

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MİKST TİPTE HÜCRE MORFOLOJİSİNE SAHİP GASTROİNTESTİNAL
STROMAL TÜMÖRLERDE MİTOZ SAYISININ HÜCRE TİPİ İLE İLİŞKİSİ

DR. FULYA GÖKALP

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MİKST TİPTE HÜCRE MORFOLOJİSİNE SAHİP GASTROİNTESTİNAL
STROMAL TÜMÖRLERDE MİTOZ SAYISININ HÜCRE TİPİ İLE İLİŞKİSİ

DR. FULYA GÖKALP

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. HACI HASAN ESEN

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini paylaştan, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Hacı Hasan Esen'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterip patolojiyi sevdiren, patolojinin inceliklerini anlatan, hoşgörü ve güler yüzlülüğünü esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan; değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Salim Güngör'e, emekli hocamız Prof. Dr. Osman Yılmaz'a vekiyetli hocalarım Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk, Doç. Dr. Pembe Oltulu, Doç. Dr. Sıdika Fındık ve Dr. Öğr. Üy. Fahriye Kılınç'a,

İstatistik değerlendirmelerimdeki yardımları için Doç. Dr. Mehmet Uyar'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, dostluklarıyla zorlu asistanlık sürecinde hayatımı kolaylaştıran değerli asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen laboratuvar çalışanlarımıza, sekreterlerimize ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emek ve özveri gösteren, bu zorlu süreçte her anlamda bana destek olancam annem Fatma Güloğlu'na, babam Mustafa Güloğlu'na, ablam Funda Güloğlu'na, kayınvalidem Nevruz Gökalp'e, kayınpederim İsmail Gökalp'e ve tüm aileme,

Sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan, isteklerimi hiç usanmadan yerine getirmeye çalışan, hayatıma anlam katan, en büyük destekçim, çok değerli, biricik eşim Hasan Gökalp'e ve en çok da varlığıyla hayatımızı güzelleştiren, mutluluk sebebimiz, bu zorlu süreçte fedakârlıkların en büyüğünü gösteren canım oğlum Yusuf Kerem Gökalp'e

Tüm kalbimle sonsuz teşekkürler...

Aralık, 2020

Dr. Fulya Gökalp

ÖZET

Mikst tipte hücre morfolojisine sahip gastrointestinalstromal tümörlerde mitoz sayısının hücre tipi ile ilişkisi, Dr. Fulya Gökalp, Uzmanlık tezi, Konya, 2020

Amaç:Gastrointestinalstromal tümörlerde (GİST) hastalık progresyonunu ve prognozu belirleyen en önemli parametre tümörün risk grubudur. Risk grubu; tümör çapı, mitoz sayısı ve tümör yerleşim yeri verileri kullanılarak belirlenir. Bu çalışmada daha önce literatürde örneğine rastlamadığımız mikst tipte hücre morfolojisine sahip GİST' lerde hücre tipi (iğsi-epiteloid) ile mitoz sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 2008–2019 yılları arasında “Mikst Tip Gastrointestinal Stromal Tümör” olarak raporlanmış 35 adet vakanın Hematoksilen&Eozin ve immunhistokimyasal PHH3 (mitozu gösterir) boyalı preparatları arşivden çıkarıldı. Klinik ve patolojik verilerinde eksiklik tespit edilen 2 olgu çalışmadan çıkarıldı. Toplam 33 olgu ışık mikroskobu altında tekrar değerlendirildi. İmmunhistokimyasal PHH3 boyalı preparatlardan tümörlerde iğsi ve epiteloid alanlardaki mitoz sayısı (5 mm² - 25 büyük büyütme alanında) hücre tiplerine göre ayrı ayrı sayılıp not edildi. Elde edilen mitoz sayısı baz alınarak, hücre tiplerine göre risk gruplandırmaları yeniden yapıldı. Ayrıca olguların demografik (yaş ve cinsiyet) ve diğer patolojik verileri (tümör boyutu ve anatomik lokalizasyonu) kaydedildi. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tüm değişkenler için frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama (mean) ± standart sapma (x±ss), ortanca (median), en düşük- en yüksek (min- max) değerler gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 33 mikst hücreli GİST vakası dahil edilmiştir. Vakaların 16 tanesi kadın (%48,5), 17 tanesi erkek (%51,5) tir. Vakaların ortalama yaşı 61,69±13,63, ortanca yaş 63 (min: 29, max: 85) olarak bulunmuştur. Vakaların 13 tanesi ince barsak (%39,4), 12 tanesi mide (%36,4), 7 tanesi batin içi (%21,2), 1 tanesi rektum (%3) yerleşimlidir. Vakaların ortalama tümör çapı 11,07±6,39 cm, ortanca tümör çapı 9,5 cm (min: 3 cm- max: 30 cm) dir. İğsi alandaki ortalama mitoz sayısı 9,51±13,14, ortanca mitoz sayısı 6 (min: 1, max: 74) dir. Epiteloid alandaki ortalama

mitoz sayısı $15,03 \pm 16,42$, ortanca mitoz sayısı 11 (min: 2, max:88) dir.Epiteloid alandaki ortalama ve ortanca mitoz sayısı iğsi alana göre daha yüksek tespit edilmiştir. 33 vakanın 31'inde epiteloid alandaki, 2 tanesinde ise iğsi alandaki mitoz sayısı daha yüksek tespit edilmiştir. İğsi ve epiteloid alanlardaki mitoz sayılarına göre risk gruplaması yapıldığında iğsi alandaki mitoz sayısı yüksek çıkan 2 olguda epiteloid alan ile karşılaştırıldığında risk grubu değişmezken, epiteloid alandaki mitoz sayısı yüksek çıkan 31 olgunun 8 tanesinde risk grubu iğsi alana göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Sonuç:Mikst tipte hücre morfolojisine sahip GİST'lerde epiteloid hücre morfolojisindeki alanlarda mitoz sayısı,iğsi hücre morfolojisindeki alanlardaki mitoz sayısına göre daha yüksek olduğundan tümörün risk sınıflaması yapılırken mitoz sayısının epiteloid alandan yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, Mitoz sayısı, Hücre tipi, Risk grubu

ABSTRACT

Relationship between mitosis number and cell type in gastrointestinal stromal tumors with mixed type cell morphology, Dr. Fulya Gökalp, Master thesis, Konya,2020

Aim:The most important parameter determining the prognosis and progression of the gastrointestinal stromal tumors is the risk group of the tumour. The risk group is determined using tumor diameter, number of mitosis and tumor location data. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the cell type (spindle- epithelioid) and the number of mitosis in GISTs with mixed type cell morphology, which we have not encountered in the literature before.

Method: Hematoxylin&Eosin and immunohistochemical PHH3 (indicating mitosis) colored preparations of 35 cases reported as Mixed Type Gastrointestinal Stromal Tumor between 2005 and 2019 in the laboratory of Necmettin Erbakan University, Faculty of Meram Medicine Department of Pathology were removed from the archive. 2 cases were removed from the study which have deficiency on their clinical and pathological data. 33 cases in total were re-evaluated under the light microscope. In the immunohistochemical PHH3 colored preparations, the number of mitosis in the spindle and epithelioid areas of the tumors (5 mm² - 25 highpowerfields) were counted and noted separately according to the cell types. Based on the number of mitosis, obtained risk stratification was made according to cell types. In addition, the demographic (age and gender) and other pathological data (tumor size and anatomical localization) were recorded. The obtained data were analyze dusing the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 package program. Descriptive statistics such as frequency (number), percentage (%), arithmetic mean (mean) ± standard deviation ($x \pm sd$), median, minimum-maximum (min-max) values were used for all variables.

Findings: A total of 33 mixed cell GIST cases were included in the study. 16 of the cases are female (48.5%), 17 of them are male (51.5%). The mean age of the cases was found as 61.69 ± 13.63 , the median age was found as 63 (min: 29, max: 85). 13 of the cases are located in the small intestine (39.4%), 12 of them are located in the stomach (36.4%), 7 of them are in the abdomen (21.2%), and 1 of them is in the rectum (3%).

The mean tumor diameter of the cases is 11.07 ± 6.39 cm, and the median tumor diameter is 9,5 cm (min: 3-max: 30). The average number of mitosis in the spindle area is 9.51 ± 13.14 , the median number of mitosis is 6 (min: 1, max: 74). The average number of mitosis in the epithelioid area is 15.03 ± 16.42 , the median number of mitosis is 11 (min: 2, max: 88). The median and mean number of mitosis in the epithelioid area was detected higher than in the spindle area. In 31 of the 33 cases, the number of mitosis was detected higher in the epithelioid area and in 2 of them in the spindle area. When risk grouping was made according to the number of mitosis in the spindle and epithelioid areas, the risk group did not change in 2 cases with high mitosis in the spindle area compared to the epithelioid area, while the risk group was found to be higher in 8 of 31 cases with high mitosis in the epithelioid area compared to the spindle area.

Result: In GISTs with mixed type cell morphology, since the number of mitosis in areas with epithelioid cell morphology is higher than the number of mitoses in areas with spindle cell morphology, we recommend that the mitosis counting should be performed from the epithelioid area while classifying the risk of the tumor.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, Mitosis number, Cell type, Risk group

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
GRAFİKLER	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Lokalizasyon	3
2.5. Klinik Bulgular	4
2.6. Makroskopik Bulgular	5
2.7. Mikroskopik Bulgular	6
2.8. İmmunhistokimyasal Bulgular	12
2.9. Ayırıcı Tanı	17
2.10. Prognoz	18
2.11. Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Olgı Seçimi	24

3.2. Histopatolojik ve İmmunhistokimyasal İnceleme	24
3.3. İstatiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54



TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. İğsi Hücreli GİST' lerde Ayırıcı Tanıda Yardımcı Olabilecek İmmunhistokimyasal Belirleyiciler	17
Tablo 2.2. Epiteloid Hücreli GİST' lerde Ayırıcı Tanıda Yardımcı Olabilecek İmmunhistokimyasal Belirleyiciler	18
Tablo 2.3. Mikst Hücreli GİST' lerde Ayırıcı Tanıda Yardımcı Olabilecek İmmunhistokimyasal Belirleyiciler	18
Tablo 2.4. GİST' lerde Risk Sınıflaması	20
Tablo 2.5. Gastrik GİST' ler (Primer Gastrik, Soliter Omental GİST) için TNM Sınıflaması	22
Tablo 2.6. İnce Barsak GİST' leri (Özofagus, Kolon, Rektum, Mezenter GİST) için TNM Sınıflaması	22
Tablo 4.1. Tüm Olguların Yıl, Biyopsi Numarası, Yaş, Cinsiyet, Tümör Çapı ve Tümör Yerleşim Yeri Bilgileri	26
Tablo 4.2. Tüm Olguların İğsi ve Epiteloid Alanlardaki Mitoz Sayısı ve Risk Kategorizasyonu	27
Tablo 4.3. Mitoz Sayısına Göre Risk Kategorizasyonu Değişiklik Gösteren Olgular	37

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. İğsi Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm	7
Şekil 2.2. Epiteloid Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-1	8
Şekil 2.3. Epiteloid Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-2	9
Şekil 2.4. Mikst Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-1	9
Şekil 2.5. Mikst Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-2	10
Şekil 2.6. GİST CD117 Pozitifliği	13
Şekil 2.7. GİST DOG-1Pozitifliği	14
Şekil 2.8. GİST Yüksek KI67 Proliferasyon İndeksi	15
Şekil 2.9. İmmunhistokimyal PHH-3 ile Ekspresyon Saptanan Mitotik Figürler	16
Şekil 4.1. 22027/2019 nolu vaka (2x, Hematoksilen&Eozin)	38
Şekil 4.2. 22027/2019 nolu vaka (4x, Hematoksilen&Eozin)	38
Şekil 4.3. 22027/2019 nolu vaka (10x, Hematoksilen&Eozin)	39
Şekil 4.4. 22027/2019 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin)	39
Şekil 4.5. 14336/2015 nolu vaka (10x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik Figürler)	40
Şekil 4.6. 14336/2015 nolu vaka (20x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik figürler)	40
Şekil 4.7. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik figürler)	41
Şekil 4.8. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik figürler)	41
Şekil 4.9. 14336/2015 nolu vaka (10x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)	42
Şekil 4.10. 14336/2015 nolu vaka (20x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)	42
Şekil 4.11. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)	43
Şekil 4.12. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)	43
Şekil 4.13. 6008/2019 nolu vaka (10x, PHH-3, İğsi alan, Mitotik figür)	44
Şekil 4.14. 6008/2019 nolu vaka (20x, PHH-3, İğsi alan, Mitotik figür)	44
Şekil 4.15. 6008/2019 nolu vaka (40x, PHH-3, İğsi alan, Mitotik figür)	45
Şekil 4.16. 6008/2019 nolu vaka (10x, PHH-3, Epiteloid alan, Mitotik figürler)	45
Şekil 4.17. 6008/2019 nolu vaka (40x, PHH-3, Epiteloid alan, Mitotik figürler)	46
Şekil 4.18. 6008/2019 nolu vaka (40x, PHH-3, Epiteloid alan, Mitotik figürler)	46

GRAFİKLER

	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1. Cinsiyete Göre Vaka Sayısı Dağılımı	28
Grafik 4.2. Cinsiyete Göre Ortalama Yaş Dağılımı	29
Grafik 4.3. Tümör Yerleşim Yerine Göre Vaka Sayısı Dağılımı	30
Grafik 4.4. Cinsiyete göre Tümör Yerleşim Yeri Dağılımı	31
Grafik 4.5. Tümör Yerleşim Yerine Göre Ortalama Tümör Çapı	32
Grafik 4.6. Hücre Tipine Göre Ortalama Mitoz Sayısı	33
Grafik 4.7. Tümör Yerleşim Yerine Göre İğsi / Epiteloid Alanlardaki Ortalama Mitoz Sayısı	34
Grafik 4.8. Cinsiyete Göre İğsi / Epiteloid Alanlardaki Ortalama Mitoz Sayısı	35
Grafik 4.9. İğsi / Epiteloid Alana Göre Risk Sınıflandırmasında Vaka Sayı Dağılımı	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

- BBA: Büyük Büyütme Alanı
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- CAP: The College of American Pathologists
- EUS: Endoskopik Ultrasonografi
- GİST: Gastrointestinal Stromal Tümör
- HE: Hematoksilen&Eozin
- ICC: İnterstisyel Cajal Hücreleri
- İHK: İmmunohistokimya
- Max: Maksimum
- Min: Minimum
- MR: Manyetik Rezonans
- PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
- PHH-3: FosfoHiston H3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörüdür (Cichoż-Lach ve ark 2008). GİST' lerin gastrointestinal sistemin pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Kindblom ve ark 1998).

Gastrointestinal stromal tümörlerin klinik seyirleri asemptomatik, rastlantısal olarak yakalanan küçük boyutlu olgulardan, büyük boyutlu, çok hızlı ilerleyen, malign davranış gösteren vakalara kadar uzanan geniş bir spektrum gösterir. Hastalık progresyonunun öngörülebilmesi ve prognozun belirlenmesi için mevcut tüm histopatolojik bulgular ayrıntılı değerlendirilip risk gruplaması yapılır (Miettinen ve ark 2006). CAP (The College of American Pathologists) protokolünde Miettinen ve Lasota'nın izniyle uyarlanan risk sınıflamasında kullandığımız tablo yer almaktadır. Bu sınıflamaya göre 5 mm²' deki mitoz sayısı, tümör boyutu ve anatomik lokalizasyon kullanılarak olgular 6 risk grubuna (Yok – Çok Düşük – Düşük – Orta – Yüksek – Yetersiz Veri) ayrılır.

Gastrointestinal stromal tümörler histomorfolojik görünümüne göre iğsi, epitelooid ve mikst hücreli tip olarak gruplandırılabilir (Cecilia ve ark 2008). İğsi hücreli komponent, “storiform” (girdapsı), palizatlanan (çit şeklinde) veya “fishbone” (balıksırtı) paternde gözlenebilir. Nükleusların görünümü tipik olarak, uzun ,sivri, mermi veya puro şeklinde, bir ucu künt, bir ucu sivridir. Epitelooid hücreli tip, sıkıca bir araya gelmiş perinükleer vakuolizasyon içeren yuvarlak ekzantrik nükleuslu oval poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Bu tümörler aynı zamanda alveolar paternde gelişim gösteren küçük hücre adaları da içermektedir. Hücreler genellikle uniform görünümde olmakla birlikte, bizar veya multinükleer hücreler karakteristik olarak izlenebilir . Mikst hücreli tümörlerde ise, hem iğsi hücreli komponent, hem de epitelooid morfolojideki tümör hücreleri bir arada bulunur.

Bu çalışmada mikst tipte hücre morfolojisine sahip GİST' lerde hücre tipi (iğsi-epitelooid) ile mitoz sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Gastrointestinalstromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir (Cichoż-Lach ve ark 2008).Gastrointestinal stromal tümörlerin klinik seyirleri asemptomatik, rastlantısal olarak yakalanan küçük boyutlu olgulardan, büyük boyutlu, çok hızlı ilerleyen, malign davranış gösteren vakalara kadar uzanan geniş bir spektrum gösterir. GİST' lerin gastrointestinal sistemin pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Kindblom ve ark 1998). GIST' lerin çoğunda, tirozinkinaz reseptörü KIT ve/veya trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü- α (PDGFRA)' da meydana gelen onkojenik mutasyonlar saptanmaktadır.Histolojik olarak en sık görülen tipleri İğsi hücreli, epiteloid ve miks tiptir (Miettinen ve ark 2005).

2.2. TARİHÇE

Gastrointestinal stromal tümörler geçmişte gastrointestinal düz kas tümörleri olarak biliniyordu. İğsi şekilli hücrelerden oluşup benign ise leiomyom, malign ise leiomyosarkom, epiteloid histolojide hücrelerden oluşuyorsa leiomyoblastom olarak adlandırılıyordu (Miettinen ve ark 2013). Gastrointestinal stromal tümörler ile ilgili kapsamlı ilk çalışma Golden ve Stout tarafından yapılmış olup 1941 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada GİST' ler barsak duvarında yerleşim gösteren mezenkimal tümörler olarak tariflenmiştir (Zhong ve ark 2013).

1983' de elektron mikroskopi ve immünohistokimyanın (İHK) keşfinden sonra, Mazur ve Clark bu tümörleri tanımlamada ilk kez “stromal tümör” terimini kullandılar (Greenson 2003).

1984'te Herrera ve arkadaşları otonomik nöronal diferansiyasyon gösteren olguları “pleksosarkom” olarak isimlendirmiştir. Bu tümörler daha sonra gastrointestinal otonomik sinir tümörleri (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors : GANT) olarak adlandırılmıştır (Lauwers ve ark 1993).

1998'de Japon araştırmacı Hirota ve arkadaşları gastrointestinal stromal tümörlerin, immünofenotipik ve ultrastrüktürel olarak hem düz kas, hem de nöronal diferansiyasyon göstermekte olan, barsak peristaltizm regülasyonunu sağlayan interstisyel Cajal hücreleri (ICC) ile benzer morfolojik, immünofenotipik ve genetik karakteristik özelliklere sahip olduğunu ve çoğunun ICC'ler için de spesifik olan CD117 (c-kit) mutasyonlarına sahip olduğunu (çoğunun CD117 pozitif olduğunu) keşfetmesiyle bu tümörlerin hücre orijini, histolojik, ultrastrüktürel, immünohistokimyasal özellikleri anlaşılmıştır (Tornillo 2006). Böylece GİST'lerin sınıflandırılmasındaki karmaşa sona ermiştir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Gastrointestinal stromal tümörler, primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen mezenkimal kökenli tümörlerdir. Tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %1'inden azını oluşturmakta olup, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir (Deitos 2003). Yıllık insidansı yaklaşık olarak 10-20/1.000.000 olup (Nilsson ve ark 2005), bu değer sadece klinik olarak saptanabilen GİST'leri içermektedir. Araştırmalarda asemptomatik orta yaşlı ve yaşlı bireylerin mide dokusunun histopatolojik incelemesinde 1 santimetreden küçük çapta olan çok sayıda lezyon (mikroGİST) tespit edilebileceği ortaya konmuştur (Casali ve ark 2018).

GİST en çok orta yaş, yaşlı bireylerde görülmekte olup, çeşitli araştırmalarda ortalama yaş aralığı 60-65 olarak tespit edilmiştir. 40 yaş altında nadir görülmekle birlikte olguların %1'inden azı 21 yaş altında ortaya çıkmaktadır (Miettinen ve ark 2013). Çoğu çalışmada kadın ve erkek arasındaki prevalans aynı olup (Miettinen ve ark 1999), bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık tespit edilmiştir (Bülbül Doğusoy ve ark 2012).

2.4. LOKALİZASYON

GİST'ler genellikle gastrointestinal sistemde yer almaktadır. En sık mide (%54) yerleşimli olup, %30 jejunum/ileum, %5 duodenum, %5 kolon ve rektum ve yaklaşık %1 oranında özofagusta görülmektedir.

Mezenter, omentum ve retroperiton gastrontestinal sistem dışı GİST' lerin (eGİST) en sık görülen yerleşim yerleridir. Yaklaşık %6,7 oranında izlenmektedirler (Montgomery ve ark 2005). Nadir olarak bildirilmiş toraks, pankreas, hepatobiliyer sistem, erkek ve kadın genital sistemi, pelvik kavite ve mesane yerleşimli vakalar da bulunmaktadır (Wingen ve ark 2005, Lam ve ark 2006, Ayık ve ark 2017).

2.5 KLİNİK BULGULAR

Klinik semptom ve bulgular tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre değişiklik göstermektedir. Hastaların yaklaşık %15- 30'u asemptomatik olup tümör otopsiler, farklı nedenlerle yapılan cerrahi sonucunda incelenen materyallerde, endoskopi, radyolojik tetkikler esnasında veya çeşitli çalışmalar sırasında tesadüfen saptanılmıştır (Miettinen ve ark 2005). En sık görülen semptom karın ağrısı (%50-70), gastrointestinal kanaması (%20-50) ve abdominal kitle (%5) dir (Sturgeon ve ark 2003).

Özofagus yerleşimli tümörlerin boyutu genellikle küçük olup hastalar asemptomatiktir. Büyük tümörlerde ise disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı, hematemez ve kilo kaybı olabilir. Mide kaynaklı tümörlerde bulantı, kusma, epigastrik ağrı, şişkinlik, kilo kaybı, hematemez; ince barsak ve kolon kaynaklı tümörlerde karın ağrısı, melena, barsak alışkanlıklarında değişiklik görülebilir. Duodenal tümörlerde ise biliyer obstrüksiyona bağlı sarılık oluşabilir.

Anamnez ve muayene sonrası GİST' ten şüphelenilen hastalara tanı ve evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopi, endoskopik ultrason (EUS), manyetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) yapılabilir. Radyolojik görüntülemelerden endoskopi nonspesifik olup GİST' ler genellikle subepitelyal lezyon olarak görülür. EUS ise tümörün gastrointestinal duvarın hangi katmanından kaynaklandığını, lezyonun içeriğini (sıvı, yağ, solid tümör veya vasküler yapı) ve boyutunu belirleyebilir. GİST' ler EUS görüntülemesinde hipoekoik solid kitle olarak izlenmekte olup bu bulgu birçok farklı tümöral lezyonda bulunduğundan dolayı nonspesifiktir. BT' de tipik olarak >5 cm ve nonhomojen egzofitik büyüyen tümör primer GİST' lerde görülür (Sandrasegaran ve ark 2005). Ayrıca BT kitlenin karakterini, yaygınlığını, metastaz olup olmadığını değerlendirmek, evreleme yapmak ve cerrahinin planlanması için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT anatomik

ayrıntıyı iyi değerlendirirken, PET küçük metastazları ve tümöral metabolik aktiviteyi belirlemede kullanılır. MR ise intravenöz kontrast madde verilemeyen hastalarda, şüpheli karaciğer metastazlarını değerlendirmede ve rektum gibi spesifik bölgelerdeki GİST' ler için tercih edilebilir (Gold 2006).

