gruba ayrılmıştır. Tümör boyutuna göre vakalar ≤ 5 cm, $> 5 \leq 10$ cm ve > 10 cm olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Mitoz oranı için bir büyük büyütme sahası 0.152 mm^2 olan ışık mikroskopunda 50 büyük büyütme sahasındaki mitoz sayısı sayılmıştır: ≤ 5 , $> 5 \leq 10$ ve > 10 olmak üzere vakalar üç gruba ayrılmıştır. Tümörler hücre tipine göre; iğsi hücreli, epiteloid hücreli ve mikst olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Olguların

sınıflandırılması nekroz varlığına (var/yok), hücresellğine (az/belirgin), pleomorfizmine (az/belirgin), mukozal ülserasyona (var/yok), tümör içi kanamaya (var/yok), tümör invazyonuna (yok/seroza/mukoza/seroza+mukoza tutulumu) göre yapılmıştır. Hastalar adjuvan tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılmasını takiben adjuvan tedavi alanlar düşük doz ve yüksek doz tedavi grubu olarak iki gruba ayrılmıştır.

3.3. KLINİK ÖZELLİKLERİNİN TANIMLANMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların sosyo-demografik özellikleri ile birlikte, başvuru anındaki yakınmalarını daha net ortaya koyabilmek amacı ile eşlik eden komorbid hastalıkları kaydedilmiş olup bu klinik özellikler açısından değerlendirme yapılmıştır.

Hastalar operasyonu takiben, 3-6 aylık aralıklarla batin ultrasonu ve gereğinde batin tomografisi ile birlikte, rutin tam kan ve biyokimya tetkikleri ile 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Beş yıl sonunda takiplerinde nüks veya metastaz izlenmeyen hastalar yıllık takibe alınmıştır. Takiplerinde ek yakınması olan hastalar gastroskopi, kolonoskopi ve ileri tetkiklerle değerlendirilmiştir. Bu süreç içerisinde nüks veya metastaz gelişenler, hastalığın seyrine ve opere edilebilirliğine bakılarak definitif cerrahi planlanarak operasyona alınmıştır.

Modifiye NIH konsensus kriterlerine göre yüksek risk grubunda olan hastalara operasyon sonrası tirozin kinaz inhibitörleri ile adjuvan tedavi planlanmıştır. Adjuvan tedavi başlangıç olarak imatinib 400 mg/gün olarak planlanmakla beraber, takiplerinde progresif hastalık izlenen hastaların dozu 800 mg/gün dozuna yükseltilmiş, cevap alınmaması durumunda ise imatinib dirençli hastalık kabul edilerek, sunitinib tedavisine geçilmiştir. Adjuvan tedavinin sonlandırılması literatürde net olmamakla birlikte, Onkoloji bölümü ve kliniğimizce 1-3 yıl olarak belirlenmiş olup, 1 yıllık imatinib tedavisini takiben stabil seyreden hastalarda tedaviye tam cevap olduğu kabul edilmiş ve tedavi sonlandırılmıştır. Adjuvan tedavi sonrası, hastalığında progresyon izlenen hastalarda yeniden imatinib tedavisi başlanmıştır. Hastaların kullandıkları adjuvan tedavi, tedavi dozu ve süresi kayıt edilmiştir

Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiştir. Son kontrol tarihleri altı aydan fazla olan hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alınmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

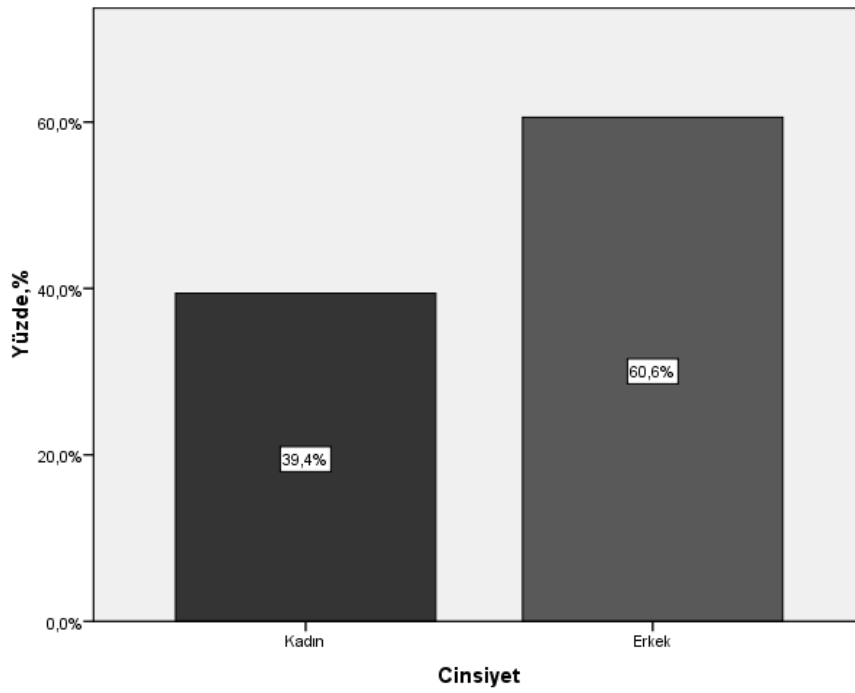
Literatürde stromal tümörlerin sağkalımının değerlendirilmesi amacı ile prognostik faktörler geçerli gruplara ayrılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım süresi (GSK), tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Hastalıksız sağkalım süresi (HSK), tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart deviasyon olarak verilmiştir. Gruplar arası farklılıklar ki-kare uygunluk testi, Fisher'in kesin ki-kare testi, t-testi, Mann-Whitney veya Kruskal-Wallis testleri ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde anlamlı izlenen parametreler lojistik regresyon ile çok değişkenli analize alınmış ve oluşturulan modellerdeki verilerin modele uygunluğu Hosmer-Lemeshow uygunluk testi ile belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde etkili parametrelerin risk oranı (Hazard ratio-ODDS ratio) $Exp\beta$ değerleri ile verilmiştir. Gruplar arası homojenite karşılaştırmaları Fisher'in kesin ki-kare testi ile genel ve hastalıksız sağkalım analizleri; sağkalım eğrilerinin elde edilmesi ise Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmaları Log-rank testi ile yapılmıştır. Log-rank testi ile p değeri 0,20'nin altında olan prognostik faktörler ayrıca çok değişkenli analize alınmıştır. Çok değişkenli analiz Cox-regresyon testi ile yapılmıştır. Güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler 'SPSS for Windows' paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR VE RISK FAKTÖRLERİ

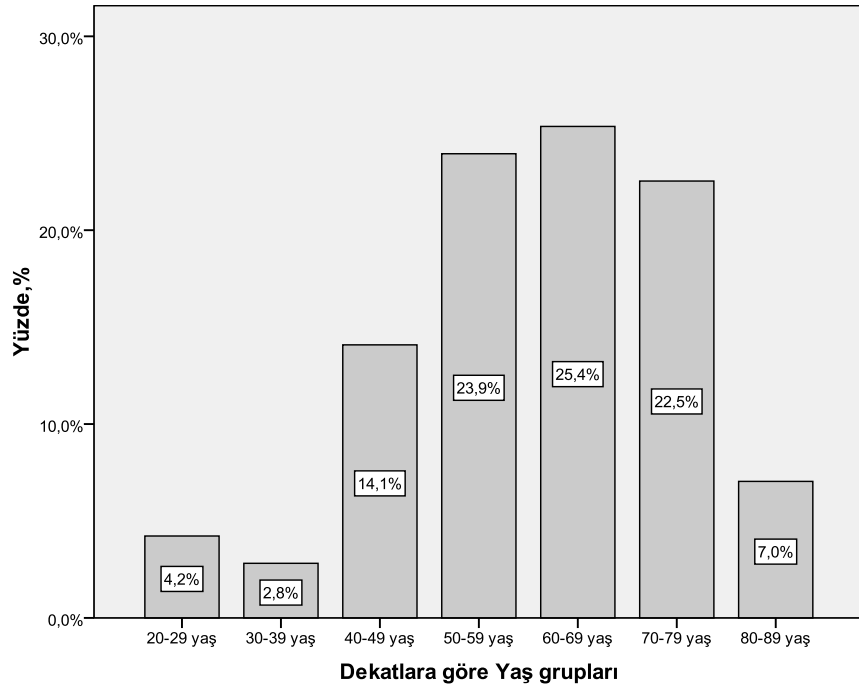
2005-2013 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde opere edilen gastrointestinal stromal tümör tanılı 71 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların 48'i erkek (%60,6), 28'i kadın (%39,4) olarak izlendi.



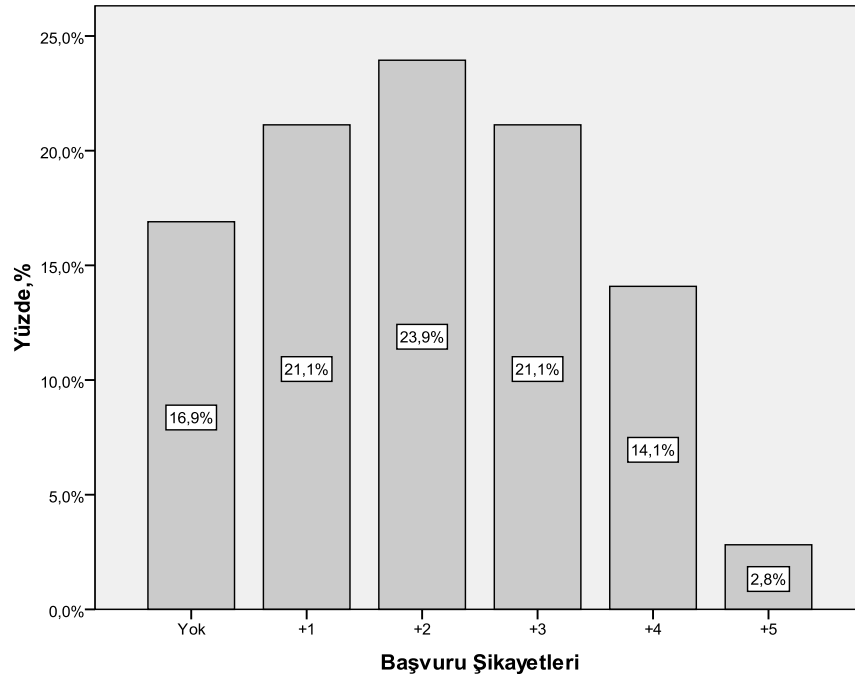
Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.

Yaş ortalaması $60,27 \pm 14,65$, yaş aralığı 22 ve 88 yıl arasındaydı. Olguların dekatlara göre yaş dağılımı (Şekil 3) aşağıdaki gibidir.

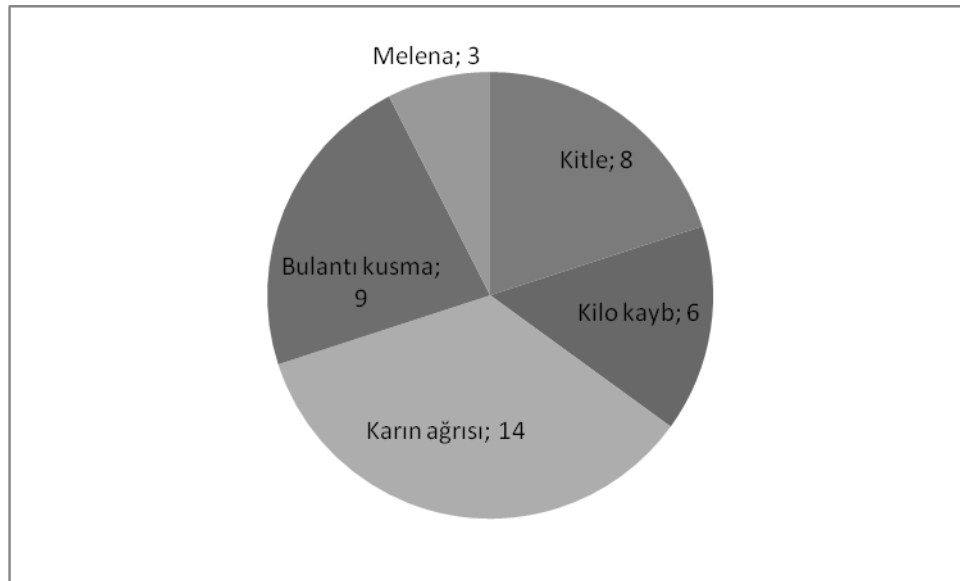


Şekil 3. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Hastaların stromal tümör kliniği ile ilişkili yakınmalar arasında yer alan karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı-kusma, melena, palpabl kitle belirtileri değerlendirildiğinde, 12 hastanın (%16,9) yakınmasının olmadığı, 15 hastanın (%21,1) en az birisini, 17 hastanın (%23,9) en az ikisini, 15 hastanın (%21,1) en az üçünü, 10 hastanın (%14,1) belirtilerin dördünü ve 2 hastanın da (%2,8) tümünü sergilediği görüldü (Şekil 4-5).



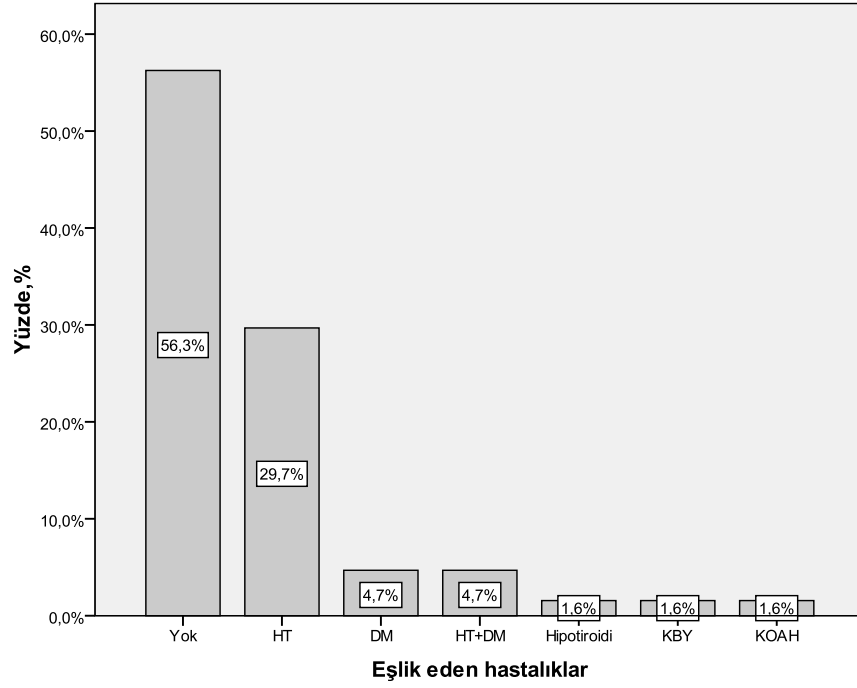
Şekil 4. Hastaların başvuru şikâyeti sayılarına göre yüzdeleri.



Şekil 5. Hastaların başvuru yakınma oranları.

Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde, 36 hastanın hiçbir hastalığı yoktu, 19 hastada hipertansiyon, üç hastada diyabet, üç hastada ise her iki

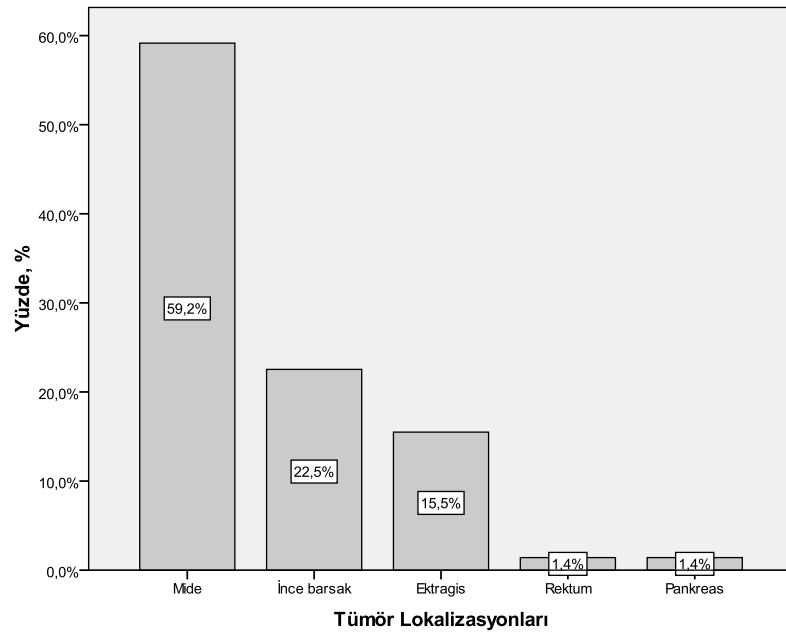
hastalık bir arada izlenirken, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan birer hasta mevcuttu (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların eşlik eden hastalıklarının oranı.

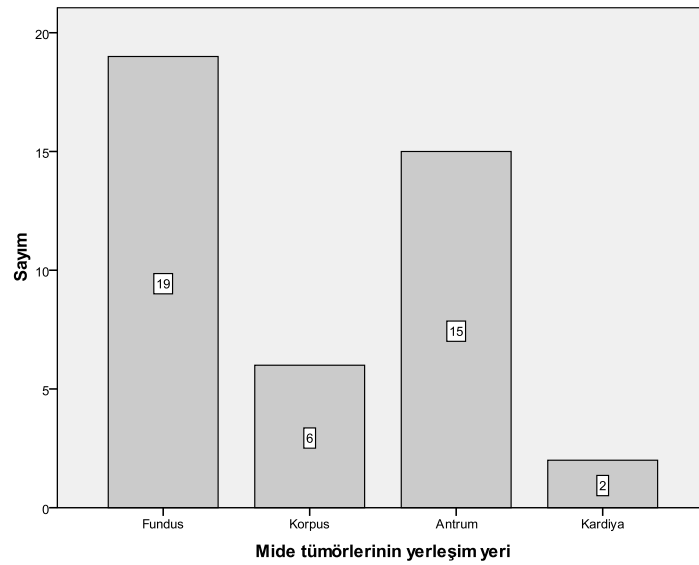
Stromal tümör tanısına ek olarak iki hastada mesane kanseri (%2,8), birer hastada rektum kanseri, endometrium kanseri, renal hücreli kanser, sürrenal korteks tümörü, rektum ve renal hücreli kanser olmak üzere toplamda yedi hastada eşlik eden malign hastalık izlendi (%12,7).

Hastaların tümör yerleşim yerleri, 42' sinde mide (%59,2), 16' sında ince barsak (%22,5), 12'sinde gastrointestinal sistem dışında (%16,9), birinde (%1,4) olarak izlendi. Primer olarak özofagus ve kolon yerleşimli vaka izlenmedi. EkstraGİS yerleşimli bir vaka izole olarak pankreasta izlendi (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların tümör yerleşim yerleri oranları.

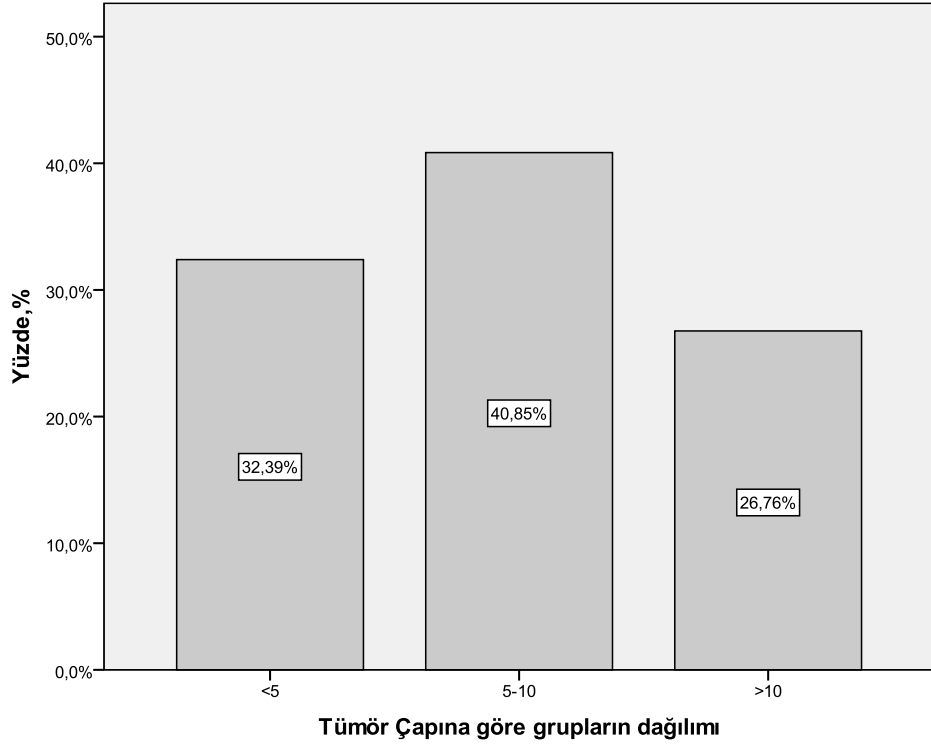
Hastaların midedeki yerleşim yerleri, en sık fundus (n=19, %26,8) ve antrumda (n=15, %21,1) olmak üzere korpus (n=6, %8,5) ve kardiya da (n=2, %2,8) tümör mevcuttu (Şekil 8).



Şekil 8. Mide tümörlerinin lokalizasyonları.

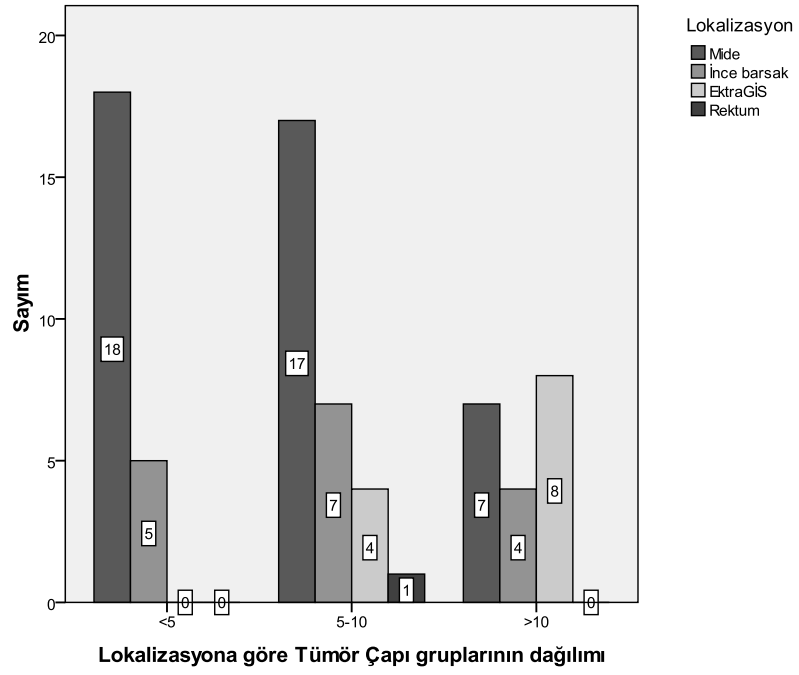
4.2. MORFOLOJİK VE İMMÜNHISTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Tümör çapı ortalama $7,78 \pm 5,53$ cm, en küçük değer 0,4 cm ve en büyük değer 30 cm arasında değişmekteydi. Tümör çapı 23 hastada <5cm, 29 hastada 5-10 cm arasında, 19 hastada ise >10 cm olarak izlendi (Şekil 9).



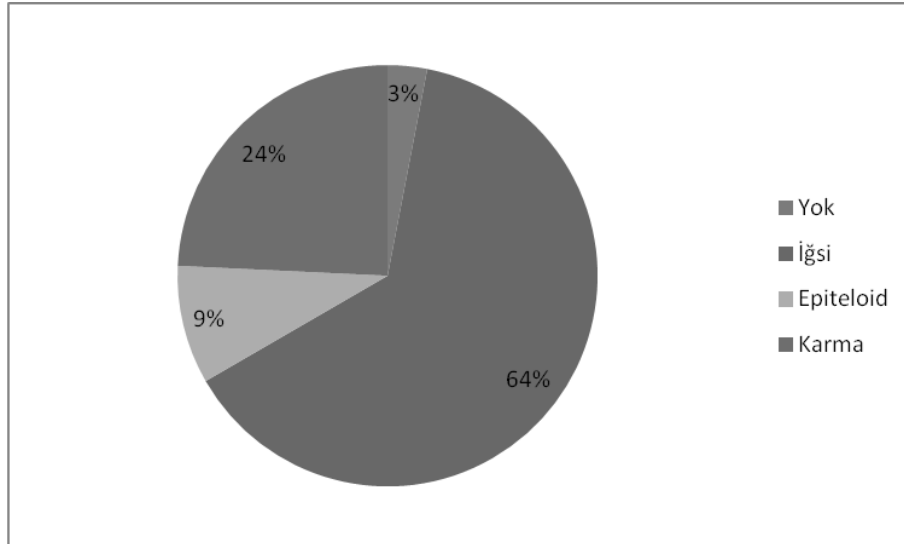
Şekil 9. Hastaların tümör çapına göre dağılımı.

En büyük tümör çapı 30 cm olup mide, korpus yerleşimliydi. Vakaların tümör lokalizasyona göre tümör çapı dağılımları Şekil 10'daki gibidir.



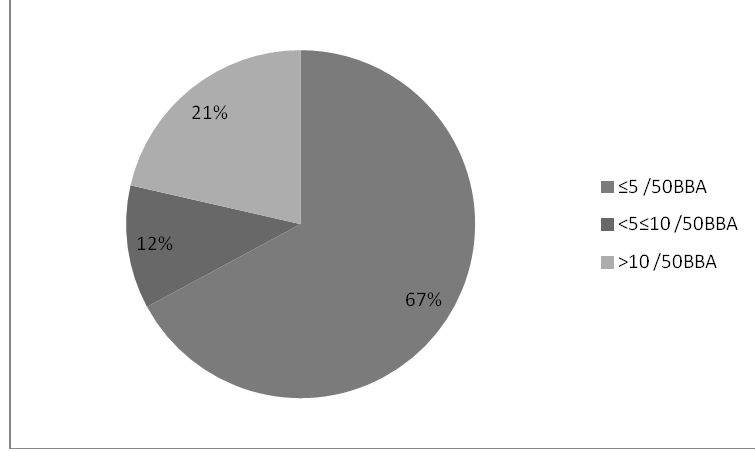
Şekil 10. Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre tümör çapı oranları.

Olguların 42 tanesi iğsi (spindle) hücreli, 6 tanesi epiteloid hücreli, 16 tanesi mikst tümörlerden oluşmaktaydı (Şekil 11).



