

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ENDOSKOPİK ULTRASONOGRAFİ (EUS)
EŞLİĞİNDE TAKİP EDİLEN
GASTROİNTESTİNAL SUBEPİTELYAL
LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK
MERKEZ DENEYİMİ**

DR. GİZEM KORKUT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ (EUS)
EŞLİĞİNDE TAKİP EDİLEN
GASTROİNTESTİNAL SUBEPİTELYAL
LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK
MERKEZ DENEYİMİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DR. GİZEM KORKUT

TEZ DANIŞMANI: YARD. DOÇ. DR. GÖKSEL BENGİ

(Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 99.3456.23 sayı ile desteklenmiştir.)

ÖNSÖZ

İlk günden son güne kadar tez çalışmamda göstermiş olduğu ilgi, vermiş olduğu bilgiler ve yol göstericiliği için tez danışmanım Yard. Doç. Dr Göksel BENGİ'ye;

Tez çalışmam boyunca bana her türlü bilgi ve tecrübesiyle yardımcı olan çok değerli hocam Prof. Dr. Müjde SOYTÜRK'e;

Sadece istatistik desteği ile değil, verdiği özgüven ve arkadaşlığı ile bu süreçte yanımda olan Uzm. Dr. Hande BAHADIR'a;

Fakülte eğitimi sırasında sıcaklıkları, dostlukları ile beni her daim ait olduğum yerde hissettiren, zamanın ve mesafelerin önemi olmadığını bana öğreten, aynı mesleği paylaşmaktan gurur duyduğum başta Dr. Yılmaz CANKURTARAN, Dr. Ece Fulden AYRIM, Dr. Gizem DAMAR, Dr. Yiğit YILANCIOĞLU ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 2014 Mezunları'na;

Tez yazım aşamasının yanında, tüm asistanlığım boyunca desteğini benden esirgemeyen, hep yanımda olan, hekimliklerinin yanında karakterlerini de örnek almaya çalıştığım sevgili eş kıdemlerim Uzm. Dr. Merve KESKİNKILIÇ, Uzm. Dr. Zehra Yağmur ŞAHİN ve Dr. Selcen ÖZER'e;

Her daim manevi desteği ile yanımda olup beni ben olduğuma ikna eden, can arkadaşım Ozan Çağır DENİZ'e;

Her anımda yanımda olan, düştüğümde kaldırıp devam etmemi sağlayan, kız kardeşim, gülen yüzüm Dr. Elif ÖCÜK'e;

Vicdan, erdem ve dürüstlüğü en az eğitilmiş olmak kadar önemli olduğu doğrusu ile beni yetiştiren, koşulsuz sevgileri ile beni var eden, kızı ve torunu olmaktan gurur duyduğum Canan YALIM KORKUT ve Nurten YALIM'a;

Türk kadının gücüne inanan, aklı hür vicdanı hür nesiller yetiştirmek umudu ile yola çıkıp bize onsuz hayal bile edemeyeceğimiz gerçekleri yaşatan, ulu önerimiz Mustafa Kemal ATATÜRK'e;

Dr. Gizem KORKUT

2019

İÇİNDEKİLER

1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 GASTROİNTESTİNAL SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	3
2.1.1 EKSTRAMURAL LEZYONLAR	6
2.1.2 GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER (GIST).....	7
2.1.3 LEİOMYOMA	16
2.1.4 SCHWANNOMA	17
2.1.5 EKTOPIK PANKREAS	19
2.1.6 LIPOMA.....	20
2.1.7 NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	21
2.1.8 GRANÜLER HÜCRELİ TÜMÖRLER	22
2.1.9 DUPLİKASYON KİSTLERİ	23
2.1.10 İNFLAMATUAR FİBROİD POLİP	24
2.1.11 NADİR LEZYONLAR	24
2.2 GASTROİNTESTİNAL SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOLOJİK ÖRNEKLENMESİ	25
2.3 SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN TEDAVİSİ.....	30
2.3.1 ENDOSKOPIK TEDAVİ YÖNTEMLERİ	30
2.3.2 CERRAHİ TEDAVİ SÜREÇLERİ	30
2.4 SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN YÖNETİMİ.....	31
3 MATERYAL VE METOD	37
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ	37
3.2 ARAŞTIRMANIN YERİ	37
3.3 EVREN VE ÖRNEK SEÇİMİ	37
3.4 ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA / DIŞLAMA KRİTERLERİ	38
3.4.1 DAHİL ETME KRİTERLERİ.....	38
3.4.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	38
3.5 ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ	39
3.6 RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME.....	39
3.7 ENDOSONOĞRAFİK ULTRASONOĞRAFİ.....	39
3.8 ENDOSKOPIK ULTRASONOĞRAFİ EŞLİĞİNDE SUBEPİTELYAL LEZYONDAN BİYOPSİ İŞLEMİ.....	41
3.9 BİYOPSİ SONRASI PATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	41

3.10	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	41
3.11	ETİK KURUL ONAYI.....	42
4	SONUÇLAR	42
4.1	EUS İLE GIST ÖN TANISI OLAN HASTALARIN SONUÇLARI	48
4.2	EUS İLE LEİOMYOM ÖN TANISI OLAN HASTALARIN SONUÇLARI	55
4.3	EUS İLE NÖROENDOKRİN TÜMÖR ÖN TANISI OLAN HASTALARIN SONUÇLARI.....	57
5	TARTIŞMA	58
6	KAYNAKÇA	67



ŞEKİLLER

Şekil 1. Gastrointestinal Sistem Katmanları.....	3
Şekil 2. Ekstramural Lezyon Endoskopik ve EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır) ...	6
Şekil 3. GIST Endoskopik ve EUS Görünümü [1].....	9
Şekil 4. GIST Endoskopik ve EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır).....	9
Şekil 5. Ülser Görünümlü Malign (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır).....	10
Şekil 6. Leiomyoma Endoskopik ve EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır).....	17
Şekil 7. Ektopik Pankreas EUS Görünümü [1]	19
Şekil 8. Ektopik pankreas endoskopi ve EUS görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır).....	20
Şekil 9. Lipoma endoskopik ve EUS görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır).....	21
Şekil 10. Nöroendokrin Tümör EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır).....	22
Şekil 11. Granüler Hücreli Tümör endoskopi ve EUS görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır)	23
Şekil 12. Gastrointestinal Sistem Suvar Katmanları Ve EUS Görünümü	26
Şekil 13. Gastrointestinal Sistem Suvar Katmanların EUS Görünümü	26
Şekil 14. EUS İle Subepitelyal Lezyonları Tanımlama Algoritması kaynak [88].....	27
Şekil 15. Subepitelyal Lezyonların Yönetimi [2]	33
Şekil 16. GIST Yönetim Algoritması [217]	36
Şekil 17. Hastaların Seçilim Algoritması	38

TABLolar

Tablo 1. Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonların Köken Aldıkları Katmanlar [6]	4
Tablo 2. Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonların Genel Özellikleri [2, 3, 6].....	5
Tablo 3. Subepitelyal Lezyonu Taklit Eden Ekstramural Lezyonlar [16].....	6
Tablo 4. Malign GIST'lerin EUS Bulguları İle İlgili Yapılan Çalışmalar	11
Tablo 5. Gastrointestinal Stromal Tümörlerde EUS ve EUS-İİAB'nin Tanısal Doğruluğu [56 , 58, 59, 60, 61, 62, 63]	12
Tablo 6. 2002 NIH Kriterleri [64, 65, 66].....	13
Tablo 7. AFIP Kriterleri [68, 69, 70]	14
Tablo 8. Modifiye NIH Risk Skorlaması [74, 75].....	15
Tablo 9. İğsi Hücreli Tümörlerin İHK Boyanma Özellikleri [47, 64, 202].....	18
Tablo 10. EUS'a Bağlı GIS Perforasyonu İçin Olası Risk Faktörleri [153]	29
Tablo 11. EUS-İİAB Kontrendikasyonları	29
Tablo 12. Subepitelyal Lezyonların Tanımlanması	40
Tablo 13. Çalışma Grubunun Yaş Dağılımı.....	42
Tablo 14. Lezyonların Boyut Dağılımları	42
Tablo 15. Lezyonların EUS'a Göre Lezyon Yerine Göre Dağılımı Ve Boyut Ortalamaları.....	43
Tablo 16. Lezyonların Köken Aldığı GIS Katmanları	43

Tablo 17. EUS ile Saptanan Lezyonların Ön Tanıları ve Oranları.....	44
Tablo 18. Üst GIS Bölgelerinde En Sık İzlenen Subepitelyal Lezyon Tipleri.....	44
Tablo 19. EUS’da İzlenen Lezyonların Yerleşim, Köken Aldığı Katman, Boyut Ortalamaları, EUS Görünüm Özellikleri Ve Biyopsi-Cerrahi Başarı Oranları.....	45
Tablo 20. Endoskopik Yöntemlerle Alınan Biyopsilerin Sonuçları Ve Oranları	46
Tablo 21. Subepitelyal Lezyonların EUS İle Görünüm, Endoskopik Ve Eksizyonel Biyopsi Sayıları.....	47
Tablo 22. EUS İle GIST Ön Tanısı Olan Hastaların Yerleşim Yerleri Ve Oranları.....	49
Tablo 23. EUS İle GIST Ön Tanılı Hastaların Endoskopik Yöntemle Alınan Biyopsilerin Dağılımlar	49
Tablo 24. EUS İle GIST Ön Tanılı Hastaların Patolojik Tanıları Ve Sayıları	50
Tablo 25. EUS’un GIST Saptamadaki Tanı Testleri.....	51
Tablo 26. EUS’da Saptanan GIST Tanımlama Parametrelerinin Görülme Oranları.....	51
Tablo 27. EUS’da Saptanan GIST Tanımlama Parametrelerinin GIST Tanısı Koymadaki Başarıları	52
Tablo 28. GIST Görünüm Özelliklerinin Bulunma Sayısına Göre GIST Saptanma Oranları.....	52
Tablo 29. EUS’da GIST Tanımlama Parametrelerinin Birlikteliklerinin Tanı Koyma Başarıları.....	53
Tablo 30. EUS’da GIST Tanımlama Parametrelerinin Risk Skorlamasına İle İlişkisi.....	54
Tablo 31. EUS İle Leiomyoma Ön Tanılı Lezyonların Yerleşim Yerlerinin Dağılımı Ve En Sık Köken Aldığı Katman	55
Tablo 32. EUS İle Leiomyoma Ön Tanılı Lezyonların Endoskopik Yöntemle Alınan Biyopsi Sonuçları Ve Oranları.....	56
Tablo 33. EUS’un leiomyoma saptamadaki tanı testleri.....	56
Tablo 34. EUS İle GIST Ya Da Leiomyom Ön Tanısı Olup Endoskopik Yöntemlerle Biyopsi Alınan Hastalarda İğsi Hücreli Neoplazilerin Immunhistokimya Boyanma Oranları	57
Tablo 35. EUS İle Nöroendokrin Tümör Ön Tanılı Hastaların Biyopsi Sonuçları Ve Sayıları.....	58

ÖZET

Endoskopik Ultrasonografi (EUS) eşliğinde takip edilen Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonların değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi

Dr Gizem KORKUT

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnciraltı/İZMİR 35340

Giriş ve Amaç

Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonların teşhis sıklığı, günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve Gastrointestinal Endoskopi gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeni ile giderek artmaktadır. Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonların tanısını koymak ve tedavisini yönetmek çoğu zaman klinisyen için zordur bu nedenle ayırıcı tanı yapılması için; EUS, EUS-İİAB ile patoloji verilerin değerlendirilmesi önemlidir. Bu çalışmanın amacı; Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonların endosonografik ve patolojik incelemelerinin tanıya katkısının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde Gastroenteroloji Bilim Dalında Mart 2009- Aralık 2017 tarihleri arasında herhangi bir nedenle Endoskopi ya da abdomen görüntüleme tetkiki sonrasında subepitelyal lezyon şüphesi ile Endoskopik USG yapılan 18 yaş ve üstü hastalar çalışmamızın evrenini oluşturmaktadır. Kliniğimizde ilgili tarihler arasında araştırma konusunu içeren toplam 170 olgu takip edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, subepitelyal lezyonların radyolojik ya da EUS görünüm raporları, EUS-İİAB/endoskopik biyopsi yapılan hastaların sitopatolojik tanıları, subepitelyal lezyon nedeniyle opere olmuş hastaların cerrahi operasyon tipi ve cerrahi patoloji sonuçları retrospektif olarak analiz edildi.

Sonuçlar

Gastrointestinal Subepitelyal Lezyon nedeni ile EUS yapılan 170 hastada 87 (%51.2) Leiomyom, 32 (%18.8) GIST, 27 (%15.9) Lipom, 13 (%7.6) Ektopik Pankreas, 10 (%5.8) Nöroendokrin tümör, 1 (%0.6) Kist ön tanısı mevcuttur. Subepitelyal lezyonların en sık yerleşim gösterdikleri organ %67.1 ile midedir ve en sık kaynaklandığı katman muskularis propriadır (%47.1). Patolojik örnekleme olan hastalar ile değerlendirildiğinde EUS ile hastaların %71.1'ine doğru tanı konmuştur. GİST'ler, kesin tanı yöntemi olan patolojiye göre %94.4 , leiomyomlar %81.8 ve nöroendokrin tümörler ise %75 doğru olarak tanınmıştır.

Subepitelyal lezyona sahip 170 hastanın %41.1'inde endoskopik ve/veya BT ile görüntüleme takibi yapılmıştır. Operasyon, polipektomi, EMR yapılmayan, düzenli takip edilen hastaların lezyonlarının ilk boyut ortalaması 1.15 ± 0.6 cm iken son boyut ortalamaları 1.2 ± 0.6 cm idi. ($p < 0.05$). Boyut artışı gösteren 13 lezyonun 9 tanesi leiomyomdur. (%69.2). Lezyonların alt tiplerinin takiplerindeki boyut değişimleri ayrı ayrı incelendiğinde ise az hasta olması nedeniyle anlamlı sonuç vermemiştir ($p > 0.05$). Nüks açısından endoskopik mukozal rezeksiyon, polipektomi yapılan ve opere edilen hastalar içerisinde sadece EMR yapılan Nöroendokrin Tümör bir hastada nüks saptanmıştır.

EUS ile GIST ön tanısı oluştururken lezyonu tanımlanmak ve malign için yararlanılan lezyonun 3 cm'in üstünde olması, düzensiz sınıra sahip olması, kalsifikasyon içermesi, heterojen olması ve kistik boşluk içermesi ,ekstraluminal yayılımı olması, ülser ya da nekrotik odak barındırması ve etrafında lenf nodu tutulumunun olma kriterlerinden en sık saptanan ve tanı koymada duyarlılığı en yüksek olan kriterler 3cm üzeri lezyon ve kistik boşluk iken daha az gözüken düzensiz sınır, ülserasyon ve nekrotik odağın ise seçiciliği %100 idi. Çoklu kriter taşıyan hastalarda ise kistik boşluk ve kalsifikasyon, 3cm üstü lezyon ve heterojenite birlikteliğinin seçiciliği yine %100 olarak saptandı. Opere olup risk skorlaması yapılan hastalarda ise yüksek riskli hastalarda lezyonun 3cm'in üstünde olması, kistik boşluk ve kalsifikasyonun mevcut olduğu görüldü. Opere edilip düzenli takibi yapılan GIST hastalarının ortalama 6.7 ± 1.5 aylık endoskopik/EUS ve BT takiplerinde nüks izlenmemiştir.

Tartışma ve Öneriler

Sonuç olarak; subepitelyal lezyonların tanısında EUS ve EUS-İİAB, köken aldıkları katmanları değerlendirip ön tanı oluşturma ve maligniteyi ön görme açısından en yüksek tanısal duyarlılığa sahip yöntemdir. Lezyonların tanımlanması ve malignite açısından değerlendirilmesi için EUS'da izlenen görünüm özellikleri dikkatlice incelenmeli, şüphe duyulan her durumda biyopsi alınmalıdır. EUS ile incelenen lezyon görünüm özellikleri ve boyut da dikkate alınarak, biyopsi sonucuna göre takip edilmeli veya gerekli durumlarda cerrahiye yönlendirilmelidir. GIST tanısını ön görmede lezyonun 3 cm'in üstünde olma, düzensiz sınıra sahip olma, kalsifikasyon içermesi, eksojenik fokus ve kistik boşluk içermesi, ekstraluminal yayılımı olma, ülser ya da nekrotik odak barındırma ve etrafında lenf nodu tutulumu kriterlerinin içerisinde en yüksek duyarlılığa sahip olanlar en sık görülenler olan 3cm üzeri lezyon ve kistik boşluk içermesi iken düzensiz sınır, ülserasyon ve nekrotik odağın ise daha az sıklıkla görülmelerine rağmen seçiciliği %100'dür. Ayrıca bu parametrelerin birlikte görülmesinin tanıdaki duyarlılığı tek parametrenin gösterdiği duyarlılığa göre daha düşüktür ancak seçiciliklerinin yüksek olması nedeniyle tanı koymada oldukça başarılıdır.

Opere edilen GIST hastaları içerisinde yüksek risk taşıyan hastalarda lezyonun 3cm'in üstünde olması, kistik boşluk ve kalsifikasyon mevcuttu. Bu üç görünüm özelliğinin yüksek risk ile ilişkili olabileceğini belirten bir çalışma mevcut değildir, ancak ilerleyen yıllarda hasta sayısının arttırılarak daha geniş bir çalışma ile bu birlikteliğin yüksek riski ön görmedeki başarısı değerlendirilebilir. Opere olan ya da takibe alınan hastaların düzenli olarak takip edilmesi nüks saptama ya da takip edilen lezyonun görünüm değişikliklerinin incelenip tedavinin planlanması açısından son derece önemlidir. Ülkemizde EUS yapabilen deneyimli sağlık personeli sayısının ve EUS'a sahip merkez sayısının arttırılması ile bu lezyonlar hakkında daha geniş çaplı çalışmalar yapılabilir, ayrıca hasta ulaşımı kolaylaşması ile malign lezyonların erken tanı alması sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonlar, Gastrointestinal Stromal Tümörler, endoskopik ultrasonografi

ABSTRACT

Evaluation of Gastrointestinal Subepithelial Lesions followed by endoscopic ultrasonography (EUS); Single Center Experience

Dr Gizem KORKUT

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
İnciraltı/İZMİR 35340

Introduction and Objective

The frequency of diagnosis of gastrointestinal subepithelial lesions is increasing due to the widespread use of cross-sectional imaging methods such as computed tomography (CT) and gastrointestinal endoscopy. Diagnosis and management of gastrointestinal subepithelial lesions is often difficult for the clinician, therefore, for differential diagnosis; Evaluation of pathology data is important with EUS, EUS-FNAB. The aim of this study is; To investigate the contribution of endosonographic and pathological examinations of gastrointestinal subepithelial lesions to the diagnosis.

Materials and Methods

Patients aged 18 years and older who underwent endoscopic USG for suspected subepithelial lesion after endoscopy or abdominal imaging for any reason between March 2009 and December 2017 at the Department of Gastroenterology at Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital constitute the universe of our study. A total of 170 cases were included in the study. The demographic characteristics of the patients, radiological or EUS appearance reports of subepithelial lesions, cytopathologic diagnosis of patients who underwent EUS-FNAB / endoscopic biopsy, surgical operation type and surgical pathology results of patients operated for subepithelial lesion were analyzed retrospectively.

Results

In 170 patients who underwent EUS due to gastrointestinal subepithelial lesion, 87 (51.2%) were leiomyoma, 32 (18.8%) were GIST, 27 (15.9%) were lipoma, 13 (7.6%) were ectopic pancreas, 10 (5.8%) neuroendocrine tumor, 1 (0.6%) There is a preliminary diagnosis of cyst. The most common site of subepithelial lesions is the stomach with 67.1%, and the most common source is muscularis propriquet (47.1%). When evaluated with patients with pathological sampling, 71.1% of patients were diagnosed with EUS. GISTs were defined as 94.4%, leiomyomas 81.8%, and neuroendocrine tumors 75% accurate according to the definitive diagnostic method pathology.

Endoscopic and / or CT imaging were performed in 41.1% of 170 patients with subepithelial lesions. The mean size of the lesions was 1.15 ± 0.6 cm for the patients who were followed-up for surgery, polypectomy and non-EMR, and their final size was 1.2 ± 0.6 cm ($p < 0.05$). Of the 13 lesions showing size increase, 9 were leiomyomas. (69.2%). When the changes in the size of the subtypes of the lesions were examined separately, no significant results were obtained due to the low number of patients ($p > 0.05$). Recurrence was found in one patient who underwent endoscopic mucosal resection, polypectomy, and only one patient underwent EMR.

When GIST was diagnosed with GIS, the lesion was defined and the lesion was used for malignant lesion above 3 cm, had irregular border, contained calcification, heterogeneity and cystic space, extraluminal spread, ulcerated or necrotic focus, and lymph node involvement. The most common criteria for the diagnosis were the lesion and cystic space above 3 cm, the irregular border was less visible, and the selectivity of the ulceration and necrotic focus was 100%. In patients with multiple criteria, cystic space and calcification, lesion and heterogeneity of more than 3cm were selectively selected as 100%. In patients who were operated and risk scoring, high risk patients had more than 3 cm of cystic space and cystic space and calcification were present. There was no recurrence in the mean 6.7 ± 1.5 months of endoscopic / EUS and CT follow-up of GIST patients who were operated and followed up regularly.

