



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE  
MALİGN DAVRANIŞ RİSKİNİ BELİRLEMEDE  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK PHH-3, P53'ÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMRE ÖZCAN**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**2020**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE  
MALİGN DAVRANIŞ RİSKİNİ BELİRLEMEDE  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK PHH-3, P53'ÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMRE ÖZCAN**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ AHMET TUĞRUL ERUYAR**

**ETİK KURUL ONAY TARİHİ, PROJE NO VE SIRA NO:**

**19/06/2019 – 2019/194 - KÜ GOKAEK 2019-10.31**

**2020**

## ÖNSÖZ

*GİST'ler nadir görülmekle birlikte, biyolojik davranışlarının belirsizliği nedeniyle tanınasal ve klinik disiplinler açısından oldukça ilgi çekici konulardan biri olmuştur. Bu nedenle son birkaç dekada, GİST'lerin etyolojik, patogenetik ve morfolojik olarak tanımlanması, malign davranış riskinin belirlenmesi ile özellikle hedefe yönelik onkolojik tedavi yöntemlerinin keşfedilmesi gibi konularda çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir.*

*Tüm bu gelişmelere rağmen özellikle malign davranış riski ve sağkalım öngörüsü açısından daha kesin bilgiler elde edebilmek amacıyla, genel kabul görmüş kriterlere yenileri eklenmeye çalışılmaktadır. Literatürde son zamanlarda bu konu ile ilgili yapılmış ve sonuçları açısından ilgi çekici önerileri olan çok sayıda çalışma mevcuttur.*

*Biz de bu tez çalışmasına başlarken; bölümümüzde karşılaştığımız olgulardan elde ettiğimiz veriler ışığında, bilimsel çalışma yöntemleri ile özellikle malign davranış riski ve sağkalım öngörüsü ile ilgili tedavi seçeneklerinin kullanıma katkı sağlayabilecek bilgiler elde etmeyi hedefledik.*

*İlk kez tez danışmanlığı yaptığım bu çalışmada, Sevgili Emre'ye kılavuzluk etmekten büyük gurur duydum. Heyecanla başladığımız bu süreç sonunda, elde ettiğimiz bilimsel sonuçların yanısıra, Orhan Veli'nin "İçinde bir iş yapmanın saadeti" dizelerinde anlattığı duyguya eriştiğimizi düşünüyorum.*

*Sevgili Dr Emre ÖZCAN'a, bilime olan iştahı, özverisi, çalışkanlığı için teşekkür ediyor, mesleki yaşamında sağlıklı, mutlu ve başarılı yıllar diliyorum.*

*Sevgi ve saygılarımla,  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Tuğrul ERUYAR  
Tez danışmanı  
Haziran 2020*

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen danışman ğretim üyem Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Tuğrul Eruyar'a, bölüm başkanımız Prof. Dr. Sevgiye Kaçar Özkara'ya, uzmanlık eğitimim sırasında üzerimde emeği geçen başta Prof. Dr. Demir Kürşat Yıldız ve değerli diğer ğretim üyesi hocalarıma, birlikte uzmanlık eğitimi yaptığım doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma; Zor zamanlarımda her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşime; Hayatıma değer katan sevgili eşim Anıl'a ve sevgili kızım Ela'ya teşekkür ederim.*

**Dr. Emre Özcan**  
**Kocaeli, Haziran 2020**

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

|                                            | Sayfa |
|--------------------------------------------|-------|
| ÖNSÖZ.....                                 | iii   |
| TEŞEKKÜR.....                              | iv    |
| KISALTMALAR DİZİNİ.....                    | viii  |
| TABLolar DİZİNİ.....                       | ix    |
| RESİMLER DİZİNİ.....                       | xi    |
| <br>                                       |       |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....                      | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                     | 2     |
| 2.1. Tarihçe.....                          | 2     |
| 2.2. Epidemiyoloji.....                    | 2     |
| 2.3. Köken.....                            | 3     |
| 2.4. Moleküler bilgiler.....               | 5     |
| 2.4.1. KIT.....                            | 5     |
| 2.4.2. PDGFRA.....                         | 5     |
| 2.4.3. Nörofibromatozis tip-1 (NF-1).....  | 6     |
| 2.4.4. Süksinat dehidrogenaz (SDH).....    | 6     |
| 2.4.5. BRAF.....                           | 7     |
| 2.4.6. Ailesel GİST.....                   | 8     |
| 2.5. Patolojik bulgular.....               | 10    |
| 2.5.1. Makroskopik bulgular.....           | 10    |
| 2.5.2. Mikroskopik bulgular.....           | 10    |
| 2.5.3. İmmünohistokimyasal özellikler..... | 11    |
| 2.5.4. Ayırıcı tanı.....                   | 12    |
| 2.6. Klinik özellikler.....                | 13    |
| 2.6.1. Semptomlar.....                     | 13    |
| 2.6.2. Görüntüleme yöntemleri ve tanı..... | 13    |
| 2.7. Tedavi yönetimi.....                  | 14    |
| 2.7.1. Cerrahi.....                        | 14    |
| 2.7.2. Patoloji raporu.....                | 14    |
| 2.7.3. Risk skorlaması.....                | 15    |
| 2.7.4. Tirozin kinaz inhibitörleri.....    | 19    |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.8. Çalışmada kullanılan belirteçler.....                    | 20 |
| 2.8.1. p53.....                                               | 20 |
| 2.8.2. PHH3.....                                              | 20 |
| 2.8.3. PIN1.....                                              | 20 |
| 2.8.4. ING4.....                                              | 21 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....                                       | 22 |
| 3.1. Olguların seçimi ve verilerin toplanması.....            | 22 |
| 3.2. Klinikopatolojik değişkenler.....                        | 22 |
| 3.3. Olguların histopatolojik değerlendirilmesi.....          | 23 |
| 3.4. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi.....                  | 24 |
| 3.5. İmmunohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi..... | 24 |
| 3.6. Etik kurul onayı ve finansal destek.....                 | 25 |
| 3.7. İstatistiksel değerlendirme.....                         | 26 |
| 4. BULGULAR.....                                              | 27 |
| 4.1. Olguların klinikopatolojik özellikleri.....              | 27 |
| 4.1.1. Cinsiyet.....                                          | 27 |
| 4.1.2. Yaş.....                                               | 27 |
| 4.1.3. Tümör yerleşimi.....                                   | 27 |
| 4.1.4. Tümör çapı.....                                        | 28 |
| 4.1.5. Mitoz sayısı.....                                      | 29 |
| 4.1.6. AFIP risk skoru.....                                   | 30 |
| 4.1.7. Hücre morfolojisi/tipi.....                            | 31 |
| 4.1.8. Nekroz.....                                            | 34 |
| 4.1.9. Kapsül bütünlüğü.....                                  | 35 |
| 4.1.10. Nüks/metastaz.....                                    | 35 |
| 4.1.11. Örnekleme veya rezeksiyon tipi.....                   | 36 |
| 4.1.12. TKİ kullanımı.....                                    | 37 |
| 4.1.13. Sağkalım.....                                         | 37 |
| 4.1.14. Senkron veya metakron malignite varlığı.....          | 38 |
| 4.1.15. Çok odaklı tümör varlığı.....                         | 38 |

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonuçları.....                                          | 38 |
| 4.2.1 Çalışma öncesi, halihazırda yapılmış olan İHK'sal testlerin değerlendirme sonuçları..... | 38 |
| 4.2.2. Çalışmada kullanılan İHK'sal belirteçlerin değerlendirme sonuçları .....                | 42 |
| 4.2.2.1. p53.....                                                                              | 42 |
| 4.2.2.2. PHH ....                                                                              | 45 |
| 4.2.2.3. ING4 ...                                                                              | 48 |
| 4.2.2.4. PIN1.....                                                                             | 51 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                               | 69 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....                                                                      | 77 |
| 7. ÖZET.....                                                                                   | 78 |
| 8. SUMMARY.....                                                                                | 79 |
| 9. KAYNAKÇA.....                                                                               | 80 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AFIP: “*Armed Forces Institute of Pathology*”

BT: Bilgisayarlı tomografi

DKA: Düz kas aktini

DOG-1: “*Discovered on GİST-1*”

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGİST: Ekstragastrointestinal stromal tümör

EUS-İİA: Endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu

F-18: Florodeoksiglikoz-18

FDA: “*Food and Drug Administration*”

GANT: Gastrointestinal otonomik sinir kılıfı tümörü

GİS: Gastrointestinal sistem

GİST: Gastrointestinal stromal tümör

IGF1R: “*Insulin-like growth factor 1-receptor*”

ING4: “*Inhibitor of growth 4*”

İCH: İnterstisyel Cajal hücresi

İHK: İmmünohistokimya

İR: İmmünoreaktivite

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NCCN: “*National Comprehensive Cancer Network*”

NF-1: Nörofibromatozis Tip-1

NIH: “*National Institutes of Health*”

NIMA: “*Never in Mitosis*”

PCNA: “*Proliferating cell nuclear antigen*”

PDGFRA: “*Platelet derived growth factor receptor A*”

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi

PHH3: “*Phosphohistone H3*”

PIN1: “*Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Never in Mitosis-interacting 1*”

SDH: Süksinat dehidrogenaz

TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü

US: Ultrasonografi



## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                                                       | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 1.</b> GİST alt tiplerinin fenotip-genotip ilişkisi. <sup>58</sup>                                           | 9     |
| <b>Tablo 2.</b> Fletcher ve ark. <sup>3</sup> tarafından hazırlanan NIH kriterleri.                                   | 15    |
| <b>Tablo 3.</b> Miettinen ve ark. <sup>4</sup> tarafından hazırlanan AFIP kriterleri.                                 | 16    |
| <b>Tablo 4.</b> Joensuu ve ark. <sup>5</sup> tarafından hazırlanan modifiye NIH kriterleri.                           | 17    |
| <b>Tablo 5.</b> Olguların cinsiyetlerinin dekadlara göre dağılımı.                                                    | 27    |
| <b>Tablo 6.</b> Tümör çaplarına göre olguların yerleşim yerlerinin dağılımı.                                          | 28    |
| <b>Tablo 7.</b> Tümör çapının nüks/metastaz ile ilişkisi.                                                             | 28    |
| <b>Tablo 8.</b> Tümör çapının sağkalım ile ilişkisi.                                                                  | 29    |
| <b>Tablo 9.</b> Tümör çapı ile mitoz sayısının ilişkisi.                                                              | 29    |
| <b>Tablo 10.</b> Mitoz sayısının nüks/metastaz ile ilişkisi.                                                          | 30    |
| <b>Tablo 11.</b> Mitoz sayısının sağkalım ile ilişkisi.                                                               | 30    |
| <b>Tablo 12.</b> AFIP risk skorunda değişim bulunan olguların nüks/metastaz ve sağkalım durumlarının karşılaştırması. | 31    |
| <b>Tablo 13.</b> AFIP risk skoru ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi.                                            | 31    |
| <b>Tablo 14.</b> Miettinen tarafından tanımlanan hücre tipleri ile nüks/metastaz durumu ilişkisi.                     | 32    |
| <b>Tablo 15.</b> Miettinen tarafından tanımlanan hücre tipleri ile sağkalımın ilişkisi.                               | 33    |
| <b>Tablo 16.</b> Sellülaritelerine göre ayrılan tümör tiplerinin AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ile ilişkisi.    | 33    |
| <b>Tablo 17.</b> Sellülaritelerine göre ayrılan tümör tiplerinin tümör çapı ile ilişkisi.                             | 33    |
| <b>Tablo 18.</b> AFIP risk skoruna göre nekroz varlığının dağılımı.                                                   | 34    |
| <b>Tablo 19.</b> Nekroz durumunun nüks/metastaz ile ilişkisi.                                                         | 34    |
| <b>Tablo 20.</b> Nekroz durumunun sağkalım ile ilişkisi.                                                              | 34    |
| <b>Tablo 21.</b> Kapsül bütünlüğünün nüks/metastaz ile ilişkisi.                                                      | 35    |
| <b>Tablo 22.</b> Kapsül bütünlüğünün sağkalım ile ilişkisi.                                                           | 35    |
| <b>Tablo 23.</b> AFIP risk skoru ile nüks/metastaz varlığının dağılımı.                                               | 36    |
| <b>Tablo 24.</b> AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ile nüks/metastaz varlığının dağılımı.                           | 36    |
| <b>Tablo 25.</b> AFIP risk skoru ile sağkalımın değerlendirilmesi.                                                    | 37    |
| <b>Tablo 26.</b> AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ile sağkalımın değerlendirilmesi.                                | 37    |
| <b>Tablo 27.</b> CD117 İR'si ile tümör yerleşimi ilişkisi.                                                            | 39    |
| <b>Tablo 28.</b> CD117 ve DOG-1 İR sonuçları.                                                                         | 39    |

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 29.</b> Lokalizasyon ile CD34 İR ilişkisi.                                                                | 39 |
| <b>Tablo 30.</b> Ki-67 proliferasyon indeksi ile nüks/metastaz ilişkisi.                                           | 40 |
| <b>Tablo 31.</b> Ki-67 proliferasyon indeksi ile sağkalım ilişkisi.                                                | 40 |
| <b>Tablo 32.</b> Ki-67 proliferasyon indeksi ile AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ilişkisi.                     | 41 |
| <b>Tablo 33.</b> Ki-67 proliferasyon indeksi ile mitoz sayısının değerlendirilmesi.                                | 41 |
| <b>Tablo 34.</b> Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümör çapının ile değerlendirilmesi.                              | 41 |
| <b>Tablo 35.</b> p53 boyanma yüzdesi ile nüks/metastaz ilişkisi.                                                   | 42 |
| <b>Tablo 36.</b> p53 boyanma yüzdesi ile sağkalım ilişkisi.                                                        | 43 |
| <b>Tablo 37.</b> p53 boyanma yüzdesi ile mitoz sayısı ilişkisi.                                                    | 43 |
| <b>Tablo 38.</b> p53 boyanma yüzdesi ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi.                                     | 43 |
| <b>Tablo 39.</b> PHH3 ile nüks/metastaz ilişkisi.                                                                  | 45 |
| <b>Tablo 40.</b> PHH3 ile sağkalım ilişkisi.                                                                       | 45 |
| <b>Tablo 41.</b> PHH3 ile AFIP risk skoru ilişkisi.                                                                | 46 |
| <b>Tablo 42.</b> PHH3 ile p53 boyanma yüzdesi ilişkisi.                                                            | 46 |
| <b>Tablo 43.</b> PHH3 ile mitoz sayısı ile ilişkisi.                                                               | 46 |
| <b>Tablo 44.</b> PHH3 ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi.                                                    | 46 |
| <b>Tablo 45.</b> PHH3 ile sellülarite ilişkisi.                                                                    | 47 |
| <b>Tablo 46.</b> İlk mitoz sayısı, ikinci mitoz sayısı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve PHH3 arasındaki korelasyon. | 47 |
| <b>Tablo 47.</b> ING4 ekspresyon düzeyi ile nüks/metastaz ilişkisi.                                                | 48 |
| <b>Tablo 48.</b> ING4 ekspresyon düzeyi ile sağkalım ilişkisi.                                                     | 48 |
| <b>Tablo 49.</b> ING4 ekspresyon düzeyi ile AFIP risk skoru ilişkisi.                                              | 49 |
| <b>Tablo 50.</b> ING4 ekspresyon düzeyi ile mitoz sayısı ilişkisi.                                                 | 49 |
| <b>Tablo 51.</b> ING4 ekspresyon düzeyi ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi.                                  | 49 |
| <b>Tablo 52.</b> ING4 ekspresyon düzeyi ile PHH3 ilişkisi.                                                         | 49 |
| <b>Tablo 53.</b> ING4 ekspresyon düzeyi tümör çapı ilişkisi.                                                       | 50 |
| <b>Tablo 54.</b> PIN1 ekspresyon düzeyi ile nüks/metastaz ilişkisi.                                                | 51 |
| <b>Tablo 55.</b> PIN1 ekspresyon düzeyi ile sağkalım ilişkisi.                                                     | 51 |
| <b>Tablo 56.</b> PIN1 ekspresyon düzeyi ile AFIP risk skoru ilişkisi.                                              | 51 |
| <b>Tablo 57.</b> PIN1 ekspresyon düzeyi ile CD34 İR'si arasındaki ilişkisi.                                        | 52 |
| <b>Tablo 58.</b> PIN1 ekspresyon düzeyi ile tümör yerleşimi ilişkisi.                                              | 52 |

## RESİMLER DİZİNİ

|                                                                                                                    | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Resim 1.</b> İnterstisyel Cajal hücrelerinin bulunduğu lokalizasyonlar. <sup>36</sup>                           | 4     |
| <b>Resim 2.</b> Joensuu ve ark. <sup>30</sup> tarafından hazırlanan eşyükselti haritaları ( <i>contour maps</i> ). | 18    |
| <b>Resim 3.</b> Chen ve ark. <sup>6</sup> tarafından hazırlanan nomogram.                                          | 19    |
| <b>Resim 4.</b> AFIP risk skoru gruplarına göre sağkalım grafiği.                                                  | 38    |
| <b>Resim 5.</b> Ki-67 proliferasyon indeksi değerlerine göre sağkalım grafiği.                                     | 42    |
| <b>Resim 6.</b> p53 boyanma yüzdesine göre sağkalım grafiği.                                                       | 44    |
| <b>Resim 7.</b> PHH3'e göre sağkalım grafiği.                                                                      | 47    |
| <b>Resim 8.</b> ING4 ekspresyon düzeyine göre sağkalım grafiği.                                                    | 50    |
| <b>Resim 9.</b> Sklerozan işsi hücreli alt tip (HE, x200).                                                         | 53    |
| <b>Resim 10.</b> Sklerozan işsi hücreli alt tip, işaretli alanda skenoid fiber (HE, x400).                         | 53    |
| <b>Resim 11.</b> Palizatlanan-vakuolize işsi hücreli alt tip (HE, x200).                                           | 54    |
| <b>Resim 12.</b> Palizatlanan-vakuolize işsi hücreli alt tip (HE, x400).                                           | 54    |
| <b>Resim 13.</b> Hipersellüler işsi hücreli alt tip (HE, x200).                                                    | 55    |
| <b>Resim 14.</b> Hipersellüler işsi hücreli alt tip (HE, x400).                                                    | 55    |
| <b>Resim 15.</b> Sarkomatöz işsi hücreli alt tip (HE, x200).                                                       | 56    |
| <b>Resim 16.</b> Sarkomatöz işsi hücreli alt tip (HE, x400).                                                       | 56    |
| <b>Resim 17.</b> Sklerozan epiteloid alt tip (HE, x200).                                                           | 57    |
| <b>Resim 18.</b> Sklerozan epiteloid alt tip (HE, x400).                                                           | 57    |
| <b>Resim 19.</b> Diskoheziv epiteloid alt tip (HE, x200).                                                          | 58    |
| <b>Resim 20.</b> Diskoheziv epiteloid alt tip (HE, x400).                                                          | 58    |
| <b>Resim 21.</b> Hipersellüler epiteloid alt tip (HE, x200).                                                       | 59    |
| <b>Resim 22.</b> Hipersellüler epiteloid alt tip (HE, x400).                                                       | 59    |
| <b>Resim 23.</b> Sarkomatöz epiteloid alt tip (HE, x200).                                                          | 60    |
| <b>Resim 24.</b> Sarkomatöz epiteloid alt tip (HE, x400).                                                          | 60    |
| <b>Resim 25.</b> İşaretli alanda mitotik cisim (HE, x800).                                                         | 61    |
| <b>Resim 26.</b> İşaretli alanda atipik mitotik cisim (HE, x800).                                                  | 61    |
| <b>Resim 27.</b> Koagülasyon nekrozu (işaretli alan) (HE, x200).                                                   | 62    |
| <b>Resim 28.</b> Koagülasyon nekrozu (işaretli alan) (HE, x200).                                                   | 62    |
| <b>Resim 29.</b> Hyalinizasyon gösteren stromada heterotopik kalsifikasyon (HE, x100).                             | 63    |
| <b>Resim 30.</b> Tümör içerisinde lenfositik agregat (HE, x200).                                                   | 63    |
| <b>Resim 31.</b> p53 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma (x200).                                                | 64    |

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 32.</b> p53 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma (x400).                                                                                                             | 64 |
| <b>Resim 33.</b> İnce okla gösterilen gerçek mitotik cisimler sayıma dahil edilirken, kalın okla gösterilen profaz aşamasındaki boyanmalar sayılmadı (PHH-3, x400).             | 65 |
| <b>Resim 34.</b> Tümör içerisinde mitoz açısından “ <i>hot spot</i> ” alanın tespiti (PHH-3, x400).                                                                             | 65 |
| <b>Resim 35.</b> ING-4 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x200).                                                                                      | 66 |
| <b>Resim 36.</b> ING-4 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x400).                                                                                      | 66 |
| <b>Resim 37.</b> PIN-1 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x200).                                                                                      | 67 |
| <b>Resim 38.</b> PIN-1 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x400).                                                                                      | 67 |
| <b>Resim 39.</b> Hipersellüler epitelooid alt tip olgusunda HE, Ki-67 ve PHH3’ün karşılaştırması (Mitotik cisimler işaretli), A. (HE, x400); B. (Ki-67, x400); C. (PHH3, x400). | 68 |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal stromal tümör (GİST), çok nadir olarak görülmekle birlikte gastrointestinal sistemin (GİS) en sık görülen mezenkimal tümörüdür (%80).<sup>1</sup> GİS kaynaklı malign tümörlerin yaklaşık %0,1-3'ünü oluştururlar.<sup>2</sup>

GİST'lerin biyolojik davranışları alışılmışın dışında olarak, benign veya malign olarak keskin sınırlarla ayrılammaktadır. Tümörün biyolojik davranışının öngörülebilmesi için çeşitleri parametreler içeren şemalar kullanılmaktadır. Genel olarak bu şemalarda kullanılan parametreler; mitoz sayısı, tümör çapı ve tümör lokalizasyonudur.<sup>3-5</sup> Ayrıca tümör rüptürü, Ki-67 proliferasyon indeksi, yaş, cinsiyet ve cerrahi gibi parametreleri içeren daha kapsamlı nomogramlar da öne sürülmektedir.<sup>6</sup>

Ortaya konan şemalar ancak metastaz veya tümöre bağlı ölüm riskini göstermekte olup tanı anında tümörün biyolojik davranışı hakkında kesin bilgi verememektedir.

Malign biyolojik davranış potansiyelini belirlemede kabul görmüş parametrelerden biri olan mitoz sayımı oldukça vakit alan bir yöntemdir. Bununla birlikte, farklı mikroskop markaları ve modelleri arasında büyütme alanı değişiklik gösterdiğinden, mitoz sayılan büyük büyütme alanı (BBA) sayıları da kafa karıştırıcı olabilmektedir. NIH ve AFIP kriterlerinde 50 BBA'da mitoz sayılması önerilmektesyken, gözlemciler arası uyumsuzluk ve mikroskop marka ve modelleri arasındaki büyütme alanı farklılıkları nedeniyle değerlendirilmesi gereken alanın 5 mm<sup>2</sup> olması gerektiği vurgulanmaktadır.<sup>3,4,7</sup>

Çalışmamızda; GİST'lerin malign biyolojik davranış riskinin belirlenmesinde fayda sağlayabilecek immünohistokimyasal belirteçlerle, daha objektif ve tekrarlanabilir parametrelere ulaşmak, PHH-3 belirteci ile mitoz sayımında gözlemciler arası farkı en aza indirmek amaçlandı. Ayrıca p53, PIN-1 ve ING-4 belirteçleri ile de malign biyolojik davranış riskini ortaya koymada veya klinik gidişi öngörmeye ipuçları arandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

1940'lı yıllarda Stout başta olmak üzere birçok araştırmacı tarafından GİS kaynaklı mezenkimal tümörler tanımlanmaya başlanmıştır.<sup>8,9</sup> Yakın dönemde, özellikle son 25-30 yıllık sürece kadar GİST'lere çok farklı tanımlar verilmekteydi. İğsi hücreli olanlar leiomyom, malign görünümde olanlar leiomyosarkom, epitelooid morfolojide olanlar leiomyoblastom olarak isimlendirilmiştir.<sup>9-11</sup> Schwannian veya nöroaksonal diferansiasyon gösteren tümörler ise Schwannom tanısı almıştır.<sup>12</sup> Herrera ve ark.<sup>13,14</sup> tarafından yapılan isimlendirmeye, pleksom-pleksosarkom veya daha bilinen adıyla “*gastrointestinal autonomic nerve tumor*” (GANT) olarak da adlandırılmıştır.

1969'da Welsh ve ark.<sup>15</sup> tarafından elektron mikroskopik olarak bu tümörlerde düz kas yapısı bulunmadığı gösterilmiştir. Daha sonra 1983'te Evans ve ark.<sup>16</sup> immünohistokimyasal (İHK'sal) olarak, düz kas kökeni bulunmadığını tespit etmişlerdir. Mazur ve ark.<sup>17</sup> tarafından 1983'te bu tümörlerde nöral kökenli antijenlerin (S-100 ve NSE) pozitif olduğu bildirilmiş ve ilk defa “stromal tümör” ifadesini kullanmaya başlamışlardır. 1991'de Newman ve ark.<sup>18</sup> tarafından tümörün histogenezi (nöronal veya düz kas diferansiasyonu) İHK'sal olarak açıklanmaya çalışılmış, ancak tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. 1994'te ise GİST'lerin yaklaşık %60-70'inde CD34 pozitifliği bulunduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Günümüzde kullanılan güncel GİST tanımı, Hirota ve ark.<sup>20</sup> ile Kindblom ve ark.<sup>21</sup> tarafından 1998 yılında KIT mutasyonunun bu tümörlerde keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır.

### 2.2. Epidemiyoloji

GİST insidansı, tüm dünyada genel olarak milyonda 130 olarak tahmin edilmektedir.<sup>22,23</sup> Ancak insidans oranları coğrafya değiştikçe farklılık göstermektedir. Örneğin Kuzey Avrupa'da (İsveç ve İzlanda) görülme sıklığı milyonda 14-20, Güney Kore ve Hong Kong'da milyonda 16-22 şeklindedir.<sup>22-25</sup> Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise bu oranın milyonda 6,8 olduğu bildirilmektedir.<sup>26</sup> Bununla birlikte ABD'de yapılan başka bir araştırmada, gastroözofajial cerrahi yapılan hastaların materyalleri daha dikkatli incelendiğinde, toplam GİST saptanma olasılığının %10 olduğu saptanmıştır.<sup>27</sup> Almanya'da yapılan bir otopsi çalışmasında ise, midede küçük boyutlu GİST insidansının %25 olduğu belirtilmektedir.<sup>28</sup> Japonya'da yapılan bir çalışmada, mide karsinomu

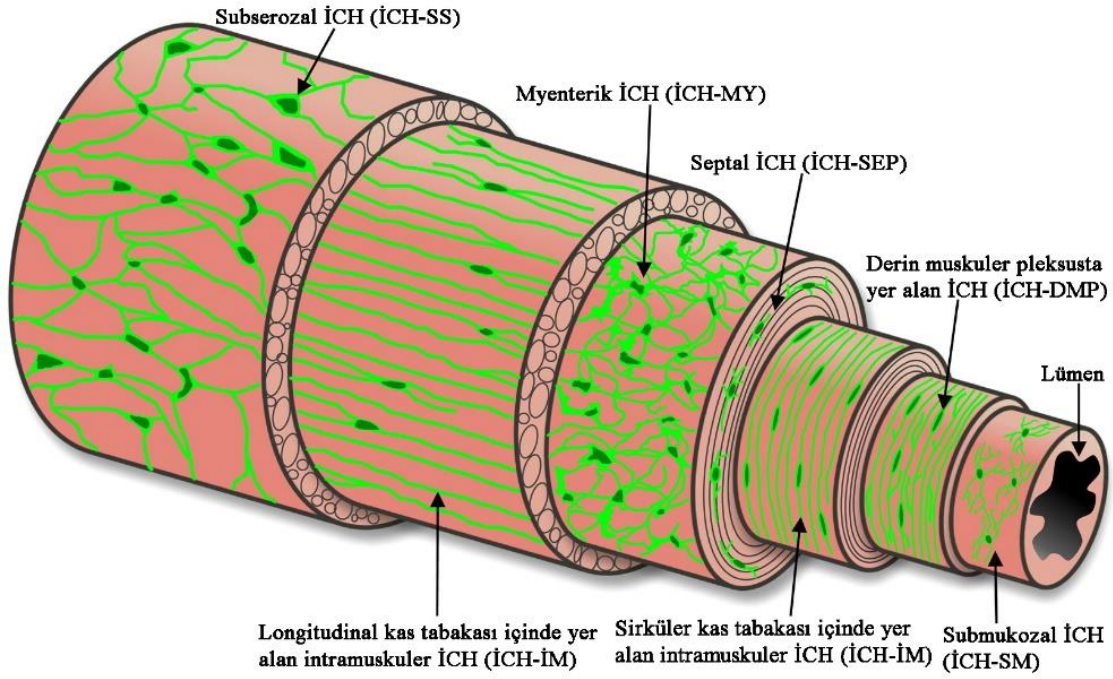
nedeniyle total gastrektomi yapılan 100 hastanın 35'inde GİST de tespit edilmiştir.<sup>29</sup> Türkiye'deki GİST insidansı ile ilgili bir veri maalesef bulunmamaktadır.

GİST'lerin yaklaşık %80'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 63'tür. Hastaların %1'inden azı 20 yaş altındadır.<sup>30</sup> Genel olarak her iki cinsiyette görülme sıklığı benzer olmakla birlikte, bazı serilerde erkek cinsiyette bir miktar daha fazla görüldüğü bildirilmektedir.<sup>31</sup>

Tüm GİST'lerin yaklaşık %55-60'ı midede görülmekte olup, sırasıyla %30'u jejunum veya ileumda, %5'i duodenumda, %5'i kolon-rektumda ve çok az bir oranda ise özofagusta (<%1) saptanmaktadır.<sup>4</sup>

### **2.3. Köken**

GİST'in, gastrointestinal sistemde peristaltizmden sorumlu olan interstisyel Cajal hücrelerinden (İCH) veya ortak olan kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>32,33</sup> Bu hücreler ilk olarak Cajal<sup>34,35</sup> tarafından 1889'da tanımlanmıştır. İCH'ler, yoğunlukla muskularis propria içerisinde bulunan Auerbach pleksusunda (Myenterik pleksus, İCH-MY) lokalizedir. Ayrıca submukozal (İCH-SM), derin musküler pleksus (İCH-DMP), sirküler kas tabakasında içinde intramusküler (İCH-İM), septal (İCH-SEP), longitudinal kas tabakası içinde intramusküler (İCH-İM) ve subserozal (İCH-SS) alanda İCH'ler bulunmaktadır.<sup>36</sup>



**Resim 1.** İnterstiyel Cajal hücrelerinin bulunduğu lokalizasyonlar.<sup>36</sup>

Küçük boyutlu GİST'lerin genellikle muskularis propria lokalizasyonunda olması, tümör kökeninin bu hücrelerle ilişkilendirilmesinde destekleyici bir veri olmaktadır.<sup>37</sup> İCH'lerde ve GİST'lerde KIT (CD117) ve CD34 İHK'sal olarak tespit edilebilmektedir. KIT eksikliği bulunan farelerde, KIT aktive edici mutasyonlar meydana gelmekte, bu da İCH hiperplazisi ve GİST'lere sebep olmaktadır.<sup>38</sup>

Nadiren GİS dışında GİST görüldüğü bildirilmiş olup, bu tümörler ekstragastrointestinal stromal tümör (EGİST) olarak adlandırılmaktadır. Histolojik, İHK'sal ve genetik özellikleri GİS kaynaklı olanla benzerdir. Bu tümörler omentum, mezenter, retroperitoneal veya pelvik yerleşimli olabilmektedir.<sup>39</sup> Bu tümörlerin kökeni konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bu tümörlerin önceden GİS kaynaklı olup, bir şekilde bağlantısının kesildiği veya batın içine yaygın metastaz yapması sonucu görüldüğünü bildirmiştir.<sup>40</sup> Fakat literatürde, mezenter ve iç organlarda interstiyel Cajal hücreleri bulunduğunu bildirilmiş olup, EGİST'lerin kökeninin bu hücreler olduğu şeklinde hipotez seviyesinde yayınlar bulunmaktadır.<sup>41</sup> Konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.



## 2.4. Moleküler bilgiler

1998’de GİST’te KIT mutasyonunun gösterilmesi, günümüzde kullanılan tanı ve tedavi metodlarının şekillenmesini sağlamıştır.<sup>20,21</sup> GİST’lerin yaklaşık %85-90’ında KIT ve “platelet derived growth factor receptor A” (PDGFRA) mutasyonu görülmektedir.<sup>42</sup> KIT ve PDGFRA, hücre membranında bulunan tirozin kinaz reseptörleridir. Bu reseptörler, ligand bağlandığı zaman fosforile olup aktive hale geçmektedirler. Ancak bu reseptörleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu, reseptörler kendi kendine fosforile olmakta, hücre proliferasyonunu stimüle etmektedir. Tümör hücrelerinin çoğalmasında, tirozin kinaz reseptörlerinin rolünün açığa çıkmasının ardından, tedavide hedefe yönelik ilaçlar ortaya çıkmaya başlamıştır.<sup>43</sup> Bu ilaçlar, mutasyon sonucu sürekli aktive olan reseptörleri inhibe ederek, tümör hücre proliferasyonunu engellemektedir.