GİST' lerin histolojik tanısı cerrahinin birinci tedavi seçeneği olmadığı metastatik durumlarda ve neoadjuvan tedavi planlandığında zorunludur. Cerrahi olarak çıkarılabilecek tümörlerde hücrelerin ekim riski nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmez.

GİST' ler genellikle sporadik olmakla birlikte %5-10 oranında Carney triadı, Nörofibromatozis tip 1, Carney Stratakis sendromu gibi sendromlarla ilişkili olarak da tespit edilmiştir. Carney triadında paraganglioma, pulmoner kondromlar ve epiteloid gastrik GİST' ler izlenmekte olup KIT ve PDGFRA mutasyonları izlenmez (Carney 1999). Nörofibromatozis tip 1' de görülen GİST' ler çoğu zaman ince barsakta ve multisentriktir. Bu tümörler genellikle KIT veya PDGFRA mutasyonu taşımamaktadır. Carney Stratakis sendromu otozomal dominant olup Süksinat dehidrogenaz (SDH) enzimin mutasyonlarına bağlı oluşan paraganglioma ve gastrik GİST' ler bulunur. KIT mutasyonu izlenmez. Ayrıca çok nadir olarak germline KIT veya PDGFRA mutasyonuna sahip, erken yaşta görülen, daha agresif seyirli, multipl olabilen ailesel GİST vakaları da bildirilmiştir. Bu vakalarda mide duvarında interstisyel cajal hücrelerinin diffüz hiperplazisi de bulunabilmektedir (Casali ve ark 2018).

2.6. MAKROSKOBİK BULGULAR

Tümör boyutları insidental olarak saptanan milimetrelik boyutlardan, 20 cm' den büyük tespit edilen tümörlere kadar geniş bir aralıkta izlenmektedir (WHO 2019). Tümörler gastrointestinal sistemin duvarında submukozal, intramural ya da subserozal yerleşimli olup genellikle serozal yüzeyden abdomene doğru büyürler. İnfiltratif yada ekspansif büyüme paterni gösterebilirler. Genellikle etrafında ince psödokapsül yapısı bulunan, düzgün sınırlı, tek nodüler lezyon şeklindedirler. Geniş tabanlı, intraluminal polipoid, plak şeklinde, nadiren hem luminal hem abdominal büyüme gösterip kum saati şeklinde de izlenebilir. İntraluminal büyüme gösteren tümörlerde mukozal ülserasyon görülebilir.

Kesit yüzeyi gri, beyaz veya pembe renkli, solid olup yama tarzında hemoraji, nekroz veya kistik dejenerasyon alanları içerebilir (Demetri ve ark 2007).

2.7. MİKROSKOBİK BULGULAR

GİST' lerin kesin tanısı biyopsi ya da rezeksizyon materyallerinin histopatolojik ve immunhistokimyasal olarak incelenmesi ile konulur. Tümörün biyolojik davranışının öngörülmesi ve prognozun belirlenmesi için mevcut tüm histopatolojik bulgular ayrıntılı olarak değerlendirilip risk gruplaması yapılır. Risk gruplaması yapılırken anatomik lokalizasyon da prognostik faktörler arasında yer aldığından GİST' lerin sınıflandırılması histomorfolojik özelliklere ve anatomik lokalizasyona göre yapılabilir.

Histomorfolojik olarak GİST' ler iğsi, epiteloid ve mikst hücreli tip olmak üzere 3 ana gruba ayrılır (Cecilia ve ark 2008):

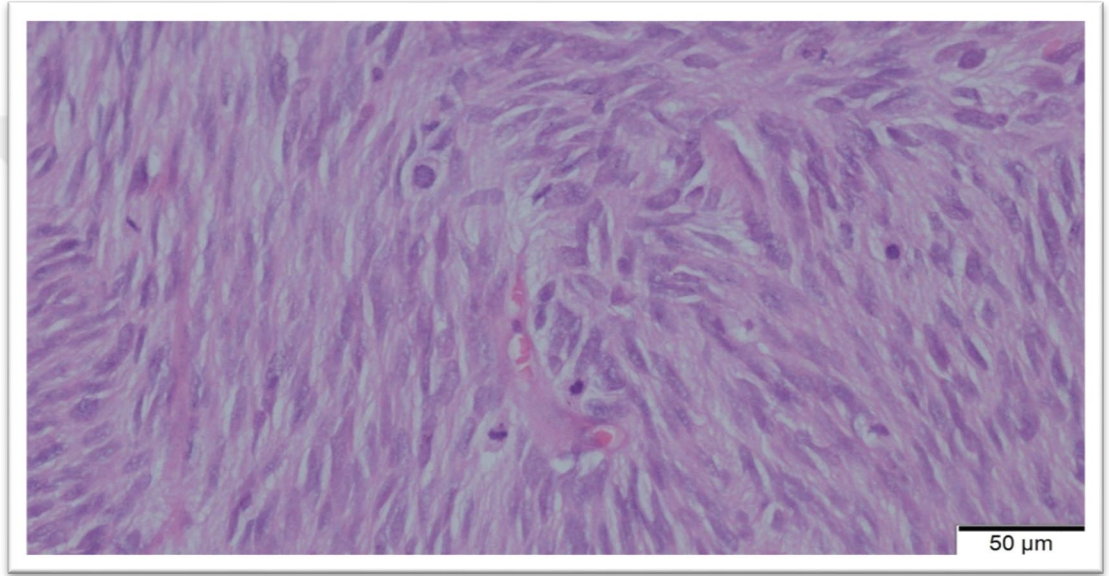
• İĞSİ HÜCRELİ GİST

En sık görülen GİST tipi olup (%70) tümör hücreleri mikroskopik olarak uniform, eozinofilik, iğsi hücrelerden oluşmaktadır. Storiform (girdapsı), palizatlanan (çit şeklinde) veya "fishbone" (balıksırtı) paternde gözlenebilir. Nükleusların görünümü tipik olarak uzun ,sivri, mermi veya puro şeklinde, bir ucu küt, bir ucu sivri olup sıklıkla veziküler kromatin içerir. Hücrelerin sitoplazmaları genellikle soluk eozinofilik olup, hücreler arası sınır belirgin değildir (Cecilia ve ark2008). Vakaların yaklaşık %5' inde perinükleer eozinofilik sitoplazmik vakuol bulunduğu tespit edilmiştir. Tümör içerisinde vasküler proliferasyon, kanama, hyalinizasyon, miksoid dejenerasyon alanları ve kalsifikasyon varlığı izlenebilir. Aşırı hyalinizasyon sonucu ekstraselüler eozinofilik kollajen globülleri olan skenoid fiber oluşumları da görülebilir (Fletcher ve ark 2002). Ayrıca iğsi hücreli GİST' lerin subtipleri de tanımlanmıştır (Miettinen ve ark 2005):

- Sklerozan iğsi hücreli GİST: Hücreden fakir olup yaygın estraselüler kollajen içermektedir. Atipisi olmayan iğsi hücrelerden oluşan tümöral lezyonda mitotik aktivite düşüktür.
- Palizatlanan ve vakuole iğsi hücreli GİST: Selüler unifrom iğsi hücrelerden oluşmakta olup hücrelerde nükleer palizatlanma ve perinükleer vakuolizasyon bulunur.

- Hiperselüler iğsi hücreli GİST: Diffüz tabakalar halinde, sıkışık gruplar oluşturan uniform iğsi hücrelerden oluşur. Hafif atipi, nükleer palizatlanma ve perinükleer vakuolizasyon bulunabilir.
- Sarkomatöz iğsi hücreli GİST: Miksoid stroma ile ayrılmış iğsi veya oval hücre kümelerinde diffüz atipi bulunur. Tümörün mitotik aktivitesi yüksek olup çoğu 5 cm' nin üzerindedir.

Şekil 2.1. İğsi Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm

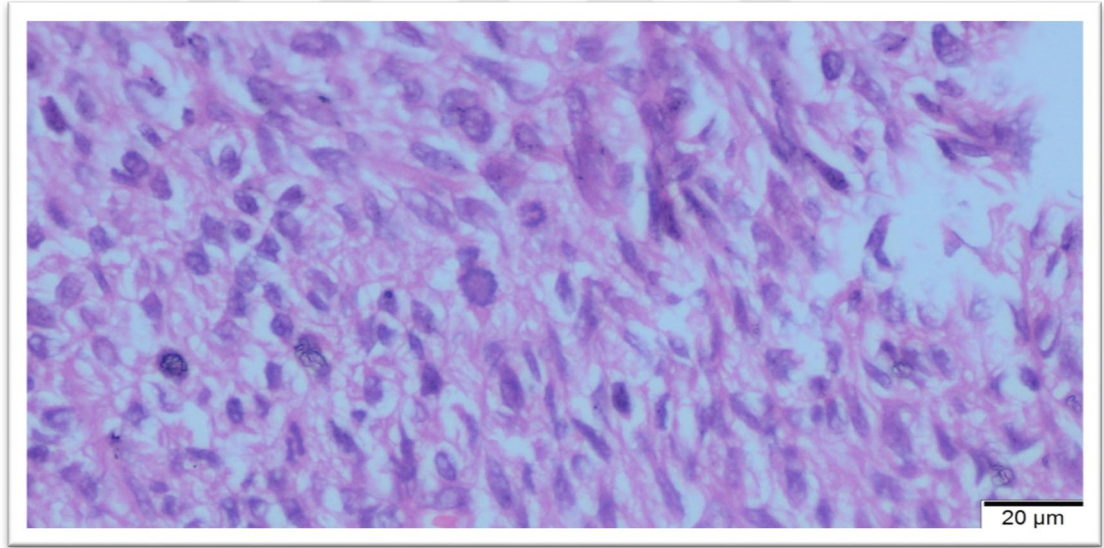


- **EPİTELOİD HÜCRELİ GİST**

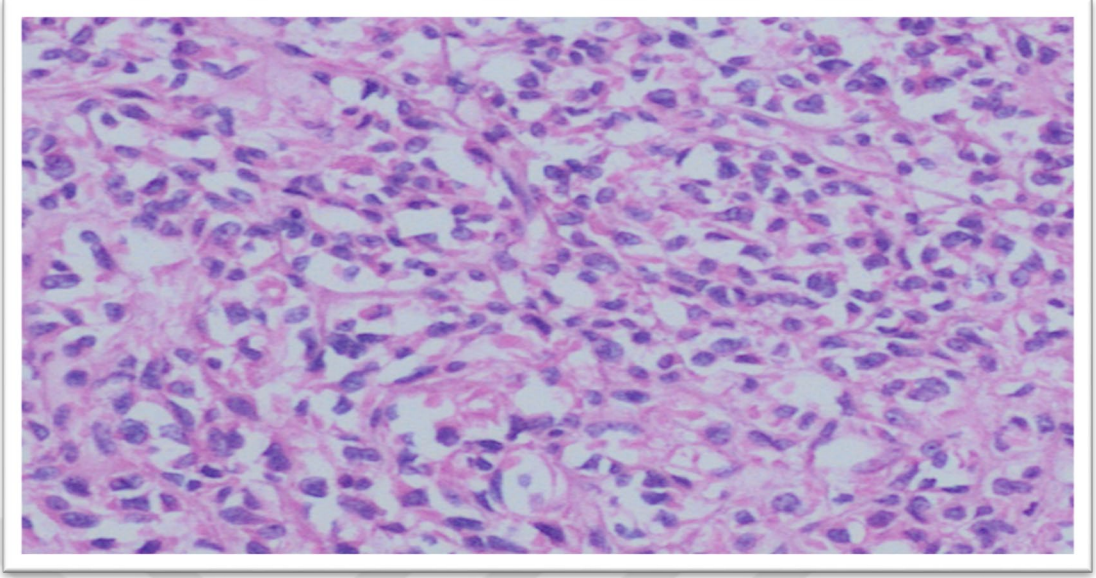
Tümör hücreleri sıkıca bir araya gelmiş bol, eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı, perinükleer vakuolizasyon içeren yuvarlak, ekzantrik nükleuslu, veziküle kromatinli, oval, poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Tümöral lezyon alveolar paternde gelişim gösteren küçük hücre adaları, yuva benzeri yapıları da içerebilmektedir. Hücreler genellikle uniform görünümde olmakla birlikte, bizar veya multinükleer hücreler de izlenebilir (Miettinen ve ark 2005, Cecilia ve ark 2008). Epiteloid hücre tipi pediatrik GİST vakalarında en sık karşılaşılan hücre tipidir. Ayrıca epiteloid hücreli GİST'lerin subtipleri de tanımlanmıştır (Miettinen ve ark 2005):

- Sklerozan epitelooid hücreli GİST: Sinsityal patern gösteren ve belirsiz hücre sınırlarına sahip, uniform, koheziv, poligonal hücreler diffüz kollajenöz matrikste yer alır. Multinükleasyon mevcudiyeti ve mitoz oranının düşüklüğü karakteristiktir.
- Diskoheziv paternli epitelooid hücreli GİST: Diskoheziv paternde, dar interstisyel matriks içerisinde, sitoplazma sınırları belirgin olan, geniş sitoplazmalı, büyük, poligonal hücrelerden oluşur. Atipi fokal olarak görülebilir. Mitoz oranı düşük olup multinükleasyon izlenebilir.
- Hiperselüler epitelooid hücreli GİST: Yüksek nükleus sitoplazma oranına sahip, nükleer atipi bulunan, iyi sınırlı, birbirine yaslanmış epitelooid hücrelerden oluşur.
- Sarkomatöz epitelooid hücreli GİST: Epitelooid ya da yuvarlak hücrelerde belirgin nükleol, uniform nükleus bulunup nükleus sitoplazma oranı yüksektir. Mitotik aktivite oldukça yüksektir.

Şekil 2.2. Epitelooid Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-1



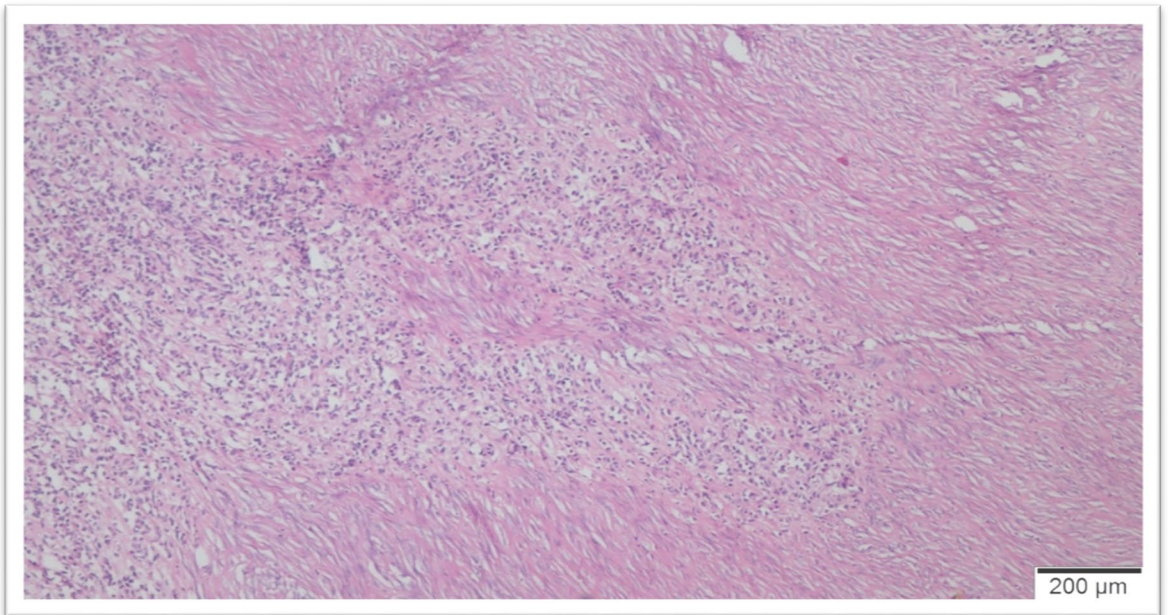
Şekil 2.3. Epiteloid Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-2



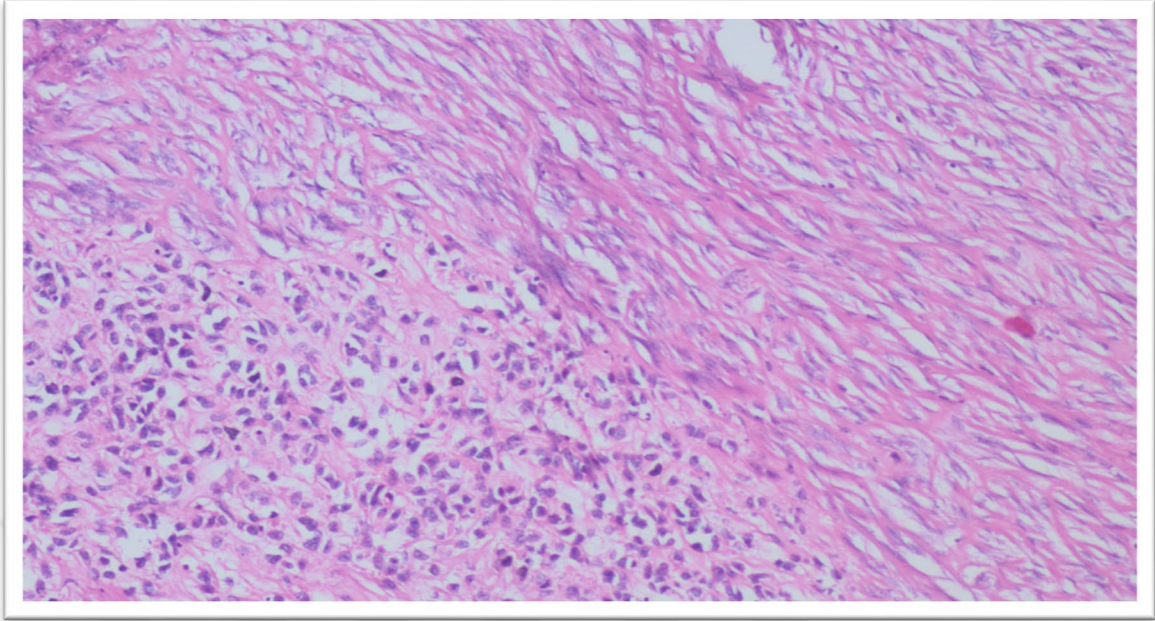
- **MİKST HÜCRELİ GİST**

İğsi hücreli ve epiteloid hücreli komponentin bir arada bulunduğu tümörlerdir.

Şekil 2.4. Mikst Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-1



Şekil 2.5. Mikst Hücreli GİST Mikroskopik Görünüm-2



- **NADİR GÖRÜLEN HİSTOMORFOLOJİK TİPLER**
- **Plazmositoid tip GİST:** Eksantrik nüveli, yoğun eozinofilik sitoplazma içeren hücrelerden oluşur.
- **Taşlı Yüzük Hücreli GİST:** Bol miktarda şeffaf sitoplazma buluduran, nükleusları perifere doğru itilmiş, oval yuvarlak büyük hücreler ile karakterizedir (Fülöp ve ark 2009).
- **Miksoid stroma içeren GİST:** Bol şeffaf sitoplazmalı, nükleusu perifere itilmiş, büyük oval yuvarlak hücrelerin miksoid zeminde yer almasıyla karakterizedir (Fülöp ve ark 2009).
- **Pleomorfik Hücreli GİST :** Nükleoelleri belirgin, düzensiz sınırlı büyük nükleusu bulunan, yüksek mitotik aktivitesi bulunan, pleomorfik hücreler ile karakterizedir (Fülöp ve ark 2009).
- **Onkositik Hücreli GİST:** Sitoplazmalarında bol miktarda mitokondri bulunmasından dolayı eozinofiliktir (Fülöp ve ark 2009).
- **Mezotelyoma Benzeri GİST:** Stroma miksoid olup içerisinde epiteloid tipteki hücreler kordon benzeri yada psödoglandüler yapılar oluşturur (Miettinen ve ark 2005).
- **Rabdoid Fenotipli GİST:** Vimentin filamanlarından oluşan halka yapısı tümörü oluşturan hücrelerin nükleuslarının çevresini sarmaktadır (Richmond 2004).

- **Küçük Hücreli GİST:** Köşeli nükleuslara sahip hiperselüler hücre gruplarından oluşmakta olup paragangliomalar gibi perivasküler alanlarda sıkı halka yapıları oluştururlar (Miettinen ve ark 2005).
- **Sitotoksik T Lenfositten Zengin GİST:** Klasik GİST' lere benzer morfolojisi olup ayrıca tümör hücreleri arasında ilave olarak sitotoksik T lenfosit infiltrasyonu bulunur.

Anatomik lokalizasyonlarına göre GİST' ler:

- **ÖZOFAGUS YERLEŞİMLİ GİST' LER:**

Özofagus yerleşimli GİST vakaları çok nadir olup genellikle özofagusun alt 1/3' lük kısmına lokalizedir. Tümörlerin çoğunun boyutu 5-10 cm arasındadır ve mitotik indeksi 50 Büyük Büyütme Alanı (BBA)' nda 5' ten fazladır (Miettinen ve ark 2000). Histomorfolojik olarak çoğunluğu selüler olup hafif nükleer atipi bulunduran işçi hücrelerle karakterizedir. Miksoid değişiklik, hücre sel palizatlanma yada hyalin benzeri dejenerasyon içerebilirler.

- **MİDE YERLEŞİMLİ GİST' LER:**

GİST' lerin en sık yerleşim yeri mide olup %40 oranında korpus, %25 oranında antrum, %20 oranında ise pilorda lokalizedir. Tümör ortalama boyutları 6 cm olup birkaç milimetreden >40 cm' ye kadar değişmektedir. Gastrik GİST' lerde diğer GİST' lere göre daha fazla epitelooid morfoloji ve PDGFRA pozitif immün boyanma izlenir. İlginç olarak gastrik GİST' lerin prognozu, benzer mitotik indeks ve boyuttaki ince barsak GİST' lerinden daha iyi olup %5 daha az uzak metastaz riskine sahiptir (Miettinen ve ark 2005).

- **İNCE BARSAK YERLEŞİMLİ GİST' LER:**

Duodenum yerleşimli GİST' ler tüm GİST' lerin %4-5' ini oluşturmakta olup çoğu işçi hücreli özellik göstermektedir (Goldblum ve ark 1995, Miettinen ve ark 2003). İnce fibröz septalarla ayrılmış organoid patern mevcuttur. Eozinofilik kollajen globüller (skenoid fiber) duodenal lezyonlarda daha sık görülmekte olup varlığı iyi prognoz lehinedir. Tümör boyutu 2 cm' den küçük ve mitotik indeksi 50 BBA' da 5' in altında

olanların prognozu çok iyidir, 5 cm' den büyük ve mitotik indeksi 50 BBA' da 5' in üzerinde olanlar ise yüksek mortaliteye sahiptir.

İnce barsak yerleşimli GİST' ler gastrik GİST' lerden daha malign bir davranış göstermektedir. Çoğu iğsi hücreli morfolojiye sahip olup ve yalnızca %5' i epitelooid morfolojidedir. İnce bağırsak epitelooid GİST' i oldukça kötü prognoza sahiptir (Miettinen 2006).

- **KOLON YERLEŞİMLİ GİST' LER:**

Kolon, GİST' lerin nadir olarak yerleştiği bölgedir. Tamamına yakını iğsi hücreli olup, klinik olarak agresif seyir göstermektedir. İnce barsakta olduğu gibi skenoid fiber görülmesi iyi prognoz lehinedir. Anorektal yerleşim ise çok nadirdir.