Discussion and Suggestions

As a result; In the diagnosis of subepithelial lesions, EUS and EUS-FNAB are the methods with the highest diagnostic sensitivity in terms of pre-diagnosis and prediction of malignancy. In order to identify the lesions and to evaluate them for malignancy, the appearance characteristics observed in EUS should be examined carefully and biopsy should be taken in all cases of suspicion. The lesion examined with EUS should be monitored according to the biopsy results, taking into account the characteristics and size of the appearance or should be directed to surgery when necessary. For the diagnosis of GIST, the lesion should be more than 3 cm, have irregular border, include calcification, echogenic focal and cystic space, extraluminal extension, ulcers or necrotic focus and lymph node involvement. Although the common lesions are more than 3cm lesion and cystic space, the irregular border, ulceration and necrotic focus are less frequent and their selectivity is 100%. In addition, the sensitivity of these parameters in diagnosis is lower than the sensitivity of the single parameter, but they are very successful in diagnosing because of their high selectivity.

The patients with high risk of GIST patients had a lesion above 3 cm, cystic space and calcification. There are no studies suggesting that these three appearance characteristics may be associated with high risk, but in the following years the success of this association in predicting the high risk can be evaluated by increasing the number of patients. Regular follow-up of patients who have been operated or followed up is very important for the detection of recurrence or for the treatment of treatment. By increasing the number of experienced health personnel who can make EUS in our country and the number of centers having EUS, larger studies can be done about these lesions.

Key words: Gastrointestinal Subepithelial Lesions, Gastrointestinal Stromal Tumors, Endoscopic Ultrasound

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Subepitelyal lezyon terimi, genellikle gastrointestinal endoskopi veya baryumlu pasaj grafisi sırasında rastlantısal olarak saptanan üstü normal mukozaya ile kaplı lezyonları tanımlamak için kullanılır [1, 2]. Gastrointestinal kanal duvarları ile ilişkili (intramural) ya da duvar dışında (ekstramural) olabilirler [1, 3].

Gastrointestinal subepitelyal lezyonların; Leiomyom/leiomyosarkom, Gastrointestinal Stromal Tümör, ektopik pankreas, lipom, karsinoid tümör, granüler hücreli tümör, duplikasyon kisti, infalomatuar fibroid polip, schwannoma gibi sık görülen tiplerinin yanı sıra glomus tümörü ya da glandüler kist gibi nadir tipleri de bulunmaktadır [1, 2]. Lenfoma ve uzak metastazlar da bazen subepitelyal lezyon şeklinde ortaya çıkabilirler [1, 2, 3].

Subepitelyal tümörler en sık midede, ardından özofagus, duodenum ve kolonda bulunur [4]. Organlara göre en sık görülen lezyon tipi ve kaynaklandığı katman değişmektedir. Genellikle 40 yaşın üstünde tanı alırlar ve gastrik yerleşimli lezyonların yarısı neoplastik olarak kabul edilir [5].

Gastrointestinal subepitelyal lezyonu olan hastaların çoğu asemptomatik olup, lezyonun yerleşim yeri ve alt tipine bağlı olarak karın ağrısı, gastrointestinal kanama, yutma güçlüğü, sarılık veya pankreatit nedeniyle nadiren başvurabilirler, malign lezyonu olan bireylerde kilo kaybı da bulunabilir [4, 6]. Ancak sıklıkla başka bir nedenden dolayı yapılan görüntüleme teknikleri ile rastlantısal olarak tanı alırlar [5, 7].

Gastrointestinal subepitelyal lezyonların karakterizasyonu ve yönetimi zordur, tedavi seçenekleri malign lezyonların cerrahi rezeksiyonundan benign lezyonların takibine ya da klinik olarak semptom varlığında yine cerrahi rezeksiyona kadar değişiklik gösterir [1, 6]. Tüm bu veriler ışığında gastrointestinal subepitelyal lezyonların doğru sınıflandırılması önemlidir. Uygun tedaviyi seçebilmek için maligniteyi düşündüren şüpheli özellikleri belirlemek ise son derece önemlidir [1].

Lezyonları karakterize etmek için; transabdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi bazı invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri, büyük lipom ya da Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ve metastatik yayılımı olan tümörleri göstermesi dışında genellikle yetersizdir [8, 9]. Ancak Endoskopik Ultrasonografi (EUS) gastrointestinal sistem tabakalarını net bir şekilde göstererek subepitelyal lezyonları gastrointestinal endoskopide subepitelyal lezyonlar ile karışan ekstramural yapılardan ayırmakla kalmaz, aynı zamanda bu lezyonların köken aldığı katmanları ve endosonografik özelliklerini de belirleyebilir [1, 10]. Ayrıca bazı tipik görünüm

özellikleri ile bu lezyonların malign olma olasılığı hakkında da fikir verir [9, 10]. Subepitelyal lezyonların patolojik tanısını öngörmede EUS'un başarısı ile ilgili yapılan çalışmalarda % 50- %79 arasında değişen bir doğruluk oranı bildirilmiştir [8, 11, 12, 13, 14].

Üst Gastrointestinal sistem subepitelyal lezyonlarının mevcut takip ve yönetiminin temeli malignite riski nedeniyle opere edilen hastaların operasyon materyallerinin patoloji sonuçlarına dayanmaktadır. Bu bulgular ışığında üst gastrointestinal sistem subepitelyal lezyonlarının tarifi için bazen tek başına EUS/EUS-İİAB yeterli olmamakta, yardımcı görüntüleme yöntemlerinden de faydalanmak gerekmektedir. Tanısal açıdan tüm verilerin tamamlayıcı özellikte olması nedeniyle üst gastrointestinal sistem subepitelyal lezyon tanıları hastalarımızın tüm kayıtlarını tekrar gözden geçirme ihtiyacı hissettik.

Bizim araştırmamızda Gastrointestinal Subepitelyal lezyonların EUS ile belirlenmesi, alınan endoskopik biyopsilerin ve operasyon patoloji sonuçlarının tarafımızca tanımlanan lezyonlar ile korelasyon değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Böylelikle, hem endoskopik biyopsi ve cerrahi endikasyonlarının net ortaya konması hem de EUS'un tanıda güvenilirliğinin ortaya konması amaçlanmıştır. Tanımlanan lezyonların takip süreleri ve lezyon boyutlarının takipler esnasında kaydı, bu verilerin analizi ile benign subepitelyal lezyonların izleminde yol gösterici olmasını hedeflemektedir.

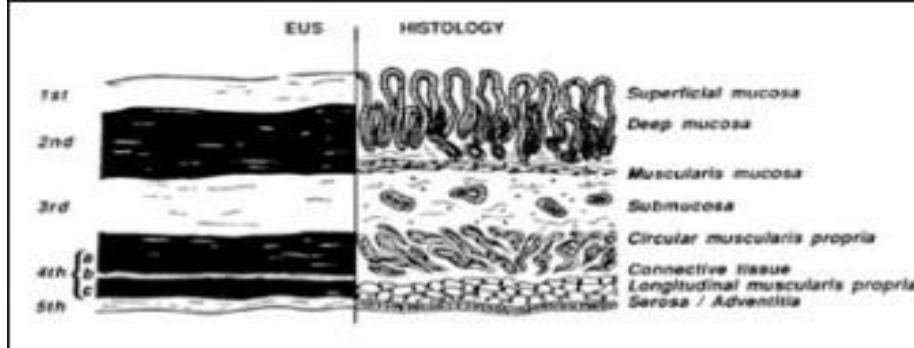
2 GENEL BİLGİLER

2.1 GASTROİNTESTİNAL SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Subepitelyal lezyon terimi, genellikle gastrointestinal endoskopi veya baryum kontrastlı radyografi sırasında rastlantısal olarak saptanan üstü normal mukoza ile kaplı gastrointestinal sistemde bulunan lezyonları tanımlamak için kullanılır [9, 10]. Gastrointestinal kanaldaki duvarla ilişkili (intramural) ya da duvar dışında (ekstramural) olabilirler[1, 11]. Subepitelyal lezyonlar gastrointestinal duvarın çeşitli katmanlarından köken alırlar.

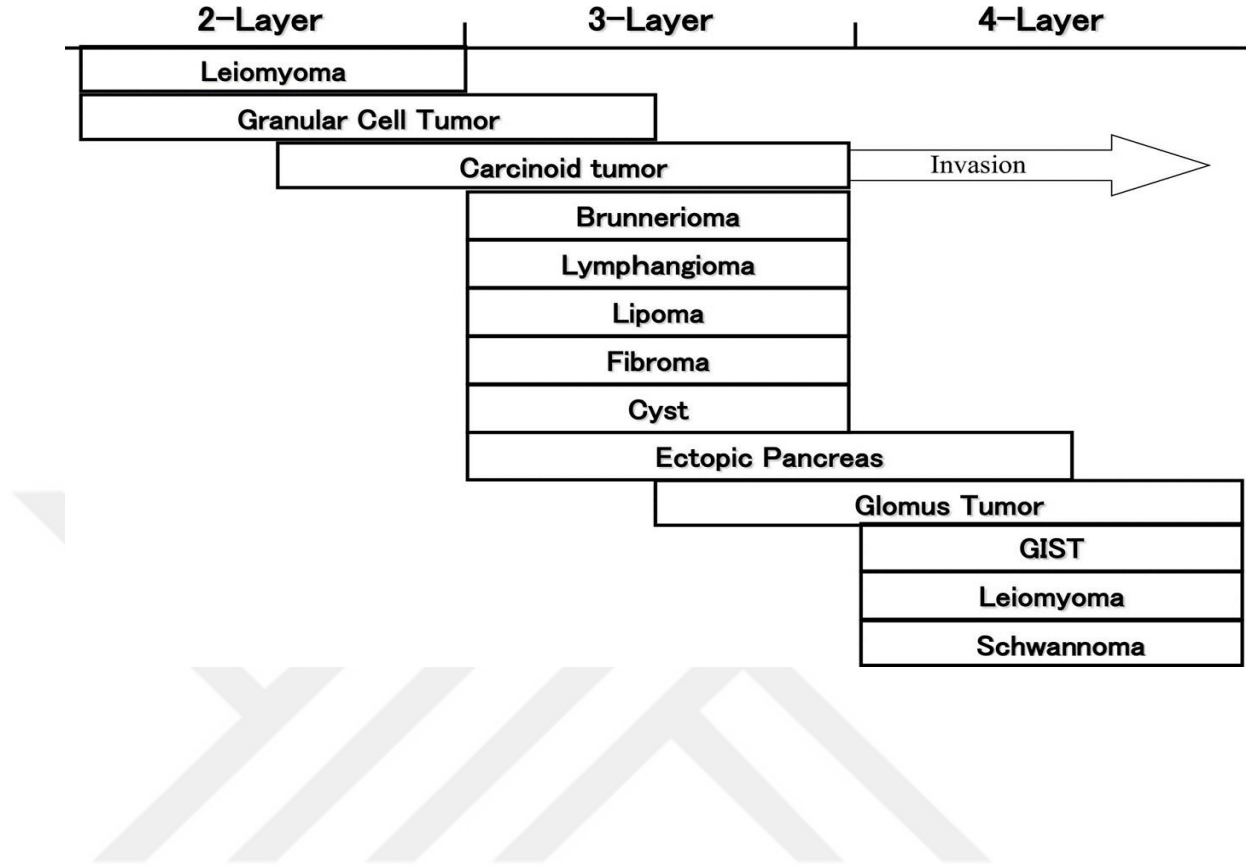
Gastrointestinal sistem katmanları ise şu şekildedir [15];

- 1- En içte proba en yakın görünen hiperekojen tabaka luminal sıvı-mukoza etkileşimine karşılık gelir
- 2- Hipoekoik tabaka muskularis mukozayı temsil eder
- 3- Hiperekoik submukozal tabaka (ekojenitesi en fazla olan tabakadır)
- 4- Hipoekoik muskularis propria
- 5- En dıştaki hiperekoik seroza (özofagusta adventisya)



Şekil 1. Gastrointestinal Sistem Katmanları

Tablo 1.Gastointestinal Subepitelyal Lezyonların Köken Aldıkları Katmanlar [6]



Tablo 2. Gastrointestinal Subepitelyal Lezyonların Genel Özellikleri [2, 3, 9]

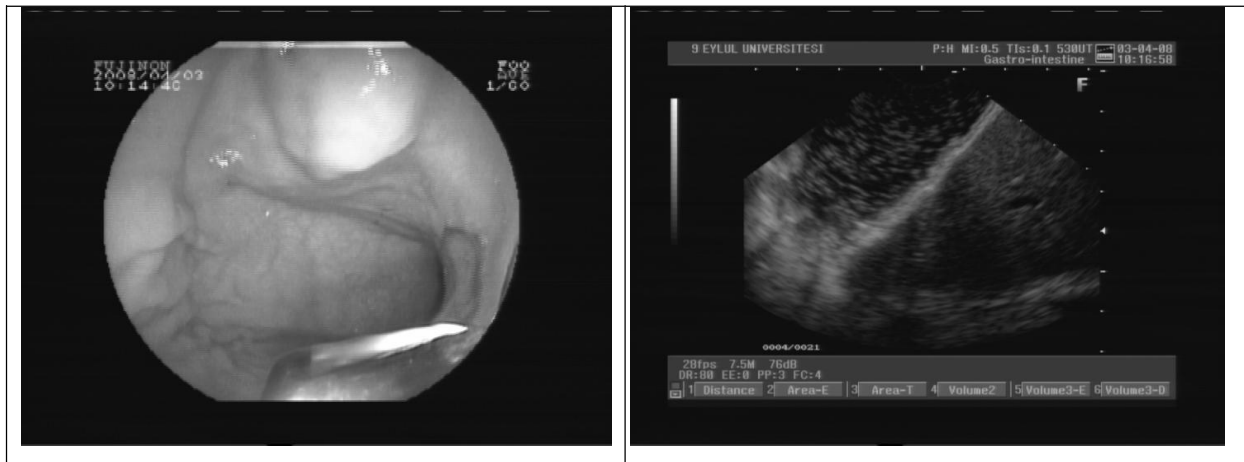
Lezyon Tipi	Yerleştiği GIS bölgesi	EUS katmanı	EUS görünümü
GIST	Mide	4.katman(nadiren 2.katman)	Hipoekoik
Leimyom	Özofagus	2.veya 4. Katman	Hipoekoik
Ektopik Pankreas	Mide	2-3 ve/veya 4. Katman	Hipoekoik ya da mikst ekojenite
Lipoma	Mide	3.katman	Hiperekoik
Nöroendokrin Tümörler	Mide	2 ve/veya 3.katman	Hafif hipoeikoik
Granüler hücreli tümör	Orta ve alt özofagus	2.yada 3.katman	Düzgün kenarlı homojen hipoeikoik
Schwannoma	Mide	4.katman(nadiren 3.katman)	Hipoekoik
Kist	Özofagus	3.katman	Anekoik
Varis	Mide Fundus	3.katman	Anekoik,tübüler,serpinjöz
İnflamatuvar fibroid polip	Mide antrum	2 ve/veya 3.katman	Hipoekoik, homojen ya da mikst ekojenite,düzensiz sınır
Glomus tümör	Mide antrum	2.veya 4. Katman	Hipoekoik, pürüzsüz kenar boşluğu, yüksek ekoik lekelerle karışan iç heterojen eko
Lenfoma	Mide ve ince barsak	2-3 ve/veya 4.katman	Hipoekoik
Malignite ve metastatik lezyonlar	Tüm GI sistem	Tüm katmanlar	Hipoekoik, heterojen

2.1.1 EKSTRAMURAL LEZYONLAR

Gastrointestinal kanala dıştan bası yapan lezyonlar subepitelyal lezyonlarla karışabilmektedir [10]. Anatomik organlar dıştan bası yapabileceği gibi karaciğer, pankreas kistleri, lenf nodları, antraabdominal kitleler de olabilirler[1]. EUS ile normal görünümlü 5. Katmanın lezyon ile lümen arasında görülmesi ile tanı konulur [1, 16]. Malignite şüphesi var ise biyopsi alınabilir. Gerçek subepitelyal lezyon değildir, ayırıcı tanıda düşünölmeleri gerekmektedir [1].

Tablo 3. Subepitelyal Lezyonu Taklit Eden Ekstramural Lezyonlar [16]

Subepitelyal Lezyonu Taklit Eden Ekstramural Lezyonlar	
Organ	Patolojik Durum
Karaciğer	Pankreatik Kistik Tümör
Dalak	Pankreatik Pseudokist
Arter	Hepatik Kist
Safra kesesi	Vasküler Anomaliler
Pankreas	Lenfoma
Barsak ansı	Kolon tümörü
Vertebra	Mediastinal kitle/lenfadenopati
Böbrek	Akciğer kitlesi



Şekil 2. Ekstramural Lezyon Endoskopik ve EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır)

2.1.2 GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER (GIST)

Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST) en yaygın mezenkimal tümörlerden biridir ve aynı zamanda üst Gastrointestinal sistemin en sık saptanan subepitelyal lezyonudur [1,17]. Ancak mezenkimal tümörler primer gastrointestinal kanserlerin sadece yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır[17]. Gastrointestinal mezenkimal tümörlerinin yaklaşık % 80'i GIST'lerdir ve bunların yaklaşık %10-30'u malign özellik gösterir [18]. Tanısal ölçütlerin bulunmamasından dolayı insidansı önceki yıllarda değerlendirmek zor olsa da; son on yılda yapılan çalışmalar, yılda milyonda bir popülasyon başına 7 ila 15 vakaya ulaştığını bildirmiştir [19]. GIST'ler ağırlıklı olarak orta yaşlı-yaşlı bireylerde ve nadiren 40 yaşın altında görülürler [20]. Erkekler, kadınlar ve etnik gruplar eşit derecede etkilenir [21].

Genellikle yerleşim yeri midedir (%60-70), daha az sıklıkla ince barsaklarda (%20-30) nadiren kolonda (%5) ve özofagusta(<%5) yerleşirler [1, 6, 22]. Gastrik yerleşimliler proksimal midede, intestinal GIST'ler duodenum ve proksimal jejunumda daha sık görülürler. Kolorektal GIST'lerin ise çoğu rektum distalinde bulunur [4]. GIS duvarı ile herhangi bir ilişkisi olmayan tümörler ekstragastrointestinal stromal tümörler (EGIST) olarak adlandırılır ve retroperiton, mezenter ve omentumda ortaya çıkarlar, ancak oldukça nadir olarak izlenirler [23].

Genelde asemptomatikler, başka nedenlerle yapılan kesitsel ya da endoskopik görüntüleme yöntemleri ile saptanırlar. Semptomatik olanlar ise lümende obstrüksiyona neden olacak kadar büyümedikçe ya da gastrointestinal kanamaya neden olacak kadar ülserle olmadıkça spesifik olmayan semptomlarla (erken doyma, hazımsızlık, şişkinlik) ilişkilidirler[24]. GIST'de paraneoplastik sendromlar nadirdir; birkaç hastada, hipotiroidizm ve adacık hücresi dışı tümör hipoglisemi gibi potansiyel paraneoplastik sendromlar bildirilmiştir [25]. Hastaların% 10-25'i tanı anında metastatiktir [26].

Gastrointestinal yolun pacemakerı olarak da bilinen, hem düz kas hem de nöronal farklılaşmanın immünofenotipik ve ultrastrüktürel özelliklerine sahip olan Cajal hücrelerinin transmembran tirozin kinaz reseptörünü eksprese eden GIST'lerin öncüsü olduğuna inanılmaktadır [27].

Normal hücrelerde, KIT reseptörü tirozin kinaz aktivitesi, reseptör için endojen ligandın bağlanmasıyla düzenlenir [28]. KIT mutasyonları liganddan bağımsız aktivasyona, bu durum da hücre çoğalmasını uyaran sinyal yollarının uyarılmasına yol açar [29]. GIST'teki KIT mutasyonları, genin farklı ekzonlarında oluşabilir ve nokta mutasyonları, delesyon veya insersiyonları görülebilir. GIST'lerdeki %70 KIT mutasyonu reseptörün hücre

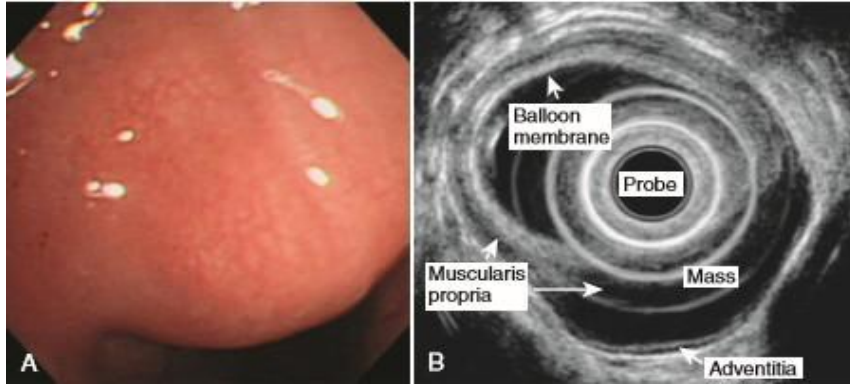
içi juxtamembran bölgesini kodlayan ekson 11'i etkiler [29, 30]. Ekson 9'daki hücre dışı ligand bağlama alanını etkileyen mutasyonlar vakaların % 12-15'inde tespit edilir [29]. Ekson 13 ve 17'deki Kinaz alanındaki birincil mutasyonlar imatinib-dirençli GIST'ten sorumludurlar ve nadir olarak görülürler [29]. KIT mutasyonun negatif olduğu wild-tip GISTler ise büyük oranda yine bir reseptör tirozin kinaz olan Platelet-derived Growth Faktör Reseptör-A (PDGFR-A)'da aktive edici mutasyonlara sahiptirler [30, 31, 32]. Önemli olarak, tirozin kinaz inhibitörleri imatinib ve sunitinib, KIT gen mutasyonlarına sahip olmayan ancak PDGFR-A yolundaki değişiklikler ile karakterize edilen tümörlerde gözle görülür antitümör etkinliğine sahiptir [33].