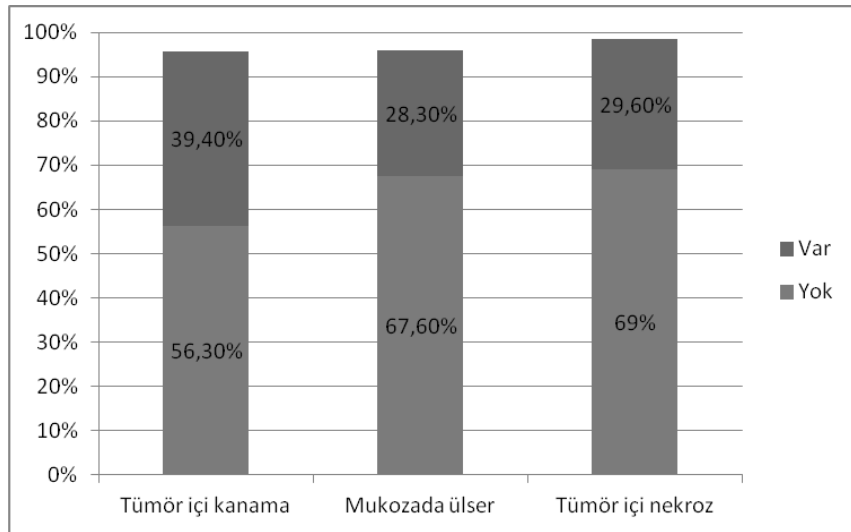
Şekil 11. Vakaların hücre tipi dağılımı.

50 BBA’da mitoz sayısı ≤ 5 olan olgu sayısı 47, mitoz sayısı $>5\text{--}\leq 10$ olan olgu sayısı 8, mitoz sayısı >10 olan olgu sayısı 15 olarak izlendi (Şekil 12). En yüksek mitoz sayısı 98 /50 BBA olan vaka takiplerde nüks etmiş ve klinik progresyon göstermiştir.



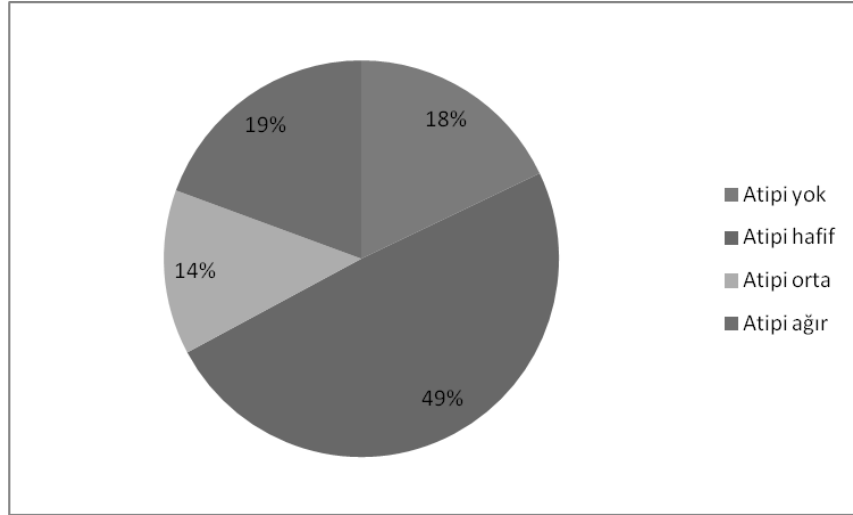
Şekil 12. Vakaların mitoz sayısı gruplarının dağılımı.

Olguların 49 tanesinde nekroz yokken, 21 tanesinde nekroz mevcuttu. Olguların 40’ında tümör içi kanama mevcutken, 28’inde tümör içi kanama izlenmedi. Olguların 48’inde mukozada ülserasyon izlenmemişken, 20’sinde ülserasyon mevcuttu (Şekil 13).



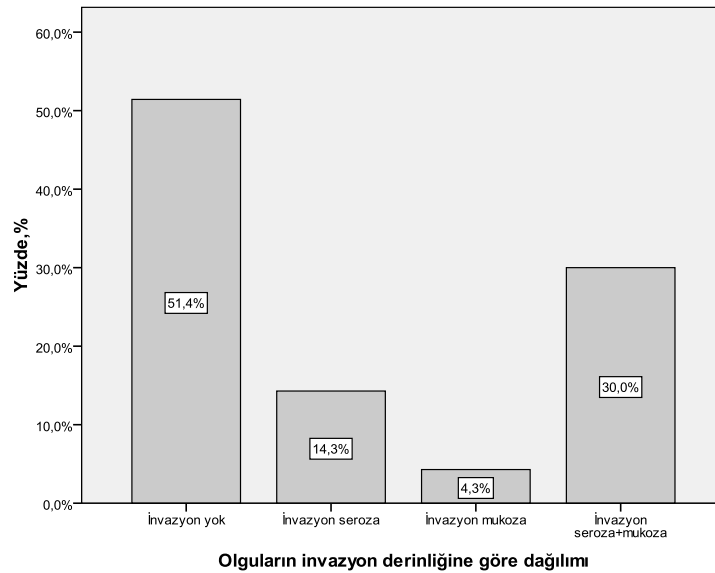
Şekil 13. Vakaların morfolojik özelliklerinin dağılımı.

Olguların 12'sinde hücresel atipi izlenmezken, 33'ünde hafif derecede atipi, 9' unda orta derecede atipi, 13'ünde ağır derecede atipi izlendi (Şekil 14).



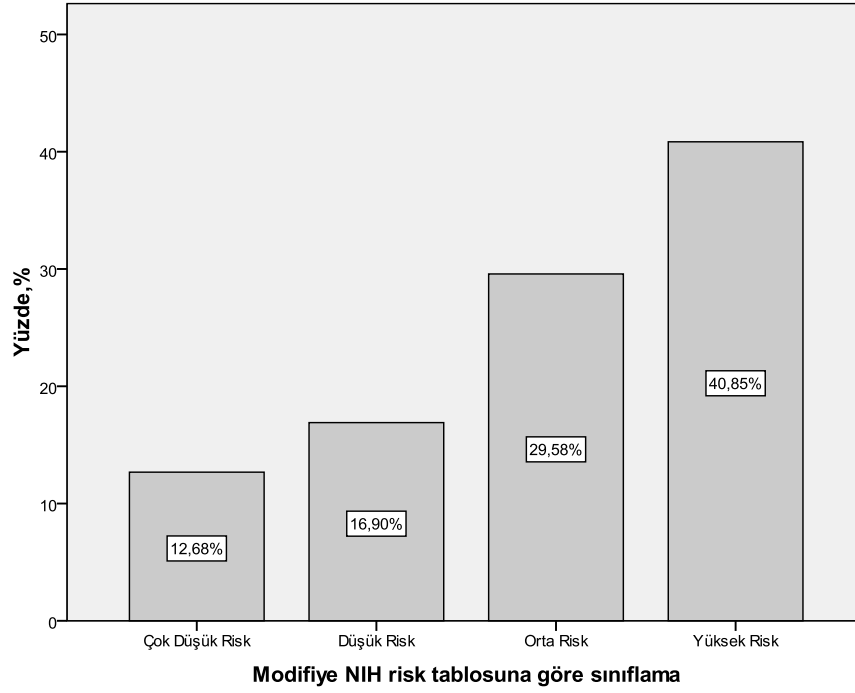
Şekil 14. Vakaların nükleer atipi dağılımı

Olguların 36'sında lokal invazyon yokken, 10'unda seroza invazyonu, 3'ünde mukoza invazyonu, 21'inde seroza-mukoza invazyonu gözlemlendi (Şekil 15).



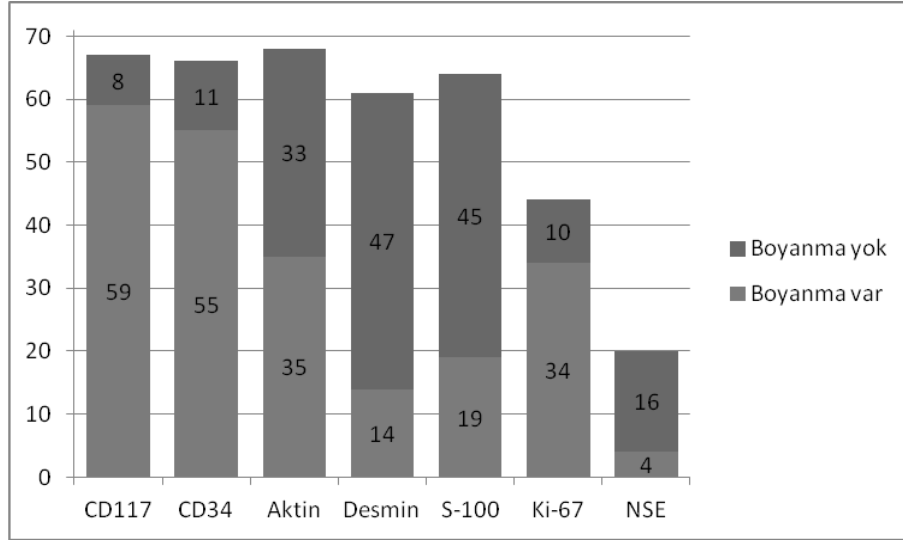
Şekil 15. Olguların invazyon derinliğine göre dağılımı.

Klinik ve morfolojik bulgulara dayanarak yapılan Modifiye NIH risk tablosuna göre hastalar sınıflandırıldığında, 9 hasta çok düşük risk grubunda, 12 hasta düşük risk grubunda, 21 hasta orta risk grubunda ve 29 hasta yüksek risk grubunda yer almaktaydı (Şekil 16).



Şekil 16. Modifiye NIH kriterlerine göre hastaların dağılımı

Hastaların immünohistokimyasal olarak %83,1'i CD117, %77,5'i CD34, %49,3'ü aktin, %19,7'si desmin, %26,8'i S-100, %47,9'u Ki-67, %5,6'sı NSE ile boyanma özelliği göstermekte, boyanma yüzdesi ortamları $\pm$ SD sırasıyla, %57,03 $\pm$ 34,22, %62,69 $\pm$ 35,16, %20,69 $\pm$ 29,94, %6,58 $\pm$ 19,66, %4,83 $\pm$ 10,63, %7,40 $\pm$ 12,62 ve %7,10 $\pm$ 16,27 olarak izlenmekteydi (Şekil 17).



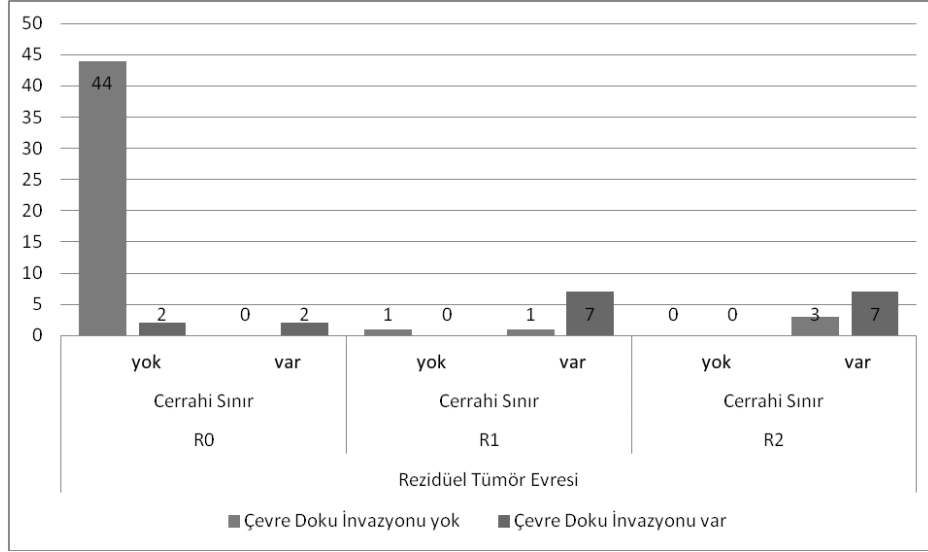
Şekil 17. Olguların İHK'sal özelliklerine göre dağılımı.

4.3. TANI ve TEDAVİ

Hastalar sergiledikleri klinik belirtiler göz önüne alınarak, gerekli laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların tümüne tüm batin ultrasonografisi tetkiki uygulanırken, gerek tanı koymak gerekse ameliyat öncesi hastalığın yaygınlığının tespiti amacı ile 59 (%83,1) hasta batin tomografi tetkiki ile değerlendirilmiştir. Görüntüleme tetkikleri ve hastaların yakınmalarına dayanarak mide yerleşimli tümöral kitle izlenimi veren 42 hastaya (%59,2) gastroskopi tetkiki uygulanırken, sadece 4 hastada (%5,6) endoskopik ultrasonografi tetkiki ve biyopsi ile örneklemeye işlemi uygulanmıştır.

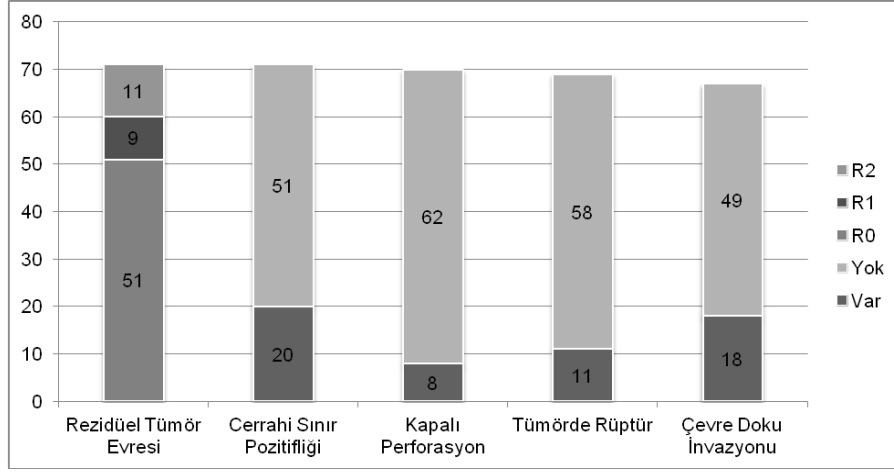
Klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri eşliğinde hastalar operasyona alınmıştır. Hastalara Rezidüel Tümör Sınıflama Sistemine göre mümkün olduğunca R0 rezeksiyon amaçlanarak, sağlam cerrahi sınırla birlikte ve metastazektomiye de içeren geniş rezeksiyon planlanmıştır. Operasyon esnasında çevre dokulara invaze görünüm veren 18 hasta (%25,4) izlenmiştir. R0 rezeksiyon 51 hastada (%71,8) sağlanırken, dokuz hastada (%12,7) R1, 11 hastada (%15,5) R2 rezeksiyon gerçekleştirilebilmiştir. R0 rezeksiyon yapıldığı bildirilen, peroperatif çevre doku invazyonu izlenen dört (%5,63) hastanın sadece ikisinde (%2,81) patolojik cerrahi sınır pozitif izlenmiştir. R1 rezeksiyon yapıldığı bildirilen,

peroperatif çevre doku invazyonu izlenmeyen bir hastanın ve çevre doku invazyonu izlenen yedi hastanın (%9,85) patolojik incelemelerinde cerrahi sınır pozitif izlenmiştir. R2 rezeksiyon tariflenen 11 hastanın (%15,49) tümünde peroperatif çevre doku invazyonu tariflenmiş ve 10'unda (%14,08) patolojik cerrahi sınır pozitif olarak raporlanmıştır (Şekil 18).



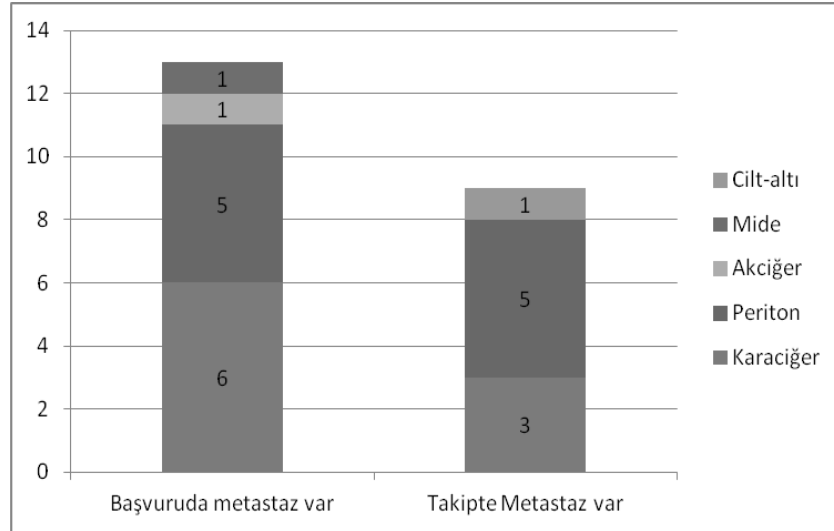
Şekil 18. Rezidüel tümör evresine göre cerrahi sınır pozitifliği dağılımı.

Operasyon esnasında kapalı perforasyon sekiz hastada (%11,3) izlenmiştir. Operasyon esnasında tümör rüptürü izlenen 11 hastanın (%15,9), ortalama tümör çapı $10,91 \pm 3,51$ cm izlenirken en büyük tümör çapı 15 cm, en küçük tümör çapı 4,5 cm aralığında izlenmiştir (Şekil 19).



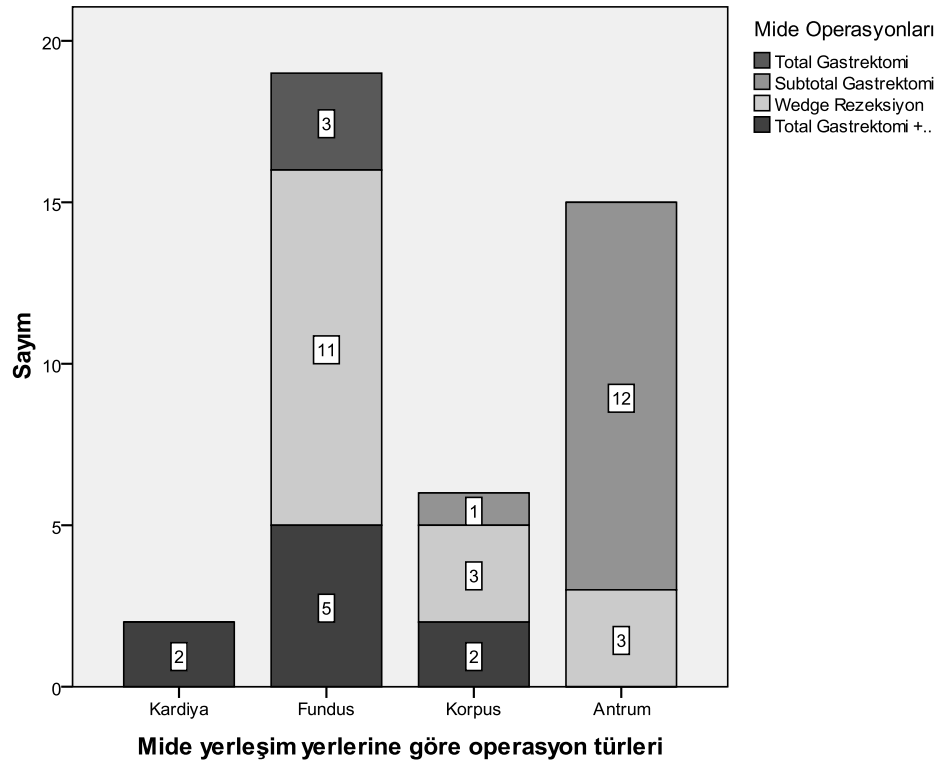
Şekil 19. Olguların operasyon eksplorasyon bulguları.

Başvuru anında 13 hasta (%18,3) metastatik izlenirken, beş (%38,4) vakada peritoneal yayılım, altı (%46,1) vakada karaciğerde metastatik nodüller, bir (%7,6) vakada akciğerde metastatik nodül ve ekstraGİS yerleşimli bir vakada da (%7,6) mideye invazyon izlenmiştir. Ameliyat sonrası takipte ise üç hastada (%33,3) karaciğere, beş hastada (%55,5) peritona ve bir hastada (11,1) ise cilt-altına olmak üzere toplam dokuz hastada (%12,67) metastaz gelişmiştir (Şekil 20).



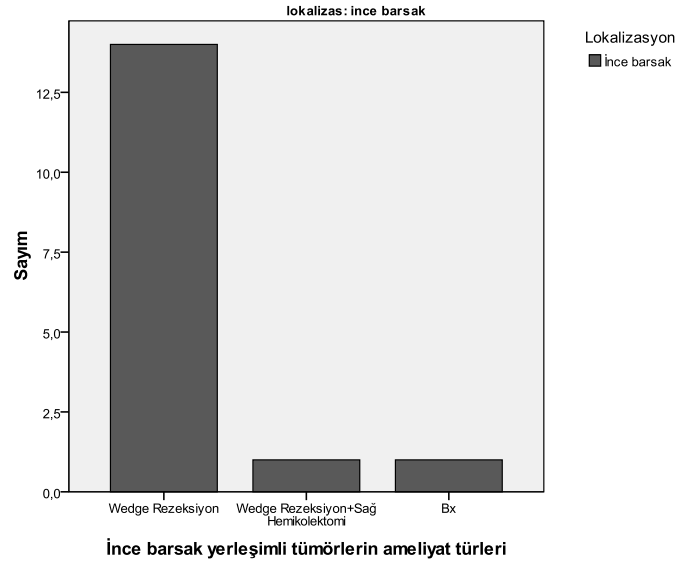
Şekil 20. Metastatik hastaların dağılımı.

Mide yerleşimli tümörlerde operasyon esnasındaki bulgulara, kitlenin çevre organlarla ilişkisine dayanarak, 13 hastaya (%18,3) subtotal gastrektomi, 17 hastaya (%23,3) mide wedge rezeksiyon, üç hastaya (%4,2) total gastrektomi operasyonları uygulanmıştır. İleri evre olarak değerlendirilen dört hastada total gastrektomi ve splenektomi (%5,6), iki vakada (%2,8), total gastrektomi-splenektomi ve kolon rezeksiyonu, bir vakada (%1,4) total gastrektomi-splenektomi ve pankreatektomi, bir vakada (%1,4) total gastrektomi ve sol nefrektomi, bir vakada (%1,4) total gastrektomi ve karaciğer wedge rezeksiyon operasyonları uygulanmıştır (Şekil 21).



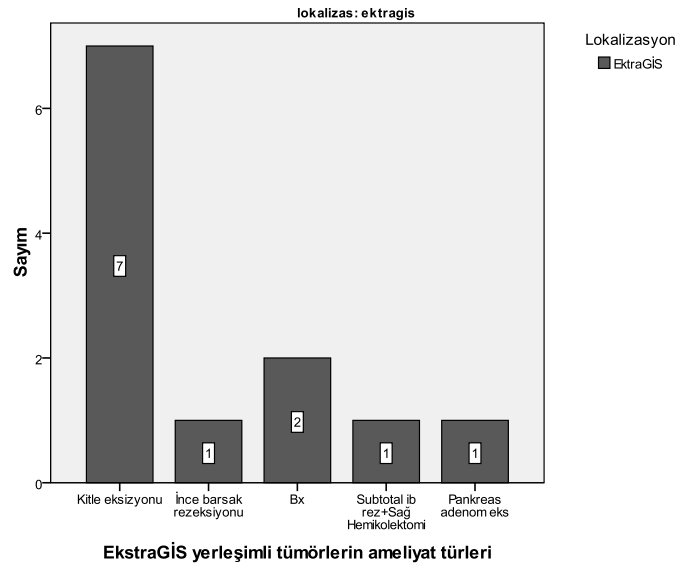
Şekil 21. Mide yerleşimli tümörlerin operasyon dağılımı.

İkinci sırada yer alan ince barsak yerleşimli tümör izlenen 16 hastanın (%22,5), 14'üne (%19,7) ince barsak wedge rezeksiyonu yapılan, birisine ince barsak wedge rezeksiyonu ve sağ hemikolektomi operasyonu uygulanmıştır. İleri evre olarak değerlendirilen ve tümörün tamamen rezeksiyonun mümkün olmadığı bir hastada ise kitle subtotal olarak çıkarılmıştır (Şekil 22).



Şekil 22. İnce barsak yerleşimli tümörlerin operasyon dağılımı.

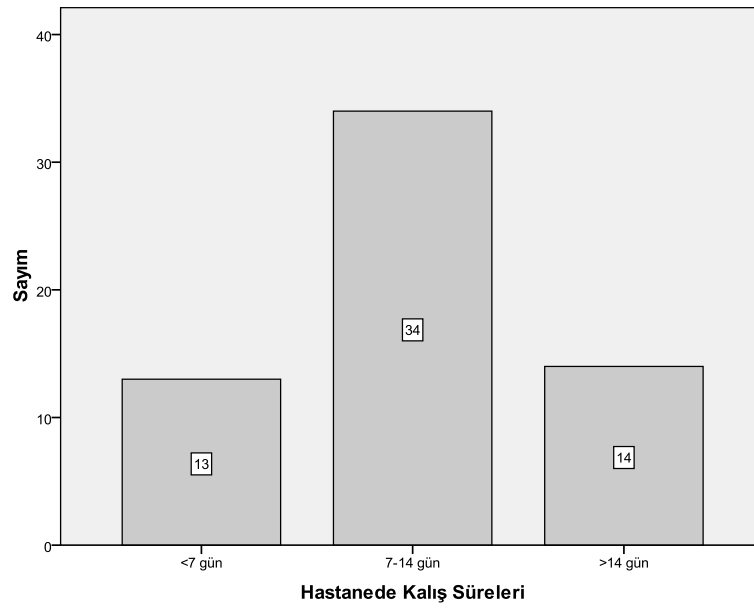
EkstraGİS yerleşimli 12 hastanın (%16,9), yedisine (%9,8) kitle eksizyonu, ileri evre iki hastada (%2,8) tümörün subtotal eksizyonu, üç hastada ise segmenter ince barsak rezeksiyonu, subtotal ince barsak rezeksiyonu-sağ hemikolektomi ve pankreas adenom eksizyonu operasyonları uygulanmıştır (Şekil 23).



Şekil 23. EkstraGİS yerleşimli tümörlerin operasyon dağılımı.

Rektum yerleşimli tümörü izlenen bir hastaya (%1,4) ise aşağı anterior rezeksiyon operasyonu uygulanmıştır.

Hastaların hastanede kalış süreleri, ameliyat öncesi hazırlıkları tamamlanması, operasyon ve klinik takip sonrasında sorunsuz olarak taburcu edilmesine kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Hastanede kalış süreleri ortalama $11,70 \pm 8,88$ gün (Aralık:1-50 gün) olup, hastaların büyük çoğunluğu 7-14 gün arasında (%47,9) taburcu edilmiştir (Şekil 24).