### 2.4.1. KIT

c-KIT geni Yarden ve ark.<sup>44</sup> tarafından 1987’de tanımlanmıştır. KIT aktivasyonu hücre proliferasyonu, apoptoz, kemotaksis ve adezyonu düzenlemektedir. Hemapoetik hücreler, mast hücreleri, melanositler ve İCH’lerinin oluşumu ve görevlerinin idamesinde önemli bir role sahiptir.<sup>45</sup>

KIT geni, 4. kromozomun uzun kolunda (4q11-q12) lokalize olup, bu genin 21 adet exonu bulunmaktadır.<sup>46</sup> GİST’lerin %70-80’inde KIT mutasyonu izlenmektedir.<sup>32</sup> En sık görülen KIT mutasyonu (yaklaşık %90), jukstamembran bölgeyi ilgilendiren exon 11’deki mutasyonlardır.<sup>45</sup> Delesyon, insersiyon, tek nükleotid değişikliği, duplikasyonlar görülebilmektedir. Exon 11’deki mutasyonlar, genellikle tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib tedavisine duyarlıdır. Ancak midede lokalize GİST’lerin bazılarında, 550-560 arası nükleotidlerdeki delesyon, imatinib direnci ile ilişkili bulunmuştur.<sup>47</sup>

Exon 11’den sonra en sık görülen mutasyon alanı exon 9’dur. Exon 9’daki mutasyonlar genellikle ince bağırsak kaynaklı GİST’lerde görülmekle birlikte, midede de görülebildiği bildirilmiştir.<sup>48,49</sup>

Ayrıca exon 13 ve exon 17’de mutasyonlar gösterilmiş olup, imatinibe duyarlılıkları farklılık göstermektedir.<sup>50</sup>

### 2.4.2. PDGFRA

PDGFRA, 4. kromozomun uzun kolunda (4q12), KIT genine yakın bir alanda bulunmaktadır. Bu genin 23 exonu bulunmaktadır. GİST’lerin yaklaşık %10’unda

PDGFRA mutasyonu bulunmaktadır. KIT mutasyonu bulunmayan GİST'lerin yaklaşık %30'unda bu mutasyon saptanmıştır. KIT ve PDGFRA mutasyonları, birbirlerini dışlayan mutasyonlardır.<sup>51</sup>

PDGFRA mutasyonları, genellikle mide kaynaklı GİST'lerle sınırlıdır. Bu tümörler genellikle “*indolan*” seyirlidir. Bu mutasyonun epiteloid morfoloji ve zayıf CD117 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>52</sup> KIT'e benzer mutasyon tipleri izlenmektedir. En sık görülen PDGFRA mutasyon alanı exon 18'dir ve bu alanda en sık D842V nokta mutasyonu görülmektedir. Bu mutasyon ise hem imatinib ve bir sonraki kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib direnci ile ilişkilidir. Ancak exon 18'deki diğer mutasyonların imatinibe duyarlı olduğu bildirilmektedir. Exon 12 ve exon 14'te de mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar da imatinibe duyarlıdır.<sup>51</sup>

#### **2.4.3. Nörofibromatozis tip-1 (NF-1)**

NF-1 geni, Nörofibromatozis tip-1 hastalığı (von Recklinghausen Hastalığı)'na sebep olan, otozomal dominant geçişli gendir. Bu gen 17. kromozomun uzun kolunda (17q11.2) lokalizedir. NF-1 geni, “Neurofibromin” adı verilen proteini kodlar. “Neurofibromin” proteini ise Ras-MAPK yolağında kontrolü sağlamaktadır. Eğer NF-1'de mutasyon meydana gelirse, bu yolak sürekli aktif hale gelmektedir. NF-1'deki mutasyonlar delesyon, nokta mutasyon, insersiyon veya translokasyon şeklinde olabilmektedir. Nörofibromatozis tip-1 hastalarında “café au lait” lekesi, nörofibrom, kranial sinirlerde gliom, feokromasitoma ve GİST'ler görülebilmektedir.<sup>53</sup> Nörofibromatozis tip-1 hastalarında GİST görülme sıklığı yaklaşık %1-2 olarak bildirilmiştir.<sup>54</sup> Bir otopsi serisinde ise bu hastaların yaklaşık %33'ünde GİST saptanmıştır.<sup>55</sup>

Bu hastalarda tümör en sık ince bağırsaklarda izlenmekte olup, çok sayıda olma eğilimindedir. Daha nadiren de midede tümör izlenmektedir. Ayrıca bu hastalarda tümörün malign seyretme riski %15-20 civarındadır.<sup>54</sup>

#### **2.4.4. Süksinat dehidrogenaz (SDH)**

SDH enzim kompleksi, mitokondri iç membranı yerleşimli olup trikarboksilik asit siklusunda ve elektron transfer zincirinde görev almaktadır. Bu enzimin SDHA, SDHB, SDHC ve SDHD subunitleri bulunmaktadır.<sup>56</sup> Bu subunitlerin her birini kodlayan genlerde mutasyon meydana gelebilmekte, bu da enzim kompleksinin tamamını işlevsiz hale getirmektedir. Bu mutasyonlar genellikle germ-line mutasyonlar olmaktadır. SDH

eksikliğinde, “*insulin-like growth factor 1-receptor*” (IGF1R) aktivasyonu ile onkojenik sinyallerin ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>57</sup> GİST’lerde en sık görülen subunit mutasyonu, SDHA’da meydana gelmektedir.<sup>58</sup> Ancak diğer subunitlerde de mutasyon izlenmektedir. KIT veya PDGFRA mutasyonu bulunmayan tümörler “*wild-type*” (WT) GİST olarak isimlendirilmektedir. WT GİST oranı yaklaşık %10-15 olup, bu tümörlerin yarısında SDH enzim eksikliği izlenmektedir.<sup>59</sup> Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen GİST’lerde, SDH enzim eksikliğine sık rastlanılmıştır. SDH enzim eksikliği bulunan GİST tanılı olgularda, kadın cinsiyet hakimiyeti belirgindir.<sup>60</sup> Bu hastalardaki tümörler genelde midede sınırlıdır ve çok sayıda olma eğilimindedir. Ayrıca bu tümörlerde epiteloïd morfoloji, çok sayıda tümör varlığı, multinodüler/pleksiform büyüme, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı sıklığında artış izlenmektedir.<sup>61</sup> SDH eksikliği bulunan GİST’ler, genellikle “*indolan*” seyirlidir. Çok sayıda tümör bulunması veya lenf nodu metastazının bu hastalarda prognoza etkisi bulunmamaktadır.<sup>58</sup>

En önemli tanısal belirteç, tümörde SDHB subunit kaybının İHK’sal olarak gösterilmesidir.<sup>62</sup> Diğer SDH subunitlerinden herhangi birinin eksikliğinde de İHK’sal olarak SDHB kaybı görülebilmektedir ve SDHA kaybı da İHK’sal olarak gösterilebilmektedir.<sup>63</sup> SDHC ve SDHD subunitleri için şu an güvenilir İHK’sal belirteç bulunmamaktadır.

SDH eksikliği bulunan iki antite tanımlanmıştır. İlk olarak tanımlanan Carney triadı; çok sayıda gastrik GİST (ilk tanımlandığında leiomyosarkom şeklinde tanımlanmış, daha sonra GİST olarak revize edilmiştir), paragangliom ve pulmoner kondrom komponentlerini bulundurmaktadır.<sup>64</sup> Kadın cinsiyette daha sık görülmekte, ailesel geçişi bulunmamaktadır. SDH genlerinde anlamlı bir mutasyon mevcut değildir. İkinci antite ise Carney-Stratakis sendromudur. Bu hastalarda çok sayıda gastrik GİST ve paragangliomlar izlenmektedir. Bu sendromun kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Otozomal dominant olup ailesel geçişi izlenmektedir. Bu hastalarda SDH genlerinde germline mutasyon izlenmektedir.<sup>65</sup>

SDH eksikliği izlenen hastalarda imatinibe karşı direnç izlenmektedir. Tedavide IGF1R’e karşı stratejiler geliştirilmektedir.<sup>66</sup>

#### **2.4.5. BRAF**

KIT ve PDGFRA mutasyonu bulunmayan az sayıda GİST’te, malign melanomlarda da izlenen BRAF (V600E) mutasyonu saptanmıştır. Bu hastalarda tümörler genelde ince bağırsak yerleşimli olup, belirgin başka patolojik özellik tespit edilememiştir. Bu

hastalarda imatinib direnci izlenmekte olup, metastatik veya ileri evre tümörlerde tedavide BRAF inhibitörleri kullanılabilir. <sup>67</sup>

KIT, PDGFRA, SDH veya RAS yolağında (NF-1, BRAF, RAS) mutasyon bulunmayan GİST'lere "*quadruple wild type*" GİST adı verilmektedir. <sup>68</sup> Ancak bu hasta grubuna ait yeterli klinikopatolojik, histopatolojik ve moleküler veri bulunmadığı için büyük seriler ile araştırma yapılması gerekmektedir. <sup>37</sup>

#### **2.4.6. Ailesel GİST**

KIT veya PDGFRA genlerinde germ-line, otozomal dominant mutasyonlar sonucu ailesel GİST olguları görülmektedir. <sup>69</sup> Bu hastalarda, sporadik olgulardakine benzer mutasyonlar görülmektedir. İnce bağırsak, kolon veya midede Cajal hücre hiperplazisi ve çok sayıda GİST görülmektedir. SDH eksikliğinin aksine bu hastalarda çocukluk döneminde GİST görülmesi daha nadir olup, orta yaşlı kişilerde tümör izlenmektedir. Literatürde yaklaşık 40 kadar aile tespit edildiği bildirilmiştir. <sup>53</sup>

KIT mutasyonu olan hastalarda deride hiperpigmentasyon, ürtikerya pigmentosa, disfaji ve mastositoz gibi başka klinik özellikler de izlenmektedir. <sup>38</sup>

**Tablo 1. GİST alt tiplerinin fenotip-genotip ilişkisi.<sup>58</sup>**

| Genotip                            | Lokalizasyon ve histomorfoloji                       | Yorumlar                                                                              | İmatinib cevabı                     |
|------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>KIT exon 11 mutasyonu</b>       | Her yerde görülebilir; genellikle iğsi veya mikst    | Mide kaynaklı tümörlerde exon 11 delesyonu olanlar daha agresif seyirli               | Oldukça iyi                         |
| <b>KIT exon 9 mutasyonu</b>        | İnce bağırsak ve kolonda; genellikle iğsi veya mikst |                                                                                       | Yüksek dozda tedavi cevabı daha iyi |
| <b>KIT exon 13 mutasyonu</b>       | Genellikle ince bağırsak; iğsi                       | Sık değil                                                                             | Bazı tümörler                       |
| <b>KIT exon 17 mutasyonu</b>       | Genellikle ince bağırsak; iğsi                       | Sık değil                                                                             | Bazı tümörler                       |
| <b>KIT exon 8 mutasyonu</b>        | İnce bağırsak; mikst                                 | Çok nadir                                                                             | Yeterli bilgi yok                   |
| <b>PDGFRA mutasyonları</b>         | Mide; epiteloid                                      | KIT mutasyonu olan tümörlere göre daha az agresiftirler                               | Değişken                            |
| <b>PDGFRA exon 18 mutasyonu</b>    | Mide ve omentum; epiteloid                           | D842V en yaygın olan                                                                  | Kötü                                |
| <b>PDGFRA exon 12 mutasyonu</b>    | Mide; epiteloid                                      | Sık değil                                                                             | Değişken                            |
| <b>PDGFRA exon 14 mutasyonu</b>    | Mide; epiteloid                                      | Nadir                                                                                 | Değişken                            |
| <b>SDH eksikliği</b>               | Mide; epiteloid veya mikst                           | Yaklaşık %50'sinde SDH subunit genlerinde mutasyon izlenmekte                         | Kötü                                |
| <b>SDHA mutasyonu</b>              | Mide; epiteloid veya mikst                           | Genellikle yetişkinlerde; germ-line mutasyon ama penetransı düşük                     | Kötü                                |
| <b>SDHB/SDHC/SDHD mutasyonları</b> | Mide; epiteloid veya mikst                           | Carney-Stratakis Sendromu                                                             | Kötü                                |
| <b>BRAF mutasyonu (V600E)</b>      | Çoğunlukla ince bağırsakta; genellikle iğsi          | Klinik gidiş değişken, dabrafenibe cevap verebilir                                    | Kötü                                |
| <b>NF-1 ilişkili</b>               | Genellikle ince bağırsak; iğsi                       | Multifokalite sık; İCH hiperplazisi sık; genellikle küçüktürler ve prognozları iyidir | Kötü                                |

## **2.5. Patolojik bulgular**

### **2.5.1. Makroskopik bulgular**

GİST'ler genellikle submukozal yerleşimli olup, muskularis propria ile ilişkili görünümündedirler. Tümör çapı, tanı anında çok değişkendir (milimetrik boyuttan, >20 cm'e kadar). Tümörler genelde nodüler görünümde ve düzgün sınırlıdır. Mukozada ülser veya tümör kapsül rüptürü izlenebilir. Tümörün kesit yüzü, pembe-bej renkli olup, nekroz, hemoraji ve kistik değişiklikler görülebilir.<sup>7</sup>

Mide yerleşimli GİST'lerde miksoid değişikliklerin izlenmesi genellikle PDGFRA mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur.<sup>70</sup> Ayrıca genç hastalarda, çok sayıda ve multinodüler gastrik GİST varlığı ise SDH eksikliği ile ilişkilidir.<sup>58</sup>

### **2.5.2. Mikroskopik bulgular**

GİST'ler iğsi hücreli tip, epitelooid tip ve bu iki komponentin bir arada bulunduğu mikst tip olarak sınıflandırılmaktadır. En sık görülen tip, iğsi hücreli tiptir. 2005 yılında Miettinen ve ark.<sup>47</sup> bu tiplerin içinde çeşitli alt tipler tanımlamışlardır.

Sklerozan iğsi hücreli alt tipte tümörler genelde küçük, sellülaritesi düşük ve mitotik aktiviteleri düşüktür. Hücreler belirgin kollajen stromada (bazen kalsifiye matriks) dağılmış görünümündedir. Bu subtipte prognoz oldukça iyidir.

Palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli alt tipte, Schwannomlarda olana benzer nükleer palizatlanma ve belirgin perinükleer vakuolizasyon tipiktir. Mitoz sayısı az olmasına rağmen bu tümörler büyük boyutlara ulaşabilmektedir (>10 cm). Genelde mide kaynaklı GİST'lerde bu alt tip görülmektedir ve prognozu oldukça iyidir.

Hipersellüler iğsi hücreli alt tip, belirgin atipi veya mitotik aktivitesi bulunmayan, uniform, fazla sayıda nükleus içeren hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler, diffüz olarak dağılmakta ve belirgin bir patern göstermemektedir. Bu alt tipte mitoz sayısı genelde düşük olmakla birlikte, bazı olgularda artmıştır. Metastaz riski ortadır.

Sarkomatöz iğsi hücreli alt tipte, mitotik aktivitede artış ve diffüz atipi (belirgin pleomorfizm içermeksizin nükleer irileşme ve nükleer hiperkromazi) izlenmektedir. Bu olgularda tümör hücreleri fasiküller yapabilmekte ve bu fasiküllerin aralarında miksoid matriks görülebilmektedir. Bu alt tipte metastaz riski yüksektir.

Sklerozan epitelooid alt tip, hücre sınırları belirsiz, sklerotik stroma içinde sinsityal paternde yerleşmiş poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Midede en sık görülen epitelooid tümör alt tipidir. Bu tümörlerde mitoz sayısı düşük olmakla birlikte fokal atipi veya

multinükleasyon görülebilmektedir. Metastaz riski bu grupta düşüktür. Ancak malign davranış gösteren tümörler de görülebilmektedir.

Diskoheziv epiteloid alt tipte, hücre sınırları belirgin olup, laküner boşluklar içinde yer alan epiteloid hücreler izlenmektedir. Fokal nükleer pleomorfizm izlenmekle birlikte prognoza etkisi bulunmamaktadır. Metastaz riski düşüktür.

Hipersellüler epiteloid alt tipte, hücresellik oldukça artmış olup, hücre sınırları belirgindir. Mitotik aktivite düşüktür. Metastaz riski ortadır.

Sarkomatöz epiteloid alt tip, belirgin epiteloid morfoloji ve artmış mitotik aktivite göstermektedir. Bu alt tipte metastaz riski yüksektir.

### 2.5.3. İmmünohistokimyasal özellikler

KIT mutasyonun GİST'lerde tespit edilmesinin ardından, tanıda patologların en büyük yardımcısı olan, KIT reseptör tirozin kinaz proteinine (CD117) karşı geliştirilen antikolar ortaya çıktı.<sup>20,21</sup> Bu keşif, GİST tanısında önemli bir mihenk taşı olmuştur. GİST'lerin yaklaşık >%95 kadarında CD117 ile boyanma izlenmektedir. Boyanma sitoplazmik, membranöz veya Golgi zonunda noktasal olarak görülebilmektedir.<sup>4</sup> CD117 ile boyanma, KIT mutasyonu olan tümörlerle sınırlı olmayıp, diğer mutasyonlarda da görülebilmektedir (KIT mutasyon oranı %70-80 iken, CD117 boyanma oranı %95'tir). Epiteloid morfolojideki tümörlerde, özellikle de PDGFRA mutasyonu bulunan olgularda CD117 ile zayıf boyanma izlenmekte veya boyanma olmamaktadır.<sup>37</sup>

GİST'lerin <%5'lik kısmında CD117 negatiftir. Bu olguların tespitinde ise kalsiyumla aktive olan klor kanal proteini olan DOG-1 (*Discovered on GİST-1*) veya diğer adıyla ANO-1 faydalı olmaktadır. CD117 negatif olguların yaklaşık yarısında DOG-1 pozitifdir. CD117 ve DOG-1 ile GİST olgularının büyük çoğunluğu tespit edilebilmektedir.<sup>71</sup>

Gastrik GİST'lerin %90'ında ve diğer bölgelerdeki GİST'lerin %50'sinde CD34 ile boyanma izlenmektedir. CD34 pozitifliği, iğsi hücreli tiplerde daha fazladır.<sup>72</sup>

PDGFRA'ya yönelik İHK'sal inceleme yapılabilen ancak PDGFRA mutasyonu bulunmayan GİST'lerde ve başka tümörlerde de boyanma görüldüğünden tanıda yardımcı bulunmamaktadır.<sup>42</sup>

SDH eksikliği bulunan olgularda, SDHB'nın kaybı İHK'sal olarak gösterilmektedir (Özellikle genç hastalarda). SDHA, SDHC ve SDHD subunitleri etkileyen mutasyonlarda da SDHB kaybı İHK'sal olarak görülmektedir.<sup>58</sup>

NF-1 ilişkili GİST'lerde, "Neurofibromin" in ekspresyon kaybının İHK'sal olarak gösterilmesinin, gelecek dönemde tanıda faydalı olabileceği düşünülmektedir.<sup>73</sup>

GİST'ler S100, desmin, düz kas aktini (DKA), sitokeratinler ve STAT6 ile genellikle boyanma göstermezler. Ancak bazı tümörlerde h-kaldesmon ile boyanma görüldüğü bildirilmiş olsa da (%80), tümörün düz kastan köken aldığı anlamına gelmemektedir.<sup>37</sup>

#### 2.5.4. Ayırıcı tanı

GİS'te en sık görülen mezenkimal tümör GİST olmakla birlikte, iki anatomik lokalizasyonda istisna bulunmaktadır. Özofagus yerleşimli en sık mezenkimal tümör leiomyomdur.<sup>74</sup> Ayrıca kolon ve rektumda lümene doğru büyüyen, muskularis mukoza kaynaklı, en sık görülen mezenkimal tümör de leiomyomdur.<sup>75</sup> Leiomyomlar, düz kas kökenli benign tümörlerdir. Fasiküller oluşturan işsi hücrelerden meydana gelmekte olup, genelde atipi ve mitoz içermezler. Leiomyomlarda desmin, DKA ve h-kaldesmon ile boyanma izlenmektedir. Ancak GİST'lerde de %80 oranında h-kaldesmon pozitifliği görülebildiği unutulmamalıdır.<sup>37</sup> S100, CD34, CD117 ve DOG-1 ile boyanma görülmemektedir.

Leiomyosarkom, malign düz kas tümörüdür. Leiomyomlar gibi işsi hücrelerden oluşan bu tümörler, belirgin atipi, pleomorfizm ve mitoz içerirler. İmmünofenotipi leiomyomlara genelde benzemekle birlikte, bazı leiomyosarkomlarda CD34 pozitifliği bildirilmektedir.<sup>72</sup>

Schwannom, benign periferik sinir kılıfı tümörüdür. Künt uçla sonlanan, işsi hücrelerden meydana gelmektedir. Tümör hücreleri genellikle kollajenöz stroma içerisinde fasiküller veya trabeküller oluşturmaktadır. GİS kaynaklı Schwannomlarda karakteristik olarak tümör çevresinde lenfoid "cuff" adı verilen lenfoid agregatlar veya lenfoid folliküller izlenmektedir. Ancak bazı GİST'lerde de lenfoid agregatlar görülebilmektedir.<sup>37</sup> Schwannomlar S100 ile diffüz boyanırlar. CD117, DOG-1, CD34, DKA ve desmin ile boyanma gözlenmez.<sup>72</sup>

Desmoid tümör, fibroblastik/myofibroblastik lokal agresif bir tümördür. Genellikle ince bağırsak ve kolon kaynaklı olup, bu tümörlerde DKA ve B-Katenin ile boyanma izlenmektedir.<sup>37</sup> CD117 ile spesifik olmayan, zayıf boyanma izlenebilmektedir. Ancak DOG-1, CD34, desmin ve S100 ile boyanma izlenmez.<sup>72</sup>

İnflamatuar myofibroblastik tümör, malignite potansiyeli bulunan işsi hücreli bir tümördür. Tümöre belirgin lenfosit, plazma hücresi ve histiyosit eşlik etmektedir.<sup>37</sup> Tümör içerisinde soğan zarı şeklinde tarif edilen, konsantrik damarlar bulunmaktadır. Bu tümörde



DKA, kalponin ve ALK ile boyanma izlenebilmektedir.<sup>72</sup> CD117, DOG-1, CD34, desmin ve S100 ile boyanma görülmez.

İnflamatuvar fibroid polipler, GİS'te polip benzeri, lümene protrüde kitleler meydana getirirler. Dağınık işsi hücrelerden oluşan tümöre özellikle eozinofil lökositler eşlik eder.<sup>37</sup> İşsi hücreler DKA ve CD34 ile boyanır.<sup>72</sup> CD117, DOG-1, desmin ve S100 ile boyanma görülmez.

Soliter fibröz tümör, işsi hücrelerden oluşan, kalın kollajen demetleri içerisinde geyik boynuzu şeklinde dallanan damarlar bulunduran bir tümördür.<sup>37</sup> Bu tümörde CD34 ve STAT6 ile boyanma izlenir. CD117, DOG-1, desmin ve S100 ile boyanma görülmez.<sup>72</sup>

Ayrıcı tanıda ayrıca PEcoma, glomus tümörü, pleksiform fibromiksom, perinörom, sinovyal sarkom, dediferansiye liposarkom ve malign melanom bulunmaktadır. Melanom hariç diğer tümörlerde genellikle CD117 ile boyanma görülmez.<sup>37</sup>

## **2.6. Klinik özellikler**

### **2.6.1. Semptomlar**

GİST'e eşlik eden spesifik bir semptom bulunmamaktadır. En sık görülen görülen semptomlar; GİS kanaması, karında rahatsızlık hissi, midede yanma ve ağrıdır. Ayrıca tümör perforasyonu, obstrüksiyon bulguları, anemi, ele gelen batın kitlesi gibi bulgular da görülmektedir. Olguların azımsanmayacak bir kısmı (yaklaşık 1/3'ü) ise bir başka nedenle yapılan görüntüleme işlemi veya cerrahi sırasında insidental olarak tespit edilmektedir.<sup>42,76</sup>

### **2.6.2. Görüntüleme yöntemleri ve tanı**

Ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile batın kitlelerinin tespiti ve takibi yapılabilmektedir. GİST'ler genellikle özofagus, mide, ince bağırsak veya kolon kaynaklı, düzgün sınırlı yuvarlak-oval, intramural veya non-mukozal ektramural kitleler şeklinde görülmektedir. Ancak tümör çok büyük olduğu zaman, anatomik yapıların ayrımı kolay olmamaktadır.<sup>42</sup>

BT'de ve MRG'da kitle içerisinde hemoraji, nekroz, kistik değişiklikler, fistülizasyon veya kalsifikasyonlar görülebilmektedir.<sup>77</sup> Kalsifikasyonun, GİST tanısı için ipucu verdiği bildirilmiştir.<sup>78</sup> Kalsifikasyonu göstermede BT'nin MRG'ye üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>79</sup>

PET-BT ile tümörün metabolik aktivitesi ve morfolojik özellikleri bir arada izlenmektedir. PET-BT'de özellikle florodeoksiglikoz-18 (F-18) kullanılmaktadır. F-18

tutuluma göre çeşitli paternler tarif edilmiştir. Bunlardan “yüzük şeklinde” olarak tarif edilen tutulumun diğer paternlere göre daha kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir.<sup>80</sup>

Görüntülemenin ardından gelen basamak ise sitopatoloji veya histopatoloji için örnek alınmasıdır. Örneklemede, endoskopik mukozal biyopsilerin tanıda başarı oranı oldukça düşüktür (%20-30). Ancak teknolojinin gelişimi ile birlikte endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) ortaya çıkmasıyla, submukozal lezyonların tanısı kolaylaşmıştır.<sup>81</sup> Bir çalışmada EUS-İİA ile tanı oranı %76, EUS eşliğinde kor biyopsi ile tanı oranının %97’ye çıktığı bildirilmiştir.<sup>82</sup>

Büyük boyutlu GİST’lerde veya metastatik tümör şüphesinde US veya BT eşliğinde kor biyopsi yapılabilmektedir ancak intraabdominal yayılım riskini arttırmaktadır.<sup>42</sup>

## **2.7. Tedavi yönetimi**

### **2.7.1. Cerrahi**

GİST tanılı olgularda, eğer tümör rezektabl ise ilk tedavi basamağı cerrahidir. Tümörün negatif cerrahi sınırla eksizyonu ve psödokapsül bütünlüğünün korunması önemlidir. Mümkünse organ koruyucu ve sfinkter koruyucu cerrahi uygulanmalı (segmental rezeksiyon veya wedge rezeksiyon), bütünüyle rezektabl değil ise neo-adjuvan olarak tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) düşünülmelidir. Büyük lenf nodu yok ise lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir.<sup>83,84</sup> Eğer tümör boyutu büyük değil (<5 cm), lokalizasyon uygun ve cerrah deneyimli ise laparoskopik cerrahi yapılabilir.

Mide yerleşimli <2 cm olan GİST’lerde, EUS’ta yüksek risk faktörü (düzensiz sınır, kistik boşluklar, ülserasyon, ekojen odak ve heterojenite) yoksa, hasta asemptomatik ise cerrahi yerine EUS ile izleme alınabilir.<sup>85</sup>

### **2.7.2. Patoloji raporu**

Cerrahi sonrası, GİST tanısı alan olguların bir sonraki aşamada adjuvan tedavi gereksinimine patoloji raporlarına göre karar verilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğer onkoloji birlikleri tarafından kabul gören çeşitli malign davranış risk şemaları mevcuttur.<sup>7,83,84</sup> Bu şemalarda yer alan tümör lokalizasyonu, tümör çapı ve mitoz sayısı (5mm<sup>2</sup>’de) raporda mutlaka belirtilmelidir. Ayrıca mukozal ülserasyon, tümör kapsül bütünlüğü, lenfovasküler invazyon ve nekroz varlığı/yokluğu da raporda bildirilmelidir.<sup>86</sup>

İmmünohistokimyasal olarak CD117, DOG-1, SDHB ve SDHA ile boyama yapılmalıdır.<sup>86</sup> Cerrahi sonrası tedavi ve takip planının yapılmasında, mümkünse KIT,

PDGFRA mutasyonlarının moleküler yöntemlerle araştırılması önemlidir. KIT exon 11 mutasyonları -delesyonlar haricinde- genellikle imatinibe duyarlıdır. Ayrıca exon 9 mutasyonları da imatinib direnci ile ilişkilidir. PDGFRA mutasyonları ise, D842V nokta mutasyonu hariç imatinibe genellikle duyarlıdır.<sup>53</sup>

GİST'lerde NF1 ve BRAF mutasyonları görülebildiği bildirilmekte, moleküler olarak bu genlerde de mutasyon araştırılması önerilmektedir.<sup>84</sup>

### 2.7.3. Risk skorlaması

GİST'lerin biyolojik davranış karakterleri, alışılmışın dışında, morfolojilerine göre açıklanamamaktadır. Malign davranış riskini ortaya koymak ve gerekirse ek tedaviler için bazı merkezlerde GİST tanılı olgulara ait veriler incelenmiş, çeşitli kriterler ve nomogramlar ortaya konmuştur.

GİST'lerin benign veya malign şeklinde sınıflanmasının ardından, bazı araştırmacılar benign görünümlü olan tümörlerin de metastaz yapabildiğini bildirmişlerdir. Franquemont<sup>87</sup> 1995'te, bu tümörlerde ilk defa risk değerlendirmesinin yapılması gerektiğini bildirmiştir. Tümör çapı, mitoz sayısı ve "*proliferating cell nuclear antigen*" (PCNA) indeksi ile bu değerlendirmenin yapılması gerektiğini ifade etmiştir.

Modern anlamda yaygın olarak kullanılan ilk risk skorlama sistemi 2002 yılında Fletcher ve ark.<sup>3</sup> tarafından oluşturulmuştur. Bu sistem "*National Institutes of Health*" (NIH) kriterleri olarak da bilinmektedir. Bu sistemde, tümör çapı ve 50 BBA'da mitoz sayısı parametreleri kullanılmakta ve olgular çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır.

**Tablo 2.** Fletcher ve ark.<sup>3</sup> tarafından hazırlanan NIH kriterleri.

|                       | <b>Tümör çapı</b>  | <b>Mitoz sayısı (50 BBA)</b> |
|-----------------------|--------------------|------------------------------|
| <b>Çok düşük risk</b> | <2 cm              | <5                           |
| <b>Düşük risk</b>     | 2-5 cm             | <5                           |
| <b>Orta risk</b>      | <5 cm              | 6-10                         |
|                       | 5-10 cm            | <5                           |
| <b>Yüksek risk</b>    | >5 cm              | >5                           |
|                       | >10 cm             | Herhangi bir sayıda          |
|                       | Herhangi bir boyut | >10                          |

Miettinen ve ark.<sup>47,88</sup> daha önce kendi birimlerinde tanı koydukları olguları, anatomik lokalizasyonlarına göre yayınlamışlardı. 2006 yılında ise bu yayınlardaki olguları toplayarak, “*Armed Forces Institute of Pathology*” (AFIP) kriterleri olarak da bilinen malign biyolojik davranış risk skorlama sistemini yayınladılar.<sup>4</sup> Bu skorlama sisteminde tümör çapı, 50 BBA’da mitoz sayısı ve NIH kriterlerinden farklı olarak tümör lokalizasyonu da kullanılmaktadır. Olgular; malignite riski yok, çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır.

**Tablo 3.** Miettinen ve ark.<sup>4</sup> tarafından hazırlanan AFIP kriterleri.

| Grup      | Tümör parametreleri |                       | Progresif hastalık ve metastaz riski (%) |                  |                |                |
|-----------|---------------------|-----------------------|------------------------------------------|------------------|----------------|----------------|
|           | Tümör çapı          | Mitoz sayısı (50 BBA) | Mide                                     | Jejunum ve ileum | Duedenum       | Rektal         |
| <b>1</b>  | ≤2 cm               | ≤5                    | 0<br>(Yok)                               | 0<br>(Yok)       | 0<br>(Yok)     | 0<br>(Yok)     |
| <b>2</b>  | >2, ≤5 cm           | ≤5                    | 1,9<br>(Çok düşük)                       | 4,3<br>(Düşük)   | 8,3<br>(Düşük) | 8,5<br>(Düşük) |
| <b>3a</b> | >5, ≤10 cm          | ≤5                    | 3,6<br>(Düşük)                           | 24<br>(Orta)     |                |                |
| <b>3b</b> | >10 cm              | ≤5                    | 12<br>(Orta)                             | 52<br>(Yüksek)   | 34<br>(Yüksek) | 57<br>(Yüksek) |
| <b>4</b>  | ≤2 cm               | >5                    | 0<br>(Yok)                               | 50<br>(Yüksek)   |                | 54<br>(Yüksek) |
| <b>5</b>  | >2, ≤5 cm           | >5                    | 16<br>(Orta)                             | 73<br>(Yüksek)   | 50<br>(Yüksek) | 52<br>(Yüksek) |
| <b>6a</b> | >5, ≤10 cm          | >5                    | 55<br>(Yüksek)                           | 85<br>(Yüksek)   |                |                |
| <b>6b</b> | >10 cm              | >5                    | 86<br>(Yüksek)                           | 90<br>(Yüksek)   | 86<br>(Yüksek) | 71<br>(Yüksek) |

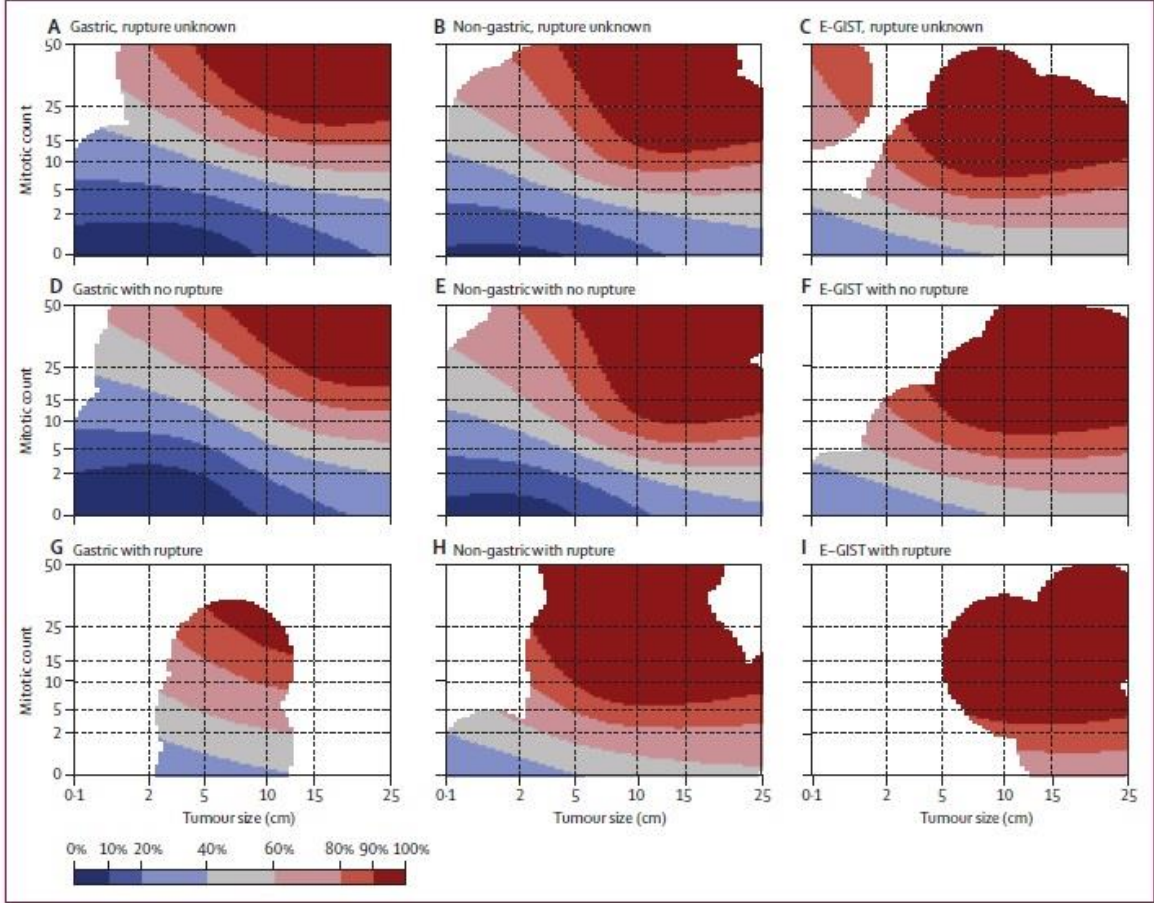
2008 yılında ise Joensuu ve ark.<sup>5</sup> tarafından modifiye NIH kriterleri olarak bilinen kriterler yayınlandı. Fletcher ve ark.<sup>3</sup> tarafından ortaya konan NIH kriterlerinde, sonraki çalışmalarda malign davranış riski ve sağkalıma etkisi olan, tümörün yerleşim yeri ve tümör psödokapsül rüptürü bulunmamaktaydı. Ayrıca tümör boyutunda 2, 5 ve 10 cm sınırları belirlenmiş, ancak boyutu tam olarak bu değerlerde olan tümörler için açıklama getirilmemişti. Modifiye NIH kriterlerinde, NIH kriterlerinde olduğu gibi çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk şeklinde 4 risk grubu bulunduğu bildirilmiştir. Diğer risk değerlendirme sistemlerinden farkı; tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı veya tümör çapı farketmeksizin, tümör psödokapsül rüptürü olguyu yüksek riskli gruba sokmaktadır.

