

Orijinal makale

# Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Prognostik Faktörler

**Köksal BİLGİN, Sinan C. HASÇİÇEK, Süleyman ÇETİNKÜNER, Bahadır CELEP, Serhat TOKGÖZ, Gündüz TUNÇ, Mesut Y. ATLI**

**Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA**

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada 2001-2006 yılları arasında S.B Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi kliniğinde leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom, düz kas ya da nöronal farklılaşma gösteren stromal tümör ön tanılarıyla opere edilmiş ve GİST tanısı almış 25 olguda prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Olguların genel ve hastalıklı sağ kalım süreleri hesaplandı. Genel hastalıklı, uzak hastalıklı ve lokal hastalıklı sağ kalımı etkileyen faktörler araştırıldı. Araştırılan parametreler: cins, yaş, yerleşim, kilo kaybı, anemi, palpabl kitle, ameliyat şekli, çap, mitoz, hücre tipi, nükleer atipi, nekroz, kanama, ülser, CD34, SMA, Ki67, Fletcher prognostik index idi.

**Bulgular:** Toplam 25 olgunun 15'i kadın (%60) 10'u (%40) erkektir. 25 olgunun klinik takipleri 1 ay ile 83 ay arasında değişmektedir. Histomorfolojik incelemede; mitoz oranı 50 BBA'da 1 ile 31 arasında değişmekte olup ortalama 3,2 mitozdur. CD117 25 olguda (%100), CD34 15 olguda (%60), SMA 8 olguda (%32), Desmin 1 olguda (%4), S100 1 olguda (%4) pozitif boyanmıştır. Ki-67'nin %10 un üzerinde pozitifliği 4 vakada izlenmiştir (%16). Fletcher prognostik indeksine göre; çok düşük risk gruplu 1 olgu (%4), düşük risk gruplu 8 olgu (%32), orta risk gruplu 5 vaka (%20), yüksek risk gruplu 11 vaka (%44) saptanmıştır.

**Sonuç:** Gastrointestinal stromal tümörler için en önemli prognostik faktörün hastalığın tanı anındaki yaygınlığı olduğu kabul edilmektedir. Tek başına morfolojik parametreler bu tümörlerin klinik davranışını belirlemek için kullanılamaz. Çalışmamız sonucunda malign klinik seyir için yüksek riskin tayininde mide dışı yerleşim, 50 BBA'da 4 ve üzerinde mitoz sayısı, 10 cm ve üzerindeki çap majör prognostik parametreler olarak bulunmuştur. Ayrıca tanı anında kilo kaybı varlığı, anemi bulunması, Ki-67 pozitifliği de kötü prognozla ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal stromal tümör; prognoz; immunohistokimya

## ABSTRACT

### Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors

**Aim:** This study aimed to determine factors affecting prognosis in 25 cases operated with prediagnosis of leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom, smooth muscle or stromal tumor showing neuronal differentiation and diagnosed with GIST at the Department of General Surgery, Dışkapı Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye between the years 2001-2006.

**Material and Method:** The general survival time and disease-free survival time of the cases were calculated. The factors affecting the survival were investigated. Sex, age, location, weight loss, anemia, palpabl mass, method of operation, diameter, mitosis, cell type, nuclear atypia, necrosis, haemorrhage, ulcer, CD34, SMA, Ki67 and Fletcher prognostic index were the parameters evaluated.

**Results:** Of the total 25 cases, 15 (60%) were female and 10 (40%) were male. The clinical follow-up of the 25 cases varied between 1 month and 83 months. In histomorphological examination, the rate of mitosis varied between 1 and 31 at 50 BBA with the average of 3.2 mitosis. CD117 was positively stained in 25 cases (100%), CD34 in 15 cases (60%), SMA in 8 cases (32%), Desmin in 1 case (4%) and S100 in 1 case (4%). The positive rate of Ki-67 over 10 % was observed in 4 cases (16%). It was determined according to Fletcher prognostic index that 1 patient was in the very low risk group (4%), 8 patients were in the low risk group (32%), 5 patients were in the medium risk group (20%) and 11 patients were in the high risk group (44%).

**Conclusion:** It is accepted that the most important prognostic factor for gastrointestinal stromal tumors is the invasion degree of the disease at the time of diagnosis. The morphological parameters alone cannot be used to determine the clinical behaviour of these tumors. As a result of our study, location (except gastric location), 4 and more mitosis observed in BBA and a diameter of 10 cm and above were found to be the major prognostic parameters when determining the high risk of malignant clinical course. Besides, the existence of height loss, anemia and Ki-67 positivity at the time of diagnosis are associated with poor prognosis.