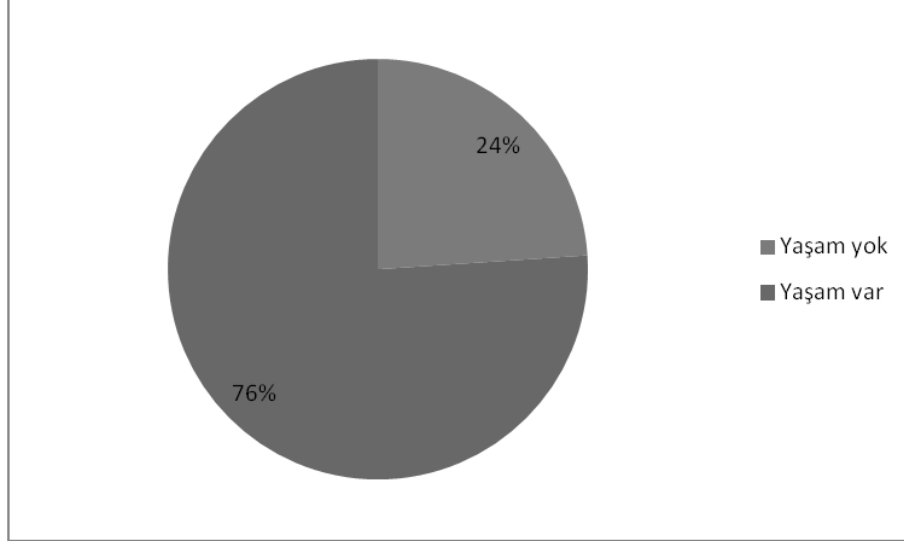


Şekil 24. Hastaların hastanede kalış süreleri.

İki hasta yara yeri evizasyonu nedeni ile hastanede yatış süresi içinde, dört hastada insizyonel herni nedeniyle taburculuk sonrası geç dönemde tekrar opere edilmiştir. EkstraGİS yerleşimli stromal tümör tanısı ile kitle eksizyonu yapılan bir hastada postoperatif 4. gün iatrojenik ince barsak yaralanmasına bağlı perforasyon gelişmesi üzerine hastaya ileostomi açılması operasyonu uygulanmıştır. Bir hastada postoperatif 30. günde sepsise bağlı erken dönem mortalite gelişmiştir.

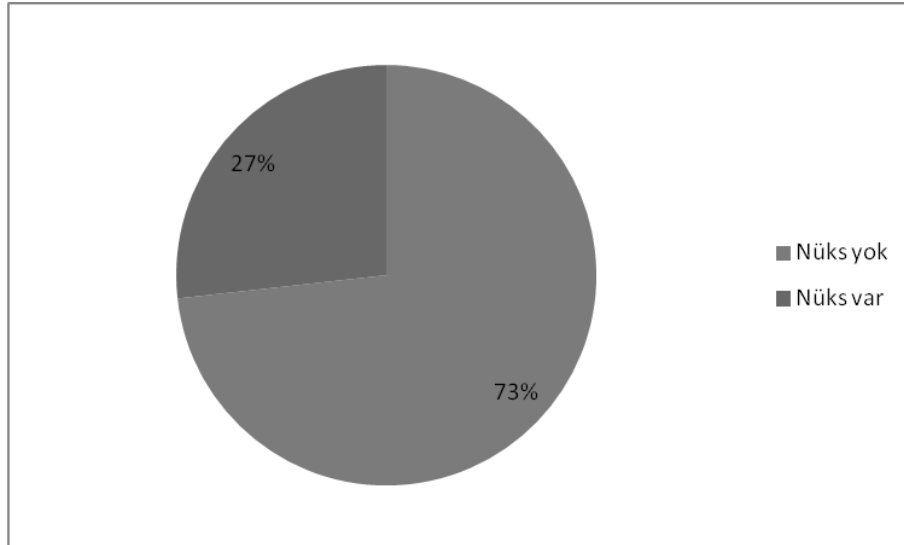
Ortalama takip süresi $47,12 \pm 33,52$ ay (1-171 ay) olarak izlenmiştir. Takip süresi boyunca 54 hasta (%76,1) sağken, 17 hasta (%23,9) yaşamını yitirmiştir (Şekil 25). Bu hastaların beşi (%29) farklı nedenlerle yaşamını yitirirken, 12'si (%71) tümör

nüskü veya progresyonuna bağlı ölmüştür. Bu 12 hastanın ikisi orta risk grubunda, 10'u yüksek risk grubunda yer almıştır.



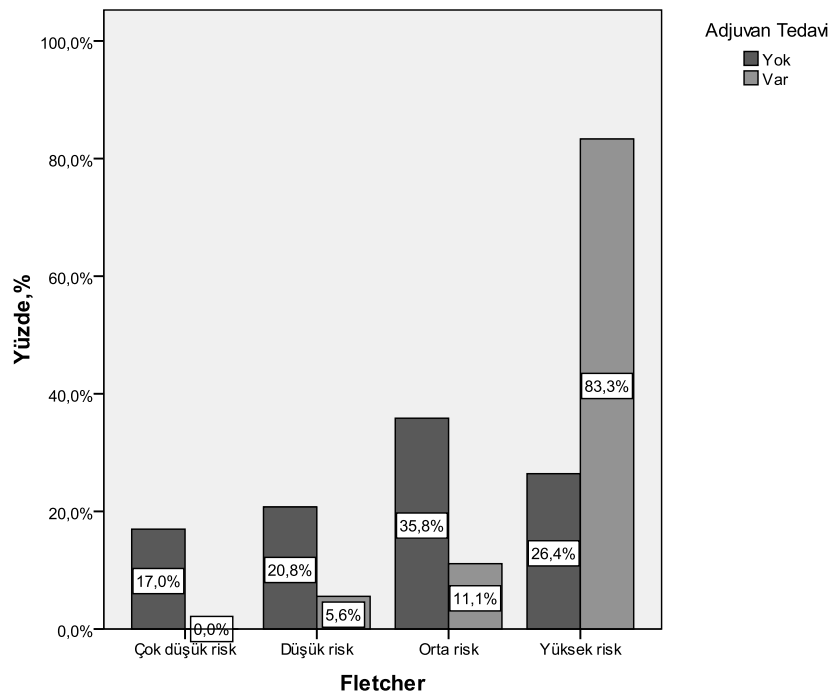
Şekil 25. Takip süresi içerisinde sağkalım dağılımı.

Nüks izlenen 19 hastanın (%26,8) ortalama nüks zamanı $22,16 \pm 15,89$ ay (3-57 ay) olarak izlenmiştir (Şekil 26). Nüks izlenen üç hasta (%15) orta risk grubunda, 16 (%85) hasta yüksek risk grubunda yer almıştır.



Şekil 26. Takip süresi içerisinde nüks dağılımı.

Çok düşük risk grubunda yer alan hastalara adjuvan tedavi verilmezken, düşük risk grubundaki bir hasta, orta risk grubundaki iki hasta ve yüksek risk grubundaki 15 hastayla birlikte toplamda 18 hastaya (%25,4) adjuvan tedavi verilmiştir (Şekil 27). Bu hastaların TKİ kullanım süreleri ortalaması 28,81±26,05 ay (6-96 ay) olarak izlenirken, 17 hastaya (%23,94) başlangıç ve idame dozu olarak 400mg/gün po. TKİ planlanmıştır. Takiplerinde tümör nüksü ve progresyonu izlenen, tanı anında ileri evre olan dört hastada (%5,63) ise TKİ dozu artırılarak 400-800 mg/gün po. olarak planlanmıştır. Yüksek risk grubunda, adjuvan tedavi verilen ve halen hayatta olan ince barsak yerleşimli bir hastada, takibinin 46. ayında saptanan karaciğer metastazı nedeni ile adjuvan tedavinin 400-800 mg/gün dozuna artırılarak devamı uygun görülmüştür. Adjuvan tedavi alan yüksek risk grubundaki hastalar ya başvuru anında ya da takipler esnasında metastatik izlenmiştir. Düşük risk grubunda TKİ verilen hastanın 22 yaşında olması, orta risk grubunda yer alan iki hastanın da takiplerinde karaciğer metastazı ve lokal nüks izlenmesi adjuvan tedavi başlanmasının nedenini teşkil etmiştir.



Şekil 27. Risk gruplarına göre adjuvan tedavi alan hastaların dağılımı.

4.4. PROGNOTİK ÖZELLİKLER

4.4.1. Prognostik Özelliklerin Sağkalım ve Nüks Üzerine Etkisinin Tek Değişkenli Analizi

Sağkalım ve nüks üzerinde etkileri araştırılmak üzere, yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbid hastalıklar, başvuru yakınmaları, tümör lokalizasyonları, ameliyat tipleri, nüks varlığı, metastatik hastalık, tümörün morfolojik ve immünohistokimyasal parametreleri, tümör risk evrelemesi istatistiksel olarak incelendi.

Hastaların cinsiyeti ile sağkalım arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.1).

Tablo 0.1. Sağkalıma göre cinsiyet dağılımı ve cinsiyetin sağkalıma etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Cinsiyet	Kadın	4(%5,63)	24(%33,80)	,103*
	Erkek	13(%18,30)	30(%42,25)	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların cinsiyeti ile nüks varlığı arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 0.2. Nüks varlığına göre cinsiyet dağılımı ve cinsiyetin nükse etkisi.

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Cinsiyet	Kadın	9(%12,70)	19(%26,70)	,289**
	Erkek	10(%14,08)	33(%46,47)	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların yaş grupları dağılımına göre sınıflandırması ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 0.3. Sağkalıma göre yaş gruplarının dağılımı ve sağkalıma etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Yaş Grupları	20-29 yaş	3	0	,549*
	30-39 yaş	2	0	
	40-49 yaş	7	3	
	50-59 yaş	15	2	
	60-69 yaş	13	5	
	70-79 yaş	10	6	
	80-89 yaş	14	1	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların yaş grupları dağılımına göre sınıflandırması ve nüks varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 0.4. Nüks varlığına göre yaş grupları dağılımı ve nükse etkisi.

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Yaş Grupları	20-29 yaş	1	2	,393*
	30-39 yaş	0	2	
	40-49 yaş	5	5	
	50-59 yaş	3	14	
	60-69 yaş	5	13	
	70-79 yaş	5	11	
	80-89 yaş	0	5	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların eşlik eden hastalıklarının sağkalım üzerine istatistiksel olarak etkisi izlenmemiştir (Tablo 4.5).

Tablo 0.5. Eşlik eden hastalıkların dağılımı ve sağkalıma etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Komorbid Hastalıklar	Hastalık yok	30	6	,496*
	Hipertansiyon	14	5	
	Diyabet	2	1	
	Hipertansiyon+Diyabet	2	1	
	Hipotiroidi	1	0	
	KBY	0	1	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların eşlik eden hastalıkları ve nüks varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.6).

Tablo 0.6. Eşlik eden hastalıkların dağılımı ve nükse etkisi.

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Komorbid Hastalıklar	Hastalık yok	9	27	,312*
	Hipertansiyon	5	14	
	Diyabet	3	0	
	Hipertansiyon+Diyabet	1	2	
	Hipotiroidi	0	1	
	KBY	1	0	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların başvuru yakınmaları arasında kilo kaybı, bulantı-kusma ve melena ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmezken, batında ele gelen kitle ve karın ağrısı bulguları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 0.7. Başvuru yakınmalarının sağkalıma etkisi.

		Var/Yok	Yaşayan	Ex	P değeri
Başvuru Yakınmaları	Kilo kaybı	Yok	37	12	,563**
		Var	17	5	
	Melena	Yok	43	13	,309**
		Var	8	4	
	Bulantı-kusma	Yok	26	12	,089**
		Var	28	5	
	Kitle	Yok	28	14	,023**
		Var	26	3	
	Karın ağrısı	Yok	10	11	,001**
		Var	44	6	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların başvuru yakınmaları ile nüks varlığı arasında sadece bulantı-kusma semptomu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 0.8. Başvuru yakınmalarının nükse göre dağılımı ve nükse etkisi.

		Var/Yok	Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Başvuru Yakınmaları	Kilo kaybı	Yok	12	37	,356**
		Var	7	15	
	Melena	Yok	16	43	,596*
		Var	3	9	
	Bulantı-kusma	Yok	14	24	,035**
		Var	5	28	
	Kitle	Yok	10	32	,341*
		Var	9	20	
	Karın ağrısı	Yok	8	13	,135*
		Var	11	39	

Hastaların tümör lokalizasyonları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 0.9. Tümör lokalizasyonunun sağkalıma etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Tümör Lokalizasyonları	Mide	34(%47,88)	8(%11,26)	,134*
	İnce barsak	13(%18,30)	3(%4,22)	
	EkstraGİS	6(%8,45)	6(%8,45)	
	Rektum	1(%1,40)	0	

*Ki-kare testi,**Fisher-exact Test

Mide yerleşimli stromal tümörlerin lokalizasyonları ile sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.10).

Tablo 0.10. Mide yerleşimli tümörlerin sağkalıma etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Mide Lokalizasyonları	Kardiya	2	0	,652*
	Fundus	15	4	
	Korpus	4	2	
	Antrum	13	2	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Hastaların tümör lokalizasyonları ile nüks varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 0.11. Tümör lokalizasyonunun nükse etkisi.

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Tümör Lokalizasyonları	Mide	7(%9,85)	35(%49,29)	,023 **
	İnce barsak	5(%7,04)	11(%15,49)	
	EkstraGİS	7(%9,85)	5(%7,04)	
	Rektum	0	1(%1,40)	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Mide yerleşimli stromal tümörlerin lokalizasyonları ile nüks varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.12).

Tablo 0.12. Mide yerleşimli tümörlerin nükse etkisi.

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Mide Lokalizasyonları	Kardiya	0	2	,853*
	Fundus	4	15	
	Korpus	1	5	
	Antrum	2	13	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Rezidüel tümör evrelemesinin sağkalıma olan etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.13).

Tablo 0.13. Rezidüel tümör evresinin sağkalıma etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Rezidüel Tümör Evrelemesi	R0	41(%57,74)	10(%14,08)	,189*
	R1	7(%9,85)	2(%2,81)	
	R2	6(%8,45)	5(%7,04)	

Rezidüel tümör evrelemesine göre rezidü tümör dokusunun bırakılması veya metastazektomi yapılmaması, hastalığın nüks etmesine sebep olmakta ve nüks varlığı ile arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmektedir (Tablo 4.14).

Tablo 0.14. Rezidüel tümör evresinin nükse etkisi.

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Rezidüel Tümör Evrelemesi	R0	8(%11,26)	43(%60,56)	,000*
	R1	3(%7,31)	6(%8,45)	
	R2	8(%11,26)	3(%7,31)	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Başvuru anında metastatik izlenen ve takiplerde metastaz veya progresyon gelişen hastalarda sağkalım için yapılan istatistikler incelendiğinde, başvuru anında hastanın metastatik olması sağkalımı olumsuz etkilemekte ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir (Tablo 4.15).

Tablo 0.15. Metastaz izlenen vakaların dağılımı ve sağkalıma etkisi.

		Var/Yok	Yaşayan	Ex	P değeri
Metastaz Varlığı	Başvuruda	Yok	47	11	,048
	Metastaz	Var	7	6	
	Takipte	Yok	39	9	,055*
	Metastaz	Var	15	8	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Başvuru anında metastatik izlenen ve takiplerde metastaz veya progresyon gelişen hastalarda sağkalım ve nüks açısından yapılan istatistikler incelendiğinde, her iki kriterin de nüks oranını arttırdığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 0.16. Metastaz izlenen vakaların dağılımı ve nükse etkisi.

		Var/Yok	Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Metastaz Varlığı	Başvuruda	Yok	12	46	,022*
	Metastaz	Var	7	6	
	Takipte	Yok	5	42	,000*
	Metastaz	Var	14	10	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Metastatik izlenen hastaların dağılımı Tablo 4.17'deki gibidir.

Tablo 0.17. Metastatik izlenen hastaların metastaz yerlerinin dağılımı.

			Yok	Karaciğer	Periton	Diğer*	Akciğer	Cilt
Metastaz Varlığı	Başvuruda	Yok	47	3	5	2	-	1
	Metastaz	Var	13	6	5	1	1	-
	Takipte	Yok	47	-	-	-	-	-
	Metastaz	Var	24	9	10	3	1	1

* Diğer intraabdominal organlar.

Tümör çapı <5cm, 5-10 cm ve >10 cm olarak gruplandırıldığında sağkalım ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmektedir. Tümör çapı arttıkça hastalık mortal seyretmektedir (Tablo 4.18).

Tablo 0.18. Tümör çapına göre vakaların dağılımı ve nüks etkisi.

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Tümör Çapı	<5 cm	1(%1,40)	22(%30,95)	,000*
	5-10 cm	6(%8,45)	23(%32,39)	
	>10 cm	12(%16,90)	7(%9,85)	

*Ki-kare testi,**Fisher-exact Test

Tümör çapı <5cm, 5-10 cm ve >10 cm olarak gruplandırıldığında nüks varlığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmektedir. Tümör çapı arttıkça hastalık nüks etmektedir (Tablo 4.19).

Tablo 0.19. Tümör çapına göre vakaların dağılımı ve sağkalıma etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Tümör Çapı	<5 cm	21(%29,57)	2(%2,81)	,012*
	5-10 cm	23(%32,39)	6(%8,45)	
	>10 cm	10(%14,08)	9(%12,67)	

*Ki-kare testi,**Fisher-exact Test

Mitoz sayısına göre <5 /50 BBA'da 46 hasta (%64,8), 5-10 /50 BBA'da dokuz hasta (%12,9), >10 /50 BBA'da 15 hasta (%21,1) izlenmektedir. Mitoz sayısına göre gruplandırılan hastaların sağkalım ve nüks gelişmesi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 0.20. Mitoz sayısının sağkalım ve nüks üzerine etkisi.

		Mitoz <5 50/BBA	Mitoz 5-10 50/BBA	Mitoz >10 50/BBA	P değerleri
Nüks	Var	6	4	8	,003*
	Yok	40	5	7	
Yaşam	Var	40	6	7	,005*
	Yok	6	3	8	

*Ki-kare testi,**Fisher-exact Test

Morfolojik ve immunohistokimyasal olarak tümör özellikleri ve sağkalım arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 4.21).

Tablo 0.21. Patolojik özelliklerin sağkalıma etkisi.

		Var/Yok	Yaşayan	Ex	P değeri
Morfolojik Özellikler	Tümör içi Nekroz	Yok Var	40 13	9 8	,074 **
	Tümör içi Kanama	Yok Var	30 22	10 6	,483*
	Mukozada ülserasyon	Yok Var	35 17	13 3	,228**
	Çevre doku invazyonu	Yok Var	38 13	11 5	,438**
	Cerrahi sınırdaki tümör	Yok Var	40 14	11 6	,324**
	Tümör nekrozu	Yok Var	44 9	14 2	,504**
	CD117	Yok Var	4 48	4 11	,068**
	CD34	Yok Var	8 44	3 13	,508**
	Aktin	Yok Var	25 26	8 9	,556*
	Desmin	Yok Var	37 10	10 4	,405**
	S-100	Yok Var	33 16	12 3	,275**
	Ki-67	Yok Var	8 29	2 5	,509**
	NSE	Yok Var	10 3	6 1	,561**
	Hücresellik	Yok Az Orta Belirgin	2 20 27 3	0 3 12 0	,243*
Histolojik özellikler	Nükleer Atipi	Yok Hafif Orta Ağır	10 27 6 9	2 6 3 4	,635*
	Hücre tipi	Yok İğsi Epiteleoid Karma	1 33 5 13	1 9 1 3	,771*

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Morfolojik ve immunohistokimyasal olarak tümör özellikleri ve nüks varlığı arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 4.22).

Tablo 0.22. Patolojik özelliklerin nükse etkisi.

		Var/Yok	Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Morfolojik özellikler	Tümör içi Nekroz	Yok Var	6 12	43 9	,000**
	Tümör içi Kanama	Yok Var	7 10	33 18	,078*
	Mukozada ülserasyon	Yok Var	11 14	37 6	,372*
	Çevre doku invazyonu	Yok Var	10 8	40 9	,034**
	Cerrahi sınırdaki tümör	Yok Var	10 10	42 9	,008**
	Tümör rüptürü	Yok Var	13 4	45 7	,264**
	CD117	Yok Var	3 15	5 44	,366*
	CD34	Yok Var	3 14	8 43	,557*
	Aktin	Yok Var	7 11	26 24	,249*
	Desmin	Yok Var	8 6	39 8	,053*
İHK'sal özellikler	S-100	Yok Var	11 5	45 14	,554*
	Ki-67	Yok Var	3 5	7 29	,253*
	NSE	Yok Var	5 0	11 4	,282*
	Hücresellik	Yok Az Orta Belirgin	0 3 0 13	2 2 3 26	,174*
	Nükleer Atipi	Yok Hafif Orta Ağır	1 6 5 4	11 27 4 9	0,58*
	Hücre tipi	Yok İğsi Epiteloid Karma	0 7 2 6	2 35 4 10	,279*

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Modifiye NIH risk sınıflamasına göre hastaların sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde, gruplar arasında sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yüksek riskli olarak tanımlanan hastalarda mortalite daha fazla görülmüştür (Tablo 4.23).

Tablo 0.23. Modifiye NIH evresi dağılımı ve sağkalım üzerine etkisi.

		Yaşayan	Ex	P değeri
Modifiye NIH Evrelemesi	Çok düşük risk	8	1	,021*
	Düşük risk	12	0	
	Orta risk	17	4	
	Yüksek risk	17	12	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Modifiye NIH risk sınıflamasına göre hastaların nüks varlığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde ve gruplar arasında nüks varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yüksek riskli olarak tanımlanan hastalarda nüks daha fazla görülmüştür (Tablo 4.24).

Tablo 0.24. Modifiye NIH evresi dağılımı ve nükse etkisi

		Nüks Var	Nüks Yok	P değeri
Modifiye NIH Evrelemesi	Çok düşük risk	0	9	,000*
	Düşük risk	0	12	
	Orta risk	3	18	
	Yüksek risk	16	13	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

Takiplerde nüks gelişen 19 hastanın (%26,7) diğer hastalara göre sağkalımları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, nüks ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark izlendiği, nüksün mortalite için prognostik bir belirteç olduğu görülmüştür (Tablo 4.25).

Tablo 0.25. Nüks varlığının sağkalıma etkisi

		Yaşayan	Ex	P değeri
Nüks	Var	8(%11,26)	11(%15,49)	,000*
	Yok	46(%64,78)	6(%8,45)	

*Ki-kare testi, **Fisher-exact Test

4.4.2. Prognostik Özelliklerin Sağkalım ve Nüks Üzerine Etkisinin Çok Değişkenli Analizi

Tek değişkenli analizde sağkalım ve nüks varlığı üzerine etkili çıkan prognostik faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir.

4.4.2.1. Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerin etkili olup olmayacağının kestiriminde bulunmak için kullanılacak değişkenlerin belirlenmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizindeki bağımsız değişkenler olarak ki-kare anlamlılık sınavında anlamlı bulunan kitleye bağlı bası semptomu, karın ağrısı, başvuru anında metastaz varlığı, tümör çapı, mitoz sayısı, tümör risk evresi, nüks varlığı, nüks zamanı değişkenleri çok değişkenli analize alınmıştır. Böylece prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etki etme/etmeme olasılığı ve kaç kat kadar etki ettiği saptanmıştır.

Lojistik regreyon analizinde bağımlı değişken sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesi aşamasında 'İleriye Doğru Adımsal Seçme Tekniği' (Forward Stepwise Selection) uygulanmıştır (Tablo 4.26).

Tablo 0.26. Sağkalıma etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	β	Std.Hata	Wald	SD	P	Exp(β_p)	%95 GA, Exp(β_p)	
							En düşük	En yüksek
Kitle	2,31	1,07	4,65	1	,031	10,07	1,23	82,16
Karın ağrısı	1,98	,793	6,28	1	,012	7,30	1,54	34,58
Nüks varlığı	-3,38	,969	12,18	1	,000	29,409	4,404	196,388

Tablo incelendiğinde, tüm bağımsız parametrelerle oluşturulan modelde kitle varlığı, karın ağrısı ve nüks varlığı sağkalım üzerine etkili parametreler olarak belirlenirken, mitoz sayısı, tümör çapı, nüks zamanı, risk sınıflama evresi, başvurudaki metastaz varlığı parametreleri çok değişkenli analizde düşük *p değerleri* ile model dışı kalmış ve istatistiksel olarak etkisiz bulunmuştur (Tablo 4.27).

Tablo 0.27. Lojistik regresyon analizinde model dışı kalan parametreler.

Değişkenler	Skor	df	P
Mitoz	1,805	1	,179
Tümör Çapı	3,75	2	,153
Nüks Zamanı	,681	1	,409
Risk evresi	4,505	3	,212
Başv. Met.	,982	1	,322

Tablo 4.26'daki $\text{Exp}(\beta_p)$ değerleri, ODDS oranlarını göstermektedir. OR, incelenen iki olayın gözlenme olasılıklarından birinin diğerine oranla kaç kat daha fazla veya kaç kat daha az olarak ortaya çıkabileceğini gösterir. Olasılıklar elde edilen β katsayıları pozitif ise olumlu yönde, negatif ise sağkalıma olumsuz yönde etki etmektedir şeklinde yorumlanacaktır. Bu sonuçlara göre karın ağrısı ve abdominal kitle varlığının prognostik faktör olarak sağkalıma olumlu yönde 7,3 ve 10 kat pozitif etki ettiği ancak, nüks varlığının negatif β değeri ile nüks izlenen hastalarda sağkalımı 29,41 katı oranında azalttığı saptanmıştır.

Elde edilen modelin geçerliliği, Hosmer-Lemeshow testi ile sınanmıştır. Hosmer-Lemeshow testi sonucunda Ki-kare değeri, 4,337 olarak hesaplanmıştır. $P=0,502 > \alpha=0,05$ değeri ile modelin uygunluğu kabul edilmiştir.

Sağkalımı belirlemede kullanılacak prognostik belirteçlerin belirlenmesine yönelik kurulan lojistik regresyon modelimizin sınıflandırma başarısı tabloda izlendiği gibi, gözlemlerin doğru sınıflandırma / doğru atanma oranının % 88,6 olduğu görülmektedir. Başka bir ifadeyle model, toplam 71 hastanın %88,6'sının değerini doğru tahmin etmiştir. Bu sınıflamada ex olan 2 hasta yanlış sınıflandırılarak

yaşam var grubuna atanmış, ex olan 6 hasta da yanlış sınıflandırılarak diğer gruba atanmıştır. Diğer bir ifadeyle sağkalım izlenen hastaların %96,2'si, ex olan hastaların %64,7'si doğru tahmin edilmiştir (Tablo 4.28).

Tablo 0.28. Sağkalım sınıflandırma sonuçları.

Gözlem		Tahmin		
		Yaşam		Doğruluk Yüzdesi (%)
		Yok	Var	
Yaşam	Yok	11	6	64,7
	Var	2	51	96,2
Ayrıntılı Yüzde (%)				88,6

4.4.2.2. Nüks Varlığı Üzerine Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Nüks varlığı üzerine etkili prognostik faktörlerin etkili olup olmayacağının kestiriminde bulunmak için kullanılacak değişkenlerin belirlenmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinde; bağımsız değişkenler olarak ki-kare anlamlılık sınavında anlamlı bulunan bulantı-kusma, tümör lokalizasyonu, rezidüel tümör evrelemesi, başvuru anında metastaz, takipte metastaz, tümör çapı, tümörde nekroz, çevre doku invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, tümör risk evresi ve adjuvan tedavi değişkenleri çok değişkenli analize alınmıştır (Tablo 4.29).

Lojistik regresyon analizinde 'İleriye Doğru Adımsal Seçme Tekniği', faktörün anlamlılığında *p değeri*, riskin belirlenmesinde $\text{Exp}(\beta_p)$, ve modelin geçerliliğinin sorgulanmasında Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır.