**Tablo 4.** Joensuu ve ark.<sup>5</sup> tarafından hazırlanan modifiye NIH kriterleri.

|                       | <b>Tümör çapı</b> | <b>Mitoz (50 BBA)</b> | <b>Tümör yerleşimi</b> |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Çok düşük risk</b> | <2 cm             | ≤5                    | Herhangi               |
| <b>Düşük risk</b>     | 2,1-5 cm          | ≤5                    | Herhangi               |
| <b>Orta risk</b>      | 2,1-5 cm          | >5                    | Mide                   |
|                       | <5 cm             | 6-10                  | Herhangi               |
|                       | 5,1-10 cm         | ≤5                    | Mide                   |
| <b>Yüksek risk</b>    | Herhangi          | Herhangi              | Tümör rüptürü          |
|                       | >10 cm            | Herhangi              | Herhangi               |
|                       | Herhangi          | >10                   | Herhangi               |
|                       | >5 cm             | >5                    | Herhangi               |
|                       | 2,1-5 cm          | >5                    | Mide harici            |
|                       | 5,1-10 cm         | ≤5                    | Mide harici            |

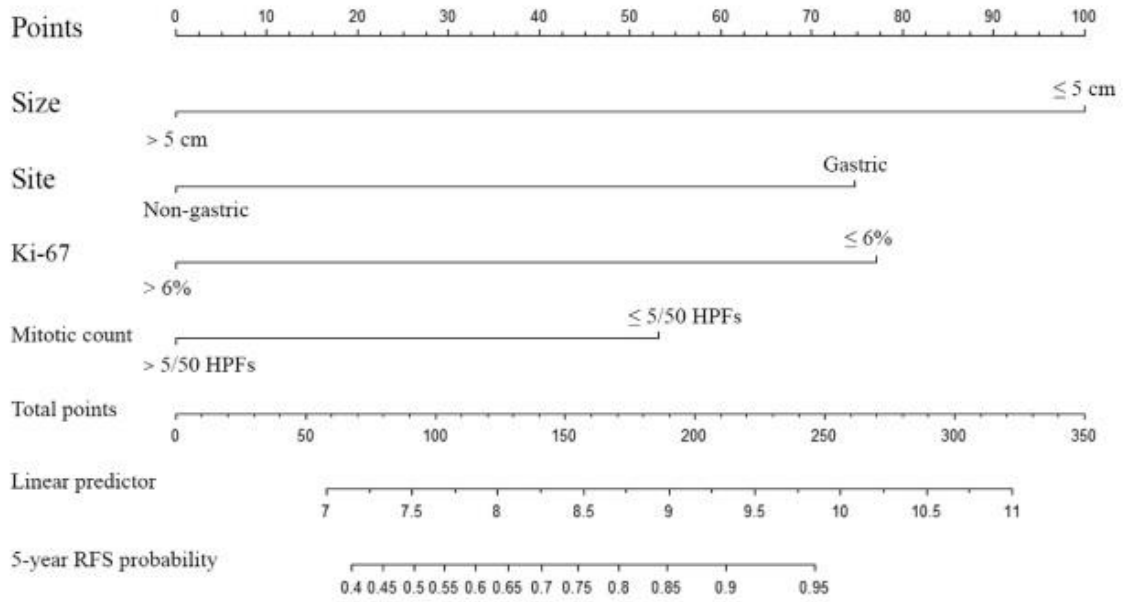
Joensuu ve ark.<sup>30</sup> tarafından 2012 yılında, önceki risk değerlendirme sistemlerinden daha farklı bir metod ortaya atıldı. Tümör kapsül rüptürü durumu ve tümör lokalizasyonu ana başlıklarında, mitoz ve tümör çapını içeren, lineer olmayan, 9 adet eşyükselti haritası (*contour maps*) tanımladı. Bu yöntemin cerrahi sonrası 10 yıllık dönemde, önceki sistemlere göre rekürrens riskini göstermede daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Bu haritalarda, tümör çapı ve mitoz sayısına göre tümörün rekürrens riskinin hangi alanda bulunduğu rahatlıkla görülebilmektedir. Örneğin mide kaynaklı, tümör rüptürü bulunmayan, 7 cm çapında, 50 BBA'da 1 mitozu bulunan tümörün rekürrens riski %0-10

arasındadır. Ancak bu yöntemin dezavantajı ise, adjuvan TKİ tedavisi için hasta seçimine uygun olmamasıdır.<sup>59</sup>



**Resim 2.** Joensuu ve ark.<sup>30</sup> tarafından hazırlanan eşyükselti haritaları (*contour maps*).

2009 yılından itibaren, prognoz ve sağkalımın öngörülebilmesi için nomogramlar hazırlanmıştır.<sup>6,89,90</sup> Gold ve ark.<sup>89</sup> tarafından hazırlanan nomogramda tümör çapı, mitoz sayısı ve lokalizasyon bulunmakta, bunlara göre puanlama yapılmakta, 2 yıllık ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Rossi ve ark.<sup>90</sup> da aynı parametreleri kullanmakta ancak bu nomogram toplam sağkalımın tahminine yardımcı olmaktadır. Chen ve ark.<sup>6</sup> ise aynı parametrelere ek olarak Ki-67 proliferasyon indeksini de nomogramlarına eklemişlerdir. Bu nomogramda ise 5 yıllık rekürrensiz sağkalımı tahmin edilmeye çalışılmaktadır.



**Resim 3.** Chen ve ark.<sup>6</sup> tarafından hazırlanan nomogram.

#### 2.7.4. Tirozin kinaz inhibitörleri

İlk TKİ olan imatinib 1990'lı yıllarda ortaya çıkmış olup, 1998'de kronik myeloid lösemili hastalarda, BCR-ABL füzyon genini hedef alarak klinik deneylere başlanmıştır. 2001'de ise ABD'de "*Food and Drug Administration*" (FDA)'den onay alınarak kronik myeloid lösemide kullanılmaya başlanmıştır.<sup>91</sup> 2001 yılında da ilk defa metastatik GİST'li bir hastada kullanılmış; tedavide başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>92</sup> 2002 yılında ABD'de ve 2003 yılında Avrupa'da çok merkezli olarak yapılan, iki farklı Faz II çalışmada, ileri evre veya metastatik GİST tedavisinde imatinibin etkinliği gösterilmiştir.<sup>93,94</sup>

Cerrahi sonrası malign davranış riski yüksek olan tümörlerde adjuvan imatinib tedavisi önerilmektedir.<sup>83,84</sup> Orta riskli olgularda, ortak görüş bulunmamakta olup, "*National Comprehensive Cancer Network*" (NCCN) bu hastalarda imatinib tedavisini önermektedir. Yüksek riskli hastaların imatinib tedavisinin en az 36 ay devam etmesi gerektiği bildirilmiştir. Rezeksiyon sonrası tüm hastalar 3-6 aylık aralıklarla, 5 yıl boyunca, nüks veya metastaz açısından radyolojik olarak değerlendirilmelidir.<sup>95</sup>

Lokal ileri ve metastatik GİST'lerde neo-adjuvan imatinib tedavisi ardından, cerrahi açıdan hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>83,84</sup> Lokal ileri veya metastatik olmayan GİST'lerde ise neo-adjuvan imatinib tedavisi önerilmemektedir.<sup>84</sup> Ancak neo-adjuvan imatinib tedavisi alan olgularda malign davranış risk değerlendirmesi doğru yapılamamaktadır.

İmatinib direnci bulunan olgularda ikinci kuşak TKİ sunitinib, sunitinib direnci gelişen olgularda ise üçüncü kuşak TKİ olan regorafenib kullanılabilir. <sup>96,97</sup>

İmatinib ve diğer TKİ direnci sonrası kullanılabilen avapritinibin, PDGFRA D842V mutasyonu bulunan ileri evre/metastatik GİST'lerde adjuvan tedavide imatinib yerine kullanılabilirliği bildirilmiştir. <sup>84</sup>

Yukarıda sayılan TKİ haricinde birinci basamakta dasatinib, crenolanib; ikinci basamakta, ponatinib, dovitinib; üçüncü basamakta sorafenib, pozapanib, olaratumab; dördüncü basamakta ise ripretinibin kullanılabilir. <sup>98</sup>

## **2.8. Çalışmada kullanılan belirteçler**

### **2.8.1. p53**

p53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yer alan (17p13), ilk olarak tespit edilen tümör supresör genidir. Gen 1979'da Lane ve ark. <sup>99</sup> ve Crawford ve ark. <sup>100</sup> tespit edilmiş ancak tümör supresör özelliği ancak 10 yıl sonra Baker ve ark. <sup>101</sup> tarafından ortaya konmuştur. p53 geninin kodladığı p53 proteini, hücre döngüsü ve apoptoz açısından çok önemlidir. Kolon, meme, akciğer, mesane, pankreas, mide, özofagus, beyin, serviks, karaciğer ve yumuşak doku tümörlerinde çeşitli p53 mutasyonları saptanmıştır. <sup>102</sup>

### **2.8.2. PHH3**

1997 yılında Hendzel ve ark. <sup>103</sup> tarafından mitotik kromozom kondansasyonuna yönelik “*phosphohistone H3*” (PHH3) antikor geliştirilmiştir. Bu antikor mitoz aşamasında olan hücrede, histon H3'ün fosforile formuna spesifik olarak geliştirilmiştir. Sınıflama ve prognozunda mitoz sayısının önemli olduğu menenjiom, meme tümörleri, melanositik lezyonlar, düz kas tümörleri ve pulmoner nöroendokrin tümörlerde PHH3 kullanılmıştır. <sup>104-108</sup>

### **2.8.3. PIN1**

“*Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Never in Mitosis-interacting 1*” (PIN1) enzimi, 19. kromozomun kısa kolunda (19p13) yer alan PIN1 geni tarafından kodlanmaktadır. 1996'da Lu ve ark. <sup>109</sup> tarafından PIN1'in ilk defa hücre döngüsünün ilerlemesinde, “*Never In Mitosis*” (NIMA) ile etkileşime girerek fonksiyon gösterdiği bildirilmiştir. PIN1 etkisini, hücre döngüsünde önemli rolü bulunan siklin bağımlı kinazlar üzerinden göstermektedir. PIN1 bu proteinlerin postfosforilatif modifikasyonu ve fonksiyonlarının düzenlemesini



sağlamaktadır.<sup>110</sup> PIN1'in hücre döngüsü üzerindeki etkilerinin ortaya konması sonrası, kanser gelişimi üzerinde etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Artmış PIN1 ekspresyonunun, sentrozom amplifikasyonu, kromozom instabilitesi ve onkogeneze yol açtığı gösterilmiştir.<sup>111</sup> Meme, beyin, serviks, kolon, karaciğer, prostat tümörlerinde ve melanomda artmış PIN1 ekspresyonu saptanmıştır.<sup>112-115</sup>

PIN1 hedefe yönelik tedaviler açısından oldukça umut verici bir proteindir. PIN1 inhibitörü olarak Juglone, PiB, pTide, Benzothiophene, Phenyl imidazoles, EGCG, Buparvaquone, ATRA, ATO potansiyel moleküller olarak görülmektedir.<sup>116-122</sup>

#### **2.8.4. ING4**

“*Inhibitor of growth*” (ING) protein ailesi, p53'ün transkripsiyonel aktivitesini düzenleyen, önemli bir tümör baskılayıcı protein ailesidir. Bu protein ailesinde ING1, ING2, ING3, ING4 ve ING5 proteinleri bulunmaktadır; hücre proliferasyonu, hücre yaşlanması, apoptoz, kontakt inhibisyon, DNA tamiri ve anjiyogenetik aktivitede etkilidirler.<sup>123-127</sup> Bu gen ailesinin ilk geni olan ING1 1996'da tanımlanmıştır.<sup>128</sup> ING4 ise 2003 yılında Shiseki ve ark.<sup>123</sup> tarafından tanımlanmıştır. 12. kromozomun kısa kolunda yer alan (12p13) ING4, normal hücrelerde de eksprese edilen nükleer bir proteindir. Gliomlarda, baş-boyun kaynaklı yassı epitel hücreli karsinomlarda, malign melanomlarda ve akciğer kanserlerinde ekspresyonun belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir.<sup>127,129-131</sup>

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Olguların seçimi ve verilerin toplanması**

Ocak 2006-Ocak 2020 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda GİST tanısı alan toplam 115 olgu, Anabilim Dalı Arşivi ve hastane otomasyon programında yer alan patoloji raporlarından tespit edildi. Bu olgulardan 11'inin materyaline lam ve blok arşivinde ulaşılamadı. 7 olgunun ise tümör çapı, nüks/metastaz durumu, ilaç kullanımı ve sağkalım durumu belirlenemediği için bu olgular çalışmaya dahil edilmedi. 97 hastaya ait yaş, cinsiyet, tedavi durumu, prognoz ile ilgili bilgiler hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait patoloji raporlarından tümör çapı, tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı, hücre tipi, nekroz ve kapsül bütünlüğü ile ilgili bilgiler alındı. Olgulara ait lamalar arşivden çıkarıldı ve sayılan parametreler Olympus BX51 mikroskop ile Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlarda tekrar gözden geçirildi.

Değerlendirilen klinikopatolojik parametreler; yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı, hücre tipi, nekroz, kapsül bütünlüğü, örnekleme veya rezeksiyon tipi, AFIP kriterlerine göre risk durumu, nüks veya metastaz, sağkalım, senkron veya metakron malignite varlığı, İHK'sal bulgular, TKİ kullanımı olarak belirlendi.

#### **3.2. Klinikopatolojik değişkenler**

Olgular; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, nüks veya metastaz durumu, TKİ kullanımı ve sağkalım açısından değerlendirildi.

Hastaların tanı anındaki yaşları belirlendi. Ayrıca dekadlara göre yaş dağılımı yapıldı.

Tümör lokalizasyonu; mide, ince bağırsak, duodenum, özofagus, apendiks, kolon, omentum ve karaciğer olarak sınıflandı.

Nüks olarak kabul edilen olgular; cerrahi olarak komplet veya inkomplet rezeksiyon yapılan olgularda, klinik veya radyolojik olarak tümör lokalizasyonu ve çevresinde tümör tespit edilen olgular olarak tanımlandı.

Metastaz; lenf nodu metastazı veya uzak organ metastazı bulunması olarak değerlendirildi.

TKİ kullanımı; GİST nedeniyle opere olan hastalarda adjuvan olarak veya opere olamayan hastalarda neo-adjuvan olarak ilk basamak tedavi olan imatinib kullanımı olarak belirlendi.

Sağkalım; hastaların tanı sonrası 4-159 aylık takipleri hastane otomasyon sistemi üzerinden değerlendirildi. Hayatta olan hastalar “sağ”, hayatını kaybeden hastalar “exitus” olarak ayrıldı (Tümör kaynaklı veya komorbid hastalığa bağlı ölümler birlikte değerlendirildi).

### 3.3. Olguların histopatolojik değerlendirilmesi

Çalışmada ele alınan parametreler; tümör çapı, mitoz sayısı, nekroz, hücre tipi, kapsül bütünlüğü ve AFIP risk skoru olarak belirlendi.

Tümör çapı;  $\leq 2$  cm,  $>2 \leq 5$  cm,  $>5 \leq 10$  cm ve  $>10$  cm şeklinde sınıflandı.

Mitoz sayısı;  $5 \text{ mm}^2$ ’lik alanda 400 büyütmede izlenen mitotik cisim sayısı olarak belirlendi (Oküler 10x/22, objektif 40x olup çap;  $22/40=0,55$  mm’dir. Alan ise  $\pi r^2$  ile hesaplanmakta olup  $3,14 \times 0,275^2=0,237$   $\text{mm}^2$ ’dir). Olympus BX51 mikroskopta 25 BBA’da sayım yapıldı. Önce mitoz açısından en yoğun alan tespit edilip, ardından ardışık alanlarda sayım gerçekleştirildi. Profaz evresinde bulunan tümör hücreleri sayıma dahil edilmedi.

Nekroz; koagülasyon nekrozu varlığı değerlendirildi.

Hücre tipi; Miettinen ve ark.<sup>4</sup> tarafından tanımlanan sklerozan iğsi hücreli, palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli, hipersellüler iğsi hücreli, sarkomatöz iğsi hücreli, sklerozan epiteloid, diskoheziv epiteloid, hipersellüler epiteloid ve sarkomatöz epiteloid hücre tipleri olarak belirlendi.

Kapsül bütünlüğü; tümör psödokapsülünün spontan rüptürü veya cerrahi sırasında tümör psödokapsül rüptürü olarak değerlendirildi.

AFIP risk skoru; Miettinen ve ark.<sup>4</sup> tarafından belirlenen kriterlere göre (tümör çapı, mitoz sayısı ve tümör lokalizasyonu) risk skorlaması yapıldı.

Hali hazırda yapılmış olan İHK’sal CD117, DOG-1, CD34, Desmin ve S100 belirteçleri tekrar değerlendirildi.

Hali hazırda yapılmış olan İHK’sal Ki-67 proliferasyon indeksi değerleri Liu ve ark.<sup>132</sup> tarafından belirlenen sınır değer olan  $\leq 6\%$  ve  $>6\%$ ’ya göre yeniden sınıflandırıldı.

### 3.4. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi

Tüm olgulardan, İHK'sal inceleme için birer adet, tümörü temsil edici parafin blok seçildi. %10'luk formaldehit ile tespit edilen dokulara ait seçilen bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler, bir lamda iki olgu içerecek şekilde, biyopsi numaraları belirtilerek, pozitif şarjlı lamlara alındı.

p53 [DO7 (fare, monoklonal), Cell Marque, 1:100 dilüsyon], PHH3 [Phosphohistone H3 (tavşan, poliklonal), Cell Marque, 1:100 dilüsyon], ING4 [Anti ING4 (tavşan, poliklonal), Atlas, 1:5000 dilüsyon], PIN1 [G-8 (fare, monoklonal), Santa Cruz, 1:200 dilüsyon] antikoları kullanılarak, otomatik İHK boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı boyama cihazında yapıldı. Pozitif kontrol olarak; p53 için kolon adenokarsinomu, PHH3 için tonsil dokusu, ING4 için pankreas dokusu ve PIN1 için serebellum dokusu kullanıldı. Uygulanan İHK boyama yönteminin basamakları aşağıda sıralanmaktadır:

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirildi.
3. Antijen gerikazanım yöntemi olarak, standart CC1 metodu kullanıldı.
4. Primer antikor inkübasyonu için; p53, PHH3, ING4 ve PIN1 cihazda 1 saat bekletildi.
5. Renk vererek, görüntülemeyi sağlamak için, "*Roche Ultraview Universal DAB Detection Kit*" kullanıldı.
6. Hematoksilen I (Ventana) ile zıt boyama tamamlandı.
7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp; sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutuldu.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatıldı.

### 3.5. İmmünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi

Tüm İHK'sal belirteçlerin değerlendirilmesi, Olympus BX51 mikroskopta, kesitteki dokunun tamamı incelenerek yapıldı.

p53 için tümör hücrelerinde orta ve kuvvetli nükleer boyanma pozitif kabul edildi, nükleer boyanma yüzdesi değerlendirildi. Tümör hücrelerinin toplam  $\geq 5\%$ 'inde orta ve kuvvetli nükleer boyanma görülmesi pozitif olarak kabul edildi.

PHH3 için 25 BBA'da (5mm<sup>2</sup>), tümör hücrelerinde nükleer boyanma ve mitotik cisim görülmesi pozitif olarak kabul edildi. Sayıma, boyanma görülen en yoğun alandan başlandı. Nükleer boyanması olup, profaz evresinde olan tümör hücreleri sayıma dahil edilmedi.

ING4 için nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma kaybı değerlendirildi. Nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma görülmemesi negatif olarak kabul edildi. Boyanma kaybının değerlendirilebilmesi için Nanding ve ark.'nın<sup>133</sup> kullanmış olduğu boyanma skoru kullanıldı. Boyanma skorunun hesaplanması boyanma şiddeti ve boyanma yüzdesinin çarpımı ile elde edildi.

Boyanma şiddeti 4 kategoride sınıflandı: 0 (boyanma yok), 1 (zayıf boyanma), 2 (orta şiddette boyanma), 3 (kuvvetli boyanma).

Boyanma yüzdesi ise 5 kategoriye ayrıldı: 0 (boyanma yok), 1 (tümör hücrelerinin <%10'unda boyanma), 2 (tümör hücrelerinin %10-50'sinde boyanma), 3 (tümör hücrelerinin %51-75'inde boyanma), 4 (tümör hücrelerinin >%75'inde boyanma).

Boyanma skoru 0 olanlar negatif, 1-4 arası olanlar fokal pozitif immünoaktivite (İR), 6-12 arasında olanlar ise pozitif İR olarak değerlendirildi. Ayrıca İR göstermeyen ve fokal pozitif İR (0-4) gösteren olgular ING4 ekspresyonu düşük, pozitif İR (6-12) gösteren olgular ise ING4 ekspresyonu yüksek olarak sınıflandı.

PIN1 için sitoplazmik ve nükleer boyanma değerlendirildi. Boyanma skorlaması için Sasaki ve ark.<sup>134</sup> tarafından ortaya konan sistem kullanıldı. Boyanma skoru, sitoplazmik boyanma şiddeti ve nükleer boyanma şiddetinin toplamı ile elde edildi.

Sitoplazmik boyanma şiddeti 4 kategoride ele alındı: 0 (boyanma yok), 1 (zayıf boyanma), 2 (orta şiddette boyanma), 3 (kuvvetli boyanma).

Nükleer boyanma şiddeti 5 kategoride ele alındı: 0 (boyanma yok), 1 (tümör hücrelerinin ≤%25'inde boyanma), 2 (tümör hücrelerinin %26-50'inde boyanma), 3 (tümör hücrelerinin %51-75'inde boyanma), 4 (tümör hücrelerinin >%75'inde boyanma).

Toplam skoru 0-3 olan olgular negatif, 4-7 olan olgular pozitif olarak sınıflandı.

### **3.6. Etik kurul onayı ve finansal destek**

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/06/2019 tarihli, 2019/194 proje numaralı ve KÜ GOKAEK 2019/10.31 nolu kararı ile yerel etik kurul onayı alındı.

Çalışılan ek İHK'sal incelemelere yapılan harcamalar için finansal kaynak olarak, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24/07/2019 tarihli ve 2019/093 proje numaralı "Lisansüstü Tez Projesi" kullanıldı.

### 3.7. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi.

Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız gruplar t testi, kategorik değişkenler için Yates ki-kare ve Monte Carlo ki-kare testi ile test edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Yaşam süresine etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla Kaplan-Meier yaşam analizi yapıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık için yeterli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların klinikopatolojik özellikleri

Ocak 2006-Ocak 2020 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda GİST tanısı alan 97 adet olgu çalışmaya dahil edildi.

#### 4.1.1. Cinsiyet

GİST tanılı 97 olgudan; 52'si erkek, 45'i kadındı.

#### 4.1.2. Yaş

En genç olgu 30, en yaşlı olgu 80 yaşındaydı. Yaş ortalaması  $59,12 \pm 10,04$  yıl olarak belirlendi. Kadın hastaların yaş ortalaması  $60,11 \pm 9,49$ , erkek hastaların yaş ortalaması  $58,27 \pm 10,51$ 'dir. 51-70 yaş arası olgu sayısı toplam 70 (%72,2)'tir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Olguların cinsiyetlerinin dekadlara göre dağılımı (p=0,97).

| Yaş aralıkları<br>(Yıl) | Cinsiyet         |                  | Toplam olgu (%) |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                         | Erkek (%)        | Kadın (%)        |                 |
| ≤30                     | 1 (100)          | 0 (0)            | 1 (1)           |
| 31-40                   | 2 (66,7)         | 1 (33,3)         | 3 (3,1)         |
| 41-50                   | 5 (45,5)         | 6 (54,5)         | 11 (11,3)       |
| 51-60                   | 19 (55,9)        | 15 (44,1)        | 34 (35,1)       |
| 61-70                   | 19 (52,8)        | 17 (47,2)        | 36 (37,1)       |
| 71-80                   | 6 (50)           | 6 (50)           | 12 (12,4)       |
| <b>Toplam olgu</b>      | <b>52 (53,6)</b> | <b>45 (46,4)</b> | <b>97 (100)</b> |

#### 4.1.3. Tümör yerleşimi:

Olguların 64'ü midede, 20'si ince bağırsakta (ileum ve jejunum), 4'ü duodenumda, 2'si rektumda, 2'si omentumda, 2'si özofagusta, 1'i peritonda, 1'i apendikte, 1'i karaciğerde izlendi. Bu olgulardan omentum, periton ve karaciğerde lokalize olan 4'ü (%4,1) EGİST olarak kabul edildi.

#### 4.1.4. Tümör çapı

En küçük tümör çapının 0,05 cm, en büyük tümör çapının 30 cm; ortalama tümör çapının  $8,11 \pm 6,83$  cm olduğu izlendi. Median tümör çapı 6 cm'ydi (3,5 cm-10 cm).

İnce bağırsak kaynaklı GİST'i bulunan 20 olgudan 17'sinde tümör çapı 5 cm'den büyük olarak izledi (Tablo 6).

Tümör çapının nüks/metastaz ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ( $p=0,001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 6.** Tümör çaplarına göre olguların yerleşim yerlerinin dağılımı.

| Tümör yerleşimi    | Tümör çapı      |                    |                     |              | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|--------------------|---------------------|--------------|-----------------|
|                    | $\leq 2$ cm (%) | $>2 \leq 5$ cm (%) | $>5 \leq 10$ cm (%) | $>10$ cm (%) |                 |
| Mide               | 9 (14,1)        | 22 (34,4)          | 21 (32,8)           | 12 (18,8)    | 64 (66)         |
| İnce bağırsak      | 2 (10)          | 1 (5)              | 10 (50)             | 7 (35)       | 20 (20,6)       |
| Duodenum           | 0 (0)           | 2 (50)             | 1 (25)              | 1 (25)       | 4 (4,1)         |
| Rektum             | 0 (0)           | 0 (0)              | 1 (50)              | 1 (50)       | 2 (2,1)         |
| Omentum            | 0 (0)           | 1 (50)             | 1 (50)              | 0 (0)        | 2 (2,1)         |
| Özofagus           | 0 (0)           | 1 (50)             | 1 (50)              | 0 (0)        | 2 (2,1)         |
| Periton            | 0 (0)           | 0 (0)              | 0 (0)               | 1 (100)      | 1 (1)           |
| Apendiks           | 1 (100)         | 0 (1)              | 0 (0)               | 0 (0)        | 1 (1)           |
| Karaciğer          | 0 (0)           | 0 (0)              | 0 (0)               | 1 (0)        | 1 (1)           |
| <b>Toplam olgu</b> | 12 (12,4)       | 27 (27,8)          | 35 (36,1)           | 23 (23,7)    | 97 (100)        |

**Tablo 7.** Tümör çapının nüks/metastaz ile ilişkisi ( $p=0,001$ ).

| Tümör çapı         | Nüks / metastaz |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                    | Var (%)         | Yok (%)   |                 |
| $\leq 2$ cm        | 0 (0)           | 12 (100)  | 12 (12,4)       |
| $>2 \leq 5$ cm     | 5 (18,5)        | 22 (81,5) | 27 (27,8)       |
| $>5 \leq 10$ cm    | 6 (17,1)        | 29 (82,9) | 35 (36,1)       |
| $>10$ cm           | 13 (56,5)       | 10 (43,5) | 23 (23,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 24 (24,7)       | 73 (75,3) | 97 (100)        |



**Tablo 8.** Tümör çapının sağkalım ile ilişkisi (p=0,053).

| Tümör çapı         | Sağkalım durumu |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                    | Exitus (%)      | Sağ (%)   |                 |
| ≤2 cm              | 0 (0)           | 12 (100)  | 12 (12,4)       |
| >2 ≤5 cm           | 5 (18,5)        | 22 (81,5) | 27 (27,8)       |
| >5 ≤10 cm          | 3 (8,6)         | 32 (91,4) | 35 (36,1)       |
| >10 cm             | 7 (30,4)        | 16 (69,6) | 23 (23,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 15 (15,5)       | 82 (84,5) | 97 (100)        |

**Tablo 9.** Tümör çapı ile mitoz sayısının ilişkisi (p=0,122).

| Tümör çapı         | Mitoz sayısı |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|--------------|-----------|-----------------|
|                    | ≤5 (%)       | >5 (%)    |                 |
| ≤2 cm              | 10 (83,3)    | 2 (16,7)  | 12 (12,4)       |
| >2 ≤5 cm           | 20 (74,1)    | 7 (25,9)  | 27 (27,8)       |
| >5 ≤10 cm          | 19 (54,3)    | 16 (45,7) | 35 (36,1)       |
| >10 cm             | 12 (52,2)    | 11 (47,8) | 23 (23,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 61 (62,9)    | 36 (47,1) | 97 (100)        |

#### 4.1.5. Mitoz sayısı

En düşük mitoz sayısı 0, en yüksek mitoz sayısı 55'tir. Median mitoz sayısı 3 (1-8) (Ortalama mitoz sayısı 6,66±9,33'tür) olarak bulundu. 61 olguda mitoz sayısı ≤5, 36 olguda mitoz sayısı >5 olarak izlendi.

Mitoz sayısının nüks/metastazla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,025**) (Tablo 10).

Tekrar yapılan sayımda en düşük mitoz sayısı 0, en yüksek mitoz sayısı 50' ydi. Median mitoz sayısı 3 (2-7) (Ortalama mitoz sayısı 5,67±7,29' dur) olarak bulundu.

Tekrar sayım sonucu 28 olgunun mitoz sayısında artış, 29 olgunun mitoz sayısında azalma, 40 olgunun mitoz sayısından ise değişim olmadığı görüldü. Mitoz sayısında artış olan olgulardan 6'sında, ilk sayımda mitoz sayısı ≤5 iken ikinci sayımda mitoz sayısının >5 olduğu; mitoz sayısında azalma olan 7 olguda ise mitoz sayısı >5 iken ikinci sayımda mitoz sayısının ≤5 olduğu gözlemlendi (İstatistiksel analizde ve tablolarda ilk mitoz sayısı esas alınmıştır).

**Tablo 10.** Mitoz sayısının nüks/metastaz ile ilişkisi (p=0,025).

| Mitoz sayısı       | Nüks / metastaz |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                    | Var (%)         | Yok (%)   |                 |
| ≤5                 | 10 (16,4)       | 51 (83,6) | 61 (62,9)       |
| >5                 | 14 (38,9)       | 22 (61,1) | 36 (37,1)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 24 (24,7)       | 73 (75,3) | 97 (100)        |

**Tablo 11.** Mitoz sayısının sağkalım ile ilişkisi (p=0,088).

| Mitoz sayısı       | Sağkalım durumu |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                    | Exitus          | Sağ       |                 |
| ≤5 (%)             | 6 (9,4)         | 55 (80,6) | 61 (62,9)       |
| >5 (%)             | 9 (25)          | 27 (75)   | 36 (37,1)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 15 (15,5)       | 82 (84,5) | 97 (100)        |

#### 4.1.6. AFIP risk skoru

90 hastanın AFIP risk skoru, Miettinen ve ark.<sup>4</sup> tarafından belirlenen kriterlere göre değerlendirildi. 3 olguya ait örneğin endoskopik biyopsi olması, 1 olguya ait örneğin kalın iğne biyopsisi olması, 1 olguya ait örneğin örneğinin EUS-İİAS olması ve 2 olguya ait rezeksiyon materyalinin neo-adjuvan TKİ tedavisi sonrası gönderilmesi nedeniyle, toplam 7 olguya AFIP risk skoru verilemedi.

AFIP skorlaması yapılan toplam 90 olgudan; 10 olgunun malignite riski “yok”, 15 olgunun “çok düşük”, 14 olgunun “düşük”, 17 olgunun “orta”, 34 olgunun ise “yüksek” olduğu tespit edildi.

Risk skoru yok, çok düşük ve düşük olan olgular “grup I”; orta ve yüksek olan olgular “grup II” olarak sınıflandırıldı.

Tekrar yapılan mitoz sayımı sonrası mitoz sayıları değişen olgulardan 7’sinin AFIP risk skorunda değişim meydana geldi. 6 olguda ise AFIP risk skorunda değişim görülmedi (Tablo 12).

AFIP risk skoru ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001) (Tablo 13).

**Tablo 12.** AFIP risk skorunda değişim bulunan olguların nüks/metastaz ve sağkalım durumlarının karşılaştırması.

| Olgu | İlk AFIP risk skoru | İkinci AFIP risk skoru | Nüks / metastaz | Sağkalım durumu |
|------|---------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| 1.   | Çok düşük           | Orta                   | Yok             | Sağ             |
| 2.   | Orta                | Yüksek                 | Yok             | Sağ             |
| 3.   | Orta                | Yüksek                 | Var             | Exitus          |
| 4.   | Yüksek              | Yok                    | Yok             | Sağ             |
| 5.   | Yüksek              | Orta                   | Yok             | Sağ             |
| 6.   | Yüksek              | Orta                   | Var             | Sağ             |
| 7.   | Yüksek              | Orta                   | Yok             | Exitus          |

**Tablo 13.** AFIP risk skoru ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi ( $p=0,001$ ).

| AFIP riski         | Ki-67 proliferasyon indeksi |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------------------|-----------|-----------------|
|                    | $\leq 6$ (%)                | $> 6$ (%) |                 |
| Yok                | 9 (90)                      | 1 (10)    | 10 (11,1)       |
| Çok düşük          | 10 (66,7)                   | 5 (33,3)  | 15 (16,7)       |
| Düşük              | 12 (85,7)                   | 2 (14,3)  | 14 (15,6)       |
| Orta               | 10 (58,8)                   | 7 (41,2)  | 17 (18,9)       |
| Yüksek             | 11 (32,4)                   | 23 (67,6) | 34 (37,8)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 52 (57,8)                   | 38 (42,2) | 90 (100)        |

#### 4.1.7. Tümörün hücre morfolojisi/tipi

Olguların toplam 72'si iğsi morfolojide olup, 25'i epiteloid morfolojidedir. Olgular alt tiplere ayrıldığında ise; 40'ı sklerozan iğsi hücreli, 4'ü palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli, 27'si hipersellüler iğsi hücreli, 1'i sarkomatöz iğsi hücreli, 5'i sklerozan epiteloid, 8'i diskoheziv epiteloid, 8'i hipersellüler epiteloid ve 4'ü sarkomatöz epiteloid morfolojide izlendi.

Hücre tipleri ile nüks/metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ) (Tablo 14).

Sklerozan iğsi hücreli, palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli, sklerozan epiteloid ve diskoheziv epiteloid hücreli tipler "sellülaritesi düşük" alt tipler; hipersellüler iğsi hücreli,

sarkomatöz iğsi hücreli, hipersellüler epiteloid ve sarkomatöz epiteloid alt tipler ise “sellülaritesi yüksek” alt tipler olarak sınıflandırıldı.