**Key Words:** Gastrointestinal stromal tumor; prognosis; immunohistochemistry

## Yazışma adresi:

Dr. Süleyman ÇETİNKÜNER  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araş. Hast. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara  
e-mail: slmcetin@gmail.com  
Yazının geldiği tarih : 06.12.2010  
Yayına kabul tarihi : 08.01.2011

## GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal kanalın (GİK) en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Bağ dokusu hücre prekürsörlerinden interstisyel Cajal hücrelerinden (Interstitial Cell of Cajal-ICC) kaynaklanan<sup>1-8</sup> GİSTler, GİK tümörlerinin %0,1-3'ünü oluşturmaktadır<sup>3</sup>. Bu tümörler, özofa-

gustan anüse kadar tüm sindirim kanalı boyunca saptanabileceği gibi bazen omentum, retroperiton ve mezenterden de köken alabilirler<sup>1,8</sup>. Midede %60-70, ince barsakta %20-25, kolon ve rektumda %5 ve özofagusta %5'in altında görülürler<sup>8,9</sup>.

GİST'ler en sık olarak 6-8. dekatlarda ortaya çıkan tümörlerdir. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür<sup>10</sup>.

Tıbbi tedavi, gen mutasyonu analizi ve tümör fenotiplemesindeki yakın zamanlı gelişmeler, GİST'lerin belirlenmesi ve tedavisi için daha gelişmiş kriterlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. GİST'ler ne yazık ki cerrahi dışındaki tedavilere yanıt veremediğinden, geçmişte bu tümörler yanlış sınıflanmış olduğundan az tanı konmuştur. Bununla birlikte, son zamanlarda GİST konusunda artan bilgilerimiz bu maligniteye uygun ve doğru biçimde tanı konması konusunda yeni yaklaşımları teşvik etmiştir<sup>5,6</sup>.

Günümüzde, transmembran tirozin kinaz reseptör kiti (CD117), artık GİST'in en önemli immünohistokimyasal hücre belirteci olarak tanınmaktadır<sup>7</sup>.

GİST'in gerçek insidansı ve malignite potansiyeli hakkındaki ve artık bu tümörlere doğru tanı konabilmesi hakkındaki yeni bilgiler gastrointestinal sarkoma hastalarının yeniden değerlendirilmelerini gerekli kılmaktadır<sup>11,12</sup>.

Halen, GİST'lerin primer ve esas tedavisi cerrahidir. Cerrahiye yardımcı tedavi seçenekleri henüz netlik kazanmamıştır. GİST'lerde prognozu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, cerrahi öncesi ve sonrası adjuvan tedavi protokollerinin oluşturulmasında belirleyici olacaktır.

Bu çalışmada 2001-2006 yılları arasında S.B Yıldırım Beyazıt E.A Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğinde opere edilmiş ve GİST tanısı almış 25 olguda prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL METOT

Bu çalışmada 2001-2006 yılları arasında Ankara Yıldırım Beyazıt E.A. Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğinde; leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom, düz kas ya da nöronal farklılaşma gösteren stromal tümör ön tanılarıyla opere edilmiş ve GİST tanısı almış 25 olgu incelenmiştir.

Olguların klinik bilgileri takiplerinden ve hasta dosyalarından; immünohistokimyasal ve histomorfolojik değerlendirilmeleri Patoloji kliniğinden temin edilmiştir. Yirmi beş olgunun tümüne cerrahi tedavi uygulanmıştır. Ameliyat sonrası ilk 1 ay içindeki mortalite operatif mortalite olarak değerlendirilmiştir. Yüksek riskli gruptaki hastalar ilk 3 yıl boyunca 3 ayda bir sonraki 5 yıl boyunca 6 ayda bir; düşük riskli gruptaki hastalar 6 ayda bir abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile izlenmiştir.

Lokal nüks eden 3 olgu tekrar ameliyat edildi. Uzak metastaz gelişen 5 vakaya imatinib başlanıldı.

Olgular; yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, şikayet, tanı anında anemi, kilo kaybı, tanı anında palpabl kitle, tümör çapı, mitoz sayısı, fletcher indexi, invazyon derinliği, histolojik tip, hücresellik, gelişim paterni, nekroz, ülser, kanama, nükleer atipi, tümör markerları, ameliyat şekli (sadece tümöral eksizyon ya da geniş organ rezeksiyonu), lokal nüks, uzak metastaz ve hospitalizasyon süreleri özellikleri açısından değerlendirildi.