Tablo 0.29. Nüks gelişmesine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	β	Std.Hata	Wald	SD	P	$\text{Exp}(\beta_p)$	%95 GA, $\text{Exp}(\beta_p)$	
							En düşük	En yüksek
Bulantı-kusma	-1,624	,795	4,178	1	,041	,197	,042	,935
Nekroz	2,136	,687	9,671	1	,002	8,465	2,203	32,530
Risk Evrelemesi	2,064	,784	6,928	1	,008	7,874	1,694	36,608

Tablo 4.29 incelendiğinde, tüm bağımsız parametrelerle oluşturulan modelde tanı anında bulantı-kusma yakınması olması, tümörde nekroz varlığı, yüksek risk evre skoru, nüks gelişimi üzerine etkili parametreler olarak belirlenirken, tümör lokalizasyonu, rezidüel tümör evrelemesi, başvuru anında metastaz, tümör çapı, çevre doku invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, tümör risk evrelemesi, parametreleri çok değişkenli analizde düşük *p değerleri* ile model dışı kalmış ve istatistiksel olarak etkisiz bulunmuştur (Tablo 4.30).

Tablo 0.30. Lojistik regresyon analizinde model dışı kalan parametreler.

Değişkenler	Skor	df	P
Lokalizasyon	6,904	3	,075
Mitoz sayısı	,533	2	,766
Tümör çapı	2,296	2	,317
Başvuruda metastaz varlığı	,731	1	,393
Takipte metastaz varlığı	3,675	1	,055
Adjuvan tedavi	1,387	1	,239
Cerrahi sınır pozitifliği	1,118	1	,290
İnvazyon derinliği	1,348	3	,718
Risk Evresi	3,355	2	,187

Tablo 4.29'daki $\text{Exp}(\beta_p)$ değerleri incelendiğinde regresyon analizi ile oluşturulan modelde, tümör merkezinde nekroz varlığında nüks riski, 1,28 kat artmakta, *p değeri* daha anlamlı izlenen yüksek risk evre varlığında ise nüks riski 1,6 kat artmaktadır. Elde edilen modelin geçerliliği, Hosmer-Lemeshow testi ile sınanmıştır. Hosmer-Lemeshow testi sonucunda Ki-kare değeri 0,572 olarak hesaplanmıştır. $P=0,966 > \alpha=0,05$ değeri ile modelin verilere uygunluğu kabul edilmiştir.

Nüks varlığına etki eden faktörlerin belirlenmesine yönelik kurulan lojistik regresyon modelimizin sınıflandırma başarısı tabloda görüldüğü gibi %82,9 olarak izlenmektedir (Tablo 4.31).

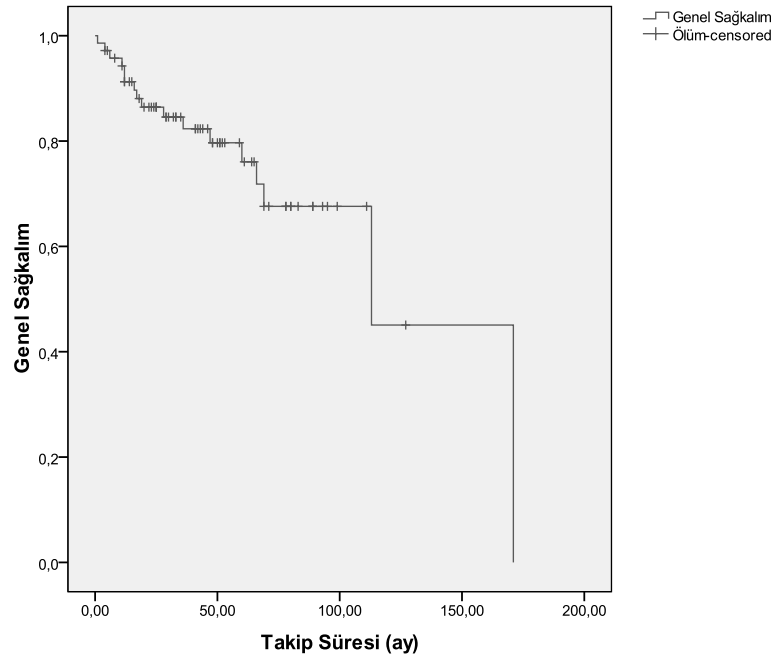
Tablo 0.31. Nüks sınıflandırma sonuçları.

Gözlem		Tahmin		
		Nüks		Doğruluk Yüzdesi (%)
		Yok	Var	
Nüks	Yok	50	2	96,2
	Var	10	8	44,4
Ayrıntılı yüzde (%)				82,9

4.5. SAĞKALIM ANALİZLERİ

4.5.1.Genel Sağkalım Analizi

Çalışmaya 71 olgu dahil edilmiş olup, bunlar arasında 17 hasta takip süresi içerisinde hayatını kaybetmiştir. Ortalama takip süresi $47,12 \pm 33,52$ ay olup, en son ölüm zamanı 171. aydır. Bir yıllık genel sağkalım oranı %91,4; 3 yıllık genel sağkalım oranı %82,6; 5 yıllık genel sağkalım oranı %76,5'dir ve standart hatası 28,79 aydır.

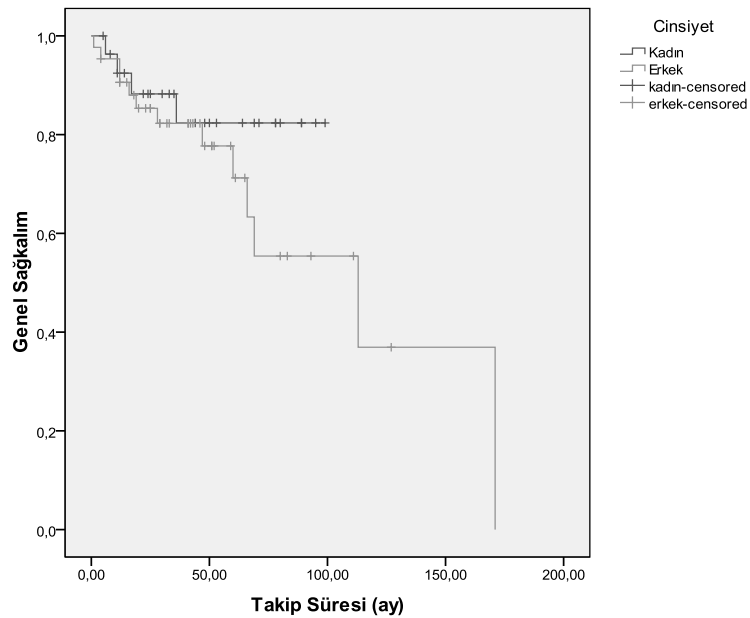


Şekil 28. Genel sağkalım eğrisi

4.5.2. Genel Sağkalıma Etki eden Faktörlerin Tek Değişkenli Analizi

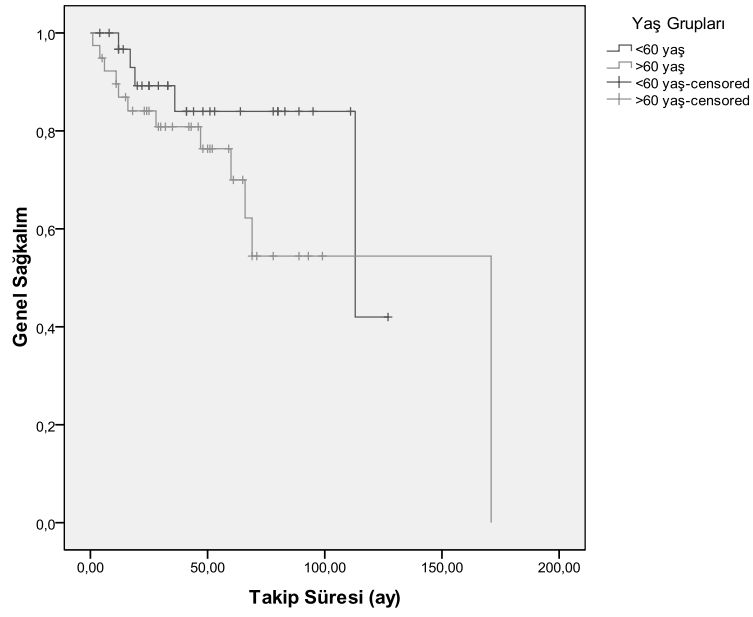
4.5.2.1. Demografik Özelliklere Göre Genel Sağkalım Analizi

Cinsiyete göre genel sağkalım analiz edildiğinde, 28 kadın hasta içerisinde dördünün (%14,3) yaşamını yitirdiği, 43 erkek hasta içerisinde 13'ünün (%30,2) yaşamını yitirdiği görülmüştür. Erkek hastalar içerisinde daha uzun takip süresi ve daha fazla ölüm görülmesine rağmen tahmin edilen genel sağkalımlar arasında fazla fark bulunmadığı için cinsiyet ile genel sağkalım arasında Log rank testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,252$).



Şekil 29. Cinsiyete göre GSK eğrisi.

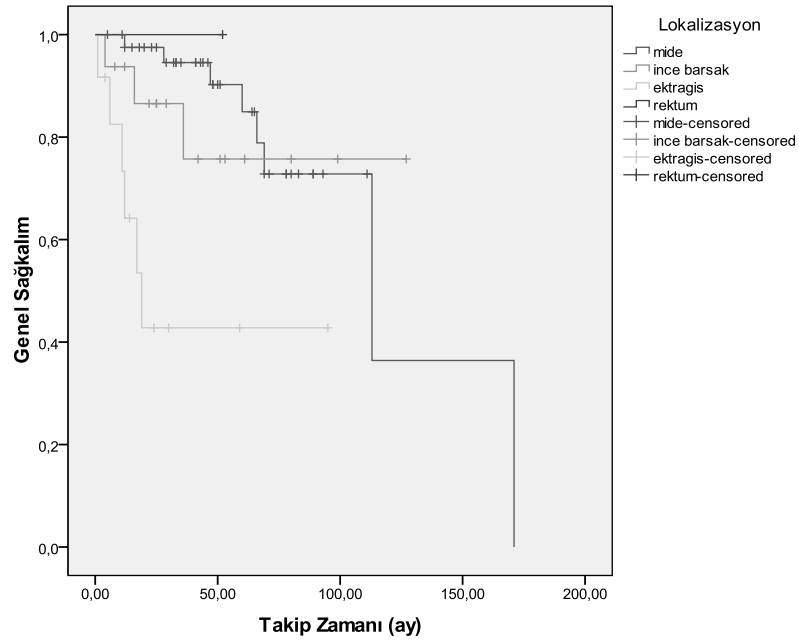
Yaş gruplarına göre genel sağkalıma etki analiz edildiğinde, 60 yaş altında 32 hasta olup beşi (%15,6) yaşamını yitirmiştir. 60 yaş üstünde 39 hasta olup 12'si (%30,8) yaşamını yitirmiştir. Genel sağkalım ile yaş grupları arasındaki ilişki Log rank testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,187$).



Şekil 30. Yaş gruplarına göre GSK eğrisi

4.5.2.2. Tümör Lokalizasyonuna ve Cerrahi Başarısına Göre Genel Sağkalım Analizi

Tümör lokalizasyonuna göre mide yerleşimli 42 hasta içerisinde sekizi, ince barsak yerleşimli 16 hasta içerisinde üçü, EkstraGİS yerleşimli 12 hasta içerisinde altısı yaşamını yitirmiş olup, rektum yerleşimli bir hasta halen hayattadır. EkstraGİS yerleşimli tümörlerin mide ve ince barsak yerleşimli tümörlere nazaran sayıca daha az görülmesine rağmen daha kısa genel sağkalım sergilediği ve Log rank testine göre genel sağkalım ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendiği görülmüştür ($p=0,002$).



Şekil 31. Lokalizasyona göre GSK eğrisi

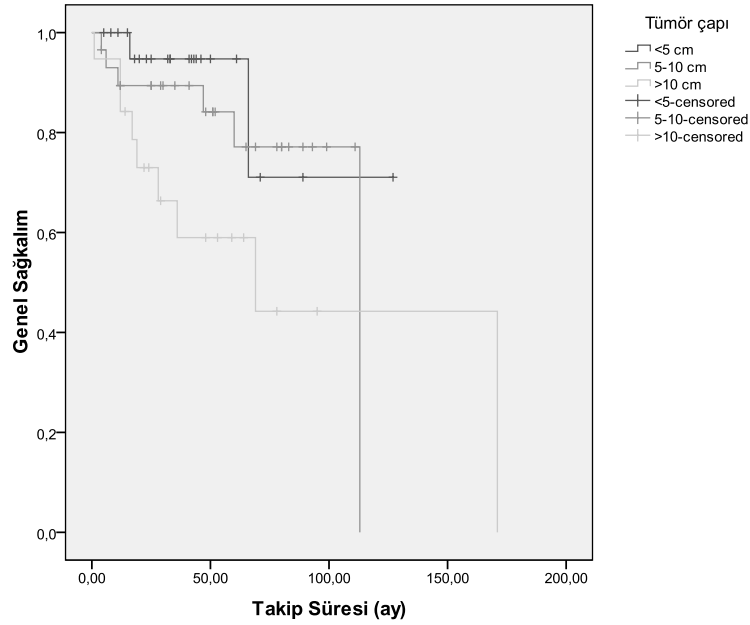
R0 rezeksiyon yapılan 51 hastanın 10'u (%19,6), R1 rezeksiyon yapılan dokuz hastanın ikisi (%22,2), R2 rezeksiyon yapılan 11 hastanın beşi (%45,5) yaşamını yitirmiştir. Rezidüel tümör evreleme sistemine göre yapılan rezeksiyon tiplerinin genel sağkalıma olan etkisi incelendiğinde, R1 ve R2 rezeksiyon yapılan hasta gruplarında yüksek ölüm ile seyreden hastalık ile genel sağkalım arasında Log rank testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (**p=0,001**). R0 rezeksiyon yapılan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %94, 3 yıllık sağkalım oranı %84,2, 5 yıllık sağkalım oranı %79,2 olarak izlenmiştir.

Operasyon esnasında 11 hastada (%15,94) tümör rüptürü izlenirken bu hastaların ikisi yaşamını yitirmiştir. Cerrahi esnasında tümör rüptürü gelişmesi ile sağkalım ilişkisi araştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,857).

Prognostik bir değer olarak bildirilen tümör kapalı perforasyonu, çalışmamızda sekiz hastada izlenmiş olup bu hastalardan ikisi yaşamını yitirmiştir. Log rank testi ile kapalı perforasyon varlığının genel sağkalıma etkisi araştırıldığında istatistiksel olarak ilişki izlenmemiştir (p=0,869).

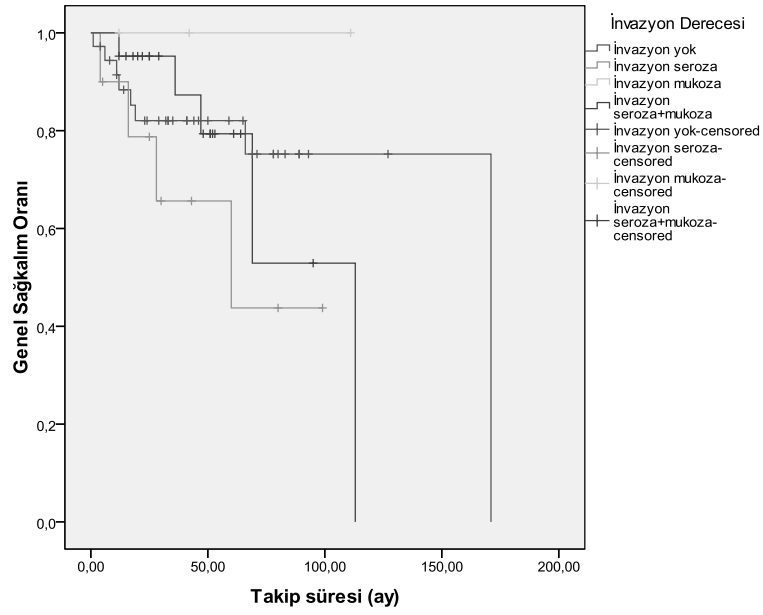
4.5.2.3. Tümör Morfolojik ve Histolojik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi

Tümör çapına göre <5 cm olan 23 hastanın ikisi (%8,7), 5-10 cm arasındaki 29 hastanın altısı (%20,7), >10 cm olan 19 hastanın dokuzunun (%47,4) yaşamını yitirdiği gözlenmiştir. Tümör çapına göre tahmin edilen genel sağkalım oranları birbirine yakın değerler izlenmekle beraber log rank testi uygulandığında tümör çapının genel sağkalımla arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı gözlenmiştir ($p=0,07$).



Şekil 32. Tümör çapına göre GSK eğrisi

Tümörün invazyon derecesine göre, invazyon olmayan 36 hasta içerisinde sekizi, seroza invazyonu olan 10 hasta içerisinde dördü, seroza+mukozada invazyonu olan 21 hasta içerisinde beşi yaşamını yitirmiştir. Mukoza invazyonu görülen üç hastada ise ölüm gözlenmemiştir. Tümörün invazyon derecesinin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı izlenmiştir ($p=0,341$).



Şekil 33. İnvazyon derecesine göre GSK eğrisi.

Tümör merkezinde nekroz, kanama ve mukozada ülserasyonun genel sağ kalım üzerine etkileri log rank testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak sadece tümörde nekroz varlığı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p değerleri sırasıyla, **0,069**, 0,661, 0,388).

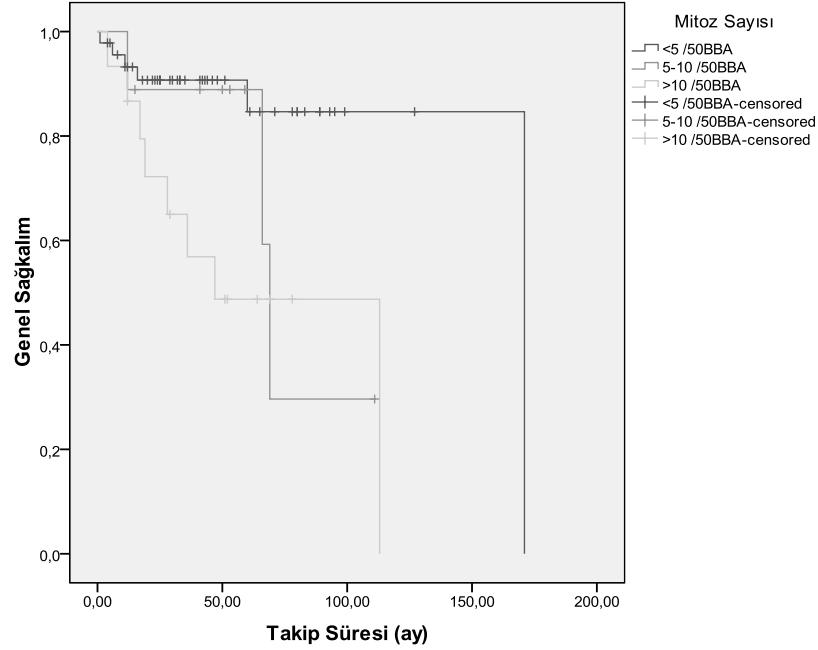
İğsi hücreli 42 hastanın dokuzu (%21,4), epiteloid hücreli altı hastanın biri (%16), mikst hücreli 16 hastanın üçü (%18,7) yaşamını yitirmiştir. Çalışmamızda iğsi hücreli tip ağır basmakla beraber istatistiksel olarak log rank testi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,340).

Hücresellik belirgin olarak izlenen 39 hastanın 12'si (%30,8) yaşamını yitirmekle beraber, genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır (p=0,145).

Hastaların büyük çoğunluğunda (n=33) hafif derecede nükleer atipi izlenmiş ve bu grupta altı hasta (%18,2) yaşamını yitirmiştir. Nükleer atipinin genel sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamaktadır (p=0,476).

Mitoz sayısına göre <5 /50 BBA grubundaki 46 hasta içerisinde altısı (%13), mitoz sayısı 5-10/50BBA grubundaki dokuz hasta içerisinde üçü (%33,3), mitoz sayısı >10 /50BBA grubundaki 15 hastadan sekizi (%53,3) yaşamını yitirmiştir. Mitoz

sayısı arttıkça genel sağkalım düşmektedir. Log rank testi ile yapılan analizde genel sağkalım ile mitoz sayısı arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,011$).



Şekil 34. Mitoz sayısına göre GSK eğrisi.

İmmünohistokimyasal parametreler CD117, CD34, aktin, desmin, S-100, Ki-67, NSE boyanma özellikleri ile genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde, desmin ile boyanma özelliği gösteren 14 hastadan dördü ve desmin ile boyanmayan 47 hastadan 10'unun yaşamını yitirdiği izlenmiştir. Desmin pozitifliği izlenen hastaların tahmin edilen sağkalım değerlerinin yüksek olması nedeniyle, genel sağkalım üzerinde Log rank testi ile istatistiksel olarak olumlu yönde ilişkili olduğu izlenmiştir ($p=0,053$). Diğer parametreler ile sağkalım arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p değerleri, 0,210, 0,917, 0,215, 0,999, 0,653, 0,748).

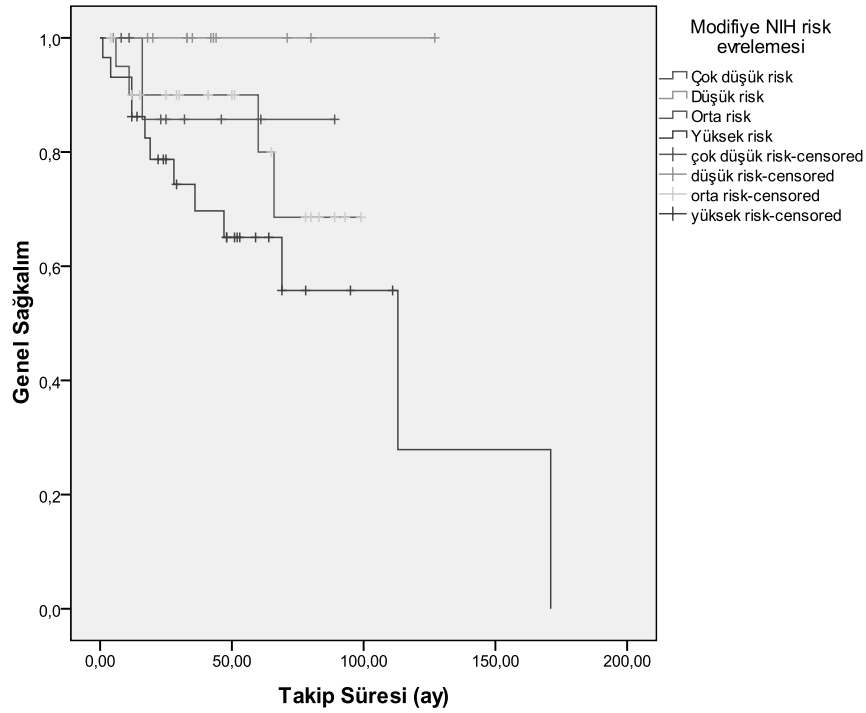
4.5.2.4. Evrelere Göre Genel Sağkalım Analizi

Ortalama takip süresi $34,56 \pm 26,53$ ay olan çok düşük risk grubundaki sekiz hasta içerisinde sadece bir hasta yaşamını yitirmiştir ve 16.ay ölüm zamanı olup bu değere karşılık gelen genel sağkalım oranı %85,7'dir.

Ortalama takip süresi $45,92 \pm 32,99$ ay olan düşük risk grubundaki 12 hasta içerisinde hiçbir hasta yaşamını yitirmemiş olup, bu grup için sağkalım oranı %100'dür.

Ortalama takip süresi $48,95 \pm 30,80$ ay olan orta risk grubundaki 17 hasta içerisinde dört hasta yaşamını yitirmiştir ve en son ölüm zamanı 66.ay olup bu değere karşılık gelen genel sağkalım oranı %68,6'dır.

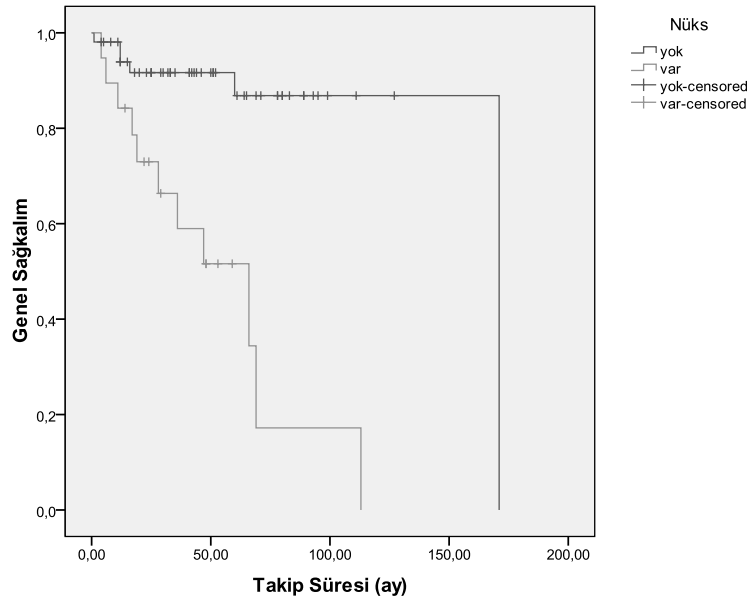
Ortalama takip süresi $47,69 \pm 38,46$ ay olan yüksek risk grubunda 29 hasta içerisinde 12 hasta yaşamını yitirmiştir ve 3 yıllık genel sağkalım oranı %69,7, 5 yıllık genel sağkalım oranı %65,0'tir. En son ölüm zamanı 171.ay olup bu değere karşılık gelen genel sağkalım oranı hesaplanamamıştır. Evrelere göre genel sağkalım log rank testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında genel sağkalıma etki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,125$).



Şekil 35. Risk evrelemesine göre GSK eğrisi.

4.5.2.5. Nüks Varlığına Göre Genel Sağkalım Analizi

Takip süresi içerisinde nüks izlenmeyen 52 hasta içerisinde altısı (%11,5) yaşamını yitirmiş olup ortalama takip süresi $49,23 \pm 35,51$ ay izlendi. Nüks izlenen 19 hasta içerisinde 11'i (%47,9) yaşamını yitirmiş olup, ortalama takip süresi $37,53 \pm 27,12$ aydır. Log rank testi ile nüks varlığının genel sağkalım üzerine etkisi analiz edildiğinde, nüks izlenen hastaların tahmin edilen genel sağkalımının daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlenmiştir ($p < 0,000$).