GIST'lerin çoğunluğu sporadiktir ancak hastaların yaklaşık %5'ine otozomal dominant kalıtım gösteren Primer Ailesel GIST Sendromu, Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1) ve Carney-Stratakis Sendromu mevcuttur. Bu GIST'ler fenotipik, histolojik veya moleküler olarak sporadik olgulardan ayırt edilemez [34, 35]. Primer ailesel GIST sendromunda KIT veya PDGFRA genlerinde kalıtsal mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu hastalarda çok sayıda mide ve ince bağırsak GIST'leri erken yaşta görülür [36, 37]. Ek olarak, germline KIT mutasyonları olan hastalarda bazen cilt hiperpigmentasyonu, disfaji veya paragangliomalar gibi gastrointestinal otonom sinir tümörleri de bulunabilir [36, 37]. Bunun yanında, kalıtsal PDGFRA mutasyonları, daha önce İntestinal Nörofibromatozis / Nörofibromatozis Tip 3b (INF / NF-3b) olarak sınıflandırılan intestinal fibromatoz ve enflamatuvar fibroid polipleri ile de ilişkili olabilir [38, 39]. NF-1'li bireyler, en sık ince bağırsakta (>% 70) GIST insidansına sahiptir [34, 40]. Bu GIST'ler genellikle çok odaklıdır, iç histolojiye ve düşük mitotik oranlara sahiptirler [34, 35]. Sporadik GIST'lerin aksine, KIT veya PDGFRA genlerinde somatik mutasyonlar taşıdığı sadece birkaç vakada bildirilmiştir [34, 35, 40]. Carney-Stratakis Sendromu ise GIST ve paragangliomalar ile karakterizedir [41], ancak bu GIST'ler de KIT veya PDGFRA'daki mutasyonlarla ilişkili değildir, suksinat dehidrogenaz (SDH) kodlayan genin alt birimlerinden birinde mutasyonlar görülür ve SDH enzimlerinden birinin işlevinin kaybına neden olur (tipik olarak SDHB, SDHC veya SDHD) [42].

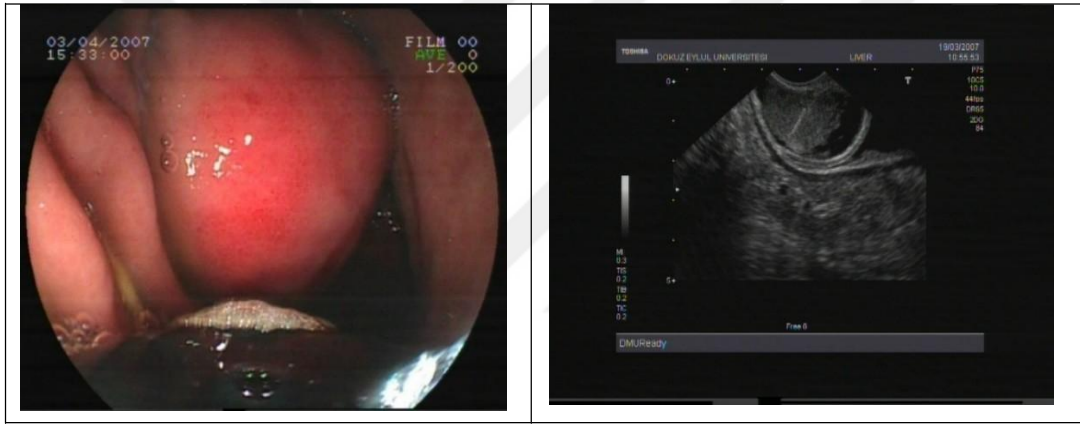
GIST'ler endoskopide lümene doğru büyümüş, üzerindeki mukozada düzensizlik bulunmayan şişlikler olarak görülürler, bazen mukozada ülserasyon ve/veya inflamasyon görülebilir [43].

EUS ile GIST'ler nadiren muskularis mukoza (2.katman) veya daha sıklıkla muskularis propriadan (4.katman) köken alan iyi sınırlı, hipoekoik, nispeten homojen bir kitle olarak görülürler [6,18]. Üzerindeki mukozada düzensizlik bulunmaz [1, 43]. Nadiren

sıvılaşma nekrozu, bağ dokusu ve kistik ve hiyalin dejenerasyonuna bağlı olarak homojen görülmeyebilirler [44].



Şekil 3. GIST Endoskopik ve EUS Görünümü [1]

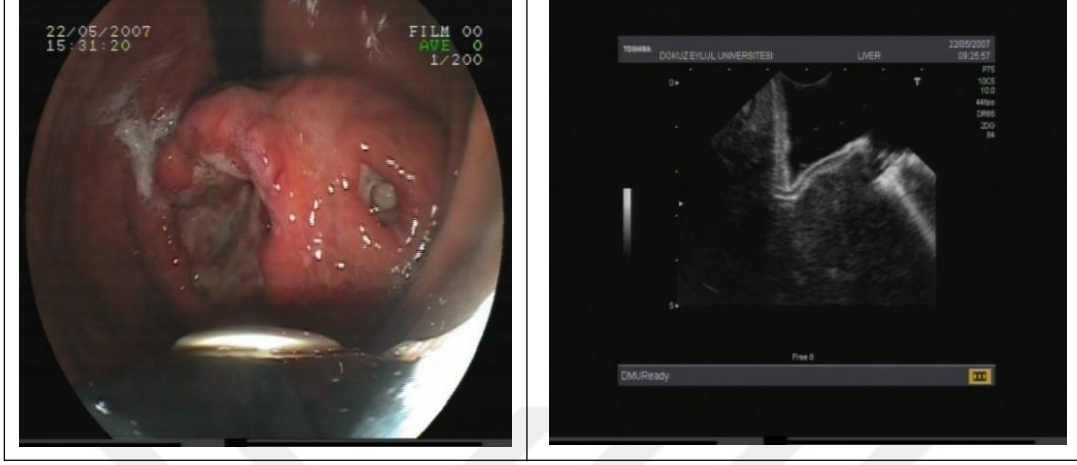


Şekil 4. GIST Endoskopik ve EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır)

Histopatolojik olarak iğsi ya da epitelioid hücreler içerebilirler, lezyonların %70'i iğsi, %20'si epitelioid %10'u ise mikst tiptedir ve iğsi hücreli tümörlerin prognozu daha iyidir[46]. Epitelioid tip GIST'lerde KIT ekspresyonu negatifliği daha sıktır, PDGFRA mutasyonları barındırma oranı daha yüksektir ve mide dışı yerleşim daha nadirdir [31].

GIST'ler, kendisi gibi muskularis mukoza veya muskularis propria (4.katman) kökenli olabilen, EUS'da hipoekoik görünümlü, histolojik olarak iğsi hücreli yapı gösteren leiomyomlar ve schwannomalardan özel immünohistokimyasal boyamalarla ayırt edilirler [1, 46]. İmmünohistokimyasal boyamada %90 GIST, CD117 için pozitifdir, ayrıca CD34 (%70), aktin (%20-30) ve S-100 pozitif olabilir ancak desmin için negatiftir [46, 47, 48]. CD34 pozitifliği görülmesi kaval kök hücrelerinin de GİST oluşumunda rolü olduğu

düşüncesini doğurmaktadır [47, 48]. GIST için discovered on GIST-1 (DOG-1) başka bir immünohistokimyasal belirteçtir ve CD117 negatif veya diğer CD117-pozitif tümörlerden GIST'i ayırt etmek için yararlı olabilir [49]. DOG-1, GIST için CD34'ten daha spesifiktir [50].



Şekil 5. Ülseri Görünümlü Malign (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır)

Malign özellikler taşıdığında GIST'ler genellikle geniş tümörler içinde hiperekoik tortular veya anekoik nekrotik bölgelerle heterojen eko dokusunu gösterirler [1]. Bir çalışmada, tümör boyutu 4 cm'den büyük, düzensiz bir ekstraluminal sınır, ekojenik fokus ve kistik boşluk içeren EUS bulguları, malignitenin güçlü belirteçleri olduğu ve bu dört özellikten en az ikisi var ise maligniteyi saptamadaki duyarlılığın %80-100 arasında olduğu belirtilmiştir [51]. Başka bir çalışmada ise düzensiz ekstraluminal kenar boşlukları, kistik boşluk ve lenf düğümleri bulunma özelliklerinden ikisinin varlığının, malign veya borderline-malign tümörler için % 100 pozitif bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir [52]. Jeon ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada yüksek riskli GIST'lerin en iyi belirleyicilerini 3 cm'den büyük lezyon olması, düzensiz sınırları bulunması, mukozanın ülseri olması ve oval olmayan bir şekle sahip olması olarak belirtmiştir [53].

Tablo 4. Malign GIST’lerin EUS Bulguları İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Chak ve ark. 1997 [51]	Palazzo ve ark. 2000 [52]	Jeon ve ark. 2007 [53]
Tümör >4cm	Düzensiz sınır	Tümör >3cm
Düzensiz sınır	Kistik boşluk	Düzensiz sınır
Ekojenik fokus	Lenf nodu	Mukozal
Kistik boşluk	bulunması	ülserasyon
		Oval olmayan görünüm
* 2 kriter pozitif ise %80-100 * Kriter barındırmıyorsa %0-11	* 2 kriter pozitif ise %100	

EUS'a ek olarak, daha iyi tanısal doğruluğa ulaşmak ve immünohistokimyasal inceleme için EUS-İİAB veya EUS tru-cut biyopsisi yapılmasında fayda vardır. EUS-İİAB ile alınan örneklerde hücre proliferasyonunun bir işareti olan ki-67 (MIB-1) için boyama, benign GIST’lerin malign GIST'den ayrılmasını sağlayabilir [54, 55]. Ancak 2 cm’in altındaki lezyonlarda FNA’nın yeterli örnek sağlaması zordur [57].

Tablo 5. Gastrointestinal Stromal Tümörlerde EUS ve EUS-İİAB'nin Tanısal Doğruluğu
[55 , 57, 58, 59, 60, 61, 62]

Çalışmalar	Hasta Sayısı	Doğruluk (%)	Tanı Methodu
Sepe et al (2009)	37	78	EUS-İİAB*
Chatzipantelis et al (2008)	17	100	EUS-İİAB*
Akahoshi et al (2007)	28	97	EUS-İİAB*
Mochizuki et al (2006)	12	83	EUS-İİAB*
Vander Noot et al (2004)	28	94	EUS-İİAB*
Okubo et al (2004)	14	79	EUS İİAB§
Ando et al (2002)	23	91	EUS İİAB‡
Brand et al (2002)	44	87	EUS*
Ando et al (2002)	23	78	EUS‡
*GIST tanısı için §GIST'lerin düşük dereceli ve yüksek dereceli malignitelerini ayırt etmek için. ‡İyi huylu ve kötü huylu GIST'ler arasında ayırım yapmak için.			

Gastrointestinal Stromal tümörlerin malignite riskini ön görme, tedavi sürecini yönetme ile ilgili bir çok görüş mevcuttur. Bu görüşlerin sonucunda yazılmış olan çeşitli klavuzlar bize yol göstermektedir.

2002 yılında yapılan bir konsensus toplantısına göre tam rezeksiyon sonrası GIST'in prognostik faktörleri arasında tümör boyutu, mitotik sayım ve yerleşim en faydalıları olarak kabul edilmiştir [63, 64, 65]. GIST risk seviyesinin (düşük, orta veya yüksek) gösterilmesinin, tümörün iyi huylu veya kötü huylu olarak belirlenmesinden daha uygun olduğuna

inanılmaktadır [64]. Agresif klinik davranış göstergeleri olarak en önemli kriterler, 5 cm boyutu ve 5 mitoz / 50 BBA'lık hücre çoğalmasdır. NIH kriterleri olarak adlandırılan bu rehber tüm GIST'lerin malign potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir [63].

Tablo 6. 2002 NIH Kriterleri [63, 64, 65].

Risk Grubu	Çap (cm)	Mitoz (50 BBA*)
Çok Düşük Risk	<2cm	<5
Düşük Risk	2-5cm	<5
Orta Risk	<5cm	6-10
	5-10cm	<5
Yüksek Risk	>5cm	>5
	>10cm	Herhangi bir sayı
	Herhangi bir boyut	>10

*BBA: büyük büyütme alanı

NCCN ve ESMO kılavuzları tarafından önerilen American Forces Institute of Pathology (AFIP) kriterlerinin boyut ve mitotoik sayıma ek olarak yerleşim bölgesini de barındırması nedeniyle tam rezeksiyon yapılan operasyonlardan sonra nüksü kesin olarak öngördüğü belirtilmiştir [66, 67, 68]. Bu kurallara dayanarak, 2 cm'den küçük GIST'ler esasen iyi huylu kabul edilir [67, 68, 69].

Tablo 7. AFIP Kriterleri [67, 68, 69]

Tümör Parametreleri		Risk skoru			
Mitotik İndeks	Boyut	Mide	Duodenum	Jejunum veya Ileum	Rektum
≤5 50 BBA	≤ 2cm	Yok	Yok	Yok	Yok
	2-5 cm	Çok düşük	Düşük	Düşük	Düşük
	5-10 cm	Düşük	Yetersiz veri	Orta	Yetersiz veri
	> 10 cm	Orta	Yüksek	Yüksek	Yüksek
>5 50 BBA	≤ 2 cm	Yok	Yetersiz veri	Yüksek	Yüksek
	2-5 cm	Orta	Yüksek	Yüksek	Yüksek
	5-10 cm	Yüksek	Yetersiz veri	Yüksek	Yetersiz veri
	> 10 cm	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek

*BBA: büyük büyütme alanı

Takahashi ve arkadaşları ise, peritoneal yayılma, metastaz ve komşu organlara invazyon veya tümör rüptürü olan hastaları da dahil etmek için “klinik olarak kötü huylu bir grubun” tanımlanmasını önermiştir [70]. Çünkü tümör operasyon sırasında rüptüre olduğunda, çoğu GIST hastasında tam rezeksiyon sonrasında bile nüks görülebilmektedir, hatta bu oranın %100 olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [71, 72]. Bu amaçla 2008 yılında Joensuu tarafından yapılan bir öneri ile, büyüklük ve mitotik sayımdan bağımsız olarak tümör rüptürünün yüksek risk faktörü olarak kabul edildiği modifiye NIH risk skorlaması oluşturulmuştur [73, 74].

Tablo 8. Modifiye NIH Risk Skorlaması [73, 74]

Risk kategorisi	Tümör boyutu (cm)	Mitotik Hız (50 BBA'da)	Primer Tümör Yerleşimi
Çok Düşük	<2	≤5	Herhangi bir bölge
Düşük	2.1-5	≤5	Herhangi bir bölge
Orta	2.1-5 <5 5.1-10	>5 6-10 ≤5	Gastrik Herhangi bir bölge Gastrik
Yüksek	Herhangi bir boyut >10 Herhangi bir boyut >5 2.1-5 5.1-10	Herhangi bir hız Herhangi bir hız >10 >5 >5 ≤5	Tümör rüptürü Herhangi bir bölge Herhangi bir bölge Herhangi bir bölge Gastrik olmayan yerleşim Gastrik olmayan yerleşim

*BBA: büyük büyütme alanı

Uygulamadaki sadeliği göz önüne alarak, Çin kılavuzu, NCCN ve ESMO'dan farklı olarak Asya popülasyonu için adjuvan tedaviden fayda sağlayabilecek GIST hastalarını seçmesi için daha uygun olabilecek, modifiye NIH sınıflandırmasını önermektedir [63].

Bazı retrospektif çalışmalar, GIST'in KIT ekson 11 delesyon mutasyonunun agresif olduğunu ve yüksek nüks oranları ve kötü prognoz olduğunu göstermiştir [29]. Bunun tersine, PDGFR-A mutasyonları, SDH mutasyonları veya NF-1 mutasyonları olan GIST'ler daha indolent görünmektedir ve nadiren nüks gösterebilir. Bu nedenle, genotip, gelecekteki çalışmalarda olasılığı incelenmesi gereken beşinci bir prognostik faktör olabilir [4].

Diğer abdominal sarkomlarla karşılaştırıldığında, GIST hastalarında tek başına ameliyat sonrası sağkalım sonuçları yüz güldürücüdür. Tirozin kinaz inhibitör kullanımını öncesinde bildiren 200 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, primer hastalığı GIST olan hastaların 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı, tam rezeksiyon yapılan hastalarda % 54 ve genel hastalığa özgü sağkalım 5 yılda % 35 olarak belirtilmiştir [75]. Aynı çalışmada metastatik GIST hastalarında ortanca hastalığa özgü sağkalım 19 ay bulunmuştur [75].

Bununla birlikte, cerrahi olarak tedavi edilen hastaların nüks görülme sıklığının yüksek riskli gruplarda %39-63 arasında değiştiği [76, 77, 78] ancak orta ve düşük riskli

gruplarda da %2-4.5 gibi oranlarda görüldüğü bildirilmiştir [76, 78]. Tamamen rezeksiyon yapılan, lokalize GIST'lere sahip 127 hastadan oluşan son dönemde yapılan bir çalışmada, 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı % 63 saptanmıştır [79]. Başka bir çalışma, tümör boyutu 10 cm, mitotik hız ve ince bağırsaktaki tümör konumunun bağımsız olarak artmış bir tekrarlama riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [79].

GIST için nüks bölgesi genellikle periton ve/veya karaciğerdir; gerçek lokal nüksler nadirdir ve tipik olarak yaygın intraperitoneal nüks görülür [80]. Bu nedenle abdomopelvik BT veya MRG taraması rutin takip olarak önerilmektedir [80]. Orta ve yüksek riskli hastalar 3 yıl boyunca her 3 ayda bir, ardından beşinci yıla kadar her 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir kez, düşük riskli hastalar beş yıl boyunca her 6 ayda bir BT veya MRG muayenesinden geçirilmelidir [81].

2.1.3 LEİOMYOMA

Sıklıkla (%80) muskularis propria(4.katman) nadiren ise muskularis mukozadan (2.katman) köken alan kas hücresi kökenli mezenkimal tümörlerdir [82, 83]. Leiomyomlar erkeklerde daha sık görülür ve sıklıkla başka nedenlerle yapılan baryumlu pasaj grafisi veya üst GIS endoskopide tesadüfen tespit edilirler [69].

Üst Gastrintestinal sistem yerleşimli leiomyomların çoğu özofagusta yerleşirler ve %90'ı orta ve alt özofagustadır. Özofagial leiomyomaların muskularis mukoza kaynaklı olma ihtimali daha yüksektir [84]. Büyüklükleri 0,5 cm'den (mikroleiomyomas) 30 cm'ye kadar olabilir [69, 82].

Gastrointestinal endoskopide nispeten hareketli, üstünde normal mukozanın bulunduğu, lümene doğru çıkıntı yapan submukozal şişlikler olarak görülürler [85]. EUS'da ise hipoekoik,düzgün sınırlı ve homojen izlenirler [43, 82]. Malign transformasyon geliştiğinde sınır düzensizliği gelişebilir, heterojenite görülebilir ve etrafında lenfadenopati bulunabilir [52]. Semptomatik olduklarında genelde disfajiye yol açarlar, ülserasyon veya kanama nadir olarak görülür [69].

Histolojik olarak belirgin nükleus ve görünür orijinli histolojik iğsi hücreleri olan düz kas tümörleridirler, mitozlar seyrek ve nekroz neredeyse hiç görülmez [86]. Çekirdek merkezi olarak konumlandırılmıştır ve ovaldir, immünohistokimyasal boyamalarda aktin ve desmin için pozitif ve CD 117, CD34 ve S-100 için ise negatiftir [46, 87].

Cerrahi rezeksiyon maligniteden şüphelenilen her durumda endikedir (leiomyosarkom) [82]. Maligniteyi düşündüren özellikleri olmayan küçük asemptomatik lezyonlar için 6-12 ayda tekrarlanan EUS takipleri önerilmektedir [82]. Bir yıl içinde herhangi bir değişiklik

olmazsa, takip aralıkları uzatılabilir [88]. Tümör semptomatik hale gelirse, 1 cm'den fazla büyürse veya ülser olursa cerrahi olarak çıkarılmalıdır [82]. Endoskopik rezeksiyon özellikle 2 cm'den küçük muskularis mukoza kaynaklı lezyonlarda tercih edilir [82].



Şekil 6. Leiomyoma Endoskopik ve EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

2.1.4 SCHWANNOMA

Schwannoma periferik sinirlerin kılıflarındaki Schwann hücrelerinden gelişen genellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşen mezenkimal tümörlerdir [89, 90, 91]. Gastrointestinal sistemde ise Auerbach Pleksusunda bulunan Schwann hücrelerinden köken alırlar [89].