Tümör yerleşimi; mide, ince barsak, omentum-mezenter olmak üzere 3 grupta incelendi. Anemi; hemoglobin <12 mg/dl olarak tanımlandı. Son 6 ayda >10 kg kaybı olan hastalarda kilo kaybı olduğu kabul edildi. Tümör çapı patolojik inceleme sonucu maksimum genişlik ölçülerek kaydedildi. Histolojik tiplere epiteloid, iğsi, miks olmak üzere 3 grupta yapıldı. Gelişim paterni infiltratif ve ekspansif olarak 2 grupta değerlendirildi. Fletcher prognostik indeksi yüksek, orta, düşük riskli olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Olguların immünohistokimyasal çalışma sonuçları; CD11, CD34, SMA, S100, Desmin, Ki-67 olarak patoloji kliniğinden temin edildi.

## İstatistiksel Analiz

Olguların genel ve hastalısız sağ kalım süreleri hesaplandı. Operatif mortalite görülen 1 olgu analiz dışı bırakıldı. Genel hastalısız, uzak hastalısız ve lokal hastalısız sağ kalımı etkileyen faktörler araştırıldı. Araştırılan parametreler: cins, yaş, yerleşim, kilo kaybı, anemi, palpabl kitle, ameliyat şekli, çap, mitoz, hücre tipi, nükleer atipi, nekroz, kanama, ülser, CD34, SMA, Ki67, Fletcher prognostik indeks idi. Sadece 2 hasta hastalığa bağlı kaybedildiğinden, genel sağ kalımı etkileyen faktörler incelemedi. Tümör çapı ve mitoz sayısı için optimum cut-off değerleri "Receiver operating characteristics curve" analizi ile belirlendi.

Sağ kalım üzerine yapılan incelemelerde Kaplan-Meier yöntemiyle log rank testi kullanıldı p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Klinik, Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Toplam 25 olgunun 15'i kadın (%60) 10'u (%40) erkekti. Hastaların yaşları 43 ile 76 yaş arasında değişmektedir. Ortalama yaş 59,4'tür. 25 olgunun klinik takipleri 1 ay ile 83 ay arasında değişmektedir. Tümörlerin 11'i (%44) mide, 8'i (%32) ince barsak ve 6'sı (%24) omentum-mezenter yerleşimli idi.

Klinik semptomlardan en sık karın ağrısı 18 vakada (%72) izlenmiştir. Bunların bir tanesi de akut batın tanısıyla laparotomiye alınmıştır. İkinci

en sık saptanan şikayet kanamadır; 4 vakada (%16) görülmüştür. Bu hastaların 2 tanesinde aktif hematemez şikayeti mevcutken 2 vakada hematemez ve melenas şikayeti mevcuttu, bir vaka hipovolemik şok tablosunda laparotomiye alındı. Hastaların 8'inde (%32) kilo kaybı mevcuttu, 12 hastada (%48) anemi saptandı. Hastaların 21 tanesinde tümör markerları (CEA, CA19-9, AFP, kadın hastalarda CA125) bakılmıştı, anormal bulguya rastlanmadı. Üç olgu asemptomatik olup 1 vaka anemi etiyolojisi araştırılırken tesadüfi olarak; diğer 2 vaka da dispeptik şikayetler nedeniyle yaptırılan üst gis endoskopisi neticesinde saptanmıştır.

GİST'lerle birlikte olabilecek sendromlar açısından sadece jejunum mezenterinden kaynaklı bir GİST vakasında vücutta yaygın cafe au lait lekeleri benzeri kahverengi cilt lezyonları gözlenmiştir.

Ortalama genel hastalıksız sağ kalım süresi 48,2 ay, ortalama sağ kalım süresi 79 ay olarak hesaplandı. Beş yıllık genel hastalıksız sağ kalım %70, 5 yıllık sağ kalım %93 olarak bulundu.

Uzak metastaz 4 olguda (%16) saptanmıştır. En erken uzak metastaz 13. ayda, en geç uzak metastaz 35. ayda saptanmıştır. Bir vakada tanıdan sonra 18. ayda hem karaciğer hem de kemik metastazı (sağ sakroiliak eklemden metastatik tutulum) saptanmıştır.

Lokal nüks 3 vakada (%12) saptanırken en erken lokal nüks 9. ayda, en geç lokal nüks 62. ayda saptanmıştır.

Tüm olgularda primer tedavi cerrahi olmuştur.

Operatif mortalite bir vakada gözlenmiştir (%4). İki olgu hastalığa bağlı kaybedilmiştir. Birinci olgu omental GİST' e bağlı 2. nüks sonrası 32. ayda eks olmuştur. Diğer olgu omental GİST tanısı ile opere edildikten 8 yıl sonra ölmüştür; hasta tanıdan sonra 4 kez nüks nedeniyle opere edilmiş, en son kolon rezeksiyonu sonrası gelişen kolo-kutanöz fistül sonrası ex olmuştur. Hastalar 3 ile 15 gün arası hospitalize edilmiştir. Ortalama 6 gün hastanede kalmışlardır.