Gastrointestinal sistem dışında görülen GİST' ler çok nadir olup (<%1) çoğu primer olarak gastrointestinal sistemdeki GİST' in metastazı olarak karşımıza çıkabilir. GİST' lerin gastrointestinal sistemin Cajal hücrelerinden köken aldığı düşünüldüğünde bu tümörlerin gastrointestinal kanal dışında primer olarak bulunması ilginç olsa da mezotel altında, omentumda CD117 pozitif hücreler bulunmaktadır ve tümörün kökeninin multipotent mezenkimal kök hücreler (intestinal mezenkimal prekürsör hücreler) olduğu düşünülmektedir. Bu lokalizasyondaki GİST' lerin çoğu epitelooid tipte olup diğer bölge GİST' lerinde görülmeyen miksoid stromanın kistik toplanması ve perivasküler hyalinizasyon izlenebilir.

2.8. İMMUNHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Gastrointestinalstromal tümör tanısı için immünhistokimyasal çalışmalar ilk olarak myoid ve nöronal antijenler üzerinde olup anlamlı sonuç elde edilememiştir. Daha sonra hematopoetik kök hücre belirleyicisi olan CD 34' ün GİST' lerin yaklaşık %70' inde pozitif olduğu tespit edilmiştir (Cichoż-Lach ve ark 2008). Ancak son yıllarda tüm bölgelerdeki GİST' ler için en sensitif belirleyicinin CD117 olduğu kanısına varılmıştır.

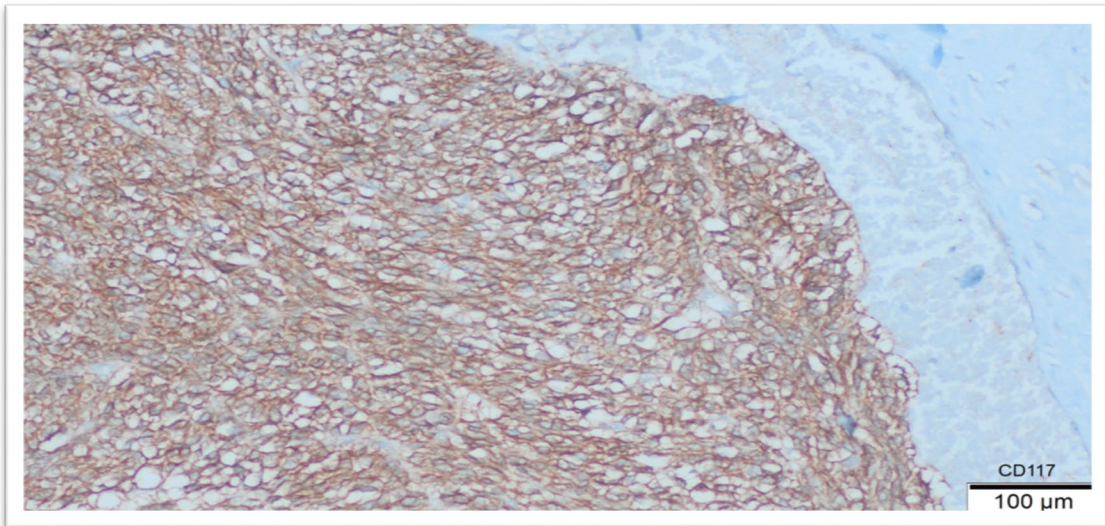
- **CD117 (C-KİT):** KIT protoonkogen c-kit (kromozom 4) ürünü olup internal tirozin kinaz içeren transmembran reseptör proteindir ve platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) ile yakın ilişkilidir. İnterstisyel Cajal hücrelerinden, hematopoetik progenitör hücrelerden, melanositlerden, embriyonik / fetal beyinden,

endotelden, mast hücrelerinden, meme epitelinden ve germ hücrelerinden sentezlenir. GİST' lerin yaklaşık %95' inde pozitiftir. Boyanma en sık sitoplazmik olmak üzere, membranöz, perinükleer nokta (golgi zon boyanması-dotlike) şeklinde olabilir. Genellikle kuvvetli ve diffüz olup epiteloid GİST' lerde yama tarzında ve daha zayıf olabilir. Değerlendirmede boyanma yoğunluğu (hafif/orta/şiddetli) ve yaygınlığına (<%10 negatif, %10-50 fokal pozitif, >%50 diffüz pozitif) bakılır. Olguların yaklaşık %5' inde KİT ekspresyonu görülmez. Negatif vakaların çoğu epiteloid morfolojide, mide/omentum/periton yerleşimli ve PDGFRA mutasyonu içermektedir. Tanının doğrulanması için DOG1, PDGFRA çalışılmalı ya da KIT/PDGFRA için mutasyon analizi yapılmalıdır.

GİST' lerin küçük bir kısmında (%10-15) hem KİT hem de PDGFRA mutasyonu izlenmez. Bu grup "wild" tip GİST olarak tanımlanmakta olup immunhistokimyasal olarak c-kit pozitif olmasına rağmen moleküler düzeyde imatinib tedavisine cevap vermezler.

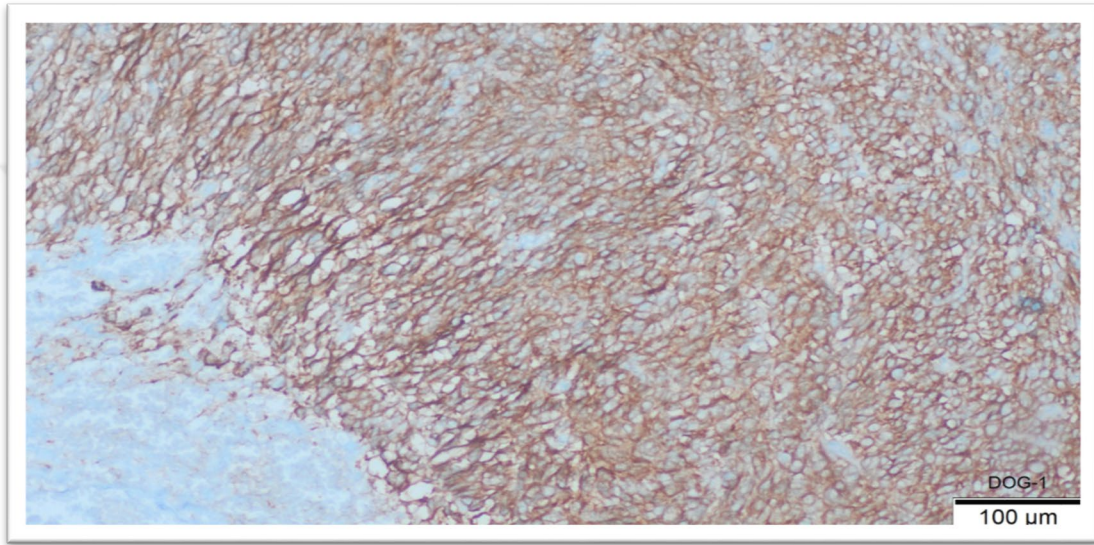
CD117 pozitifliği GİST dışında metastatik melanom, anjiosarkom, Ewing sarkonu, çocukluk çağı nöroblastomu, şeffaf hücreli sarkom, ekstra medüller myeloid tümör, intrabdominal desmoid tip fibromatozis, seminom, timik karsinom ve küçük hücreli akciğer karsinomu gibi tümörlerde de izlenebilir.

Şekil 2.6. GİST CD117 pozitifliği



- **DOG-1 (Discovered On GIST 1):** KİT negatif olguların %30' unda pozitif olup sitoplazmik/membranöz boyanma gösterir. GİST için sensitif ve spesifik bir belirleyicidir. Gastrik epitelde, interstisyel Cajal hücrelerinde, pankreatik sentroasiner hücrelerde pozitif ekspresyon gösterir. Sinovial sarkom, leiomyosarkom, leiomyomatozis, epitelyal-myoepitelyal karsinomlarda da pozitiflik izlenebilir.

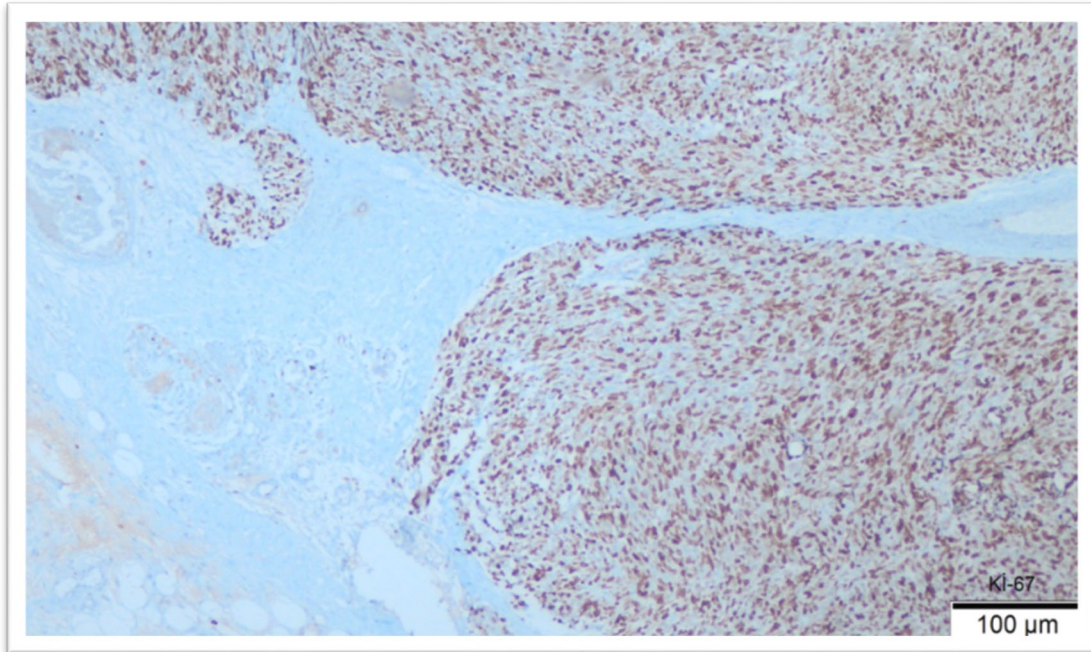
Şekil 2.7. GİST DOG-1 Pozitifliği



- **CD34:** GİST' ler için tanımlanmış ilk belirleyici olup GİST' lerin yaklaşık %70' inde ekspresyon göstermektedir. Düşük risk grubu GİST' ler daha çok matür interstisyel Cajal hücreleri içerdiğinden CD34 ekspresyonu daha az olup, yüksek risk grubu tümörlerin CD34 ekspresyonu kuvvetlidir (Wang ve ark 2000). Ayrıca özofagus ve rektum yerleşimli GİST' lerde, gastrik ve ince barsak yerleşimli olanlara göre CD34 pozitifliği daha sık görülür (Badalamenti ve ark 2007). CD34 hematopoetik progenitör hücre antijeni olup normal ve neoplastik endotelde ve bazı mezenkimal hücrelerde saptanmıştır. GİST ve düz kas hücre tümörlerinin yanısıra bazı lösemilerde, kaposi sarkomu ve anjiosarkom, hemanjiyoperisitom gibi vasküler tümörlerde, sinir kılıfı tümörlerinde, epitelioid sarkom ve dermatofibrosarkomda da pozitif ekspresyon göstermektedir.

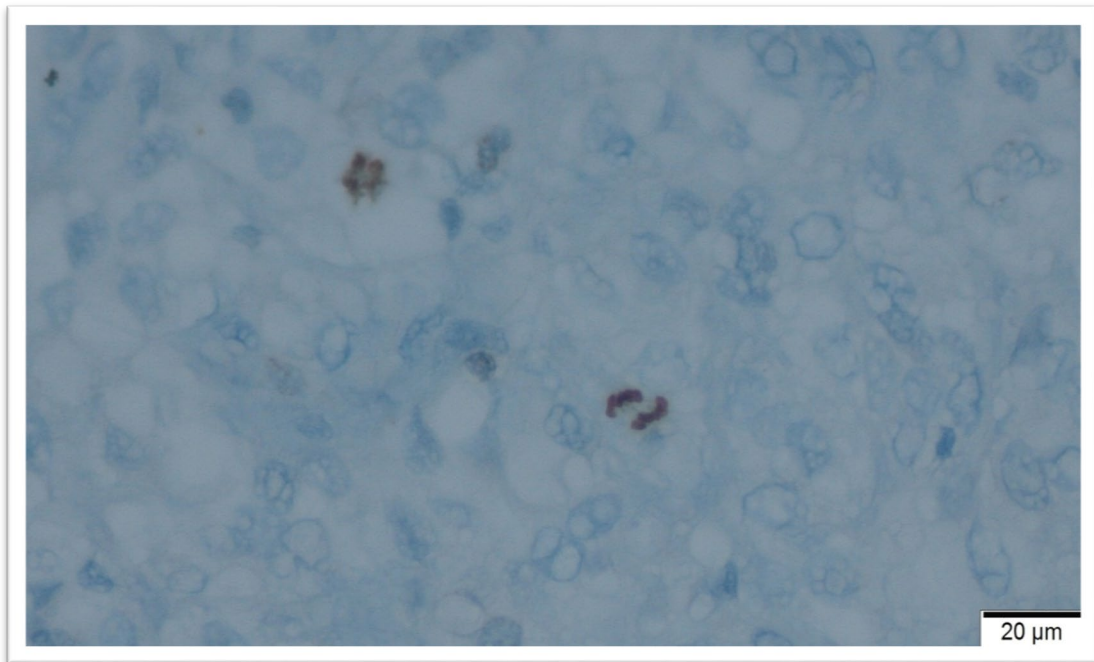
- **S100:** GİST' ler genellikle S100 negatiftir. Yaklaşık %5 oranında pozitiflik izlenmektedir. Normal olarak glial hücreler, Schwann hücreleri, melanositler, yağ hücreleri, kondrositler, myoepitelyal hücrelerde bulunmakta olup melanositik tümörlerde ve periferik sinir kılıf tümörlerinin tanısında kullanılır.
- **SMA (Düz Kas Aktin):** GİST' lerin %30 – 40' ında (daha çok gastrik ve ince barsak yerleşimli olanlarda) SMA ile pozitiflik izlenebilirken normal olarak gastrointestinal sistem düz kas ve damarların düz kasında ekspresyon gösterir.
- **Desmin:** GİST' lere pozitiflik nadir olup (<%5) normal olarak gastrointestinal sistemde muskularis mukoza, muskularis propriada pozitifdir.
- **Vimentin:** Çoğu mezenkimal tümörde olduğu gibi GİST' ler de vimentin ile pozitif ekspresyon gösterir.
- **Kİ-67:** GİST' lere proliferasyon markerı olarak kullanılmakta olup bazı çalışmalarda Kİ-67 yüksekliği prognozun belirlenmesinde önemli iken bazılarında kesin sonuç vermemektedir. Mitozun en yoğun olduğu alandan değerlendirilip, %10'un üzeri yüksek proliferasyon indeksi olarak kabul edilmektedir. (Şekil 2.8)

Şekil 2.8. GİST Yüksek Kİ67 Proliferasyon İndeksi



- **PHH-3 (FosfoHiston H3):** Hücre siklusunun devamlılığında Histon H3' ün serin 10 düzeyinden fosforilasyonu (H3S10P) önemli bir durumdur. Siklusta ilk olarak geç G2 fazında perisentromerik kromatinde ortaya çıkar. Sonrasında profazda kondanse kromatin boyunca yayılır maksimum seviyeye ulaşır ve anafaza doğru sebat eder. Mitoz tamamlandığında artık gösterilemez (Perez-Cadahia ve ark 2009, Tetzlaff ve ark 2013, Nowak ve ark 2014). Ki67; G1, S, G2 ve M fazları boyunca ekspresse edilirken, kromatinin fosforilasyonu sonucu oluşan histon H3 sadece geç G2 fazında gerçekleşir ve mitotik aktivasyon için daha net değerlendirme olanağı sağlamaktadır (Shibata ve ark 1990, Nowak ve ark 2014). PHH3 ilk kez mitoz belirteci olarak 1997' de Hendzel ve ark. tarafından sunulmuştur. Son yıllarda PHH3 potansiyel prognostik belirteç olarak çeşitli kanser antitelerinde değerlendirilmiştir (Sun ve ark 2012). PHH3 mitotik figürler için spesifik belirteç olup rutin ışık mikroskobunda mitotik figürü morfolojik olarak taklit eden apoptotik cisimlerde ekspresse edilmez (Tetzlaff ve ark 2013). Çok sayıda çalışma PHH3 bazlı İHK ve HE kesitlerde belirlenen mitoz sayıları arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir (Bossard ve ark 2006, Nasr ve ark 2008). GİST' lerde PHH-3 ile mitoz sayımının yapılması prognostik faktörlerden olan mitotik indeksin tespitinde önemlidir.

Şekil 2.9. İmmunhistokimyal PHH-3 ile Ekspresyon Saptanan Mitotik Figürler



2.9. AYIRICI TANI

GİST' lerin nispeten geniş morfolojik özellikleri olduğundan, ayırıcı tanıda abdomenin mezenkimal, nöral ve nöroendokrin tümörleri yer alır. İğsi hücreli lezyonlarda (Tablo 2.1); leiomyom, leiomyosarkom, dediferansiye liposarkom, schwannom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, intraabdominal desmoid tip fibromatozis, inflamatuvar fibroid polip, soliter fibröz tümör, inflamatuvar myofibroblastik tümör, sarkomatoid karsinom, epiteloid lezyonlarda (Tablo 2.2); karsinomlar, metastatik melanom, epiteloid leiomyosarkom, epiteloid hemanjiyotelyom, PEComa, nöroendokrin tümörler, malign mezotelyoma, anjiosarkomlar, mikst tipte olanlarda (Tablo 2.3) ise sinovial sarkom ayırıcı tanıda yer almaktadır. GİST' lerin ayırıcı tanısının yapılması malign potansiyelleri ve imatinib ile moleküler hedef tedaviye uygun olduklarından dolayı önemlidir.

Tablo 2.1. İğsi Hücreli GİST' lerde Ayırıcı Tanıda Yardımcı Olabilecek İmmunhistokimyasal Belirleyiciler

İĞSİ HÜCRELİ LEZYONLAR	İMMUNHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER
Leiomyom-Leiomyosarkom	Desmin(+), SMA(+), CD34(-) (GİST' te h-kaldesmon pozitifliği görülebilir. Uterus tipi retroperitoneal leiomyomlar ve peritoneal leiomyomatoziste DOG-1 pozitif olabilir.)
Schwannom	S100 Diffüz (+)
Malign Periferik Sinir Kılıf Tümörü	S100 Fokal +/-
İntraabdominal Desmoid Tip Fibromatozis	Desmin (-), SMA(+), nükleer katenin(+)
İnflamatuvar Fibroid Polip	CD34 (+) !
Soliter Fibröz Tümör	CD34 (+) !
İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör	ALK-1 (+), SMA (+)
Sarkomatoid Karsinom	Pansitokeratin (+)
Dediferansiye Liposarkom	Nükleer MDM-2 (+)

Tablo 2.2. Epiteloid Hücreli GİST' lerde Ayırıcı Tanıda Yardımcı Olabilecek İmmunhistokimyasal Belirleyiciler

EPİTELOİD LEZYONLAR	İMMUNHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER
Karsinom	Pansitokeratin (+)
Metastatik Melanom	S100 (+), HMB45 (+), Melan-A (+)
Epiteloid Leiomyosarkom	SMA (+), Desmin (+)
Epiteloid Hemanjiyoendotelyom	CD31 (+), CD34 (+)
PEComa	SMA (+), HMB45 (+), Melan-A (+)

Tablo 2.3 Mikst Hücreli GİST' lerde Ayırıcı Tanıda Yardımcı Olabilecek İmmunhistokimyasal Belirleyiciler

MİKST LEZYONLAR	İMMUNHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER
Sinovial Sarkom	Pansitokeratin (+), EMA (+), Bcl-2(+), DOG1 (+/-)

2.10. PROGNOZ

GİST' lerde hastalık progresyonunun öngörülebilmesi, prognoz ve nüksün belirlenmesi için hem makroskopik hem de mevcut tüm histopatolojik bulguların ayrıntılı değerlendirilmesi ve risk gruplaması yapılması önerilmiştir (Miettinen ve ark 2006). Değerlendirilen parametreler arasında tümörün yerleşim yeri, tümör boyutu, odak sayısı, etraf dokuya invazyon varlığı, büyüme paterni (ekspansif / infiltratif), tümörün tuttuğu tabakalar (mukoza / submukoza / muskuler tabaka / seroza), ülserasyon varlığı, tümördeki hücre tipi, hücresellik, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı, histolojik grade, risk sınıflaması, DNA mutasyon analizleri (KIT ekzon 9, 11, 13, 17, PDGFRA ekzon 12, 14, 18, SDH, NF1, RAS, BRAF, IGF1R), cerrahi sınırlar, nekroz, kanama varlığı, lenf nodu tutulumu ve tümör rüptürü yer almaktadır. CAP (The College of American Pathologists) protokolünde Miettinen ve Lasota'nın izniyle uyarlanan risk

sınıflamasında kullandığımız tablo (Tablo 2.4) yer almaktadır. Bu sınıflamaya göre 5 mm²' deki mitoz sayısı, tümör boyutu ve anatomik lokalizasyon kullanılarak olgular 6 risk grubuna (Yok – Çok Düşük – Düşük – Orta – Yüksek – Yetersiz Veri) ayrılır. Bu kriterler Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)' in geniş çaplı klinikopatolojik çalışmalarına göre yapılmıştır. Bu çalışmada imatinib tedavi öncesi değişik lokalizasyonlardaki (mide, ince barsak, duodenum ve rektal) prognoz etkileri araştırılmıştır (Miettinen ve ark 2000, 2003, 2006). Tümör nekrozu, mukozal invazyon ve ülserasyon kötü prognoz göstergelerinden sayılmaktadır (Koay ve ark 2005, Tryggvason ve ark 2005). Tümörün spontan veya cerrahi sırasındaki rüptürü rekürrens için artmış risk faktörüdür (Takahashi ve ark 2007).

Özofagustan kaynaklanan GİST çok nadir olup tümörlerin büyük çoğunluğu 5 cm boyutundadır ve mitotik indeksi >5 / 50 BBA'dır. Fakat sınırlı sayıda vakada uzun süreli takip yapıldığı için, henüz kesin bir risk sınıflandırması yapılmamıştır.

Tabloda yer almayan özofagus, mezenter, retroperiton gibi anatomik bölgeler için jejunum/ileum risk kriterleri ve evrelemesi kullanılabilir. Primer omentum tümörleri ise mide gibi evrelendirilebilir.

Tablo 2.4. GİST' lerde Risk Sınıflaması

TÜMÖR PARAMETRELERİ		HASTALIK PROGRESYON RİSKİ*			
Mitotik indeks	Tümör Boyutu	Gastrik	Duodenum	Jejenum/İleum	Rektum
≤5 / 5 mm ²	≤2 cm	YOK (0%)	YOK (0%)	YOK (0%)	YOK (0%)
	>2 - ≤5 cm	ÇOK DÜŞÜK (1.9%)	DÜŞÜK (8.3%)	DÜŞÜK (4.3%)	DÜŞÜK (8.5%)
	>5 - ≤10 cm	DÜŞÜK (3.6%)	YETERSİZ VERİ	ORTA (24%)	YETERSİZ VERİ
	>10 cm	ORTA (10%)	YÜKSEK (34%)	YÜKSEK (52%)	YÜKSEK (57%)
>5 / 5 mm ²	≤2 cm	YOK**	YETERSİZ VERİ	YÜKSEK**	YÜKSEK (54%)
	>2 - ≤5 cm	ORTA(16%)	YÜKSEK (50%)	YÜKSEK (73%)	YÜKSEK (52%)
	>5 - ≤10 cm	YÜKSEK (55%)	YETERSİZ VERİ	YÜKSEK (85%)	YETERSİZ VERİ
	>10 cm	YÜKSEK (86%)	YÜKSEK (86%)	YÜKSEK (90%)	YÜKSEK (71%)

* Daha önceden yayınlanmış uzun süreli 1055 gastrik, 629 ince barsak, 144 dudodenal ve 11 rektal GİST vakası takibi yapılan çalışmalar baz alınmıştır (Miettinen ve ark 2000, 2003, 2005). Metastaz veya tümör nedeni ölümleri kapsamaktadır.