Gastrointestinal sistemi tutan mezenkimal tümörlerin % 1-2'sini [90, 92] tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %0,2-1'ini temsil ederler, sıklıkla midede ve nadiren kolon ve özofagusta yerleşirler [93, 94, 95]. Tipik olarak 40-60 yaş arası hastalarda saptanırlar, her iki cinsten de eşit sıklıkla görülürler ve genelde asemptomatik olduklarından tesadüfen tanı alırlar [94, 95, 96, 97]. Endoskopide üstü normal mukoza ile kaplı kabarıklık lezyonları olarak görünür ve mukozada iskemik değişiklikler nedeniyle %25-50 oranında merkezi bir ülser mevcuttur [98, 99].

EUS'da muskularis propria (4.katman) kaynaklı hipoekoik lezyonlar olarak görülürler, düzenli sınırlı oval tümörlerdir [9, 11].

Endoskopik/endosonografik ve radyolojik bulguların spesifik olmadığı vakalarda, histolojik ve immünohistokimyasal özellikler; benign/malign schwannomlar ve diğer iğ hücreli sarkomları arasında ayırım yapmak için önemlidir. İmmünohistokimyasal incelemelerde S-100 ve GFAP ile pozitif, CD117 ve aktin ile negatif boyanırlar [46, 91, 95].

Gastrointestinal schwannomlar genellikle yavaş büyür ve iyi bir prognoz ile ilişkilidir, tedavisi tam cerrahi eksizyondur ve bu lezyonlar çoğunlukla iyi huylu olduğu için uzun dönem sonuçları mükemmeldir [97].

İğsi hücreli tümörlerin immunhistokimya boyanma özellikleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 9. İğsi Hücreli Tümörlerin İHK Boyanma Özellikleri [46, 63, 95]

İğsi hücreli tümör	CD117	DOG-1	PKC-tet	CD-34	Aktin	S-100	Desmin	GFAP
GIST	+	+	+	+	+/-	(%5+)	nadir	-
Leimyom	-	-		+(%10-15)	+		+	-
Schwannom	-	-	+(%10)	-	-		-	+

DOG-1: discovered on GIST-1; PKC-teta: protein kinaz C teta; GISTs: gastrointestinal stromal tumor SMA: Alpha smooth muscle actin. GFAP: glial fibriler asit protein

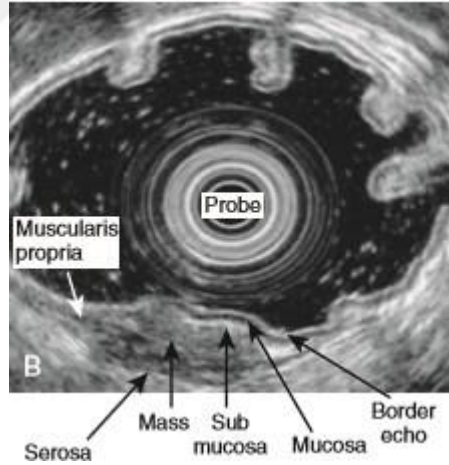
2.1.5 EKTOPIK PANKREAS

Pankreasa anatomik veya vasküler bağlantı olmaksızın normal lokalizasyonunun dışında yer alan pankreas dokusununa ektopik pankreas denmektedir [1]. Genellikle mide duvarında (sıklıkla antrum), duodenumda veya proksimal jejunumda bulunur, ancak Meckel divertikülü, safra kesesi, safra kanalları ve minör ve majör papillada da yerleşim bildirilmiştir [100].

Genellikle submukoza (3.katman) veya muskularis propria (4.katman) tabakalarından köken alırlar, endoskopide merkezi göbeklenmesi olan nodül şeklinde, EUS ile ise belirsiz kenarlara sahip hipoekoik veya orta ekojenik heterojen lezyonlar olarak görülürler [101]. Lezyon içindeki anekoik alanlar duktal yapılarla ilişkilidir [101].

Asemptomatik olduklarından genellikle endoskopi, cerrahi veya otopsi sırasında rastlantısal olarak bulunurlar, otopsilerde saptanan insidansı %0.6 ile %13.7 arasında değişmektedir [102]. Nadiren pankreatit, kist oluşumu, ülserasyon, kanama, gastrik çıkış obstrüksiyonu, tıkanma sarılığı ve maligniteye yol açabilirler [103].

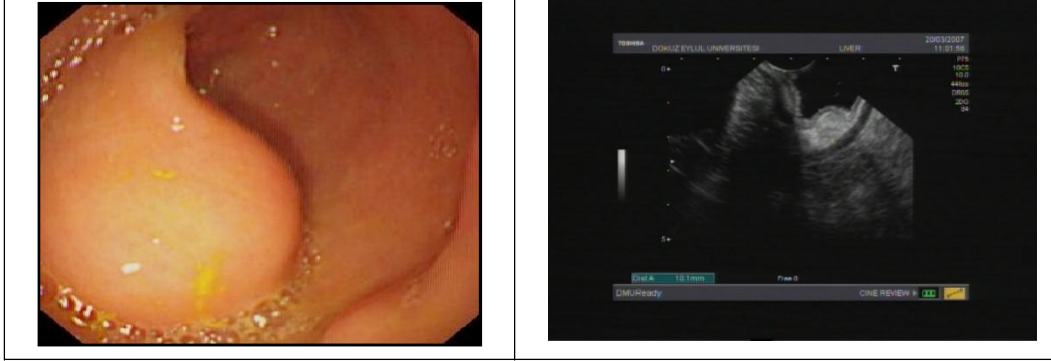
Bu nadir subepitelyal tümörler en sık kistik olarak dilate ekzokrin hücrelerden oluşur [1]. Endokrin pankreas dokusu veya ekzokrin ve endokrin hücre tiplerinin bir kombinasyonu da görülebilir [101].



Şekil 7. Ektipik Pankreas EUS Görünümü [1]

Lezyonların yönetimi, malignite için şüphe uyandıran görünüm özellikleri ve hastanın semptomlarına bağlıdır. Asemptomatik lezyonlar takip edilebilir. Endoskopik rezeksiyon standart snare, bant ligasyonu destekli veya kap-destekli polipektomi tekniği ile yapılabilir [104].

Lipom tanısı doğrulandıktan sonra, endoskopik yöntemlerle takip gerekmemektedir, kanama veya tıkanıklığa yol açmadığı sürece de lipomlar için lokal eksizyon önerilmez [109].



Şekil 9. Lipoma endoskopik ve EUS görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır)

2.1.7 NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

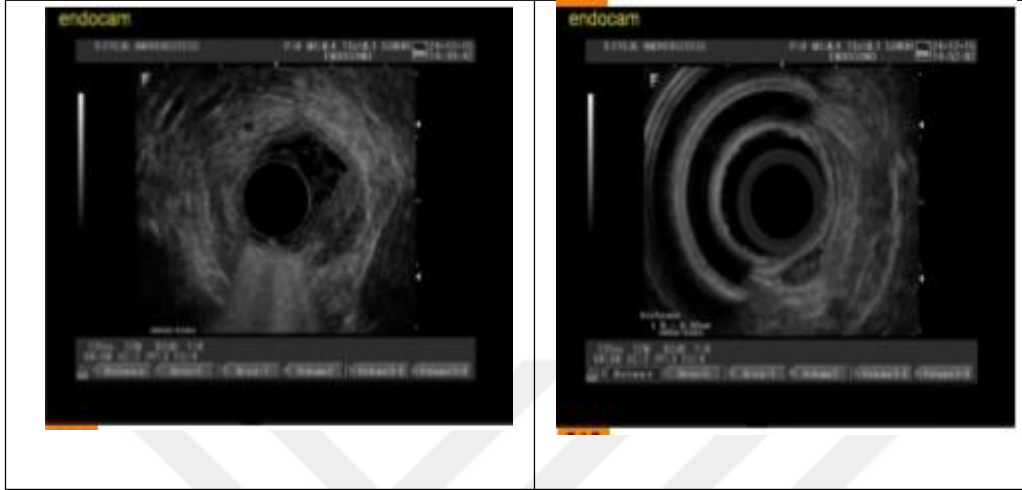
Nöroendokrin tümörler (NET) sinir ve endokrin sistemlerin hücrelerinden kaynaklanmaktadır [110]. Enterokromaffin hücrelerinden kaynaklanan karsinoid tümörler, tüm gastrointestinal NET'lerin 2/3'ünü oluşturan en yaygın alt tipidir [110]. Bu lezyonlar 100.000'de

35 prevalansa sahiptir, ancak klinik olarak sessiz tümörler dahil edildiğinde bu oran artmaktadır [110,111]. Fonksiyonel olarak serotonin ,histamin, gastrin, somatostatin, hipofiz hormonları, katekolaminler ve prostoglandiler gibi aktif maddeler salgılayabilirler ancak endoskopik inceleme sırasında bulunan karsinoidlerin çoğu hormon salgılamazlar. Genellikle asemptomatiklerdir, nadiren kanama, karın ağrısı, bağırsak tıkanıklığı ve aktif maddelerin salgılanmasından kaynaklanan endokrin karsinoid sendroma yol açabilirler [111, 117].

Karsinoid tümörler gastrointestinal sistem, akciğerler nadiren overler yada böbreklerde yerleşebilen malign potansiyeli olan yavaş büyüyen iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdir [113]. En sık Gastrointestinal sistem (%55) ve akciğerde (%30) ortaya çıkarlar, embriyolojik olarak foreguttan gelişen bölgelerdirler [114]. Gastrointestinal sistemde en sık ileumdadırlar, üst gastrointestinal sistemde ise en sık midede bulunurlar [2, 82].

Endoskopide nöroendokrin tümörler küçük, yuvarlak, sesil veya pürüzsüz bir yüzeye ve sarı bir renk tonuna sahip polipoid lezyon olarak görülürler [115]. Gastrik ve ileal yerleşimliler genellikle birden fazla iken, başka yerlerde ortaya çıkanlar tipik olarak tek lezyondur [116]. Nöroendokrin tümörlerin EUS görünümü genellikle homojen, iyi sınırlı ve hafif hipoeoik veya izoeoiktir, muskularis mukozadan (2.katman) köken alırlar ve submukozanın (3.katman) ötesine invaze olabilirler [115]. Derin mukozal biyopsi genellikle

tanı için yeterlidir [115, 116]. Lezyon 2 cm'den küçük, submukozadan sonraki katmanları invaze etmemiş ve lezyon etrafında lenfadenopati mevcut değil ise endoskopik mukozal ya da submukozal rezeksiyon mümkündür[116, 117, 118, 119].



Şekil 10. Nöroendokrin Tümör EUS Görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır)

2.1.8 GRANÜLER HÜCRELİ TÜMÖRLER

Granüler hücre tümörler (GHT) nöral derivasyonun schwann hücre kökenli nadir görülen lezyonlarıdır [1, 87, 120].

Gastrointestinal sistem, larinks, bronşlar, safra kesesi ve safra yollarında mukozal veya submukozal nodüller olarak karşımıza çıkarlar. Bu lezyonların yaklaşık % 2.7-% 8.1'i gastrointestinal sistemde bulunur ve yaklaşık %5-%12'i hastada birden fazladır [1]. GHT'ler genellikle endoskopi veya kolonoskopi sırasında rastlantısal olarak bulunur ve çoğunlukla orta ve alt özofagustadır, midede (% 10) ve nadiren kolon veya rektumda da bulunabilirler [178, 179]. Genellikle benign kabul edilirler, ancak vakaların% 2-3'ü maligndir [121].

GHT'lerin endoskopik görünümü, küçük, izole edilmiş nodüller veya molar dişleri andıran poliplerdir, normal bir şekilde üstüste gelen mukozada sarı bir renk tonu bulunur [122]. Çoğu GHT küçüktür (<4 cm), ancak daha büyük boyut malign potansiyel ile ilişkilidir [122]. EUS'ta muskularis mukoza (2.katman) ya da submukozadan(3.katman) kaynaklanan pürüzsüz kenarları olan hipoekoik, homojen lezyonlar olarak görülürler [122].

Histolojik olarak küçük, yuvarlak bir çekirdeğe sahiptir veya epitelioid veya iğ hücrelerinden (veya her ikisinden) oluşurlar [123]. İkincil lizozomların birikmesinden dolayı sitoplazmaları granülerdir. İmmunhistokimyasal olarak schwann hücre kökenlidir ve S-100

pozitifler ayrıca CD56 (95%), CD68 (95%), SOX-10 (93%) ile de boyanma özellikleri mevcuttur [1, 87, 120].

Eksizyon gerekmeyen asemptomatik GHT'ler için, boyut değişikliklerini izlemek için 1- 2 yılda bir EUS yapılması önerilir [1]. Lokal endoskopik snare eksizyonu, mukozada sınırlı küçük tümörler için yapılabilir [1].



Şekil 11. Granüler Hücreli Tümör endoskopi ve EUS görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi Arşivinden Alınmıştır)

2.1.9 DUPLİKASYON KİSTLERİ

Duplikasyon kistleri erken embriyonik gelişim sırasında barsak invajinasyonu ve füzyonu sonucu ortaya çıkan benign ve nadir anomalilerdir. Özofagus, mide ve kolonda da bulunabilmelerine rağmen, en sık ileumda bulunurlar [82, 87, 113]. İki genel tip vardır: lümenle bitişik olup gastrointestinal katmanlarla ilişkisini yitirmiş olanlar ve tüp şeklindeki olup lümen ile doğrudan iletişim halinde olanlar [124, 125]. Silyalı ya da kolumnar epitel ile kaplıdır ve mukoid sıvı içerirler [126].

Kistler genellikle endoskopi veya radyolojik görüntüleme üzerinde rastlantısal olarak saptanırlar, çünkü genelde asemptomatiklerdir [124, 127]. Düşük bir malignite potansiyeline sahip oldukları düşünülmektedir [127].

EUS ile kistler, submukoza(3.katman) kökenli, dorsal akustik vurgulama ile keskin bir şekilde sınırlandırılmış, anekoik, yuvarlak veya oval yapı olarak görülmektedir, duvarları submukoza ve kas tabakasının varlığı nedeniyle üç veya beş katlı yapılar olarak görülebilir [128, 129].

2.1.10 İNFLAMATUAR FİBROİD POLİP

İnflamatuvar fibroid polip, genellikle midede, bazen ince bağırsakta ve nadiren yemek borusu veya kalın bağırsakta bulunan nadir bir benign polipoid lezyondur [130]. Lezyon, muskularis mukoza (2.katman) ya da submukozadan (3.katman) köken alır [1]. İnflamatuvar fibroid polipler EUS'da belirsiz sınırlı, hipoekoik ve homojen görülürler [1]. Bu bulgular, derin mukozal ve submukozal tabakalarda yer alan, vasküler elementler ve eozinofilik infiltrasyon ile çoğalan, kapsüllenmemiş fibröz doku histolojik bulguları ile iyi korelasyon göstermektedir. Bazen heterojen veya hiperekoik görünebilirleri, bu durum küçük kan damarlarının varlığına karşılık gelir [131].

Muskularis mukozadan kaynaklanan karsinoid tümörler ve leiomyomların EUS paternleri, inflamatuvar fibroid polipinkine benzer olabilir [1].

2.1.11 NADİR LEZYONLAR

EUS literatürlerinde birçok nadir lezyon bildirilmiştir [132]. Bu lezyonların tiplerinin ve EUS görünümünün karakteristik olarak tanımlanması oldukça zordur[132].

Midenin glomus tümörü submukoza (3.katman) ya da muskularis propria (4.katman) kaynaklı, hipoekojenik bir kitle olarak kendini gösterir; hiperekoik lekeler ile heterojen ekosu mevcuttur[132]. Glandüler kistler mide gövdesindeki polipoid lezyonlar olarak küçük, nodüler görünürler [132]. Nispeten hiperekoiktirler, fakat mide duvarının normal tabaka paternini bozmazlar [133]. Lenfoma bazen submukozal bir kitle şeklinde ortaya çıkabilir [2, 3, 132]. Tipik olarak, muskularis mukoza (2.katman) ve submukoza (3.katman) ile bitişik olan homojen, hipoekoik bir lezyon olarak karşımıza çıkar, fakat aynı zamanda daha derin katmanlara invaze olabilir [132]. Uzak metastazlar subepitelyal kitleler olarak hipoekoik, heterojen olarak görülürler ve katmanların herhangi birinde veya tümünde yerleşebilirler [134]. Gastrointestinal sisteme en sık meme, akciğer tümörleri ile malign melanomlar metastaz yapar [99].

Linitis plastikayı bazen endoskopide teşhis etmek zordur ve biyopsi ile tanı konamayabilir [1]. Mukozal ve submukozal tabakalar EUS'ta çok kalınlaşmış olarak görülür, EUS-İİAB çoğu zaman tanısalıdır.

2.2 GASTROİNTESTİNAL SUBEPİTELİYAL LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOLOJİK ÖRNEKLENMESİ

1960'lı yıllarda fiber optik aydınlatma ve görüntü sistemiyle fleksibl endoskopların kullanıma girmesiyle sindirim kanalı incelenmeye başlanmış ve hastalıklara endoskopik verilerle bilimsel tanımlar konmaya başlanmıştır [43].

Subepitelyal lezyonlar rutin endoskopi sırasında lümeneye doğru taşınan, üzerindeki mukozanın normal olduğu dıştan bası izlenimi verebilen kitleler olarak görülürler [43]. Yüzeyleri genellikle pürüzsüzdür ve ülserasyon veya erozyon olmadan çevredeki mukozanınkinden benzer bir renge sahiptir [1].

Lamina propria veya muskularis mukozasından kaynaklanan bazı subepitelyal lezyonlar, standart endoskopik forseps biyopsisi kullanılarak teşhis edilebilir [1]. Özellikle, subepitelyal lezyon ülserine ise dikkatli ve derin bir biyopsi tanı sağlar [1]. Bununla birlikte, çoğu subepitelyal lezyon için, endoskopik biyopsi sonuçları yetersizdir [1]. Subepitelyal lezyonlar için 'bite-on-bite' tekniğiyle yapılan Jumbo forseps biyopsinin çene hacmi standartının iki katı olmasına rağmen sonuçlar karışıktır. Bir çalışmada 22 subepitelyal lezyonun 18 inde tanı koyduğu bildirilmişken, başka bir çalışmada ise başarının sadece %17 olduğu ifade edilmiştir [135].

Bir doku biyopsisinin tanısal verimi, üstteki mukozayı veya lezyonun bir bölümünü, derin dokuya erişim sağlayan bir manevra olan bir trampet veya iğne bıçağı kullanılarak rezeke ederek geliştirilebilir. Bu teknik "SINK" veya "unroofing" olarak adlandırılmıştır [87]. Biyopsi ve SINK teknikleri ile yapılan prospektif bir çalışma, iki modalite arasında tanı veriminde belirgin bir artış olduğunu gösterdi (sırasıyla %17'ye karşı %87) [136]. Bir başka çalışmada EUS'da muskularis propria kaynaklı subepitelyal lezyonlarda SINK tekniği kullanılarak malignite tanısı ve risk değerlendirmesi için %94'lük bir verim bildirilmiştir [137].

Endoskopinin kullanılmaya başlandığı dönemlerde balıkçıların sürülerini tespit etmek için kullandıkları ultrason teknolojisi 1970'li yıllarda endoskoplara adapte edilmiş ve sindirim kanalının tüm duvarlarının ve çevresinin incelenebilmesi mümkün kılınmıştır [43].

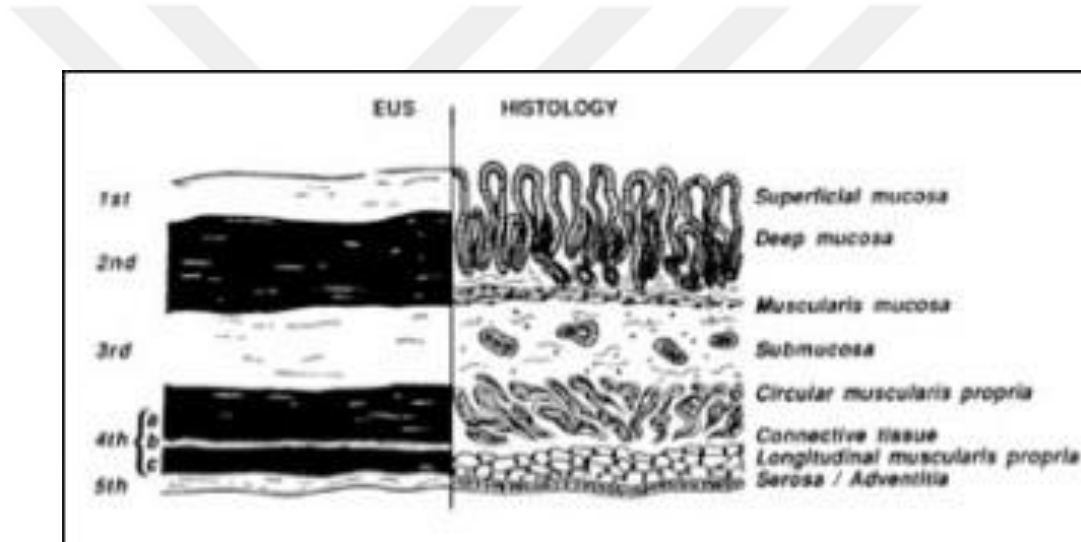
Ülkemizde ise Endoskopik Ultrason 1990 yılında kullanılmaya başlanmıştır [43].