**Tablo 1.** Olguların Klinikopatolojik Özellikleri ile Genel Hastalıksız Sağ Kalım Arasındaki İlişki

|                      |                  | N  | Ortalama genel hastalıksız sağ kalım (ay±sh) | 5 yıllık genel hastalıksız sağ kalım (%) | P     |
|----------------------|------------------|----|----------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| Cins                 | Erkek            | 10 | 37,5±                                        | 47                                       | 0,152 |
|                      | Kadın            | 15 | 54,1±                                        | 86                                       |       |
| Yaş                  | <60              | 13 | 44±                                          | 57                                       | 0,433 |
|                      | >60              | 12 | 50,3±                                        | 82                                       |       |
| Yerleşim             | Mide             | 11 | -                                            | 100                                      | 0,024 |
|                      | Diğerleri        | 14 | -                                            | 38                                       |       |
| Kilo kaybı           | Var              | 8  | 36,3±                                        | 50                                       | 0,042 |
|                      | Yok              | 17 | 53,7±                                        | 83                                       |       |
| Anemi                | Var              | 12 | 40,5±                                        | 52                                       | 0,156 |
|                      | Yok              | 13 | 52,7±                                        | 80                                       |       |
| Palpable kitle       | Var              | 9  | 43,2±                                        | 58                                       | 0,459 |
|                      | Yok              | 16 | 49,3±                                        | 76                                       |       |
| Ameliyat çeşidi      | Lokal eksizyon   | 15 | 45,8±                                        | 68                                       | 0,763 |
|                      | Geniş rezeksiyon | 10 | 50,5±                                        | 75                                       |       |
| Çap                  | <10cm            | 16 | 53,7±                                        | 84                                       | 0,019 |
|                      | >10 cm           | 9  | 31,4±                                        | 36,5                                     |       |
| Mitoz                | >4               | 8  | 25±                                          | 17                                       | 0,001 |
|                      | <4               | 17 | 56,3±                                        | 94                                       |       |
| Hücre tipi           | İğsi             | 12 | 43,3±                                        | 68                                       | 0,993 |
|                      | epiteloid        | 7  | 46,3±                                        | 69                                       |       |
|                      | mikst            | 6  | 45±                                          | 75                                       |       |
| Nükleer atipi        | Var              | 6  | 45,7±                                        | 63                                       | 0,852 |
|                      | Yok              | 19 | 48,9±                                        | 74                                       |       |
| Nekroz               | Var              | 11 | 40,6±                                        | 56                                       | 0,177 |
|                      | Yok              | 14 | 52,2±                                        | 80                                       |       |
| Kanama               | Var              | 12 | 43±                                          | 57                                       | 0,327 |
|                      | Yok              | 13 | 51,4±                                        | 83                                       |       |
| Ülser                | Var              | 7  | 50,6±                                        | 78                                       | 0,246 |
|                      | Yok              | 18 | 40,9±                                        | 57                                       |       |
| CD34                 | +                | 15 | 49,2±                                        | 78                                       | 0,459 |
|                      | -                | 10 | 42,4±                                        | 55                                       |       |
| SMA                  | +                | 17 | -                                            | 60                                       | 0,118 |
|                      | -                | 8  | -                                            | 100                                      |       |
| Kİ-67                | <%10             | 11 | 51,3±                                        | 77                                       | 0,08  |
|                      | >%10             | 4  | 19,3±                                        | 33                                       |       |
| Fletcher progn.index | Düşük            | 9  | -                                            | 100                                      | 0,024 |
|                      | Orta             | 5  | -                                            | 80                                       |       |
|                      | Yüksek           | 11 | -                                            | 41                                       |       |

**Tablo 2.** Lokal Hastaliksız Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler

|          |                  | N  | 5 yıllık lokal hastaliksız sağ kalım (%) | P     |
|----------|------------------|----|------------------------------------------|-------|
| Yerleşim | Mide             | 11 | 100                                      | 0,039 |
|          | İnce barsak      | 8  | 100                                      |       |
|          | Omentum-mezenter | 6  | 55                                       |       |
| Mitoz    | >4               | 8  | 63                                       | 0,02  |
|          | <4               | 17 | 100                                      |       |

**Tablo 3.** Uzak Hastaliksız Sağ Kalıma Etkileyen Faktörler

|          |       | N  | Ort. uzak hastaliksız sağ kalım (ay) | 5 yıllık uzak hastaliksız sağ kalım (%) | P     |
|----------|-------|----|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| Mitoz    | >4    | 8  | 37,8                                 | 25                                      | 0,005 |
|          | <4    | 17 | 56,6                                 | 94                                      |       |
| Yerleşim | Mide  | 11 | -                                    | 100                                     | 0,015 |
|          | Diğer | 14 | -                                    | 44                                      |       |
| Çap      | <10cm | 16 | 39                                   | 89                                      | 0,003 |
|          | >10cm | 9  | 57,2                                 | 36                                      |       |
| Ki-67    | <%10  | 11 | 71,3                                 | 81                                      | 0,024 |
|          | >%10  | 4  | 19,3                                 | 33                                      |       |

Tümörlerin en geniş çapları 1 cm ile 28 cm arasında değişmekte olup ortalama 9,5 cm olarak bulunmuştur.