Sellülaritelerine göre tümör alt tipleri ayrıldığında, AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ( $p=0,001$ ) (Tablo 16) ve tümör çapı ( $p=0,001$ ) (Tablo 17) arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Tablo 14.** Mietinen tarafından tanımlanan hücre tipi/morfolojisi ile nüks/metastaz durumu ilişkisi ( $p=0,001$ ).

| Tümörün hücre tipi/morfolojisi      | Nüks / metastaz durumu |                  | Toplam olgu (%) |
|-------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------|
|                                     | Var (%)                | Yok (%)          |                 |
| Sklerozan iğsi hücreli              | 3 (7,5)                | 37 (92,5)        | 40 (41,2)       |
| Palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli | 1 (25)                 | 3 (75)           | 4 (4,1)         |
| Hipersellüler iğsi hücreli          | 12 (44,4)              | 15 (55,6)        | 27 (27,8)       |
| Sarkomatöz iğsi hücreli             | 1 (100)                | 0 (0)            | 1 (1)           |
| Sklerozan epiteloid                 | 1 (20)                 | 4 (80)           | 5 (5,2)         |
| Diskoheziv epiteloid                | 0 (0)                  | 8 (100)          | 8 (8,2)         |
| Hipersellüler epiteloid             | 5 (62,5)               | 3 (37,5)         | 8 (8,2)         |
| Sarkomatöz epiteloid                | 1 (25)                 | 3 (75)           | 4 (4,1)         |
| <b>Toplam olgu</b>                  | <b>24 (24,7)</b>       | <b>73 (75,3)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 15.** Miettinen tarafından tanımlanan hücre tipi/morfolojisi ile sağkalımın ilişkisi (p=0,066).

| Tümörün hücre tipi/morfolojisi      | Sağkalım durumu  |                  | Toplam olgu (%) |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                     | Exitus           | Sağ              |                 |
| Sklerozan iğsi hücreli              | 4 (10)           | 36 (90)          | 40 (41,2)       |
| Palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli | 1 (25)           | 3 (75)           | 4 (4,1)         |
| Hipersellüler iğsi hücreli          | 3 (11,1)         | 24 (88,9)        | 27 (27,8)       |
| Sarkomatöz iğsi hücreli             | 0 (0)            | 1 (100)          | 1 (1)           |
| Sklerozan epiteloid                 | 0 (0)            | 5 (100)          | 5 (5,2)         |
| Diskoheziv epiteloid                | 1 (12,5)         | 7 (87,5)         | 8 (8,2)         |
| Hipersellüler epiteloid             | 4 (50)           | 4 (50)           | 8 (8,2)         |
| Sarkomatöz epiteloid                | 2 (50)           | 2 (50)           | 4 (4,1)         |
| <b>Toplam olgu</b>                  | <b>24 (24,7)</b> | <b>73 (75,3)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 16.** Sellülaritelerine göre ayrılan tümör tiplerinin AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ile ilişkisi (p=0,001).

| AFIP risk skoru    | Sellülarite      |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Düşük (%)        | Yüksek (%)       |                 |
| <b>Grup I</b>      | 32 (82,1)        | 7 (17,9)         | 39 (43,3)       |
| <b>Grup II</b>     | 23 (45,1)        | 28 (54,9)        | 51 (56,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>55 (61,1)</b> | <b>35 (38,9)</b> | <b>90 (100)</b> |

**Tablo 17.** Sellülaritelerine göre ayrılan tümör tiplerinin tümör çapı ile ilişkisi (p=0,001).

| Tümör çapı         | Sellülarite      |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Düşük (%)        | Yüksek (%)       |                 |
| ≤5 cm              | 31 (79,5)        | 8 (20,5)         | 39 (40,2)       |
| >5 cm              | 26 (44,8)        | 32 (55,2)        | 58 (59,8)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>55 (61,1)</b> | <b>35 (38,9)</b> | <b>90 (100)</b> |

#### 4.1.8. Nekroz

13 olguda koagülasyon nekrozu izlenirken, 84 olguda nekroz görülmedi. Nekroz görülen olguların tamamının AFIP risk skorunun “orta” ve “yüksek” olduğu izlendi ve aradaki bu ilişki istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $p<0,001$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18.** AFIP risk skoruna göre nekroz varlığının dağılımı ( $p<0,001$ ).

| AFIP riski         | Nekroz           |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Var (%)          | Yok (%)          |                 |
| Yok                | 0 (0)            | 10 (100)         | 10 (11,1)       |
| Çok düşük          | 0 (0)            | 15 (100)         | 15 (16,7)       |
| Düşük              | 0 (0)            | 14 (100)         | 14 (16,9)       |
| Orta               | 8 (47,1)         | 9 (52,9)         | 17 (18,9)       |
| Yüksek             | 5 (14,7)         | 29 (85,3)        | 34 (36)         |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>13 (14,4)</b> | <b>77 (85,6)</b> | <b>90 (100)</b> |

**Tablo 19.** Nekroz durumunun nüks/metastaz ile ilişkisi ( $p=0,325$ ).

| Nekroz Durumu      | Nüks/metastaz    |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Var (%)          | Yok (%)          |                 |
| Var                | 5 (35,7)         | 9 (64,3)         | 14 (14,4)       |
| Yok                | 19 (22,9)        | 64 (77,1)        | 83 (85,6)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>24 (24,7)</b> | <b>73 (75,3)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 20.** Nekroz durumunun sağkalım ile ilişkisi ( $p=0,450$ ).

| Nekroz Durumu      | Sağkalım durumu  |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Exitus (%)       | Sağ (%)          |                 |
| Var                | 3 (21,4)         | 11 (78,6)        | 14 (14,4)       |
| Yok                | 12 (14,5)        | 71 (85,5)        | 83 (85,6)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>15 (15,5)</b> | <b>82 (84,5)</b> | <b>97 (100)</b> |

#### 4.1.9. Kapsül bütünlüğü

13 olguda tümör psödokapsül bütünlüğü bozulmuş olup, 74 olguda psödokapsül bütünlüğü korunmuş görünümdeydi.

10 olgunun örneği, endoskopik biyopsi veya kalın iğne biyopsi olduğu için tümör psödokapsül bütünlüğü hakkında yorum yapılamamıştır.

Kapsül bütünlüğü ile nüks/metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,043$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21.** Kapsül bütünlüğünün nüks/metastaz ile ilişkisi ( $p=0,043$ ).

| Kapsül bütünlüğü   | Nüks / metastaz |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                    | Var (%)         | Yok (%)   |                 |
| Bozulmuş           | 5 (38,5)        | 8 (61,5)  | 13 (14,9)       |
| Korunmuş           | 10 (13,5)       | 64 (86,5) | 74 (85,1)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 15 (17,2)       | 72 (82,8) | 87 (100)        |

**Tablo 22.** Kapsül bütünlüğünün sağkalım ile ilişkisi ( $p=0,432$ ).

| Kapsül bütünlüğü   | Sağkalım durumu |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                    | Exitus (%)      | Sağ (%)   |                 |
| Bozulmuş           | 3 (23,1)        | 10 (76,9) | 13 (14,9)       |
| Korunmuş           | 11 (14,9)       | 63 (85,2) | 74 (85,1)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 14 (16,1)       | 73 (83,9) | 87 (100)        |

#### 4.1.10. Nüks/metastaz

Toplam 24 olguda nüks veya metastaz izlendi. 15 olguda karaciğer metastazı (bu olguların 1'inde dalak, 1'inde kemik ve 1'inde lenf nodu metastazı da mevcuttu), 3 olguda lenf nodu metastazı, 1 olguda batın içi implant ve 5 olguda operasyon alanında nüks izlendi.

13 olguda, tanı anında metastaz tespit edildi. Bu olgular haricindeki diğer olgularda median nüks/metastaz süresi 19 aydı (10-66) (Tanı sonrası ortalama nüks/metastaz süresi  $31,36\pm 26,37$  aydı). Tanı anı ile nüks/metastaz tespiti arasında geçen en uzun süre 72 aydı.

AFIP risk skoru ile nüks/metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,004$ ) (Tablo 23).

AFIP risk skoru grup I’de olan olgular ile grup II’de olan olgular arasında, nüks/metastaz açısından ilişki istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0,001$ ) (Tablo 24).

**Tablo 23.** AFIP risk skoru ile nüks/metastaz varlığının dağılımı ( $p=0,004$ ).

| AFIP risk skoru    | Nüks / metastaz |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                    | Var (%)         | Yok (%)   |                 |
| Yok                | 0 (0)           | 10 (100)  | 10 (11,1)       |
| Çok düşük          | 0 (0)           | 15 (100)  | 15 (16,7)       |
| Düşük              | 1 (7,1)         | 13 (92,9) | 14 (16,9)       |
| Orta               | 5 (29,4)        | 12 (70,6) | 17 (18,9)       |
| Yüksek             | 13 (38,2)       | 21 (61,8) | 34 (36)         |
| <b>Toplam olgu</b> | 19 (21,1)       | 71 (78,9) | 90 (100)        |

**Tablo 24.** AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ile nüks/metastaz varlığının dağılımı ( $p<0,001$ ).

| AFIP risk skoru    | Nüks/metastaz |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|---------------|-----------|-----------------|
|                    | Var (%)       | Yok (%)   |                 |
| Grup I             | 1 (2,6)       | 38 (97,4) | 39 (43,3)       |
| Grup II            | 18 (35,3)     | 33 (64,7) | 51 (56,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 19 (21,1)     | 71 (88,9) | 90 (100)        |

#### 4.1.11. Örnekleme veya rezeksiyon tipi

İnoperabl olarak kabul edilen toplam 11 olgudan, 5’inde olguda kalın iğne biyopsisi, 4’ünde olguda endoskopik biyopsi, 1’inde olguda EUS-İİAS, 1’inde olguda ise insizyonel biyopsi ile örnekleme yapıldığı belirlendi.

4 hastada total gastrektomi, 1 apendektomi, 3 olguda endoskopik rezeksiyon uygulanmıştı. Diğer olgularda ise organ koruyucu rezeksiyon (Midede wedge rezeksiyon, bağırsakta segmenter rezeksiyon) yapılmıştı.



#### 4.1.12. TKİ kullanımı

Olguların 43'ünde (%44) cerrahi sonrası imatinib kullanımı öyküsü bulunmaktaydı. Ayrıca 2 (%2) olguda neo-adjuvan imatinib kullanımı mevcuttu. İmatinib direnci nedeniyle 7 olguda sunitinibe geçiş yapılmıştı. Hastaların 52'sinde ise TKİ kullanım öyküsü yoktu.

#### 4.1.13. Sağkalım

Hastaların takip süresi 4-159 ay olup, ortalama takip süresi 47,6±41,06 aydı. Hastalardan 15'i takip sürecinde hayatını kaybetmişti. Hayatını kaybeden hastaların, tanı almaları ile hayatlarını kaybetmeleri arasındaki ortalama süre 22,46 ±17,61 aydı.

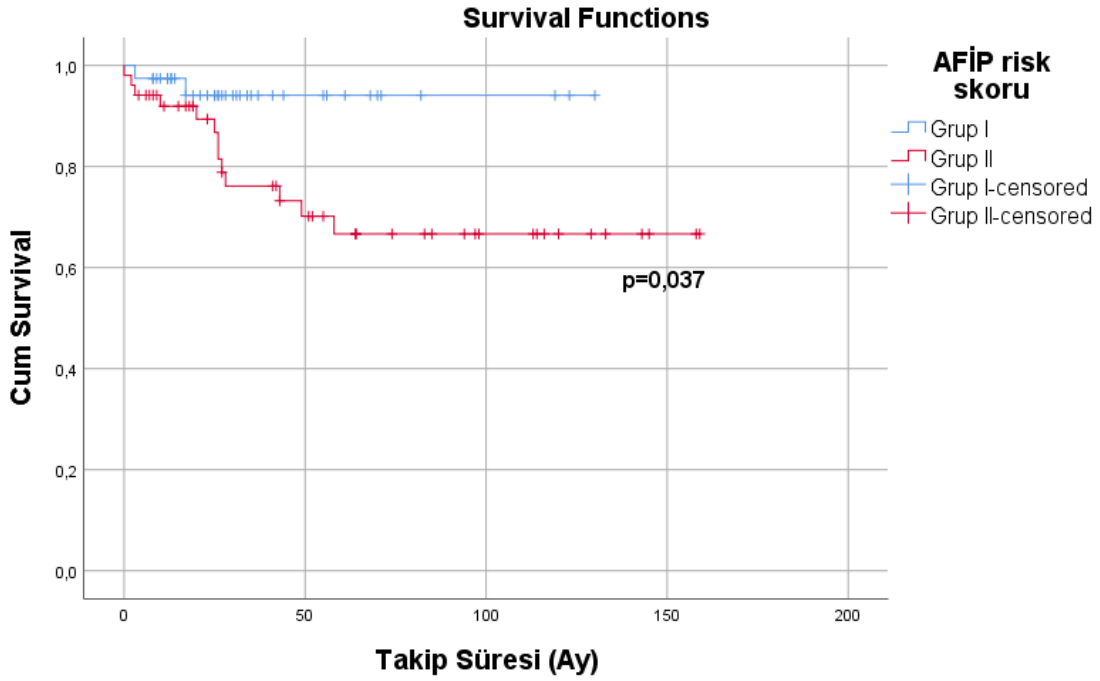
AFIP risk skoru grup I'de olan olgular ile grup II'de olan olgular arasındaki sağkalım açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,022**) (Tablo 26). Bu ilişki sağkalım grafiğinde de anlamlı olarak izlendi (Mantel-Cox, **p=0,037**) (Resim 2).

**Tablo 25.** AFIP risk skoru ile sağkalımın değerlendirilmesi (p=0,089).

| AFIP risk skoru    | Sağkalım durumu  |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Exitus (%)       | Sağ (%)          |                 |
| Yok                | 0 (0)            | 10 (100)         | 10 (11,1)       |
| Çok düşük          | 2 (13,3)         | 13 (86,7)        | 15 (16,7)       |
| Düşük              | 0 (0)            | 14 (100)         | 14 (16,9)       |
| Orta               | 5 (29,4)         | 12 (70,6)        | 17 (18,9)       |
| Yüksek             | 8 (23,5)         | 26 (76,5)        | 34 (36)         |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>15 (16,7)</b> | <b>75 (83,3)</b> | <b>90 (100)</b> |

**Tablo 26.** AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ile sağkalımın değerlendirilmesi (**p=0,022**).

| AFIP risk skoru    | Sağkalım durumu  |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Exitus (%)       | Sağ (%)          |                 |
| Grup I             | 2 (5,1)          | 37 (94,9)        | 39 (43,3)       |
| Grup II            | 13 (25,5)        | 38 (74,5)        | 51 (56,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>15 (16,7)</b> | <b>75 (83,3)</b> | <b>90 (100)</b> |



**Resim 4.** AFİP risk skoru gruplarına göre sağkalım grafiği.

#### 4.1.14. Senkron veya metakron malignite varlığı

GİST tanısına ek olarak senkron veya metakron olarak, 3 olguda midede adenokarsinom, 2 olguda meme karsinomu, 2 olguda kolon adenokarsinomu, 1 olguda bacakta pleomorfik sarkom, 1 olguda apendikte primeri bilinmeyen karsinom ve 1 olguda ise lenf nodunda diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı izlendi.

Senkron veya metakron tümörler bulunduğu sistemlere göre ayrıldığında; 6'sı GİS'te, 2'si memede, 1'i yumuşak dokuda ve 1'i lenf nodunda izlendi.

#### 4.1.15. Çok odaklı tümör varlığı

1 olguda apendiks kaynaklı çok odaklı tümör izlendi. Diğer tüm olgular tek odaklıydı.

## 4.2. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonuçları

### 4.2.1. Çalışma öncesi, halihazırda yapılmış olan İHK'sal testlerin değerlendirme sonuçları

CD117 İHK belirteci ile; 7 olguda fokal immünoreaktivite (İR), 87 olguda pozitif İR izlendi; 3 olguda ise İR görülmedi.

İR izlenmeyen ve fokal İR izlenen olguların tamamı mide yerleşimli olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27.** CD117 İR'si ile tümör yerleşimi ilişkisi ( $p=0,014$ ).

| Tümör yerleşimi    | CD117                     |             | Toplam olgu (%) |
|--------------------|---------------------------|-------------|-----------------|
|                    | Negatif+Fokal pozitif (%) | Pozitif (%) |                 |
| Mide               | 10 (15,6)                 | 54 (84,4)   | 64 (66)         |
| Diğer              | 0 (0)                     | 33 (100)    | 33 (34)         |
| <b>Toplam olgu</b> | 10 (10,3)                 | 87 (89,7)   | 97 (100)        |

DOG-1 İHK belirteci ile; 9 olguda fokal pozitif İR, 84 olguda pozitif İR görüldü; 4 olguda ise İR izlenmedi.

**Tablo 28.** CD117 ve DOG-1 İR sonuçları.

| CD117              | DOG-1       |                   |             | Toplam olgu (%) |
|--------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
|                    | Negatif (%) | Fokal pozitif (%) | Pozitif (%) |                 |
| Negatif            | 0 (0)       | 0 (0)             | 3 (100)     | 3 (3,1)         |
| Fokal pozitif      | 1 (14,3)    | 2 (28,6)          | 4 (57,1)    | 7 (7,1)         |
| Pozitif            | 3 (3,4)     | 7 (8)             | 77 (88,5)   | 87 (89,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 4 (4,1)     | 9 (9,3)           | 84 (86,6)   | 97 (100)        |

CD34 ile İHK belirteci ile; 5 olguda fokal pozitif İR, 69 olguda pozitif İR izlendi; 15 olguda ise İR görülmedi. Olgulardan 8'inin CD34 İHK boyası yoktu.

CD34 İR'si ile tümör yerleşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0,001$ ) (Tablo 29).

**Tablo 29.** Tümör yerleşimi ile CD34 İR ilişkisi ( $p<0,001$ ).

| Tümör yerleşimi        | CD34                      |             | Toplam olgu (%) |
|------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|
|                        | Negatif+Fokal pozitif (%) | Pozitif (%) |                 |
| Mide                   | 4 (6,9)                   | 54 (93,1)   | 58 (65,2)       |
| İnce bağırsak+duodenum | 15 (65,2)                 | 8 (34,8)    | 23 (25,8)       |
| Diğer                  | 1 (12,5)                  | 7 (87,5)    | 8 (9)           |
| <b>Toplam olgu</b>     | 20 (22,5)                 | 70 (77,5)   | 89 (100)        |

Desmin ile İHK belirteci ile; 88 olguda İR görülmedi; 4 olguda fokal pozitif İR, 1 olguda pozitif İR görüldü. Olgulardan 4'ünün Desmin İHK boyası yoktu.

S100 ile İHK belirteci ile; 81 olguda İR görülmedi; 10 olguda fokal pozitif İR, 2 olguda pozitif İR mevcuttu. Olgulardan 4'ünün S100 İHK boyası yoktu.

Ki-67 İHK belirteci ile; median Ki-67 proliferasyon indeksi değeri %5'ti (%2-%10). En düşük Ki-67 proliferasyon indeksi değeri %1, en yüksek %45'ti.

Ki-67 proliferasyon indeksi ile nüks/metastaz ( $p<0,001$ ) (Tablo 30), AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ( $p<0,001$ ) (Tablo 32) ve mitoz sayısı ( $p<0,001$ ) (Tablo 33) arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı.

Ki-67 proliferasyon indeksi ile sağkalım ( $p=0,023$ ) (Tablo 31) ve tümör çapı ( $p=0,004$ ) (Tablo 34) arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ki-67 proliferasyon indeksinin etkisi sağkalım grafiğinde de istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,01$ ) (Resim 3).

**Tablo 30.** Ki-67 proliferasyon indeksi ile nüks / metastaz ilişkisi ( $p<0,001$ ).

| Ki-67 proliferasyon indeksi (%) | Nüks / metastaz  |                  | Toplam olgu (%) |
|---------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                 | Yok (%)          | Var (%)          |                 |
| ≤6                              | 50 (90,9)        | 5 (9,1)          | 55 (56,7)       |
| >6                              | 23 (54,8)        | 19 (45,2)        | 42 (43,3)       |
| <b>Toplam olgu</b>              | <b>73 (75,3)</b> | <b>24 (24,7)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 31.** Ki-67 proliferasyon indeksi ile sağkalım ilişkisi ( $p=0,023$ ).

| Ki-67 proliferasyon indeksi (%) | Sağkalım durumu  |                  | Toplam olgu (%) |
|---------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                 | Sağ (%)          | Exitus (%)       |                 |
| ≤6                              | 51 (92,7)        | 4 (7,3)          | 55 (56,7)       |
| >6                              | 31 (73,8)        | 11 (26,2)        | 42 (43,3)       |
| <b>Toplam olgu</b>              | <b>82 (84,5)</b> | <b>15 (15,5)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 32.** Ki-67 proliferasyon indeksi ile AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ilişkisi ( $p<0,001$ ).

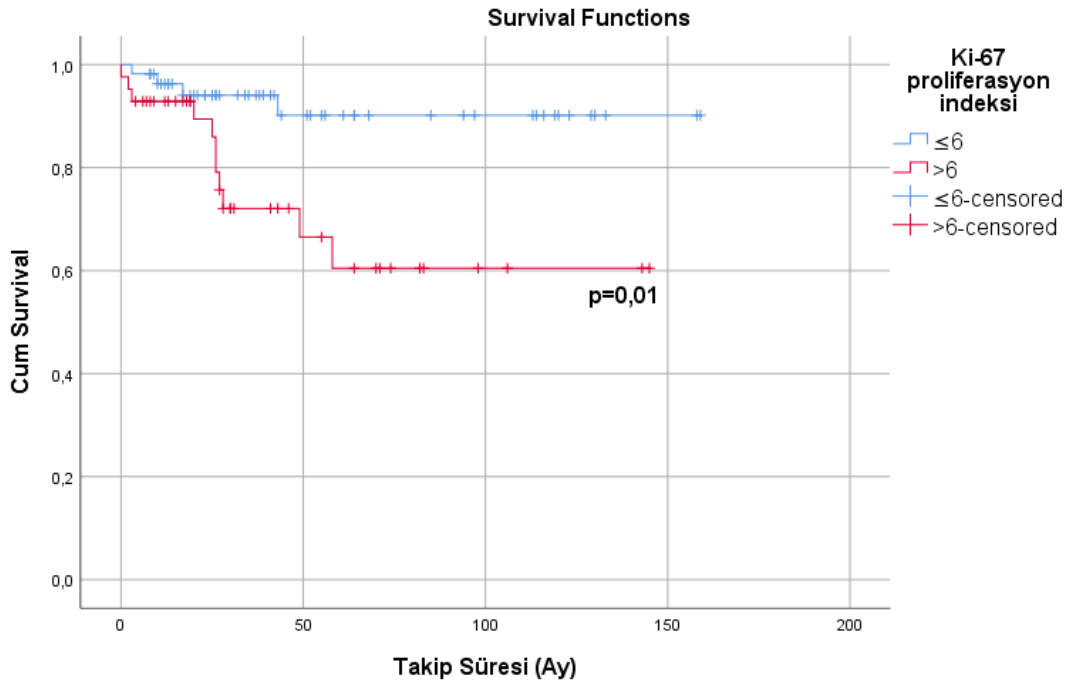
| Ki-67 proliferasyon indeksi (%) | AFIP risk skoru |             | Toplam olgu (%) |
|---------------------------------|-----------------|-------------|-----------------|
|                                 | Grup I (%)      | Grup II (%) |                 |
| $\leq 6$                        | 31 (59,6)       | 21 (40,4)   | 52 (57,8)       |
| $>6$                            | 8 (21,1)        | 30 (78,9)   | 38 (42,2)       |
| <b>Toplam olgu</b>              | 39 (43,3)       | 51 (56,7)   | 90 (100)        |

**Tablo 33.** Ki-67 proliferasyon indeksi ile mitoz sayısının değerlendirilmesi ( $p<0,001$ ).

| Ki-67 proliferasyon indeksi (%) | Mitoz sayısı |           | Toplam olgu (%) |
|---------------------------------|--------------|-----------|-----------------|
|                                 | $\leq 5$ (%) | $>5$ (%)  |                 |
| $\leq 6$                        | 45 (81,8)    | 10 (18,2) | 55 (56,7)       |
| $>6$                            | 16 (38,1)    | 26 (61,9) | 42 (43,3)       |
| <b>Toplam olgu</b>              | 61 (62,9)    | 36 (37,1) | 97 (100)        |

**Tablo 34.** Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümör çapının değerlendirilmesi ( $p=0,004$ ).

| Tümör çapı         | Ki-67 proliferasyon indeksi (%) |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|---------------------------------|-----------|-----------------|
|                    | $\leq 6$ (%)                    | $>6$ (%)  |                 |
| $\leq 2$ cm        | 10 (83,3)                       | 2 (16,7)  | 12 (12,4)       |
| $>2 \leq 5$ cm     | 17 (63)                         | 10 (37)   | 27 (27,8)       |
| $>5 \leq 10$ cm    | 22 (62,9)                       | 13 (36,9) | 35 (36,1)       |
| $>10$ cm           | 6 (26,1)                        | 17 (73,9) | 23 (23,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 55 (56,7)                       | 42 (43,3) | 97 (100)        |



**Resim 5.** Ki-67 proliferasyon indeksi değerlerine göre sağkalım grafiği.

#### 4.2.2. Çalışmada kullanılan İHK'sal belirteçlerin değerlendirme sonuçları

##### 4.2.2.1. p53

p53 İHK belirteci ile boyanma yüzdesi  $<5$  olan olgu sayısı 43,  $\geq 5$  olan olgu sayısı 54'tü. Median boyanma yüzdesi 2'dir (1-3).

p53 boyanma yüzdesi ile mitoz sayısı ( $p=0,021$ ) (Tablo 37) ve Ki-67 proliferasyon indeksi ( $p=0,035$ ) (Tablo 38) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

p53 boyanma düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişki ki-kare testinde anlamlı düzeye ulaşmasa da ( $p=0,075$ ) (Tablo 36), sağkalım grafiğinde ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Mantel-Cox,  $p=0,018$ ) (Resim 4).

**Tablo 35.** p53 boyanma yüzdesi ile nüks/metastaz ilişkisi ( $p=0,589$ )

| Nüks/metastaz      | p53 boyanma yüzdesi |              | Toplam olgu (%) |
|--------------------|---------------------|--------------|-----------------|
|                    | $<5$ (%)            | $\geq 5$ (%) |                 |
| <b>Yok</b>         | 34 (46,6)           | 39 (53,4)    | 73 (75,3)       |
| <b>Var</b>         | 9 (37,5)            | 15 (62,5)    | 24 (24,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 43 (44,3)           | 54 (55,7)    | 97 (100)        |

**Tablo 36.** p53 boyanma yüzdesi ile sağkalım ilişkisi (p=0,075).

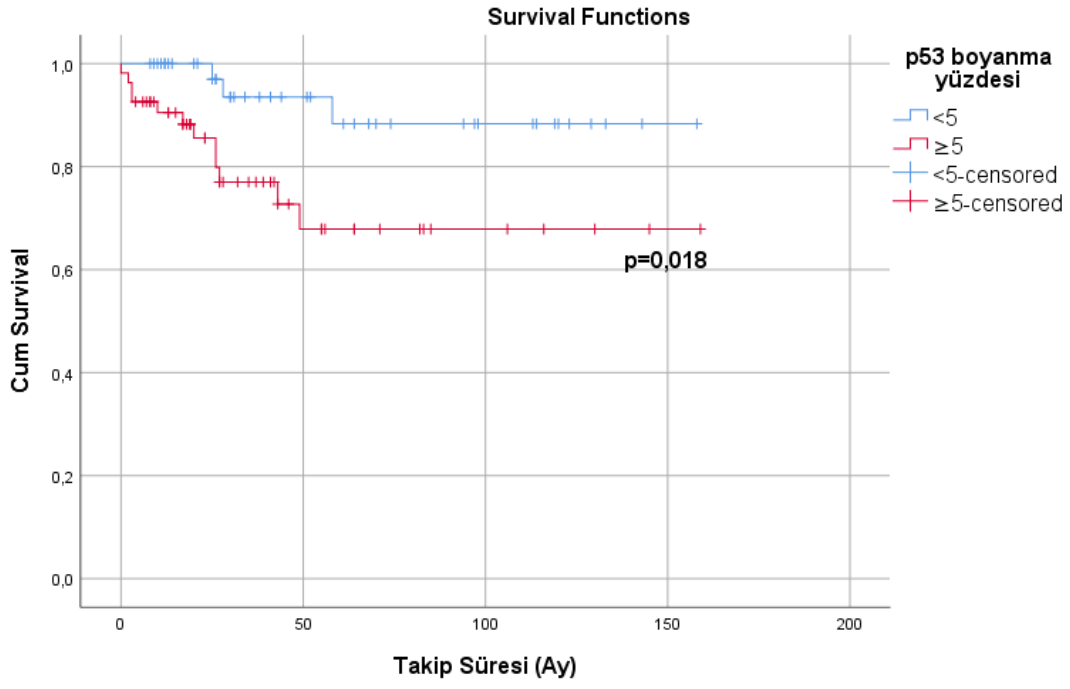
| Sağkalım durumu    | p53 boyanma yüzdesi |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|---------------------|-----------|-----------------|
|                    | <5 (%)              | ≥5 (%)    |                 |
| Sağ                | 40 (48,8)           | 42 (51,2) | 82 (84,5)       |
| Exitus             | 3 (20)              | 12 (80)   | 15 (15,5)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 43 (44,3)           | 54 (55,7) | 97 (100)        |

**Tablo 37.** p53 boyanma yüzdesi ile mitoz sayısı ilişkisi (p=0,021).

| Mitoz sayısı       | p53 boyanma yüzdesi |           | Toplam olgu (%) |
|--------------------|---------------------|-----------|-----------------|
|                    | <5 (%)              | ≥5 (%)    |                 |
| ≤5                 | 33 (54,1)           | 28 (45,9) | 61 (62,9)       |
| >5                 | 10 (27,8)           | 26 (72,2) | 36 (37,1)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 43 (44,3)           | 54 (55,7) | 97 (100)        |

**Tablo 38.** p53 boyanma yüzdesi ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi (p=0,035).

| Ki-67 proliferasyon indeksi (%) | p53 boyanma yüzdesi |           | Toplam olgu (%) |
|---------------------------------|---------------------|-----------|-----------------|
|                                 | <5 (%)              | ≥5 (%)    |                 |
| ≤6                              | 30 (54,5)           | 25 (45,5) | 55 (56,7)       |
| >6                              | 13 (31)             | 29 (69)   | 42 (43,3)       |
| <b>Toplam olgu</b>              | 43 (44,3)           | 54 (55,7) | 97 (100)        |



**Resim 6.** p53 boyanma yüzdesine göre sağkalım grafiği.



#### 4.2.2.2. PHH3

PHH3 İHK belirteci ile median boyanma sayısı 3'tür (1-7). Boyanma sayısı  $\leq 5$  olgu sayısı 57,  $>5$  olgu sayısı 40'tır.

PHH3 ile nüks/metastaz ( $p<0,001$ ) (Tablo 39), mitoz sayısı ( $p<0,001$ ) (Tablo 43), Ki-67 proliferasyon indeksi ( $p<0,001$ ) (Tablo 44) ve sellülaritelerine göre ayrılan tümör alt tipleri ( $p<0,001$ ) arasındaki ilişki, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı.

PHH3 ile sağkalım ( $p=0,014$ ) (Tablo 40), AFIP risk skoru ( $p=0,003$ ) (Tablo 41) ve p53 boyanma yüzdesi ( $p=0,01$ ) (Tablo 42) arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıydı.

İlk mitoz sayısı, ikinci mitoz sayısı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve PHH3 arasındaki ilişkilerin, korelasyon analizinde ileri düzeyde anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 46).

**Tablo 39.** PHH3 ile nüks/metastaz ilişkisi ( $p<0,001$ ).

| Nüks / metastaz    | PHH3             |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | $\leq 5$ (%)     | $>5$ (%)         |                 |
| Yok                | 52 (71,2)        | 21 (28,8)        | 73 (75,3)       |
| Var                | 5 (20,8)         | 19 (79,2)        | 24 (24,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>57 (58,8)</b> | <b>40 (41,2)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 40.** PHH3 ile sağkalım ilişkisi ( $p=0,014$ ).

| Sağkalım durumu    | PHH3             |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | $\leq 5$ (%)     | $>5$ (%)         |                 |
| Sağ                | 53 (64,6)        | 29 (35,4)        | 82 (84,5)       |
| Exitus             | 4 (26,7)         | 11 (73,3)        | 15 (15,5)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>57 (58,8)</b> | <b>40 (41,2)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 41.** PHH3 ile AFIP risk skoru ilişkisi ( $p=0,003$ ).

| AFIP risk skoru    | PHH3             |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | $\leq 5$ (%)     | $> 5$ (%)        |                 |
| Yok                | 8 (80)           | 2 (20)           | 10 (11,1)       |
| Çok düşük          | 11 (73,3)        | 4 (26,7)         | 15 (16,7)       |
| Düşük              | 13 (92,9)        | 1 (7,1)          | 14 (16,9)       |
| Orta               | 9 (52,9)         | 8 (47,1)         | 17 (18,9)       |
| Yüksek             | 13 (38,2)        | 21 (61,8)        | 34 (36)         |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>57 (58,8)</b> | <b>40 (41,2)</b> | <b>90 (100)</b> |

**Tablo 42.** PHH3 ile p53 boyanma yüzdesi ilişkisi ( $p=0,01$ ).

| p53 boyanma yüzdesi | PHH3             |                  | Toplam olgu (%) |
|---------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                     | $\leq 5$ (%)     | $> 5$ (%)        |                 |
| $< 5$               | 32 (56,1)        | 11 (27,5)        | 43 (44,3)       |
| $\geq 5$            | 25 (43,9)        | 29 (72,5)        | 54 (55,7)       |
| <b>Toplam olgu</b>  | <b>57 (58,8)</b> | <b>40 (41,2)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 43.** PHH3 ile mitoz sayısı ile ilişkisi ( $p<0,001$ ).

| Mitoz sayısı       | PHH3             |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | $\leq 5$ (%)     | $> 5$ (%)        |                 |
| $\leq 5$           | 47 (77)          | 14 (23)          | 61 (62,9)       |
| $> 5$              | 10 (27,8)        | 26 (72,2)        | 36 (37,1)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>57 (58,8)</b> | <b>40 (41,2)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 44.** PHH3 ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi ( $p<0,001$ ).