** Çok az sayıda vaka bulunmaktadır.

- **TNM Sınıflaması:**

Gastrointestinal stromal tümörlerde “TNM Classification of Malignant Tumours” (TNM) evrelemesi önerilmez. 2017 yılında Cancer Staging Manual 8. Baskısında yayınlanan, AFIP serilerinden elde edilen verilere göre “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) ve “International Union Against Cancer” (UICC) tarafından oluşturulan GİST’ ler için TNM evreleme sistemi aşağıdaki gibidir:

T- Primer Tümör:

TX: Primer tümör değerlendirilemedi.

T0: Primer tümör tespit edilmedi.

T1: Tümör çapı: ≤ 2 cm

T2: Tümör çapı: > 2 cm, ≤ 5 cm

T3: Tümör çapı: > 5 cm, ≤ 10 cm

T4: Tümör çapı: >10 cm

N- Lenf Nodları:

NX: Değerlendirilemedi

N0: Lenf nodu metastazı yok

N1: Lenf nodu metastazı var

M-Uzak Metastaz

M0: Metastaz Yok

M1: Metastaz Var

Histolojik Grade: (Mitotik indekse bağlıdır)

Düşük mitotik indeks: 50 BBA’da (5 mm^2) ≤ 5 mitoz

Yüksek mitotik indeks: 50 BBA’da (5 mm^2) >5 mitoz

Stage:

Tablo2.5. Gastrik GİST'ler (Primer Gastrik, Soliter Omental GİST) için TNM Sınıflaması

				Mitotik İndeks
Stage IA	T1, T2	N0	M0	Düşük
Stage IB	T3	N0	M0	Düşük
Stage II	T1, T2	N0	M0	Yüksek
	T4	N0	M0	Düşük
Stage IIIA	T3	N0	M0	Yüksek
Stage IIIB	T4	N0	M0	Yüksek
Stage IV	Herhangi Bir T	N1	M0	Herhangi Bir Oran
	Herhangi Bir T	Herhangi Bir N	M1	Herhangi Bir Oran

Tablo 2.6. İnce Barsak GİST'leri (Özofagus, Kolon, Rektum, Mezenter GİST) için TNM Sınıflaması

				Mitotik İndeks
Stage I	T1 , T2	N0	M0	Düşük
Stage II	T3	N0	M0	Düşük
Stage IIIA	T1	N0	M0	Yüksek
	T4	N0	M0	Düşük
Stage IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	Yüksek
Stage IV	Herhangi Bir T	N1	M0	Herhangi Bir Oran
	Herhangi Bir T	Herhangi Bir N	M1	Herhangi Bir Oran

2.11. TEDAVİ

GİST' lerde tek küratif tedavi seçeneği cerrahi olup organ koruyucu rezeksiyon (segmental rezeksiyon vb.) onkolojik olarak uygundur. Negatif cerrahi sınırla çıkarılan tümörlerde 5 yıllık genel sağ kalım komplet rezeksiyonda %42 iken inkomplet rezeksiyonda sadece %9'dur (Pierie ve ark 2001). Lenf nodu metastazı nadir olup genellikle lenf nodu diseksiyonu gerekli değildir. Diğer organlara yapışık tümör mevcudiyetinde enblok rezeksiyon uygundur. İntraperitoneal rüptür veya kanama olduğunda postoperatif %100' e varan oranda yüksek rekürrense neden olur (Rutkowski ve ark 2007). Bu nedenle, yumuşak ve frajil yapıda olan GİST rezeksiyonu sırasında rüptüre etmemek nüks açısından önemlidir.

GİST tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, sunitinib, nilotinib, masatinib, mosetanib, sorafenib, regorafinib ve dasatinib gibi) enzimin aktif kısmını işgal edip aktivasyonunu ve hücre bölünmesini engelleyerek hedefe yönelik tedavi imkânı sunar (Rubin ve ark 2000). GİST' ler için U.S Food and Drug Administration (FDA) onaylı 2 adet ilaç bulunmaktadır. İmatinib mesilat KIT ve PDGFR alfa reseptörüne hedefli selektif bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib malat (SU11248 veya Sutent; Pfizer, New York, N.Y.) ise KIT, PDGFR alfa ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi birkaç reseptöre yöneliktir. İmatinib tedavisi metastazik, rezeke edilemeyecek tümörlerde, cerrahi sırasında ekim olasılığı olan tümörlerde, cerrahi öncesi ve/ veya sonrasında adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Sunitinib; imatinib tedavisini tolere edemeyen veya imatinib tedavisine rağmen tümör progresyonu gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla tedaviye yanıt ile tümör genotipi arasında korelasyon bulunmaktadır. Mutasyonel analiz, adjuvan tedavi verilmesi hakkında karar vermek için önemlidir. KIT ekzon 11 delesyon mutasyonları olan hastalarda daha fazla olmakla birlikte KIT / PDGFRA mutasyon tipine göre değişebilir (Joensuu ve ark 2017, Corless ve ark 2014). PDGFRA D842V mutasyonu olan GİST' lerin, genotip duyarlılık eksikliği nedeniyle adjuvan tedavi ile tedavi edilmemesi gerektiği konusunda bir fikir birliği vardır. Diğer çalışmalarda, ekzon 9 KIT mutasyonu bulunan hastaların daha yüksek dozda ilaç tedavisinden fayda gördüğü tespit edilmiştir (Heinrich ve ark 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 19 Haziran 2020 tarih ve 2020/2632 sayılı kararı ile yürütüldü.

3.1. OLGU SEÇİMİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 2008 – 2019 yılları arasında mikst tipte gastrointestinal stromal tümör olarak tanı almış toplam 35 vaka tespit edildi. Anabilim dalı arşivinden 35 adet vakanın histokimyasal Hematoksilen&Eozin(HE) ve immunhistokimyasal PHH3 boyalı preparatları çıkartıldı. Bir vaka tarafımıza konsültasyon olarak gönderiliş olup tanı sonrası HE boyalı camları ve blokları hastaya geri verildiğinden, bir vaka da yine tarafımıza konsültasyon olarak gönderilmiş olup tümör boyutu ve tümör yerleşim yeri bilgilerine ulaşamadığından 2 vakada değerlendirme yapılamamış olup 29 – 85 yaş arası 16 kadın, 17 erkek olmak üzere toplam 33 vaka değerlendirmeye alınmıştır.

3.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMUNHİSTOKİMYASAL İNCELEME

Seçilen vakaların %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklarından elde edilen HE ile boyalı ve immunhistokimyasal olarak mitozu gösteren PHH-3 boyalı preparatları tekrar değerlendirildi. Olympus marka CX43 model mikroskop ile x40' lık (1 BBA = 0,19625 mm²) objektifle immunhistokimyasal PHH3 boyalı preparatlarda tümörlerde iğsi ve epiteloid alanlardaki mitoz sayısı (5 mm²= 25 BBA) hücre tiplerine göre ayrı ayrı sayılıp not edildi. Elde edilen mitoz sayısı baz alınarak, hücre tiplerine göre risk gruplandırmaları yeniden yapıldı. Ayrıca olguların demografik (yaş ve cinsiyet) ve diğer patolojik verileri (tümör boyutu ve anatomik lokalizasyonu) kaydedildi.

Risk grubunun belirlenmesinde CAP (The College of American Pathologists) protokolünde yer alan Miettinen ve Lasota' nın izniyle uyarlanan tablo kullanıldı. Bu sınıflamaya göre 25 BBA' daki mitoz sayısı, tümör boyutu ve anatomik lokalizasyon değerlendirilerek olgular 6 risk grubuna (Yok – Çok Düşük – Düşük – Orta – Yüksek – Yetersiz Veri) ayrıldı.

3.3 İSTATİKSEL ANALİZ

Olguların yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, iğsi alandaki mitoz sayısı ve risk grubu, epiteloid alandaki mitoz sayısı ve risk grubu gibi çalışmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tüm değişkenler için frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama (mean) \pm standart sapma ($x \pm ss$), ortanca (median), en düşük (min), en yüksek (max) değerler gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi Shapiro Willik testi ve grafiklerle yapıldı. Normal dağılıma uymadığı belirlenen değişkenler için non-parametrik testler kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1 Tüm Olguların Yıl, Biyopsi Numarası, Yaş, Cinsiyet, Tümör Çapı ve Tümör Yerleşim Yeri Bilgileri

NO	YIL	BIYOPSİ NO	YAŞ	CİNSİYET	TÜMÖR ÇAPI (CM)	TÜMÖR YERLEŞİM YERİ
1	2019	23291	82	E	13,5	MİDE
2	2019	23145	66	K	11	MİDE KARACİĞER ARASI
3	2019	22027	55	K	7,5	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
4	2019	12744	60	K	5	MİDE
5	2019	10893	53	E	8	RETROPERİTON KOLON
6	2019	6008	78	K	11,5	BATIN İÇİ
7	2018	10298	63	E	5	MİDE
8	2017	19282	85	E	20	MİDE
9	2017	15004	74	K	22,5	MİDE
10	2017	11585	55	K	10	KOLON MEZO
11	2016	6753	75	E	3	MİDE
12	2016	2476	68	E	8,5	MİDE
13	2015	14336	53	E	30	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
14	2014	13439	58	K	3,5	MİDE
15	2014	1242	46	E	9,5	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
16	2014	10987	67	E	5	MİDE
17	2013	6687	57	E	11	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
18	2013	3810	61	K	4,5	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
19	2012	11785	67	K	14	MİDE
20	2012	11491	55	E	5	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
21	2012	9052	68	E	15	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
22	2012	8927	42	E	12	REKTUM DUVARI
23	2011	12956	51	K	22	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
24	2011	11984	65	K	7	MİDE
25	2011	3511	68	E	18	OMENTUM
26	2010	12021	77	E	8	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
27	2010	11066	29	K	12	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
28	2010	10902	54	K	4	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
29	2010	10041	70	K	20	BATIN İÇİ
30	2010	6743	35	K	15	İNCE BARSAK(JEJENUM/İLEUM)
31	2009	2800	75	E	8,5	MİDE
32	2009	1816	82	E	8	İNCE BARSAK
33	2008	6342	42	K	8	BATIN İÇİ

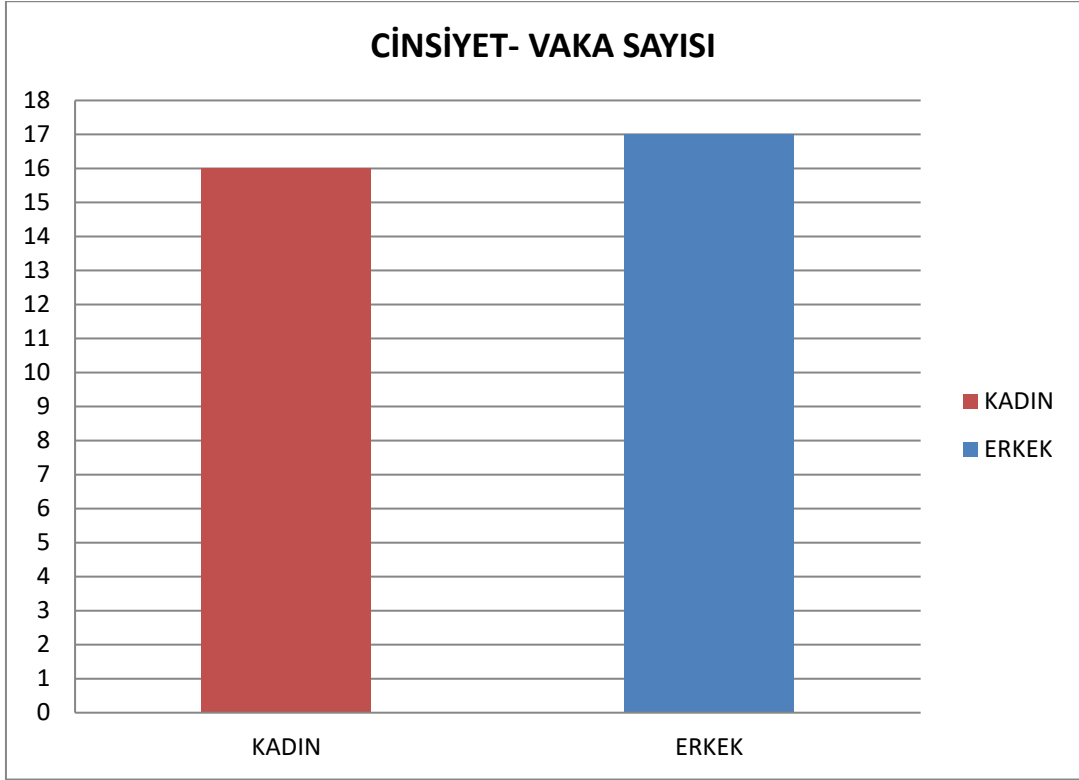
Tablo 4.2. Tüm Olguların İğsi ve Epiteloid Alanlardaki Mitoz Sayısı ve Risk Kategorizasyonu

NO	YIL	BİYOPSİ NO	İĞSİ ALANDAKİ MİTOZ SAYISI	İĞSİ ALANA GÖRE RİSK KATEGORİSİ	EPİTELOİD ALANDAKİ MİTOZ SAYISI	EPİTELOİD ALANA GÖRE RİSK KATEGORİSİ
1	2019	23291	11	YÜKSEK	41	YÜKSEK
2	2019	23145	8	YÜKSEK	19	YÜKSEK
3	2019	22027	13	YÜKSEK	16	YÜKSEK
4	2019	12744	9	ORTA	14	ORTA
5	2019	10893	10	YÜKSEK	20	YÜKSEK
6	2019	6008	9	YÜKSEK	17	YÜKSEK
7	2018	10298	5	ÇOK DÜŞÜK	9	ORTA
8	2017	19282	2	ORTA	6	YÜKSEK
9	2017	15004	23	YÜKSEK	41	YÜKSEK
10	2017	11585	2	DÜŞÜK	6	YÜKSEK
11	2016	6753	1	ÇOK DÜŞÜK	2	ÇOK DÜŞÜK
12	2016	2476	2	DÜŞÜK	6	YÜKSEK
13	2015	14336	74	YÜKSEK	88	YÜKSEK
14	2014	13439	4	DÜŞÜK	12	ORTA
15	2014	1242	2	ORTA	3	ORTA
16	2014	10987	2	ÇOK DÜŞÜK	3	ÇOK DÜŞÜK
17	2013	6687	2	YÜKSEK	4	YÜKSEK
18	2013	3810	15	YÜKSEK	19	YÜKSEK
19	2012	11785	13	YÜKSEK	20	YÜKSEK
20	2012	11491	12	YÜKSEK	16	YÜKSEK
21	2012	9052	9	YÜKSEK	12	YÜKSEK
22	2012	8927	6	YÜKSEK	9	YÜKSEK
23	2011	12956	3	YÜKSEK	2	YÜKSEK
24	2011	11984	1	DÜŞÜK	2	DÜŞÜK
25	2011	3511	22	YÜKSEK	9	YÜKSEK
26	2010	12021	2	ORTA	6	YÜKSEK
27	2010	11066	3	YÜKSEK	6	YÜKSEK
28	2010	10902	4	DÜŞÜK	9	YÜKSEK
29	2010	10041	1	ORTA	3	ORTA
30	2010	6743	14	YÜKSEK	25	YÜKSEK
31	2009	2800	4	DÜŞÜK	14	YÜKSEK
32	2009	1816	20	YÜKSEK	26	YÜKSEK
33	2008	6342	6	YÜKSEK	11	YÜKSEK

Vakaların en büyüğü (max) 85, en küçüğü (min) 29 yaşında olup ortalama yaş $61,69 \pm 13,63$, ortalama yaş 63 idi.

33 vakanın 16 tanesi kadın (%48,5), 17 tanesi erkek(%51,5) idi. (Grafik4.1)

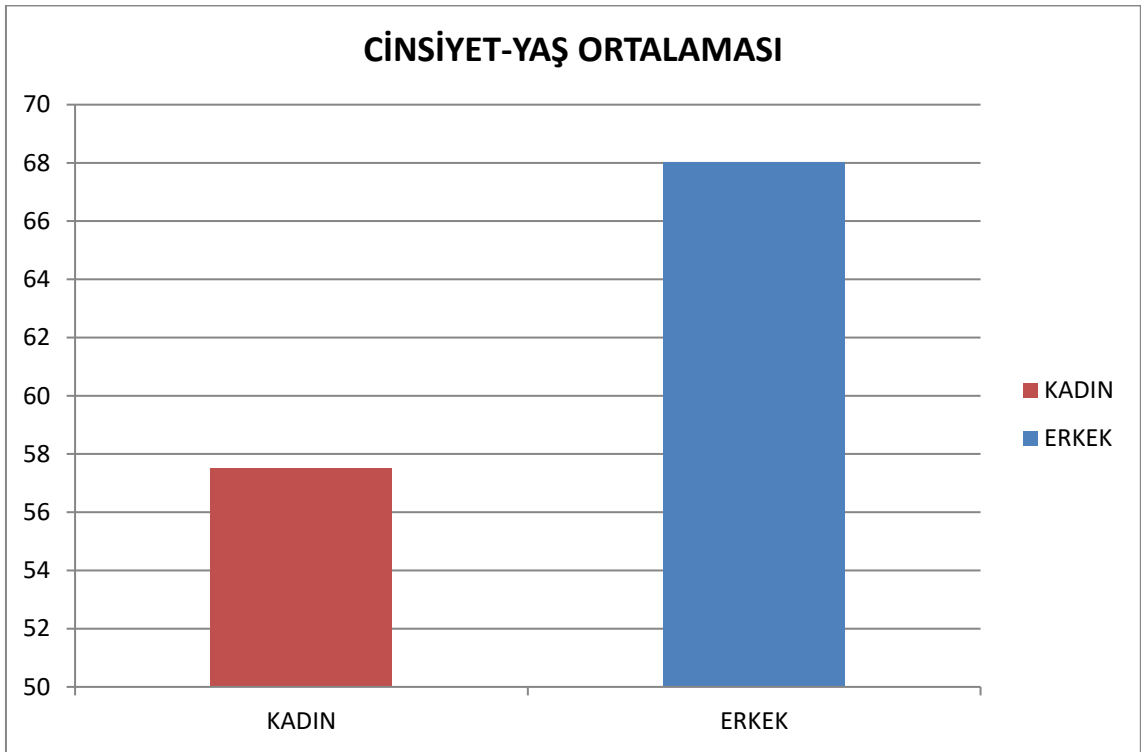
Grafik4.1. Cinsiyete Göre Vaka Sayısı Dağılımı



Kadınların en büyüğü (max) 78, en küçüğü (min) 29 yaşında olup ortalama yaş $57,5 \pm 13,44$, ortanca yaş 59 idi.

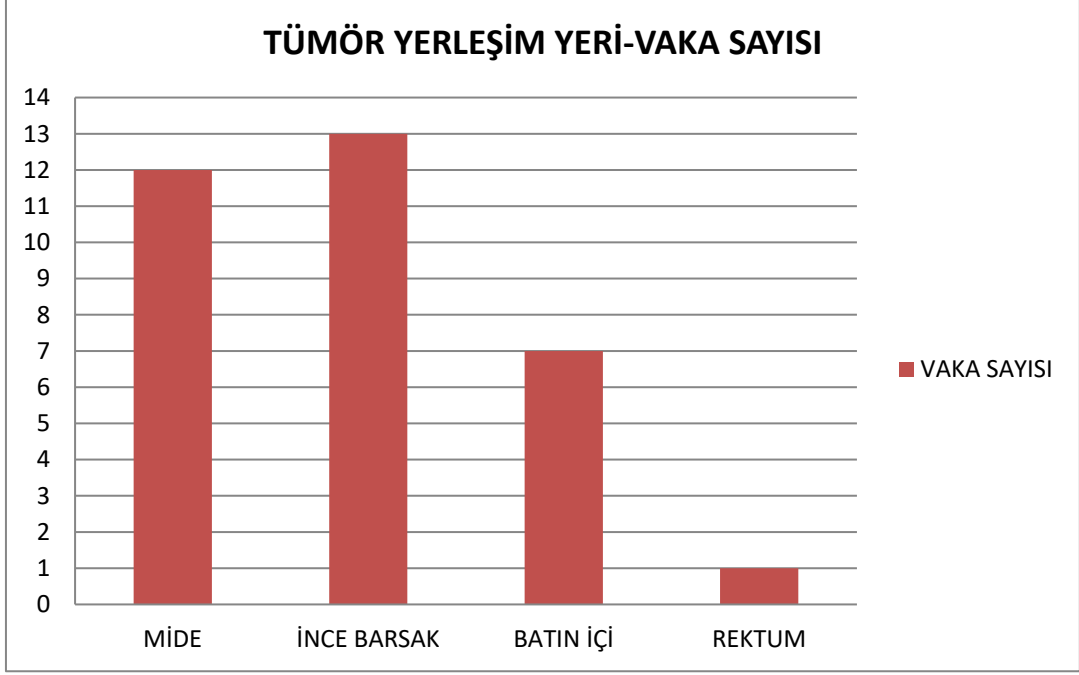
Erkeklerin en büyüğü (max) 85, en küçüğü (min) 42 yaşında olup ortalama yaş $65,64 \pm 12,97$, ortanca yaş 68 idi. (Grafik 4.2)

Grafik 4.2. Cinsiyete Göre Ortalama Yaş Dağılımı



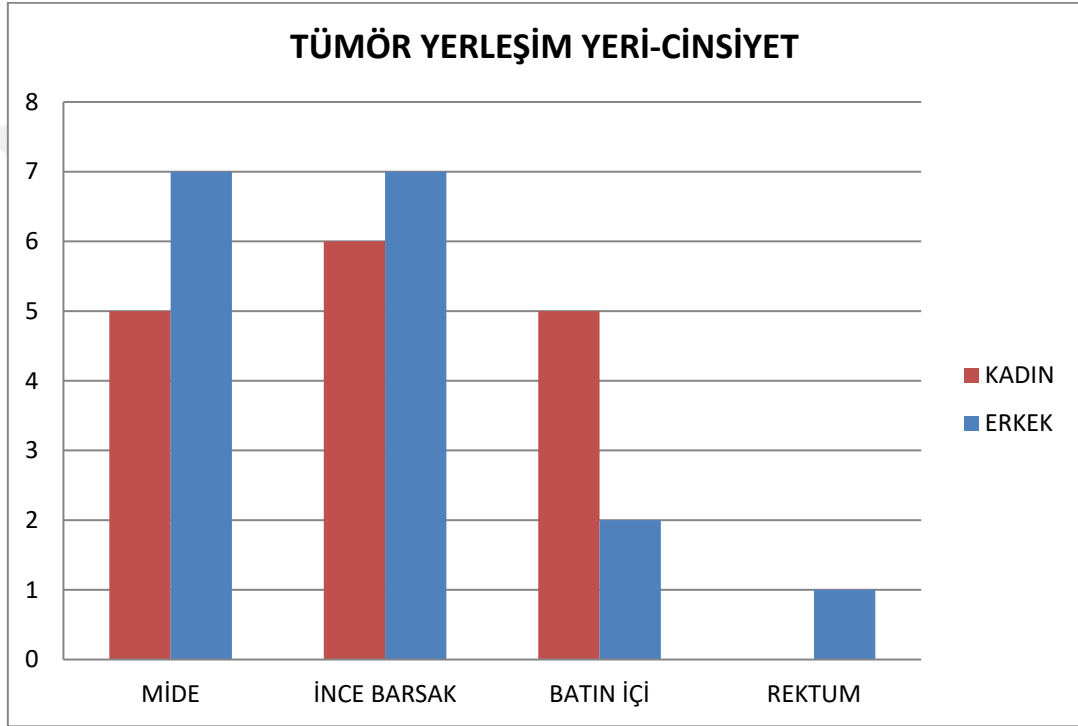
33 vakanın 13 tanesi ince barsak (%39,4), 12 tanesi mide (%36,4), 7 tanesi batın içi (%21,2), 1 tanesi rektum (%3) yerleşimlidir.(Grafik4.3)

Grafik 4.3. Tümör Yerleşim Yerine Göre Vaka Sayısı Dağılımı



Mide yerleşimli 12 vakanın 5 tanesi kadın (%41,7), 7 tanesi erkek (%58,3); ince barsak yerleşimli 13 vakanın 6 tanesi kadın (%46,2), 7 tanesi erkek (%53,8); batın içi yerleşimli 7 vakanın 5 tanesi kadın (%71,4), 2 tanesi erkek (%28,6); rektum yerleşimli 1 vaka erkek (%100) idi. (Grafik 4.4)

Grafik 4.4. Cinsiyete Göre Tümör Yerleşim Yeri Dağılımı



Vakaların ortalama tümör çapı $11,07 \pm 6,39$ cm, ortanca tümör çapı 9,5 cm (min: 3,max:30) olarak tespit edildi.