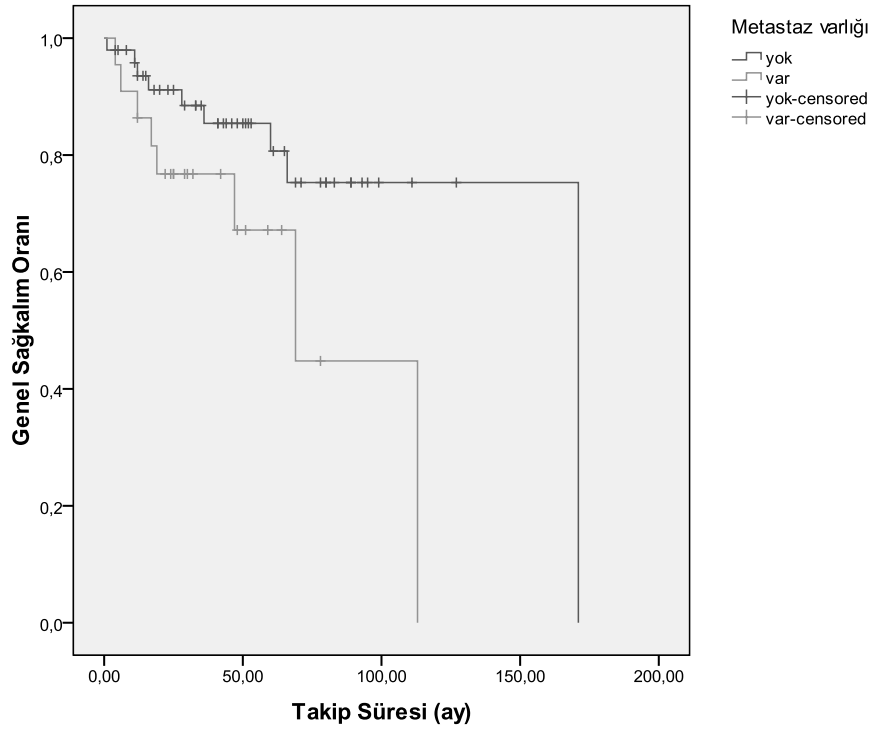
Şekil 36. Nüks varlığına göre GSK eğrisi.

4.5.2.6. Hastalık Progresyonu ve Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım Analizi

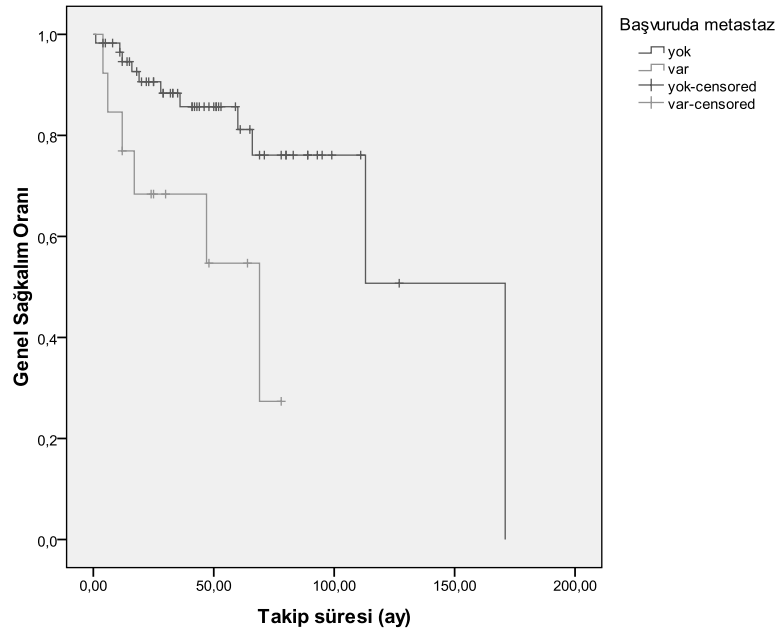
Hastalara tanı konduğu anda 13'ünde (%18,3) metastaz mevcuttu. Takiplerde 22 hastada (%31) metastaz gelişirken, sekiz hasta yaşamını yitirmiştir. Yaşamını yitiren metastatik hastalarda ortalama takip süresi $35,88 \pm 38,34$ ay olarak izlenmekle beraber minimum 4 ay, maksimum 113 ay takip edilmiştir. Takiplerde

metastaz gelişen 22 hastanın 13'ü (%59,1) başvuru anında metastatik olan hastalar olup dokuzu (%40,9) yeni vakalardır. Başvuru anında metastatik olan 13 hasta içerisinde altı hasta (%46) yaşamını yitirirken, takiplerde metastaz gelişen dokuz hasta içerisinde sadece ikisi (%22) ölmüştür.

Başvuru anında ve takiplerde metastatik seyreden hastaların tahmini genel sağkalım değerleri daha düşük izlenmekte, log rank testi ile sağkalım arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir (sırasıyla p değeri, **0,008**, **0,045**).



Şekil 37. Takiplerde metastaz varlığına göre GSK eğrisi.



Şekil 38. Başvuruda metastaz varlığına göre GSK eğrisi.

Hastaların ilk değerlendirmede çekilen tomografilerinde 18 hastada metastaz bulgusu izlenirken, bu hastalardan sekizi yaşamını yitirmiştir. İlk tomografide metastaz izlenmeyen 42 hasta arasından altısı yaşamını yitirmiştir. Kontrol tomografi tetkikleri değerlendirildiğinde hastalıkta progresyon veya metastaz izlenmeyen hastalar arasında hiç ölüm gerçekleşmezken, progresyon veya metastaz izlenen 17 hasta içerisinde sekizi yaşamını yitirmiştir. Hastaların kontrol süreleri boyunca çekilen son tomografi tetkiklerinde metastaz veya progresyon izlenmeyen 22 hastada ölüm gerçekleşmezken, metastaz veya progresyon izlenen 16 hastanın altısı yaşamını yitirmiştir. İlk, takip ve son tomografilerinde progresyon varlığının genel sağkalım üzerine etkisi log rank testi ile değerlendirildiğinde *p* değerleri sırasıyla, **0,043**, **0,001**, **0,003** olarak izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastalar TKİ kullanımına ve risk sınıflamasına göre gruplara ayrıldığında, çok düşük ve düşük risk grubunda yer alan 20 hastaya TKİ tedavisi planlanmamıştır. Orta ve yüksek riskli grupta yer alan 18 hastaya TKİ planlanırken, 33 hastaya adjuvan tedavi planlanmamıştır. TKİ alan ve almayan gruplar arasındaki genel sağkalım oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,253$).

Tablo 0.32. Genel sağ kalıma etki eden faktörler.

Değişkenler	N	Kaba ^a	1 yıllık ^a	3 yıllık ^a	5 yıllık ^a	Yaşam beklentisi ^b	Log- rank	P
Yaş								
<60	32		96,7	84	84	104 (88-120)	1,74	,187
>60	39		86,9	80,8	70	111 (81-141)		
Lokalizasyon								
Mide	42		97,5	94,5	84,9	117 (81-154)	15,13	,002
İnce barsak	16		93,8	75,7	75,7	101 (75-127)		
EkstraGIS	12		64,2	42,8	42,8	51 (27-76)		
Rektum	1		100	100	100	-		
Rezeksiyon								
R0	51		94	84,2	79,2	135 (113-157)	4,80	,091
R1	9		87,5	87,5	87,5	68 (52-83)		
R2	11		81,8	70,1	52,6	70 (35-106)		
Tümör Çapı								
<5 cm	23		100	94,7	94,7	106 (80-133)	5,24	,074
5-10 cm	29		89,4	89,4	77,1	94 (78-110)		
>10 cm	19		84,2	59	59	93 (51-135)		
Mitoz Sayıları								
<5/50BBA	46		93,2	90,7	84,7	149 (128-169)	8,97	,011
5-10/50BBA	9		88,9	88,9	88,9	74 (49-99)		
>10/50BBA	15		86,7	56,9	48,8	67 (41-93)		
Risk Grupları								
Çok düşük risk	9		100	85,7	85,7	115 (87-142)	5,74	,125
Düşük risk	12		100	100	100			
Orta risk	21		90	90	80			
Yüksek risk	29		86,2	69,7	65			
Nüks								
Var	19		84,2	59	51,6	53 (33-74)	17,75	,000
Yok	52		91,7	91,7	86,8	152 (134-169)		
Başvuru met.								
Var	13		76,9	68,4	54,7	49 (33-66)	6,94	,008
Yok	58		94,6	85,7	81,2	124 (94-154)		
Takip met.								
Var	22		86,4	76,8	67,2	73 (48-98)	4,00	,045
Yok	49		93,6	85,4	80,7	137 (115-159)		
Nekroz								
Var	21		85,2	73,4	66,7	76 (53-99)	3,31	,069
Yok	49		93,7	85,7	80,3	136 (113-59)		
Desmin								
Var	14		85,1	67	Yok	115 (80-150)	3,73	,053
Yok	47		95,6	90,3	82,4	44 (31-56)		
BT'de progr.								
İlk	18		83,3	71,4	61,2	63 (36-91)	4,12	,043
Takip	17		88,2	64	53,3	-	14,72	,000
Son	16		100	75	64,3	-	8,57	,003
Adjuvan Tdv.								
Var	18		88,9	80,8	71,8	84 (59-109)	0,78	,375
Yok	53		92,2	82,7	77,9	132 (110-155)		

^aSağkalım Oranı (%), ^bOrtalama (%95 Güven Aralığı)

4.5.3. Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Genel sağkalıma etkili faktörleri belirlemek için kullanılacak değerler log rank testi ile değerlendirilen parametreler arasında $p < 0,20$ koşulunu sağlayan, yaş grubu, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, mitoz sayısı, tümör risk evresi, rezidüel tümör evresi, takipte metastatik izlem, başvuruda metastaz olması ve tümörde nekroz varlığı olarak belirlenmiştir. Buna göre Cox regresyon modellerinde çoklu analiz modelleri oluşturulmuştur (Tablo 4.33).

Tablo 0.33. Cox regresyon analizinde GSK'a etki eden faktörler.

Değişkenler	β	Std.Hata	Wald	SD	P	Exp(β_p)	%95 GA, Exp(β_p)	
							En düşük	En yüksek
Lokalizasyon, İncebarsak	1,572	,814	3,728	1	,054	4,815	,977	23,743
Lokalizasyon, EkstraGİS	3,112	,793	15,411	1	,000	22,462	4,750	106,213
Mitoz >10 /50BBA	2,593	,686	14,267	1	,000	13,368	3,481	51,330
Yaş Grubu >60 yaş	2,048	,722	8,057	1	,005	7,755	1,885	31,900

Cox Regresyon ile oluşturulan modelde $p=0,009$ değeriyle, mitoz sayısının >10 /50BBA izlenen grup GSK üzerine etkili bağımsız prognostik bir değer olarak karşımıza çıkmaktadır. Mitoz sayısının artması, GSK üzerinde 13 kata yakın değerde ölüm riskini arttırmaktadır. İnce barsak yerleşimli tümörlerde sağkalım 5 kata yakın değerde düşerken, ekstraGİS yerleşimli tümörlerde bu oran 22 kat kadar düşmektedir. Yaşın 60'ın üzerinde olması sağkalımı 8 kat kadar azaltmaktadır.

Nüks varlığının genel sağkalım üzerine olan etkisini değerlendirmek amacı ile, regresyon analizinde oluşturulan modele dahil edildiğinde, ekstraGİS yerleşimli tümörlerle birlikte en etkili parametre olarak izlenmektedir (Tablo 4.34).

Tablo 0.34. Cox regresyon analizinde GSK'a etki eden faktörler.

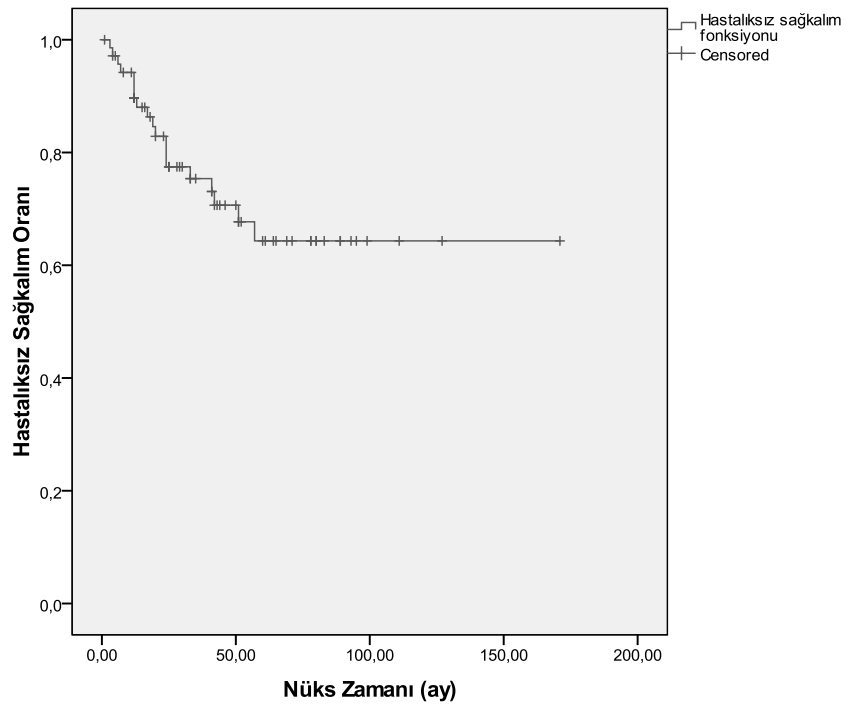
Değişkenler	β	Std.Hata	Wald	SD	P	Exp(β_p)	%95 GA, Exp(β_p)	
							En düşük	En Yüksek
Lokalizasyon, EkstraGİS	1,300	,586	4,921	1	,027	3,669	1,163	11,568
Nüks varlığı	1,815	,575	9,972	1	,002	6,138	1,990	18,929

Nüks varlığı tabloda izlenen modelde ölüm riskini 6 kat artırarak (OR=6,138, %95 GA'da (1,99-18,92), **p=0,002**) GSK üzerine olumsuz etki etmektedir.

4.5.4. Hastalıksız Sağkalım Analizi

Stromal tümör tanısı ile opere olmuş 71 hasta içerisinde 19 hastada (%26,8)nüks izlenmiş olup, ortalama nüks zamanı $22,16 \pm 15,89$ (3-57) ay olarak izlenmiştir. En son nüks izlenen hasta 57.ayda izlenmiş olup 69.ayda yaşamını yitirmiştir.

Hastaların hastalıksız sağkalım oranları 1.yıl için %89,6, 3.yıl için %75,4, 5.yıl için %64,3 olarak izlenmiştir.

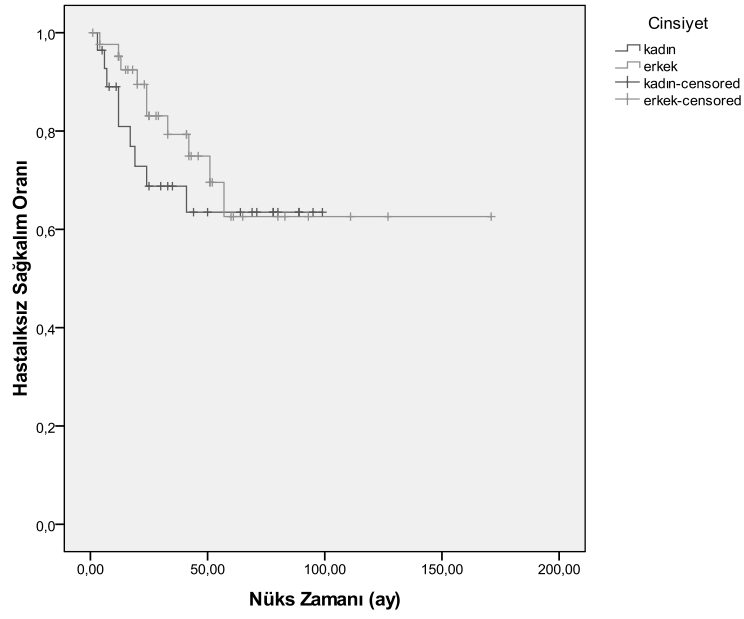


Şekil 39. Hastalıksız sağkalım eğrisi.

4.5.5. Hastalıksız Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Tek Değişkenli Analizi

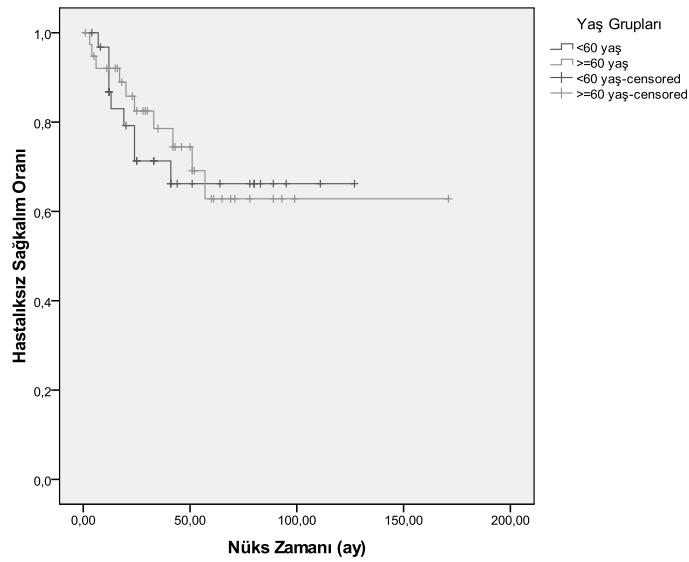
4.5.5.1. Demografik Özelliklere Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi

Cinsiyete göre nüks dağılımı, kadınlarda dokuz hasta (%32,1), erkeklerde 10 hasta (%23,3) olmak üzere birbirine yakın dağılımda izlenmiştir. Kadınlarda nüks izlenen hastalar içerisinde dördü yaşamını yitirirken, erkeklerde yedisi yaşamını yitirmiştir. Cinsiyet ile HSK arasında anlamlı bir birliktelik bulunamamıştır ($p=0,454$).



Şekil 40. Cinsiyete göre HSK eğrisi

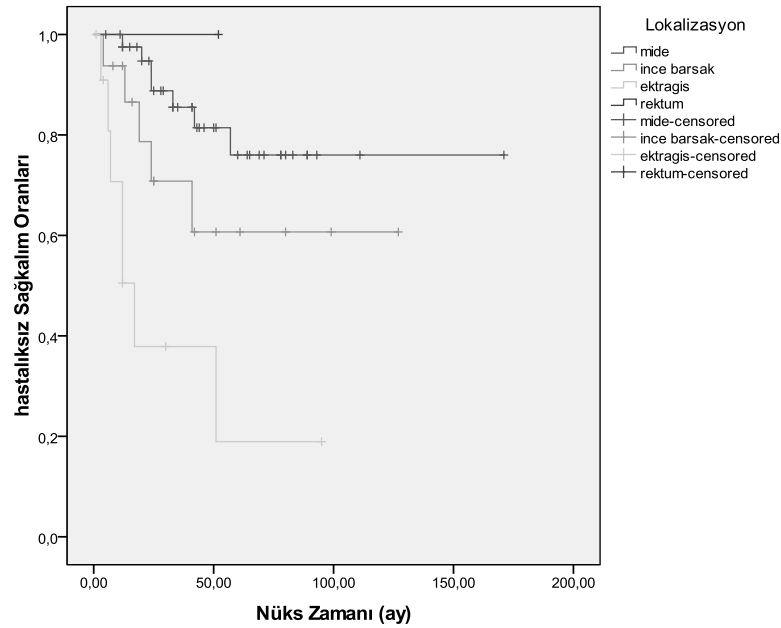
Altmış yaş altı grupta dokuz hastada (%28,2) nüks görülürken, >60 yaş grubunda 10 hastada (%25,6) nüks izlenmiştir. Yaş grupları arasında HSK analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,771$).



Şekil 41. Yaş gruplarına göre HSK eğrisi.

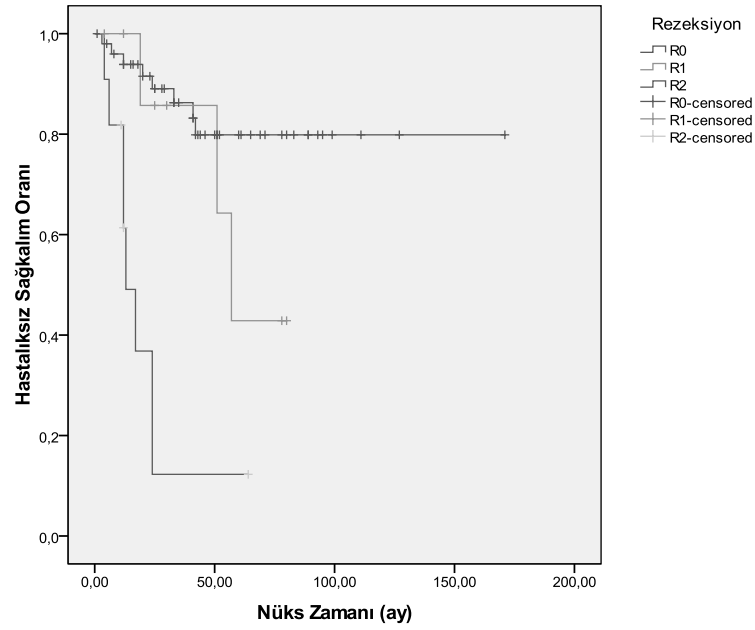
4.5.5.2. Tümör Lokalizasyonuna ve Cerrahi Başarısına Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi

Mide yerleşimli yedi hastada (%16,7), ince barsak yerleşimli beş hastada (%31,2), ekstraGİS yerleşimli yedi hastada (%58,3) nüks izlenirken, bu gruplarda yaşamını yitiren hasta sayıları sırasıyla beş (%7,04), iki (%2,81), dört (%5,63) olarak izlenmiştir. Rektum yerleşimli tümörü olan hastada takip süresi boyunca nüks gelişmemiştir. Mide yerleşimli hastalarda daha fazla nüks izlenmesi ve nükse bağlı daha fazla ölüm gözlenmesine rağmen ekstraGİS yerleşimli nükslerin daha az HSK oranları izlenmiştir. HSK ile lokalizasyon arasında log rank testi ile yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,000$).



Şekil 42. Lokalizasyona göre HSK eğrisi.

R0 rezeksiyon yapılan hastalar arasında nüks gelişen sekiz hasta (%15,7) içinde beşi, R1 rezeksiyon grubunda nüks izlenen üç hasta (%33,3) içinde bir hasta ve R2 rezeksiyon grubunda nüks izlenen sekiz hasta (%76,7) içerisinde beşi yaşamını yitirmiştir. İstatistiksel olarak rezidüel tümör sınıflamasındaki gruplar arasında HSK açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p=,000$).

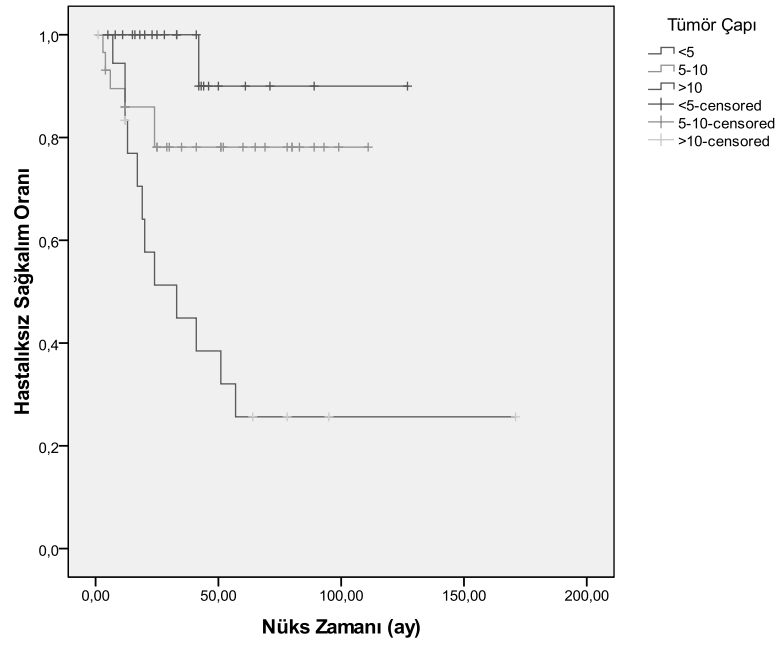


Şekil 43. Rezidüel tümör evresine göre HSK eğrisi.

Operasyon esnasında gelişen tümör rüptürü ve kapalı perforasyon varlığının HSK üzerine etkisi sorgulandığında, anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla, 0,380, 0,208).

4.5.5.3. Tümör Morfolojik Ve Histolojik Özelliklerine Göre Hastaliksız Sağkalım Analizi

Tümör çapı>10 cm olan grupta 12 hastada (%63,2) nüks izlenirken beşi yaşamını yitirmiştir. Tümör çapı <5 cm olan bir hastada, tümör çapı 5-10 cm olan altı hastada nüks görülmüş ve bu hastaların beşi yaşamını yitirmiştir. Tümör çapı >10cm izlenen grupta diğer gruplara göre daha düşük HSK izlenmiştir. İstatistiksel olarak tümör çapına göre gruplar ile HSK arasında anlamlı fark izlenmiştir (**p<0,000**).



Şekil 44. Tümör çapına göre HSK eğrisi.

Tümörün invazyon derinliği ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmemiştir ($p=0,488$).

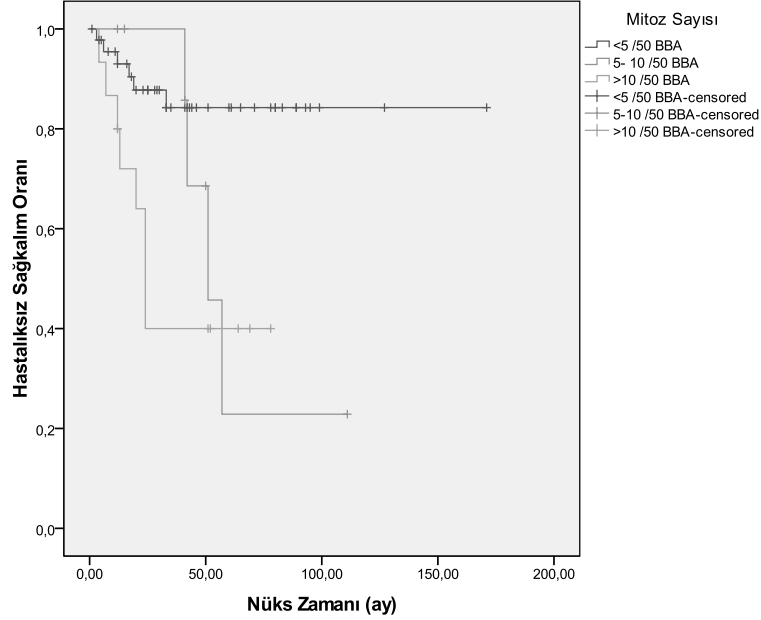
Ancak tümör cerrahi sınır pozitifliği ve çevre doku invazyonu ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Bu iki parametrenin varlığında tahmini HSK değerleri belirgin derecede düşmektedir (p değerleri sırasıyla, **0,002**, **0,032**).

Tümör merkezinde nekroz, kanama ve mukozada ülserasyonun HSK üzerine etkileri ayrı olarak log rank testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak sadece tümörde nekroz varlığı ile HSK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p değerleri sırasıyla, **0,001**, 0,191, 0,596).