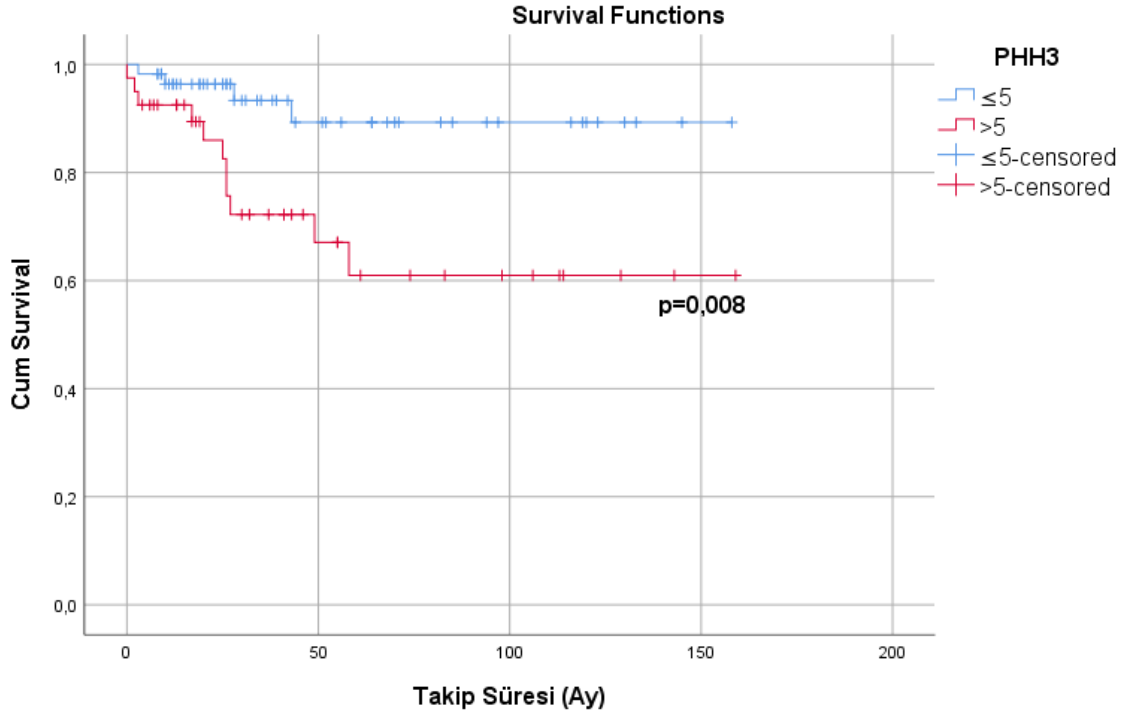
| Ki-67 proliferasyon indeksi (%) | PHH3             |                  | Toplam olgu (%) |
|---------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                 | $\leq 5$ (%)     | $> 5$ (%)        |                 |
| $\leq 6$                        | 44 (80)          | 11 (20)          | 55 (56,7)       |
| $> 6$                           | 13 (31)          | 29 (69)          | 42 (43,3)       |
| <b>Toplam olgu</b>              | <b>57 (58,8)</b> | <b>40 (41,2)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 45.** PHH3 ile sellülarite ilişkisi ( $p<0,001$ ).

| Sellülarite       | PHH3         |           | Toplam olgu (%) |
|-------------------|--------------|-----------|-----------------|
|                   | $\leq 5$ (%) | $>5$ (%)  |                 |
| Düşük alt tipler  | 44 (77,2)    | 13 (22,8) | 57 (58,8)       |
| Yüksek alt tipler | 13 (32,5)    | 27 (67,5) | 40 (41,2)       |
| Toplam olgu       | 57 (58,8)    | 40 (41,2) | 97 (100)        |

**Tablo 46.** İlk mitoz sayısı, ikinci mitoz sayısı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve PHH3 arasındaki korelasyon.

| Karşılaştırılan parametreler                      | İlişki katsayısı | p değeri |
|---------------------------------------------------|------------------|----------|
| İlk mitoz sayısı / İkinci mitoz sayısı            | 0,820            | $<0,001$ |
| İlk mitoz sayısı / Ki-67 proliferasyon indeksi    | 0,453            | $<0,001$ |
| İlk mitoz sayısı / PHH3                           | 0,515            | $<0,001$ |
| İkinci mitoz sayısı / Ki-67 proliferasyon indeksi | 0,503            | $<0,001$ |
| İkinci mitoz sayısı / PHH3                        | 0,670            | $<0,001$ |
| Ki-67 proliferasyon indeksi / PHH3                | 0,596            | $<0,001$ |



**Resim 7.** PHH3'e göre sağkalım grafiği.

#### 4.2.2.3. ING4

ING4 İHK belirteci ile olguların 20'sinde pozitif İR, 57'sinde fokal İR izlenirken, 20'sinde ise İR görülmedi. Olguların 20'sinde yüksek ekspresyon, 77'sinde ise düşük ekspresyon izlendi. Median ING4 boyanma skoru 2'dir (1-4).

ING ekspresyonu ile sağkalım ( $p=0,004$ ) (Tablo 48), AFIP risk skoru ( $p=0,018$ ) (Tablo 49), mitoz sayısı ( $p=0,008$ ) (Tablo 50), Ki-67 proliferasyon indeksi ( $p=0,009$ ) (Tablo 51), PHH-3 ( $p=0,016$ ) (Tablo 52) ve tümör çapı ( $p=0,034$ ) (Tablo 53) ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Sağkalım grafiğinde ING4 ekspresyonu negatif olan olgular ile fokal İR izlenen olgular arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,014$ ) (Resim 6).

**Tablo 47.** ING4 ekspresyon düzeyi ile nüks/metastaz ilişkisi ( $p=0,158$ ).

| Nüks / metastaz    | ING4 ekspresyonu |                   |             | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------|-----------------|
|                    | Negatif (%)      | Fokal pozitif (%) | Pozitif (%) |                 |
| Yok                | 12 (16,4)        | 44 (60,3)         | 17 (23,3)   | 73 (75,3)       |
| Var                | 8 (33,3)         | 13 (54,2)         | 3 (12,5)    | 24 (24,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 20 (20,6)        | 57 (58,8)         | 20 (20,6)   | 97 (100)        |

**Tablo 48.** ING4 ekspresyon düzeyi ile sağkalım ilişkisi ( $p=0,004$ ).

| Sağkalım durumu    | ING4 ekspresyonu |                   |             | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------|-----------------|
|                    | Negatif (%)      | Fokal pozitif (%) | Pozitif (%) |                 |
| Sağ                | 12 (14,6)        | 51 (48,2)         | 19 (23,2)   | 82 (84,5)       |
| Exitus             | 8 (53,3)         | 6 (40)            | 1 (6,7)     | 15 (15,5)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 20 (20,6)        | 57 (58,8)         | 20 (20,6)   | 97 (100)        |

**Tablo 49.** ING4 ekspresyon düzeyi ile AFIP risk skoru ilişkisi ( $p=0,018$ ).

| AFIP risk skoru    | ING4 ekspresyonu |                   |             | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------|-----------------|
|                    | Negatif (%)      | Fokal pozitif (%) | Pozitif (%) |                 |
| Yok                | 0 (0)            | 5 (50)            | 5 (50)      | 10 (11,1)       |
| Çok düşük          | 0 (0)            | 13 (86,7)         | 2 (13,3)    | 15 (16,7)       |
| Düşük              | 3 (21,4)         | 7 (50)            | 4 (28,6)    | 14 (16,9)       |
| Orta               | 5 (29,4)         | 8 (47,1)          | 4 (23,5)    | 17 (18,9)       |
| Yüksek             | 11 (32,4)        | 20 (58,8)         | 3 (8,8)     | 34 (36)         |
| <b>Toplam olgu</b> | 19 (21,1)        | 53 (58,9)         | 18 (20)     | 90 (100)        |

**Tablo 50.** ING4 ekspresyon düzeyi ile mitoz sayısı ilişkisi ( $p=0,008$ ).

| Mitoz sayısı       | ING4 ekspresyonu |                   |             | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------|-----------------|
|                    | Negatif (%)      | Fokal pozitif (%) | Pozitif (%) |                 |
| $\leq 5$           | 7 (11,5)         | 38 (62,3)         | 16 (26,2)   | 61 (62,9)       |
| $> 5$              | 13 (36,1)        | 19 (52,8)         | 4 (11,1)    | 36 (37,1)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 20 (20,6)        | 57 (58,8)         | 20 (20,6)   | 97 (100)        |

**Tablo 51.** ING4 ekspresyon düzeyi ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisi ( $p=0,009$ ).

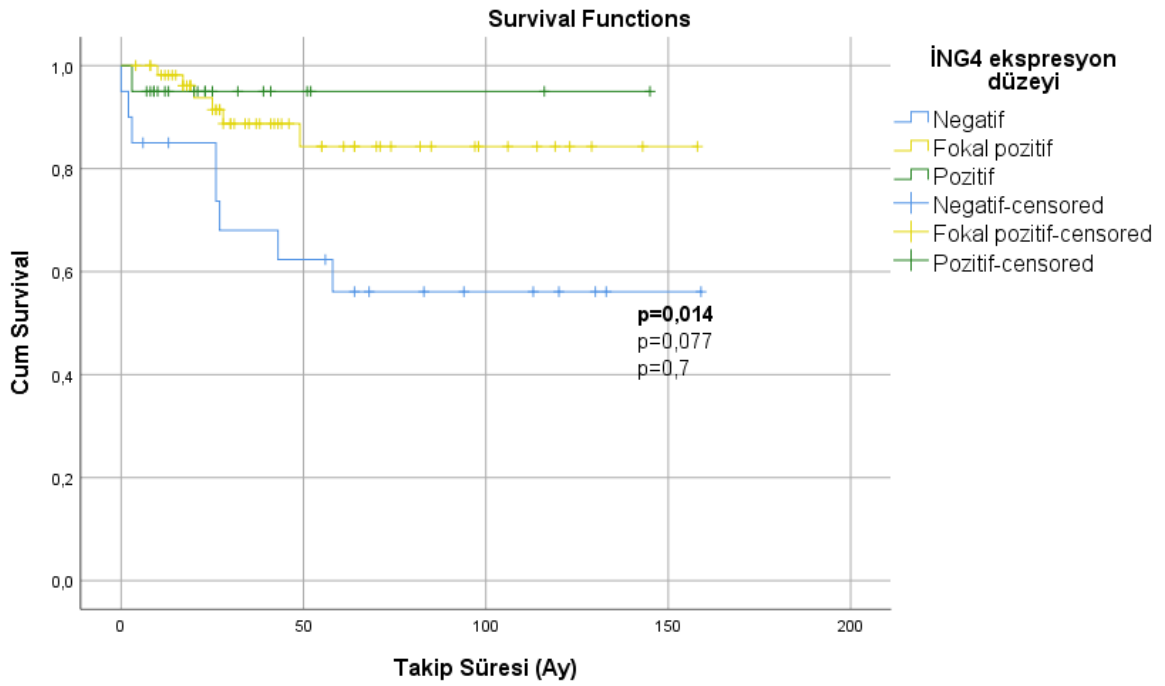
| Ki-67 proliferasyon indeksi (%) | ING4 ekspresyonu |            | Toplam olgu (%) |
|---------------------------------|------------------|------------|-----------------|
|                                 | Düşük (%)        | Yüksek (%) |                 |
| $\leq 6$                        | 38 (69,1)        | 17 (30,9)  | 55 (56,7)       |
| $> 6$                           | 39 (92,9)        | 3 (7,1)    | 42 (43,3)       |
| <b>Toplam olgu</b>              | 77 (79,4)        | 20 (20,6)  | 97 (100)        |

**Tablo 52.** ING4 ekspresyon düzeyi ile PHH3 ilişkisi ( $p=0,016$ ).

| PHH3               | ING4 ekspresyonu |            | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------|-----------------|
|                    | Düşük (%)        | Yüksek (%) |                 |
| $\leq 5$           | 40 (70,2)        | 17 (29,8)  | 57 (58,8)       |
| $> 5$              | 37 (92,5)        | 3 (7,5)    | 40 (41,2)       |
| <b>Toplam olgu</b> | 77 (79,4)        | 20 (20,6)  | 97 (100)        |

**Tablo 53.** ING4 ekspresyon düzeyi tümör çapı ilişkisi ( $p=0,034$ ).

| Tümör çapı         | ING4 ekspresyonu |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | Düşük (%)        | Yüksek (%)       |                 |
| $\leq 2$ cm        | 6 (50)           | 6 (50)           | 12 (12,4)       |
| $>2 \leq 5$ cm     | 21 (77,8)        | 6 (22,2)         | 27 (27,8)       |
| $>5 \leq 10$ cm    | 29 (82,9)        | 6 (17,1)         | 35 (36,1)       |
| $>10$ cm           | 21 (91,3)        | 2 (8,7)          | 23 (23,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>77 (79,4)</b> | <b>20 (20,6)</b> | <b>97 (100)</b> |



**Resim 8.** ING4 ekspresyon düzeyine göre sağkalım grafiği.

#### 4.2.2.4. PIN1

PIN1 İHK belirteci ile skoru  $\leq 3$  olan olguların sayısı 83,  $>3$  olan olguların sayısı 14'tür. Median PIN1 skoru 2'dir (1-3).

PIN1 skoru ile tümör yerleşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0,001$ ) (Tablo 58).

PIN1 skoru ile CD34 İR'si arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,024$ ) (Tablo 57).

**Tablo 54.** PIN1 ekspresyon düzeyi ile nüks/metastaz ilişkisi ( $p=0,325$ ).

| Nüks/metastaz      | PIN1 skoru       |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | $\leq 3$ (%)     | $>3$ (%)         |                 |
| Yok                | 64 (87,7)        | 9 (12,3)         | 73 (75,3)       |
| Var                | 19 (79,2)        | 5 (20,8)         | 24 (24,7)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>83 (85,6)</b> | <b>14 (14,4)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 55.** PIN1 ekspresyon düzeyi ile sağkalım ilişkisi ( $p=0,689$ ).

| Sağkalım durumu    | PIN1 skoru       |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | $\leq 3$ (%)     | $>3$ (%)         |                 |
| Sağ                | 69 (84,1)        | 13 (15,9)        | 82 (84,5)       |
| Exitus             | 14 (93,3)        | 1 (6,7)          | 15 (15,5)       |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>83 (85,6)</b> | <b>14 (14,4)</b> | <b>97 (100)</b> |

**Tablo 56.** PIN1 ekspresyon düzeyi ile AFIP risk skoru ilişkisi ( $p=0,196$ ).

| AFIP risk skoru    | PIN1 skoru       |                  | Toplam olgu (%) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                    | $\leq 3$ (%)     | $>3$ (%)         |                 |
| Yok                | 8 (80)           | 2 (20)           | 10 (11,1)       |
| Çok düşük          | 15 (100)         | 0 (0)            | 15 (16,7)       |
| Düşük              | 13 (92,9)        | 1 (7,1)          | 14 (16,9)       |
| Orta               | 16 (94,1)        | 1 (5,9)          | 17 (18,9)       |
| Yüksek             | 27 (79,4)        | 7 (20,6)         | 34 (36)         |
| <b>Toplam olgu</b> | <b>79 (87,8)</b> | <b>11 (12,2)</b> | <b>90 (100)</b> |

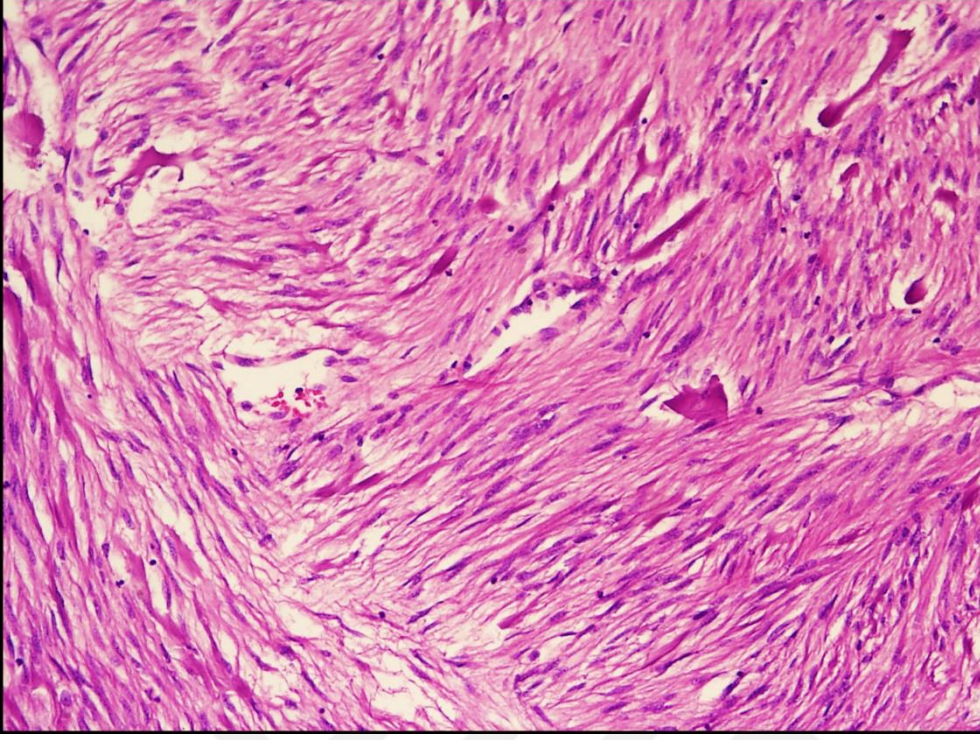
**Tablo 57.** PIN1 ekspresyon düzeyi ile CD34 İR'si arasındaki ilişkisi (**p=0,024**).

| CD34 İR'si                   | PIN1 skoru |           | Toplam olgu (%) |
|------------------------------|------------|-----------|-----------------|
|                              | ≤3 (%)     | >3 (%)    |                 |
| <b>Negatif+Fokal pozitif</b> | 14 (70)    | 6 (30)    | 20 (22,5)       |
| <b>Pozitif</b>               | 63 (91,3)  | 6 (8,7)   | 69 (77,5)       |
| <b>Toplam olgu</b>           | 77 (86,5)  | 12 (13,5) | 89 (100)        |

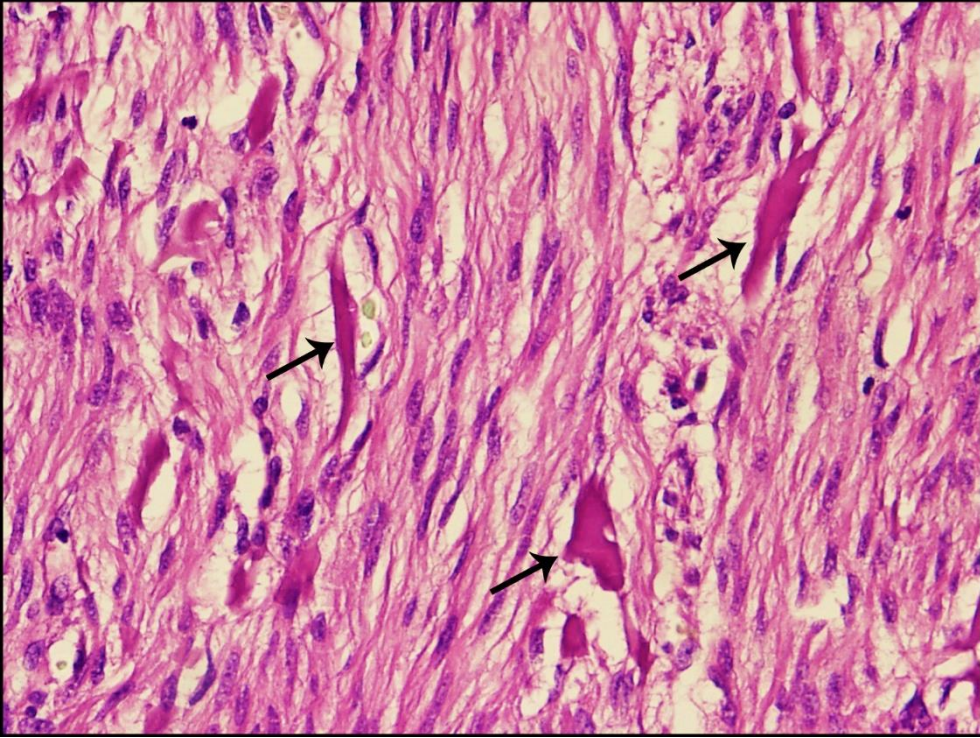
**Tablo 58.** PIN1 ekspresyon düzeyi ile tümör yerleşimi ilişkisi (**p<0,001**).

| Tümör yerleşimi               | PIN1 skoru |           | Toplam olgu (%) |
|-------------------------------|------------|-----------|-----------------|
|                               | ≤3 (%)     | >3 (%)    |                 |
| <b>Mide</b>                   | 61 (95,3)  | 3 (4,7)   | 64 (66)         |
| <b>İnce bağırsak+duodenum</b> | 14 (58,3)  | 10 (41,7) | 24 (24,7)       |
| <b>Diğer</b>                  | 8 (88,9)   | 1 (11,1)  | 9 (9,3)         |
| <b>Toplam olgu</b>            | 83 (85,6)  | 14 (14,4) | 97 (100)        |