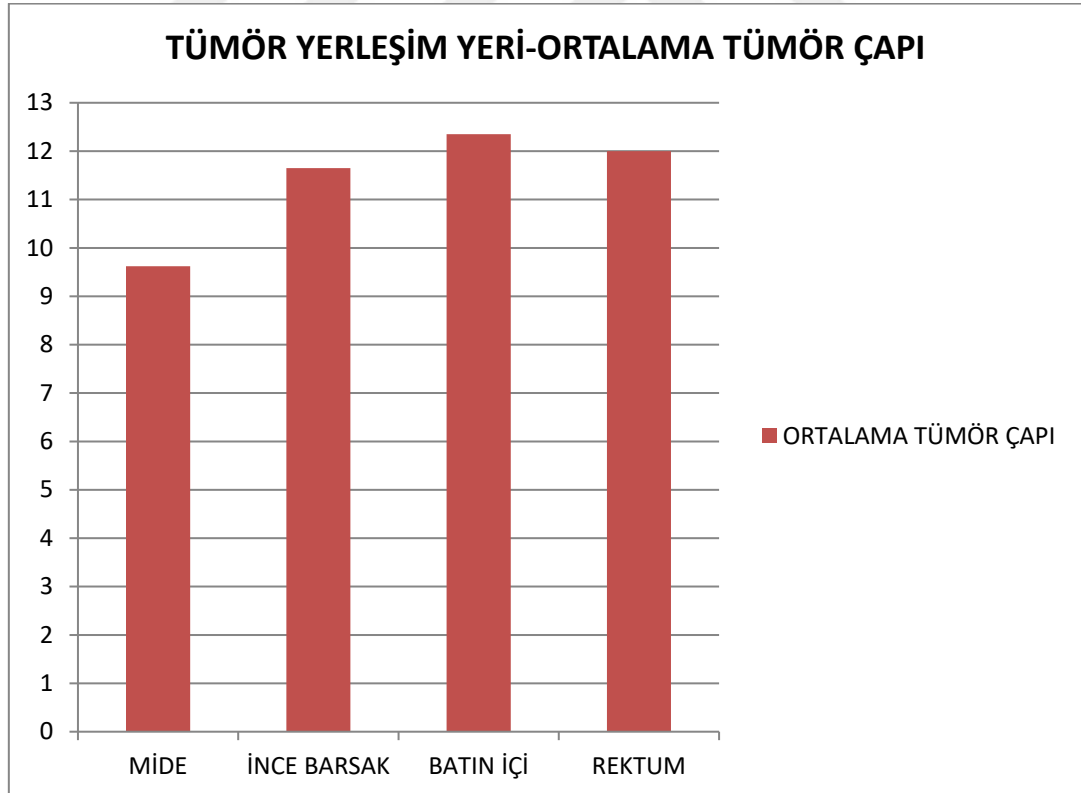
Mide yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $9,62 \pm 6,48$, ortanca tümör çapı 7,75 cm(min: 3, max:22,5) olarak tespit edildi.

İnce barsak yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $11,65 \pm 7,46$ cm, ortanca tümör çapı 9,5 cm(min: 4, max:30) idi.

Batın içi yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $12,35 \pm 4,76$ cm, ortanca tümör çapı 11 cm(min: 8, max:20) idi.

Rektum yerleşimli te olgunun tümör çapı 12 cm idi. (Grafik4.5)

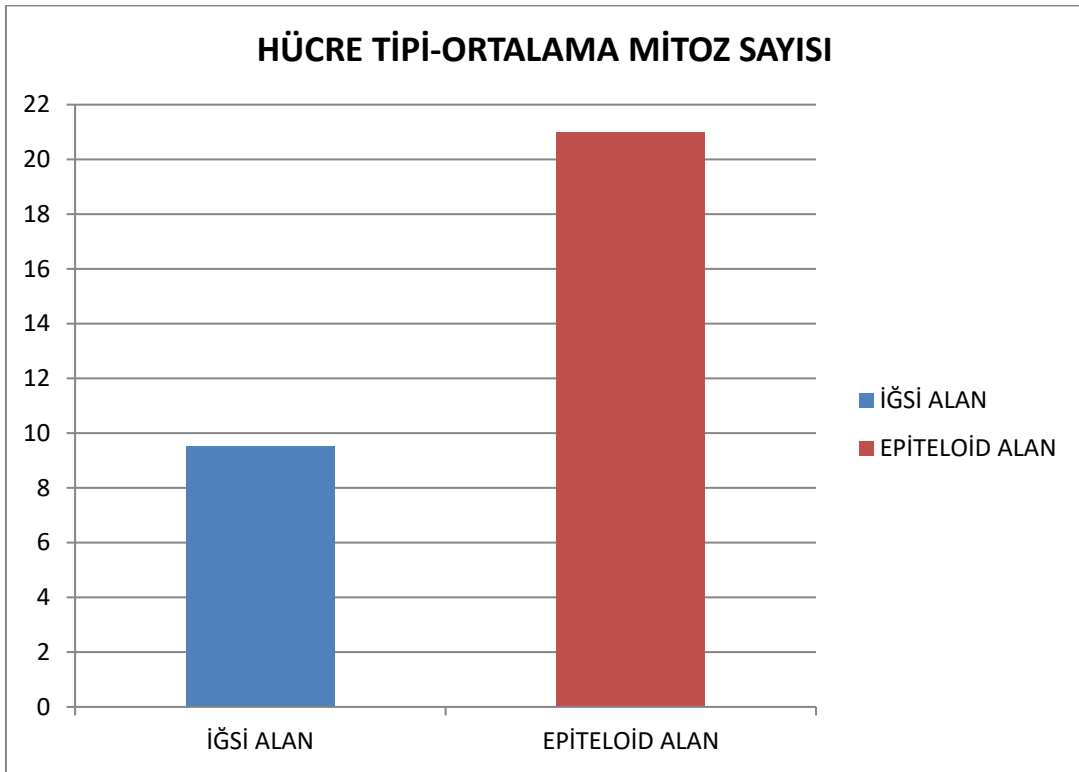
Grafik 4.5. Tümör Yerleşim Yerine Göre Ortalama Tümör Çapı



25 BBA' da sayılan iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $9,51 \pm 13,14$, ortanca mitoz sayısı 6 (min: 1, max: 74) dir.

Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $15,03 \pm 16,42$, ortanca mitoz sayısı 11 (min: 2, max: 88) dir. (Grafik 4.6)

Grafik 4.6. Hücre Tipine Göre Ortalama Mitoz Sayısı



Yaş, cinsiyet ve tümör çapı ile iğsi/epiteloid alanlardaki mitoz sayıları karşılaştırıldığında $p > 0,05$ bulunmuştur.

Mide yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $6,41 \pm 6,58$, ortanca mitoz sayısı 4(min: 1, max: 23) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $14,16 \pm 13,68$, ortanca mitoz sayısı 10,5(min: 2, max: 41) dir.

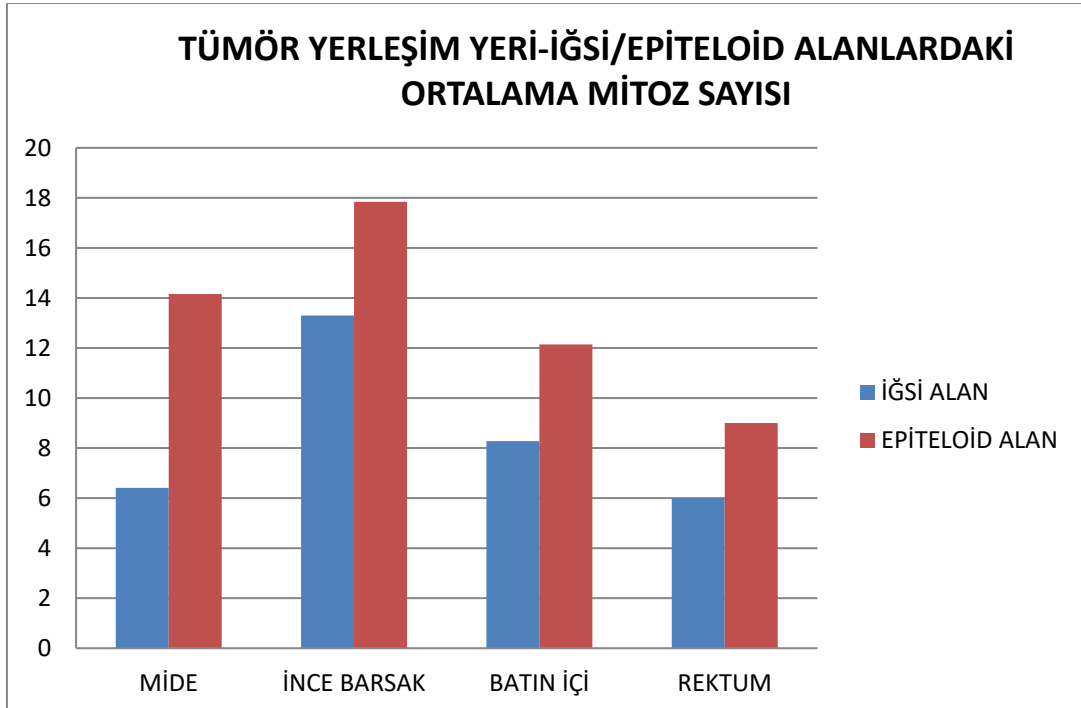
İnce barsak yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $13,30 \pm 19,22$, ortanca mitoz sayısı 9(min: 2, max: 74) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $17,84 \pm 22,55$, ortanca mitoz sayısı 12(min: 2, max: 88) tür.

Batın içi yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $8,28 \pm 6,94$, ortanca mitoz sayısı 8(min: 1, max: 22) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $12,14 \pm 6,64$, ortanca mitoz sayısı 11(min: 3, max: 20) tür.

Rektum yerleşimli tümörde iğsi alandaki mitoz sayısı 6, epiteloid alandaki mitoz sayısı 9'dur. (Grafik 4.7)

33 vakanın 31' inde epiteloid alandaki, 2 tanesinde ise iğsi alandaki mitoz sayısı daha yüksek tespit edilmiştir.

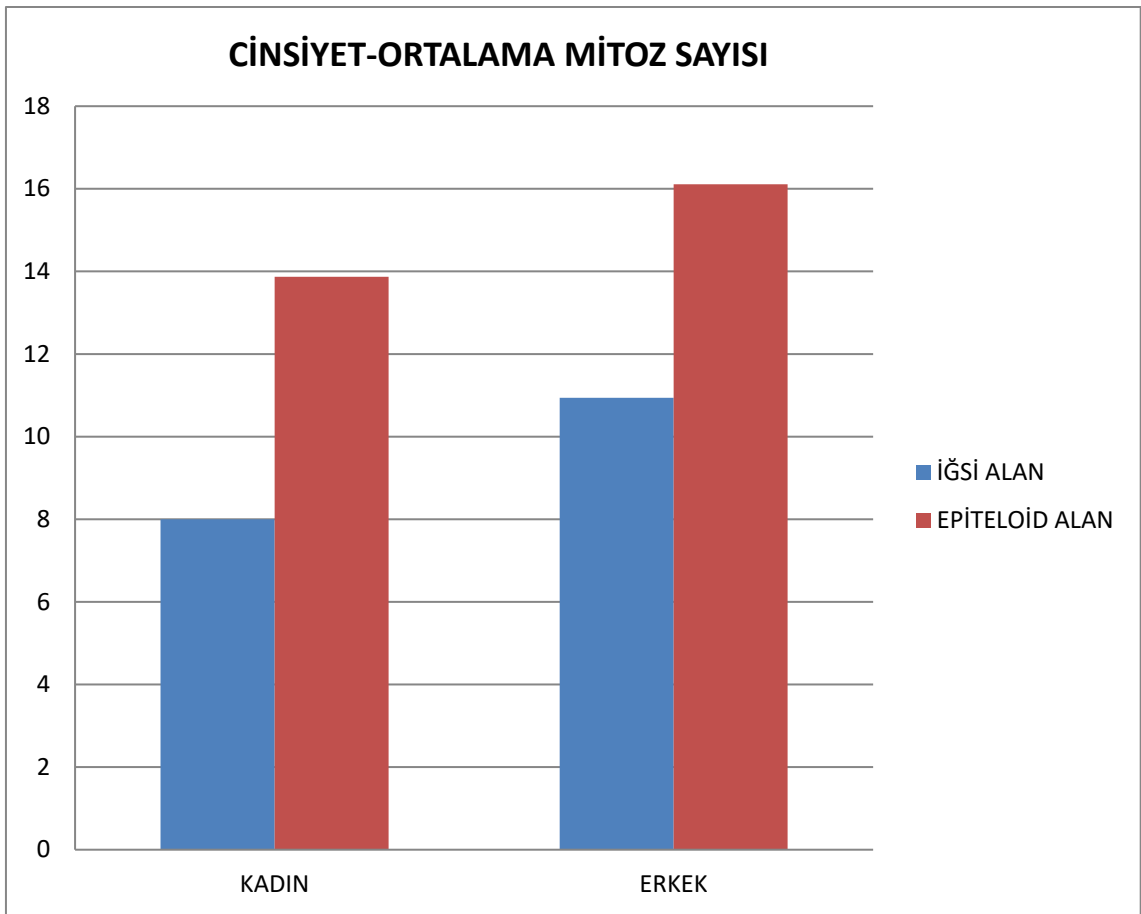
Grafik4.7. Tümör Yerleşim Yerine Göre İğsi / Epiteloid Alanlardaki Ortalama Mitoz Sayısı



Kadınlarda iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $8 \pm 6,22$ olup ortanca mitoz sayısı 7 (min: 1, max: 23), epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $13,87 \pm 10,07$ olup ortanca mitoz sayısı 13 (min: 2, max: 41) bulunmuştur.

Erkeklerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $10,94 \pm 17,45$ olup ortanca mitoz sayısı 5 (min: 1, max: 74), epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $16,11 \pm 21,02$ olup ortanca mitoz sayısı 9 (min: 2, max: 88) bulunmuştur. (Grafik 4.8)

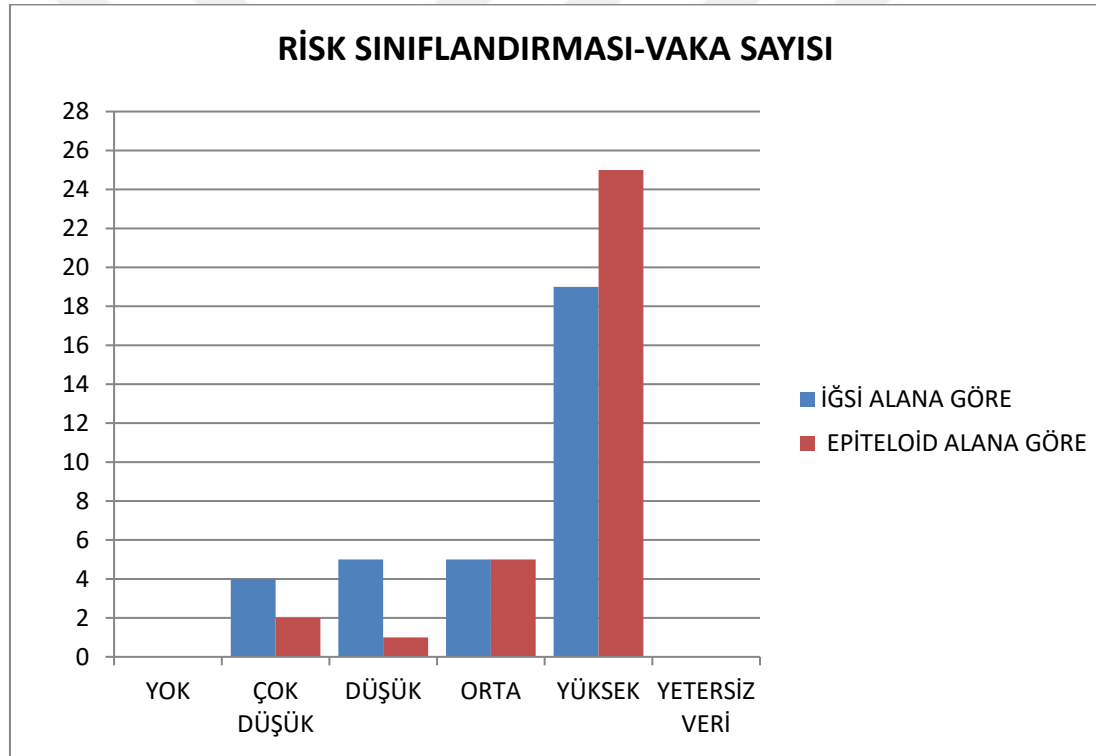
Grafik 4.8. Cinsiyete Göre İğsi / Epiteloid Alanlardaki Ortalama Mitoz Sayısı



Vakaların iğsi alanından sayılan mitozla göre yapılan risk sınıflandırılmasında 4 adet çok düşük (%12,1), 5 adet düşük risk (%15,2), 5 adet orta risk(%15,2), 19 adet yüksek (%57,5) risk grubu saptanmış olup risk yok ve yetersiz veri kategorisi tespit edilmemiştir.

Vakaların epiteloid alanından sayılan mitozla göre yapılan risk sınıflandırılmasında 2 adet çok düşük (%6), 1 adet düşük risk (%3), 5 adet orta risk (%15,2), 25 adet yüksek (%75,8) risk grubu saptanmış olup risk yok ve yetersiz veri kategorisi tespit edilmemiştir. (Grafik 4.9)

Grafik 4.9. İğsi/ EpiteloidAlana Göre Risk Sınıflandırmasında Vaka Sayı Dağılımı



İğsi alandan ve epiteloid alandan değerlendirilen ayrı ayrı mitoz sayımlarına göre yapılan risk sınıflandırması sonucunda toplam 8 vakada risk grubu değişmiş olup;

2 vaka iğsi alana göre çok düşük risk grubu iken epiteloid alana göre orta risk grubu,

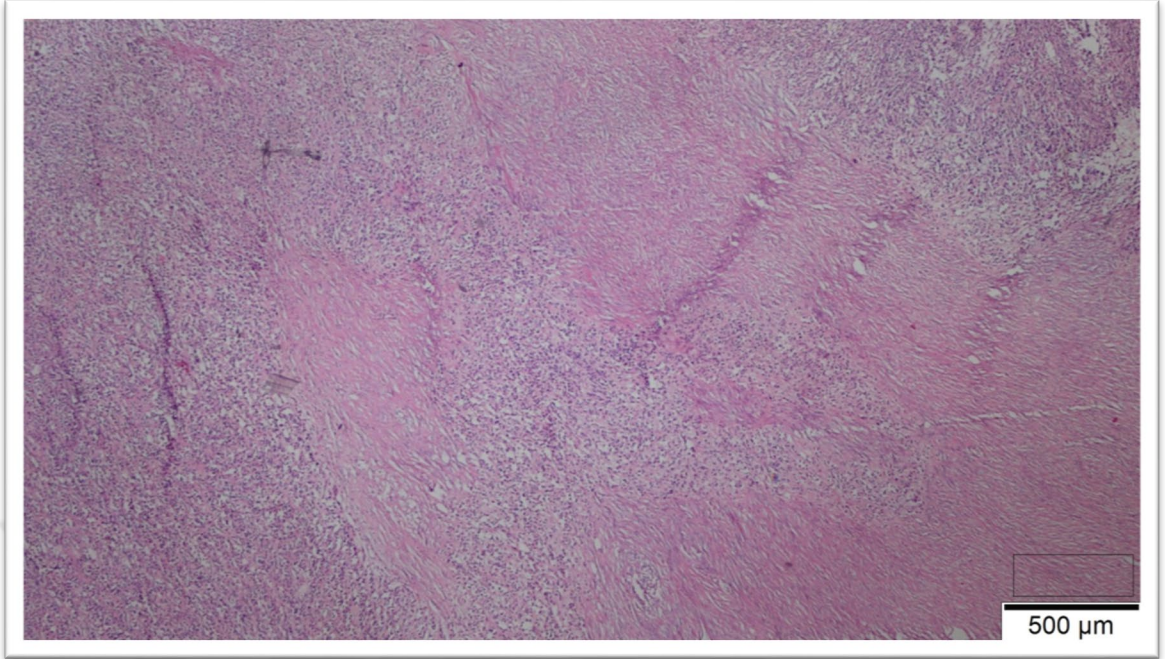
4 vaka iğsi alana göre düşük risk grubu iken epiteloid alana göre yüksek risk grubu,

2 vaka ise iğsi alana göre orta risk grubu iken epiteloid alana göre yüksek risk grubu kategorisinde yer almıştır.