EUS ekoendoskopları rutin endoskoplardan daha kalın olan radyal ve lineer olmak üzere iki tiptedir [43]. Radyal probalar 360° lik görüntü oluşturarak gastrointestinal kanalın duvarlarının ve çevre yapılarının incelenmesine olanak sağlar, lineer eus ise endoskopun uzun eksenini boyunca lezyonları görüntüleyip eş zamanlı ince iğne aspirasyon biyopsi yapılmasına imkan verir [43, 138].

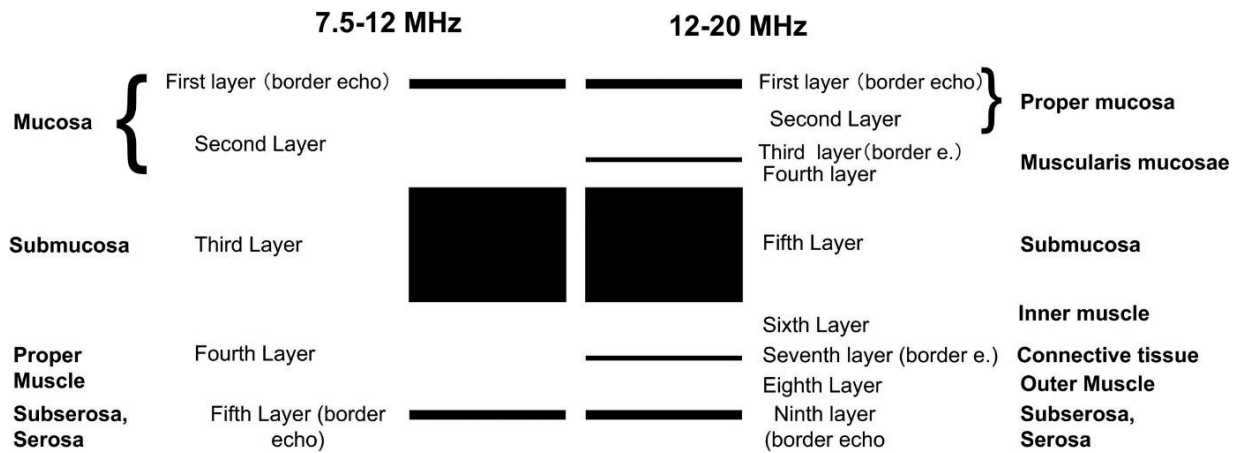
Radyal EUS ile özellikle sindirim kanalındaki malign lezyonların bölgesel-çevresel yayılımı incelenebilmektedir. Ayrıca EUS ile sindirim kanalının etrafındaki komşu bölgeler de gözlenebilmektedir [43, 139].

Üst gastrointestinal sistemin EUS ile incelenmesinde kanal duvarının ultrasonografik anatomisi ve kanala komşu yapıların tanınabilmesi oldukça önemlidir [140]. İncelenen katmanlar ekojenite özelliklerine göre ayırt edilir [15];

- 1-En içte proba en yakın görünen hiperekojen tabaka luminal sıvı-mukoza etkileşimi
- 2-Hipoekoik tabaka muskularis mukoza
- 3-Hiperekoik submukozal tabaka (ekojenitesi en fazla olan tabakadır)
- 4-Hipoekoik muskularis propria
- 5-En dıştaki hiperekoik seroza (özofagusta adventisya)



Şekil 12. Gastrointestinal Sistem Suvar Katmanları Ve EUS Görünümü



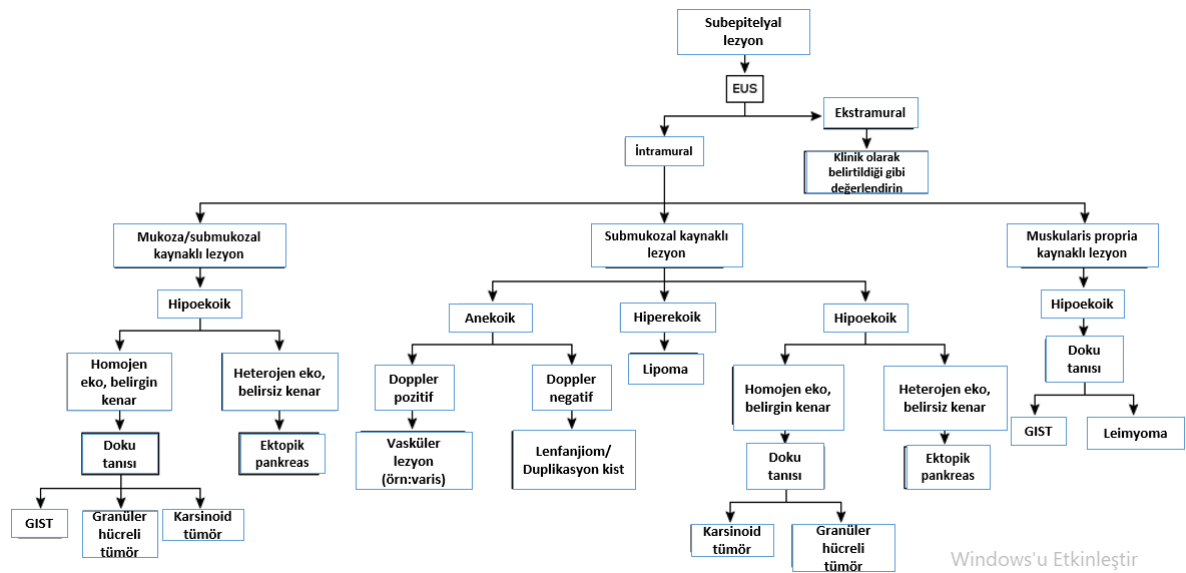
Şekil 13. Gastrointestinal Sistem Suvar Katmanların EUS Görünümü

Endoskopi, baryum kontrastlı radyografi, ultrasonografi, BT ve MRG ile karşılaştırıldığında, EUS subepitelyal lezyonların büyüklüğünü ve yerini tespit edip değerlendirmede daha yüksek bir kesinliğe sahiptir [141]. Endoskopik olarak bakıldığında, subepitelyal lezyonların yüzeyi genellikle pürüzsüzdür ve ülserasyon veya erozyon olmadan çevredeki mukozanıninkine benzer bir renge sahiptir [1]. Bazen bu lezyonlar hafif bir renk değişikliği ve belirli morfolojik özellikler gösterir, ancak bunları yalnızca endoskopi ile ayırt etmek imkansızdır [1]. Ultrasonografi ise yalnızca çok büyük submukozal lezyonlar için tanı bilgisi sağlar.

Subepitelyal lezyonların ayırıcı tanısında neoplastik olmayan lezyonların yanı sıra çok çeşitli benign ve malign subepitelyal neoplazmalar bulunur [1, 43]. Subepitelyal lezyonları tanımlamak için köken aldığı tabaka belirlemelidir [1, 43]. Daha sonra, sınırın düzgünlüğü, iç özellikler, ekojenite, vaskülarite ve tümörün boyutu gözlenmelidir [1, 43]. Ek olarak, diğer komşu organlarla ilişki ve adenopati varlığı lezyon hakkında değerli bilgiler sağlar [43]. Toplanan bilgilerden, ayırıcı tanıda subepitelyal lezyon hakkında bir tahmin, makul bir doğrulukla yapılabilir [1].

Subepitelyal lezyonların patolojik tanısını öngörmekte EUS'un başarısı ile ilgili yapılan çalışmalarda % 50-%79 arasında değişen bir doğruluk oranı bildirilmiştir [8, 11, 13, 14, 52].

EUS ile sağlanan duvar tabakasının kökeni de dahil olmak üzere subepitelyal lezyon ile ilgili tanısal bilgiler, bir lezyonun çıkarılıp çıkarılmayacağına karar vermede de yardımcı olur [142, 143].



Şekil 14. EUS İle Subepitelyal Lezyonları Tanımlama Algoritması kaynak [87]

Preoperatif BT kullanan bir çalışmada, önceden EUS ile tanımlanmış büyük submukozal tümörler, olguların sadece üçte ikisinde izlenmiştir [8]. Aynı çalışmada BT ve MRG'nin büyük lipomları ve malign GIST'leri, özellikle de metastatik yayımlı olanları tespit edebildiği de belirtilmiştir [8].

Subepitelyal lezyonlar ve ekstraluminal kompresyon arasındaki farklılaşmada EUS ayrıca endoskopi, ultrasonografi ve BT'den daha yüksek tanısal doğruluk gösterir [1]. Çok merkezli bir çalışmada endoskopi, subepitelyal lezyonları, sırasıyla %87 ve %29 duyarlılık ve özgüllük ile ekstraluminal kompresyonlardan ayırt edebilmiştir [16]. Yayınlanan bir çalışmada USG, BT ve EUS'un , subepitelyal lezyonları ve ekstralüminal kompresyonları ayırt etmede sırasıyla % 22,% 28 ve% 100'lük bir doğruluk oranına sahip olduğu belirtilmiştir [144].

Yine yapılan bir çalışmada ise saptanan subepitelyal lezyonun malignant potansiyelinin EUS tarafından %83-86 özgüllük ve %76-80'lik bir duyarlılıkla değerlendirildiği bildirilmektedir [145].

Sitoloji için bir doku örneği sağlamak üzere İİAB için standart 19, 22 veya 25 Gauge iğneleri kullanılabilir, 22 ve 25 Gauge iğne benzer tanısal doğruluğa sahiptir [146]. 19 Gauge iğneler daha fazla doku elde edebilmekle birlikte, özellikle proksimal mide ve duodenum gibi yerlerde iğnesinin sertleşmesi nedeniyle materyal daha zor elde edilebilir [147]. Subepitelyal lezyonların tanısında EUS-İİAB'nın ortalama bildirilen doğruluğu lezyonlar yaklaşık % 80'dir [148].

EUS-TCB (trucut biyopsi) ile yapılan çalışmaların bir kısmında önemli bir komplikasyon olmaksızın yeterli doku sağlandığı gösterilmiştir [87]. Daha sonraki bazı prospektif çalışmalarda ise, gastrik submukozal lezyonları olan hastalarda EUS-TCB'nin tanısal veriminin, EUS-İİAB'den daha iyi olmadığı ve EUS-TCB ile elde edilen doku çekirdeğinin GIST'de mitotik indeksi incelemek için yeterli olmadığı gösterilmiştir [149, 150].

EUS işlemi sırasında da komplikasyonlar görülebilmektedir. Ekoendoskoplar daha sert ve daha kalındır [151]. Gastrointestinal perforasyon, işlem sırasında verilen suyun aspirasyonu, bakteriyemi ve kanama komplikasyonları görülebilir [151, 152]. Pankreas ve safra yollarına yönelik yapılan EUS işleminde ise peritonit,kolanjit, pankreatit, tümör hücre ekimi gibi komplikasyonlar mevcuttur [151, 153].

Tablo 10. EUS’a Bağlı GİS Perforasyonu İçin Olası Risk Faktörleri [151]

EUS’a bağlı GİS perforasyonu için olası risk faktörleri
Operatörün deneyimsizliği
Özofagus perforasyonu için
Özofagus ya da özofagogastrik bileşkede darlığa yol açan kanser
EUS öncesi darlığa dilatasyon uygulanmış olması
Hastanın yaşının ileri olması
Özofagusa giriş ve geçişte zorlanma olması
Büyük servikal osteofitler
Duodenum perforasyonu için
Divertikül
Darlık, pankreas başı tümörü

Tablo 11. EUS-İİAB Kontrendikasyonları [151]

EUS-İİAB kontrendikasyonları
Antikoagülan tedavi altında olan ya da koagülopati bulunan hastalar (INR* > 1.5; trombosit < 50.000/ml; tedavi dozunda heparin uygulanıyor olması)
Clopidogrel veya diğer thienopiridinlerin kullanımı
Ultrasonografik olarak iğnenin görülememesi
Darlık bulunan ve yeterli drene olmayan safra kanalında dar segmentin üzerindeki lezyondan İİAB yapılması
EUS kontrendikasyonları
Hasta onam formunun bulunmaması
Hastayla yeterli iletişim kurulamaması ya da yetersiz sedasyon
Kistik mediastinal ya da pelvik lezyonlar**
Damar interpozisyonu***

*INR: International normalized ratio; **Rölatif kontrendikasyondur, profilaktik antibiyotik tedavisi zorunludur *** Rölatif

kontrendikasyondur, kar-zarar hesabı yapılarak uygulanabilir.

2.3 SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN TEDAVİSİ

2.3.1 ENDOSKOPIK TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) submukozal enjeksiyon ile sıvı yastığı oluşturarak protude olan lezyonu snare ile termal hasar olmadan çıkarma işlemidir [154]. Küçük adenomlar ve erken evre malign tümörleri de rezeke etmek için kullanılır [154]. EMR'nin strip biyopsi; EMR-cap tekniği; ve bant ligasyonu ile yapılabilen tipleri mevcuttur [154]. EMR-cap tekniği özefagus lezyonları için popülerdir, bant ligasyonlu EMR, nöroendokrin tümörlerin rezeksiyonunda sık kullanılır [220]. EMR'nin ana sınırlaması, 2 cm'den daha büyük, submukozadan sonraki katmanları invaze etmiş lezyonları tamamen rezeke edememesidir [116, 117, 118 , 119, 154]. Muskularis propriya kaynaklı küçük 2cm'den küçük lezyonlar da EMR ile çıkarılabilir [87].

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ise submukozal enjeksiyondan sonra, bir mukozal insizyon ile lezyonun özelliklerine ve ESD-bıçak tiplerine göre tam veya kısmi bir çevresel kesi ile lezyonun çıkarılmasıdır [154]. Başlarda mukozal mide ve özofagus kanserlerinin tedavisinde kullanılmış olsa da subepitelyal lezyonların rezeksiyon için giderek daha fazla yaygınlaşmıştır [51, 117, 155]. Rezeksiyon başarı oranları, nöroendokrin tümörler ve granüler hücreli tümörleri olan hastalarda %90'ın üzerindedir [132, 156]. Muskularis propriadan kaynaklanan subepitelyal mide lezyonları için ESD ile tedavi edilen 144 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 145 lezyondan 134'ü (% 92), 19 aylık ortalama bir takipte lokal nüks veya distal metastaz olmaksızın tamamen rezeke edildiği belirtilmiştir [157].

Submukozal tünelling yöntemi subepitelyal tümörlerden doku sağlanması ve endoskopik rezeksiyonunun güvenliğini artırabilir [158]. Bu teknik lezyona proksimalde mukozal bir insizyon yapılmasını, ardından submukozal boşluğa ilerlemeyi ve submukozdan lezyona kadar diseksiyonun yapılmasını içerir [87]. Lezyonun enükleasyonu ESD teknikleri ile gerçekleştirilebilir ve lezyon tünelden alınır. Tünelin mukozal kapanması daha sonra hemokliplerle gerçekleştirilir. Submukozal tünellemenin teorik avantajları, mukozal bütünlüğün korunması ve peritonit veya mediastinitin riskinin daha düşük olmasıdır [87].

2.3.2 CERRAHİ TEDAVİ SÜREÇLERİ

Operasyonun amacı mümkün olduğunca R0 rezeksiyonu sağlamaktır. Lenf nodu metastazı klinik olarak şüpheli olmadıkça lenf nodu diseksiyonu önerilmez [64]. Bu nedenle, organ ve organ fonksiyonlarının korunması ve ameliyat sonrası iyi bir yaşam kalitesinin korunması ile kama veya segmental rezeksiyon önerilir [159]. Önceki çalışmalar,

laparoskopik rezeksiyonun gastrik GIST'ler için uygulanabilir ve güvenli olduğunu ve benzer onkolojik sonuçları olan geleneksel açık cerrahiden daha az invaziv olduğunu göstermiştir, daha az komplikasyona yol açması ise hastaya ve hekime önemli avantajlar sağlamaktadır [160].

2.4 SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN YÖNETİMİ

Gastrointestinal subepitelyal lezyonların karakterizasyonu ve yönetimi zordur, tedavi seçenekleri malign lezyonların cerrahi rezeksiyonundan benign lezyonların takibine ya da klinik olarak semptom varlığında yine cerrahi işlem uygulanmasına kadar değişiklik gösterir [1].

Cerrahi endikasyonlar küçük subepitelyal lezyonlarda hala tartışmalıdır [2]. Kanama gibi spesifik semptomları olan ve malign olarak patolojik olarak teşhis edilen lezyonlarda cerrahi tedavi gereklidir [65, 161].

Endoskopik incelemeler midede küçük subepitelyal lezyonları gösterebilir; ancak, yakın muayene veya cerrahi tedavi ile takibi öneren herhangi bir ilke veya kılavuz yoktur. Japon GIST rehberleri, bazılarının retrospektif kohort çalışmaları ile doğrulandığı tesadüfen bulunan gastrik subepitelyal lezyonlar için pratik prensipleri göstermektedir [53, 65, 162].

Lezyon çapı 2–5 cm olduğunda veya 2 cm'den küçük ancak endoskopide 'yüksek risk özellikleri' (endoskopik takip sırasında düzensiz sınırlar, ülserasyon ve / veya büyüme) olduğunda, kılavuzlar kontrastlı BT ve /veya EUS incelemesi ile EUS-İİAB önerir. Lezyon 2 cm'in altında ve malignite bulgusu yok ise, yılda bir veya iki kez endoskopi veya EUS ile takip edilebilir [53, 162].

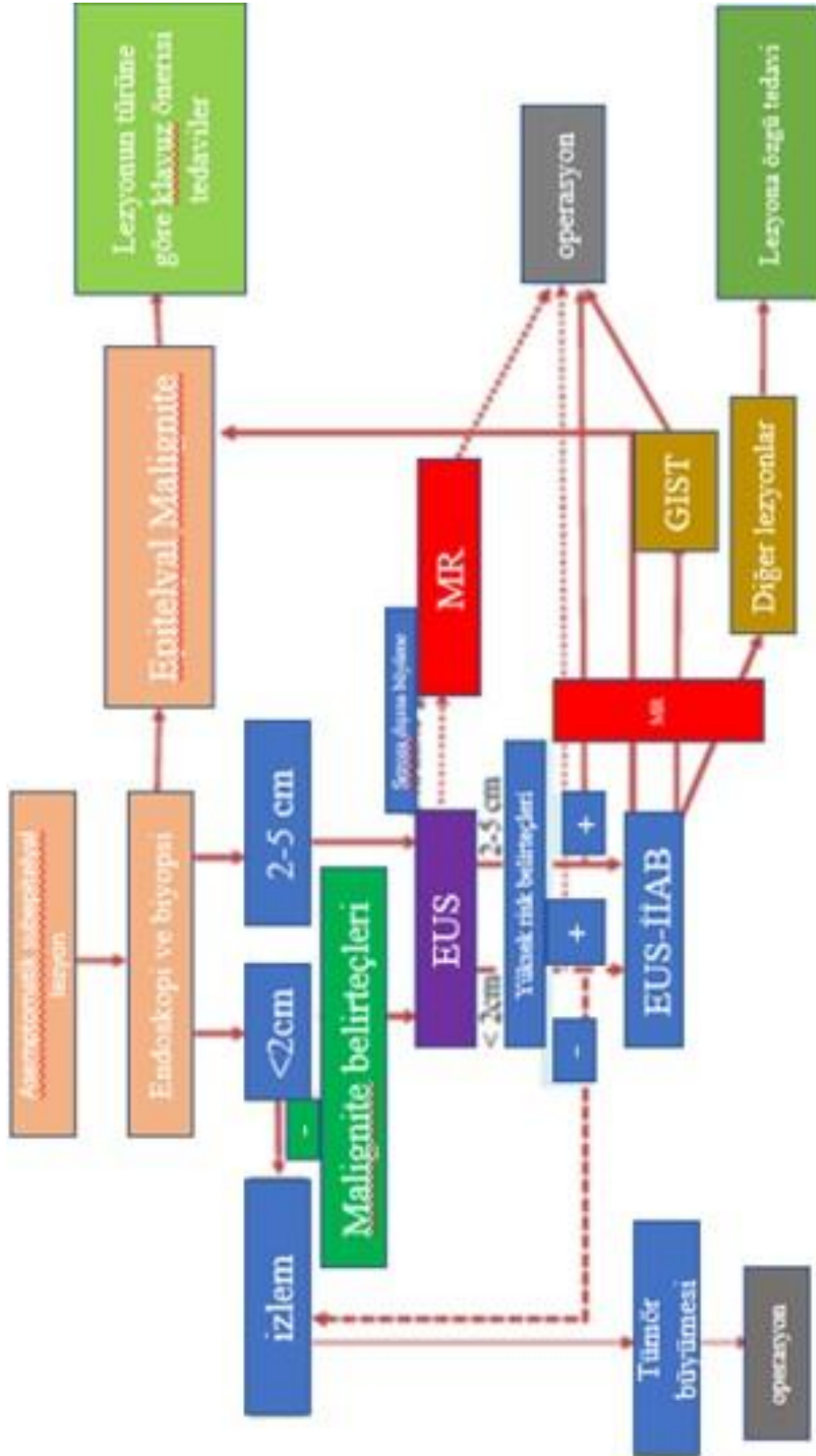
Yapılan diğer iki çalışma ise 5 cm'den küçük subepitelyal lezyonlar için yine EUS'da yüksek risk özelliği olan ve/veya takip sırasında büyüklüğü artanlara operasyon önermiştir [2, 163]. Yapılan bir başka çalışmada boyut artış nedeniyle opere edilen küçük gastrik subepitelyal lezyonların % 90'dan fazlası GIST olduğu ve bu GIST'lerin % 10'unun yüksek riskli taşıdığı belirtilmiştir, lezyonların sadece % 10'dan azı iyi huylu schwannoma olduğu görülmüştür [164].