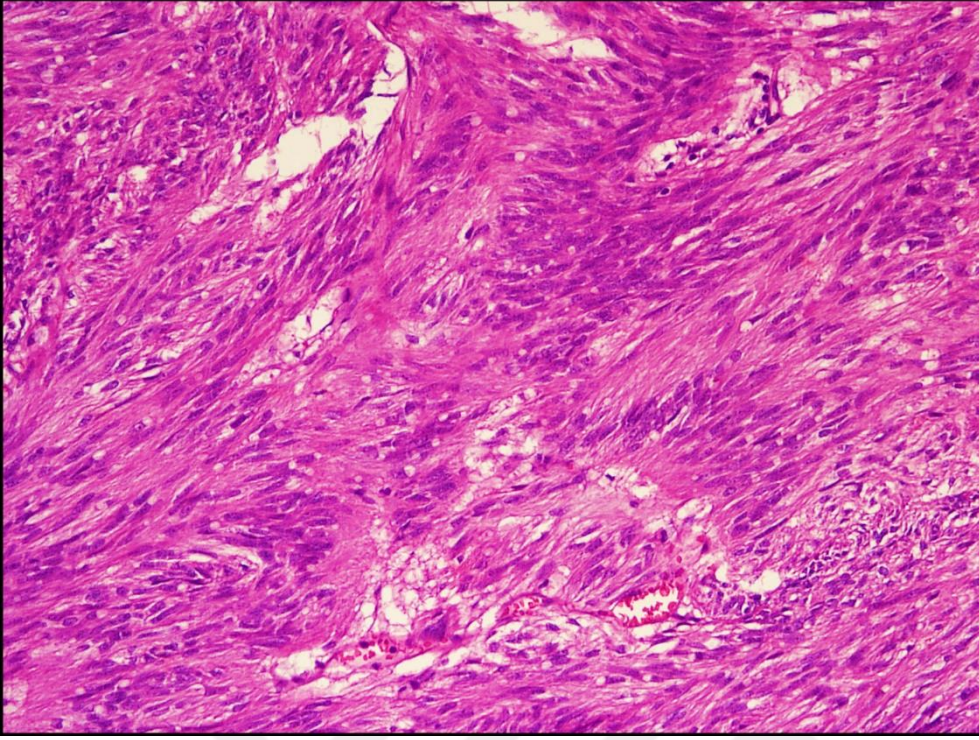


**Resim 9.** Sklerozan iğsi hücreli alt tip (HE, x200).

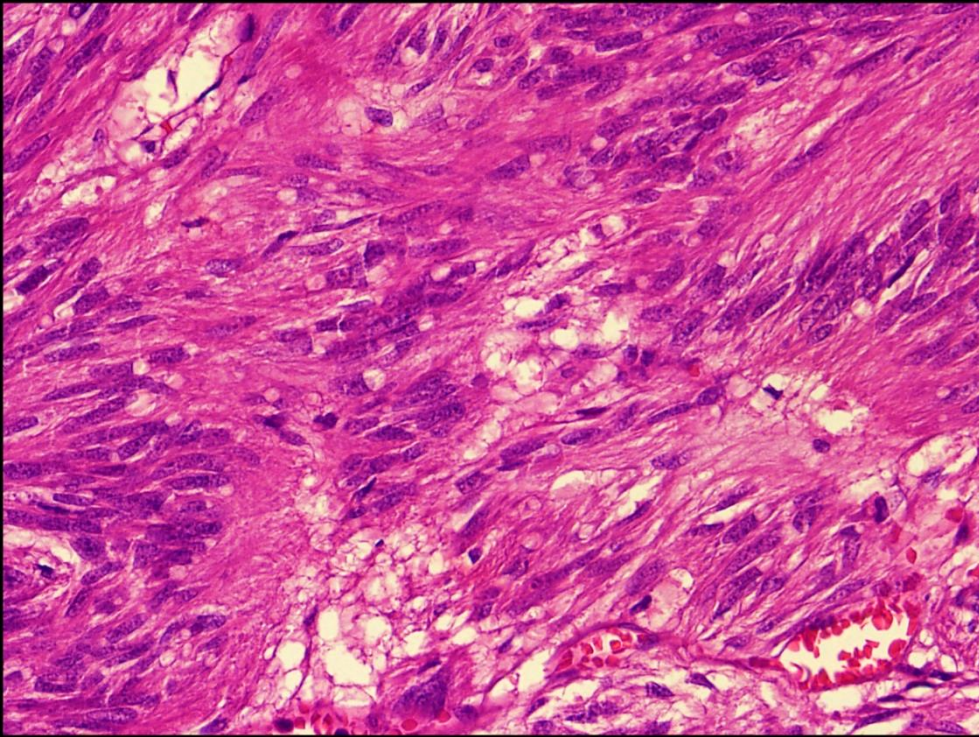


**Resim 10.** Sklerozan iğsi hücreli alt tip, işaretli alanda skenoid fiber (HE, x400).



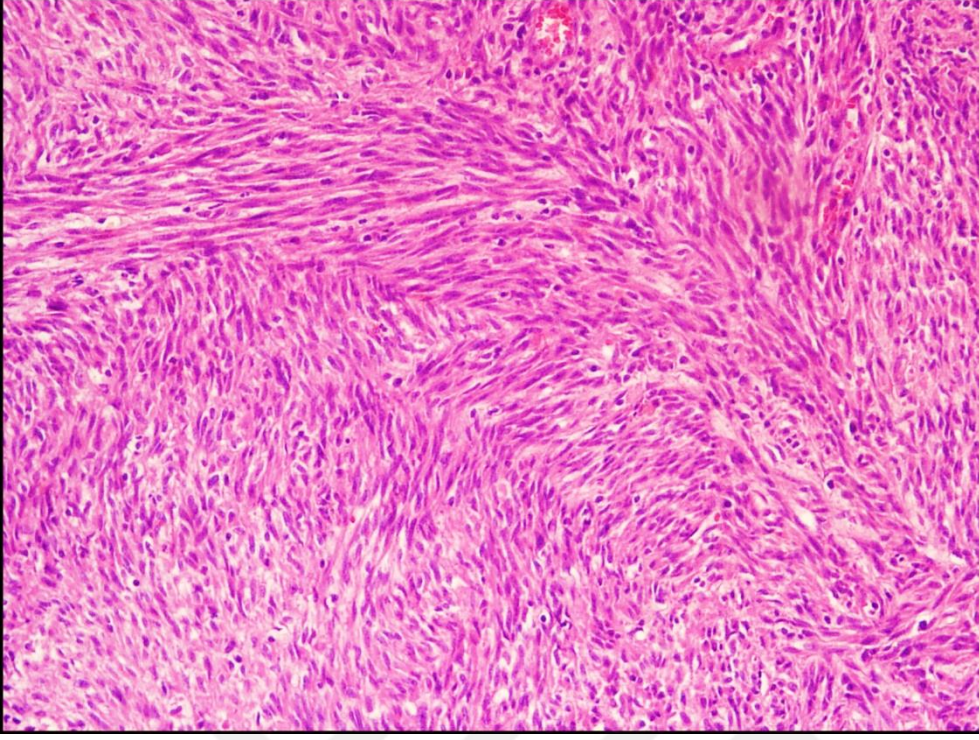


**Resim 11.** Palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli alt tip (HE, x200).

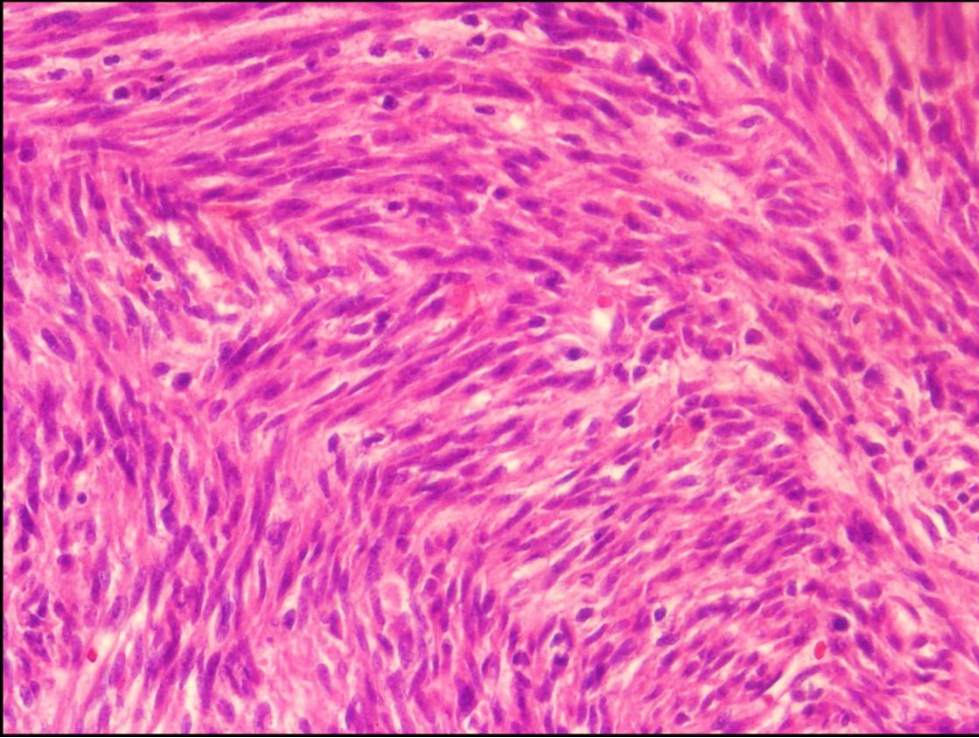


**Resim 12.** Palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli alt tip (HE, x400).



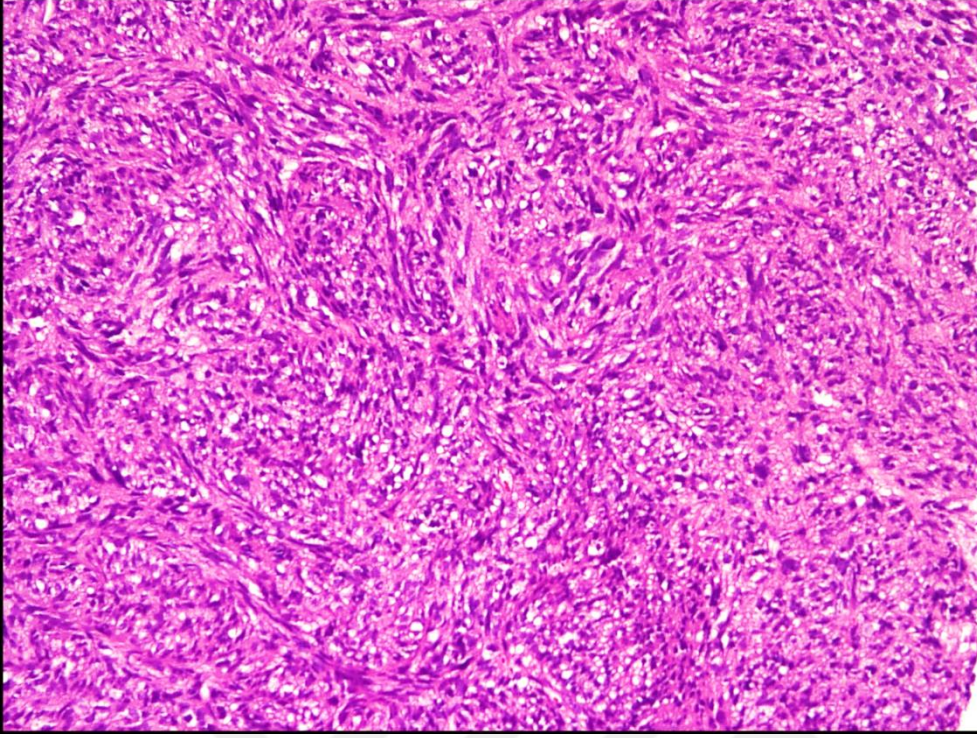


**Resim 13.** Hipersellüler iğsi hücreli alt tip (HE, x200).

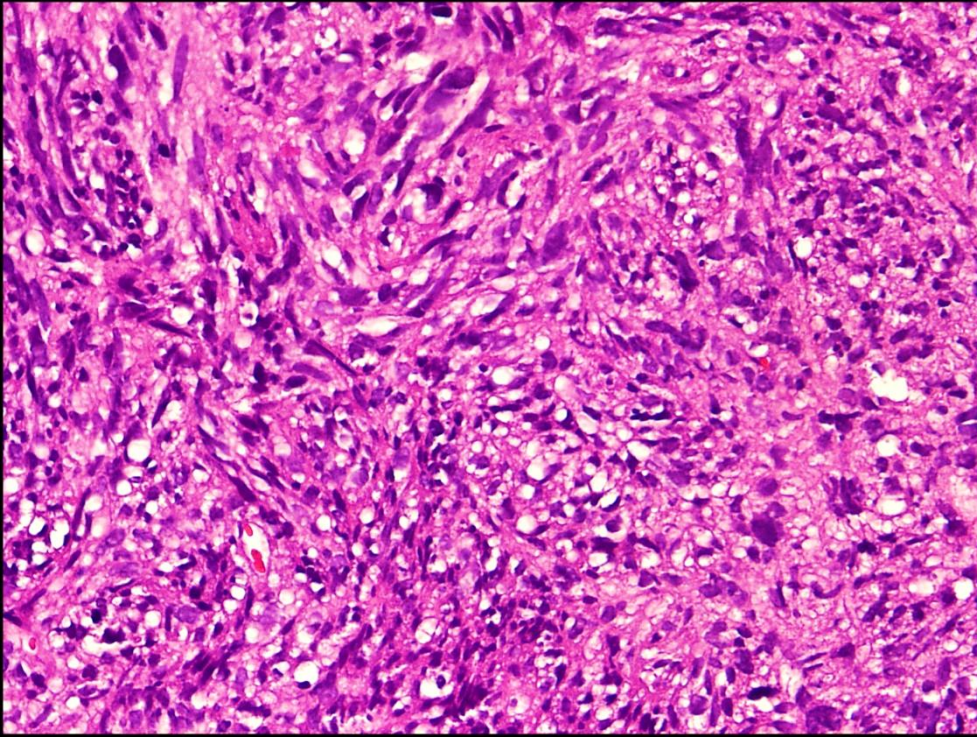


**Resim 14.** Hipersellüler iğsi hücreli alt tip (HE, x400).



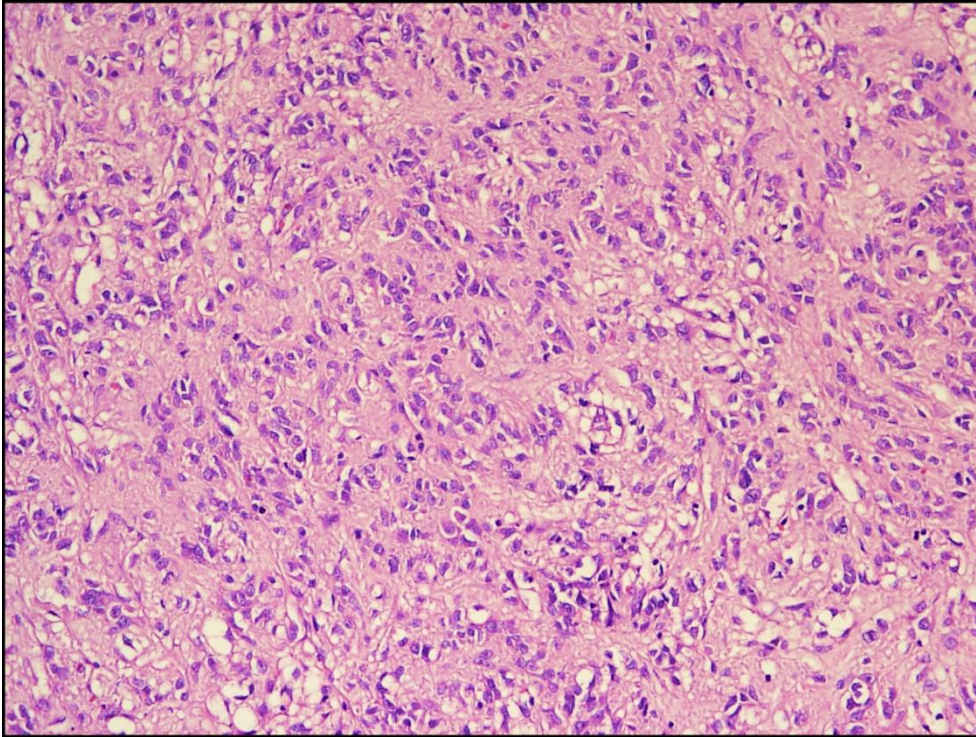


**Resim 15.** Sarkomatöz iğsi hücreli alt tip (HE, x200).

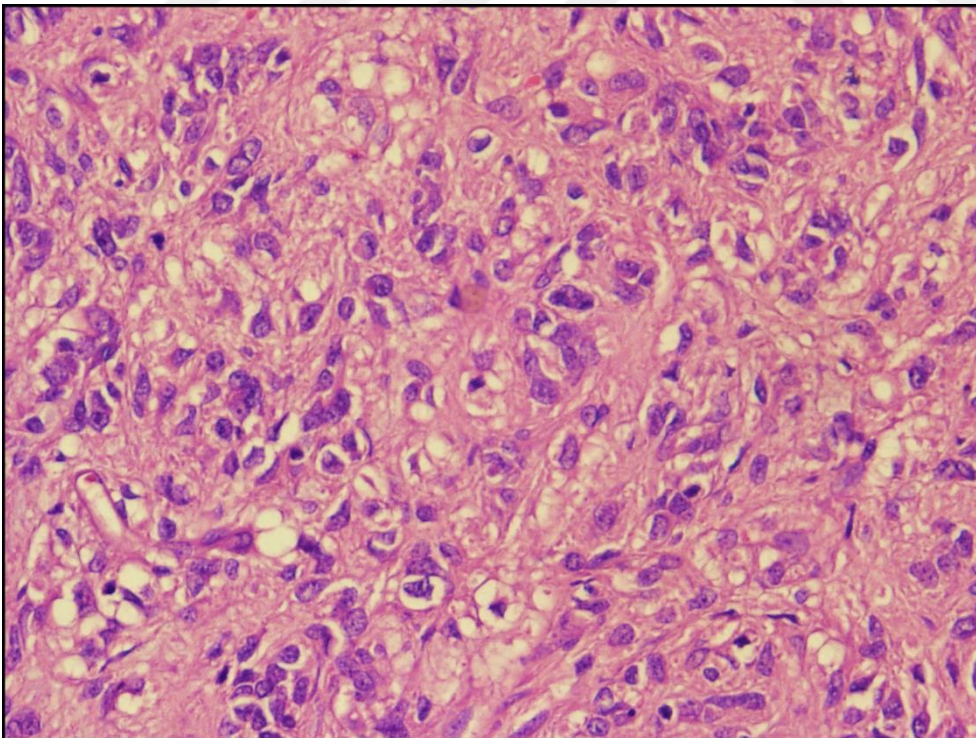


**Resim 16.** Sarkomatöz iğsi hücreli alt tip (HE, x400).



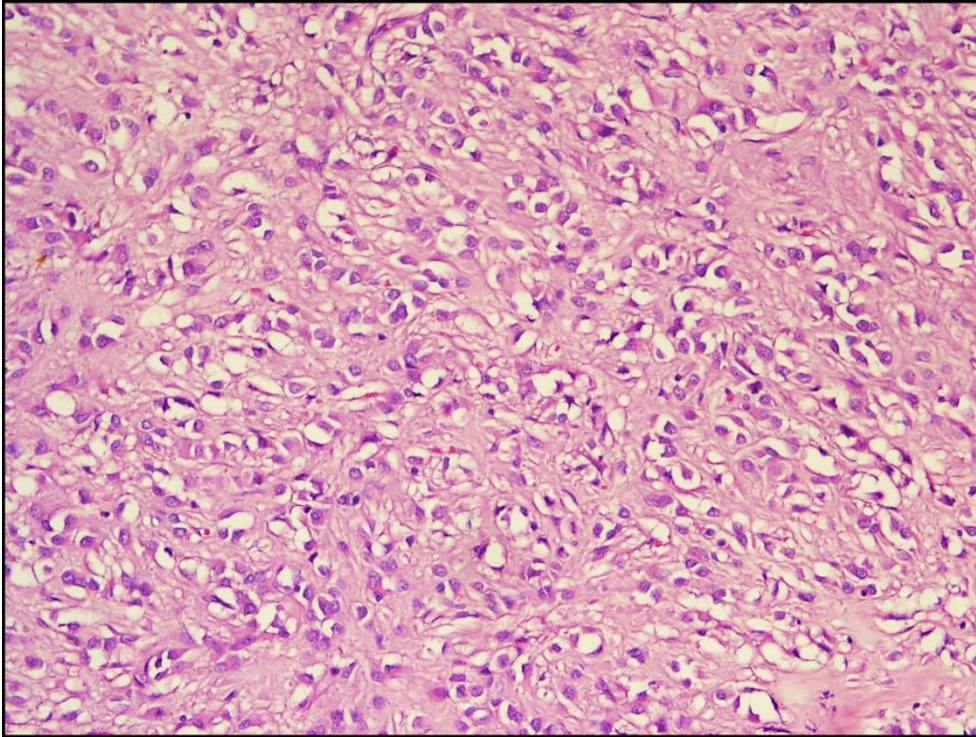


**Resim 17.** Sklerozan epiteloid alt tip (HE, x200).

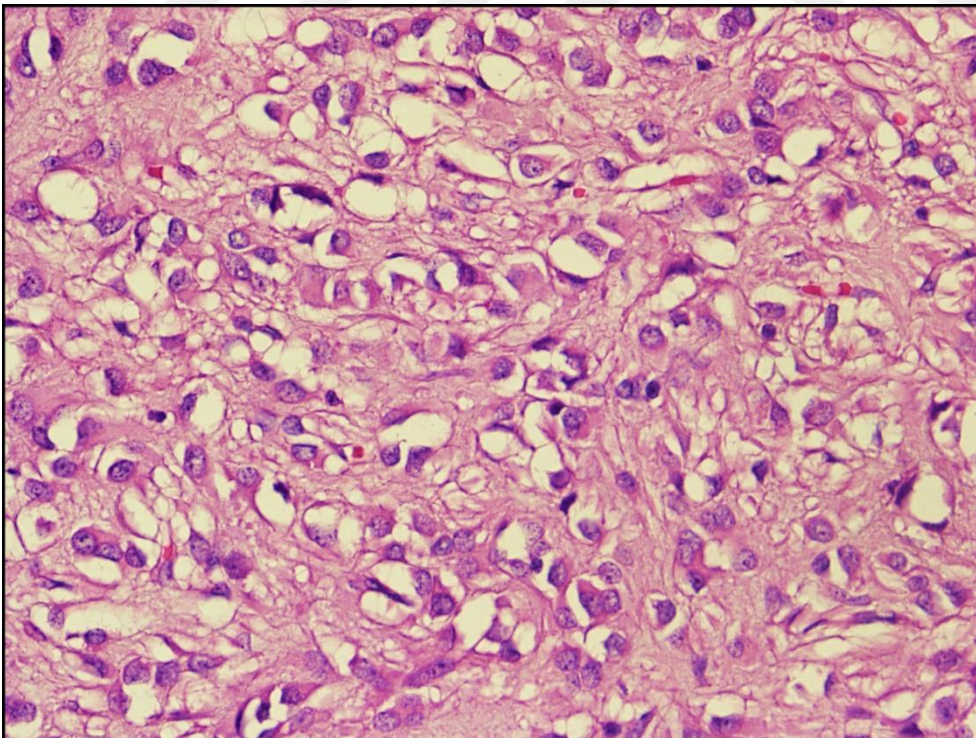


**Resim 18.** Sklerozan epiteloid alt tip (HE, x400).



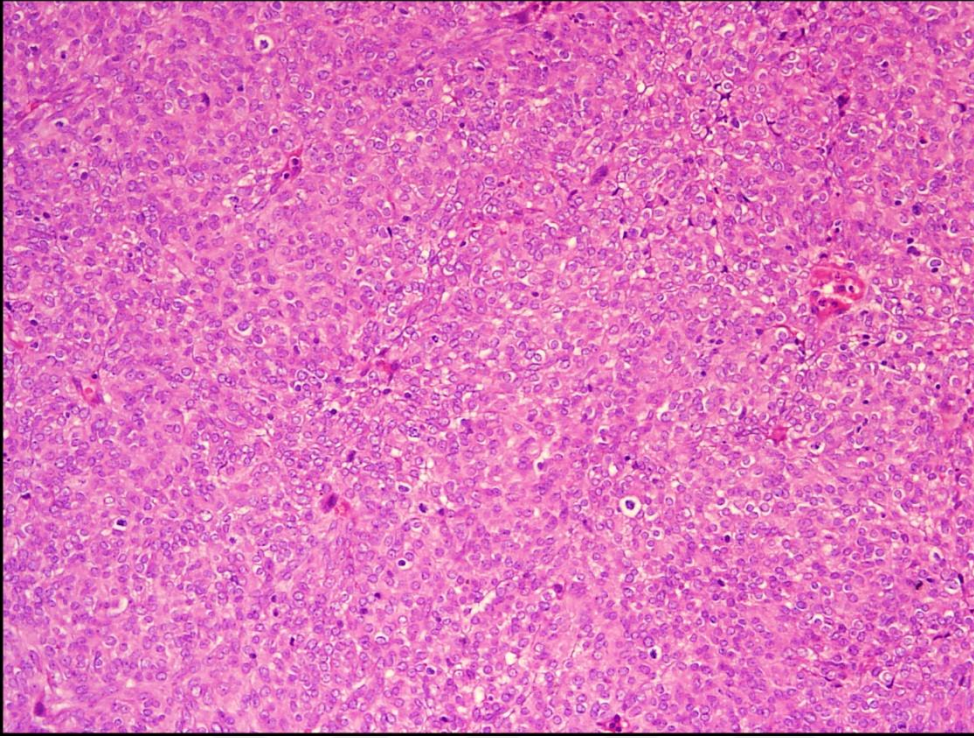


**Resim 19.** Diskoheziv epiteloid alt tip (HE, x200).

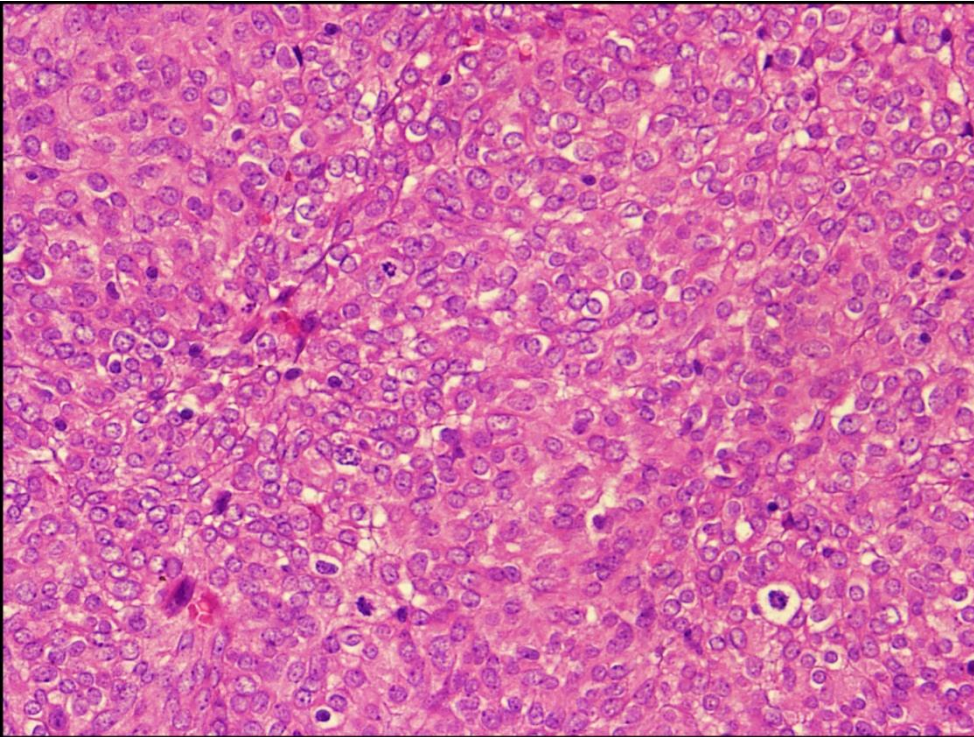


**Resim 20.** Diskoheziv epiteloid alt tip (HE, x400).



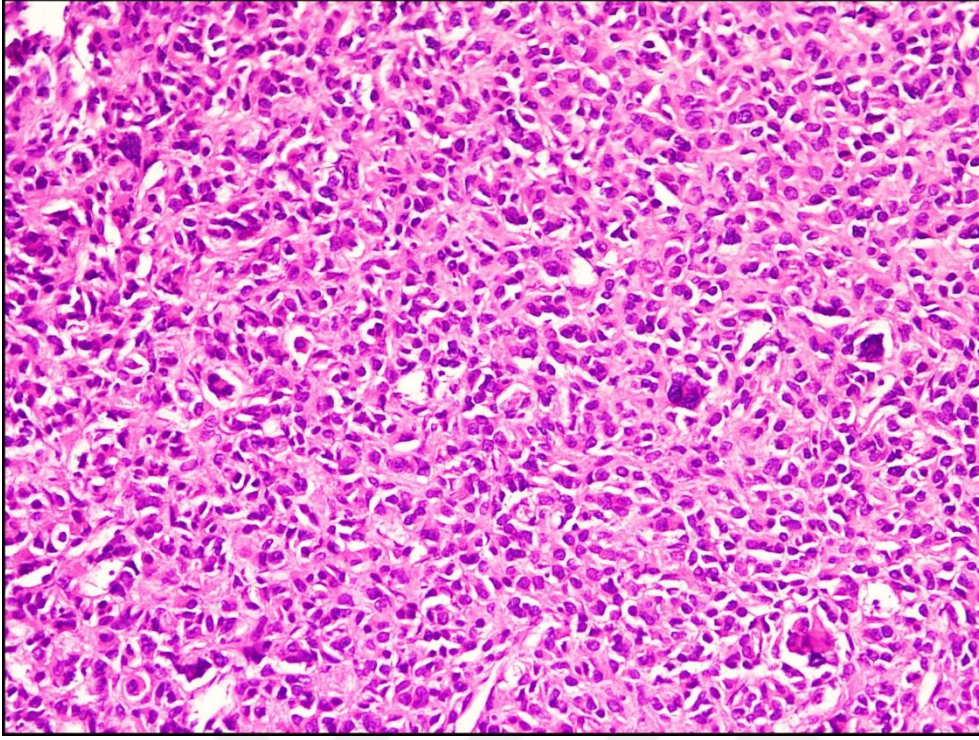


**Resim 21.** Hipersellüler epiteloid alt tip (HE, x200).

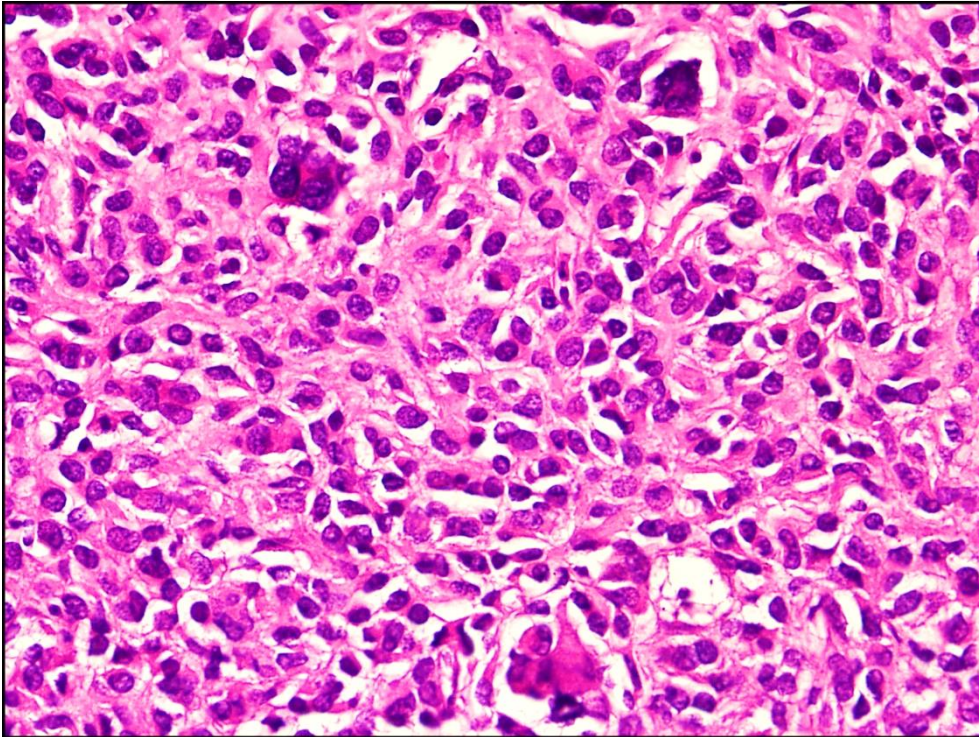


**Resim 22.** Hipersellüler epiteloid alt tip (HE, x400).



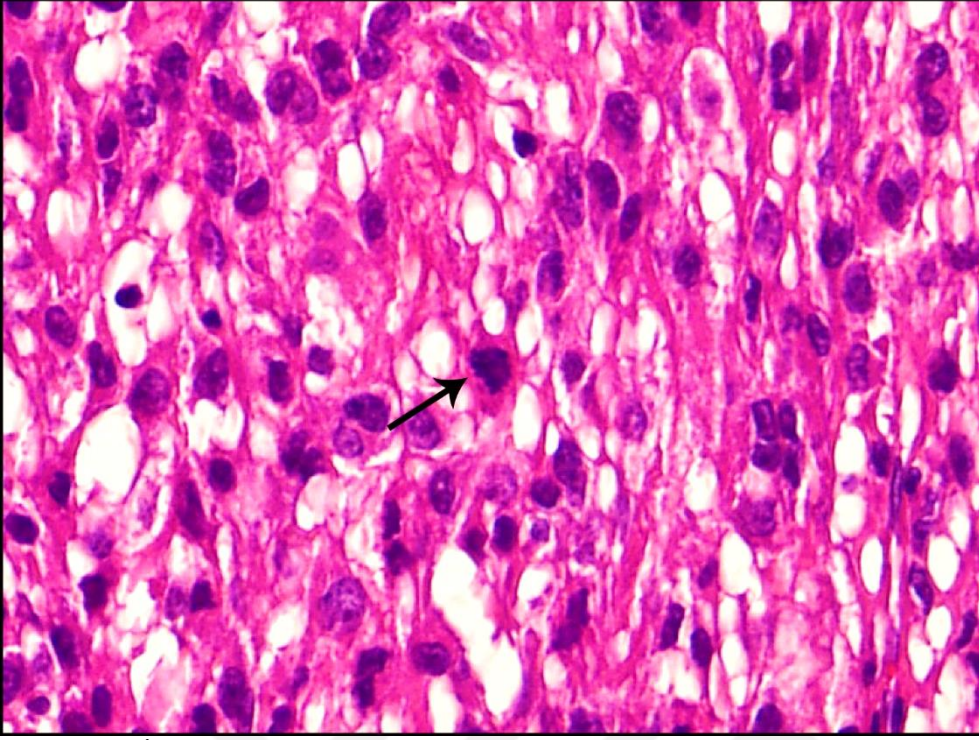


**Resim 23.** Sarkomatöz epitelioid alt tip (HE, x200).

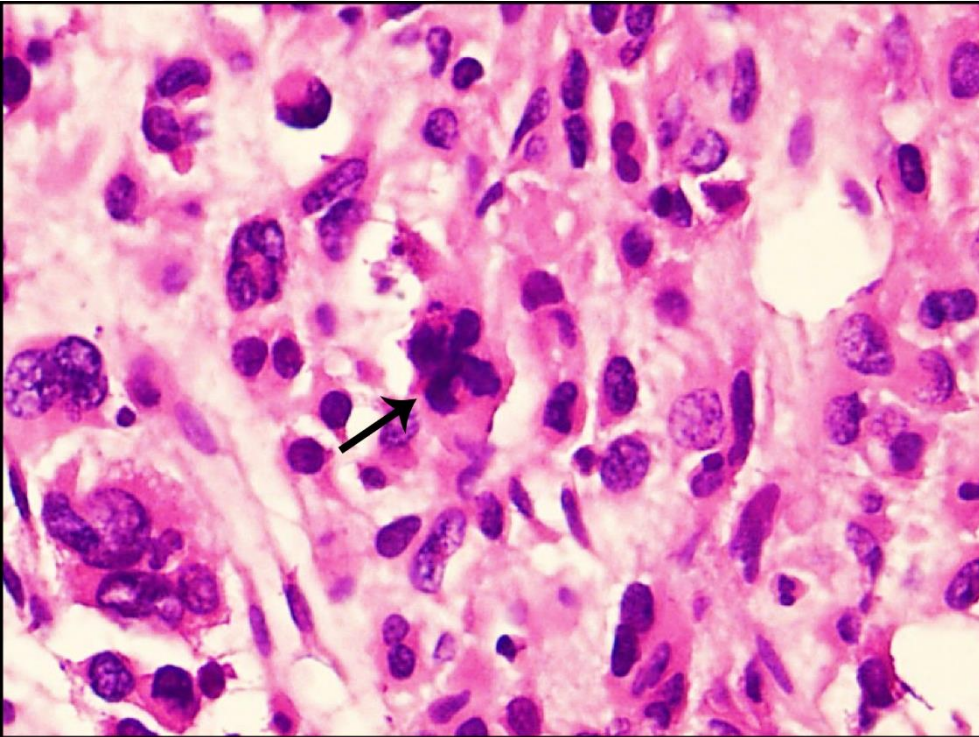


**Resim 24.** Sarkomatöz epitelioid alt tip (HE, x400).



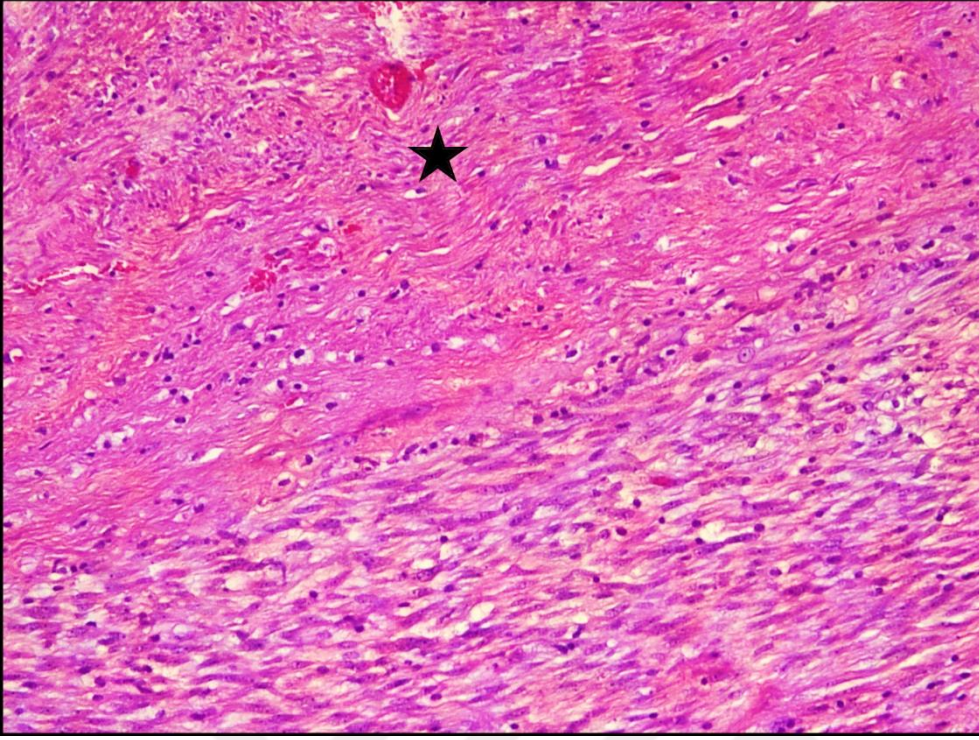


**Resim 25.** İşaretli alanda mitotik cisim (HE, x800).

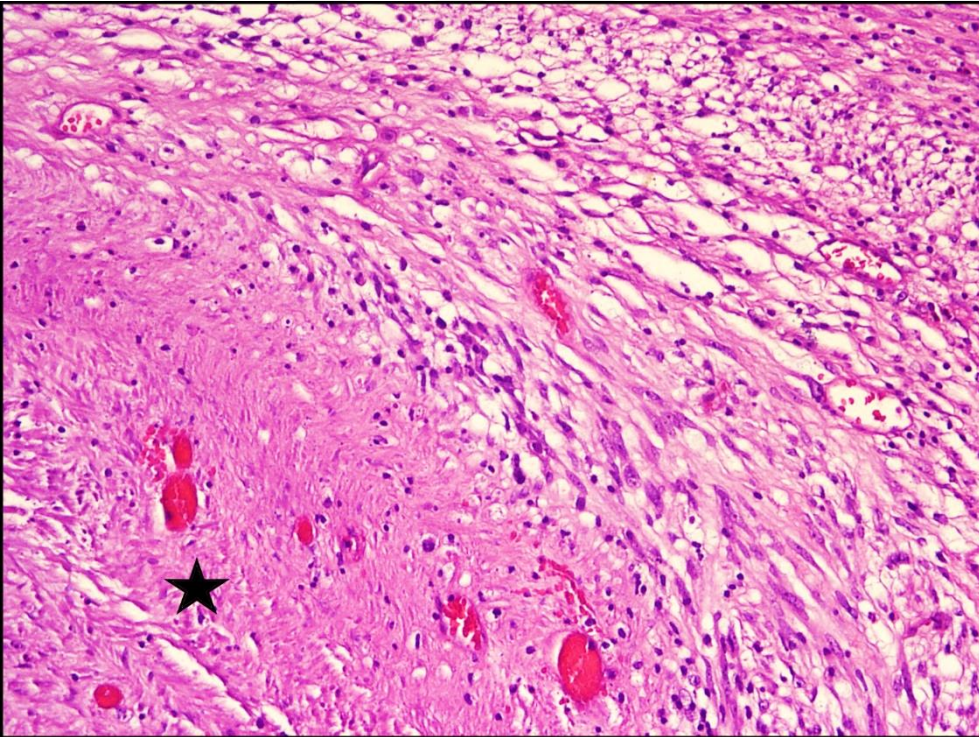


**Resim 26.** İşaretli alanda atipik mitotik cisim (HE, x800).



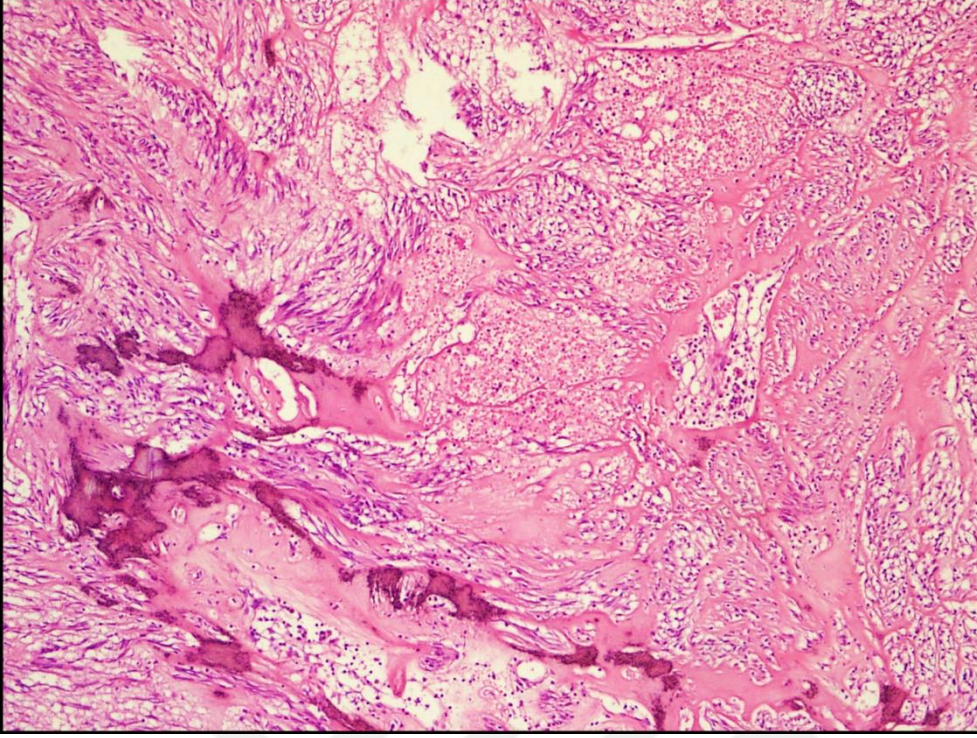


**Resim 27.** Koagülasyon nekrozu (işaretli alan) (HE, x200).

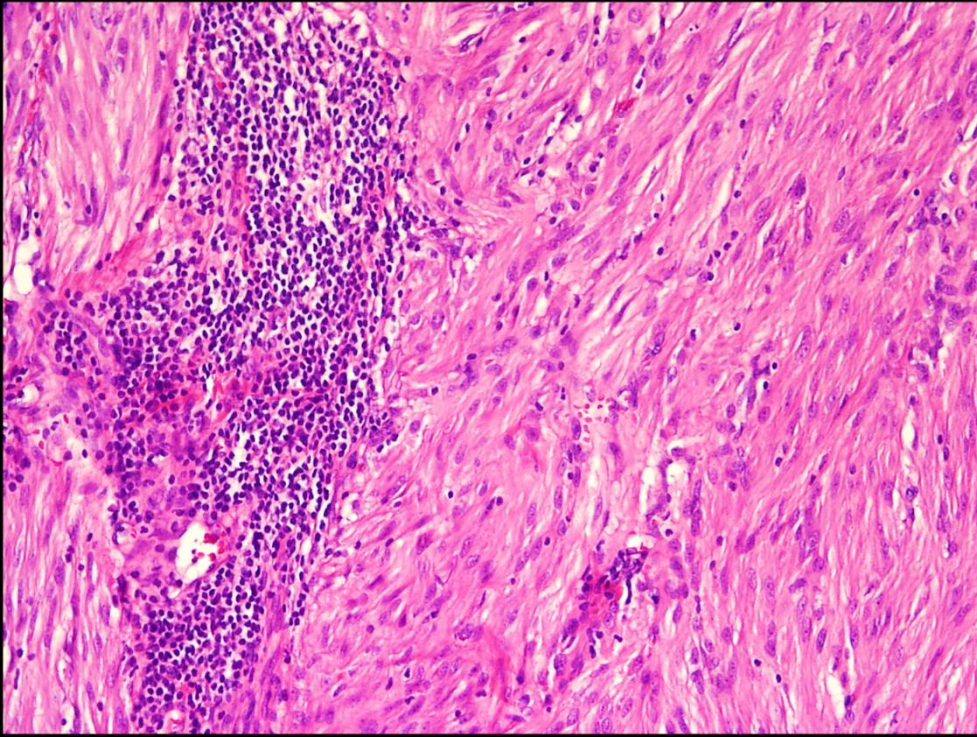


**Resim 28.** Koagülasyon nekrozu (işaretli alan) (HE, x200).



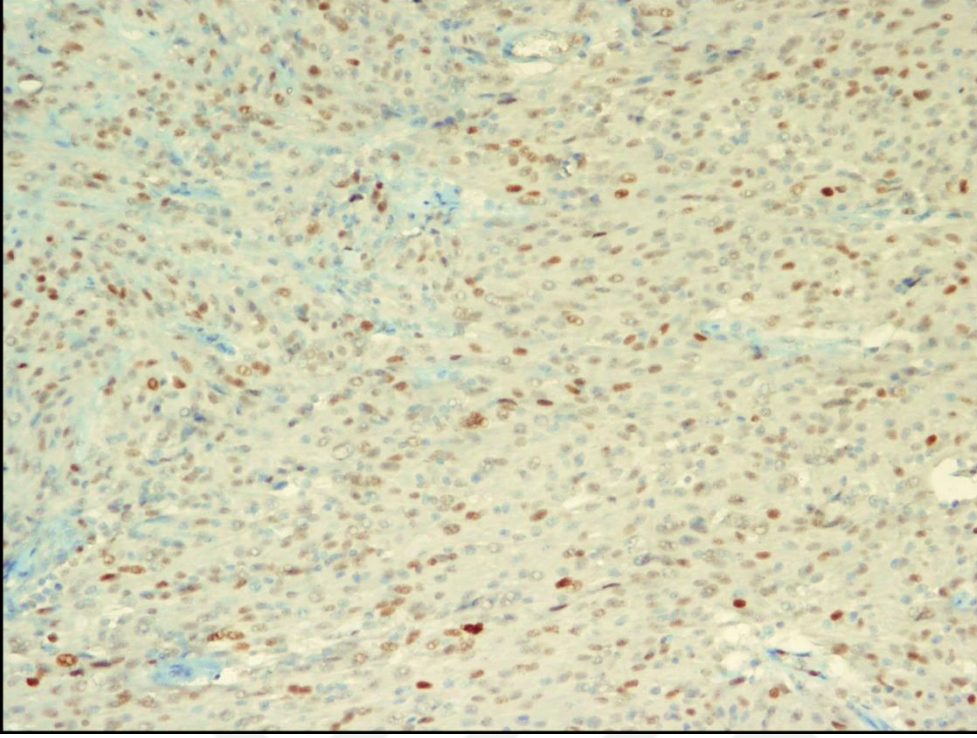


**Resim 29.** Hyalinizasyon gösteren stromada heterotopik kalsifikasyon (HE, x100).

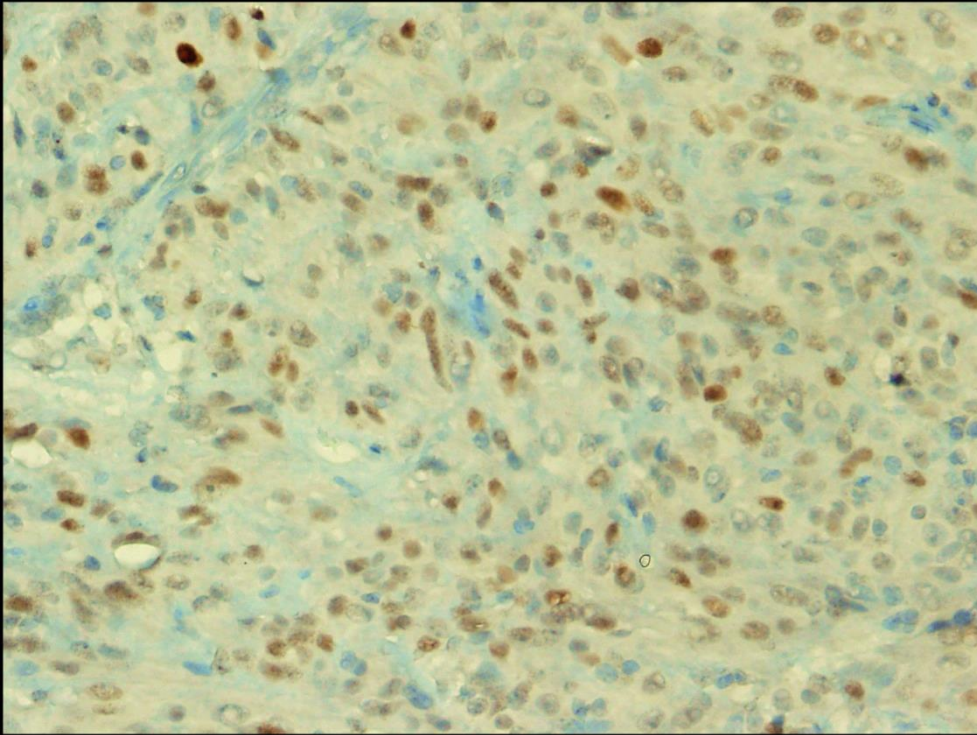


**Resim 30.** Tümör içerisinde lenfositik agregat (HE, x200).

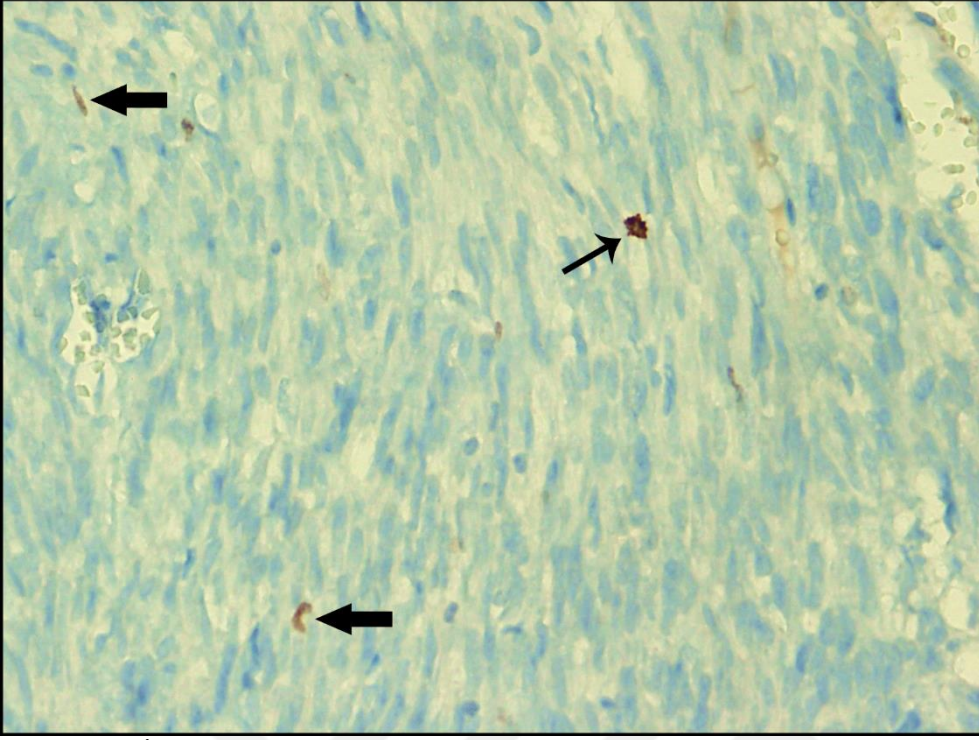




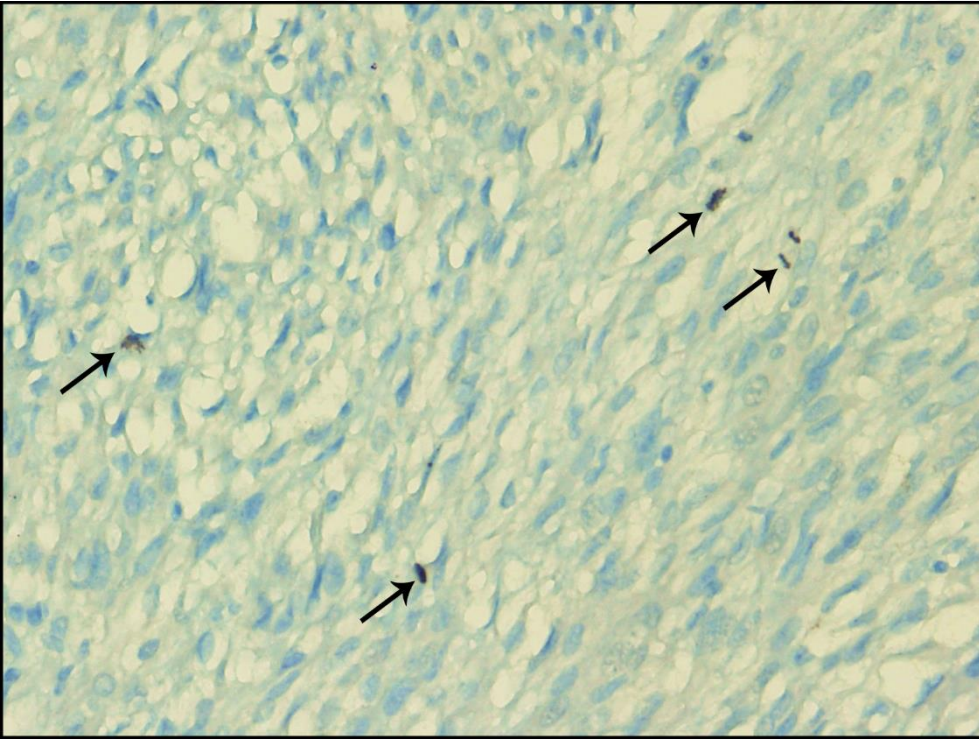
**Resim 31.** p53 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma (x200).



**Resim 32.** p53 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma (x400).

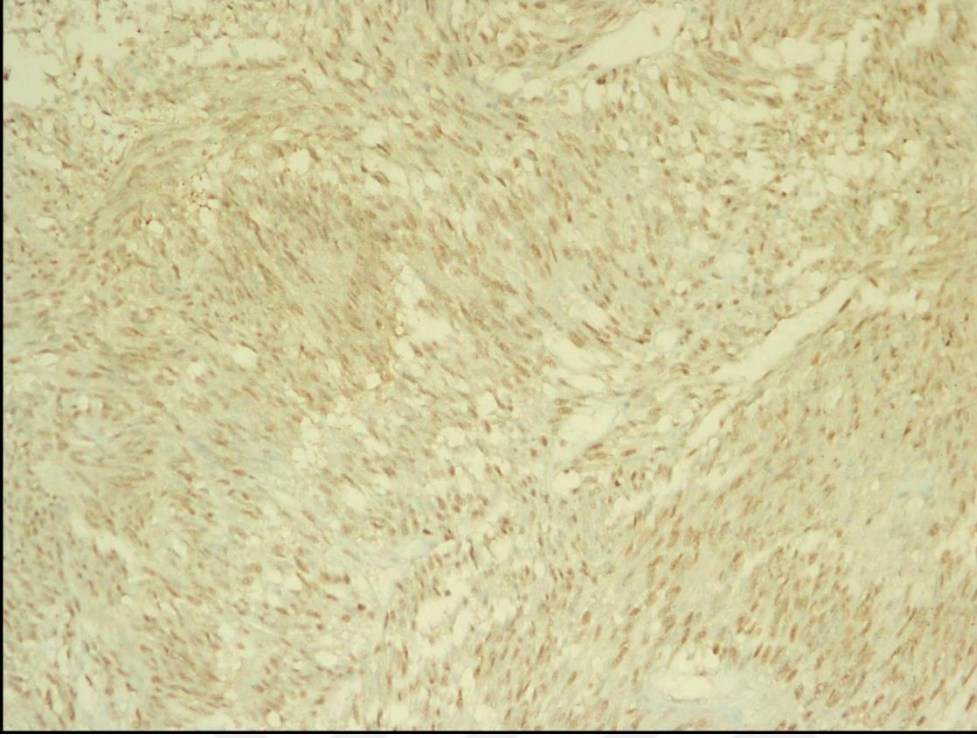


**Resim 33.** İnce okla gösterilen gerçek mitotik cisimler sayıma dahil edilirken, kalın okla gösterilen profaz aşamasındaki boyanmalar sayılmadı (PHH-3, x400).

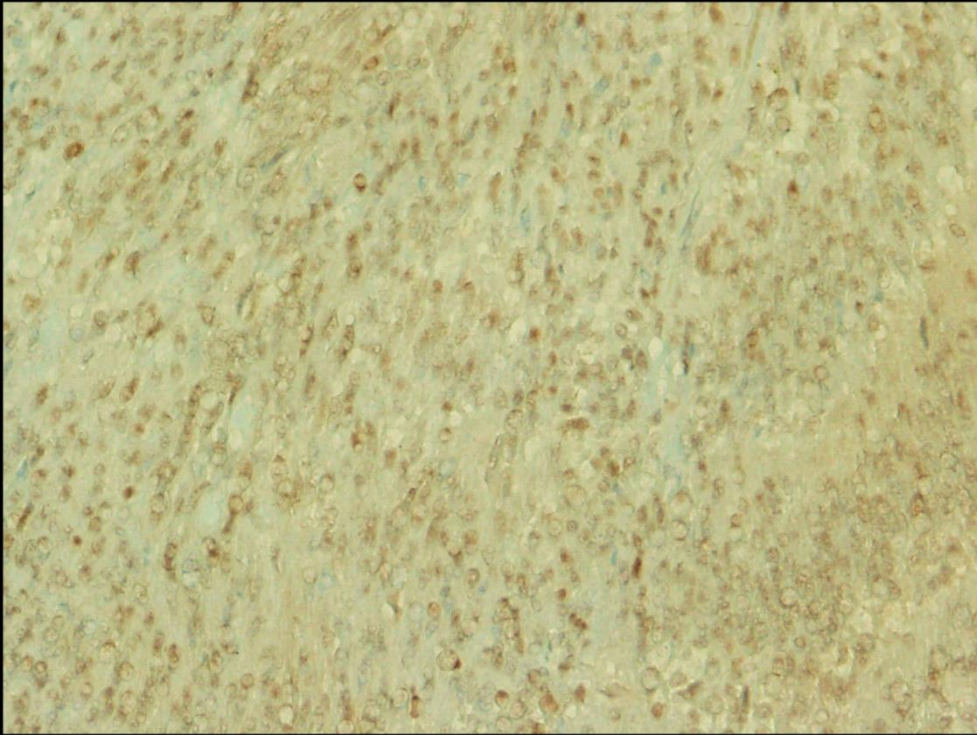


**Resim 34.** Tümör içerisinde mitoz açısından “hot spot” alanın tespiti (PHH-3, x400).



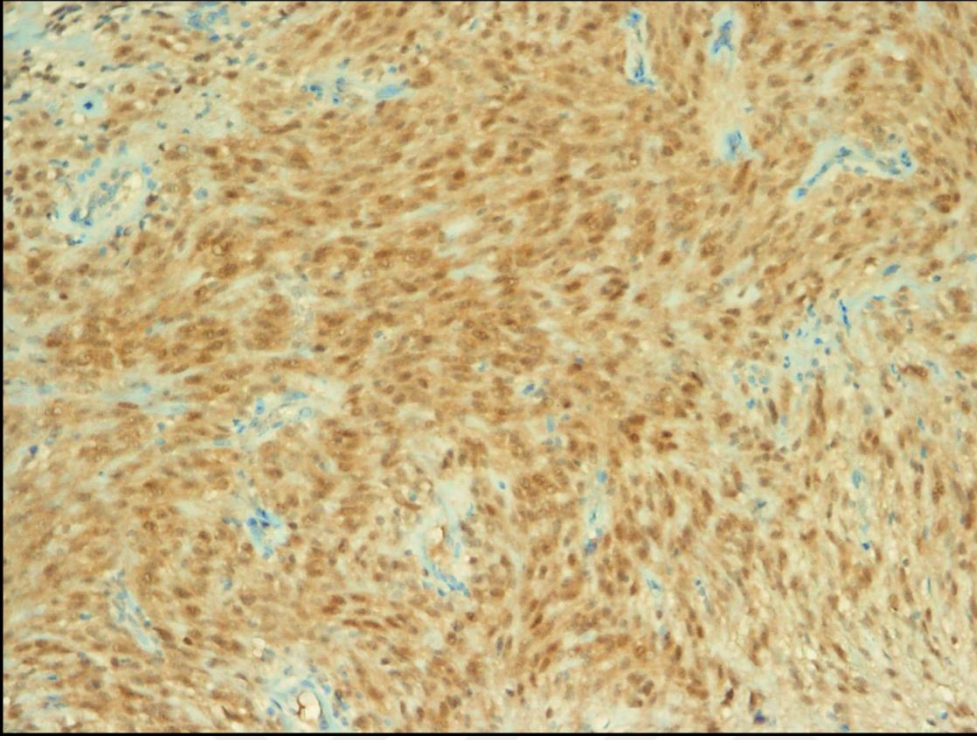


**Resim 35.** ING-4 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x200).

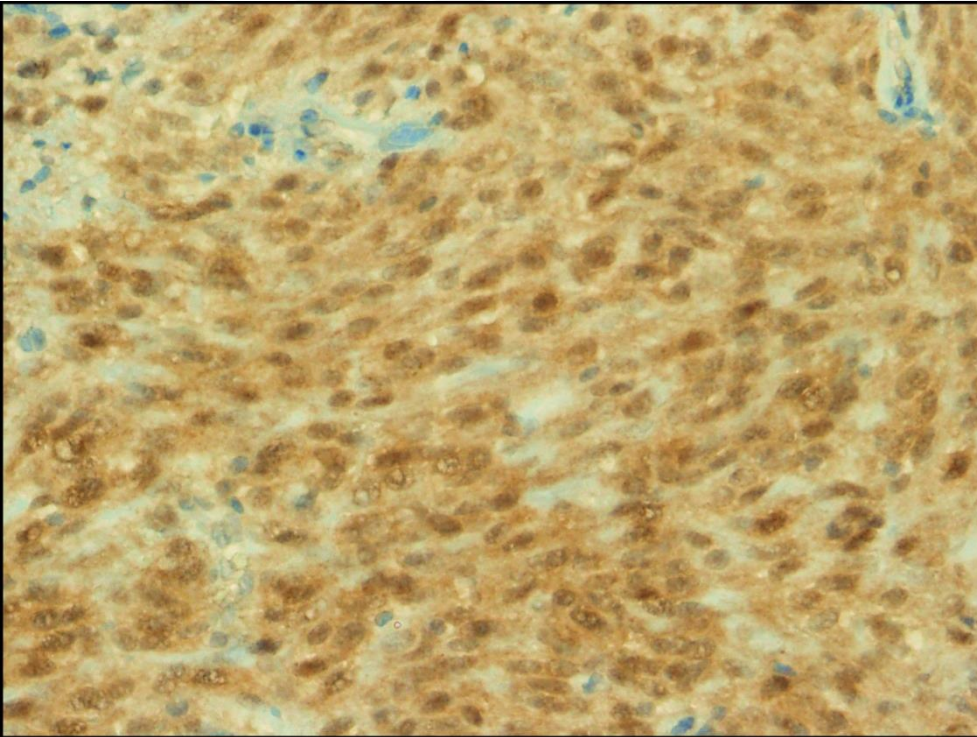


**Resim 36.** ING-4 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x400).

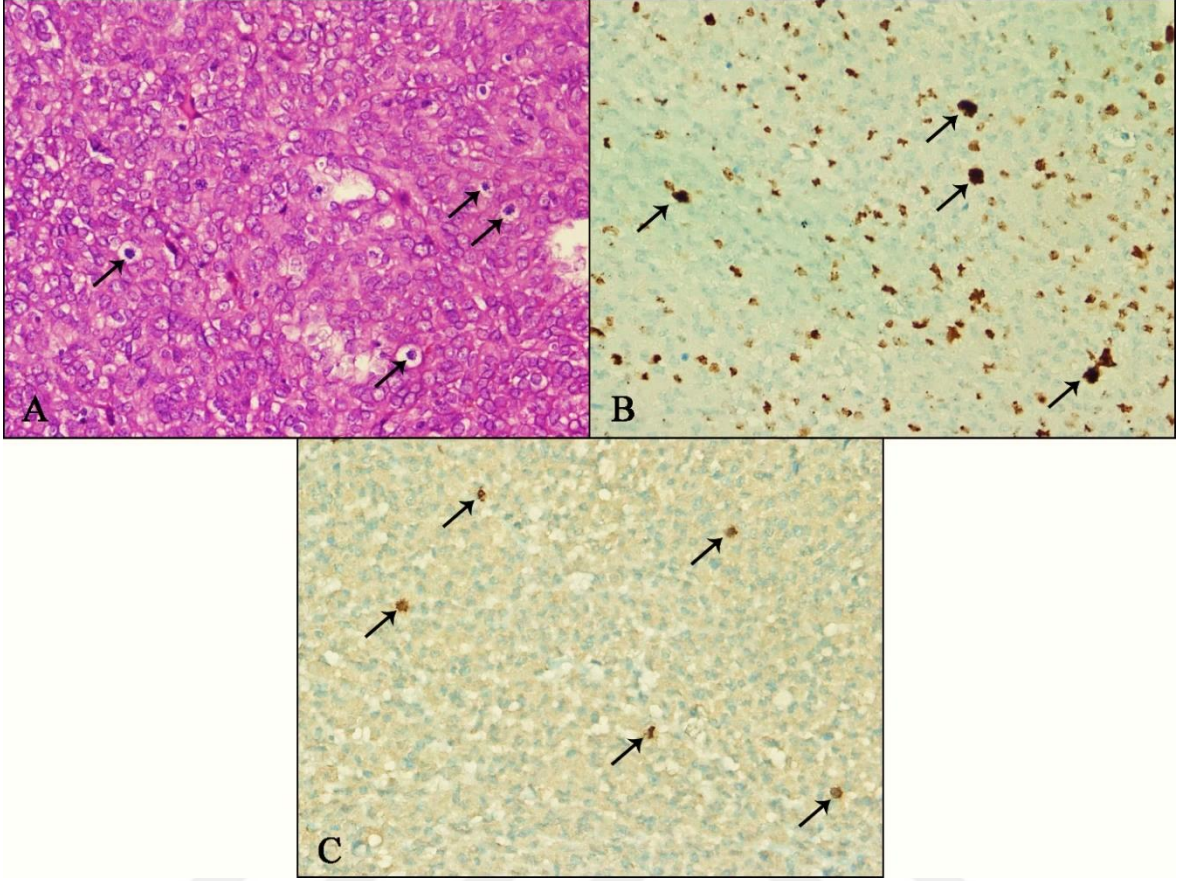




**Resim 37.** PIN-1 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x200).



**Resim 38.** PIN-1 ile nükleer ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (x400).



**Resim 39.** Hipersellüler epitelioid alt tip olgusunda HE, Ki-67 ve PHH3'ün karşılaştırması (Mitotik cisimler işaretli), A. (HE, x400); B. (Ki-67, x400); C. (PHH3, x400).



## 5. TARTIŞMA

GİST, oldukça nadir görülmesine karşın GİS'in en sık mezenkimal tümörüdür.<sup>1</sup> Görülen olgu sayısının çok az olması yanı sıra, diğer tümörlerin aksine morfolojik özelliklerine bakılarak benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Bu ayrım yapılamadığından, biyolojik davranışın belirlenebilmesi için hasta grupları, çok çeşitli veriler toplanarak takip edilmiştir. İlk olarak 1995'te Franquemont<sup>87</sup> risk değerlendirmesi yapılması gerektiğini bildirmiş; ardından Fletcher ve ark.<sup>3</sup>, Miettinen ve ark.<sup>4</sup> ve Joensuu ve ark.<sup>5</sup> tarafından oldukça kabul gören sistemler ortaya konmuştur.

Çalışmamızda, Ocak 2006-Ocak 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda GİST tanısı konan 97 olgunun, klinikopatolojik ve İHK özellikleri sunulmaktadır.

GİST'lerin her iki cinsiyette görülme sıklığı benzer olarak bildirilmekle birlikte, bazı yayınlarda erkek cinsiyette görülme sıklığının bir miktar fazla olduğu gösterilmiştir. (1,1:1)<sup>31</sup> Çalışmamızda, erkek-kadın oranının literatüre uyumlu olduğunu saptadık (1,15:1).

GİST, 5-96 yaşlar arasında görülmektedir.<sup>30,135</sup> Ortalama görülme yaşı literatürde 63 olup, çalışmamızda 59,12 olarak tespit edilmiştir.<sup>30</sup> Çalışmamızda görülen ortalama görülme yaşı literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Elli yaş üzerindeki hasta sayısı, literatürde toplam olgu sayısının %83,6'sını oluşturmakta olup, çalışmamızda elli yaş üzeri hasta sayısı literatür ile uyumlu olarak %84,6'dıydı.<sup>30</sup> Kırk yaş altı hasta sayısı literatürde oldukça az olarak bildirilmiş olup, çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kırk yaş altı hasta sayısı %4,1 olarak izlendi.<sup>136</sup>

Yapılan birçok çalışmada ve risk skorlama sisteminde, tümör lokalizasyonunun hastaların prognozunda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> En sık görülen ve en iyi prognozlu tümör lokalizasyonu midedir.<sup>137</sup> Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık görülen tümör lokalizasyonu mideydi (%66). Ayrıca mideden sonra en sık görülen tümör lokalizasyonu ise literatürle uyumlu olarak ince bağırsak (jejunum ve ileum) olarak izlendi. İnce bağırsak kaynaklı tümörlerin büyük çoğunluğunun 5 cm'den büyük (%85) olduğu görüldü. Miettinen ve ark.<sup>88</sup>'nin yaptığı çalışmada 5 cm'den büyük ince bağırsak kaynaklı GİST'lerin oranı %65'tir. İnce bağırsak kaynaklı GİST'lerin büyük boyutlarda tespit edilmesinin sebebinin; tümörlerin tespit edilene kadar batın içinde asemptomatik olarak büyümesi ve endoskopi veya kolonoskopi ile bu alanların görüntülenememesinin sebep

olduğu düşünülmektedir. Tümör lokalizasyonuna göre dağılım oranlarının literatürdeki oranlara göre fazla olmasının nedeni, literatürdeki geniş serili çalışmalara göre olgu sayımızın az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Risk skorum sisteminin ilki de dahil olmak üzere tüm sistemlerde kullanılan parametrelerden biri tümör çapıdır.<sup>3-5,87</sup> GİST'lerde tümör çapı arttıkça malign biyolojik davranış riski de artış göstermektedir. Skorum sistemlerinde genellikle  $\leq 2$  cm,  $>2 \leq 5$  cm,  $>5 \leq 10$  cm ve  $>10$  cm sınır değerleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda da tümör boyutları bu değerlere göre ayrıldı ve bu gruplara göre dağılan tümör yüzdelerinin literatür ile uyumlu bulunduğu gözlemlendi. Tümör çapının literatür ile uyumlu olarak nüks/metastaz ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (**p=0,001**).<sup>30,95,138</sup> Tümör çapı arttıkça sağkalımda azalma gözlenmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı (p=0,053) (Tablo 8). Miettinen ve ark.<sup>47,88</sup> ve Joensuu ve ark.<sup>30</sup> tarafından yapılan çalışmalarda ve kohort analizlerde tümör çapının sağkalımla anlamlı ilişkisi istatistiksel olarak gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil olan, AFIP risk skoru yüksek olguların tamamına yakınının adjuvan veya neoadjuvan TKİ almış olması, tümör çapı ile sağkalım arasında istatistiksel ilişkinin anlamlı çıkmasının nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Tümör çapıyla birlikte en sık kullanılan diğer parametre ise mitoz sayısıdır. Mitoz sayısı için genellikle kullanılan sınır değer 5 mm<sup>2</sup>'lik alanda 5'tir.<sup>3,30,87</sup> Çalışmamızda median mitoz sayısı 3,  $\leq 5$  mitoz sayısı 61 (%62,9),  $>5$  mitoz sayısı 36 (%37,1) olarak tespit edilmiştir. Bulguların literatürdeki verilerle benzerlik gösterdiği görüldü.<sup>30,139</sup> Mitoz sayısının nüks/metastaz ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu izlendi (**p=0,025**). Ancak mitoz sayısı arttıkça sağkalımda azalma (Mitoz sayılarına göre exitus oranları %9,4 ve %25) izlense de istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (p=0,088) (Tablo 11). Miettinen ve ark.<sup>47,88</sup> ve Joensuu ve ark.<sup>30</sup> tarafından yapılan çalışmalarda ve kohort analizlerde mitoz sayısının sağkalımla anlamlı ilişkisi istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalara dahil edilen yüksek riskli hasta popülasyonu, adjuvan imatinib tedavisi almadıkları bilinmektedir. Çalışmamıza dahil edilen yüksek riskli olguların TKİ tedavisi almış olmalarının, mitoz sayısı ve sağkalım ilişkisi arasında anlamlı istatistiksel ilişki elde edemememizin nedeni olduğu düşünülmüştür.