Histomorfolojik incelemede; mitoz oranı 50 BBA'da 1 ile 31 arasında değişmekte olup ortalama 3,2 mitozdur. Hücresellik 24 vakada (%96) belirgindir. Hücre tipleri ise: 12 vakada (%48) iğsi, 7 vakada epitelioid (%28), 6 vakada mikst (%24)'dir.

Nükleer atipi 6 vakada (%24) saptanmıştır. Mukozal invazyon 1 vakada (%4) yok, 8 vakada (%32) lamina propria invazyonu, seroza invazyonu 7 vakada (%28), mikst invazyon 4 olguda (%16) saptanmıştır. Nekroz 11 olguda izlenmiştir (%44). Kanama 12 vakada izlenmiştir (%48). Ülser 7 olguda görülmüştür (%28). Gelişim paternine göre; 22 olgu ekspansif (%88), 3 vaka (%12) infiltratif izlenmiştir.

CD117 25 olguda (%100), CD34 15 olguda (%60), SMA 8 olguda (%32), Desmin 1 olguda (%4), S100 1 olguda (%4) pozitif boyanmıştır. Ki-67'nin % 10 un üzerinde pozitifliği 4 vakada izlenmiştir (%16). Fletcher prognostik indexine göre; çok düşük risk gruplu 1 hasta (%4), düşük risk gruplu 8 olgu (%32), orta risk gruplu 5 vaka (%20), yüksek risk gruplu 11 vaka (%44) saptanmıştır.

#### 4.2.İstatiksel analiz sonuçları

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz parametreler (cins, yaş, yerleşim, kilo kaybı, anemi, palpabl kitle, ameliyat türü, çap, mitoz, hücre tipi nükleer atipi, nekroz, kanama, ülser, CD34, SMA, Ki-67) ile genel hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki Tablo 1'de verilmiştir. Lokal hastaliksız sağ kalımı etkileyen parametreler araştırıldığında; omentum mezenter yerleşimli GİST'lerde ve mitoz sayısı 4 ün üzerindelerinde anlamlı derecede düşük lokal hastaliksız sağ kalım oranları saptandı. Tümör çapı, kilo kaybı, anemi, palpabl kitle, ameliyat çeşidi, hücre tipi, nükleer atipi, nekroz, kanama, ülser, Ki-67 parametreleri ile lokal hastaliksız sağ kalım arasında ilişki saptanamadı (Tablo 2).

Uzak metastazsız sağ kalıma etkileyen faktörler araştırıldığında 4 parametre öne çıktı; bunlar mitoz sayısı, tümörün yerleşim yeri, tümörün çapı, ve Ki-67 skoruydu. Kilo kaybı, anemi, palpabl kitle, ameliyat çeşidi, hücre tipi, nükleer atipi, nekroz, kanama, ülser, parametreleri ile lokal hastaliksız sağ kalım arasında ilişki saptanamadı (Tablo 3).

#### TARTIŞMA

GİST'ler 8-93 yaşları arasında en sık 5-6 de-kadrlarda ortaya çıkar. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür. Ortalama yaş 59 dur. Bu çalışmada 15 olgu kadın (%60), 10 olgu erkektir (%40) ortalama yaş 59,4 olup literatürle uyumludur.

Geniş seriyeye sahip değişik çalışmalarda, GİST'lerin GİS'deki görülme sıklığı, özofagusta % 5, midede % 50-70, ince barsakta % 20-30, kolon ve rektumda % 5 ve omentumda %6'dır<sup>9,14</sup>. Bu çalışmada da olgular en sık midede yerleşirken (%44), 2. sıklıkla ince barsakta yerleşmiştir (%32) ve literatürle uyumludur. Omentum yerleşimli olgu sayısı serimizde daha fazladır (%24).

Yirmi beş stromal tümörün diferansiyasyon özellikleri ve immünohistokimyasal çalışma sonucunda 25 neoplazmda da (% 100) CD117 pozitifliği saptanmıştır. Miettinen ve ark.'nın çalışmasıyla karşılaştırıldığında serimizdeki mezenter ve omentum kökenli stromal tümörlerde CD117 ekspresyonu belirgin olarak yüksek oranda (6/6) bulunmuştur<sup>15</sup>. GİST'lerdeki CD117 pozitifliği çeşitli çalışma serilerinde %80 ile %100 arasında değişmektedir. Çalışmamızda CD117 pozitifliği literatürle uyumludur.