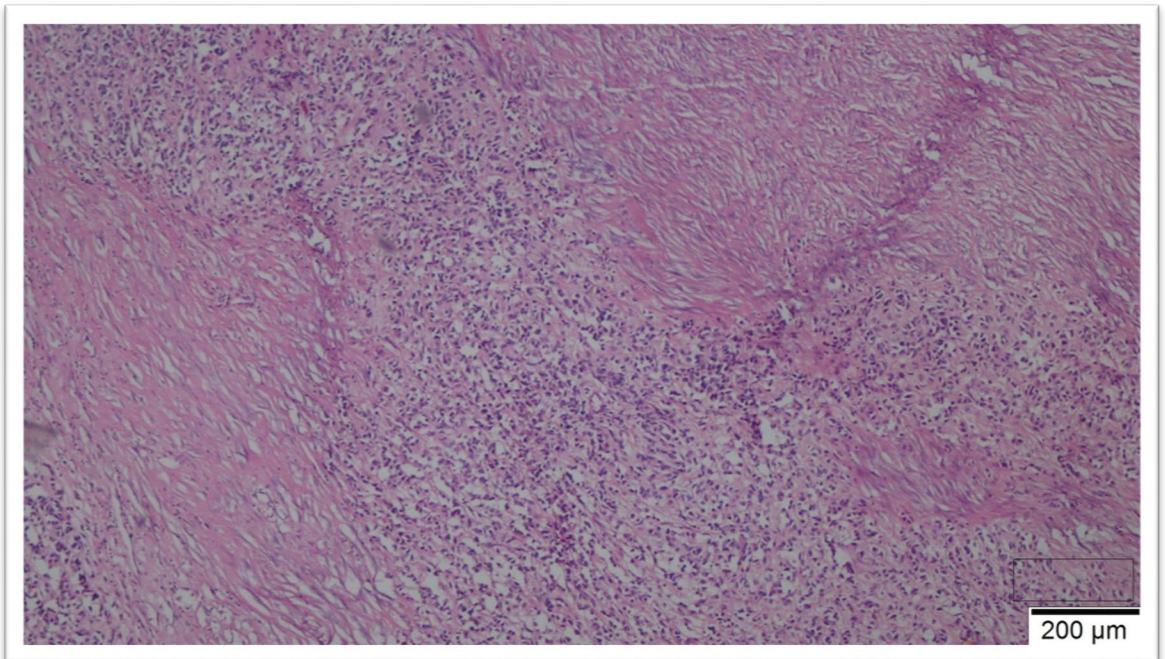
Tablo 4.3. Mitoz Sayısına Göre Risk Kategorizasyonu Değişiklik Gösteren Olgular

BİYOPSİ NO	TÜMÖR ÇAPI (CM)	TÜMÖR YERLEŞİM YERİ	İĞSİ ALANDAKİ MİTOZ SAYISI	İĞSİ ALANA GÖRE RİSK KATEGORİSİ	EPİTELOİD ALANDAKİ MİTOZ SAYISI	EPİTELOİD ALANA GÖRE RİSK KATEGORİSİ
19282/2017	20	MİDE	2	ORTA	6	YÜKSEK
11585/2017	10	KOLON MEZO	2	DÜŞÜK	6	YÜKSEK
2476/2016	8,5	MİDE	2	DÜŞÜK	6	YÜKSEK
12021/2010	8	İNCE BARSAK (JEJENUM/İLEUM)	2	ORTA	6	YÜKSEK
13439/2014	3,5	MİDE	4	ÇOK DÜŞÜK	12	ORTA
10902/2010	4	İNCE BARSAK (JEJENUM/İLEUM)	4	DÜŞÜK	9	YÜKSEK
10298/2018	5	MİDE	5	ÇOK DÜŞÜK	9	ORTA
2800/2009	8,5	MİDE	4	DÜŞÜK	14	YÜKSEK

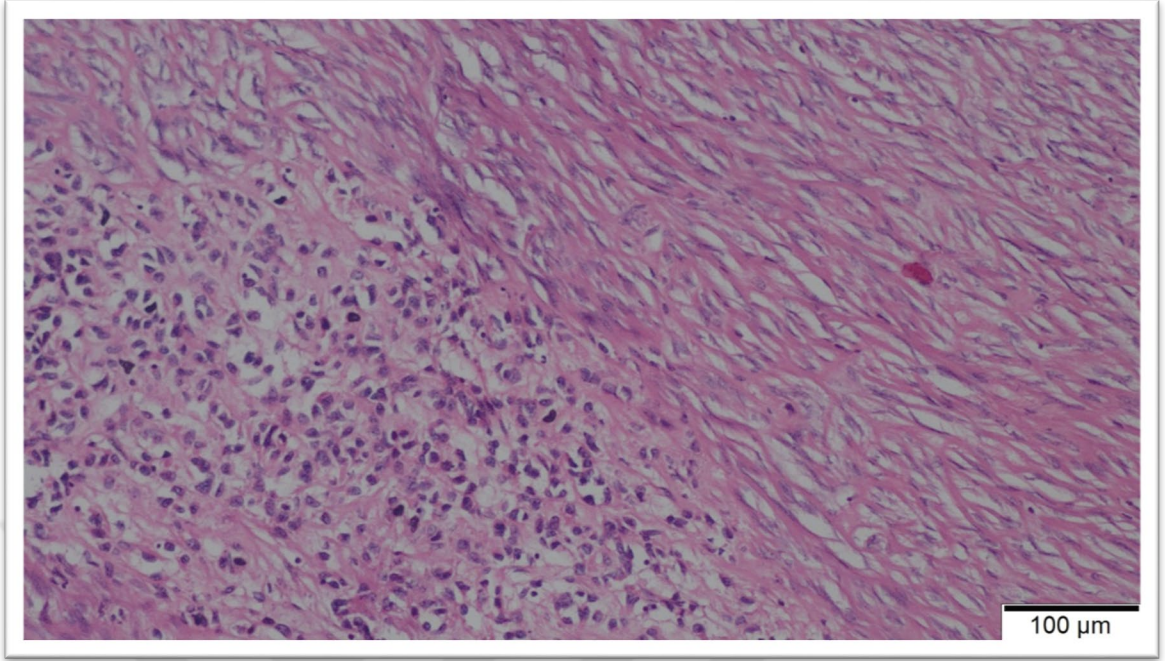
Şekil 4.1. 22027/2019 nolu vaka (2x, Hematoksilen&Eozin)



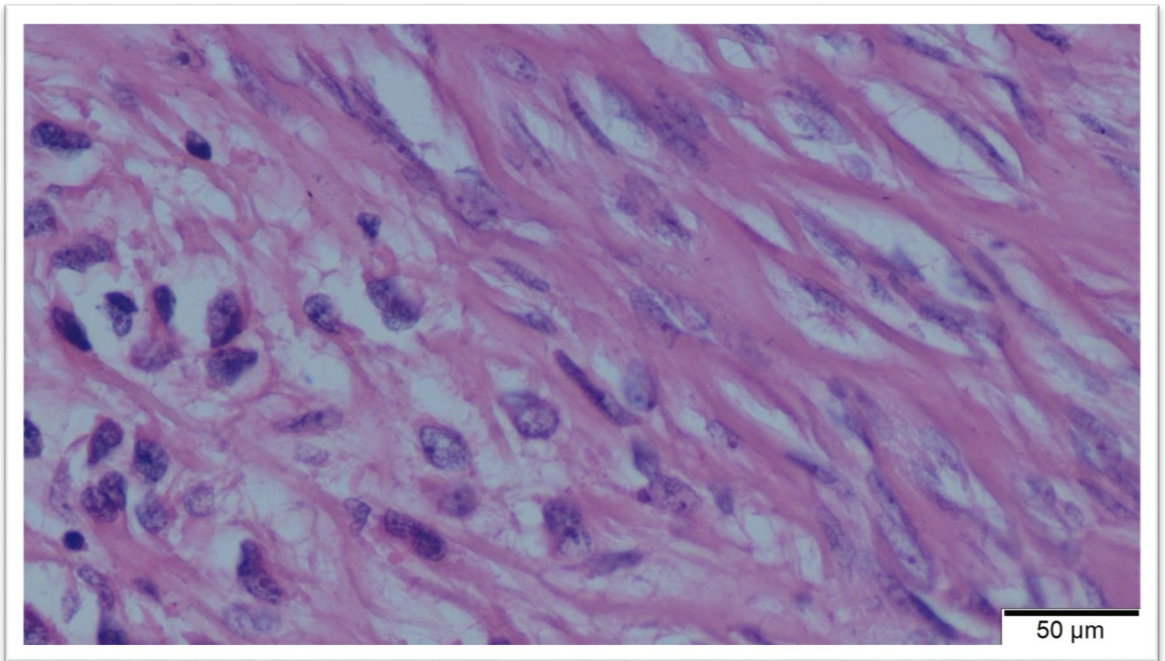
Şekil 4.2. 22027/2019 nolu vaka (4x, Hematoksilen&Eozin)



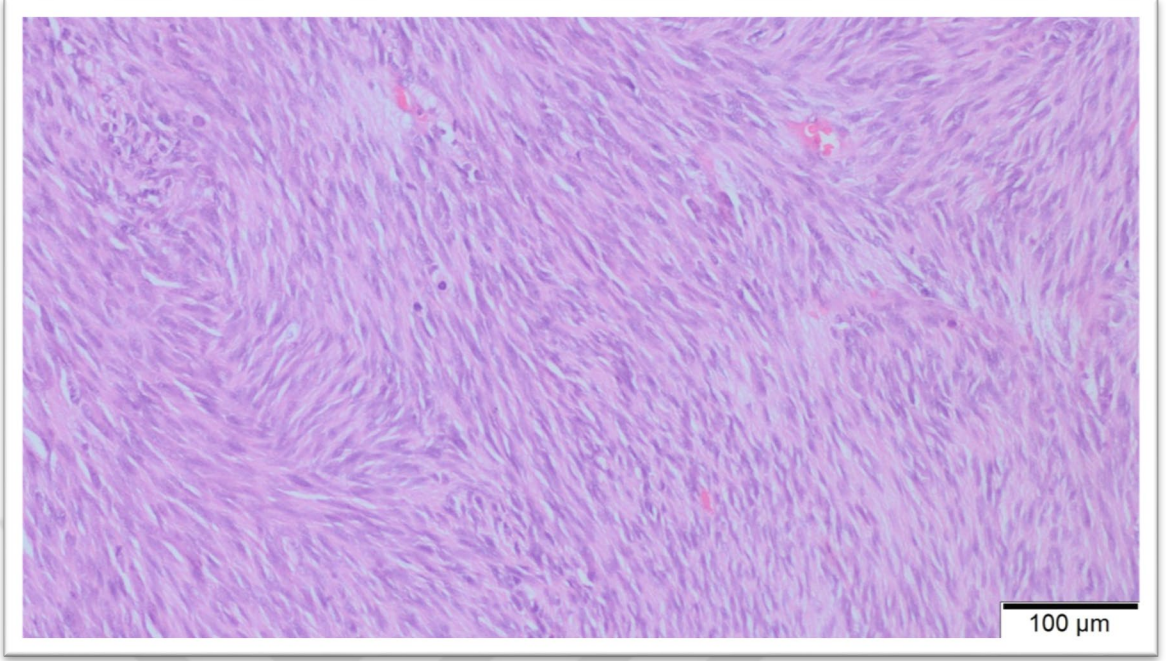
Şekil 4.3. 22027/2019 nolu vaka (10x, Hematoksilen&Eozin)



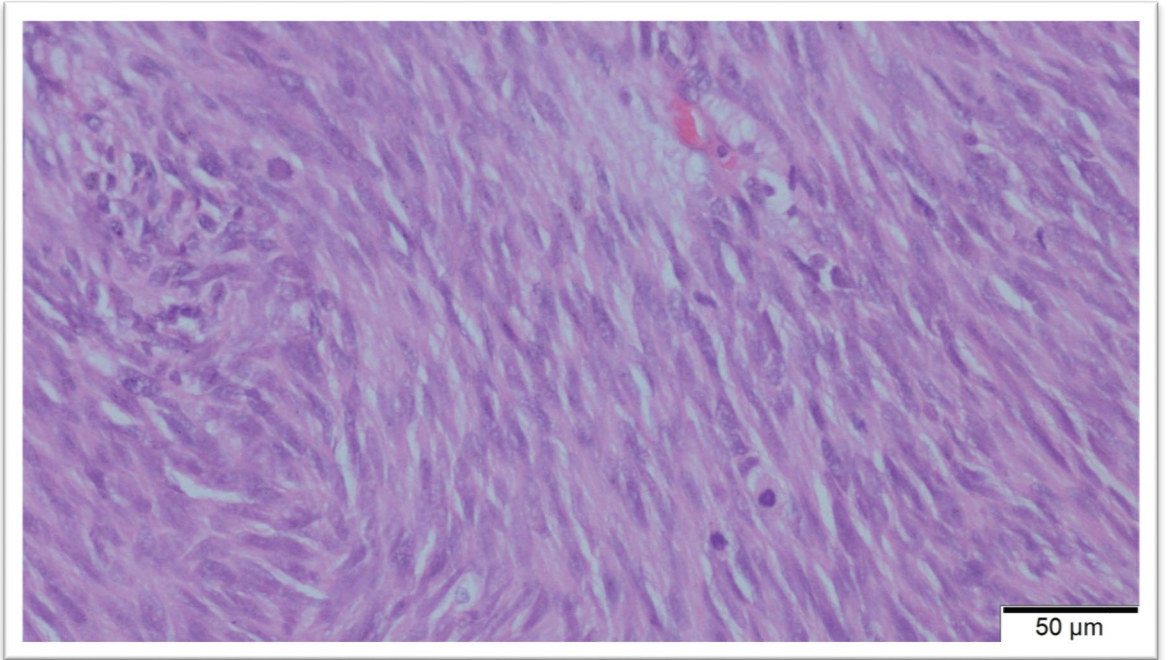
Şekil 4.4. 22027/2019 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin)



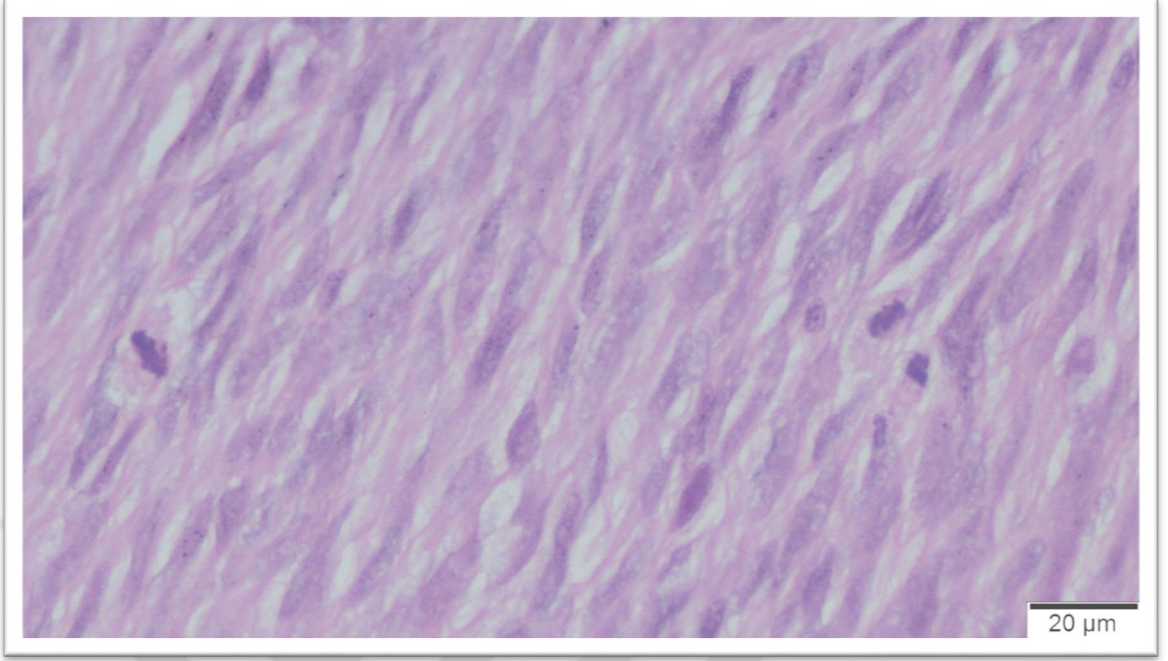
Şekil 4.5. 14336/2015 nolu vaka (10x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik figürler)



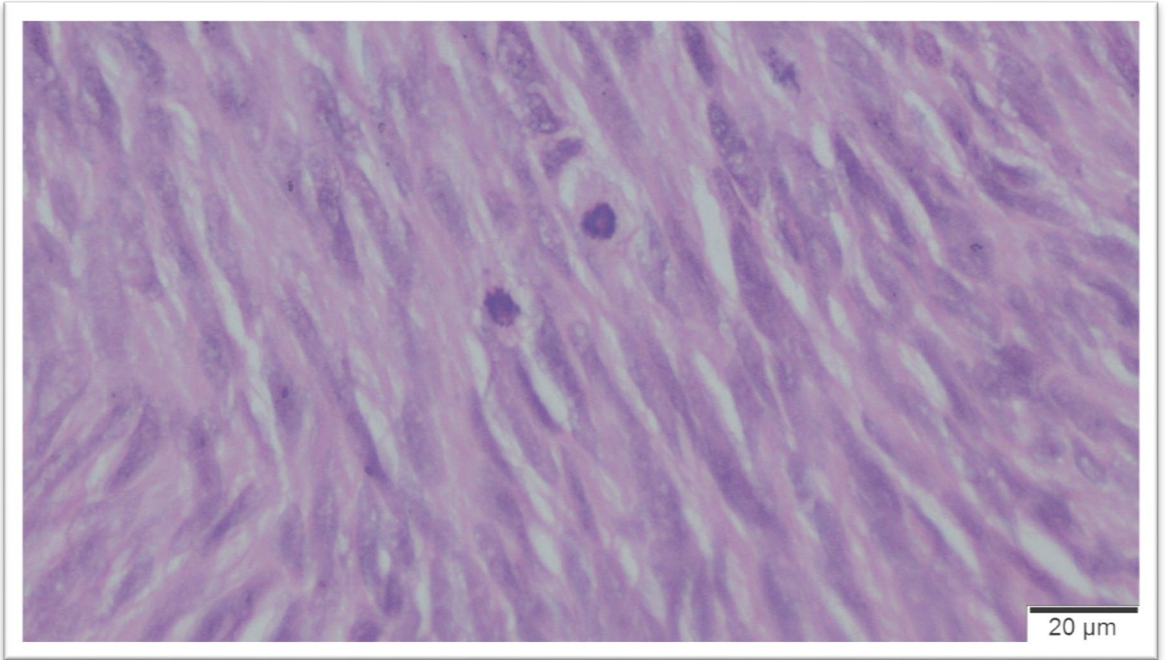
Şekil 4.6. 14336/2015 nolu vaka (20x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik figürler)



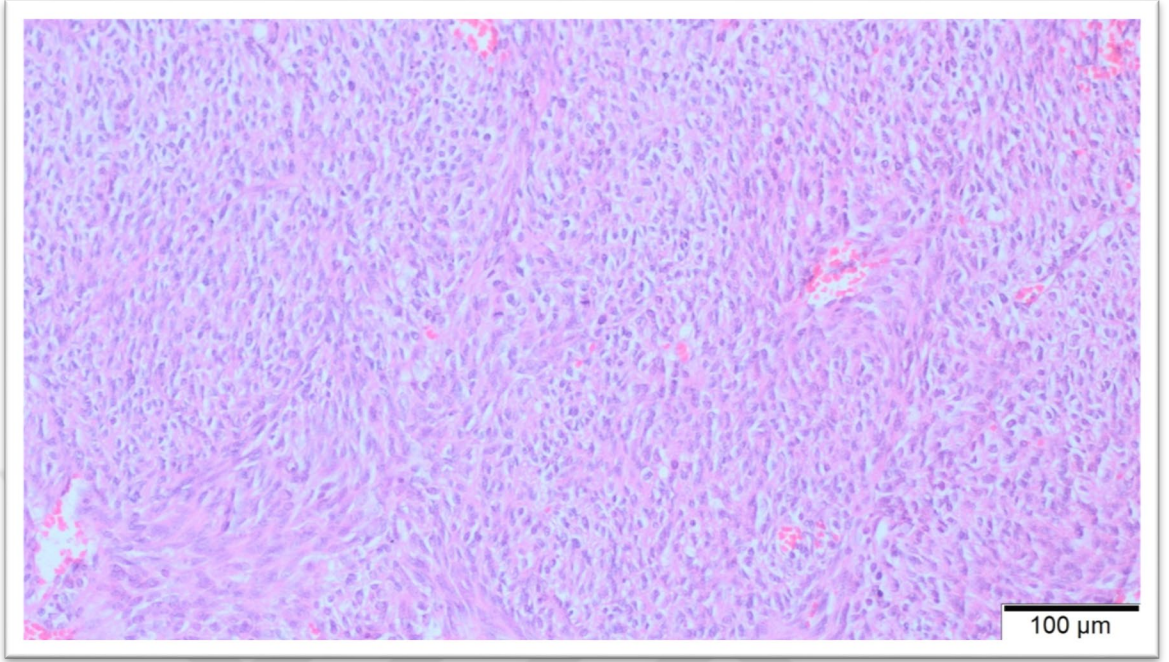
Şekil 4.7. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik figürler)



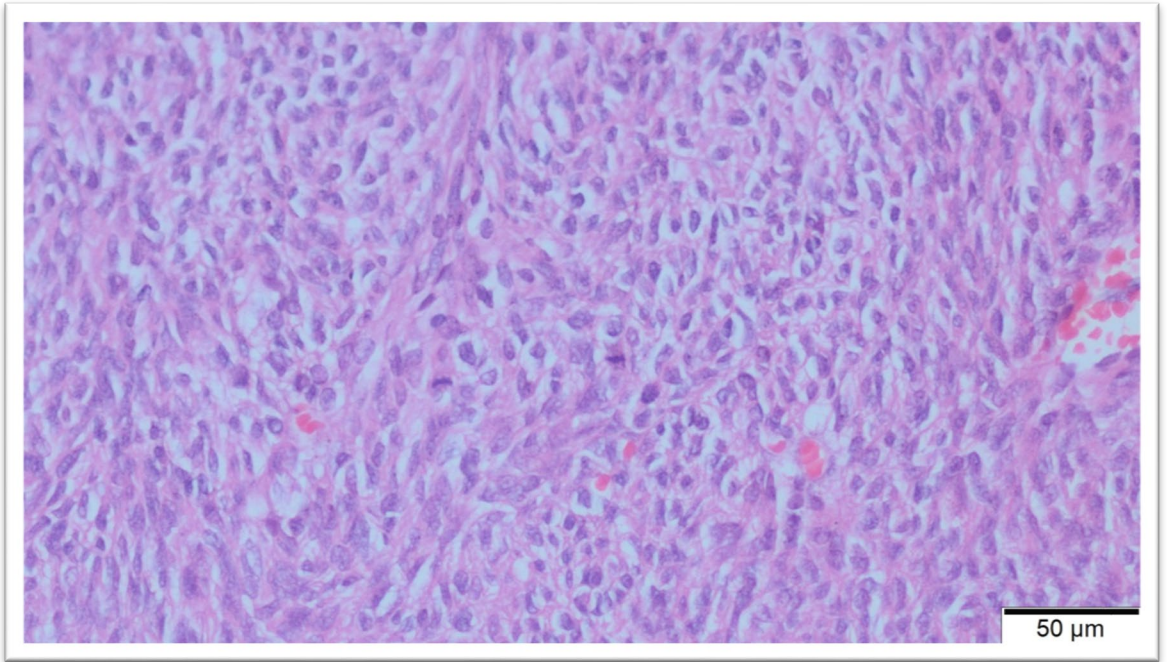
Şekil 4.8. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, İğsi alan, Mitotik figürler)



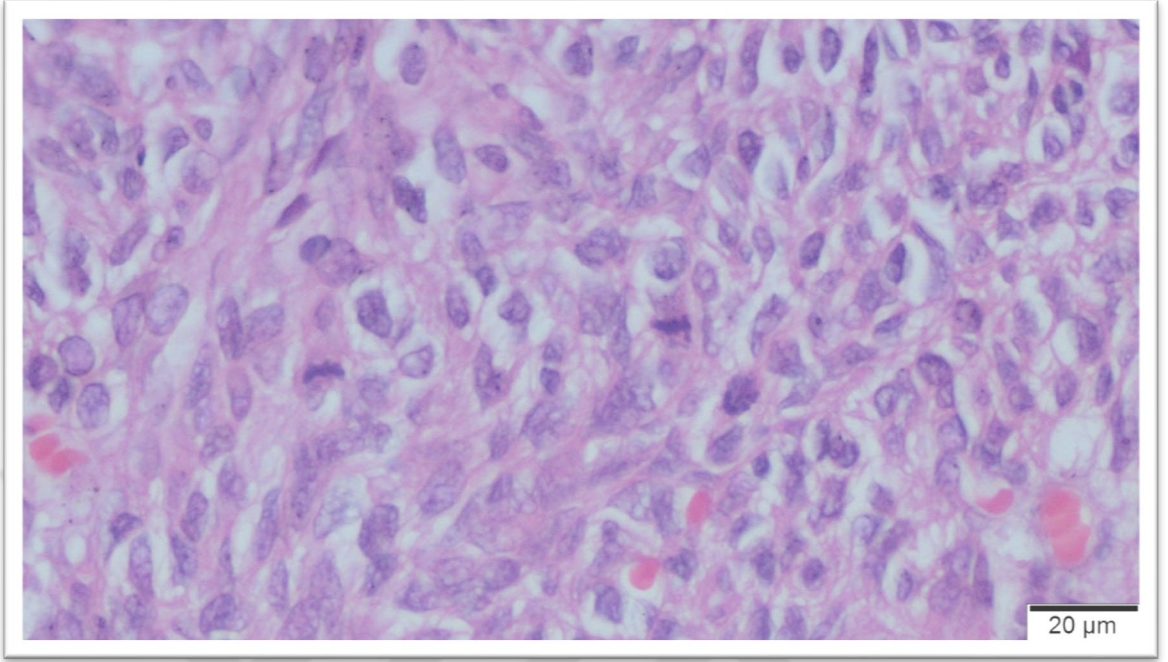
Şekil 4.9. 14336/2015 nolu vaka (10x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)