Miettinen ve ark.<sup>4</sup> tarafından oluşturulan AFIP malign biyolojik risk davranış skoruması, birçok merkezde kullanılmakta olup, DSÖ'nün mavi kitapları olarak bilinen kitaplarından, gastrointestinal sistem tümörleri kitabında da yerini almıştır.<sup>7</sup> Çalışmamızda da olgular, AFIP malign biyolojik davranış risk skorumasına göre sınıflandırıldı. Olguların

risk gruplarına göre dağılımı, literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdi.<sup>76,140</sup>

Çalışmamızda, risk skoru yükseldikçe, Ki-67 proliferasyon indeksinin %6'dan fazla görülme sıklığının arttığı ve bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (**p=0,001**). Nanding ve ark.<sup>133</sup> ve Liu ve ark.<sup>132</sup> tarafından yapılan çalışmalarda da risk skoru ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.

GİST hücre morfolojisi genel olarak iğsi ve epiteloid olarak ayrılmaktadır. Ayrıca Miettinen ve ark.<sup>47</sup> tarafından çeşitli alt tipler tanımlanmıştır. İğsi ve epiteloid GİST'lerin dağılımı literatür ile benzerdi.<sup>4,141-143</sup> Ancak olgular alt tiplere ayrıldığında, alt tiplerdeki dağılımın literatürden farklı olduğu görüldü.<sup>4</sup> Sellülaritesi yüksek olan alt tiplerde (hipersellüler iğsi, sarkomatöz iğsi, hipersellüler epiteloid ve sarkomatöz epiteloid) nüks/metastaz oranının diğer alt tiplere göre yüksek olduğu ve aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (**p=0,001**). Bu alt tiplerdeki nüks/metastaz oranındaki artış Miettinen ve ark.<sup>4</sup> tarafından bildirilenle benzerdi. Ancak tümör alt tipleri ile sağkalım arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı ( $p=0,066$ ). Tümör alt tipleri sellülaritelerine göre ayrıldığında, sellülaritesi yüksek olan alt tiplerin AFIP risk skorunun, sellülaritesi düşük olanlara göre daha yüksek olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (**p=0,001**). Tümör çapı 5 cm'den büyük olan tümörlerin, sellülaritesi yüksek olan alt tiplerde görülme oranı, sellülaritesi düşük olanlara göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001**).

Koagülasyon nekrozu, risk sınıflamalarında yer almasa da birçok yayında nüks/metastaz ve sağkalım açısından risk faktörü olarak bildirilmektedir.<sup>4,5,141,143</sup> Çalışmamızda 13 olguda nekroz saptandı, bunların tamamı orta ve yüksek risk kategorisinde olup, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı (**p<0,001**). Nekroz izlenen olgularda nüks/metastaz ve exitus oranlarında artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamadı ( $p=0,325$  ve  $p=0,450$ ).

Tümör psödokapsül bütünlüğünün bozulması tümör nüksü açısından önemli bir faktör sayılmaktadır.<sup>83,144,145</sup> Modifiye NIH kriterlerinde ise nüks için yüksek risk meydana getirdiğinden ayrı bir parametre olarak eklenmiştir.<sup>5</sup> Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, kapsül bütünlüğü bozulmuş olgularda nüks/metastaz oranının arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (**p=0,043**). Kapsül bütünlüğü bozulmuş olgularda exitus oranı bir miktar artmakta ancak istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır ( $p=0,432$ ).

GİST'lerin en sık görülen metastaz alanı karaciğer olup, literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da en sık karaciğerde metastaz izlendi.<sup>42,146</sup> AFIP malign biyolojik davranış risk skoru ile nüks/metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,004**). AFIP skoru iki gruba ayrıldığında ise nüks/metastaz ile istatistiksel ilişkisi ileri derecede anlamlı bulundu (**p<0,001**) ve literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.<sup>140,147</sup>

AFIP risk skoru yükseldikçe, exitus oranlarında artış izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamadı ( $p=0,089$ ). Ancak AFIP risk skoru iki gruba ayrıldığında, grup I ve grup II arasındaki sağkalım açısından farklılık, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olup, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**p=0,022**).<sup>140,148</sup> 55. Ayda AFIP risk skoru grup I'de olan bir olgunun hayatta kalma olasılığı yaklaşık %95 iken, grup II'de yer alan bir olgunun hayatta kalma olasılığı yaklaşık %65'ti. Sağkalım grafiğinde, grup I ve grup II olgular arasında, sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık izlendi (**p=0,037**). Bu çalışmada AFIP risk skoru yüksek olan olgularda TKİ kullanımı olup, diğer olgularda TKİ olmaması, AFIP risk skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememesinin sebebi olabileceği düşünülmektedir. Ancak AFIP risk skoru iki gruba ayrıldığında sağkalımla arasındaki anlamlı istatistiksel ilişki, TKİ tedavisi almamış orta riskli olguların grup II'de yer alması ile açıklanabilir.

Waidhauser ve ark.<sup>31</sup> tarafından yapılan derlemede GİST'e eşlik eden senkron veya metakron tümör olasılığı yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir. En sık görülen lokalizasyonların sırasıyla GİS (%32), ürogenital ve kadın genital sistemi (%30), meme (%10), kan ve lenfatik sistem (%6), akciğer (%6), baş-boyun (%4), yumuşak doku (%3) ve diğer (%5) olarak sıralanmıştı. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak senkron veya metakron tümör olasılığı %10 olarak tespit edildi. En sık görülen tümör lokalizasyonları ise sırasıyla GİS (%60), meme (%20), yumuşak doku (%10) ve lenf noduydu (%10). Senkron veya metakron tümör olasılığı ve sistemlere göre dağılımın farklılık göstermesinin, çalışmaya dahil edilen olgu sayısının kısıtlı olması ve hastaların tümör geçmişlerine ulaşımdaki güçlüklerle bağlantılı olduğu düşünüldü.

Liu ve ark.<sup>139</sup> tarafından yapılan araştırmada multipl tümör varlığı bulunan olgu sayısı, toplam olgu sayısının %30,4'ü olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, farklı olarak multipl tümör görülme oranı %1 olarak bulundu. Bu farklılığa, önceki çalışmada multinodüler tümörlerin veya implantların multipl tümör sayılması neden olmuş olabilir. 2013 yılında Miettinen ve ark.<sup>42</sup> yayınladığı derlemede multipl tümörlerin, nüks veya metastaz

olabileceği bildirilmiştir. Liu ve ark.<sup>139</sup> tarafından elde edilen görece yüksek yüzdenin, multipl tümörlerin tamamına yakınının ektragastrintestinal yerleşimli olması, bu tümörlerin öncelikle nüks veya metastaz olarak tanımlanabilen implantlar olabileceğini düşündürmektedir.

CD117, GİST tanısında, DOG-1 ile birlikte en önemli İHK'sal belirteçlerdir. Çalışmamızda, olguların %97'sinde CD117 ve %96'sında DOG1 ile fokal pozitif veya pozitif İR izlenmişti ve oranlar literatür ile benzerlik göstermekteydi.<sup>4,42</sup> GİST tanısı konulan olguların hiçbirinde CD117 ve DOG-1 negatif izlenmemiştir (Tablo 28).

Miettinen ve ark.<sup>4</sup> CD117 ile boyanma izlenmeyen olguların, genellikle mide yerleşimli ve epitelooid morfolojide olduklarını bildirmiştir. CD117 ile İR izlenmeyen ve fokal pozitif İR gösteren olguların tamamı mide yerleşimli olup, 8'i iğsi morfolojide, 2'si epitelooid morfolojide izlendi. Çalışmamızda Miettinen ve ark.<sup>4</sup>'nın çalışmasına benzer şekilde CD117 İR izlenmeyen ve fokal İR izlenen olguların yerleşim yeri mideydi, ancak farklı olarak, bu olguların büyük çoğunluğu (%80) iğsi morfolojideydi.

Mide yerleşimli GİST'lerin yaklaşık %80-85'i ve ince bağırsak yerleşimli GİST'lerin ise yaklaşık %50'si CD34 ile pozitif İR göstermektedir.<sup>4,72</sup> Çalışmamızda mide yerleşimli GİST'lerdeki CD34 boyanma oranı literatür ile benzerdi, ancak ince bağırsak yerleşimli GİST'lerde CD34 boyanma oranı (%34,8) literatürde belirtilen oranların bir miktar altında izlendi. Mide, ince bağırsak ve diğer lokalizasyonlardaki CD34 İR'si arasındaki farklılık, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı (**p<0,001**).

Ki-67, hücre döngüsünde G0 hariç diğer fazlardaki hücrelerde boyanma meydana getirmektedir.<sup>149</sup> Ki-67 proliferasyon indeksi, başta nöroendokrin tümörler olmak üzere birçok tümörde sınıflamada veya prognozun belirlenmesinde kullanılmaktadır.<sup>150,151</sup> GİST'lerde de birçok araştırmada Ki-67 proliferasyon indeksi kullanılmış ve sağkalımı öngörmeye önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Nüks/metastazı veya sağkalımı öngörmeye araştırmacılar tarafından, farklı sınır değerler önerilmiştir. Pyo ve ark.<sup>152</sup> %4; Meara ve ark.<sup>153</sup>, Nakamura ve ark.<sup>154</sup> ve Neves ve ark.<sup>155</sup> %5; Liu ve ark.<sup>132</sup>, Belev<sup>156</sup> ve Chen ve ark.<sup>6</sup> %6, Küçükmetin ve ark.<sup>157</sup> %10, Jiang ve ark.<sup>148</sup> %5-%10 olarak önermişlerdir.