Tümör histolojisi ve sellüleritenin HSK üzerine etkisi bulunmamaktadır (p değerleri sırasıyla, 0,247, 0,225), ancak hücrel atipi hafif izlenen gruba göre hücrel atipinin orta ve ağır olduğu gruplarda HSK daha düşük izlenmektedir (**$p=0,033$**).

Mitoz sayısına göre hastaliksız sağkalım değerlendirildiğinde mitoz sayısı 5-10 /50BBA ve >10 /50BBA gruplarında tahmin edilen sağkalım değerleri <5 /50BBA

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlenmiştir. Mitoz sayısının fazla olması ile nüks riski artmaktadır ($p=0,006$).



Şekil 45. Mitoz sayısına göre HSK eğrisi.

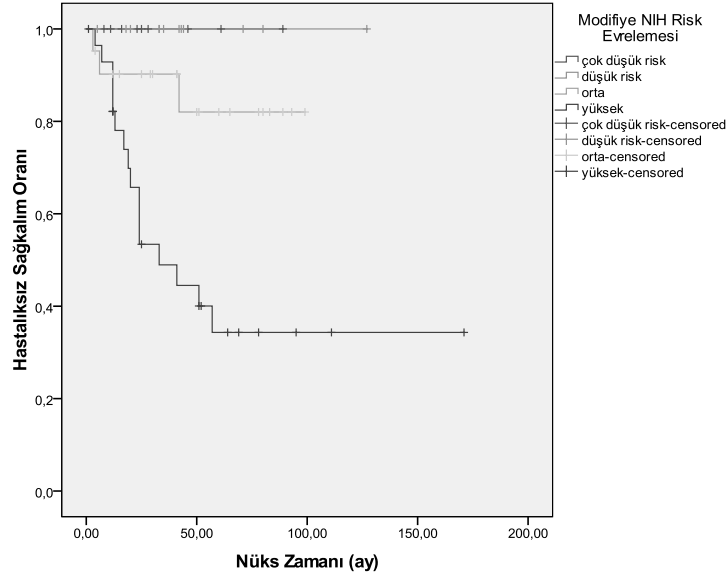
İmmünohistokimyasal parametreler CD117, CD34, aktin, desmin, S-100, Ki-67, NSE boyanma özellikleri ile HSK oranları değerlendirildiğinde, desmin ile boyanma özelliği gösteren 47 hasta içerisinde sekiz hastada nüks geliştiği ancak bu hastaların boyanma olmayan 14 hastalık gruptaki nüks izlenen altı hastaya nazaran tahmin edilen HSK oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Desmin negatifliğinin yüksek HSK değerleri ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu gözlenirken ($p=0,003$), diğer parametreler ile anlamlı ilişki izlenmemiştir (p değerleri sırasıyla, 0,622, 0,801, 0,107, 0,845, 0,600, 0,288).

4.5.5.4. Evrelere Göre Hastaliksız Sağkalım Analizi

Modifiye NIH risk evrelemesine göre hastalar kategorize edildiğinde çok düşük risk ve düşük risk grubunda nüks izlenmediği görülmüştür. Orta risk grubundaki 21 hastanın üçünde, yüksek risk grubundaki 29 hastanın 16'sında nüks

olduğu ve orta risk grubundaki üç hasta ile yüksek risk grubundaki sekiz hastanın yaşamını yitirdiği izlenmiştir. Hastalık evresi ile HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiş olup, ($p<0,000$) evre yükseldikçe nüks artmakta ve nükse bağlı sağkalım azalmaktadır.

Çok düşük ve düşük risk grubundaki hastalar için HSK oranı 1, 3 ve 5 yıl için %100' dür. Orta risk grubundaki hastalar için 1.yıl ve 3.yıl HSK oranı %90,2, 5.yıl HSK oranı %82 izlenmiştir. Yüksek risk grubundaki hastalar için 1.yıl HSK oranı %82,1, 3.yıl HSK oranı %48,9, 5.yıl HSK oranı %34 izlenmiştir.

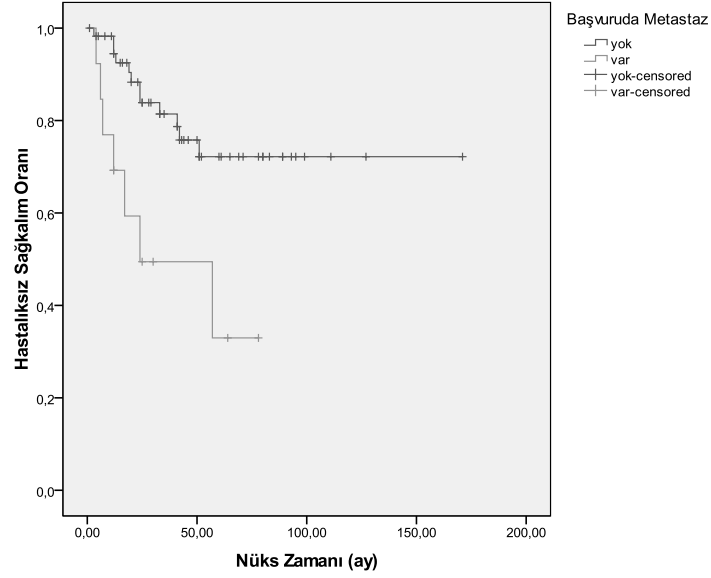


Şekil 46. Modifiye NIH evresine göre HSK eğrisi.

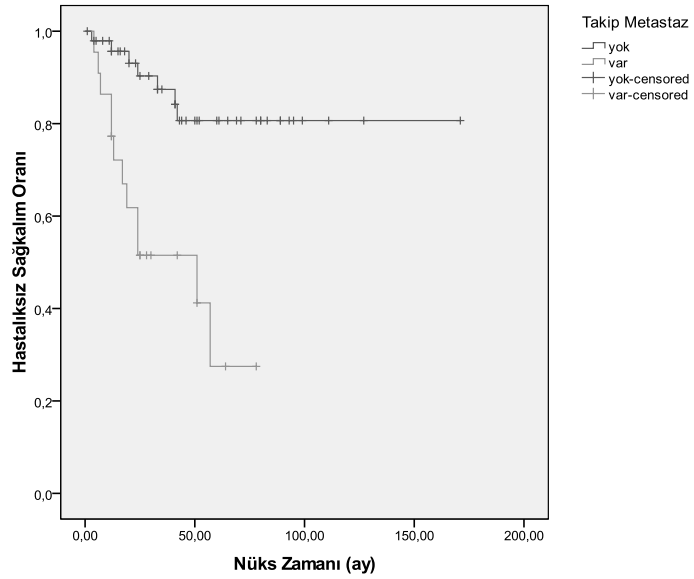
4.5.5.5. Hastalık Progresyonu ve Metastaz Varlığına Göre Hastaliksız Sağkalım Analizi

Başvuru anında metastatik izlenmeyen 58 hastanın 12'sinde, metastatik izlenen 13 hastanın yedisinde takiplerde nüks gelişirken, ilk grupta altı, ikinci grupta beş hasta yaşamını yitirmiştir. Takiplerde metastaz gelişen 22 hastanın 13'ü (%59,1) başvuru anında metastatik olan hastalar olup dokuzu (%40,9) yeni vakadır. Başvuru anında metastatik izlenen ($p=0,004$) ve takip süresi içerisinde metastaz gelişen ($p=0,000$) hastaların tahmini HSK süreleri bu kriterleri karşılamayanlara göre daha

düşük izlenmekle beraber, yapılan istatistiksel analizde aralarında kuvvetli ilişki izlenmektedir.



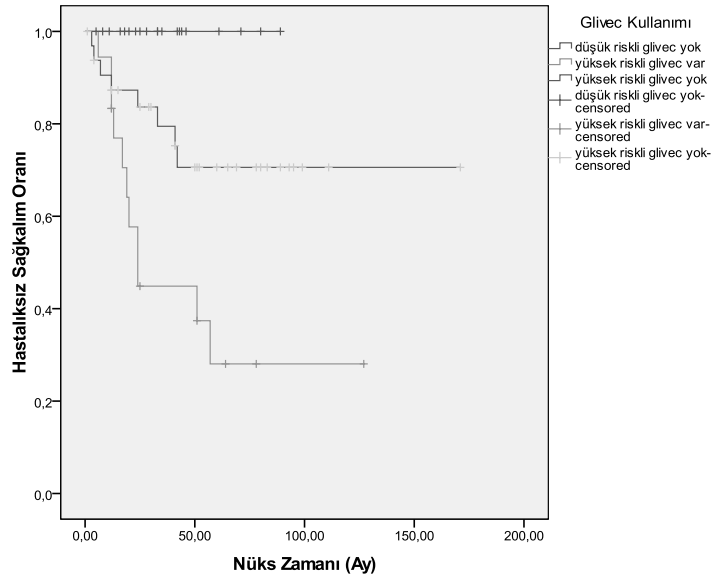
Şekil 47. Başvuru anında metastaz varlığına göre HSK eğrisi.



Şekil 48. Takipte metastaz varlığına göre HSK eğrisi.

Hastalar ilk başvuru anında çekilen tomografi, 3-6 aylık aralarla ve son kontrolde çekilen tomografilerdeki metastaz varlığı, hastalık progresyonu ve nüks açısından değerlendirildiklerinde, HSK ile aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p değerleri sırasıyla **0,002**, **<,000**, **<,000**). İlk, takip ve son tomografilerinde hastalık progresyonu veya metastaz gelişen hastaların diğer hastalara göre HSK değerleri düşük izlenmektedir.

İmatinib kullanımına ve risk sınıflamasına göre hastalar gruplandırıldığında, çok düşük ve düşük risk grubunda yer alan 20 hastaya TKİ tedavisi verilmemiş olup takip zamanı içerisinde hastalığa bağlı ölüm gözlenmemiştir. Orta ve yüksek risk grubundaki 18 hasta TKİ tedavisi almış olup, 11'i (%61,2) yaşamını yitirmiştir. Orta ve yüksek risk grubunda yer alan ancak TKİ tedavisi planlanmayan 33 hasta içerisinde sekizi (%24,2) yaşamını yitirmiştir. TKİ tedavisinin HSK üzerine olan etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (**p<0,001**).



Şekil 49. Adjuvan tedavi kullanımına göre HSK eğrisi.

Tablo 0.35. Hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler.

Değişkenler	N	Kaba ^a	1 yıllık ^a	3 yıllık ^a	5 yıllık ^a	Yaşam beklentisi ^b	Log- rank	P
Lokalizasyon	42		88,8	85,5	76	138 (116-160)		
Mide	16		93,8	70,8	60,7	88 (61-116)	20,57	,000
İncebarsak	12		70,7	37,9	15,6	33 (10-56)		
EkstraGIS	1		-	-	-			
Rezeksiyon	51		91,5	86,3	79,9	141 (123-160)		
R0	9		-	85,7	42,9	60 (43-76)	28,54	,000
R1	11		81,8	12,3	-	20 (9-32)		
R2								
Tümör Çapı	23		100	90	-	118 (102-134)		
<5 cm	29		85,9	78,2	-	89 (74-104)	17,75	,000
5-10 cm	19		83,3	44,9	25,6	63 (31-95)		
>10 cm								
Mitoz Sayıları	46		93	84,2	-	146 (128-164)		
<5/50BBA	9		-	-	22,9	63 (39-86)	10,27	,006
5-10/50BBA	15		80	40	-	41 (24-57)		
>10/50BBA								
Risk Grupları	9		-	-	-	119 (99-138)		
Çokdüşükrisk	12		-	-	-	-		
Düşük risk	21		90,2	90,2	82	-	18,680	,000
Orta risk	29		82,1	48,9	34	-		
Yüksek risk						-		
Nekroz	21		84,2	48,1	28,9	47 (30-64)		
Var	48		93,8	88,8	85	148 (131-165)	15,30	,000
Yok								
Sınır Pozitif	20		84,1	43,1	34,5	42 (27-57)		
Var	51		91,8	86,9	75,5	136 (115-156)	9,89	,002
Yok								
Çevre doku								
invazyonu	18		88,5	52,5	43,8	55 (36-74)		
Var	49		91,4	86,4	74,1	134 (112-155)	4,62	,032
Yok								
Desmin	14		85,7	61,4	-	35 (22-47)		
Var	47		97,8	87,4	76	137 (117-158)	8,63	,003
Yok								
Başvuru met.	13		69,2	49,5	33	41 (23-59)		
Var	58		94,5	81,4	72,2	131 (111-150)	8,45	,004
Yok								
Takip met.	22		77,3	51,5	27,5	41 (28-54)		
Var	49		95,5	87,4	80,7	143 (124-161)	14,19	,000
Yok								
BT'de prog.	18		72,2	52,5	19,7	37 (25-48)	9,20	,002
İlk	17		70,6	28,2	9,4	-	34,34	,000
Takip	16		75	34,1	12,8	-	24,24	,000
Son								
Adjuvan tdv	18		83,3	44,9	28	53 (29-79)		
Var	53		92,1	86,7	80	141 (123-160)	13,46	,000
Yok								
Düşük risk	3		66,7	-	-	86 (22-151)	2,33	,127
Adj. tdv var								
Adj. tdv yok	39		97,4	-	92	93 (85-100)		
Yüksek risk								
Adj. tdv var	15		86,7	39,4	19,7	36 (23-50)		
Adj. tdv yok	14		76,9	59,8	51,3	97 (55-140)		

^aSağkalım Oranı (%), ^bOrtalama (%95 Güven Aralığı)

4.5.6. Hastalıksız Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok değişkenli Analizi

Hastalıksız sağkalıma etkili faktörlerin etkili olup, olmayacağının tespit edilmesinde kullanılacak parametreler log rank testi ile değerlendirilen parametreler arasında $p < 0,20$ koşulunu sağlayan, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, mitoz sayısı, tümör risk evresi, rezidüel tümör evresi, peroperatif çevre doku invazyonu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, takipte metastaz gelişmesi, başvuru anında metastaz olması, tümörde nekroz izlenmesi, desmin negatifliği ve adjuvan tedavi kullanmak olarak belirlenmiş ve Cox regresyon modellerinde çoklu analiz modelleri oluşturulmuştur (Tablo 4.36).

Tablo 0.36. Cox regresyon analizine göre HSK'a etki eden faktörler.

Değişkenler	β	Std.Hata	Wald	SD	P	Exp(β_p)	%95 GA, Exp(β_p)	
							En düşük	En yüksek
Lokalizasyon, İnce barsak	2,285	,776	8,670	1	,003	9,824	2,147	44,958
Lokalizasyon, EkstraGİS	4,428	1,098	16,256	1	,000	83,738	9,731	720,590
Mitoz <5 /50BBA	-2,023	,804	6,331	1	,012	,132	,027	,640
R2	3,634	1,293	7,897	1	,005	37,859	3,003	477,377
Çevre doku invazyonu	-3,453	1,350	6,542	1	,011	,032	,002	,446
TKİ kullanımı	1,364	,655	4,332	1	,037	3,912	1,083	14,130

Tabloda nüks gelişme hızına ve buna bağlı ölüm oranlarına etki incelendiğinde ince barsak lokalizasyonlu tümörler ve ekstraGİS yerleşimli tümörlerde mide yerleşimli tümörlere nazaran, nüks riski oranı sırasıyla, 10 kat ve 84 kat fazla olarak izlenmiştir. Tümörün ince barsak ve ekstraGİS yerleşimli olması

HSK açısından olumsuz faktörler olarak belirlenmiştir. Mitoz sayısının $<5 / 50\text{BBA}$ izlenmesi nüks gelişme hızına olumlu yönde 8 kat etki etmekte, hastalıksız sağkalımı artırmaktadır. Yetersiz cerrahi rezeksiyon, özellikle R2 rezeksiyon nüks riskini artırarak hastalıksız sağkalıma 38 kat kadar olumsuz etki etmektedir. Eksplorasyonda tümörün çevre dokuya invaze görünümü anlamlı izlense de nüks gelişimine katkısı düşüktür. Adjuvan tedavi verilen yüksek risk grubundaki hastalarda, nüks gelişme riskinin tedavi almayan gruba göre dört kat kadar arttığı izlenmiştir.

5. TARTIŞMA

GİST'ler İnterstisyel Cajal hücrelerinden köken aldığı düşünölen mezenkimal tümörler olup, tüm Gİ malignitelerin %1-2'sini oluşturmakta ve benign karakterden malign karaktere kadar değışen klinik seyir göstermektedir (3).

Literatürdeki 10 farklı seride yer alan, cerrahi sonrası adjuvan tedavi almamış, toplamda 1625 vakanın dahil edildiğı Joensuu ve ark.'nın yayınladığı kesitsel vaka kontrol analizinde, 5 yıllık, 10 yıllık, 15 yıllık ve 20 yıllık hastalıksız sağkalım yüzdeleri sırasıyla, %70,5, %62,9, %59,9 ve %57,3 olarak izlenmiştir (24).

Çalışmamızda GİST tanısı ile 2005-2013 yılları arasında kliniğimizde opere olmuş hastaların verileri incelendiğinde, ortalama takip süresi 47,12±33,52 ay (Aralık:1-171) olarak izlenmiştir. Takip süresi boyunca 54 hasta (%76,1) sağken, 17 hasta (%23,9) yaşamını yitirmiştir. Nüks izlenen 19 hastanın (%26,8) ortalama nüks zamanı 22,16±15,89 ay (Aralık:3-57) olarak izlenmiştir. Bu değerler eşliğinde, hastaların genel sağkalım medyan değeri 113±28,79 ay (%95 GA'da 56-169 ay) olarak izlenmekte, 1 yıllık genel sağkalım oranı %91,4, 3 yıllık genel sağkalım oranı %82,6, 5 yıllık genel sağkalım oranı %76,5'dir. Hastalıksız sağkalım süresi ortalama değeri 119,37±9,89 ay (%95 GA'da 99-138 ay) olarak izlenmekte, 1 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %89,6, 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %75,4, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %64,3'tür.

Çalışmamızda yer alan genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım verileri literatür ile uyuşmaktadır.

GİST'ler Gİ traktın nadir görölen tümörleri olup, hastalık tanı alındığında median yaşı 60 yıl izlenmekte ve az bir farkla erkek cinsiyette daha sık görölmektedir (176-178). Çalışmamızda, literatüre uygun olarak erkek/kadın cinsiyet oranı 48/23 olmakla birlikte, hastaların tanı alındığındaki ortalama yaşı 60,27±14,65 yıl izlenmiştir. Cinsiyet, literatürde prognostik bir faktör olarak tanımlanmamıştır ve çalışmamızda sağkalım ve nüks gelişmesi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Hastaların tanı alındığında yaşı 60'ın üzerinde olması tek değışkenli analizde genel sağkalıma istatistiksel olarak net etki etmesede (**p=0,187**), çok değışkenli analizde yaklaşık 8 kat kadar olumsuz etki etmektedir (OR=7,755, %95

GA'da (1,88-31,90), **p=0,005**). 60 yaşın üzerindeki hastalarda hastalık prognozu kötü seyretmektedir.

Hastaların yaklaşık %70'i tanı aldıklarında asemptomatiktirler. Başvuru yakınmaları okült kanamaya bağlı güçsüzlük, yorgunluk, karın ağrısı ve abdominal kitledir. Çalışmamızda, hastaların sadece 15'i tek semptom tariflemekte ancak hastalığın komplike klinik gidişatına bağlı olarak pek çok semptom iç içe geçmektedir. Hastaların 50'sinde (%14) karın ağrısı, 29'unda (%8) batında kitle ve 33'ünde (%9) bulantı-kusma yakınmaları en sık izlenen belirtilerken, literatürde sık tanımlanan GİS kanamasına bağlı belirtiler sadece 12 hastada (%3) izlenmiştir. Başvuru şikâyetlerinden, karın ağrısı ve abdominal kitle ile sağkalım arasında, bulantı-kusma ile nüks gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir. GİST öntanısı düşünülen hastalarda bu semptomların varlığı hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi açısından göz önünde tutulmalıdır.

Literatürde anatomik lokalizasyonun GİST'lerin genel sağkalımı üzerine olan etkisi halen tartışmalıdır. GİST'ler, Gİ trakt içinde herhangi bir bölgede ortaya çıkabilmekle birlikte, sıklıkla %60-70'i midede, %20-30'u ince barsaklarda, %7'si kalın barsaklarda, %5'i rektumda, %5'i abdominal kavitede, %1 kadarı da özofagusta görülmektedir (4,11,127,176). Bazı çalışmalarda mide yerleşimli tümörlerin, daha distalde yerleşen tümörlere nazaran iyi klinik seyirli olduğu bildirilmekle beraber, aralarında anlamlı fark olmadığı da savunulmuştur (6,7). Ancak yeni çalışmalar, mide yerleşimli stromal tümörlerin ince barsak, kolon ve rektumdan köken alanlara göre daha iyi klinik sonuçları olmasına rağmen, az görülmeleri nedeniyle kolonik ve rektal GİST'lerle ilişkili riskleri tanımlamakta zorlanmaktadır (15,24,110,111). Bizim çalışmamızda, vakaların anatomik lokalizasyonlarına göre dağılımı, 42 hastada mide (%59,2), 16 hastada ince barsak (%22,5), 11 hastada gastrointestinal sistem dışında (%15,4), birer hastada rektum (%1,4) ve pankreas (%1,4) olarak izlenmiştir. Literatürde nadiren omentum, mezenter ve pankreasın primer GİST'leri tanımlansa da çalışmamızda yüksek oranda izlenmekte ve çalışmamız için genel ve hastaliksız sağkalımların karşılaştırmasının yapılabilmesinde avantaj sağlamaktadır.

Lokalizasyonun sağkalım üzerine istatistiksel olarak etkisi izlenmesede, nüks gelişmesi açısından istatistiksel açıdan fark görülmüştür (**p=0,023**). Ayrıca çalışmamızda ekstraGİS yerleşimli tümörlerin genel sağkalım (ort.51 ay, %95 GA'da (27-76), Log Rank=15,13, **p=0,002**) ve hastalıksız sağkalımları (ort. 33 ay, %95 GA'da (10-56), Log Rank=20,57, **p<0,000**), mide ve ince barsak yerleşimli hastalara göre belirgin derecede düşük izlenmiştir. Bu bulgularla yapılan çok değişkenli analizde, ekstraGİS yerleşimi genel sağkalım üzerinde 22,5 kat (OR=22,46, %95GA'da(4,75-106,21), **p<0,000**), ince barsak yerleşimi ise 5 kat kadar olumsuz etki etmektedir (OR=4,81, %95GA'da(0,97-23,74), **p<0,054**). Nüks gelişme hızı ve buna bağlı ölüm oranları çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde, ince barsak yerleşimli tümörlerde nükse bağlı ölüm riskinin 10 kat (OR=9,82, %95GA'da(2,14-44,95), **p=0,003**) ve ekstraGİS yerleşimli tümörlerde 84 kat kadar arttığı izlenmiştir (OR=83,73, %95GA'da (9,73-720,59), **p<0,000**). Sonuçlar literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu izlenmiştir. Özofagus yerleşimli tümör izlenmemesi, kolon ve rektum yerleşimli tümör sayısının az olması çalışmamız açısından olumsuz faktörlerdir.

GİST'ler için halen en geçerli tedavi cerrahi olmakla birlikte, kitle psödokapsülüyle tamamen çıkarılsa dahi gelişen nüks ve metastaz nedeniyle, stromal tümörlerin klinik davranışları değişkenlik arz etmektedir (6,14). Cerrahinin ana hedefi, lokal invazyon durumunda, çevre organın tümör ile birlikte en-blok rezeke edilmesi, tümöral kitlenin negatif cerrahi sınır ve intakt psödokapsülüyle birlikte tamamen çıkarılmasının sağlanmasıdır. Ancak literatürde mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğin sağkalıma etkileri açısından birbiri ile çelişen iki farklı görüş bildirilmiştir (130,131). Çalışmamızda, operasyon planlanmasında tümörün, metastaz veya lokal invazyon bölgelerini de içerecek şekilde, sağlam cerrahi sınırla birlikte geniş rezeksiyonuna dikkat edilmiştir. R0 rezeksiyon 51 hastada (%71,8) başarıyla gerçekleştirilirken, ileri evre hastalık nedeniyle dokuz hastada (%12,7) R1 rezeksiyon ve 11 hastada (%15,5) R2 rezeksiyon sağlanabilmiştir. Rezidüel tümör evrelemesinin sağkalım ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemesine rağmen (p=0,189), takiplerde nüks gelişmesinde prognostik bir faktör olarak

karşımıza çıkmaktadır ($p<0,000$). Rezidüel tümör evrelemesinin genel sağkalım üzerine etkisi izlenmemiştir. Hastaların tahmin edilen hastalıksız sağkalım süreleri R0 rezeksiyon grubuna göre (ort.141 ay, %95 GA'da (123-160), LogRank=28,54, $p<0,000$), R1 (ort. 60 ay, %95 GA'da (43-76), LogRank=28,54, $p<0,000$) ve R2 rezeksiyon gruplarında (ort. 20 ay %95 GA'da (9-32), LogRank=28,54, $p<0,000$) anlamlı derecede düşük izlenmektedir. Çok değişkenli analizde tümöre yetersiz cerrahi yapılması, R2 rezeksiyon grubunda nüks riskini 38 kat arttırmakta, hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilemektedir (OR=37,859, %95 GA'da (3,00-477,31), $p=0,005$). Tümörün psödokapsülünün negatif cerrahi sınır ve metastazektomi ile birlikte tamamen çıkarılması nüks gelişmesi ve hastalıksız sağkalım üzerinde en önemli prognostik faktör olarak izlenmektedir.

GİST'lerin yaklaşık %50'si tanı anında metastatik olup, en sık karaciğer ve peritona metastaz yapmakta, abdomen dışında metastazı çok nadir izlenmektedir (70,79). Literatürde GİST tanısı konduğunda, beraberinde peritona veya karaciğere metastazın olması kötü prognoz işareti iken, şans eseri bulunan küçük serozal odakları olan vakaların prognozu daha iyi seyirli olarak tanımlanmaktadır (14). Çalışmamızda başvuru anında metastatik izlenen 13 hastanın (%18,3) altısının (%8,44) karaciğer, beşinin (%7) periton, birinin (%1,4) akciğer, birinin (%1,4) mide metastazı mevcuttu. Bu hastalarla birlikte 11 hastada (%15,4) takipte yeni metastaz gelişmiş olup, üçü (%4,2) karaciğerde, beşi (%7) peritonda, ikisi (%2,8) ince barsaklarda ve biri de (%1,4) sübkütan dokuda yer almıştır. Başvuru anında metastatik izlenen üç hasta ile takiplerde metastazı gelişen bir hastanın klinik takipleri süresince metastatik odaklarının kaybolduğu izlenmiştir. Başvuru anında metastaz ve takipte metastaz izlenmesi nüks gelişimi açısından tek değişkenli analizde (sırasıyla p değerleri, **0,022, 0,000**) istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte çok değişkenli analizde anlamlı fark izlenmemiştir. Başvuru anında metastaz izlenmesi genel sağkalımı olumsuz etkilemekte ($p=0,048$), ancak takipte metastatik izlem ile arasında anlamlı ilişki kurulamamakla birlikte istatistiksel anlamlı değere yakın *p değeri* ile dikkate alınması gereken bir parametre olarak göze çarpmaktadır ($p=0,055$). Başvuru anında metastaz ve takipte metastaz izlenmesi çok değişkenli

analizde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine bağımsız prognostik faktörler olarak etki etmemektedirler.