Önceki çalışmalarda CD34 pozitifliği %60 ile 94 arasındaki oranlarda belirtilmiştir<sup>16,17</sup>. Aksini belirten yayınlar bulunmakla birlikte sadece CD34 pozitifliğinin az diferansiyasyon göstergesi olduğu dolayısıyla da kötü klinik seyirle ilişkili bir özellik olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur<sup>18</sup>. Serimizde CD34 pozitif tümör sayısı 15 (%60) olup literatürle uyumludur, fakat bizim çalışmamızda

CD34 pozitifliğinin hastalıksız sağ kalım üzerine etkisi bulunamamıştır.

Olgularımızda SMA pozitifliği 8 vakayla %32 oranındadır ve literatürle uyumludur. Çeşitli çalışmalarda SMA ekspresyonunun benign tümörlerde daha sık izlendiği belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda da SMA pozitif olan hastalar da 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %100 iken diğer olgularda %60 olarak bulunmuştur. Fakat olgu sayısının az olması nedeniyle bu fark istatistiksel anlam kazanmamıştır.

Histomorfolojik değerlendirmede gelişim paterninin prognostik önemi vurgulanmakta ve birçok çalışmada infiltratif paternin agresif klinik seyirle ilişkili olduğu belirtilmektedir<sup>13</sup>. Bazı araştırmacıların görüşü infiltratif paternin bu tümörlerde bir gelişim özelliği olduğu ve kötü prognozla ilişkili olmadığı şeklindedir<sup>19</sup>.

Çalışmamızda gelişim paterni değerlendirilen 25 olgunun 24'ünde ekspansif yayılım saptanmıştır. Dolayısıyla istatistik analizi yapılamamıştır. Epiteloid hücre morfolojisinin lokalizasyona göre değişen bir prognostik anlam taşıdığı belirtilmektedir. Serimizde saptanan hücre tipleri: içsi 12 olgu (%48), epiteloid 7 olgu (%28), mikst 6 olgu (%24)'dür. Serimizde mikst ya da pür epiteloid hücre morfolojisindeki neoplazmlar ile prognostik anlam taşımadığı saptanmıştır. Çalışmamızda artmış hücresel yoğunluğun agresif seyirle ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Dolayısıyla artmış hücresel yoğunluğun prognozun belirlenmesinde minör parametre olarak kullanılması gerektiği kanısındayız.

Gastrointestinal stromal tümör tanısı konulan bir olguda cevaplanması gereken en önemli soru, nasıl bir klinik davranış sergileyeceğidir. Araştırmacılar bu neoplazmların tümünün malignite potansiyeline sahip oldukları ve patoloğun bu potansiyelin düşük ya da yüksek olup olmadığını belirlemesinin yeterli olacağı şeklinde bir fikir birliğine varmışlardır. Sadece morfolojik özelliklerin değerlendirilmesi ile bu neoplazi grubunda biyolojik davranışın belirlenmesi çoğu zaman oldukça zordur. Literatürde bu yönde yapılmış araştırmalar çok sayıdadır. Prognozun belirlenmesinde üzerinde durulan en önemli iki morfolojik parametre, tümör çapı ve mitoz sayısıdır. Araştırmacıların önerdiği farklı değerler olsa da genel olarak agresif klinik seyir için belirtilen kriterler tümör çapının 5 cm ve mitoz sayısının 5/50 BBA'nın üzerinde olmasıdır<sup>2,20</sup>.

Çalışmamızda klinik olarak benign ve malign seyretmiş olgularımızın ortalama tümör çapları karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Yapılan analiz sonucunda da tümör çapının prognostik faktör olduğu ( $p=0,019$ ) ve malign