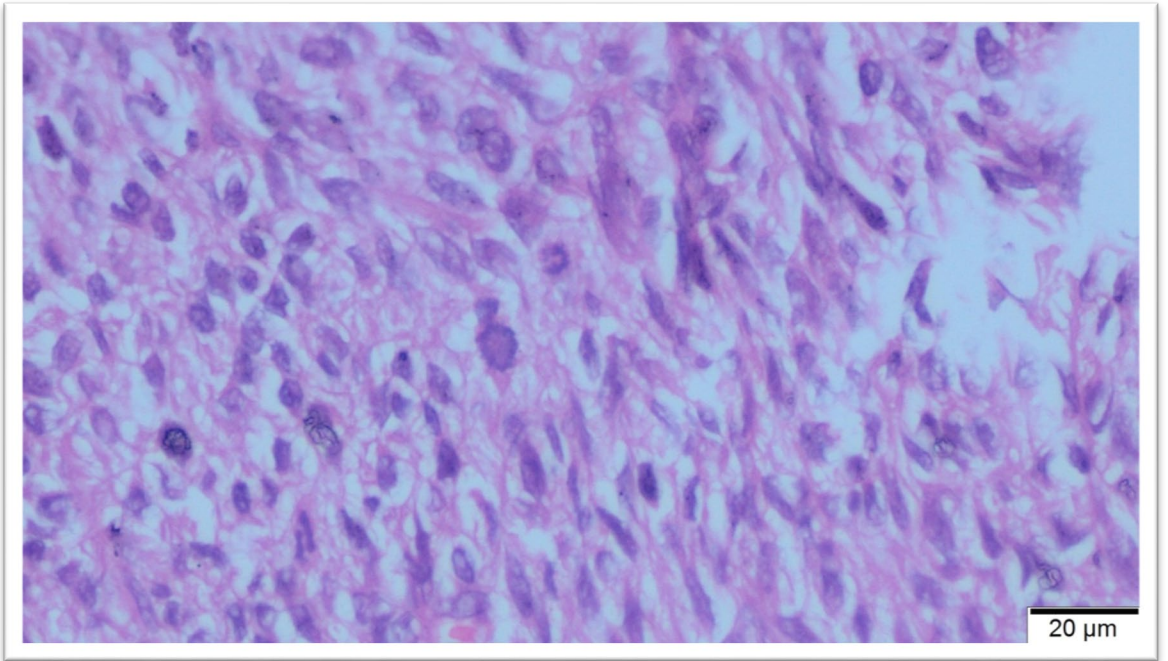
Şekil 4.10. 14336/2015 nolu vaka (20x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)



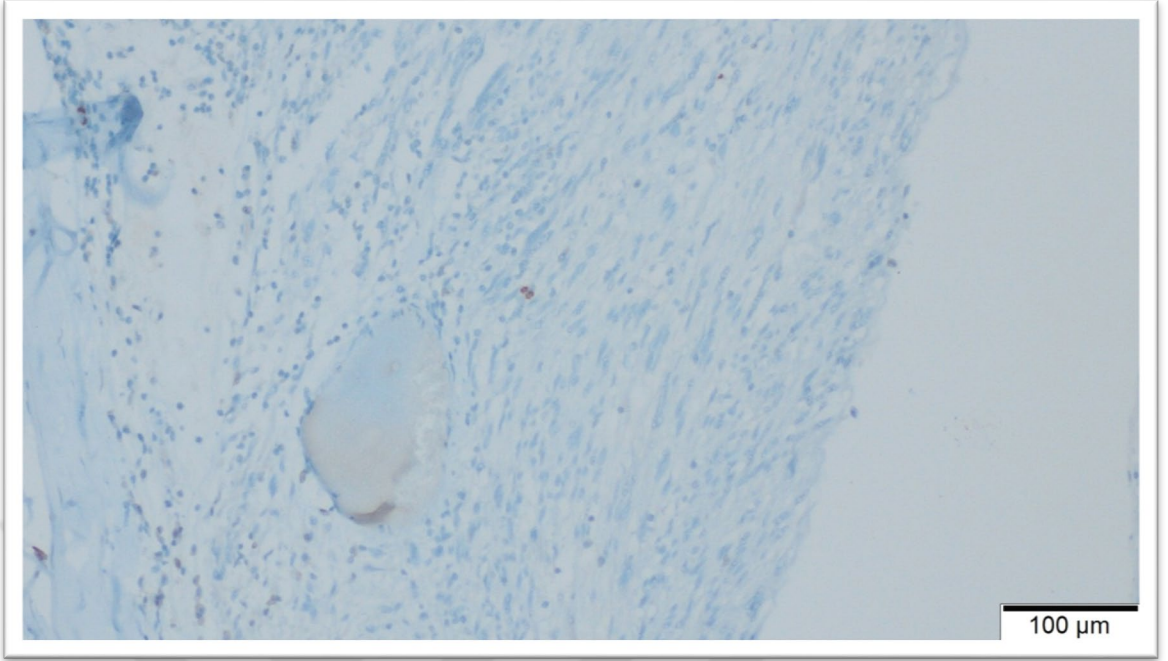
Şekil 4.11. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)



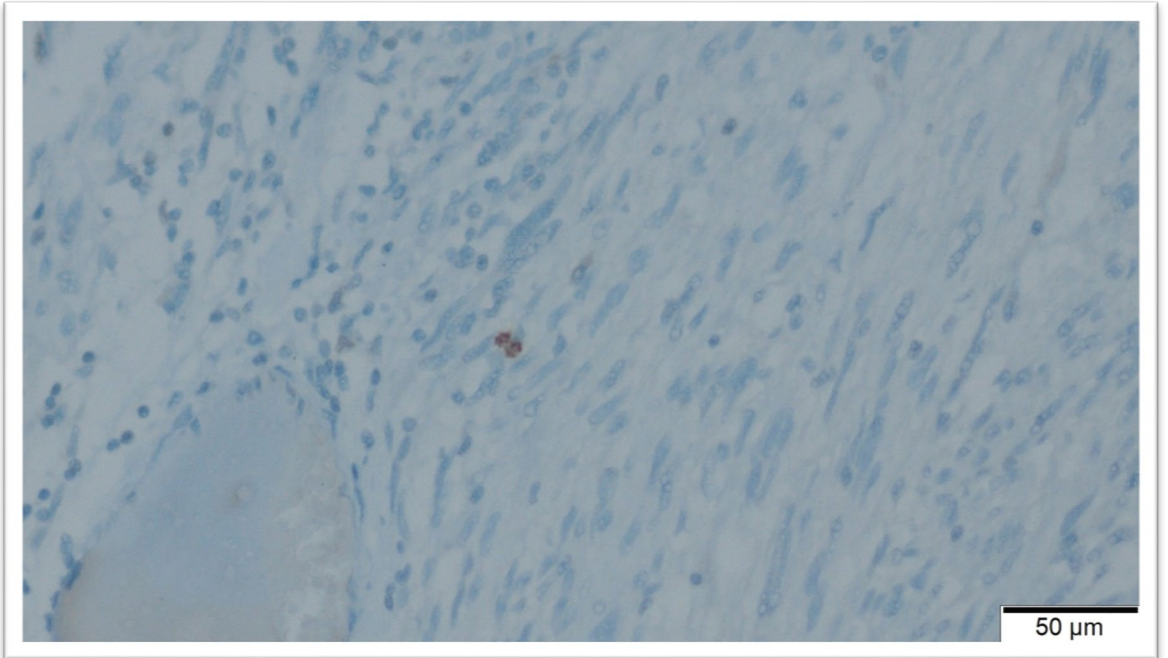
Şekil 4.12. 14336/2015 nolu vaka (40x, Hematoksilen&Eozin, Epiteloid alan, Mitotik figürler)



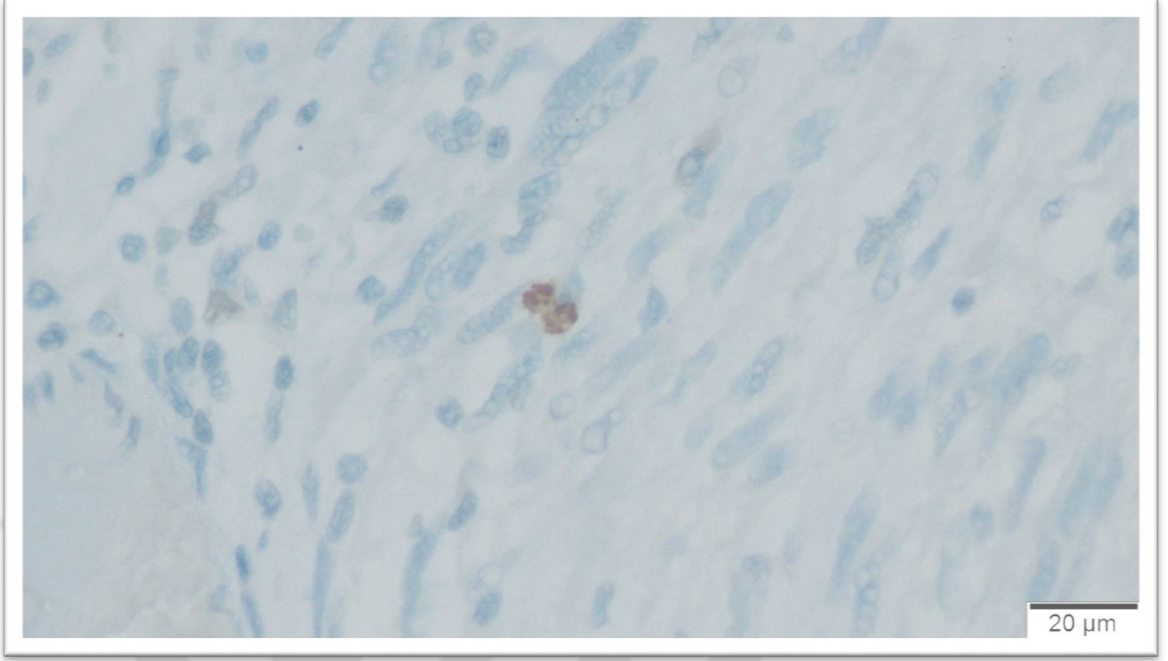
Şekil 4.13. 6008/2019 nolu vaka (10x, PHH-3, İğsi alan, Mitotik figür)



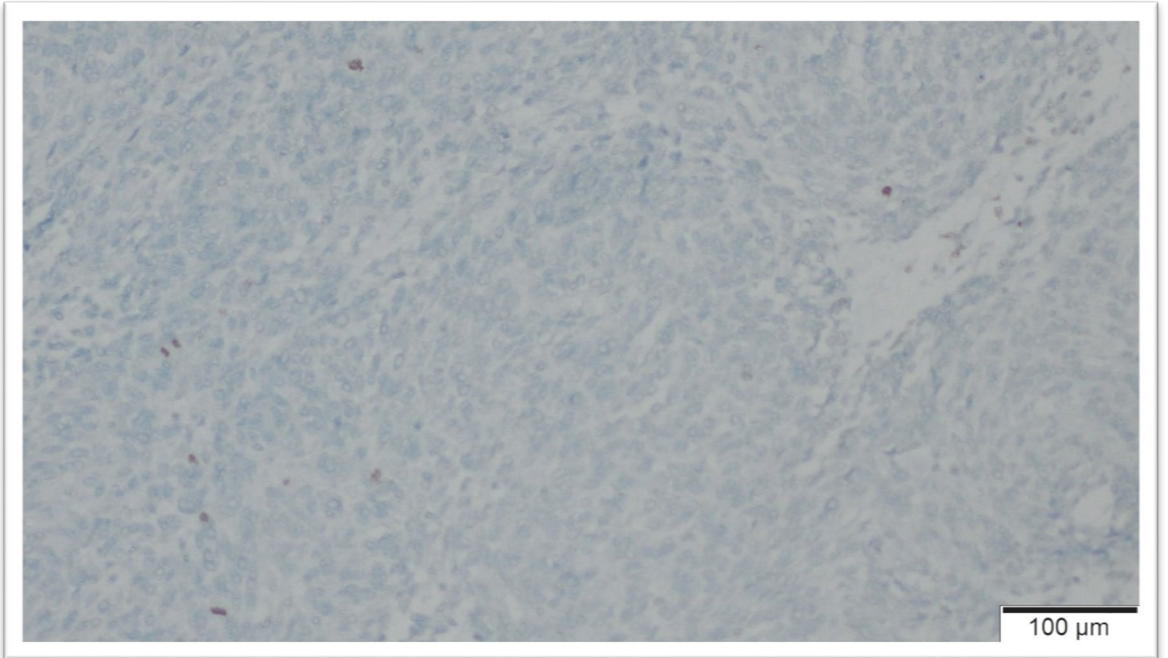
Şekil 4.14. 6008/2019 nolu vaka (20x, PHH-3, İğsi alan, Mitotik figür)



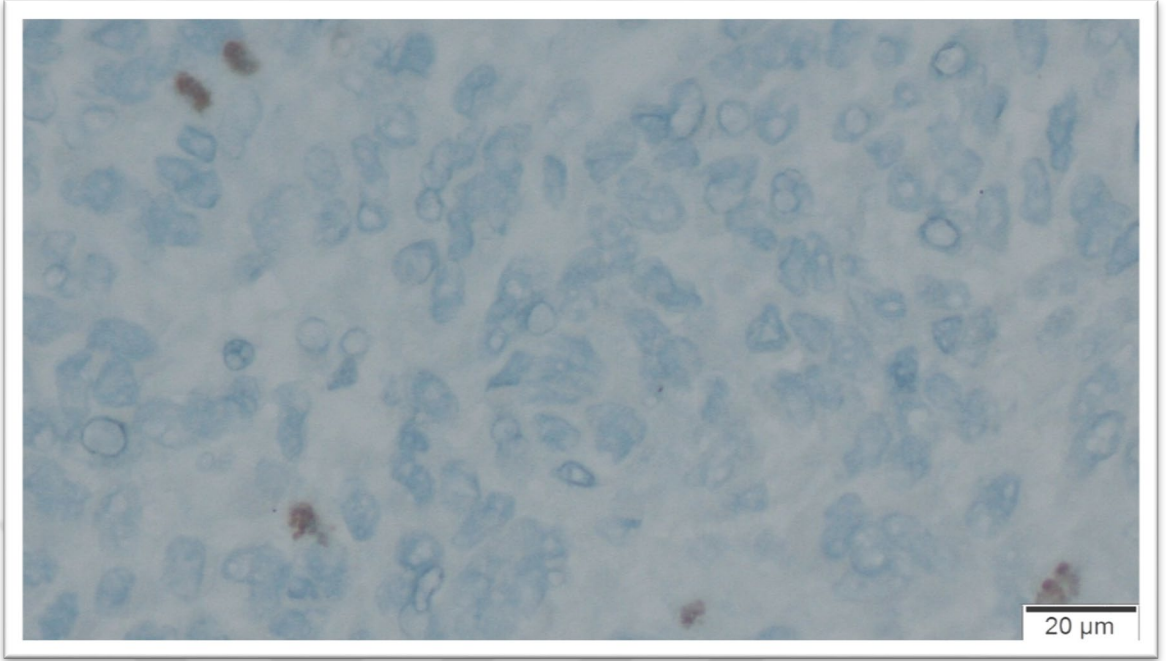
Şekil 4.15. 6008/2019 nolu vaka (40x, PHH-3, İğsi alan, Mitotik figür)



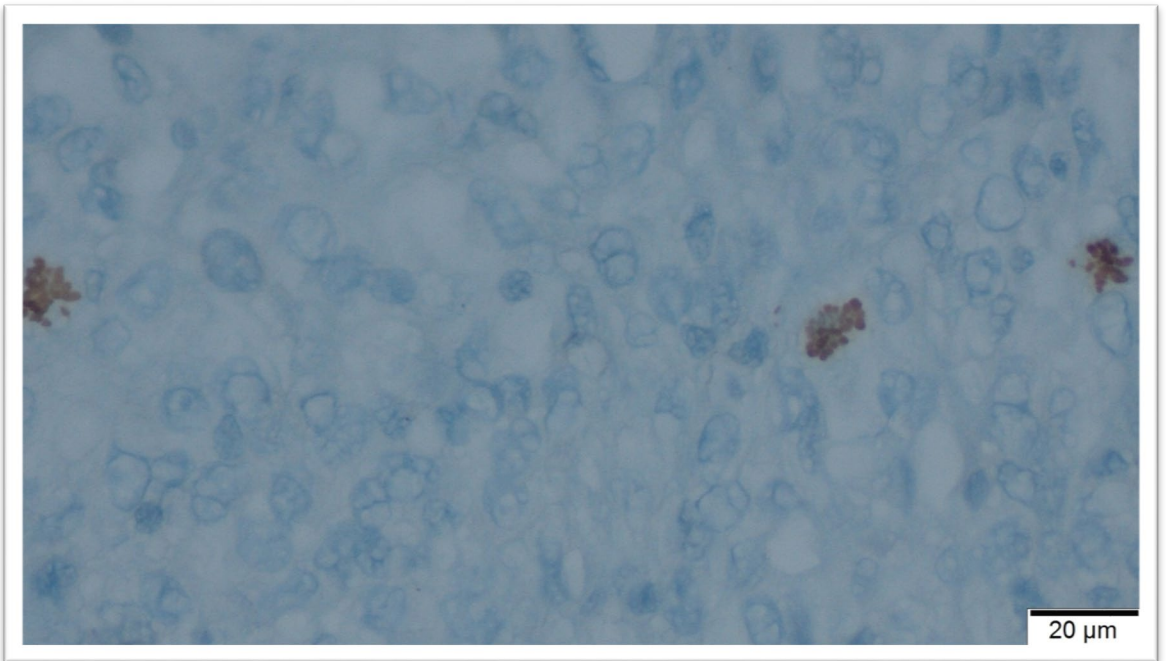
Şekil 4.16. 6008/2019 nolu vaka (10x, PHH-3, Epiteloid alan, Mitotik figürler)



Şekil 4.17. 6008/2019 nolu vaka (40x, PHH-3, Epiteloid alan, Mitotik figürler)



Şekil 4.18. 6008/2019 nolu vaka (40x, PHH-3, Epiteloid alan, Mitotik figürler)



5. TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörüdür (Cichoż-Lach ve ark 2008). GİST' lerin gastrointestinal sistemin pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Kindblom ve ark 1998).

GİST' ler en çok orta yaş, yaşlı bireylerde görülmekte olup, çeşitli araştırmalarda ortalama yaş aralığı 60-65 olarak tespit edilmiştir (Miettinen ve ark 2005, Gold ve ark 2006). 40 yaş altında nadir görülmekle birlikte olguların %1' inden azı 21 yaş altında ortaya çıkmaktadır (Miettinen ve ark 2013). Bizim çalışmamızda da vakaların ortalama yaş değeri $61,69 \pm 13,63$, ortanca yaş 63, en büyüğü (max) 85, en küçüğü (min) 29 yaşında olup değerler literatür ile uyumludur.

Cinsiyet açısından yapılan çalışmalarda bazılarında anlamlı farklılık görülmemekle birlikte (Miettinen ve ark 1999) bir kısmında ise erkek hastalarda daha sık tespit edilmiştir (Miettinen ve ark 2005, Fujimoto ve ark 2003, Bülbül Doğusoy ve ark 2012). Bizim çalışmamızda da 33 vakanın 16 tanesi kadın (%48,5), 17 tanesi erkek (%51,5) olup birbirlerine yakındır.

Gastrointestinal stromal tümörlerin klinik seyirleri asemptomatik, rastlantısal olarak yakalanan küçük boyutlu olgulardan, büyük boyutlu, çok hızlı ilerleyen, malign davranış gösteren vakalara kadar uzanan geniş bir spektrum gösterir. GİST' ler malign veya benign olarak kategorize edilmeyip hastalık progresyonunun öngörülebilmesi ve prognozun belirlenmesi için mevcut tüm histopatolojik bulgular ayrıntılı değerlendirilip risk gruplaması yapılır (Miettinen ve ark 2006). CAP (The College of American Pathologists) protokolünde Miettinen ve Lasota' nın izniyle uyarlanan risk sınıflamasında kullandığımız tablo yer almaktadır. Bu tabloya göre risk grupları belirlenirken anatomik lokalizasyon, tümör boyutu ve 5 mm^2 ' deki mitoz sayısı olmak üzere 3 kriter kullanılır.

GİST' ler genellikle gastrointestinal sistemde yer almaktadır. En sık mide (%54) yerleşimli olup, %30 jejunum/ileum, %5 duodenum, %5 kolon ve rektum ve yaklaşık %1 oranında özofagusta görülmektedir. Mezenter, omentum ve retroperiton gastrontestinal sistem dışı GİST' lerin (eGİST) en sık görülen yerleşim yerleri olup yaklaşık %6,7 oranında izlenmektedirler (Montgomery ve ark 2005). 1004 olgu ile

yapılan AFIP serisinde ve yapılan birçok çalışmada tümör yerleşim yeri ile hastalık progresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Tazawa ve ark 1999, Emory ve ark 1999, Wang ve ark 2000). Ayrıca Cho ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada yüksek risk grubundaki vakaların çoğunluğu mide dışı yerleşimli olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada ince barsak ve mide dışı yerleşimli vakaların ölüm oranının mide yerleşimli olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle tümör yerleşim yerinin hastalık prognozu açısından önemli olabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda 33 vakanın 13 tanesi ince barsak (%39,4), 12 tanesi mide (%36,4), 7 tanesi batın içi (%21,2), 1 tanesi rektum (%3) yerleşimli olup literatüre göre mide yerleşimli tümör oranı daha az, ince barsak ve gastrointestinal sistem dışı (batın içi) yerleşimli tümör oranı daha fazla, rektum yerleşimli tümör oranı literatür ile benzer oranda tespit edilmiş olup özofagus yerleşimli tümör tespit edilmemiştir.

Rabin ve ark. yaptığı çalışmada mide yerleşimli düşük ve orta risk grubundaki tümörlerde ortalama çap 3,5 cm, yüksek risk grubundaki tümörlerde ortalama çap 9,2 cm olup, ince barsak yerleşimli olanlarda düşük ve orta risk grubundaki tümörlerde ortalama çap 1,7cm, yüksek risk grubunda ise 10 cm'dir. Kim ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek risk grubunda giren GİST'lerin ortalama çapını 12,5 cm olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da tüm vakaların ortalama tümör çapı 11,07 cm, en büyük (max) tümör çapı 30 cm, en küçük (min) tümör çapı 3 cm'dir. Mide yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $9,62 \pm 6,48$ cm, ince barsak yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $11,65 \pm 7,46$ cm, batın içi yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $12,35 \pm 4,76$ cm, rektum yerleşimli tümör çapı 12 cm idi.

GİST'lerde 5mm^2 lik alandaki mitoz sayısı risk grubunu belirlemede kullanılan parametrelerden biridir. Fujimoto ve ark. 2003 yılında 140 vaka ile yaptığı çalışmada 118 tanesinde 10BBA' da 10' dan az mitoz, 22 tanesinde ≥ 10 mitoz izlenmiş olup yüksek mitotik aktivitenin kötü prognostik faktör ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. 5 yıllık sağkalım 10' dan az mitoza sahip hastalarda %97 iken ≥ 10 mitoza sahip hastalarda %29 olarak bulunmuştur. Birçok çalışmada yüksek mitoz sayısı ile kötü prognoz açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Wong ve ark 2003, Kim ve ark 2005, Martin ve ark 2005, Bumming ve ark 2006, Wu ve ark 2006). Bazı çalışmalarda mitoz sayısının 10 BBA' da 1 veya daha fazla (Shiu ve ark 1982, McGrath ve ark 1987, Evans ve ark 1985), bazılarında 50 BBA' da 5' den fazla (Ueyama ve ark 1992), bazılarında ise 10 BBA' da 5' den fazla olması (Miettinen ve ark 1995, Rosai 1996)

tümörün malign potansiyelde olduğunu desteklemektedir. Günümüzde risk sınıflamasında kullandığımız CAP (The College of American Pathologists) protokolünde Miettinen ve Lasota' nın izniyle uyarlanan tabloda risk grupları belirlenirken 5 mm²' deki mitoz sayısı için eşik değer 5 olarak kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda 5 mm² (25 BBA)' de mitoz sayısını tespit ettik. Ve bu mitoz sayılarına göre olguların risk kategorizasyonunu belirledik.