Tümör çapı, mitotik indeks ve tümör lokalizasyonu ile birlikte en önemli prognostik değişkenlerdir (6,14). Çalışmamızda tümör çapı tek değişkenli analizde hem sağkalım (**p=0,012**) hem de nüks gelişmesi (**p<0,000**) ile istatistiksel olarak ilişkili izlenmiştir. Ancak çok değişkenli analizde anlamlı fark izlenmemiştir. Tümör çapı 10 cm'den büyük izlenen hastalarda, tahmin edilen ortalama hastalıksız sağkalım değerleri düşük izlenmekte (ort.63 ay, %95 GA'da (31-95), Log Rank=17,75, **p<0,000**), ancak genel sağkalım üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Çok değişkenli analizde tümör çapının hem genel sağkalıma hem de hastalıksız sağkalıma etkisi izlenmemiştir.

Literatürde mitoz sayısı 50 BBA'da en az 5 mitoz şeklinde raporlanan vakalarda nüks risk oranı (ODDS) 14,6 olarak izlenmiştir. Yüksek mitoz sayısı, >10 50/BBA'da, izlenen hastalar tümör büyüklüğüne bakılmaksızın yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (115). Çalışmamızda mitoz sayısı yüksek izlenen hastalarda sağkalım ve nüks varlığı ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca genel sağkalım analizinde mitoz sayısı >10 50/BBA olan hastalar için %95 GA'da tahmini ortalama sağkalım 67 (41-93) ayla, diğer gruptakilere göre anlamlı derecede düşük izlenmiştir (**p=0,011**). Genel sağkalım üzerine yapılan çok değişkenli analizde, mitoz sayısının artması (>10 /50BBA'da), ölüm riskini 13 kat arttırmaktadır (OR=13,36, %95 GA'da (3,48-51,33), **p=0,000**). Aynı şekilde mitoz sayısındaki artış, hastalıksız sağkalımı da olumsuz etkilemektedir. Mitoz sayısı >10 50/BBA olan hastalar için %95 GA'da tahmini ortalama hastalıksız sağkalım 41 (24-57) ay izlenmekte ve diğer gruplara nazaran daha düşük izlenmektedir (**p=0,006**). Hastalıksız sağkalım üzerine yapılan çok değişkenli analizde ise, mitoz sayısının <5 /50BBA izlenmesi ile nüks gelişme hızında 8 kat kadar azalma dikkati çekmektedir (OR=0,132, %95 GA'da(0,27-0,640), **p=0,012**). Literatürde cerrahi sonrasında GİST'lerde nüks ve sağkalımı etkileyen en önemli bağımsız prognostik faktör mitotik indeks olarak bildirilmiştir (15,24,79) ve bizim çalışmamızda da en önemli bağımsız parametrelerden birisi olarak yer almaktadır.

Tümörün morfolojik karakteristik özelliklerinden olan, tümör merkezinde nekroz ve kanama izlenmesi, tümörün GİS mukozasında ülserasyona sebep olması sık görülmekte ve nispeten önemli prognostik faktörler arasında yer almaktadırlar (14,19). Çalışmamızda sağkalım açısından nekroz, kanama ve ülserasyon ile aralarında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Tümörde nekroz izlenmesi nüks gelişimi için hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde bir risk faktörü olarak izlenmiş ($p<0,000$), ancak ülserasyon ve kanama ile istatistiksel olarak ilişki gözlenmemiştir. Nekroz varlığı hastalıksız sağkalıma belirgin bir şekilde etki ederken (%95 GA'da ort. 47 (30-64) ay, Log rank=15,30, $p=,000$), tek başına bağımsız bir faktör olarak etkisi bulunmamaktadır.

En son yayınlanan Modifiye NIH (Fletcher) risk evrelemesinde, operasyon esnasında gelişen tümör rüptürü, herhangi bir boyut, lokalizasyon veya mitotik sayının klinik önemini yitirmesine neden olmakta ve hastalığın evresini yükseltmektedir (24). Tümör rüptürü hastalık nüksünde ve abdominal yayılımıda önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda sağkalım, nüks gelişimi, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile tümör rüptürü arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Literatürde mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğinin hastalıksız sağkalıma katkısı konusunda karşıt görüşler yer almaktadır. Çalışmada 20 hastada (%28,2) cerrahi sınır pozitif olarak izlenirken, 10'unda nüks izlenmiş ve beşi nükse bağlı olarak yaşamını yitirmiştir. Çalışmamızda çevre doku invazyonu ve cerrahi sınırda tümör izlenmesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yokken, nüks gelişmesi ile her iki parametre arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla, **0,034, 0,008**). Çevre doku invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği izlenen hastalarda hastalıksız sağkalım değerleri daha düşük izlenmekte, nüks riski artmaktadır.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede CD117, CD34, desmin, SMA, NSE, S-100 ve Ki-67'nin sağkalım ve nüks gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi izlenmemiştir. Sadece desmin negatifliği izlenen hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım değerleri, desmin pozitif izlenen hastalardakine nazaran daha yüksek izlenmektedir. Desmin pozitifliği GİST'lerde sınırlı izlenmekte, ortalama %4,1-

5'inde fokal boyanma izlenmektedir (91). Desmin pozitifliği, vimentin negatifliği normal kas dokusunun özelliği olup, desmin negatifliği gösteren tümörlerden neoplastik olmayan kas dokusunun ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. Desmin en sık özofageal (%18) ve ekstraGİS (%13) yerleşimli tümörlerde izlenmektedir.(91) Çalışmamızda mide yerleşimli sekiz hastada (%11,26), ince barsak yerleşimli iki hastada (%2,81), ekstraGİS yerleşimli dört hastada (%5,62), desmin pozitifliği izlenmiştir.

GİST'lerin histolojik olarak iğsi hücreli tipinde, hastalığın daha kötü prognozlu olduğu Miettinen ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilmiştir (79). Ayrıca sellülerite-hücreselliliğin az olması iyi bir prognostik özellik olarak görülürken, şiddetli nükleer atipi daha çok agresif tümörlerde görülmektedir (12,69). Çalışmamızda hücre tipi, hücresellilik ve nükleer pleomorfizmin sağkalım üzerine ve nüks gelişmesine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde de herhangi bir etkisi izlenmemiştir.

Modifiye NIH risk evrelemesine göre tümör çapı, mitoz sayısı ve lokalizasyona göre hastalar çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Risk evreleme sistemleri hastalığın klinik gidişatının öngörülmesinde önemli bilgiler sunmaktadırlar. Ayrıca pek çok çalışma göstermiştir ki, çok düşük, düşük ve orta risk grubunun prognozlarının birbirine yakın klinik sonuçlar ortaya koymakta ve iyi prognoz göstermektedirler. Risk evreleme sistemleri bu başarısı ile sadece yüksek risk grubunda yer alan hastalara adjuvan tedavi planlanması gerekliliğine önemli katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda, dokuz hasta (%12,67) çok düşük risk grubunda, 12 hasta (%16,90) düşük risk grubunda, 21 hasta (%29,57) orta risk grubunda ve 29 hasta (%40,84) yüksek risk grubunda yer almaktadır. Çalışmamızda, risk evreleme sistemine göre kategorize edilen gruplar arasında nüks gelişmesi, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenmiştir. Çok düşük risk ve düşük risk grubunda, hastalık progresyonu veya nükse bağlı hiç ölüm gözlenmezken orta risk grubundaki dört ölümden ikisi (%2,81) hastalığa bağlı gerçekleşmiştir. Yüksek riskli grup olarak tanımlanan, yüksek evreli tümör grubunda izlenen 12 ölümün 10'u (%14,8) hastalık

progresyonu veya nükse bağılı gerçekleşmiş ve bu grupta genel sağkalım hastalıksız sağkalım değerleri daha düşük izlenmiştir. Çok düşük risk grubunda bir ölüm gözlenmesi ve düşük risk grubunda hiç ölüm izlenmemesi nedeni ile tahmin edilen genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım medyan ve ortalama değerleri hesaplanamamıştır.

Literatürde genel itibariyle, primer GİST tanısı alan ve küratif cerrahiyi takiben 5 yıllık sağkalım yaklaşık olarak hastaların %54'ünde mümkün olmuşken, operasyonu takiben ikinci yılda nüks riski %40'lara kadar yükselmektedir (7). Çalışmalar nükse etki eden prognostik faktörleri ortaya koymaya çalışırken, esas olarak nüksün kendisi sağkalımı azaltmakta ve ölüm oranlarını arttırmaktadır. Çalışmamızda nüks izlenen 19 hastanın (%26,76) 11'i yaşamını yitirmiştir. Yapılan istatistiksel analizde nüks varlığı hem tek değişkenli analizde ($p<0,000$), hemde çok değişkenli analizde sağkalımı olumsuz etkilemekte ve ölüm riskini yaklaşık olarak yılda 30 kat artırmaktadır (OR=29,408, %95GA'da (4,40-196,38), $p<0,000$). Diğer faktörler arasında genel sağkalıma etki eden en önemli faktör nüks varlığıdır.

GİST tedavisinde esas rolü cerrahi oynasa da uzun dönem takipler sonrasında yapılan değerlendirmeler, cerrahinin tek tedavi yöntemi olarak yetersiz kaldığını göstermiştir. TKİ'nin adjuvan tedavide devreye girmesi ile birlikte GİST'lerin klinik sonuçları daha başarılı izlenmiştir. TKİ ile halen devam etmekte olan faz III randomize klinik çalışmalar mevcuttur (159). Çalışmamızda, modifiye NIH risk sınıflamasına göre orta ve yüksek risk grubundaki 18 hasta TKİ tedavisi almış olup, 11'i (%61,2) yaşamını yitirmiştir. Orta ve yüksek risk grubunda yer alan ancak TKİ tedavisi planlanmayan 33 hasta içerisinde ise sadece sekizi (%24,2) yaşamını yitirmiştir. TKİ tedavisinin hastalıksız sağkalım üzerine olan etkisine bakıldığında adjuvan tedavi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca adjuvan tedavi kullanımının yüksek riskli ve düşük riskli (çok düşük, düşük ve orta risk grubu) hasta gruplarında, hastalıksız sağkalım oranları üzerine etkisi değerlendirildiğinde, adjuvan tedavi verilmeyen yüksek riskli hasta grubu (97 ± 21 ay (55-140)) ile adjuvan tedavi alan ve almayan düşük riskli hasta gruplarının (93 ± 3 ay(85-100)) ortalama hastalıksız sağkalım değerleri birbirine

yakın izlenmektedir ($p=0,127$). Ancak adjuvan tedavi verilen yüksek riskli hasta grubunda ise ortalama hastalıksız sağkalım oranları diğer gruplara nazaran belirgin olarak düşük izlenmektedir (36 ± 7 ay(23-50)). Bu farkın ortaya çıkmasındaki esas etken, TKİ kullanan yüksek risk grubundaki dört hasta dışında tümünün, başvuru anında metastatik izlenen ve ilk kontrolde tümör progresyonu veya metastazı gelişen hastalar olmalarıdır. Diğer dört hastanın uzun dönem takiplerinde ise, birisinde hastalık progresyon göstermiş, birisi hastalık dışı nedenlerle yaşamını yitirmiş ve iki hasta ise hayatta olup takiplerinde progresyon izlenmemiştir. Çalışmamızda, çok değişkenli analizde adjuvan tedavi hastalıksız sağkalım üzerine etkili bağımsız bir prognostik faktör olarak izlenmekte ve sonuç olarak adjuvan tedavi alan grupta nüks gelişme riskinin adjuvan tedavi almayan gruba göre dört kat fazla izlendiği belirlenmiştir (OR=3,91, %95 GA'da (1,08-14,13), **p=0,037**).

Hastaların takibi sırasında 17 hasta yaşamını yitirirken, ölümlerin 12'si stromal tümör klinik progresyonuna veya nüksüne bağlı olarak gelişmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmada yer alan ve cerrahi tedavi uygulanan GİST tanılı 71 hastanın 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla %91,4, %82,6, %76,5 olarak izlenirken, hastalıksız sağkalım değerleri sırasıyla %89,6, %75,4, %64,3 olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda, GİST'lerin cerrahi tedavisi öncesinde tedavi planlamasında yer alacak ve cerrahi sonrasında hastaların olası nüks gelişme ihtimalinin öngörülmesini sağlayacak prognostik parametreler değerlendirilmiştir. Yapılan çok değişkenli analizlerde tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı, ileri yaş ve nüks izlenmesi genel sağkalım üzerine olumsuz etki oluşturan bağımsız parametreler olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olan parametreler ise tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı, rezidüel tümör evresi, çevre doku invazyonu varlığı ve cerrahi sonrası dönemde adjuvan tedavi kullanılmasıdır. Tümörün patolojik incelemesi sonrası ortaya konulan kriterler arasında yer alan mitoz sayısı, hem genel hem de hastalıksız sağkalım oranlarının tahmininde etkili en değerli histolojik belirteç olarak ortaya konulmuştur. EkstraGİS ve ince barsak yerleşimli tümörlerin yüksek nüks riski ile seyretmesi ve tüm gruplar içerisinde bu hastalara yetersiz cerrahi yapılması, hastalıksız sağkalım değerlerini azaltan önemli prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

İleri evre hastalıkta, GİST tanısı ile takipte sağkalımın artırılması ve nüks gelişim riskinin azaltılması açısından, tümör özellikleri ne olursa olsun R0 rezeksiyonun sağlanması en önemli kriter olarak karşımıza çıkmaktadır. Takipte nüks gelişmesi ve ekstraGİS yerleşimi ise genel sağkalım üzerinde en etkili parametreler olup ölüm riskini en çok artıran prognostik faktörlerdir. Şüphesiz ki sağkalım süresinin uzatılmasında ana hedef nüksün önlenmesi olmalıdır.

GİST ile prezente olan hastalarda ana hedefler kür şansını artırmak, nüks riskini azaltmak, metastatik hastalık yükünü sınırlamak ve kabul edilebilir yaşam kalitesini sağlamak olarak belirlenmelidir. Çalışmamızda da vurguladığımız gibi başarılı cerrahi müdahale ile tümörün cerrahi sınır negatif, tamamen rezeksiyonu GİST'lerin tedavisinde en önemli basamak olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni

Çalışmalarda tirozin kinaz inhibitörleri, cerrahi sonrası adjuvan tedavide ve ilerlemiş metastatik hastalıkta, sağkalımı artırmada ve nüks gelişmesini önlemede faydalı olarak gösterilmekle beraber, çalışmamızda etkili izlenmemiştir. Bu nedenle GİST’li hastalara en uygun medikal ve cerrahi tedaviyi belirlemek amacıyla multidisipliner bir yaklaşım gerekli olmakla birlikte, daha fazla sayıda hastanın dahil edildiğı ileriye dönük, randomize klinik çalışmalar ile daha ayrıntılı ve güvenilir istatistiksel veriler elde edilebilir.

ÖZET

Şenol, K. Cerrahi tedavi uygulanan gastrointestinal stromal tümörlü hastaların genel ve hastalıksız sağkalımına etki eden faktörlerin retrospektif analizi. Ankara Numune eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, 2014. Gastrointestinal stromal tümör (GİST) tedavisi için halen en geçerli tedavi cerrahi olmakla birlikte, metastatik olmayan hastalarda dahi kitlenin tamamen rezeksiyonu sonrasında %26 ile %44 arasında nüks gelişmektedir. Bu çalışmada, hastaların operasyon sonrasında genel sağkalım (GSK) ve hastalıksız sağkalımına (HSK) etki eden cerrahi ve cerrahi dışı prognostik faktörlerin ortaya konulması ve tümöral dokunun sağlam cerrahi sınırla birlikte tamamen çıkarılması ve adjuvan tedavi kullanımının sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır. 2005-2013 yılları arasında GİST tanısı ile opere edilmiş hastaların klinik ve demografik özellikleri, tümör lokalizasyonu, tümörün morfolojik ve histopatolojik özellikleri, operasyon tiplerini, sağkalım ve nüks zamanını içeren verileri geriye dönük olarak kaydedilmiştir. 71 vakanın, erkek / kadın oranı, 1.71, ve yaş ortalaması 60,27±14,65 yıldır. Hastaların tümör lokalizasyonları, 42'sinde (%59,2) mide, 16'sında (%22,5) ince barsak, 12 'sinde (%16,9) gastrointestinal sistem dışında (ekstraGİS), birinde (%1,4) rektumdadır. Modifiye NIH risk sınıflamasına göre, 9'u (%12,68) çok düşük, 12 'si (%16,90) düşük, 21'i (%29,58) orta ve 29'u (%40,85) yüksek risk grubunda yer almıştır. Hastaların 13'ünde (%18,3) başvuru anında metastaz izlenirken, 24 hastada (%33,8) takipte nüks veya metastaz gelişmiştir. R0 rezeksiyon 51'inde (%71,8), R1 rezeksiyon dokuzunda (%12,7), R2 rezeksiyon 11 'inde (%15,5) sağlanabilmiştir. Ortalama takip süresi 47,12±33,52 ay (Aralık:1-171) olarak izlenmiş olup, nüks izlenen 19 hastanın (%26,8) ortalama nüks zamanı 22,16±15,89 aydır (Aralık:3-57). Takip süresi boyunca 54 hasta (%76,1) sağken, 17'si (%23,9) yaşamını yitirmiştir. Tek değişkenli analizde yaş, tümör lokalizasyonu, tümörün evresi, metastatik hastalık, rezidüel tümör evresi, nekroz ve takipte nüks varlığı, çok değişkenli analizde ise ekstraGİS yerleşimi ve nüks gelişmesi GSK üzerine bağımsız prognostik faktörler olarak izlenmiştir. Tek değişkenli analizde yüksek evre, incebarsak-ekstraGİS yerleşimi, R1-2 rezeksiyon, nekroz, çevre doku invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği, metastatik hastalık ve adjuvan tedavi kullanımı nüks riskini artırırken, çok değişkenli analizde HSK'ya incebarsak-ekstraGİS yerleşimi, R2 rezeksiyon, mitoz sayısı, çevre invazyonu ve adjuvan tedavi etkili olarak izlenmiştir. Hastaların 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım değerleri sırasıyla %89.6, %75.4, %64.3 olarak izlenmiştir. Sonuç olarak, literatürde tanımlandığı gibi, GİST'lerin küratif tedavisinde en önemli basamak cerrahidir. Çalışmamızda hastalığın incebarsak ve ekstraGİS yerleşimli olması, tümörün çevre dokuya invaze görünümü tümörün lokal kontrolünü zorlaştırmakta ve R2 rezeksiyonla birlikte HSK için bağımsız kötü prognostik faktörler olarak izlenmektedir. Adjuvan tedavinin HSK üzerinde izlenen olumsuz etkisi yüksek evreli hastalığa bağlanmakta ve bu yönde daha geniş sayılı ve ileriye dönük çalışmalara yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal stromal tümörler, cerrahi, sağkalım, prognostik faktörler

ABSTRACT

Şenol, K. retrospective analysis of prognostic factors effecting the overall and disease free survival following surgical management of gastrointestinal stromal tumors. Ankara Numune Research and Training Hospital, General Surgery Department, Ankara, 2014. Although surgery still remains the valid method for the management of gastrointestinal stromal tumors (GIST), after complete resection of the tumor, recurrence occurs in 26-44% of the patients even when they are nonmetastatic. In this study, our aim was to evaluate the prognostic factors effecting the overall and disease free survival of the patients who were diagnosed as gastrointestinal stromal tumor after complete resection of the tumor and/or adjuvant therapy. Between the years 2005-2013, 71 patients, who were diagnosed as GIST and were operated, had enrolled into this study retrospectively including clinic and demographic features, tumor localization, pathologic examinations, operation procedures, survival and recurrence rates parameters. Male / female ratio was 1.71 and mean age was 60,27±14,65 years. 42 (59,2%) patients had tumor in stomach, 16 (22,5%) in small bowel, where as 12 (16,9%) had extraGIS and also one patient with rectal localization. Modified NIH risk stratification scheme categorized the 9 patients (12,68%) in very low-, 12 (16,90%) in low-, 21 in (29,58%) moderate and 29 (40,85%) in high risk group. 24 patients (33,8%) had a metastatic disease at follow-up while 13 patients (18,3%) were metastatic at admission. R0 resection was successfully performed in 51 patients (71,8%), while R1 resection in nine (12,7%) and R2 resection in 11 (15,5%) were being achieved. Mean follow-up time was 47,12±33,52 months (range,1-171). 19 patients (26,8%) demonstrated recurrence with a mean time of 22,16±15,89 months (range, 3-57). During follow-up 17 patients (23,9%) were deceased while 54 patients (76,1%) were still alive. Although the factors affecting the OS in univariate analysis were age, tumor localization, tumor grade, metastatic disease, residual tumor stage, central necrosis of tumor and recurrence, in multivariate analysis extraGIS localization and recurrence were the only independent prognostic factors. In univariate analysis, high risk group, small bowel and extra GIS localization, R1-2 resection, necrosis, positive resection margin and invasion of surrounding tissues, metastatic disease and adjuvant therapy were the prognostic factors of DFS, where as small bowell and extraGIS localization, R2 resection, mitoses count, invasion and adjuvant therapy were obtained in multivariate analysis. The 1, 3 and 5 years of disease free survival rates of the patients were respectively 89.6%, 75.4%, 64.3%. As mentioned in the literature, the mainstay of the curative therapy of GIST is surgery. In our study not only small bowell and extra GIS localization and invasion findings of surrounding tissues of tumor, but also R2 resection that complicate the local control of the disease were represented as independent adverse prognostic factors of DFS. In our study, unfavorable clinical outcomes of adjuvant therapy over the DFS was linked to the high stage and metastatic disease, which emphasized that prospective serial trials with more cases should have to be practiced.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumors, surgery, survival, prognostic factors

KAYNAKLAR

1. Kindblom, L.G., Remotti, H.E., Aldenborg, F., Meis-Kindblom, J.M. (1998) Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 152 (5), 1259-1269.
2. Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S. ve diğeri. (1998) Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279 (5350), 577-580.
3. Grignol, V.P., Termuhlen, P.M. (2011) Gastrointestinal stromal tumor surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am*, 91 (5), 1079-1087.
4. Tran, T., Davila, J.A., El-Serag, H.B. (2005) The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*, 100 (1), 162-168.
5. Graadt van Roggen, J.F., van Velthuisen, M.L., Hogendoorn, P.C. (2001) The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol*, 54 (2), 96-102.
6. Emory, T.S., Sobin, L.H., Lukes, L., Lee, D.H., O'Leary, T.J. (1999) Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*, 23 (1), 82-87.
7. DeMatteo, R.P., Lewis, J.J., Leung, D., Mudan, S.S., Woodruff, J.M., Brennan, M.F. (2000) Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 231 (1), 51-58.
8. Nilsson, B., Bummig, P., Meis-Kindblom, J.M., Oden, A., Dortok, A., Gustavsson, B. ve diğeri. (2005) Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*, 103 (4), 821-829.

9. Gold, J.S., Dematteo, R.P. (2006) Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*, 244 (2), 176-184.
10. Sepe, P.S., Moparty, B., Pitman, M.B., Saltzman, J.R., Brugge, W.R. (2009) EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc*, 70 (2), 254-261.
11. Fletcher, C.D., Berman, J.J., Corless, C., Gorstein, F., Lasota, J., Longley, B.J. ve diğ erleri. (2002) Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*, 33 (5), 459-465.
12. Sturgeon, C., Chejfec, G., Espat, N.J. (2003) Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surg Oncol*, 12 (1), 21-26.
13. Verweij, J., Casali, P.G., Zalcborg, J., LeCesne, A., Reichardt, P., Blay, J.Y. ve diğ erleri. (2004) Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 364 (9440), 1127-1134.
14. Miettinen, M., El-Rifai, W., L, H.L.S., Lasota, J. (2002) Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol*, 33 (5), 478-483.
15. Dematteo, R.P., Gold, J.S., Saran, L., Gonen, M., Liau, K.H., Maki, R.G. ve diğ erleri. (2008) Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*, 112 (3), 608-615.
16. Shiu, M.H., Farr, G.H., Papachristou, D.N., Hajdu, S.I. (1982) Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer*, 49 (1), 177-187.
17. Ng, E.H., Pollock, R.E., Munsell, M.F., Atkinson, E.N., Romsdahl, M.M. (1992) Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg*, 215 (1), 68-77.
18. Rudolph, P., Gloeckner, K., Parwaresch, R., Harms, D., Schmidt, D. (1998) Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of

gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol*, 29 (8), 791-800.

19. Goldblum, J.R., Appelman, H.D. (1995) Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*, 19 (1), 71-80.
20. Kiyabu, M.T., Bishop, P.C., Parker, J.W., Turner, R.R., Fitzgibbons, P.L. (1988) Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. Flow cytometric quantitation of DNA and nuclear antigen content and correlation with histologic grade. *Am J Surg Pathol*, 12 (12), 954-960.
21. Cooper, P.N., Quirke, P., Hardy, G.J., Dixon, M.F. (1992) A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol*, 16 (2), 163-170.
22. Gunther, T., Schneider-Stock, R., Hackel, C., Pross, M., Schulz, H.U., Lippert, H. ve diğ erleri. (2000) Telomerase activity and expression of hTERT and hTR in gastrointestinal stromal tumors in comparison with extragastrointestinal sarcomas. *Clin Cancer Res*, 6 (5), 1811-1818.
23. Joensuu, H. (2006) Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol*, 17 Suppl 10, x280-286.
24. Joensuu, H., Vehtari, A., Riihimäki, J., Nishida, T., Steigen, S.E., Brabec, P. ve diğ erleri. (2012) Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*, 13 (3), 265-274.
25. Rosai, Juan. *Rosai Ackerman's Surgical Pathology 2 volume set*. Edinburgh London: Mosby Co, 2004.
26. Zhang, Shu-xin. *An atlas of histology*. Springer, 1999.
27. Fenoglio-Preiser, C. M.. *Ackerman's Surgical Pathology. Gastrointestinal tract*. (Eighth edition bs., s. 589-816.). St Louis: Mosby, 1998

28. Sternberg, S. S., Mills, S. E., & Carter, D. (Eds.). (2004). *Sternberg's diagnostic surgical pathology* (Vol. 1). Wolters Kluwer Health.
29. Cajal, S. Ramon (1893) Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *Soc Biol (Paris)* (45), 217-223.
30. Bro, S., Haycock, J.W. (1977) Visual cortex (translation of S. Ramon y Cajal) translated from L'Encorce Cerebrale Suivant les Regions L'Ecorce Visuelle, Chapter 25 in "Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres," 1911. *Behav Biol*, 21 (4), 508-528.
31. Park, S.H., Kim, M.K., Kim, H., Song, B.J., Chi, J.G. (2004) Ultrastructural studies of gastrointestinal stromal tumors. *J Korean Med Sci*, 19 (2), 234-244.
32. Huizinga, J.D., Faussone-Pellegrini, M.S. (2005) About the presence of interstitial cells of Cajal outside the musculature of the gastrointestinal tract. *J Cell Mol Med*, 9 (2), 468-473.
33. Popescu, L.M., Hinescu, M.E., Ionescu, N., Ciontea, S.M., Cretoiu, D., Ardelean, C. (2005) Interstitial cells of Cajal in pancreas. *J Cell Mol Med*, 9 (1), 169-190.
34. van der, A.F., Roskams, T., Blyweert, W., Ost, D., Bogaert, G., De Ridder, D. (2004) Identification of kit positive cells in the human urinary tract. *J Urol*, 171 (6 Pt 1), 2492-2496.
35. Lang, R.J., Klemm, M.F. (2005) Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J Cell Mol Med*, 9 (3), 543-556.
36. Sergeant, G.P., Thornbury, K.D., McHale, N.G., Hollywood, M.A. (2006) Interstitial cells of Cajal in the urethra. *J Cell Mol Med*, 10 (2), 280-291.
37. Ciontea, S.M., Radu, E., Regalia, T., Ceafalan, L., Cretoiu, D., Gherghiceanu, M. ve diğ erleri. (2005) C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal-type) in human myometrium. *J Cell Mol Med*, 9 (2), 407-420.
38. Duquette, R.A., Shmygol, A., Vaillant, C., Mobasher, A., Pope, M., Burdyga, T. ve diğ erleri. (2005) Vimentin-positive, c-kit-negative interstitial cells in human and rat uterus: a role in pacemaking? *Biol Reprod*, 72 (2), 276-283.