Birçok araştırmacı Ki-67 proliferasyon indeksi ile prognostik parametreler olan nüks/metastaz ve sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunduğunu ortaya koymuşlardır.<sup>132,148,152,154,157,158</sup> Araştırmacıların bir kısmı Ki-67 proliferasyon indeksinin, tümör çapı ve mitoz sayısından bağımsız olarak prognozla ilişkili olduğu göstermiş, Ki-67

proliferasyon indeksinin risk skorlamalarına dahil edilmesini önermişlerdir.<sup>6,139,148</sup> Chen ve ark.<sup>6</sup> 2019 yılında risk skorlaması için ortaya koydukları nomogramda Ki-67 proliferasyon indeksine de yer vermişlerdir. Meara ve ark.<sup>153</sup>, Neves ve ark.<sup>155</sup> ve Alkhasawneh ve ark.<sup>159</sup> ise Ki-67 proliferasyon indeksi ile malign biyolojik davranış veya sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişkisi bulunmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi için sınır değeri, Liu ve ark.<sup>132</sup>, Chen ve ark.<sup>6</sup> ve Belev<sup>156</sup> tarafından bildirilen %6 olarak belirlendi. Bu sınır değere göre, Ki-67 proliferasyon indeksi ile nüks/metastaz ( $p<0,001$ ), AFIP risk skoru (grup I ve grup II) ( $p<0,001$ ) ve sağkalım ( $p=0,023$ ) arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı olup, literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.<sup>132,148,152,154,157</sup>

Ki-67 proliferasyon indeksinin değerlendirilmesi, mitoz sayımına göre oldukça kolay olup, daha az deneyim gerektirmektedir. Ayrıca gözlemci içi veya gözlemciler arası farklılıklar mitoz sayımına göre daha düşüktür.<sup>152,160,161</sup> Ancak tümörü infiltre eden lenfositlerin de boyanarak Ki-67 proliferasyon indeksini yanlış olarak yükseltebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.<sup>159</sup>

p53 geni, keşfedildiği ilk günden beri, başta kolon adenokarsinomları olmak üzere birçok tümörün etyolojisinde kendisine yer bulmuştur.<sup>101,102</sup> GİST'te de birçok araştırmacı p53 geni ve etkilerini araştırmaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksinde olduğu gibi p53 ekspresyon düzeyinde de karar kılınmış ortak sınır bir değer bulunmamaktadır. %5, %10, %5-%10, %5-%25, %20-%80 gibi çeşitli sınır değerler ortaya atılmıştır.<sup>140,148,153,155,162</sup> Çalışmamızda sınır değeri, Neves ve ark.<sup>155</sup> ve Nakamura ve ark.<sup>154</sup> tarafından bildirilen %5 olarak kabul edildi.

p53 ekspresyon düzeyi ile nüks/metastaz ( $p=0,589$ ) (Tablo 35) ve sağkalım ( $p=0,075$ ) (Tablo 36) arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi. Ancak sağkalım grafiğinde, p53 ekspresyon yüzdesi %5'ten küçük olan olgularla, %5'ten büyük olan olgular arasında sağkalım açısından, arada anlamlı fark bulunduğu dikkati çekti (Mantel-Cox,  $p=0,018$ ). Gümürdülü ve ark.<sup>163</sup> tarafından p53 ekspresyon düzeyi ile mitoz sayısı arasında ilişki bulunduğu bildirilmiş olup, çalışmamızda da aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ( $p=0,021$ ). Ayrıca p53 ekspresyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu görüldü ( $p=0,035$ ).

Yoo ve ark.<sup>140</sup>, Meara ve ark.<sup>153</sup>, Sabah ve ark.<sup>164</sup> ve Al-Bozom<sup>165</sup> p53'ün artmış ekspresyonunun, kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Jiang<sup>148</sup>, Neves ve ark.<sup>155</sup>, Nakamura ve ark.<sup>154</sup> ve Wallander ve ark.<sup>162</sup> ise p53 ekspresyonu ile prognoz

arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadığını ortaya koymuşlardır. Konunun daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş olgu popülasyonu bulunan, uzun süreli takip verileri içeren geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PHH3 İHK belirteci, mitoz tespitinin daha kolay ve daha hızlı yapılabilmesi amacıyla ortaya çıkmıştır.<sup>103</sup> PHH3 mitoz spesifik olup, G2 fazından M fazına geçen hücreleri boyamaktadır.<sup>166</sup> Mitoz sayımı, heterojen yapıya sahip (“*hot spot*” alan tayini) veya fiksasyonu iyi olmayan tümörlerde daha isabetli, daha hızlı ve daha kolay yapılmaktadır.<sup>159,160,167,168</sup> Ayrıca apoptotik cisimlerin ve karyorektik debrislerin, mitoz olarak sayılmasını önlemektedir.<sup>159</sup> Mitoz sayımına göre daha az deneyim gerektirmektedir, gözlemci içi veya gözlemciler arası farklılıkları azaltmaktadır ve tekrarlanabilirliği daha iyidir.<sup>160</sup>

PHH3 ile nüks/metastaz (**p<0,001**) ve sellülaritelerine göre ayrılan tümör tipleri (**p<0,001**) arasındaki ilişki istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı. Ayrıca PHH3 ile sağkalım (**p=0,014**), AFIP risk skoru (**p=0,003**) ve p53 boyanma yüzdesi (**p=0,01**) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda ilk mitoz sayısı, ikinci mitoz sayısı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve PHH3 arasındaki korelasyon, Uguen ve ark.<sup>160</sup> tarafından yapılan araştırmayla uyumlu olarak, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı (**p<0,001**). Mitoz sayısı ile Ki-67 ve PHH3 İHK’sal belirteçleri arasında izlenen bu ilişki; malign davranış riski veya sağkalımı değerlendirmede mitozla göre daha hızlı ve tekrarlanabilirliği yüksek olan bu parametrelerin, daha büyük hasta popülasyonu bulunan çalışmalarla oluşturulacak yeni risk skorlamalarında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Nanding ve ark.<sup>133</sup> ING4 ekspresyon düzeyi ile tümör lokalizasyonu, tümör çapı, mitoz sayısı, nekroz ve nüks/metastaz arasında anlamlı istatistiksel negatif bir ilişki bulunduğunu bildirmiştir. Şahin ve ark.<sup>169</sup> ise ING4 ekspresyon düzeyi ile risk skoru, tümör çapı ve mitoz arasında istatistiksel negatif ilişki tespit etmişlerdir. Her iki çalışmada da ING4 ekspresyon düzeyinin azalmasının, sağkalım üzerinde kötü prognostik etkisinin bulunduğu gösterilmiştir.<sup>133,169</sup>

Çalışmamızda ING4 ekspresyon düzeyi ile sağkalım (**p=0,004**), AFIP risk skoru (**p=0,018**), mitoz sayısı (**p=0,008**), Ki-67 proliferasyon indeksi (**p=0,009**), PHH-3 boyanma yüzdesi (**p=0,016**) ve tümör çapı (**p=0,034**) ile arasında anlamlı istatistiksel negatif bir ilişki bulunduğu dikkati çekti. Ancak ING4 düzeyi ile nüks/metastaz arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi (**p=0,158**) (Tablo 47). Sağkalım grafiğinde, ING4

ekspresyonu (negatif, fokal İR, pozitif İR) azaldıkça sağkalımda azalma görüldü. Ayrıca negatif olan grupta, fokal İR izlenen grup arasında sağkalım açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Mantel-Cox, **p=0,014**). Ancak sağkalım grafiğinde diğer ikili ilişkilerde anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi ( $p=0,077$  ve  $p=0,7$ ).

GİST olgularında, ING4 ile ilgili çalışma sayısı oldukça kısıtlı olup, ING'ün prognoz ile ilişkisini ortaya koyabilmek için daha büyük hasta popülasyonlarıyla, uzun süreli takipleri yapılmış çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Jiang ve ark.<sup>170</sup> tarafından yapılan çalışmada PIN1 ekspresyon düzeyi ile risk grubu, tümör yerleşimi, mitoz sayısı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve tümör çapı arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda PIN1 ekspresyon düzeyi ile nüks/metastaz ( $p=0,325$ ) (Tablo 54), sağkalım ( $p=0,689$ ) (Tablo 55), risk skoru ( $p=0,196$ ) (Tablo 56) arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmedi. Jiang ve ark.<sup>170</sup>'nın yaptığı çalışmadakine benzer şekilde, PIN1 ekspresyon düzeyi ile tümör lokalizasyonu arasında ileri derecede anlamlı istatistiksel ilişki izlendi ( **$p<0,001$** ). Ayrıca PIN1 ekspresyon düzeyi ile CD34 İR'si arasında istatistiksel ilişki bulunduğu görüldü ( **$p=0,024$** ).

PIN1 ekspresyonunun ince bağırsak kaynaklı GİST'lerde daha yüksek olduğu izlendi, ancak nüks/metastaz, sağkalım ve risk skoru arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi. Tedavide PIN1'e yönelik birçok molekül araştırılmaktadır.<sup>117,119,120,122</sup> Hedefe yönelik ilaç tedavisi için geliştirilen bu moleküller kullanılmaya başlanırsa hasta seçimi için PIN1 İHK'sının kullanımının olabileceği düşünülmektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

GİST'lerin alışılmışın dışında olan histomorfoloji/biyolojik davranış ilişkisini aydınlatılabilmek amacıyla, bölümümüzde tanı konmuş 97 olgu tekrar incelendi. Malign davranış riski ile bağlantılı parametreler ve belirteçler araştırıldı.

Makroskopik olarak tümör özelliklerinin (tümör çapı, lokalizasyonu, nekroz varlığı, kapsül bütünlüğü) ayrıntılı tanımlanması hem ayırıcı tanı, hem de prognoz tayininde önemlidir.

Tanı konarken veya tanı konduktan sonra, prognoza veya adjuvan TKİ tedavisine etkisi olan etyolojik faktörlerin İHK'sal veya moleküler tekniklerle ortaya konmasının önemi görüldü.

Günümüze kadar oluşturulan birçok risk skorlamasında yer alan mitoz sayısının daha objektif, daha hızlı olarak belirlenebilmesi için PHH3 belirteci ile sayım yapılmasının önemli olduğu, gözlemci içi veya gözlemciler arası farklılıkları azalttığı görüldü. Mitoz sayımına göre daha az zaman alan, Ki-67 proliferasyon indeksinin de prognoz tayininde ve yeni risk skorlama sistemlerinde yer alması gerektiği düşünüldü. Prognozun öngörülmesinde, ING4 ve p53 İHK'sal belirteçlerinin bilgi verici olabileceği görüldü.

## 7. ÖZET

### **Gastrointestinal stromal tümörlerde malign davranış riskini belirlemede immünohistokimyasal olarak PHH-3, p53'ün değerlendirilmesi**

**Giriş ve Amaç:** Çalışmamızda, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006-Ocak 2020 tarihleri arasında GİST tanısı almış olguların demografik, histopatolojik, İHK'sal bulguları değerlendirilmiş; p53, PHH3, ING4 ve PIN1 İHK'sal belirteçleri ile malign biyolojik davranış riski öngörülme çalışılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bölümümüzde tanısı konulan 97 GİST olgusuna ait arşiv materyalleri ve patoloji raporları tekrar incelendi; hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından nüks/metastaz, sağkalım ve ek tümör varlığına yönelik veriler toplandı. Halihazırda yapılmış olan İHK'sal belirteçler tekrardan değerlendirildi. p53, PHH3, ING4 ve PIN1 İHK belirteçleri uygulandı. Elde edilen veriler arasındaki istatistiksel ilişkiler değerlendirildi.

**Bulgular:** Nüks/metastaz ile tümör çapı, mitoz sayısı, sellülaritelerine göre ayrılan tümör alt tipleri, tümör kapsül rüptürü, AFIP risk skoru, Ki-67 proliferasyon indeksi ve PHH3 arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlendi. Sağkalım ile AFIP risk skoru, Ki-67 proliferasyon indeksi, p53 boyanma yüzdesi, PHH3 ve ING ekspresyon düzeyi arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlendi. AFIP risk skoru ile sellülaritelerine göre ayrılan tümör alt tipleri, nekroz, Ki-67 proliferasyon indeksin, PHH3 ve ING4 ekspresyon düzeyi arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlendi. PHH3 İHK belirtecinin, "hot spot" alanların bulunmasını kolaylaştırdığı, mitoz sayımında yanlışlıkları minimize ettiği ve mitoz sayımını daha objektif hale getirdiği görüldü.

**Sonuç:** Ki-67 proliferasyon indeksi, PHH3 ve ING4 ekspresyon düzeyinin AFIP risk skorunun daha kolay tahmin edilmesi sağladığı, TKİ kullanımını gereken hasta seçimini kolaylaştırdığı; ayrıca sağkalımın tahmini konusunda klinisyenlere yol gösterici olduğu görüşüne varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Gastrointestinal sistem, gastrointestinal stromal tümör, AFIP risk skoru, Ki-67, p53, PHH3, ING4, PIN1.

## 8. SUMMARY

### **Evaluation of PHH-3, p53 immunohistochemically in determining the risk of malignant behavior of gastrointestinal stromal tumors**

**Introduction and Aim:** In our study, the demographic, histopathological, and IHC findings of the patients diagnosed GIST between January 2006 and January 2020 in Kocaeli University Medical Faculty Department of Medical Pathology Department were evaluated. The risk of malignant biological behavior was tried to be predicted with p53, PHH3, ING4 and PIN1 IHC markers.

**Material and Method:** Archive materials and pathology reports of 97 GIST cases diagnosed in our department were re-examined. Data for recurrence / metastasis, survival and presence of additional tumors were collected from the hospital automation system and patient files. The IHC markers that have already been made were reevaluated. p53, PHH3, ING4 and PIN1 IHC markers were applied. Statistical relationships between the data obtained were evaluated.

**Results:** There was a statistically significant relationship between recurrence / metastasis and tumor subtypes which were separated by and cellularity, tumor capsule rupture, AFIP risk score, Ki-67 proliferation index and PHH3. There was a significant statistical relationship between survival and AFIP risk score, Ki-67 proliferation index, p53 staining percentage, PHH3 and ING expression level. A significant statistical relationship was observed between AFIP risk score and tumor subtypes which were separated by and cellularity, necrosis, Ki-67 proliferation index, PHH3 and ING4 expression level, The PHH3 IHC marker was found to facilitate the finding of hot spot areas, minimize incompatibility in mitosis count and make mitosis count more objective.

**Conclusion:** Ki-67 proliferation index, PHH3 and ING4 expression level provides easier prediction of AFIP risk score and facilitates the selection of patients who need TKI; In addition, it was concluded that it was a guide for clinicians in predicting survival.

**Key words:** Gastrointestinal system, gastrointestinal stromal tumor, AFIP risk score, KI-67, p53, PHH3, ING4, PIN1.

## KAYNAKÇA

1. 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.
2. Lewis JJ, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg.* 1996;33(10):817–872.
3. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C ve ark. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-465.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
5. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-1419.
6. Chen T, Xu L, Ye L ve ark. A new nomogram for recurrence-free survival prediction of gastrointestinal stromal tumors: Comparison with current risk classification methods. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(6):1109-1114.
7. Dei Tos, AP, Hornick JL, Miettinen M. Mesenchymal tumours of digestive system. WHO classification of tumors Editorial Board, ed. *WHO Classification of Digestive System Tumours*, 5th Ed. 1. basım. Lyon: IARC Press. 2019:433-498.
8. Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet.* 73:784–710.
9. Stout AP. Leiomyoma of the stomach. *Mo Med.* 1948;45(5):360–364.
10. Fenwick WS. Cancer and other tumors of the stomach. *Lancet.* 1901;463.
11. Yarrington CT, Cook MD. Bizarre leiomyoma (leiomyoblastoma). Report of a case. *J Int Coll Surg.* 1962;(38):195–199.
12. McKittirick LS, Schulz MD. Neurinoma of stomach. *N Engl J Med.* 1946;234:194–196.
13. Herrera GA, De Moraes HP, Grizzle WE ve ark. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci.* 1984;29(3):275-284.
14. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. "Plexosarcomas." *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113(8):846–853.

15. Welsh RA, Meyer AT. Ultrastructure of gastric leiomyoma. *Arch Pathol.* 1969;87(1):71-81.
16. Evans D, Lampert I, Jacobs M. Intermediate filaments in smooth muscle tumours. *J Clin Pathol.* 1983;36(1):57-61.
17. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-519.
18. Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumours: Correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol.* 1991;164(2):107-117.
19. Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol.* 1994;25(8):766-771.
20. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y ve ark. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-580.
21. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F ve ark. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-1269.
22. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM ve ark. 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(4):821-829.
23. Chan KH. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol.* 2006;12(14):2223.
24. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK ve ark. 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(2):289-293.
25. Cho MY, Sohn JH, Kim JM ve ark. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):853-862.
26. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):162-168.
27. Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL ve ark. "Seedling" mesenchymal tumors (Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1629-1635.

- 28.** Agaimy A, Blaszyk H, Dietmaier W. Minute Gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113–120.
- 29.** Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S ve ark. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006;37(12):1527-1535.
- 30.** Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J ve ark. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265-274.
- 31.** Waidhauser J, Bornemann A, Trepel M ve ark. Frequency, localization, and types of gastrointestinal stromal tumor associated neoplasia. *World J Gastroenterol.* 2019;25(30):4261-4277.
- 32.** Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(12):865-878.
- 33.** Min K-W. Gastrointestinal stromal tumor: An ultrastructural investigation on regional differences with considerations on their histogenesis. *Ultrastruct Pathol.* 2010;34(3):174-188.
- 34.** Cajal SR. Nuevas aplicaciones del metodo de coloracion De Golgi. *Gac Medica Catalana.* 1889;12:613-616.
- 35.** Cajal SR. Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *CR Soc Biol.* 1893;45:217-223.
- 36.** Blair PJ, Rhee P-L, Sanders KM, Ward SM. The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(3):294-317.
- 37.** Yamamoto H. Histology. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. *Gastrointestinal stromal tumor: Research and practice.* 1. basım. Singapore: Springer Singapore. 2019:11-30.
- 38.** Kitamura Y, Hirota S. Kit as a human oncogenic tyrosine kinase. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(23):2924-2931.
- 39.** Yamamoto H, Kojima A, Nagata S ve ark. KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of the abdominal soft tissue: A clinicopathologic and genetic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(9):9.
- 40.** Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses. A clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1267-1275.

41. Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y ve ark. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int.* 2001;51(7):524-531.
42. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):399-415.
43. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T ve ark. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene.* 2001;20(36):5054-5058.
44. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T ve ark. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 1987;6(11):3341-3351.
45. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008;53(3):245-266.
46. Hirota S, Ohashi A, Nishida T ve ark. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* 2003;125(3):660-667.
47. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):52-68.
48. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L ve ark. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2003;9(9):3329-3337.
49. Sakurai S, Oguni S, Hironaka M ve ark. Mutations in c-kit gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92(5):494-498.
50. Lasota J, Corless CL, Heinrich MC ve ark. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: A multicenter study on 54 cases. *Mod Pathol.* 2008;21(4):476-484.
51. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A ve ark. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299(5607):708-710.
52. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH ve ark. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest.* 2004;84(7):874-883.
53. Tsuyashi T. Genetics. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. *Gastrointestinal stromal tumor: Research and practice.* 1. basım. Singapore: Springer Singapore. 2019:31-48.

- 54.** Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH ve ark. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: A clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90-96.
- 55.** Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM ve ark. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1170-1176.
- 56.** Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med.* 2009;266(1):43-52.
- 57.** Janeway KA, Kim SY, Lodish M ve ark. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(1):314-318.
- 58.** Doyle LA, Hornick JL. Gastrointestinal stromal tumours: From KIT to succinate dehydrogenase. *Histopathology.* 2014;64(1):53-67.
- 59.** Kikuchi H, Konna H, Takeuchi H. Risk Classification. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. *Gastrointestinal stromal tumor: Research and practice*, 1. basım. Singapore: Springer Singapore. 2019:61-78.
- 60.** Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M ve ark. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(11):1712-1721.
- 61.** Boikos SA, Pappo AS, Killian JK ve ark. Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: A report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol.* 2016;2(7):922.
- 62.** Gill AJ, Chou A, Vilain R ve ark. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(5):636-644.
- 63.** Dwight T, Lipton L, Robinson BG ve ark. Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(2):8.
- 64.** Carney JA, Sheps SG, Go VLW ve ark. The Triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med.* 1977;296(26):1517-1518.



- 65.** Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: A new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet.* 2002;108(2):132-139.
- 66.** Pappo AS, Janeway K, Laquaglia M ve ark. Special considerations in pediatric gastrointestinal tumors. *J Surg Oncol.* 2011;104(8):928-932.
- 67.** Agaram NP, Wong GC, Guo T ve ark. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(10):853-859.
- 68.** Pantaleo MA, Nannini M, Corless CL ve ark. Quadruple wild-type (WT) GIST: defining the subset of GIST that lacks abnormalities of KIT, PDGFRA, SDH, or RAS signaling pathways. *Cancer Med.* 2015;4(1):101-103.
- 69.** Antonescu CR. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal models. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):63-69.
- 70.** Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y ve ark. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: A subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol.* 2004;35(10):1223-1230.
- 71.** West RB, Corless CL, Chen X ve ark. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004;165(1):107-113.
- 72.** Hirota S. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by histopathology and immunohistochemistry. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:27-27.
- 73.** Reuss DE, Habel A, Hagenlocher C ve ark. Neurofibromin specific antibody differentiates malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) from other spindle cell neoplasms. *Acta Neuropathol (Berl).* 2014;127(4):565-572.
- 74.** Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH ve ark. Esophageal stromal tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(2):211-222.
- 75.** Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Mod Pathol.* 2001;14(10):950-956.

- 76.** Jumniensuk C, Charoenpitakchai M. Gastrointestinal stromal tumor: Clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):231.
- 77.** Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA ve ark. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1407-1414.
- 78.** Ghanem N, Altehoefer C, Furtwängler A ve ark. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1669-1678.
- 79.** Yoneyama T, Hyeyol B, Kitazume Y ve ark. Diagnostic imaging of gastrointestinal stromal tumor. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. *Gastrointestinal Stromal Tumor: Research and Practice*, 1. basım. Singapore: Springer Singapore; 2019:49-60.
- 80.** Miyake KK, Nakamoto Y, Mikami Y ve ark. The predictive value of preoperative 18F-fluorodeoxyglucose PET for postoperative recurrence in patients with localized primary gastrointestinal stromal tumour. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4664-4674.
- 81.** Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK ve ark. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer.* 2004;102(3):157-163.
- 82.** Dewitt J, Emerson RE, Sherman S ve ark. Endoscopic ultrasound-guided Trucut biopsy of gastrointestinal mesenchymal tumor. *Surg Endosc.* 2011;25(7):2192-2202.
- 83.** Casali PG, Abecassis N, Bauer S ve ark. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:iv68-iv78.
- 84.** Soft tissue sarcomas (Version 2.2020). National Comprehensive Cancer Network; Mayıs 2020. Erişim tarihi; 9 Haziran 2020.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)
- 85.** Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV ve ark. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(1):1-8.
- 86.** Protocol for the examination of resection specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). Collage of American Pathologists; Mayıs 2020. Erişim tarihi; 9 Haziran 2020. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates-PDF.zip>
- 87.** Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(1):41-47.

- 88.** Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH ve ark. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477-489.
- 89.** Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A ve ark. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-1052.
- 90.** Rossi S, Miceli R, Mazzoleni G ve ark. Natural history of imatinib-naive GISTs: A retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(11):11.
- 91.** Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: A breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemother Res Pract.* 2014;2014:1-9.
- 92.** Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M ve ark. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1052-1056.
- 93.** Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD ve ark. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472-480.
- 94.** Verweij J, Van Oosterom A, Blay JY ve ark. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec®, Gleevec™) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target: Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer.* 2003;39(14):2006-2011.
- 95.** Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR ve ark. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: The ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1563-1570.
- 96.** Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR ve ark. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329–1338.

- 97.** Demetri GD, Reichardt P, Kang YK ve ark. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013;381(9863):295-302.
- 98.** Falkenhorst J, Hamacher R, Bauer S. New therapeutic agents in gastrointestinal stromal tumours. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(4):322-328.
- 99.** Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979;278(5701):261-263.
- 100.** Crawford LV, Pim DC, Gurney EG ve ark. Detection of a common feature in several human tumor cell lines-a 53,000-dalton protein. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;78(1):41-45.
- 101.** Baker S, Fearon E, Nigro J ve ark. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science*. 1989;244(4901):217-221.
- 102.** Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000;408(6810):307-310.
- 103.** Hendzel MJ, Wei Y, Mancini MA ve ark. 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(6):348-360.
- 104.** Ribalta T, McCutcheon IE, Aldape KD ve ark. 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(11):1532-1536.
- 105.** Bossard C, Jarry A, Colombeix C ve ark. Phosphohistone H3 labelling for histoprognostic grading of breast adenocarcinomas and computer-assisted determination of mitotic index. *J Clin Pathol*. 2006;59(7):706-710.
- 106.** Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of PHH3, Ki-67, and survivin immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):117-122.
- 107.** Veras E, Malpica A, Deavers MT ve ark. Mitosis-specific marker phospho-histone H3 in the assessment of mitotic index in uterine smooth muscle tumors: A pilot study. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(4):316-321.
- 108.** Tsuta K, Liu DC, Kalhor N ve ark. Using the mitosis-specific marker anti-phosphohistone H3 to assess mitosis in pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):252-259.

- 109.** Ping Lu K, Hanes SD, Hunter T. A human peptidyl–prolyl isomerase essential for regulation of mitosis. *Nature*. 1996;380(6574):544-547.
- 110.** Lu KP. Phosphorylation-dependent prolyl isomerization: a novel cell cycle regulatory mechanism. Meijer L, Jézéquel A, Ducommun B, ed. *Progress in cell cycle research*. Boston MA: Springer US. 2000:83-96.
- 111.** Suizu F, Ryo A, Wulf G ve ark. Pin1 regulates centrosome duplication, and its overexpression induces centrosome amplification, chromosome instability and oncogenesis. *Mol Cell Biol*. 2006;26(4):1463-1479.
- 112.** Wulf GM. Pin1 is overexpressed in breast cancer and cooperates with Ras signaling in increasing the transcriptional activity of c-Jun towards cyclin D1. *EMBO J*. 2001;20(13):3459-3472.
- 113.** Bao L, Kimzey A, Sauter G ve ark. Prevalent overexpression of prolyl isomerase Pin1 in human cancers. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1727-1737.
- 114.** Pang R, Yuen J, Yuen MF ve ark. PIN1 overexpression and  $\beta$ -catenin gene mutations are distinct oncogenic events in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2004;23(23):4182-4186.
- 115.** Ayala G, Wang D, Wulf G ve ark. The prolyl isomerase Pin1 is a novel prognostic marker in human prostate cancer. *Cancer Res*. 2003;63(19):6244–6251.
- 116.** Hennig L, Christner C, Kipping M ve ark. Selective inactivation of parvulin-like peptidyl-prolyl cis/trans isomerases by Juglone. *Biochemistry*. 1998;37(17):5953-5960.
- 117.** Uchida T, Takamiya M, Takahashi M ve ark. Pin1 and Par14 peptidyl prolyl isomerase inhibitors block cell proliferation. *Chem Biol*. 2003;10(1):15-24.
- 118.** Zhang Y, Daum S, Wildermann D ve ark. Structural basis for high-affinity peptide inhibition of human Pin1. *ACS Chem Biol*. 2007;2(5):320-328.
- 119.** Dong L, Marakovits J, Hou X ve ark. Structure-based design of novel human Pin1 inhibitors (II). *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(7):2210-2214.
- 120.** Urusova DV, Shim JH, Kim DJ ve ark. Epigallocatechin-gallate suppresses tumorigenesis by directly targeting Pin1. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2011;4(9):1366-1377.
- 121.** Wei S, Kozono S, Kats L ve ark. Active Pin1 is a key target of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and breast cancer. *Nat Med*. 2015;21(5):457-466.

- 122.** Kozono S, Lin YM, Seo HS ve ark. Arsenic targets Pin1 and cooperates with retinoic acid to inhibit cancer-driving pathways and tumor-initiating cells. *Nat Commun.* 2018;9(1):3069.
- 123.** Shiseki M, Nagashima M, Pedoux RM ve ark. p29ING4 and p28ING5 bind to p53 and p300, and enhance p53 activity. *Cancer Res.* 2003;63(10):2373–2378.
- 124.** Wagner MJ, Gogela-Spehar M, Skirrow RC ve ark. Expression of novel ING variants is regulated by thyroid hormone in the *Xenopus laevis* tadpole. *J Biol Chem.* 2001;276(50):47013-47020.
- 125.** Nagashima M, Shiseki M, Pedoux RM ve ark. A novel PHD-finger motif protein, p47ING3, modulates p53-mediated transcription, cell cycle control, and apoptosis. *Oncogene.* 2003;22(3):343-350.
- 126.** Kim S, Chin K, Gray JW ve ark. A screen for genes that suppress loss of contact inhibition: Identification of ING4 as a candidate tumor suppressor gene in human cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(46):16251-16256.
- 127.** Garkavtsev I, Kozin SV, Chernova O ve ark. The candidate tumour suppressor protein ING4 regulates brain tumour growth and angiogenesis. *Nature.* 2004;428(6980):328-332.
- 128.** Garkavtsev I, Kazarov A, Gudkov A ve ark. Suppression of the novel growth inhibitor p33 ING1 promotes neoplastic transformation. *Nat Genet.* 1996;14(4):415-420.
- 129.** Gündüz M, Nagatsuka H, Demircan K ve ark. Frequent deletion and down-regulation of ING4, a candidate tumor suppressor gene at 12p13, in head and neck squamous cell carcinomas. *Gene.* 2005;356(1-2):109-117.
- 130.** Li J, Martinka M, Li G. Role of ING4 in human melanoma cell migration, invasion and patient survival. *Carcinogenesis.* 2008;29(7):1373-1379.
- 131.** Li X, Cai L, Liang M ve ark. ING4 induces cell growth inhibition in human lung adenocarcinoma A549 cells by means of Wnt-1/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Anat Rec.* 2008;291(5):593-600.
- 132.** Liu X, Qiu H, Zhang P ve ark. Ki-67 labeling index may be a promising indicator to identify “very high-risk” gastrointestinal stromal tumor: a multicenter retrospective study of 1022 patients. *Hum Pathol.* 2018;74:17-24.
- 133.** Nanding A, Tang L, Cai L ve ark. Low ING4 protein expression detected by paraffin-section immunohistochemistry is associated with poor prognosis in untreated patients with gastrointestinal stromal tumors. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):87-96.

- 134.** Sasaki T, Ryo A, Uemura H ve ark. An immunohistochemical scoring system of prolyl isomerase Pin1 for predicting relapse of prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Pathol - Res Pract.* 2006;202(5):357-364.
- 135.** Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):9.
- 136.** Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):189-208.
- 137.** Joensuu H, Eriksson M, Hall KS ve ark. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib: Risk factors for GIST recurrence. *Cancer.* 2014;120(15):2325-2333.
- 138.** Chen Z, Lin RM, Bai YK ve ark. Establishment and verification of prognostic nomograms for patients with gastrointestinal stromal tumors: A SEER-based study. *BioMed Res Int.* 2019;2019.
- 139.** Liu Q, Wang Y, Kong L ve ark. Study on clinicopathological features of gastrointestinal stromal tumor and relevant prognostic factors. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73(3):743-747.
- 140.** Yoo C, Koh YW, Park YS ve ark. Prognostic relevance of p53 overexpression in gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: Potential implication for adjuvant treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:362-369.
- 141.** Doğusoy GB, Working Group TG. Gastrointestinal stromal tumors: A multicenter study of 1160 Turkish cases. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(3):203-211.
- 142.** Gönüllü D, Demiray O, İlgün S ve ark. Gastrointestinal stromal tumors: A clinical and histopathological presentation of 27 cases. *Turk J Surg.* 2018;34(4):259-263.
- 143.** Şahin S, Ekinci Ö, Seçkin S ve ark. The diagnostic and prognostic utility of DOG1 expression on gastrointestinal stromal tumors. *Turk Patoloji Derg.* 2017;33(1):1-8.
- 144.** Lim KT, Tan KY. Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2017;23(27):4856-4866.
- 145.** Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol.* 2006;17:280-286.
- 146.** DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D ve ark. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-58.

- 147.** Şahin S, Ekinçi Ö, Seçkin S ve ark. Thymosin beta-4 overexpression correlates with high-risk groups in gastric gastrointestinal stromal tumors: A retrospective analysis by immunohistochemistry. *Pathol Res Pract.* 2017;213(9):1139-1143.
- 148.** Jiang J. Evaluation of malignancy using Ki-67, p53, EGFR and COX-2 expressions in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2012;18(20):2569-2575.
- 149.** Gerdes J, Lemke H, Baisch H ve ark. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984;133(4):1710-1715.
- 150.** Klimstra DS, Klöppel G, La Rosa S ve ark. Introduction to tumours of the digestive system. WHO classification of tumors Editorial Board, ed. WHO Classification of Digestive System Tumours, 5th ed, 1. basım. Lyon: IARC Press; 2019:14-20.
- 151.** Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R ve ark. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656-1664.
- 152.** Pyo J-S, Kang G, Sohn JH. Ki-67 labeling index can be used as a prognostic marker in gastrointestinal stromal tumor: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2016;31(2):204-210.
- 153.** Meara RS, Cangiarella J, Simsir A ve ark. Prediction of aggressiveness of gastrointestinal stromal tumours based on immunostaining with bcl-2, Ki-67 and p53. *Cytopathology.* 2007;18(5):283-289.
- 154.** Nakamura N, Yamamoto H, Yao T ve ark. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol.* 2005;36(7):828-837.
- 155.** Neves LR, Oshima CTF, Artigiani-Neto R ve ark. Ki67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors - GIST. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(2):116-120.
- 156.** Belev B. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19(4):523.
- 157.** Küçükmetin NT, Çicek B, Saruç M ve ark. Ki67 as a prognostic factor for long-term outcome following surgery in gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(11):1276-1280.
- 158.** Basilio-De-Oliveira RP, Pannain VLN. Prognostic angiogenic markers (endoglin, VEGF, CD31) and tumor cell proliferation (Ki67) for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2015;21(22):6924-6930.



- 159.** Alkhasawneh A, Reith JD, Toro TZ ve ark. Interobserver variability of mitotic index and utility of PHH3 for risk stratification in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(3):385-392.
- 160.** Uguen A, Conq G, Doucet L ve ark. Immunostaining of phospho-histone H3 and Ki-67 improves reproducibility of recurrence risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch.* 2015;467(1):47-54.
- 161.** Molenaar WM, Plaat BEC, Berends ER ve ark. Observer reliability in assessment of mitotic activity and MIB-1: Determined proliferation rate in pediatric sarcomas. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4(4):228-235.
- 162.** Wallander ML, Layfield LJ, Tripp SR ve ark. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical significance of p53 expression, MDM2 amplification, and KIT mutation status. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013;21(4):308-312.
- 163.** Gümürdülü D, Erdoğan S, Kayaselçuk F ve ark. Expression of COX-2, PCNA, Ki-67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors and its relationship with histopathological parameters. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):426-431.
- 164.** Sabah M, Cummins R, Leader M ve ark. Altered expression of cell cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumors: markers with potential prognostic implications. *Hum Pathol.* 2006;37(6):648-655.
- 165.** Al-Bozom IA. p53 expression in gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int.* 2001;51(7):519-523.
- 166.** Kim A, Im DH, Kim K ve ark. Usefulness of anti-phosphohistone H3 immunoreactivity to determine mitotic rate in gastrointestinal stromal tumors. *Basic Appl Pathol.* 2012;5(4):91-97.
- 167.** Shin Y, Hyeon J, Lee B ve ark. PHH3 as an ancillary mitotic marker in gastrointestinal stromal tumors. *J Pathol Transl Med.* 2015;49(1):23-29.
- 168.** Zhu S, Chen ZE. Mitosis-specific marker PHH3 immunostain is a more sensitive and efficient method to evaluate the mitotic activity in gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lab Invest.* 2013;93(1):190A.
- 169.** Şahin S, Ekinçi Ö, Seçkin S ve ark. The prognostic significance of ING4 expression on gastric gastrointestinal stromal tumors by immunohistochemistry. *Ann Ital Chir.* 2017;88:311-317.
- 170.** Jiang J, Cao M, Hu J ve ark. Expression of PIN1 in gastrointestinal stromal tumours and its clinical significance. *Anticancer Res.* 36(3):1275-1280.