GİST' lerde risk gruplandırması prognoz belirlenmesi, tümörün malign potansiyelinin tespiti için önemlidir. Risk gruplandırmasında kullanılan parametrelerden tümör boyutu ve tümörün anatomik lokalizasyonu objektif parametreler olup tümör değerlendirilmesi yapılırken değişmez sabit değerlerdir. Ancak parametrelerden olan 50 BBA' daki mitoz sayısı sayım yapılan alana ve sayım yapan kişiye göre değişebilmektedir. HE kesitlerden mitoz sayımı yapıldığında kişiler arası farklılık ortaya çıkmaktadır. İmmunhistokimyasal PHH3 boyası mitotik figürler için spesifik belirteç olup rutin ışık mikroskobunda mitotik figürü morfolojik olarak taklit eden apoptotik cisimlerde eksprese edilmez (Tetzlaff ve ark 2013). Çok sayıda çalışmada çeşitli tümörlerde yapılan PHH3 bazlı İHK ve HE kesitlerde belirlenen mitoz sayıları arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir (Bossard ve ark 2006, Nasr ve ark 2008). Ayrıca immunhistokimyasal olarak mitotik figürlerin gösterilmesi HE kesitlerde mitoz sayımı sırasında kişiler arası oluşabilecek farklılıkları da ortadan kaldırmaktadır (Alkhasawneh ve ark 2015). Biz de çalışmamızda 5 mm²' de mitoz sayımını İHK PHH-3 boyası ile saptadık.

GİST' ler hücre morfolojilerine göre temel olarak iğsi hücreli, epiteloid hücreli ve mikst hücreli olmak üzere 3 grupta sınıflandırılırlar. Miettinen ve arkadaşlarının 2006 yılında jejunum ve ileum yerleşimli GİST' lerde yaptığı çalışmada, Fujimoto ve arkadaşları tarafından 2003 yılında, Koay ve arkadaşları tarafından 2005 yılında, Kang ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada epiteloid morfolojideki GİST'lerde, Jumniensuk ve arkadaşları tarafından 2018 yılında, Haller ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmalarda iğsi hücreli dışı (epiteloid / mikst morfolojideki) GİST' lerde prognozun daha kötü olduğu saptanmıştır. Miettinen ve arkadaşlarının 2005 yılında mide yerleşimli GİST' lerde yaptığı çalışmada ise iğsi hücreli tümörlerin prognozunun daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise hücre morfolojisi ile prognoz arasında ilişki bulunmamıştır (Steigen ve ark 2008). Literatür tarandığında yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak epiteloid morfolojinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Biz de çalışmamızda hücre morfolojisinin prognozu etkileyebilecek faktörlerden biri olduğu düşünüldüğünde tümöral lezyondaki hücre tipi ile risk sınıflamasında kullanılan parametre olan mitoz oranları arasındaki ilişkiyi karşılaştırdık. Literatürdeki çalışmalarda iğsi ve epiteloid hücre tipleri farklı hastalardaki tümöral lezyonlarda karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda mikst hücre morfolojisine sahip tümörlerde yapılan değerlendirmede hastaya ait aynı tümöral lezyon içerisindeki farklı hücre morfolojideki (iğsi ve epiteloid) alanlardaki mitoz sayısı ve risk grubu değerlendirmesi yapılmıştır.

Çalışmamızda 5 mm²' de sayılan iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı 9,51±13,14, ortanca mitoz sayısı 6(min: 1, max:74) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı 15,03±16,42, ortanca mitoz sayısı 11(min: 2, max: 88) dir. Mide yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı 6,41±6,58, ortanca mitoz sayısı 4(min: 1, max: 23) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı 14,16±13,68, ortanca mitoz sayısı 10,5(min: 2, max: 41) dir. İnce barsak yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı 13,30±19,22, ortanca mitoz sayısı 9(min: 2, max: 74) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı 17,84±22,55, ortanca mitoz sayısı 12(min: 2, max: 88) tür. Batın içi yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı 8,28±6,94, ortanca mitoz sayısı 8(min: 1, max: 22) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı 12,14±6,64, ortanca mitoz sayısı 11(min:3, max: 20) tür. Rektum yerleşimli tümörde iğsi alandaki mitoz sayısı 6, epiteloid alandaki mitoz sayısı 9'dur. İğsi alandaki mitoz sayısı ile epiteloid alandaki mitoz sayıları karşılaştırıldığında epiteloid alandaki ortalama ve ortanca mitoz sayısı yüksek tespit edilmiştir. Epiteloid alandaki ortalama ve ortanca mitoz sayısı iğsi alandaki ortalama ve ortanca mitoz sayısına göre tümörün tüm anatomik yerleşim yerlerinde de yüksek olarak tespit edilmiş olup lokalizasyona göre değişkenlik göstermemektedir.

33 vakanın 31' inde (%94) epiteloid alandaki mitoz sayısı daha yüksek tespit edilirken, 2 vakada (%6) ise iğsi alandaki mitoz sayısı daha yüksek tespit edilmiştir. Epiteloid alandaki mitoz sayısı yüksek olan 31 adet olgunun 8 tanesinde iğsi alana göre risk kategorisinde yükselme (2 vaka iğsi alana göre çok düşük risk grubu iken epiteloid alana göre orta risk grubu [2 derece yükselme], 4 vaka iğsi alana göre düşük risk grubu iken epiteloid alana göre yüksek risk grubu [2 derece yükselme], 2 vaka ise iğsi alana göre orta risk grubu iken epiteloid alana göre yüksek risk grubu [1 derece yükselme]) tespit edilirken, iğsi alandaki mitoz sayısı yüksek olan 2 adet olguda risk kategorisinde

değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu epiteloid alandaki mitoz sayımının önemine vurgu yapan bir faktör olarak dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda mikst tipte hücre morfolojisine sahip GİST' lere epiteloid hücre morfolojisindeki alanlardaki mitoz sayısı, iğsi alanlardaki mitoz sayısına göre anlamlı derecede yüksek olduğundan ve yüksek mitoz sayısı risk sınıflamasını değiştireceğinden, tümörün risk sınıflaması yapılırken mitoz sayımının epiteloid alandan yapılması önerilir.

Vaka sayımızın sınırlı oluşundan dolayı daha geniş serilerde ve sağkalım çalışmasını da içeren klinikopatolojik çalışmaların yapılması bu çalışmada elde edilen verilen daha da anlamlı bir hale gelmesine olanak sağlayabilir.



6. SONUÇLAR

- Çalışmaya toplamda 33 mikst hücreli GİST vakası dahil edilmiştir.
- Vakaların yaş aralığı 29-85 olup ortalama yaş $61,69 \pm 13,63$, ortanca yaş 63' tür.
- Vakaların 16 tanesi kadın (%48,5), 17 tanesi erkek (%51,5) tir.
- Kadınların en büyüğü (max) 78, en küçüğü (min) 29 yaşında olup ortalama yaş $57,5 \pm 13,44$, ortanca yaş 59 idi.
- Erkeklerin en büyüğü (max) 85, en küçüğü (min) 42 yaşında olup ortalama yaş $65,64 \pm 12,97$, ortanca yaş 68 idi.
- 33 vakanın 13 tanesi ince barsak (%39,4), 12 tanesi mide (%36,4), 7 tanesi batın içi (%21,2), 1 tanesi rektum (%3) yerleşimlidir.
- Tümör çapları 3-30 cm aralığında olup ortalama tümör çapı $11,07 \pm 6,39$ cm, ortanca tümör çapı 9,5 cm dir.
- Mide yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $9,62 \pm 6,48$, ince barsak yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $11,65 \pm 7,46$ cm, batın içi yerleşimli tümörlerde ortalama tümör çapı $12,35 \pm 4,76$ cm, rektum yerleşimli tümör çapı 12 cm dir.
- 5 mm^2 ' de sayılan iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $9,51 \pm 13,14$, ortanca mitoz sayısı 6 (min: 1, max:74) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $15,03 \pm 16,42$, ortanca mitoz sayısı 11(min: 2, max: 88) dir.
- Mide yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $6,41 \pm 6,58$, ortanca mitoz sayısı 4(min: 1, max: 23) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $14,16 \pm 13,68$, ortanca mitoz sayısı 10,5(min: 2, max: 41) dir.
- İnce barsak yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $13,30 \pm 19,22$, ortanca mitoz sayısı 9(min: 2, max: 74) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $17,84 \pm 22,55$, ortanca mitoz sayısı 12(min: 2, max: 88) tür.
- Batın içi yerleşimli tümörlerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $8,28 \pm 6,94$, ortanca mitoz sayısı 8(min: 1, max: 22) dir. Epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $12,14 \pm 6,64$, ortanca mitoz sayısı 11(min:3, max: 20) tür.
- Rektum yerleşimli tümörde iğsi alandaki mitoz sayısı 6, epiteloid alandaki mitoz sayısı 9'dur.
- 33 vakanın 31'inde epiteloid alandaki, 2 tanesinde ise iğsi alandaki mitoz sayısı daha yüksek tespit edilmiştir.

- Kadınlarda iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $8\pm 6,22$ olup ortanca mitoz sayısı 7 (min: 1, max: 23), epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $13,87\pm 10,07$ olup ortanca mitoz sayısı 13 (min: 2, max: 41) bulunmuştur.
- Erkeklerde iğsi alandaki ortalama mitoz sayısı $10,94\pm 17,45$ olup ortanca mitoz sayısı 5 (min: 1, max: 74), epiteloid alandaki ortalama mitoz sayısı $16,11\pm 21,02$ olup ortanca mitoz sayısı 9 (min: 2, max: 88) bulunmuştur.
- Yaş, cinsiyet ve tümör çapı ile iğsi/epiteloid alanlardaki mitoz sayıları karşılaştırıldığında $p>0,05$ bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.
- Vakaların iğsi alanından sayılan mitozlara göre yapılan risk sınıflandırılmasında 4 adet çok düşük (%12,1), 5 adet düşük risk (%15,2), 5 adet orta risk (%15,2), 19 adet yüksek (%57,5) risk grubu saptanmış olup risk yok ve yetersiz veri kategorisi tespit edilmemiştir.
- Vakaların epiteloid alanından sayılan mitozlara göre yapılan risk sınıflandırılmasında 2 adet çok düşük (%6), 1 adet düşük risk (%3), 5 adet orta risk (%15,2), 25 adet yüksek (%75,8) risk grubu saptanmış olup risk yok ve yetersiz veri kategorisi tespit edilmemiştir.
- 33 vakanın 31' inde (%94) epiteloid alandaki mitoz sayısı daha yüksek tespit edilirken, 2 vakada (%6) ise iğsi alandaki mitoz sayısı daha yüksek tespit edilmiştir. Epiteloid alandaki mitoz sayısı yüksek olan 31 adet olgunun 8 tanesinde iğsi alana göre risk kategorisinde yükselme (2 vaka iğsi alana göre çok düşük risk grubu iken epiteloid alana göre orta risk grubu [2 derece yükselme], 4 vaka iğsi alana göre düşük risk grubu iken epiteloid alana göre yüksek risk grubu [2 derece yükselme], 2 vaka ise iğsi alana göre orta risk grubu iken epiteloid alana göre yüksek risk grubu [1 derece yükselme]) tespit edilirken, iğsi alandaki mitoz sayısı yüksek olan 2 adet olguda risk kategorisinde değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu epiteloid alandaki mitoz sayısının önemine vurgu yapan bir faktör olarak dikkati çekmektedir.
- Sonuç olarak, çalışmamızda mikst tipte hücre morfolojisine sahip GİST' lerde epiteloid hücre morfolojisindeki alanlardaki mitoz sayısı, iğsi alanlardaki mitoz sayısına göre anlamlı derecede yüksek olduğundan ve yüksek mitoz sayısı risk sınıflamasını değiştireceğinden, tümörün risk sınıflaması yapılırken mitoz sayısının epiteloid alandan yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

- Alkhasawneh, A., Reith, J. D., Toro, T. Z., Ayed, A. O., Lu, X., George, T. J., & Duckworth, L. V. (2015). Inter observer variability of mitotic index and utility of PHH3 for risk stratification in gastrointestinal stromal tumors. *American journal of clinical pathology*, 143(3), 385-392.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017
- Appelman HD. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: what we know now that Stout did not know. *American Journal Surgical Pathology*. 1986; 10 Suppl 1: 83-99.
- Ayık E, Elpek Ö. Ekstragastrointestinal Stromal Tümörler: Lokalizasyon ve Klinikopatolojik Özellikler. *Türkiye Klinikleri J MedPathol-Special Topics* 2017;2(2):173-83.
- Badalamenti G, Rodolico V, Fulfaro F, Cascio S, Cipolla C, Cicero G et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *AnnOncol*. 2007;18(6):36-40.
- Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World Journal of Surgical Oncology*. 2005; 3(78): 1-5.
- Bossard C, Jarry A, Colombeix C, et al. Phosphohistone H3 labelling for histoprostic grading of breast adenocarcinomas and computer-assisted determination of mitotic index. *J ClinPathol*. 2006; 59:706-10.
- Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases. *Am J SurgPathol*, 1997; 21: 407-16.
- Bumming P, Ahlman H, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Nilsson B. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2006;93: 836–843.
- Bülbül Doğusoy G; Turkish GIST Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: A multicenter study of 1160 Turkish cases. *Turk J Gastroenterol*. 2012 Jun;23(3):203-11.
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo ClinProc*. 1999; 74:543–552.
- Carrillo R, Candia A, Rodriguez-Peralto JL, Caz V. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*, 1997; 28: 160-5.
- Casali P, Abecassis N, Bauer S et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018;29: iv68-iv78.
- Cecilia M. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger A, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Mesenchymal tumors. In: Fenoglio-Preiser C (Ed.). *Gastrointestinal pathology: An atlas and text*. 3th ed. Virginia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. Ch 19, p.1203-65.
- Cho MY, Sohn JH, Kim JM, Kim KM, Park YS et al. Current Trends in the Epidemiological and Pathological Characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean MedSci*. 2010; 25: 853-62.
- Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(4): 216-20.

- Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:1563-70.
- Çevlik F. Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Histopatolojik, Tanısal ve Prognostik Bulguların Değerlendirilmesi [uzmanlık tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
- Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42: 1093-1103.
- Deitos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from stoutto the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003; 442: 421-428.
- Demetri G, Benjamin R, Blanke C, Blay J, Casali P, Choi H. management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)–update of the NCCN clinical practice guidelines. *J NatlComprCancNetw* 2007;5: p.1-29.
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth66 muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J SurgPathol*, 1999; 23: 82-7.
- ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii49-55.
- Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: a study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985;56: 2242–50.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*, 2002; 33: 459- 65.
- Fujimoto, Y., Nakanishi, Y., Yoshimura, K. et al.Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 6, 0039–0048 (2003).
- Fülöp E, Marcu S, Milutin D, Borda A. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2009; 50: 319-26.
- Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *ModPathol*. 2003;16(4):366-75.
- Greenson JK, Lamps LW, Montgomery EA, Owens SR, Polydorides AD, Lauwers GY, Purdy JK, Bihlmeyer SK, Srivastava A. *Diagnostic Pathology: Gastrointestinal*. 2nd ed. Greenson JK, editor. Salt Lake City (UT): Amirsys Inc; 2016. p.638-647.
- Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Annals of surgery* 2006;244:176-84.
- Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *The American journal of surgical pathology* 1995;19:71-80.
- Gönüllü D, Demiray O, İlgün S, Yıldız UM, Gedik ML, Er M, et al. Gastrointestinal stromal tumors: A clinical and histopathological presentation of 27 cases. *Turk J Surg* 2018; 34(4): 259-263.
- Haller, F., Cortis, J., Helfrich, J. et al. Epithelioid/mixed phenotype in gastrointestinal stromal tumors with KIT mutation from the stomach is associated with accelerated passage of late phases of the cell cycle and shorter disease-free survival. *ModPathol*24, 248–255 (2011).

- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-10.
- Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26: 5360-5367.
- Hendzel MJ, Wei Y, Mancini MA, et al. Mitosis-specific phosphorylation of histone H3 initiates primarily within pericentromeric heterochromatin during G2 and spreads in an ordered fashion coincident with mitotic chromosome condensation. *Chromosoma.* 1997;106:348-60.
- Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, Sack J, Grizzle WE, Pollack WJ et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors, 'Plexosarcomas'. *ArchPatholLabMed.* 1989;113(8):846-53.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998; 279:577-580.
- Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. *JAMA oncology* 2017;3:602-9.
- Jumniensuk, C., Charoenpitakchai, M. Gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. *World J Surg Oncol* 16, 231 (2018).
- Kang, G., Srivastava, A., Kim, Y. et al. DOG1 and PKC-θ are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 24, 866–875 (2011).
- Kang YN, Jung HR, Hwang I. Clinicopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. *CancerResTreat.* 2010 Sep;42(3):135-43. doi: 10.4143/crt.2010.42.3.135. Epub 2010 Sep 30.
- Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY. Gastrointestinal Stromal Tumors in Koreans: Its Incidence and the Clinical, Pathologic and Immunohistochemical Findings. *J KoreanMedSci.* 2005; 20: 977-84.
- Kindblom L-G, Remotti HE, Oldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *The American journal of pathology* 1998;152:1259-69.
- Koay MH, Goh YW, Iacopetta B. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a clinicopathological and molecular study of 66 cases. *Pathology.* 2005; 37: 22-31.
- Lam MM, Corless CL, Goldblum JR, Heinrich MC, Downs-Kelly E, Rubin BP. Extra gastrointestinal stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovaginal septal masses: a diagnostic pitfall. *Int J GynecolPathol.* 2006;25(3):288-92.
- Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *LabInvest.* 2006;86: 94–100.
- Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors; a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J SurgPathol.* 1993;17(9):887-97.
- Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557–558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal

- stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *JClinOncol*. 2005;23: 6190–98.
- McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence WJ, Kay S, Horsley JS, Parker GA. Gastrointestinal sarcoma. Analysis of prognostic factors. *AnnSurg* 1987; 206:706–10.
- Miettinen M, Felisiak-Golabek A, Wang Z, Inaguma S, Lasota J. GIST Manifesting as a Retroperitoneal Tumor: Clinicopathologic Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 112 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2017 May;41(5):577-585.
- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J SurgPathol*. 2001; 25: 1121 1133.
- Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *The American journal of surgical pathology* 2003;27:625-41.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):399-415.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Archives of Pathology Laboratory Medicine*. 2006; 130(10): 1466-78.
- Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *The American journal of surgical pathology* 2005;29:1373-81.
- Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology* 2006;30:477-89.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *The American journal of surgical pathology* 2000;24:211-22.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology* 2005;29:52-68.
- Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *American Journal Surgical Pathology*. 1995; 19: 207-16.
- Montgomery E, Fisher C. Gastrointestinal mesenchymal tumors. In: Iacobuzio-Donahue AC, Montgomery EA (Eds). *Gastrointestinal and liver pathology*, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. Ch 7, p.204-34.
- Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67 and survivin immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol*. 2008; 30:117-22.
- Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer*. 1992;69: 1334-1341.
- Nilsson B, Bumming P, Medis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical

- course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103:821–829.
- Nowak M, Svensson MA, Carlsson J, et al. Prognostic significance of phosphohistone H3 in prostate carcinoma. *World J Urol*. 2014; 32:703-7.
- Odze RD, Goldblum JR. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. 2nd ed. Edited by William Schmitt. China: Saunders; 2009.
- Perez-Cadahia B, Drobnic B, Davie JR. H3 phosphorylation: dual role in mitosis and interphase. *Biochem Cell Biol* 2009; 87:695–709.
- Pierie J-PE, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Archives of surgery* 2001; 136:383-9.
- Rabin I, Chikman B, Lavy R, Sandbank J, Maklakovsky M, Gold-Deutch R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a 19 year experience. *Isr Med Assoc J*. 2009;11: 98-102.
- Ribalta T, McCutcheon IE, Aldape KD, et al. The mitosis-specific antibody anti phosphohistone-H3 (PHH3) facilitates rapid reliable grading of meningiomas according to WHO 2000 criteria. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:1532-6.
- Richmond JA, Mount SL, Schwartz JE: Gastrointestinal stromal tumor of the stomach with rhabdoid phenotype: immunohistochemical, ultrastructural and immunoelectron microscopic evaluation. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28: 65.
- Rosai J. *Ackerman's surgical pathology*. 8th Ed. St Louis: Mosby-YearBook; 1996
- Rosai J. GIST: An Update. *International Journal of Surgical Pathology*. 2003;11(3):177-186.
- Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *International journal of surgical pathology* 2000; 8:5-10.
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary 49 gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgical oncology* 2007; 14:2018-27.
- Ryu MH, Kang YK, Jang SJ, et al. Prognostic significance of p53 gene mutations and protein over expression in localized gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2007;51: 379-89.
- Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *European radiology* 2005; 15:1407-14.
- Shibata K, Inagaki M, Ajiro K. Mitosis-specific histone H3 phosphorylation in vitro in nucleosome structures. *Eur J Biochem*. 1990; 192:87-93.
- Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982; 49: 177–87.
- Shuo Yuan, Xiao-Sun Liu. Progress in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *TMR Cancer* 2020, 3(2): 52–61.
- Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20: 3898-905.
- Steigen SE, Straume B, Turbin D, et al. Clinicopathologic Factors and Nuclear Morphometry as Independent Prognosticators in KIT-positive Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2008;56(2):139-145.
- Sturgeon C, Chejfec G, Espat NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surg Oncol* 2003; 12:21–6.

- Sun A, Zhou W, Lunceford J, et al. Level of phosphohistone H3 among various types of human cancers. *BMJ Open*. 2012; 12:2(5).
- Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, et al. An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J ClinOncol*. 2007;12: 369-374.
- Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *PatholInt*, 1999; 49: 786-98.
- Tetzlaff MT, Curry JL, Ivan D, et al. Immunodetection of phosphohistone H3 as a surrogate of mitotic figure count and clinical outcome in cutaneous melanoma. *ModPathol*. 2013; 26:1153-60.
- Tornillo L, Terracciano LM. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours [review]. *J ClinPathol*. 2006;59(6):557-63.
- Trupiano JK, Stewart R, Misick C, et al. Gastric stromal tumors, a clinicopathological study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviour. *Am J SurgPathol* 2002; 26: 705-14.
- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005; 117:289-293.
- Unalp HR, Derici H, Kamer E, Bozdog AD, Tarcan E, Onal ME. Gastrointestinal stromal tumours: outcomes of surgical management and analysis of prognostic variables. *Can J Surg*. 2009; 52 (1): 31-8.
- Wang L, Vargas H, French SW: Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *ArchPatholLabMed* 2000;124: 1471.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board: Digestive System Tumours (Medicine), 5th Edition, 2019, p.435-443.
- Wingen CB, Pauwels PA, Debiec-Rychter M, vanGemert WG, Vos MC. Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST). *GynecolOncol*. 2005;97(3):970-2.
- Wong NA, Young R, Malcomson RD, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*. 2003;43: 118–126.
- Wu TJ, Lee LY, Yeh CN, et al. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterol*. 2006;6: 29.
- Zhao WY, Xu J, Wang M, Zhang ZZ, Tu L, Wang CJ, et al. Prognostic value of KI 67 index in gastrointestinal stromal tumors. *IntJ ClinExpPathol* 2014; 7: 2298-2304.
- Zhong Y, Deng M, Liu B, Chen C, Li M, Xu R. Primary gastrointestinal stromal tumors: Current advances in diagnostic biomarkers, prognostic factors and management of its duodenal location. *IntractableRareDisRes*. 2013 Feb;2(1):11-7.