39. Popescu, L.M., Ciontea, S.M., Cretoiu, D., Hinescu, M.E., Radu, E., Ionescu, N. ve diğeri. (2005) Novel type of interstitial cell (Cajal-like) in human fallopian tube. *J Cell Mol Med*, 9 (2), 479-523.
40. Radu, E., Regalia, T., Ceafalan, L., Andrei, F., Cretoiu, D., Popescu, L.M. (2005) Cajal-type cells from human mammary gland stroma: phenotype characteristics in cell culture. *J Cell Mol Med*, 9 (3), 748-752.
41. Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2005) Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. Transmission electron microscope (TEM) identification. *J Cell Mol Med*, 9 (4), 893-910.
42. Hinescu, M.E., Popescu, L.M. (2005) Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. *J Cell Mol Med*, 9 (4), 972-975.
43. Harhun, M.I., Pucovsky, V., Povstyan, O.V., Gordienko, D.V., Bolton, T.B. (2005) Interstitial cells in the vasculature. *J Cell Mol Med*, 9 (2), 232-243.
44. Harhun, M., Gordienko, D., Kryshtal, D., Pucovsky, V., Bolton, T. (2006) Role of intracellular stores in the regulation of rhythmic $[Ca^{2+}]_i$ changes in interstitial cells of Cajal from rabbit portal vein. *Cell Calcium*, 40 (3), 287-298.
45. Komuro, T. (2006) Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol*, 576 (Pt 3), 653-658.
46. Corless, C.L., Fletcher, J.A., Heinrich, M.C. (2004) Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*, 22 (18), 3813-3825.
47. Daniel, E.E., Posey-Daniel, V. (1984) Neuromuscular structures in opossum esophagus: role of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol*, 246 (3 Pt 1), G305-315.
48. Thuneberg, L. (1982) Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 71, 1-130.
49. Faussone-Pellegrini, M.S. (1992) Histogenesis, structure and relationships of interstitial cells of Cajal (ICC): from morphology to functional interpretation. *Eur J Morphol*, 30 (2), 137-148.

50. Maeda, H., Yamagata, A., Nishikawa, S., Yoshinaga, K., Kobayashi, S., Nishi, K. ve diğeri. (1992) Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development*, 116 (2), 369-375.
51. Wang, L., Vargas, H., French, S.W. (2000) Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med*, 124 (10), 1471-1475.
52. Lecoin, L., Gabella, G., Le Douarin, N. (1996) Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel. *Development*, 122 (3), 725-733.
53. Young, H.M., Ciampoli, D., Southwell, B.R., Newgreen, D.F. (1996) Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Dev Biol*, 180 (1), 97-107.
54. Goldblum JR, Odze RD, G.J., Crawford JM. (2004). Mesenchymal Tumors of the GI Tract. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas (1st Ed bs., s. 506-516). China: Saunders,
55. Martin JF, B.P., Feroldi J, Cabanne F. . (1960) Tumeurs myoïdes intra-murales de l'estomac; consideration microscopiques a propos de 6 cas. *Ann Anat Pathol*, 5, 484-497.
56. Stout, A.P. (1962) Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer*, 15, 400-409.
57. Mazur, M.T., Clark, H.B. (1983) Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 7 (6), 507-519.
58. HD., A. (1986) Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. What we know now that Stout didn't know. . *Am J Surg Pathol* 1(10), 83-99.
59. Herrera, G.A., et al., . (1989.) Gastrointestinal autonomic nerve tumors. 'Plexosarcomas'. *Arch Pathol Lab Med*, 113 ((8):), p. 846-853.
60. Lauwers, G.Y., Erlandson, R.A., Casper, E.S., Brennan, M.F., Woodruff, J.M. (1993) Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol*, 17 (9), 887-897.

61. Chan, JKC. (1999) Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT). Implications of c-kit in genesis, and yet another of many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal disease. *Adv. Anat Pathol* (6), 19-40.
62. Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M., Lasota, J. (1998) Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol*, 87 (4), 278-281.
63. Appelman, H.D. (1990) Mesenchymal tumors of the gut: historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? *Monogr Pathol* (31), 220-246.
64. Miettinen, M., Virolainen, M., Maarit Sarlomo, R. (1995) Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol*, 19 (2), 207-216.
65. Monihan, J.M., Carr, N.J., Sobin, L.H. (1994) CD34 immunoexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. *Histopathology*, 25 (5), 469-473.
66. Vliagoftis, H., Worobec, A.S., Metcalfe, D.D. (1997) The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol*, 100 (4), 435-440.
67. Beghini, A., Tibiletti, M.G., Roversi, G., Chiaravalli, A.M., Serio, G., Capella, C. ve diğ erleri. (2001) Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer*, 92 (3), 657-662.
68. Miettinen, M.a.J.L. (2001) Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 438 (1), 1-12.
69. Dei Tos, A.P. (2003) The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch*, 442 (5), 421-428.

70. Connolly, E.M., Gaffney, E., Reynolds, J.V. (2003) Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*, 90 (10), 1178-1186.
71. Tryggvason, G., Gislason, H.G., Magnusson, M.K., Jonasson, J.G. (2005) Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*, 117 (2), 289-293.
72. Abraham, S.C., Krasinskas, A.M., Hofstetter, W.L., Swisher, S.G., Wu, T.T. (2007) "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol*, 31 (11), 1629-1635.
73. Agaimy, A., Wunsch, P.H., Hofstaedter, F., Blaszyk, H., Rummele, P., Gaumann, A. ve diğ erleri. (2007) Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*, 31 (1), 113-120.
74. Subramanian, S., West, R.B., Corless, C.L., Ou, W., Rubin, B.P., Chu, K.M. ve diğ erleri. (2004) Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT and PDGFRA mutations have distinct gene expression profiles. *Oncogene*, 23 (47), 7780-7790.
75. Miettinen, M., M. Sarlomo-Rikala, and L.H. Sobin, . (2001) Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors--a clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Mod Pathol*, 14 (10), 950-956.
76. Nishida, T., Hirota, S., Taniguchi, M., Hashimoto, K., Isozaki, K., Nakamura, H. ve diğ erleri. (1998) Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet*, 19 (4), 323-324.
77. Agarwal, R., Robson, M. (2009) Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*, 23 (1), 1-13, vii.

78. Chompret, A., Kannengiesser, C., Barrois, M., Terrier, P., Dahan, P., Tursz, T. ve diğeri. (2004) PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology*, 126 (1), 318-321.
79. Miettinen, M., Sobin, L.H., Lasota, J. (2005) 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*, 29 (1), 52-68.
80. Walsh, N.M., Bodurtha, A. (1990) Auerbach's myenteric plexus. A possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med*, 114 (5), 522-525.
81. Bates, A.W., Feakins, R.M., Scheimberg, I. (2000) Congenital gastrointestinal stromal tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology*, 37 (4), 316-322.
82. Dematteo, R.P., Maki, R.G., Antonescu, C., Brennan, M.F. (2003) Targeted molecular therapy for cancer: the application of STI571 to gastrointestinal stromal tumor. *Curr Probl Surg*, 40 (3), 144-193.
83. van der Zwan, S.M., DeMatteo, R.P. (2005) Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer*, 104 (9), 1781-1788.
84. Fletcher, C.D. (2002) Clinicopathologic correlations in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*, 33 (5), 455.
85. Sass, D.A., Chopra, K.B., Finkelstein, S.D., Schauer, P.R. (2004) Jejunal gastrointestinal stromal tumor: a cause of obscure gastrointestinal bleeding. *Arch Pathol Lab Med*, 128 (2), 214-217.
86. Kingham, T.P., DeMatteo, R.P. (2009) Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am*, 89 (1), 217-233, x.
87. Badalamenti, G., Rodolico, V., Fulfaro, F., Cascio, S., Cipolla, C., Cicero, G. ve diğeri. (2007) Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on

histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol*, 18 Suppl 6, vi136-140.

88. Chandrasoma, P. (1999). *Gastrointestinal Pathology*. Stamford: CT: Appleton & Lange.
89. Duffaud, F., Blay, J.Y. (2003) Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology*, 65 (3), 187-197.
90. Bennett, J.J., Rubino, M.S. (2012) Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Oncol Clin N Am*, 21 (1), 21-33.
91. Miettinen, M., Sobin, L.H., Sarlomo-Rikala, M. (2000) Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol*, 13 (10), 1134-1142.
92. Miettinen, M.M., Sarlomo-Rikala, M., Kovatich, A.J., Lasota, J. (1999) Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. *Mod Pathol*, 12 (8), 756-762.
93. Demetri, G.D., Benjamin, R.S., Blanke, C.D., Blay, J.Y., Casali, P., Choi, H. ve diğ erleri. (2007) NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 5 Suppl 2, S1-29; quiz S30.
94. Blay, J.Y., Bonvalot, S., Casali, P., Choi, H., Debiec-Richter, M., Dei Tos, A.P. ve diğ erleri. (2005) 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. *Ann Oncol*, 16 (4), 566-578.
95. West, R.B., Corless, C.L., Chen, X., Rubin, B.P., Subramanian, S., Montgomery, K. ve diğ erleri. (2004) The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol*, 165 (1), 107-113.

96. Blay, P., Astudillo, A., Buesa, J.M., Campo, E., Abad, M., Garcia-Garcia, J. ve diğeri. (2004) Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. *Clin Cancer Res*, 10 (12 Pt 1), 4089-4095.
97. Miettinen, M., Lasota, J. (2013) Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*, 42 (2), 399-415.
98. Fletcher, J.A., Rubin, B.P. (2007) KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev*, 17 (1), 3-7.
99. Lasota, J., Miettinen, M. (2008) Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*, 53 (3), 245-266.
100. Corless, C.L., Barnett, C.M., Heinrich, M.C. (2011) Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*, 11 (12), 865-878.
101. Taniguchi, M., Nishida, T., Hirota, S., Isozaki, K., Ito, T., Nomura, T. ve diğeri. (1999) Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 59 (17), 4297-4300.
102. Rubin, B.P., Singer, S., Tsao, C., Duensing, A., Lux, M.L., Ruiz, R. ve diğeri. (2001) KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 61 (22), 8118-8121.
103. Longley, B.J., Reguera, M.J., Ma, Y. (2001) Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res*, 25 (7), 571-576.
104. Antonescu, C.R., Sommer, G., Sarraf, L., Tschernyavsky, S.J., Riedel, E., Woodruff, J.M. ve diğeri. (2003) Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 9 (9), 3329-3337.

105. Lasota, J., Kopczynski, J., Sarlomo-Rikala, M., Schneider-Stock, R., Stachura, T., Kordek, R. ve diğeri. (2003) KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin. *Hum Pathol*, 34 (12), 1306-1312.
106. Sakurai, S., Oguni, S., Hironaka, M., Fukayama, M., Morinaga, S., Saito, K. (2001) Mutations in c-kit gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res*, 92 (5), 494-498.
107. Gal, R., Rath-Wolfson, L., Rosenblatt, Y., Halpern, M., Schwartz, A., Koren, R. (2005) An improved technique for mitosis counting. *Int J Surg Pathol*, 13 (2), 161-165.
108. Liang, Y.M., Li, X.H., Li, W.M., Lu, Y.Y. (2012) Prognostic significance of PTEN, Ki-67 and CD44s expression patterns in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*, 18 (14), 1664-1671.
109. Jiang, J., Jin, M.S., Suo, J., Wang, Y.P., He, L., Cao, X.Y. (2012) Evaluation of malignancy using Ki-67, p53, EGFR and COX-2 expressions in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*, 18 (20), 2569-2575.
110. Miettinen, M., Lasota, J. (2006) Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*, 23 (2), 70-83.
111. Miettinen, M., Furlong, M., Sarlomo-Rikala, M., Burke, A., Sobin, L.H., Lasota, J. (2001) 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*, 25 (9), 1121-1133.
112. Rutkowski, P., Bylina, E., Wozniak, A., Nowecki, Z.I., Osuch, C., Matlok, M. ve diğeri. (2011) Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*, 37 (10), 890-896.

113. Takahashi, T., Nakajima, K., Nishitani, A., Souma, Y., Hirota, S., Sawa, Y. ve diğeri. (2007) An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol*, 12 (5), 369-374.
114. Hohenberger, P., Ronellenfitch, U., Oladeji, O., Pink, D., Strobel, P., Wardelmann, E. ve diğeri. (2010) Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*, 97 (12), 1854-1859.
115. Joensuu, H. (2008) Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*, 39 (10), 1411-1419.
116. Franquemont, D.W. (1995) Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*, 103 (1), 41-47.
117. Suster, S. (1996) Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*, 13 (4), 297-313.
118. Takahashi, R., Tanaka, S., Kitadai, Y., Sumii, M., Yoshihara, M., Haruma, K. ve diğeri. (2003) Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncology*, 64 (3), 266-274.
119. Woodall, C.E., 3rd, Brock, G.N., Fan, J., Byam, J.A., Scoggins, C.R., McMasters, K.M. ve diğeri. (2009) An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Arch Surg*, 144 (7), 670-678.
120. Miettinen, M., Makhoul, H., Sobin, L.H., Lasota, J. (2006) Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 30 (4), 477-489.
121. Gold JS, G.n.M., Gutierrez A, et al. (2009) Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical

- resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 10 (11), 1045-1052.
122. Rossi, S., Miceli, R., Messerini, L., Bearzi, I., Mazzoleni, G., Capella, C. ve diğeri. (2011) Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol*, 35 (11), 1646-1656.
123. Lagarde, P., Perot, G., Kauffmann, A., Brulard, C., Dapremont, V., Hostein, I. ve diğeri. (2012) Mitotic checkpoints and chromosome instability are strong predictors of clinical outcome in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 18 (3), 826-838.
124. Bertucci, F., Finetti, P., Ostrowski, J., Kim, W.K., Kim, H., Pantaleo, M.A. ve diğeri. (2012) Genomic Grade Index predicts postoperative clinical outcome of GIST. *Br J Cancer*, 107 (8), 1433-1441.
125. Demetri, G.D. (2001) Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol*, 28 (5 Suppl 17), 19-26.
126. Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M., Lasota, J. (1999) Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*, 30 (10), 1213-1220.
127. Greenson, J.K. (2003) Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol*, 16 (4), 366-375.
128. Hueman, M.T., Schulick, R.D. (2008) Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am*, 88 (3), 599-614, vii.
129. Chaudhry, U.I., DeMatteo, R.P. (2009) Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*, 23 (1), 79-96, viii.

130. Catena, F., Di Battista, M., Ansaloni, L., Pantaleo, M., Fusaroli, P., Di Scioscio, V. ve diğerleri. (2012) Microscopic margins of resection influence primary gastrointestinal stromal tumor survival. *Onkologie*, 35 (11), 645-648.
131. McCarter, M.D., Antonescu, C.R., Ballman, K.V., Maki, R.G., Pisters, P.W., Demetri, G.D. ve diğerleri. (2012) Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg*, 215 (1), 53-59; discussion 59-60.
132. Kim, T.W., Lee, H., Kang, Y.K., Choe, M.S., Ryu, M.H., Chang, H.M. ve diğerleri. (2004) Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 10 (9), 3076-3081.
133. Bummig, P., Ahlman, H., Andersson, J., Meis-Kindblom, J.M., Kindblom, L.G., Nilsson, B. (2006) Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*, 93 (7), 836-843.
134. Martin, J., Poveda, A., Llombart-Bosch, A., Ramos, R., Lopez-Guerrero, J.A., Garcia del Muro, J. ve diğerleri. (2005) Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*, 23 (25), 6190-6198.
135. Wu, T.J., Lee, L.Y., Yeh, C.N., Wu, P.Y., Chao, T.C., Hwang, T.L. ve diğerleri. (2006) Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterol*, 6, 29.
136. Lok, K.H., Lai, L., Yiu, H.L., Szeto, M.L., Leung, S.K. (2009) Endosonographic surveillance of small gastrointestinal tumors originating from muscularis propria. *J Gastrointestin Liver Dis*, 18 (2), 177-180.
137. Blum, M.G., Bilimoria, K.Y., Wayne, J.D., de Hoyos, A.L., Talamonti, M.S., Adley, B. (2007) Surgical considerations for the management and

- resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg*, 84 (5), 1717-1723.
138. Winfield, R.D., Hochwald, S.N., Vogel, S.B., Hemming, A.W., Liu, C., Cance, W.G. ve diğerleri. (2006) Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Am Surg*, 72 (8), 719-722; discussion 722-713.
139. Wayne, J.D., Bell, R.H., Jr. (2005) Limited gastric resection. *Surg Clin North Am*, 85 (5), 1009-1020, vii.
140. Pucci, M.J., Berger, A.C., Lim, P.W., Chojnacki, K.A., Rosato, E.L., Palazzo, F. (2012) Laparoscopic approaches to gastric gastrointestinal stromal tumors: an institutional review of 57 cases. *Surg Endosc*, 26 (12), 3509-3514.
141. Sasaki, A., Koeda, K., Obuchi, T., Nakajima, J., Nishizuka, S., Terashima, M. ve diğerleri. (2010) Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surgery*, 147 (4), 516-520.
142. Novitsky, Y.W., Kercher, K.W., Sing, R.F., Heniford, B.T. (2006) Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg*, 243 (6), 738-745; discussion 745-737.
143. Otani, Y., Furukawa, T., Yoshida, M., Saikawa, Y., Wada, N., Ueda, M. ve diğerleri. (2006) Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*, 139 (4), 484-492.
144. Matthews, B.D., Walsh, R.M., Kercher, K.W., Sing, R.F., Pratt, B.L., Answini, G.A. ve diğerleri. (2002) Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc*, 16 (5), 803-807.
145. Choi, S.M., Kim, M.C., Jung, G.J., Kim, H.H., Kwon, H.C., Choi, S.R. ve diğerleri. (2007) Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: long-term follow-up results. *Eur J Surg Oncol*, 33 (4), 444-447.

146. Lai, I.R., Lee, W.J., Yu, S.C. (2006) Minimally invasive surgery for gastric stromal cell tumors: intermediate follow-up results. *J Gastrointest Surg*, 10 (4), 563-566.
147. Hindmarsh, A., Koo, B., Lewis, M.P., Rhodes, M. (2005) Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc*, 19 (8), 1109-1112.
148. Nishimura, J., Nakajima, K., Omori, T., Takahashi, T., Nishitani, A., Ito, T. ve diğerleri. (2007) Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc*, 21 (6), 875-878.
149. Edmonson, J.H. (1994) Chemotherapeutic approaches to soft tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol*, 10 (5), 357-363.
150. Edmonson, J.H., Ryan, L.M., Blum, R.H., Brooks, J.S., Shiraki, M., Frytak, S. ve diğerleri. (1993) Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 11 (7), 1269-1275.
151. Demetri, G.D. (2002) ET-743: the US experience in sarcomas of soft tissues. *Anticancer Drugs*, 13 Suppl 1, S7-9.
152. DeMatteo, R.P., Shah, A., Fong, Y., Jarnagin, W.R., Blumgart, L.H., Brennan, M.F. (2001) Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg*, 234 (4), 540-547; discussion 547-548.
153. D'Amato, G., Steinert, D.M., McAuliffe, J.C., Trent, J.C. (2005) Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*, 12 (1), 44-56.
154. Dematteo, R.P., Ballman, K.V., Antonescu, C.R., Maki, R.G., Pisters, P.W., Demetri, G.D. ve diğerleri. (2009) Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 373 (9669), 1097-1104.
155. Debiec-Rychter, M., Sciot, R., Le Cesne, A., Schlemmer, M., Hohenberger, P., van Oosterom, A.T. ve diğerleri. (2006) KIT mutations and dose selection for

- imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*, 42 (8), 1093-1103.
156. Marrari, A., Trent, J.C., George, S. (2010) Personalized cancer therapy for gastrointestinal stromal tumor: synergizing tumor genotyping with imatinib plasma levels. *Curr Opin Oncol*, 22 (4), 336-341.
 157. Corless, C.L., Schroeder, A., Griffith, D., Town, A., McGreevey, L., Harrell, P. ve diğeri. (2005) PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*, 23 (23), 5357-5364.
 158. Bummig, P., Andersson, J., Meis-Kindblom, J.M., Klingenshierna, H., Engstrom, K., Stierner, U. ve diğeri. (2003) Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer*, 89 (3), 460-464.
 159. Scaife, C.L., Hunt, K.K., Patel, S.R., Benjamin, R.S., Burgess, M.A., Chen, L.L. ve diğeri. (2003) Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *Am J Surg*, 186 (6), 665-669.
 160. Andtbacka, R.H., Ng, C.S., Scaife, C.L., Cormier, J.N., Hunt, K.K., Pisters, P.W. ve diğeri. (2007) Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*, 14 (1), 14-24.
 161. Gutierrez, J.C., Perez, E.A., Moffat, F.L., Livingstone, A.S., Franceschi, D., Koniaris, L.G. (2007) Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg*, 245 (6), 952-958.
 162. Ozan, E., Oztekin, O., Alacacioglu, A., Aykas, A., Postaci, H., Adibelli, Z. (2010) Esophageal gastrointestinal stromal tumor with pulmonary and bone metastases. *Diagn Interv Radiol*, 16 (3), 217-220.
 163. Wang, W.L., Hornick, J.L., Mallipeddi, R., Zelger, B.G., Rother, J.D., Yang, D. ve diğeri. (2009) Cutaneous and subcutaneous metastases of gastrointestinal

- stromal tumors: a series of 5 cases with molecular analysis. *Am J Dermatopathol*, 31 (3), 297-300.
164. Jagannathan, J.P., Ramaiya, N.H., Shinagare, A.B., Hornick, J.L., George, S. (2012) Intracranial metastasis from pediatric GI stromal tumor. *J Clin Oncol*, 30 (10), e122-125.
165. Joensuu, H., Roberts, P.J., Sarlomo-Rikala, M., Andersson, L.C., Tervahartiala, P., Tuveson, D. ve diğerleri. (2001) Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 344 (14), 1052-1056.
166. Katz, S.C., DeMatteo, R.P. (2008) Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *J Surg Oncol*, 97 (4), 350-359.
167. Bauer, S., Hartmann, J.T., de Wit, M., Lang, H., Grabellus, F., Antoch, G. ve diğerleri. (2005) Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer*, 117 (2), 316-325.
168. Kobayashi, K., Szklaruk, J., Trent, J.C., Ensor, J., Ahrar, K., Wallace, M.J. ve diğerleri. (2009) Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol*, 32 (6), 574-581.
169. Kobayashi, K., Gupta, S., Trent, J.C., Vauthey, J.N., Krishnamurthy, S., Ensor, J. ve diğerleri. (2006) Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors. *Cancer*, 107 (12), 2833-2841.
170. Serralta, A.S., Sanjuan, F.R., Moya, A.H., Orbis, F.C., Lopez-Andujar, R., Pareja, E.I. ve diğerleri. (2004) Combined liver transplantation plus imatinib for unresectable metastases of gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16 (11), 1237-1239.

171. Blanke CD, J.H., Demetri GD, et al. (January 22-24 2004). Long-term follow-up of patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated with imatinib mesylate. [Poster]. ASCO 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, California.
172. Rossi, C.R., Mocellin, S., Mencarelli, R., Foletto, M., Pilati, P., Nitti, D. ve diğeri. (2003) Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer*, 107 (2), 171-176.
173. McGrath, P.C., Neifeld, J.P., Lawrence, W., Jr., Kay, S., Horsley, J.S., 3rd, Parker, G.A. (1987) Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg*, 206 (6), 706-710.
174. Akwari, O.E., Dozois, R.R., Weiland, L.H., Beahrs, O.H. (1978) Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer*, 42 (3), 1375-1384.
175. Group, E.E.S.N.W. (2012) Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii49-55.
176. Miettinen, M., Lasota, J. (2001) Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 438 (1), 1-12.
177. Miettinen, M., Lasota, J. (2006) Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 130 (10), 1466-1478.
178. Koay, M.H., Goh, Y.W., Iacopetta, B., Grieu, F., Segal, A., Sterrett, G.F. ve diğeri. (2005) Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a clinicopathological and molecular study of 66 cases. *Pathology*, 37 (1), 22-31

EKLER

EK-1. BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU TEZ BAŞVURUSU
ONAY FORMU



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
Tez Başvuru Değerlendirme Formu

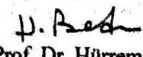


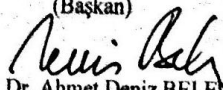
Başvuru Numarası: 748/2014
Araştırma Protokolü Adı: Cerrahi tedavi uygulanan gastrointestinal stromal tümörlü hastaların genel ve hastalıksız sağkalımına etki eden faktörlerin retrospektif analizi
Tez danışmanı: Doç. Dr. Gül Dağlar Özdemir
Tez sahibi: Dr. Kazım Şenol

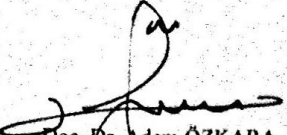
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	VAR	YOK
		Klinik eğitim ve idari sorumlusu onaylı ön yazı	☒
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	☒	☐
	Araştırma protokolü	☒	☐
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	NA	☐
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	NA	☐
	İKU Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	☒	☐
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	☒	☐
	Hasta Takip Formu	☒	☐
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	☒	☐
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	☒	☐

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 29/01/2014	Karar No: 2014-748
Hastanemiz Genel Cerrahi Kliniği asistanı Dr. Kazım Şenol'un sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 748/2014 no'lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırmanın bilimsel açıdan uygulanabilir olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.		

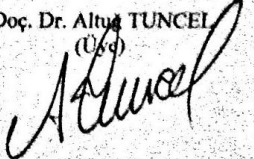

Prof. Dr. Adil ERYILMAZ
(Başkan yrd.)


Prof. Dr. Hürrem BODUR
(Başkan)


Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN
(Üye)


Doç. Dr. Adem ÖZKARA
(Üye)


Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU
(Üye)


Doç. Dr. Altuğ TUNCEL
(Üye)