5 cm'in üstü lezyonlar, ağırlıklı olarak GIST'ten oluşur ve GIST 5 cm'in üstünde olduğunda nüks artmış gibi görünmektedir [65]. Bu nedenle, pratik açıdan cerrahi olarak çıkarılması uygun olabilir [2].

Lipom endoskopi, EUS veya BT taraması ile tipik özelliklerle teşhis edilebilir. Konjenital lezyonlar ve benign tümörler semptomatik olmadıkça EUS-İİAB ve cerrahi girişimler gerektirmez [2].

Leimiyomlarda da ,diğer lezyonlarda olduğu gibi, cerrahi rezeksiyon maligniteden şüphelenilen her durumda endikedir (leimiyosarkom) [165]. Maligniteyi düşündüren özellikleri olmayan küçük asemptomatik lezyonlar için 6-12 ayda tekrarlanan EUS takibi önerilmektedir [165]. Bir yıl içinde herhangi bir değişiklik olmazsa, takip aralıkları uzatılabilir. Tümör semptomatik hale gelirse,1 cm'den fazla büyürse veya ülser olursa cerrahi olarak çıkarılmalıdır [165]. Endoskopik rezeksiyon özellikle 2cm den küçük muskularis mukoza kaynaklı lezyonlarda tercih edilir [166].





Şekil 15. Subepitelyal Lezyonların Yönetimi [2]

GIST'lerin yönetimi ise malign potansiyeli olabileceğinden ayrıca önem taşımaktadır. Bu konuda yapılmış birçok çalışma, bildirilen bir çok görüş mevcuttur.

Endoskopi ve EUS, subepitelyal lezyonların histolojik tanısında %46-79 doğruluk oranına sahiptir [11, 14, 48, 148]. Tanının kesimleştirilmesi için patolojik örnekleme gereklidir. Bunun için EUS-İİAB'den faydalanılmaktadır. Yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, 65 subepitelyal lezyon vakasında EUS-İİAB'nın tanısal verimi % 80 idi [167]. Rezeksiyon sonrası patolojik tanısı GIST olan 22 vakada, EUS-İİAB % 82 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğu belirtildi [167]. Ayrıca iki retrospektif çalışmada da, % 84 ile % 92 arasında bir teşhis doğruluğu ile benzer sonuçlar saptanmıştır [168, 169].

EUS-İİAB'nın yeterli örnekleme sadece Ki-67 indeksi ölçümü ve immunhistokimyasal incelemeye değil KIT ve PDGFR-A mutasyon analizine de izin verir [170, 171, 172, 173]. KIT mutasyon analizi prognostik öneme sahip olduğundan ve tedaviye cevabın tahmin edicisi olabileceğinden, preoperatif belirlenmesi lokal ileri ve metastatik hastalıklarda tedaviye yaklaşımın yönlendirilmesine yardımcı olabilir [171, 172].

Malign GIST'in preoperatif riskinin belirlenmesi sağlamak amacıyla. Ando ve ark. 2002 yılında EUS-İİAB ile toplanan örneklerde mitoz varlığının değerlendirmiş ve ki-67 indeksinin, malign lezyon ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptamıştır [55]. Okubo ve arkadaşları ise 2004 yılında yayınladığı çalışmalarında, % 5'ten daha fazla ki-67 indeksinin varlığının, % 85.7'lik bir teşhis kesinliği ile yüksek dereceli bir malignite gösterdiğini bildirmiştir [54].

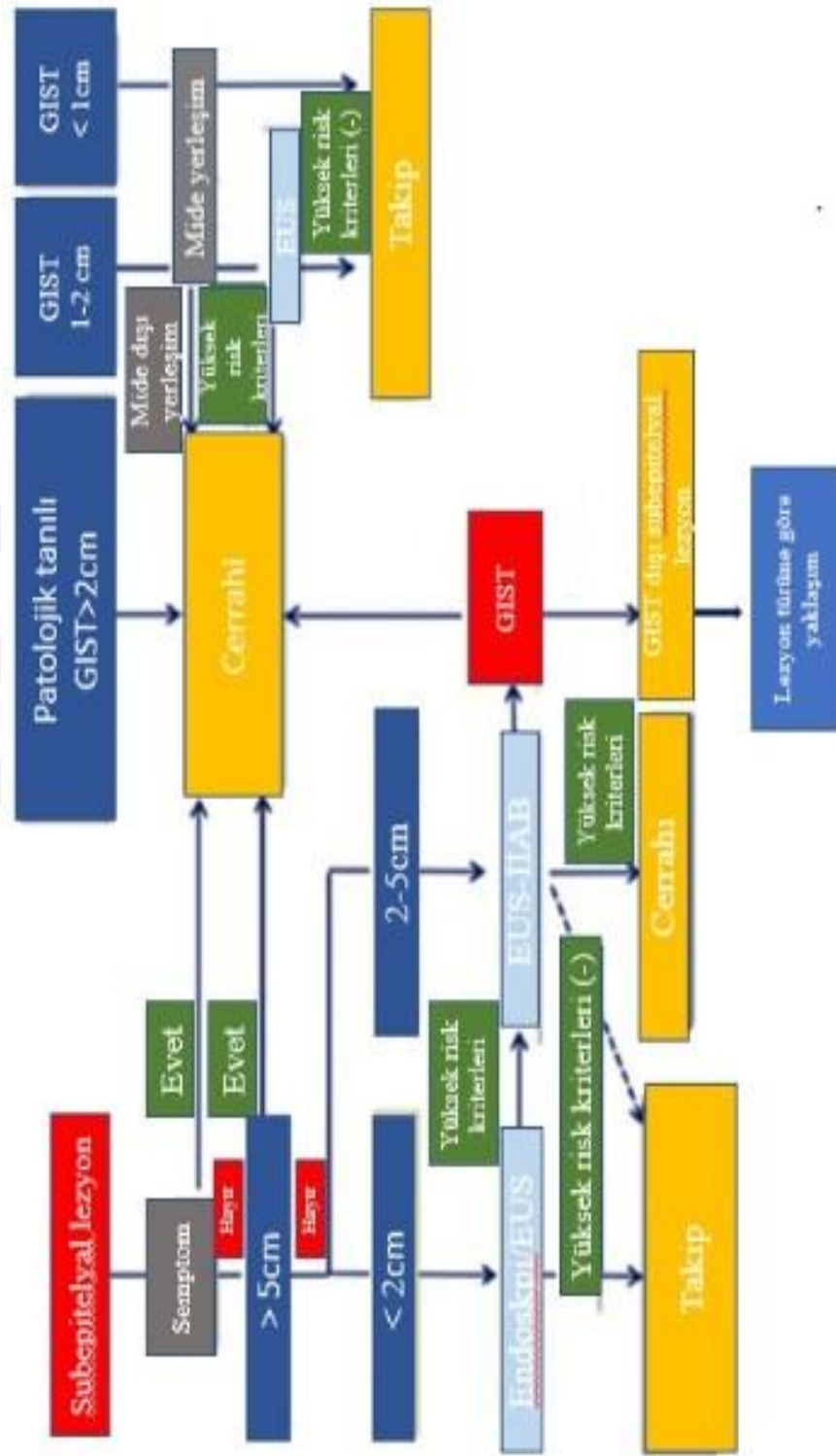
Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda sonuçlar daha farklıdır. 2008 yılında Nishida ve ark.'larının, 2012 yılında ise ESMO'nun yayınladığı sonuçlara göre EUS-İİAB'dan elde edilen mitotik sayılar ve proliferasyon indeksinin tümör heterojenitesi nedeniyle risk sınıflamasını ön görmede kısıtlayıcı olduğunu vurgulamışlardır [65, 174]. Elde edilen materyaldeki ölçüm doğrudur ancak tümörün başka bir lokalizasyonunda daha farklı bir proliferasyon hızı mevcut olabilmektedir [66, 129]. Bu nedenle, EUS-İİAB'den elde edilen proliferasyon indeksini risk sınıflandırmalarında ve derecelendirmelerinde kullanmaması önerilmektedir [2, 65, 174].

Yapılan bazı çalışmalara göre GIST'lerin her zaman malign bir seyir izlediği düşünülmemektedir [64]. Özellikle 2 cm'den küçük GIST'lerin malignite potansiyelleri düşüktür [64]. Bu nedenle, NCCN klavuzları yüksek riskli özelliklere sahip olmadıklarında (takipte tümörlerin büyümesi, ülserasyon, heterojen eko ve düzensiz sınır) bu küçük lezyonların EUS ile periyodik olarak boyut ve ekojenite değişiklikleri açısından izlenebileceğini göstermektedir [64]. İzlenecek lezyonların 6 ay aralık ile EUS ile erken

dönem takibinin yapılmasını ve ardından yüksek riskli özellikler veya semptomlar bulunana kadar yıllık takip edilmesi önerilir [64, 65, 174]. Ancak bu öneriler gastrik yerleşimli GIST'ler için geçerlidir; ince bağırsakta, kolonda veya rektumda bulunan küçük GIST'lerin opere olması önerilmektedir [163]. Çünkü bağırsakta bulunan GIST'ler midede bulunanlardan daha agresiftir [68]. Opere edilecek küçük GIST'ler için maliyet etkinliği ve ileriye dönük prognostik faktörler göz önüne alındığında laparoskopik yaklaşımların daha uygun olduğu görüşü mevcuttur [163].

GIST'ler 2 cm'in üstünde ise ya da 2 cm'in altında olup yüksek risk özelliği barındırıyor veya takiplerde büyüme gösteriyor ise operasyon önerilmektedir.





Şekil 16.GIST Yönetim Algoritması [163]

Üst Gastrointestinal sistem subepitelyal lezyonlarının mevcut takip ve yönetiminin temeli, malignite riski nedeniyle opere edilen hastaların operasyon materyallerinin patoloji sonuçlarına dayanmaktadır. Bu bulgular ışığında üst gastrointestinal sistem subepitelyal lezyonlarının tarifi için bazen tek başına EUS/EUS-İİAB yeterli olmamakta yardımcı görüntüleme yöntemlerinden de fayda sağlanılmaktadır. Tanısal açıdan tüm verilerin tamamlayıcı özellikte olması nedeniyle üst gastrointestinal sistem subepitelyal lezyon tanılı hastalarımızın tüm kayıtlarını tekrar gözden geçirme ihtiyacı hissettik.

Bizim araştırmamızda Gastrointestinal Subepitelyal lezyonların Endoskopik USG ile belirlenmesi, alınan endoskopik biyopsilerin ve operasyon patoloji sonuçlarının tarafımızca tanımlanan lezyonlar ile korelasyon değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Böylelikle, hem endoskopik biyopsi ve cerrahi endikasyonlarının net ortaya konması hem de EUS'un tanıda güvenilirliğinin ortaya konması amaçlanmıştır. Tanımlanan lezyonların takip süreleri ve lezyon boyutlarının takipler esnasında kaydı, bu verilerin analizi ise benign subepitelyal lezyonların izleminde yol gösterici olmasını hedeflemektedir.

3 MATERYAL VE METOD

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma tanımlayıcı ve metodolojik tipte yapılmıştır.

3.2 ARAŞTIRMANIN YERİ

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi ünitesinde yapılmıştır.

3.3 EVREN VE ÖRNEK SEÇİMİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde Gastroenteroloji Bilim Dalında Mart 2009- Aralık 2017 tarihleri arasında herhangi bir nedenle Endoskopi ya da abdomen görüntüleme tetkiki sonrasında subepitelyal lezyon şüphesi ile Endoskopik USG yapılan 18 yaş ve üstü hastalar çalışmamızın evrenini oluşturmaktadır. Kliniğimizde ilgili tarihler arasında araştırma konusunu içeren toplam 170 olgu takip edilmiştir. Örnek büyüklüğü hesaplanmayıp; EUS ta subepitelyal lezyon tanısı olan hastaların tümü araştırmaya dâhil edilmiştir.

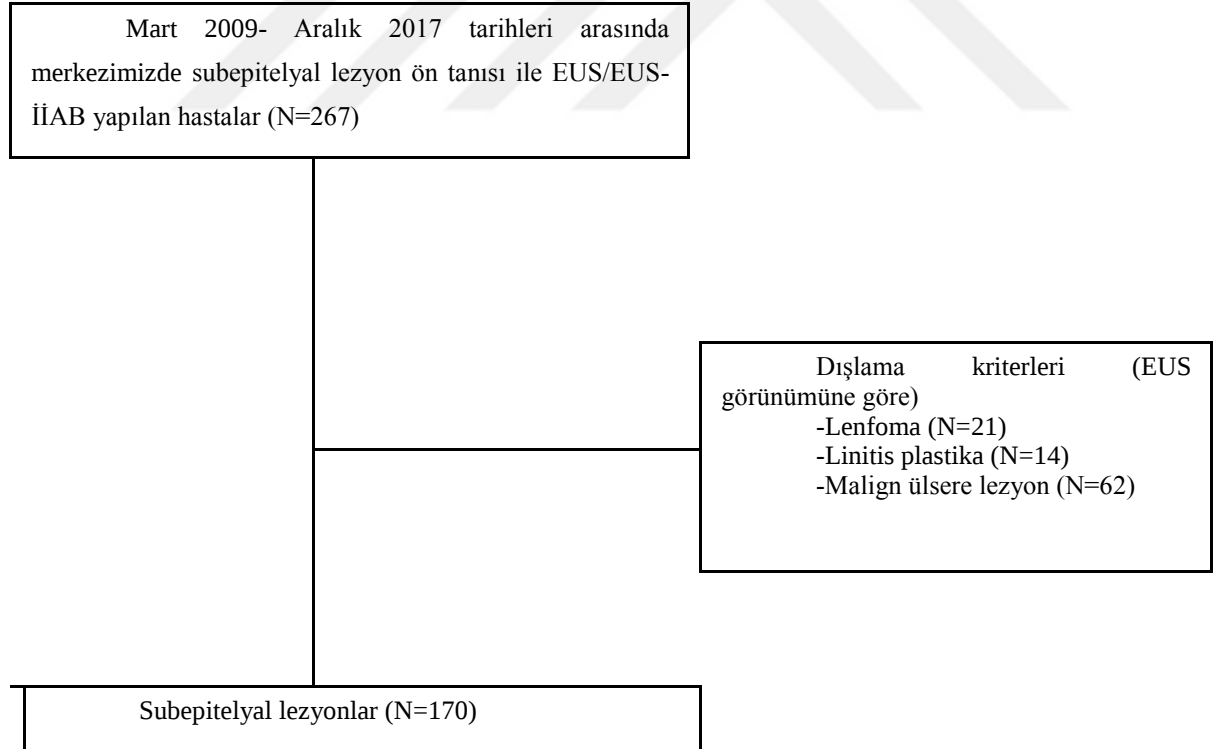
3.4 ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA / DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.4.1 DAHİL ETME KRİTERLERİ

- 18 yaş ve üstü olmak
- Gastrointestinal subepitelyal lezyon ön tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi ünitesinde EUS yapıp subepitelyal lezyon saptanması

3.4.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 18 yaş altı olmak
- Konvansiyonel endoskopi ile subepitelyal lezyon şüphesi oluşmuş ancak Endoskopik USG ile değerlendirilmesinde lenfoma, linitis plastika ya da ülserle kitle olduğu görülen lezyonlar.



Şekil 17. Hastaların Seçilim Algoritması

3.5 ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Nedenselliğin araştırılmadığı çalışmada bağımlı ve bağımsız değişkenler yoktur. Tanımlayıcı değişkenler: yaş, cinsiyet, Endoskopik USG’de lezyon yeri, Endoskopik USG’de lezyonun katmanı, endoskopik usg’de lezyonun ön tanısı, endoskopik usg’de lezyonun boyutu, endoskopik usg’de lezyonların malignite şüphesi oluşturacak görünüm özellikleri, endoskopik usg’de lezyona yönelik örnekleme yapılıp yapılmaması, yapıldı ise yöntemi, sonucu ve varsa immunhistokimyasal boyanma özellikleri, endoskopik usg’de lezyon saptanan hastanın opere olup olmadığı, endoskopik usg’de lezyon saptanan hastanın opere oldu ise patoloji sonucu ve immunhistokimyasal boyanma özellikleri, endoskopik usg’de lezyon saptanan hastanın endoskopik yöntem veya görüntüleme ile kontrolü, hastaların ortalama takip süresi ve hastaların son lezyon boyutları, endoskopik usg’de lezyon saptanıp opere oldu ise kontrolü yapılan hastaların nüks durumlarıdır.

Hastaların demografik özellikleri, subepitelyal lezyonların radyolojik ya da EUS görünüm raporları, EUS-İİAB/endoskopik biyopsi yapılan hastaların sitopatolojik tanıları, subepitelyal lezyon nedeniyle opere olmuş hastaların cerrahi operasyon tipi ve cerrahi patoloji sonuçları hastane kayıt sistemi olan Probel ortamında retrospektif olarak analiz edildi.

3.6 RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Çalışmaya dahil edilen hastaların subepitelyal lezyon için görüntüleme yapılmış olanların BT raporları incelendi. BT’nin subepitelyal lezyonu tespit etme ve tanısal olarak cerrahi patoloji tanı ile aynı tanıyı ayırt edebilmesi ve opere olan hastalarda nüks durumunu değerlendirebilmesi incelendi.

3.7 ENDOSONOĞRAFİK ULTRASONOGRAFİ

Tüm EUS/EUS-İİAB değerlendirmeleri DEÜTF İç Hastalıkları Gastroenteroloji bölümünde bu konuda deneyimli iki Gastroenterolog tarafından yapılmıştır.

İşlem aç karna yapılmış, işlemden bir gece önce saat 22:00’den itibaren hastalara oral yolla gıda almamaları söylenmiştir. EUS öncesi midazolam veya midazolam-propofol-fentanil ile hastalara sedasyon uygulanmış, işlem sol lateral pozisyonda yapılmıştır.

İşlem için Fujinon radyal ekoendoskop kullanılmıştır. EUS sırasında; subepitelyal saptanan lezyonun boyutu, yerleşim yeri, sayısı, kaynaklandığı katman, ekojenitesi, malignite belirteci (sınır düzenliliği, kistik boşluk, kalsifikasyon, boyut değerlendirmesi, komşu lenf nodu varlığı, heterojenitesi, mukozal ülserasyon ve nekrotik odak varlığı) araştırılmış ve

lezyon tanımlanmaya çalışılmıştır. Lezyonların tanımlanması için yararlanılan parametreler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Subepitelyal Lezyonların Tanımlanması

Lezyon Tipi	Yerleştiği en sık GIS bölgesi	EUS katmanı	EUS görünümü
GIST	Mide	4.katman (nadiren 2.katman)	Hipoekoik
Leimyom	Özofagus	2.veya 4. Katman	Hipoekoik
EktopikPankreas	Mide	2-3 ve/veya 4. Katman	Hipoekoik ya da mikst ekojenite
Lipoma	Mide	3.katman	hiperekoik
Karsinoid	Mide	2 ve/veya 3.katman	Hafif hipoeoik
Granüler hücreli tümör	Orta ve alt özofagus	2.yada 3.katman	Düzgün kenarlı homojen hipoeoik
Schwannoma	Mide	4.katman (nadiren 3.katman)	Hipoekoik
Kist	Özofagus	3.katman	Anekoik
Varis	Mide Fundus	3.katman	Anekoik, tübüler, serpinjöz
İnflamatuvar fibroid polip	Mide antrum	2 ve/veya 3.katman	Hipoekoik, homojen ya da mikst ekojenite,düzensiz sınır
Glomus tümör	Mide antrum	2.veya 4. Katman	Hipoekoik, pürüzsüz kenar boşluğu, yüksek ekoik lekelerle karışan iç heterojen eko
Lenfoma	Mide ve İnce barsak	2-3 ve/veya 4.katman	Hipoekoik
Malignite ve metastatik lezyonlar	Tüm GI sistem	Tüm katmanlar	Hipoekoik, heterojen

3.8 ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE SUBEPİTELYAL LEZYONDAN BİYOPSİ İŞLEMİ

Biyopsisi işlemi için Lineer EUS (Fujinon EG-53UT) cihazı kullanılmıştır. İşlem öncesi hastaların trombosit değeri, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve Protrombin zamanı ölçülmüştür. Hastalar koagülopati, antikoagülan ve/veya antiagregan kullanımı açısından sorgulanmıştır. İşlem orta dereceli veya derin sedasyon altında yapılmış ve sedasyon için midazolam ve/veya propofol kullanılmıştır. İnce iğne Aspirasyon Biyopsi işlemi için, çoğunluğu 19 Gy iğne olmak üzere; 19 Gy veya 22 Gy iğneler kullanılmıştır.