klinik seyir için düşük ve yüksek riskin belirtilmesinde çap için cut-off değeri 10 cm olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda tümör çapının, genel hastalıksız ve uzak hastalıksız sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır ( $p=0,019$ ,  $p=0,003$ ). Ancak bir stromal tümörün çapının küçük olması ve mitotik aktivite içermemesi malign davranmayacağı göstermez; zira bizim çalışmamızda da mitoz sayısı 2 olduğu halde karaciğer metastazı yapan benzer şekilde çapı 4 cm olduğu halde lokal nüks ve uzak metastaz yapan olgularımız vardır. Yukarıda da belirtildiği gibi her ne kadar mitotik aktivite saptanmamış olgularda rekürrens ve metastazlar bildirilmişse de mitoz sayısı GİST'lerin prognozunun belirlenmesinde en önemli histomorfolojik parametredir. Ancak kullanılan mikroskop, sayımın hangi alanda yapılmış olduğu ve kişisel değerlendirme farklılıkları bu kriterin objektivitesini gölgelemektedir. Literatürde stromal tümörlerde mitoz sayısının 50 ya da 200 BBA'da değerlendirilmesi gerektiğini belirten; ayrıca lokalizasyon, diferansiyasyon ya da hücre morfolojisine göre değişik cut-off değerleri öneren çok sayıda çalışma mevcuttur<sup>2,21</sup>. Çalışmamızda klinik olarak benign ve malign seyretmiş olgularımızın ortalama mitoz sayıları karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. İstatistiksel analiz sonucunda da mitoz sayısının en önemli prognostik faktör olduğu ( $p=0,001$ ) ve malign klinik seyir için düşük ve yüksek riskin belirtilmesinde mitoz sayısı için 0-4 50 BBA ve 4/10 BBA ve üzeri şeklindeki cut-off değerlerinin anlamlı olduğu belirlenmiştir. Mitoz sayısı; genel hastalıksız, lokal hastalıksız ve uzak hastalıksız sağ kalım üzerinde etkilidir ( $p=0,001$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,005$ ).

Benzer histomorfolojik özellikler taşıyıcılar da tümör lokalizasyonu klinik seyiri etkileyebilir. Bizim çalışmamızda mide yerleşimli GİST'lerin prognozu anlamlı derecede iyi saptanmıştır. Mide yerleşimli GİST'lerde; genel hastalıksız, lokal hastalıksız ve uzak hastalıksız sağ kalım diğer yerleşim yerlerindeki tümörlere göre anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,024$ ,  $p=0,039$ ,  $p=0,015$ ). Ki-67 immünreaktivitesi ile tespit edilmiş proliferasyon indeksinin %10 ve üzerinde olması veya DNA anöploid varlığı gibi kötü prognozla ilişkili bazı parametreler ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda Ki-67'nin kötü prognostik faktör olabileceği ortaya konmuştur. 5 yıllık hastalıksız sağ kalım; Ki-67 indeksi %10'dan büyük olanlarda %33 iken, diğer grupta %77'dir ( $p=0,08$ ). Ki-67'nin özellikle uzak hastalıksız sağ kalım üzerine etkili olduğu bulunmuştur ( $p=0,024$ ). Ayrıca biyolojik davranışın ve dolayısıyla uygulanacak tedavinin belirlenmesinde yaşanan güçlük, son zamanlarda çalışmaların sitogenetik

teknikler üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Ancak bu çalışmalar az olgu içeren serilerde yapılmış olup, daha geniş serilerde çalışılması ve bulguların uzun klinik takiple ilişkilendirilmesi gerekmektedir.

Daha önce literatürde bakılmamış olan, tanı anında kilo kaybı ile prognoz arasındaki ilişki bizim çalışmamızda değerlendirilmiş ve anlamlı bulunmuştur. Tanı anında son 6 ay içerisinde 10 ve üzeri kilo kaybı olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %58 iken, kilo kaybı olmayan grupta %80'dir ( $p=0,042$ ).

Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi'nde metastaz bulunmayan primer tümörlerle kendini gösteren 93 olgulu çalışmada, 80 olguya tam rezeksiyon yapılmıştır. Hastalığa spesifik 5 yıllık sağ kalım %54, medyan sağ kalım 66 aydır; bizim çalışmamızda ise 5 yıllık sağ kalım %93, medyan sağ kalım 83 ay bulunmuştur. Bu anlamlı fark, olgularımızın hepsinin tanı anında operabl oluşu, mide yerleşiminin daha sık oluşu ve diğer merkezdeki çap ve mitoz oranlarının bizim serimize göre anlamlı derecede yüksek oluşu ile açıklanabilir.

GİST'lerin cerrahi tedavisinde bugün önem taşıyan ilkeler vardır. En önemlisi intakt psödokapsülle birlikte tam rezeksiyonun yeterli olacağıdır. Daha önceleri GİST'lerin cerrahi tedavisinde net fikir birliği olmadığı için "ne kadar cerrahi ? ve agresif cerrahi nüksü azaltır mı?" soruları çokça tartışılmış ve hala da tartışılmaktadır. Şu an net fikirbirliği sağlanan yukarıda da belirtildiği gibi psödokapsülle birlikte tam rezeksiyon yapılmasıdır. Geniş rezeksiyonların lokal eksizyonlara göre daha fazla hastalıksız sağ kalım sağladığı konusunda fikir birliği yoktur. Bizim çalışmamızda da 2

farklı duodenal GİST olgusuna 2 ayrı rezeksiyon yapılmıştır. Birincisine Whipple prosedürü uygulanırken diğerine kitle eksizyonu, duodenum parsiyel duvar eksizyonu, Berne duvar divertikülasyonu uygulanmıştır, ilk olguda operasyondan 13 ay sonra uzak metastaz saptanırken, diğer vakada 1 ay sonra karaciğer metastazı çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da cerrahi rezeksiyon biçiminin sağkalıma etkisi yoktur. Lokal eksizyon yapılanlarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %68, iken geniş rezeksiyon yapılanlarda %75'dir ( $p=0,763$ ).