3.9 BİYOPSİ SONRASI PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışma grubu olgularının 39 (%22,9)'una EUS-İİAB uygulanmış ve örnekler patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Gönderilen materyal lama yayıldıktan sonra, havada kurutma veya alkol ile fiksasyon teknikleri ile kurutulup, May-Grunwald Giemsa veya Papanicolaou (PAP) ile boyandıktan sonra değerlendirilmiştir.

Forceps biyopsi ve EMR ile alınan lezyonlar ise 6 saat formol ile bekletildikten sonra işleme alınıp takip cihazında bekletildikten sonra kesitler alınıp Hematoksilen Eozin ile boyanmıştır, gerekli görüldüğünde İmmunhistokimya boyası da uygulanmıştır.

3.10 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta bilgileri saklı tutulmakla birlikte çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yürütülmüştür. Veriler Statistical package for the Social Sciences (SPSS) (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı bulgular için sayımla belirtilen değişkenler sayı ve yüzdelerle, ölçümle belirlenen değişkenler, ortalama±standart sapma (minimum değer-maksimum değer) ile belirtilmiştir. Ölçümle belirtilen değişkenlerin dağılım özelliği Kolmogorov-Smirnov testi ve basıklık ve çarpıklık katsayıları ile değerlendirilmiştir. Katsayıların -1,5 ile +1,5 arasında olması durumunda verinin normal dağıldığı varsayılmıştır. Lezyon boyutlarındaki değişim bağımlı gruplarda t testi Wilcoxon sıralı işaretler testi ile değerlendirilmiştir. Lezyonları tanımlamak amacıyla EUS sonuçları ve patoloji sonuçlarının karşılaştırılması için tanı testlerinden yararlanılmış, duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, yanlış pozitif oranı ve yanlış negatif oranı hesaplanmıştır.

3.11 ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi invaziv olmayan Klinik araştırmalar etik kurulundan 28 Ocak 2019 ve 2019/01-142 Karar no ile onay alınmıştır.

4 SONUÇLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi ünitesinde Mart 2009-Aralık 2017 tarihleri arasında Gastrointestinal Subepitelyal Lezyon nedeni EUS yapılan toplam 170 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin %59.4'ü kadın (n=101), %40.6'sı (n=69) erkektir ve yaş ortalaması 55.7 ± 12.4 'dür (26-91). Yaş dağılımı Tablo 13'de gösterilmektedir.

Tablo 13. Çalışma Grubunun Yaş Dağılımı

Yaş grupları	n (%)
<30	1 (%0.6)
30-44	35 (%20.6)
45-59	71 (%41.8)
60-74	51 (%30.0)
≥ 75	12 (%7.1)
Toplam	170 (%100.0)

Subepitelyal lezyonların boyut ortalaması 1.6 ± 1.3 'cmdir (0.4-10). Lezyonların %27.6'sı 1 cm'in altında iken, %12.9'u 3 cm'in üzerindedir. Lezyon boyut dağılımı Tablo 14'de gösterilmektedir.

Tablo 14. Lezyonların Boyut Dağılımları

Lezyon boyutu (cm)	n (%)
<1	47 (%27.6)
1-3	101 (%59.4)
>3	22 (%12.9)
Toplam	170 (%100.0)

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin %31.8'inde lezyon yeri mide korpus, %25.3'ünün lezyon yeri mide antrumdur. En fazla köken aldıkları katman 4.katman olan muskularis propriadır ve olguların %47.1'inde (n=80) tutulmuştur. Lezyon yerine göre dağılımı ve köken aldıkları katmanlar Tablo 15 ve 16'da gösterilmektedir.

Tablo 15. Lezyonların EUS'a Göre Lezyon Yerine Göre Dağılımı Ve Boyut Ortalamaları

Lezyon Yeri	n (%)	Ortalama boyut
Korpus	54 (%31.8)	1.95cm (± 0.25)
Antrum	43 (%25.3)	1.4cm (± 0.14)
Özefagus	38 (%22.4)	1.4cm (± 0.19)
Duedonum	13 (%7.6)	1.69cm (± 0.3)
Kardiya	9 (%5.3)	1.88cm (± 0.3)
Fundus	6 (%3.5)	0.9cm (± 0.2)
Bulbus	5 (%2.9)	1.1cm (± 0.1)
Pilor	2 (%1.2)	1.5cm (± 0.5)
Toplam	170(%100)	1.6cm (± 1.3)

Tablo 16. Lezyonların Köken Aldığı GIS Katmanları

Lezyonların Köken aldığı katman	Mukoza (1.katman)	%2.9
	Muskularis mukoza (2.katman)	%24.7
	Submukoza (3.katman)	%18.8
	Muskularis propria (4.katman)	%47.1
	Muskularis mukoza+submukoza(2.ve 3.katman)	%4.7
	Muskularis mukoza + submukoza + muskularis propria (2., 3. ve 4.katman)	%1.2
	submukoza+muskularis propria (3. ve 4.katman)	%0.6

EUS ile yapılan görünüm değerlendirmesine göre bireylerin %51.2’inde leiomyom, %18.8’inde GIST ön tanısı bulunmakta idi. Diğer lezyonların dağılımı Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. EUS ile Saptanan Lezyonların Ön Tanıları ve Oranları

EUS endoskopik Tanı	n (%)
Leiomyom	87 (%51.2)
GIST	32 (%18.8)
Lipom	27 (%15.9)
Ektopik pankreas	13 (%7.6)
Nöroendokrin tümör	10 (%5.8)
Kist	1 (%0.6)
Toplam	170 (%100)

Üst Gastrointestinal Sistem bölgelerinde EUS ile en sık görülen subepitelyal lezyon tipleri ise Tablo 18’de gösterilmektedir.

Tablo 18. Üst GIS Bölgelerinde En Sık İzlenen Subepitelyal Lezyon Tipleri

Üst GIS bölgesi	En sık görülen subepitelyal lezyon	(%)
Özofagus	Leiomyom	%89,4
Kardiya	Leiomyom	%77.7
Fundus	Leiomyom	%100
Korpus	Leiomyom	%51
Antrum	Lipom	%34.8
Pilor	Leiomyom- ektopik pankreas	%50
Bulbus	Leiomyom	%60
Duodenum	Lipom	%46.1

EUS’da izlenen lezyonların ise yerleşim, köken aldığı katman, boyut ortalamaları, EUS görünüm özellikleri ve biyopsi-cerrahi başarı oranları ise Tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19. EUS’da İzlenen Lezyonların Yerleşim, Köken Aldığı Katman, Boyut Ortalamaları, EUS Görünüm Özellikleri Ve Biyopsi-Cerrahi Başarı Oranları

Subepitelyal Lezyon	Leiomyom	GİST	Lipom	Karsinoid	Ektopik pankreas
Gİ kanalda ensık yerleşim yeri	Özofagus (%47.7)	Mide korpus (%53.1)	Mide Antrum (%55.5)	Mide Korpus (%40)	Mide Antrum (%92.3)
Gİ duvarda en sık köken aldığı katman	Muskularis propria (özofagusta %65.6 muskularis mukoza)	Muskularis propria (%90.6)	submukoza (%92.5)	submukoza (%40)	Muskularis mukoza ve submukoza (%61.5)
Ortalama boyut	1.15cm	3.5cm	1.18 cm	1.19cm	1cm
EUS görünüm özelliği	Hipoekoik (%100)	Hipoekoik (%69.8)	Hiperekoik (%100)	Hipoekoik (%100)	Hiperekoik (%69.2)
Forceps biyopsi başarı oranı	başarısız	%50	-	%66.7	başarısız
EUS-İİAB tanı oranı	%75	%60	-	-	başarısız
EMR tanı oranı	-	0	-	%40	-
Cerrahi tedavi oranı (%)	%4.5	%50	-	%10	-

Olguların %34.1'ine endoskopik yöntemlerle İİAB, forceps biyopsi ya da EMR yapılmıştır. Endoskopik yöntemle biyopsi yapılan olgularda %67.2'si EUS-İİAB ile, % 20.7 si forceps ile %10'u ise endomukozal rezeksiyon ile patolojik örnekleme yapılmıştır. Yapılan işlemlerin hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir. Bu sonuçlara göre en sık endoskopik biyopsi patoloji tanısı sırasıyla GIST ve leimyom dağılımı Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Endoskopik Yöntemlerle Alınan Biyopsilerin Sonuçları Ve Oranları

Biyopsi türü	Patolojik tanı	n (%)
EUS-İİAB yapılan lezyonlar	GIST	16 (%41)
	Yetersiz	7 (%17.9)
	Leimyom	11 (%28.2)
	Malignite, metastaz	4 (%10.2)
	Schwannoma	1 (%2.9)
	Toplam	39 (%100.0)
Forceps biyopsi yapılan lezyonlar	GIST	1 (%8.3)
	Yetersiz	8 (%66.6)
	Granüler hücreli tm	1 (%8.3)
	NET	2 (%16.8)
	Toplam	12 (%100.0)
EMR yapılan lezyonlar	NET	2 (%33.6)
	Yetersiz	1 (%16.6)
	İnflamatuvar fibroid polip	1 (%16.6)
	Lipom	1 (%16.6)
	Adenomatöz polip	1 (%16.6)
	Toplam	6 (%100.0)

Tablo 21. Subepitelyal Lezyonların EUS İle Görünüm, Endoskopik Ve Eksizyonel Biyopsi Sayıları

Subepitelyal lezyon	EUS’da görülen	Endoskopik yöntem biyopside saptanan	Eksizyonel biyopside saptanan
GIST	32	15	13
Leiomyom	87	9	5
Nöroendokrin tümör	10	5	1
Ektopik pankreas	13	-	-
Lipom	27	1	-
Schwannoma	-	1	1
Granüler hürelî tümör	-	1	1
Gangliositik paraganglioma	-	-	1
İnflamatuvar fibroid polip	-	1	-

Endoskopik yöntemle ve/veya eksizyonel biyopsisi olan 61 hastanın 16 tanesinde patoloji sonucu yetersizdir. 45 hasta içerisinde EUS ön tanısı ile patoloji sonucu uyumlu olan 32 hasta mevcuttur. EUS ile hastaların %71.1’ine doğru tanı konmuştur.

Olguların %12.4’ü (n=21) subsegmental rezeksiyon ile opere edilmişken, %87.6’sı (n=149) opere edilmemiştir. Opere edilen 21 olgunun eksizyonel biyopsi dağılımı Tablo’da sunulmuştur.yukardaki tablonun no ver (yukardaki tablo sayısı verilecek)

Opere edilen 21 hastanın 2 tanesinin endoskopik yöntemle biyopsisi mevcut değil idi. Hem endoskopik hem eksizyonel biyopsisi olan 19 hastada endoskopik yöntemle alınan biyopsi-eksizyonel biyopsi tutarlılığı %100 idi.

Opere edilen hastaların 16 tanesi EUS incelemesinde GIST olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların %81.3’ünü kapsayan 13 hasta opere edilmiş, eksizyonel biyopsi sonucu yine GIST olarak raporlanmıştır. Ayrıca bu hastaların 12 tanesinin de endoskopik yöntemle alınan biyopsisi ile yine GIST idi, bir hastadan ise endoskopik biyopsi alınamamıştı. EUS ile GIST olarak değerlendirilen 1 hastadanın eksizyonel biyopsisinde leiomyom saptanmıştır, zaten bu hastanın da endoskopik biyopsi sonucu leiomyom olarak raporlanmıştır ancak hasta kendi

isteği ile opere olmuştur. 1 hastada schwannoma, 1 hastada ise gangliositik paragangliyoma eksizyonel biyopsi ile saptanmıştır. Schwannoma saptanan hastanın endoskopik biyopsi sonucu da yine eksizyonel biyopsi ile uyumludur ancak gangliositik paraganglioma olarak eksizyonel biyopsisi olan hastanın endoskopik biyopsisi mevcut değildir.

Subepitelyal lezyona sahip 170 hastanın %41.1'inde endoskopik ve/veya BT ile görüntüleme takibi yapılmıştır. Bu hastalardan 13 tanesinde endoskopik ve BT takibi beraber yapılmıştır. 22 hastanın (%12.9) sadece BT ile takibi, 61 hastanın ise (%35.9) endoskopik takibi yapılmıştır.

Nüks açısından endoskopik mukozal rezeksiyon, polipektomi yapılan ve opere edilen 21 hasta ortalama 10.4 ± 3.8 ay takip edilmiştir. Kontrolü yapılan 21 hasta içerisinde sadece bir hastada nüks saptanmıştır, ve bu hasta daha önce EMR yapılan Nöroendokrin Tümör tanılı bir hastadır. (Korpus yerleşimli 0.4cm lik lezyon)

Operasyon, polipektomi, EMR yapılmayan, düzenli takip edilen 43 hasta ortalama 14.9 ± 3 ay takip edilmiştir. Lezyonlarının ilk boyut ortalaması 1.15 ± 0.6 cm iken son boyut ortalamaları 1.2 ± 0.6 cm idi. ($p < 0.05$) Lezyonların %60'ında boyut değişimi yok idi, %30 lezyonda ise boyutta artış var idi. Boyut artışı gösteren 13 lezyonun 9 tanesi leiomyomdur. (%69.2) Lezyonların alt tiplerinin takiplerindeki boyut değişimleri boyut değişimleri ayrı ayrı incelendiğinde ise az hasta olması nedeniyle anlamlı sonuç vermemiştir ($p > 0.05$).

4.1 EUS İLE GIST ÖN TANISI OLAN HASTALARIN SONUÇLARI

EUS ile GIST ön tanısı olan hastaların %43.8'i kadın %56.2'si ise erkektir. Yaş ortalaması 60.9 (31, 91). Lezyonların ortalama boyutu 3.5 ± 0.3 cm (1.5 cm-10 cm). Yerleşim yeri itibari ile GIST en çok %53.1 ile mide korpusunda bulunmaktadır. Lezyonların %90.6'sı muskularis propria kökenli olup, tüm lezyonlarda görünüm hipoekoik idi. Lezyonların üst gastrointestinal sistemdeki yerleşim oranları tablo. 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. EUS İle GIST Ön Tanısı Olan Hastaların Yerleşim Yerleri Ve Oranları

EUS ile GIST yerleşim yeri	n (%)
özefagus	4 (%12.5)
kardiya	1 (%3.1)
korpus	17 (%53.1)
antrum	7 (%21.9)
duodenum	3 (%9.4)
Toplam	32 (%100)

EUS ile GIST ön tanısı olan 32 hastanın 28 tanesinden endoskopik yöntemle (iiab+forceps+emr) biyopsi alınmış olup 4 tanesinde alınan biyopsi yetersizdir. Toplam 16 hastanın (%57.1) endoskopik biyopsi sonucu GIST olarak saptanmıştır ve 2 hastada ise leiomyom olduğu görülmüştür. Mide antrumunda muskularis mukoza kökenli lezyona EMR yapılan 1 hasta inflamatuvar fibroid polip ve yine mide korpusunda muskularis propria kökenli 1 hastada ise EUS-İİAB ile schwannoma saptanmıştır. 4 hastada ise patolojik tanıda malignite olduğu görülmüştür, bu hastaların 2 tanesinde mide adenokarsinomu-nöroendokrin diferansiyasyon, 1 tanesinde özofagus squamoz hücreli karsinom ve 1 tanesinde ise mide antrumuna yerleşik lezyonun over adenokarsinom metastazı tespit edilmiştir. EUS ile GIST ön tanılı hastaların endoskopik yöntemle alınan biyopsilerin dağılımları Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. EUS İle GIST Ön Tanılı Hastaların Endoskopik Yöntemle Alınan Biyopsilerin Dağılımlar

EUS ile GIST olarak değerlendirilen hastaların endoskopik yöntemle biyopsi sonuçları	n (%)
GIST	16 (%57.1)
Leiomyom	2 (%7.1)
İnflamatuvar Fibroid Polip	1 (%3.6)
Schwannoma	1 (%3.6)
Malignite	4 (%14.3)
Yetersiz	4 (%14.3)
Toplam	28 (%100)

EUS ile GIST ön tanısı olan 32 hastanın 4 tanesinde endoskopik biyopsi alınamamıştır, ancak bu hastalardan 2 tanesinde EUS görüntüleri tipik GIST ile uyumlu olduğu ve malign kriterler barındırdığı için opere edilmiştir. Bu hastalardan bir tanesinde GIST bir tanesinde ise gangliositik paraganglioma saptanmıştır.

GIST olarak değerlendirilen 32 olgunun 30 tanesinde endoskopik ve/veya eksizyonel biyopsi sonucu mevcuttur. %56.6'sının patolojisi GIST olarak raporlanmıştır. EUS ile GIST ön tanılı hastaların patolojik tanıları Tablo 24'de gösterilmektedir.

Tablo 24. EUS İle GIST Ön Tanılı Hastaların Patolojik Tanıları Ve Sayıları

EUS ile GIST olarak değerlendirilen lezyonlar	İİAB	Forceps	EMR	Eksizyon patoloji sonucu	Tüm biyopsiler
GIST	15	1	-	13	17
Leiomyom	2	-	-	1	2
Schwannoma	1	-	-	1	1
İnflamatuar fibroid polip	-	-	1		1
Gangliositik Paraganglioma	-	-	-	1	1
Malignite/metastaz	4	-	-	-	4
Yetersiz	3	1	-	-	4
Toplam	25	2	1		30

EUS ile GIST ön tanısı olup patolojik örnekleme olan ve örneklerin yeterli olduğu 26 hastanın 17 tanesinde tanı GIST ile uyumludur. EUS ile diğer subepitelyal olduğu düşünülen 19 lezyondan ise sadece bir tanesinin tanısı GIST olarak saptanmıştır.. Yani EUS ile GIST'ler, kesin tanı yöntemi olan patolojiye göre %94.4 oranında doğru olarak tanınmış, GIST olmayan kişiler de yine patolojiye göre %66.7 oranında doğru olarak ayrılmıştır. Tablo. 25'de bu test gösterilmiştir

Tablo 25. EUS'un GIST Saptamadaki Tanı Testleri

	Duyarlılık	Seçicilik	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif	Pozitif prediktif	Negatif Prediktif
EUS ile GIST saptama	%94.4	%66.7	%34.6	%5.3	%65.4	%94.7

EUS ile GIST ön tanısı oluştururken lezyonu tanımlamak ve malign olup olmadığını anlamak için çeşitli görünüm özellikleri incelenmektedir. Bunlar; lezyonun 3 cm'in üstünde olması, düzensiz sınıra sahip olması, kalsifikasyon içermesi, heterojen olması ve kistik boşluk içermesi ,ekstraluminal yayılımı olması, ülser ya da nekrotik odak barındırması ve etrafında lenf nodu tutulumunun olmasıdır [167, 168, 169].^{11,12}

Lezyonlar EUS ile bu açıdan da incelenmiştir. Hangi parametrenin GIST'lerde daha sık olduğu , bir veya birden fazla parametre birlikteliğinin EUS ile tanı koymada başarısını nasıl etkilediği belirlenmeye çalışılmıştır. Parametrelerin saptanma oranı ve tanı koymadaki başarıları Tablo 26 ve 27'de gösterilmiştir

Tablo 26. EUS'da Saptanan GIST Tanımlama Parametrelerinin Görülme Oranları

EUS'da saptanan GIST tanımlama parametreleri	(%)
>3 cm lezyon	%56.2
Düzensiz sınır	%6.2
Kalsifikasyon	%25
heterojenite	%25
Kistik boşluk	%43.7
Ekstraluminal Yayılım	%6.2
Ülserasyon	%3.1
Nekrotik odak	%3.1
Lenf nodu	0

Tablo 27. EUS’da Saptanan GIST Tanımlama Parametrelerinin GIST Tanısı Koymadaki Başarıları

EUS’da GIST tanımlama parametreleri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	Pozitif prediktif(%)	Negatif prediktif(%)
>3 cm lezyon	%55.5	%74	%58.8	%71
Düzensiz sınır	%5.5	%100	%100	%61.3
Kalsifikasyon	%33.3	%88.8	%66.6	%66.6
heterojenite	%25	%89.6	%57.1	%89.6
Kistik boşluk	%50	%88.8	%75	%72.7
Ekstraluminal Yayılım	%5.5	%96	%50	%60
Ülserasyon	%5.5	%100	%100	%61
Nekrotik odak	%5.5	%100	%100	%61
Lenf nodu	-	-	-	-

Birden fazla parametreyi barındıran lezyonlar incelendiğinde; %12.5 lezyonun hiçbir kriteri sağlamadığı, yerleştiği organ, kaynaklandığı katman ve hipoekoik görünümü olması nedeniyle GIST olarak değerlendirildiği görüldü. %34.3’er lezyonda bir ve iki kriter, %12.5 hastada 3 kriter bulunmaktadır. 1’er hastada ise 4 ve 5 kriter aynı anda saptanmıştır.