Lokal nüks üzerine etkili faktörler incelenirken omentum yerleşimli GİST vakalarında diğer yerleşim yerlerine göre anlamlı derecede yüksek oranlar bulundu ( $p=0,039$ ). Toplam 25 vakanın 6'sı omentum yerleşimli idi ve bunların 3'ünde lokal nüks saptandı bu %50'ye denk geliyordu oysa tüm vakalar göz önüne alındığında lokal nüks oranımız sadece %12 idi. Buna sebep olarak omentum kaynaklı GİST vakalarının tam olarak intakt kapsülle çıkarılmasındaki zorluk ve omental GİST'ler de mide ve ince barsak tümörlerine nazaran daha fazla olmasını beklediğimiz peritoneal implantasyon varlığı sayılabilir.

Gastrointestinal stromal tümörler için en önemli prognostik faktörün hastalığın tanı anındaki yaygınlığı olduğu kabul edilmektedir. Tek başına morfolojik parametreler bu tümörlerin klinik davranışını belirlemek için kullanılamaz. Çalışmamız sonucunda malign klinik seyir için yüksek riskin tayininde mide dışı yerleşim, 50 BBA'da 4 ve üzerinde mitoz sayısı, 10 cm ve üzerindeki tümör çapı majör prognostik parametreler olarak bulunmuştur. Ayrıca tanı anında kilo kaybı varlığı, anemi bulunması, Ki-67 pozitifliği de kötü prognoza ilişkilidir.

## REFERANSLAR

1. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Longley BJ, Remotti H, Rubin BP et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
2. Berman J, O'leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001;32(6):578-82.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1):1-12.
4. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30(10):1213-9.
5. Owen DA. The stomach. in: Sternberg S.S.(Ed). *Diagnostic Surgical Pathology*. Third edition. WW. Lippincott. Philadelphia. Volume II. Ch: 1999;32: 1337-9.
6. Cooper HS. Intestinal neoplasms. in: Sternberg S.S.(Ed). *Diagnostic Surgical Pathology*. Third edition. WW. Lippincott. Philadelphia. Volume II. Ch: 1999;34: 1454-7.
7. Ming SC, Goldman H. (Ed). *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Saunders, Philadelphia. Ch: 1992;15: 310-50.
8. Fenoglio-Preiser CM. (Ed). *Gastrointestinal Pathology: an atlas and text*. Second edition. Lippincott-Raven, Philadelphia. Ch: 1999;25: 1169-15.
9. Rosai T. *Gastrointestinal tract*, in: Rosai J. (Ed). *Ackerman's Surgical Pathology*. Eighth edition. Mosby, Philadelphia. Volume I. Ch: 11. S: 1996;645-7; 691-3.
10. Herrera GA, Cerezo L, Jones JA, Sack J, Grizzle WE, Pollack WJ et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors "plexosarcomas". *Arch Pathol* 1989;113(8):846-55.
11. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17(9):887-97.
12. Thomas JR, Mark RE, Libuit N. Gastrointestinal autonomic nerve tumor presenting as high-grade sarcoma. *Digestive Diseases and Sciences* 1994;39(9): 2051-2055.
13. Lee JR, Joshi V, Griffin JW, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor. *Am J Surg Pathol* 2001;25(8):979-87.
14. Chang MS, Choe G, Kim WH, Kim Y. Small intestinal stromal tumors: A clinicopathologic study of 31 tumors. *Pathol Int* 1998;48(5):341-7.
15. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1109-18.
16. Yoneda E, Teramura K, Hiruma S, Satou T, Hashimoto S. Malignant gastrointestinal stromal tumor showing remarkable whorl formations. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(5):665-8.
17. Ishida T, Wada I, Horiuchi H, Oka T. ve Machinami R. Multiple small intestinal stromal tumors with skenoid fibers in association with neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen's disease). *Pathol Int* 1996;46(9):689-95.
18. M in KW. Small intestinal stromal tumors with skenoid fibers: Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol* 1992;16(2):145-55.
19. Evans HL. Smooth muscle tumors of gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985;56 (9): 2242-50.
20. Miettinen M, Blay JY, Sobin LH. Mesenchymal tumors of the stomach. In: Hamilton RS, Aaltonen LA (eds). *WHO classification tumors of the digestive system*. Lyon: IARCPress 2000; 62-6.
21. Walsh NM, Bodurtha A. Auerbach's myenteric plexus: a possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(5):522-5.