Tablo 28. GIST Görünüm Özelliklerinin Bulunma Sayısına Göre GIST Saptanma Oranları

GIST kriter sayısı	GIST saptanma %
0	%75
1	%36.6
2	%45.4
3	%50
4	%100
5	%100

Çoklu kriter barındıran lezyonlarda en sık birliktelik %21.8 ile lezyonun 3 cm'in üzerinde olması ve kistik boşluk içermesi idi. Bunu ikinci sırada 3cm üstü lezyonlara kalsifikasyon eşlik etmesi izliyor idi. Lezyonların en sık birlikteliklerindeki tanı koyma başarıları Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. EUS'da GIST Tanımlama Parametrelerinin Birlikteliklerinin Tanı Koyma Başarıları

EUS'da GIST tanımlama parametreleri	Birlikte görülme oranı %	Duyarlılık (N=%)	Seçicilik (N=%)	Pozitif prediktif(N=%)	Negatif prediktif(N=%)
>3 cm lezyon+ kistik boşluk	%21.8	%27.7	%92.5	%71.4	%65.7
Kalsifikasyon + 3cm üstü lezyon	%15.6	%22.2	%96.2	%80	%65
Kistik boşluk+ kalsifikasyon	%12.5	%20	%100	%100	%64
3 cm üstü lezyon+ heterojenite	%12.5	%20	%100	%100	%64
Kalsifikasyon + heterojenite	%6.25	%5.5	%96.2	%50	%60.4
Kistik boşluk + heterojenite	%12.5	%16.6	%96.2	%75	%63.4

Operasyon sonucu ile GIST olarak değerlendirilen 13 olgunun patoloji raporlarında belirtilen risk skorlamasına göre %53.9'u düşük risk, %23.1'i orta risk ve yine %15.4'ü yüksek risklidir. EUS malignite kriteri arasındaki ilişki Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 30. EUS’da GIST Tanımlama Parametrelerinin Risk Skorlamasına İle İlişkisi

Risk skorlaması	n (%)	EUS’da GIST tanımlama parametre sayısı
Çok düşük	1 (%7.7)	2
Düşük	7 (%53.9)	0 kriter=2 hasta
		1 kriter=2 hasta
		2 kriter=1 hasta
		3 kriter=1 hasta
		4kriter= 1 hasta
Orta	3 (%23.1)	1 kriter=1 hasta
		2 kriter=2 hasta
		3 kriter=1 hasta
Yüksek	2 (%15.4)	3 kriter=1 hasta
		5 kriter=1 hasta

GIST nedeniyle hem endoskopik yöntemle alınan biyopside hem de eksizyonel biyopside ki-67 indeksi hesaplanan toplam 10 hasta mevcuttur. %70 hastada ki-67 yüzdeleri hem endoskopik hem de eksizyonel biyopside aynı orandadır.

EUS ile boyutu belirlenmeye çalışılan ve yine endoskopik biyopsi ile ki-67’si ölçülüp opere olan hastaların risk skorlamaları da karşılaştırılmıştır. Buna göre de %50 hastanın EUS’da ölçülen boyutu ve endoskopik biyopsideki ki-67’ye göre ön görülen risk skoru hastanın operasyon sonrası saptanan riski ile aynıdır.

Opere edilen 13 GIST hastasının 11 tanesinin ortalama 6.7 ± 1.5 ay takibi mevcuttur. Bu hastalarının endoskopik/EUS ve BT takiplerinde nüks izlenmemiştir.

Opere olmayıp takip edilen iki GIST hastasından birinin lezyon boyutu 38 ay sonra yapılan tek EUS’da stabildir, diğeri ise 72 ay sonra yapılan kontrol görüntülemelerde izlenmemiştir.

4.2 EUS İLE LEİOMYOM ÖN TANISI OLAN HASTALARIN SONUÇLARI

EUS ile leiomyom ön tanısı konulan 87 olgunun %64.4'ü kadın %35.6'sı erkektir. Hastaların yaş ortalaması 55.2'dir, (32,79) ve lezyonların ortalama boyutu $1.15 \pm 0.6\text{cm}$ 'dir (0.44, 3). Hastaların %36.7'sinin yerleşim yerinin özofagus olduğu belirlendi, bunu ikinci sıklıkla %32.1 ile mide korpusu yerleşimi izlemekte idi.

EUS ile leiomyom ön tanısı konulan lezyonların %58.6'ı muskularis propria, %41.4'ü ise muskularis mukoza kökenli idi. Özofagus kaynaklı 32 olgunun %65.4'ü muskularis mukoza, Mide kaynaklı leiomyomların %73.4 'ünün ise muskularis propria kökenli olduğu görüldü. Leiomyoma olduğu düşünülen lezyonların yerleşim yerlerinin dağılımı ve en sık köken aldığı katmanı Tablo 31'de gösterilmiştir

Tablo 31. EUS İle Leiomyoma Ön Tanılı Lezyonların Yerleşim Yerlerinin Dağılımı Ve En Sık Köken Aldığı Katman

Leiomyom Yerleşim Yeri	Yerleşim n (%)	En Sık Köken aldığı katman
Özofagus	32 (%36.7)	muskularis mukoza
Mide	49 (%56.1)	muskularis propria
Özofagus ve korpus	1 (%1.2)	muskularis propria
İnce barsak	5 (%6)	muskularis propria
Toplam	87 (%100)	muskularis propria

87 hastanın 18 tanesinden endoskopik yöntemle biyopsi alınmıştır. İİAB yapılan 12 tanesinin %41.6 hastanın lezyon yerleşimi özofagus idi ve kalan hastalar midenin çeşitli yerlerinde lokalize idi. Endoskopik yöntemlerle biyopsi alınan tüm hastaların %50'sinin sonucu EUS ön tanısı ile uyumlu olarak leiomyom saptanmıştır. Bu sonuçları gösteren Tablo 32'dir.

Tablo 32. EUS ile Leiomyoma Ön Tanılı Lezyonların Endoskopik Yöntemle Alınan Biyopsi Sonuçları Ve Oranları

EUS ile leiomyom olarak değerlendirilen lezyonlar	İİAB n(%)	Forceps n(%)	Tüm endoskopik biyopsiler n (%)
Leiomyom	9 (%75)	-	9 (%50)
GIST	1 (%8.3)	-	1 (%5.5)
Granüler hücreli tümör	-	1 (%17.7)	1(%5.5)
Yetersiz	2 (%16.7)	5 (%83.3)	7(%39)
Toplam	12 (%100)	6 (%100)	18(100)

Leiomyom olduğu düşünülüp opere olan 4 hastanın ise hem endoskopik biyopsileri hem de ekseyonel biyopsi sonuçları leiomyomdur. Opere edilen hastalardan bir tanesinde operasyon nedeni yaygın leiomyomatozis iken diğer hastalar takibimiz dışında opere olmuşlardır.

EUS ile leiomyom ön tanısı olup patolojik örnekleme olan ve örneklerin yeterli olduğu 11 hastanın 9 tanesinde tanı leiomyom ile uyumludur. EUS ile diğer subepitelyal olduğu düşünülen 34 lezyonun ise sadece iki tanesinin tanısı leiomyom olarak saptanmıştır. Yani EUS ile leiomyomlar, kesin tanı yöntemi olan patolojiye göre %81.8 oranında doğru olarak tanınmış, leiomyom olmayan kişiler de yine patolojiye göre %94.1 oranında doğru olarak ayrılmıştır. Tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33. EUS'un leiomyoma saptamadaki tanı testleri

	Duyarlılık	Seçicilik	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif	Pozitif prediktif	Negatif Prediktif
EUS ile Leiomyoma saptama	%81.8	%94.1	%18.2	%5.9	%81.8	%94.1

Leiomyomların endoskopik/EUS ile ortalama 16.9 ± 3 ay takibi yapılan 29 hastasında lezyonların ilk boyut ortalaması 1 ± 0.1 cm iken son boyut ortalaması 1.1 ± 0.1 cm'dir. Boyut

değişimleri incelemesinde hasta sayısı yeterli olmadığından anlamlı sonuç elde edilememiştir.(p>0.05)

EUS ile GIST ya da leiomyom ön tanısı olup endoskopik yöntemlerle biyopsi alınan hastalarda iğsi hücreli neoplazileri ayırt etmek kullanılan immunhistokimya boyalarının lezyonlarda görülme oranları Tablo 34’de ‘da gösterilmiştir.

Tablo 34. EUS İle GIST Ya Da Leiomyom Ön Tanısı Olup Endoskopik Yöntemlerle Biyopsi Alınan Hastalarda İğsi Hücreli Neoplazilerin Immunhistokimya Boyanma Oranları

İğsi hücreli tümör	CD117 (%)	DOG-1 (%)	CD-34 (%)	SMA (%)	S-100 (%)	Desmin (%)	GFAP (%)	CD56 (%)
GIST	%100 (+)	%100 (+)	%81.8 (+)	%45 (+)	%72.7 (-)	%100 (-)	X	X
Leiomyom	%100 (-)	%100 (-)	%87.5 (-)	%87.5 (+)	%100 (-)	%85 (+)	X	X
schwannoma	-	-	-	-	+	-	+	+

DOG-1: discovered on GIST-1; Alpha smooth muscle actin, GFAP: glial fibriller asidik protein

4.3 EUS İLE NÖROENDOKRİN TÜMÖR ÖN TANISI OLAN HASTALARIN SONUÇLARI

EUS görüntülemesine göre nöroendokrin tümör olarak değerlendirilen 10 hasta mevcuttur. Hastaların dokuz tanesine forceps biyopsi, EMR ya da polipektomi uygulanmıştır. Forceps ile biyopsi alınan üç hastanın iki tanesinin patolojisi nöroendokrin tümördür. Lezyonları 2 cm’in altında olan beş hastaya EMR yapılmış olup iki hastada nöroendokrin tümör kanıtlanmış, bir hastanın patolojisi lipom ile 1 hastanın ise adenomatöz polip ile uyumlu gelmiştir. Duodenum yerleşimli lezyonu 1 hastadan endoskopik yöntemle biyopsi alınamamıştır ancak bu hasta opere edilmiş ve patolojisi yine nöroendokrin tümör olarak raporlanmıştır. Yani EUS ile nöroendokrin tümör düşünülen hastaların %60’ının patolojisi görünüm ile uyumludur. (Tablo 35)

Yapılan tanı testlerine göre ise EUS’un nöroendokrin tanısını koymadaki duyarlılığı ise %75’dir.

Tablo 35. EUS İle Nöroendokrin Tümör Ön Tanılı Hastaların Biyopsi Sonuçları Ve Sayıları

EUS ile nöroendokrin tümör ön tanılı hastalar	Forceps biyopsi	EMR	Polipektomi	Eksizyonel biyopsi	Tüm biyopsiler (N=%)
Nöroendokrin tümör	2	2	1	1	6 (%60)
Lipom	-	1	-	-	1 (%10)
Adenomatöz Polip	-	1	-	-	1(%10)
Yetersiz	1	1	-	-	2(%20)
Toplam	3	5	1	1	10 (%100)

Forceps biyopsi ile tanı alan 2 lezyonun 10±2 aylık ortalama takibinde ise bir lezyonun boyutunun stabil kaldığı diğerinin ise %40 küçüldüğü izlenmiştir, ancak boyut değişimleri hasta sayısı yetersiz olduğundan anlamlı değildir(p>0.05)

5 TARTIŞMA

Gastrointestinal subepitelyal lezyonlar genellikle asemptomatik olan, başka bir nedenden dolayı yapılan görüntüleme teknikleri ile rastlantısal olarak tanı alan lezyonlardır [4, 6, 7 ,8]. Nadiren yerleşim yeri ve alt tipe bağlı olarak karın ağrısı, gastrointestinal kanama, yutma güçlüğü, sarılık veya pankreatit ile prezente olabilirler [4, 6].

Subepitelyal lezyonların yönetiminde lezyonların alt tipi ve malignite potansiyeli olup olmaması esas alınmaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanı önem arz etmekte olup bunun için hastanın kliniğinden, radyolojik, endosonografik tetkiklerden ve patoloji örneklemelerinden yararlanılmaktadır. Deneyimli klinisyenler tarafından yapılan EUS işleminde lezyon; köken aldığı katman, görünüm özellikleri ve malignite bulguları açısından ayrıntılı incelendiğinde , patolojik tanıya ihtiyaç olmadan benign olduğu düşünülen lezyonlar, endoskopik veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile takip edilebilmektedir. Ancak malignite bulgusu olan ve/veya semptomatik olması nedeniyle operasyonun gündeme geldiği vakalarda endoskopik yöntemle alınan biyopsiler büyük önem arz etmektedir. Tedavi planı, maliyet etkin hastalık

yönetimi, hastaya gereksiz invaziv işlemlerin yapılmasından kaçınılması, lezyonların efektif takibinin yapılabilirliğinin standardizasyonun belirlenmesi açısından literatüre katkı sağlama düşüncesi bizi kayıtlarımızı tekrar gözden geçirmeye itmiştir.

Subepitelyal lezyonları ortalama görüldüğü yaş ve cinsiyet açısından incelediğimizde her iki cinsin eşit tutulduğunu bildirilen literatürlerden farklı olarak lezyonların kadınlarda daha fazla görüldüğünü saptadık [5, 21]. Fakat subepitelyal lezyonların oluşum mekanizmalarında bu farklılığı açıklayabilecek bir basamak bulunmamaktadır. GIST'lerin ise %43.8'i kadın %56.3'ü ise erkektir, literatüre uyumlu olarak her iki cinste neredeyse eşit görülmüştür [20, 21, 56, 75, 76]. Erkeklerde daha sık görüldüğü bilinen leiomyomlar, tarafımızca %64.4'ü kadınlarda saptanmıştır [69]. Hastaların yaş ortalaması 55.7 ± 12.4 'dür ve subepitelyal lezyonların ve alt tiplerinin en sık saptandığı beşinci ve altıncı dekat arasındadır [2, 5, 20, 21, 56, 75, 76, 175].

Subepitelyal lezyonların en sık yerleşim gösterdikleri organ diğer çalışmalarda da saptandığı gibi %67.1 ile midedir [2, 4]. Organlara göre en sık görülen lezyon incelemeleri ise şöyledir; özofagusta literatür ile uyumlu olarak %89.4 oranla leiomyom saptanmıştır [9, 84], midede ise en sık görülen lezyon tarafımızca yine leiomyom olarak saptanmıştır ancak midede en sık görülen subepitelyal lezyon GIST'tir [2, 4, 176, 177]. Bu uyumsuzluğun nedeni hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Subepitelyal lezyonların alt tiplerinin yerleşim yeri analizleri de incelendi; leiomyomaların en sık yerleşim yeri %47.7 ile özofagus, GIST'lerin ise %78.1 mide ve mide içinde de korpus bölgesi idi. Nöroendokrin tümörler de %70 oranda midede ve çoğunlukla antrum bölgesinde idi, tüm bu bulgular literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi [2, 3, 4, 6, 22, 178]. Lipomaların en sık yerleşim yeri sağ kolondur [8], ancak üst gastrointestinal sistemde en sık midede ve antrumda izlenmektedir, tarafımızca da lezyonlar %55.5 oranında mide antrumunda izlenmiştir [82, 87, 105]. Ektopik pankreas da yine en sık mide antrumunda yerleşmektedirler ve bu bulgumuz da yine literatür ile koreledir [100]. Biyopsi ile tanımlanan 1 schwannoma da en sık yerleşim yeri olan midede [3, 94, 95], 1 adet granüler hücreli tümör de yine en sık yerleştiği özofagusta [178, 179] saptanmıştır.

Subepitelyal lezyonlarımızın en sık kaynaklandığı katman muskularis propriadır (%47.1), en sık görülen subepitelyal lezyon tipleri olan GIST ve leiomyomanın köken aldığı katman ile uyumludur [19, 63, 76]. GIST ve leiomyomalar, beklendiği üzere , en sık muskularis propria kökenlidir [1, 6, 46, 56, 82, 83, 180]. Özofagial leiomyomalarımızın %65.4'ünün muskularis mukoza kökenli olması, gastrik leiomyomalarımızın %73.4 oranında muskularis propriadan kaynaklanması ve duodenal lezyonlarımızın ise bu katmanlardan eşit

oranda gelişmesi; 2003 yılında yapılan, özofagus leiomyomaların ağırlıklı olarak muskularis mukozadan, mide ve duodenal lezyonların ise çoğunlukla muskularis propriadan kaynaklandığını belirten ve 2017de özofagial leiomyomaların %62.9 2.katman kökenli olduğunu ifade eden çalışmaları destekler niteliktedir [84, 181]. Bir çok çalışma ile benzer şekilde, lipom ve nöroendokrin tümörler en sık submukozadan köken almışlardır, ektopik pankreaslar ise muskularis mukoza ve submukozal kökenlidir [2, 3, 4, 6, 22, 115, 178].

Boyut incelemesi ise şu şekilde idi; tüm subepitelyal lezyonların boyut ortalaması 1.6 ± 1.3 cm'dir (0.4-10). Lezyonların %27.6'sı 1 cm'in altında iken, %12.9'u 3 cm'in üzerinde saptanmıştır. Leiomyoma ön tanıli lezyonların ortalama boyutu 1.15 ± 0.06 cm iken GIST ön tanılıların 3.5 ± 0.3 cm olarak diğer lezyonlara göre oldukça yüksektir. Leiomyomaların ve GIST'lerin büyüklükleri 0,1 cm'den 30 cm'ye kadar olabilir, ancak GIST'lerin boyutu genellikle diğer subepitelyal lezyonlardan daha büyüktür [69, 77, 82]. Subepiteyal lezyonlar içerisinde 5 cm'in üstü olanlar, ağırlıklı olarak GIST'lerden oluşur [65].

Yapılan EUS incelemelerinde kliniğimizde literatür ile uyumlu olmayarak en sık saptanan subepitelyal lezyon %51.2 ile leiomyom, %18.8'inde GIST ön tanısı saptanmıştır [63]. Bu sonuç yine hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Endoskopik yöntemle ve/veya eksizyonel biyopsisi yeterli olan hastalar değerlendirildiğinde EUS ile tüm subepitelyal lezyonlu hastaların %71.1'ine doğru tanı konmuştur. EUS ile GIST'ler, %94.4, leiomyomlar %81.8 ve nöroendokrin tümörler ise %75 doğru olarak tanınmıştır. Subepitelyal lezyonların patolojik tanısını öngörmede EUS'un doğruluğu %50-%79 arasında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [11, 12, 13, 14]. Ayrıca kas tabakasının her lezyonunun GIST olarak kabul edildiği ve immünohistokimya uygulanmayan bir çalışmada, GIST tanısı için EUS'un duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 95 ve % 72 idi [182]. EUS'un leiomyomu tanımasındaki başarısının %94.1 olduğunu belirten bir çalışma da yine mevcut idi [181] Tüm bu bilgiler ışığında tarafımızca yapılan EUS'larda lezyonları tanıyabilme oranımızın yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına oldukça yakın olduğunu belirtmek mümkündür.

Hastalardan endoskopik yöntemle (İİAB-forceps biyopsi) alınan biyopside iğsi hücreli tümör görüldüğünde, lezyonların ayırıcı tanısının yapılabilmesi için immunhistokimyasal boyamalardan da yararlanılmıştır. Tarafımızca saptanan lezyonların boyanma oranları şöyledir; GIST'ler %100 oranında CD177 ve DOG-1, %81 oranında CD34 ile pozitif boyanmışlardır. Desmin ile %45 oranında pozitif boyanmışlardır. S-100, desmin için ise negatiftirler. Leiomyomlar ise aktin ve desmin için %87.5 ve %85 oranında pozitif, CD117, DOG-1 ile %100 CD34 ile %87.5 oranında negatiftirler. Saptanan bir schwannomada ise S-

100, GFAP ve CD56 boyanması pozitif, diğer boyanmalar negatif idi. Bu boyanma paternleri ve oranları yapılan diğer çalışmalarda belirtilenler ile benzerdir [46, 63, 95].

EUS ile ön tanısı GIST olup EUS-İİAB ile over adenokarsinom metastazı saptanan bir hasta mevcuttur. Gastrointestinal sisteme en sık meme, akciğer tümörleri ile malign melanomların metastaz yaptığı bilinmektedir [99]. Over adenokarsinomunun mideye metastaz yaptığı bildirildiği bir çalışma tarafımızca saptanmamıştır. Oldukça nadir gözükten bu durum, EUS-İİAB'nin subepitelyal lezyonları tanımlamanın yanında metastatik lezyonları tanımlayıp metastazın primerini de saptayabilecek kadar başarısının da olduğunu kanıtlar niteliktedir.

EUS ile GIST ön tanısı oluştururken lezyonu tanımlanmak ve malign olup olmadığını anlamak için çeşitli görünüm özellikleri incelenmektedir. Bunlar ; lezyonun 3 cm'in üstünde olması, düzensiz sınıra sahip olması, kalsifikasyon içermesi, ekojenik fokus ve kistik boşluk içermesi, ekstraluminal yayılımı olması, ülser ya da nekrotik odak barındırması ve etrafında lenf nodu tutulumunun olmasıdır [26, 51, 52, 53, 162].

Tarafımızca GIST ön tanısı ile değerlendirilen lezyonların %56.2'si 3 cm'in üzerindeydi ve %43.7'si kistik boşluk içeriyordu, %25'inde ise heterojenite ve kalsifikasyon mevcuttur, %6.2 lezyonda ekstraluminal bölgeye yayılım ve sınır düzensizliği saptandı ve %3.1 tanesinde ülserasyon ve nekrotik odak bulunmaktaydı. Lezyon etrafında lenfadenopati hiçbir hastada mevcut değildi. Lezyonların GIST tanısı koymada duyarlılık ve seçiciliği değerlendirildiğinde en sık görülen parametreler olan 3cm üzeri lezyon ve kistik boşluğun duyarlılığı sırası ile %55 ve %50 idi, seçicilikleri ise yine aynı sıra ile %74 ve %88 idi. GIST tanısı koymadaki duyarlılıkları %5.5 olan düzensiz sınır, ülserasyon ve nekrotik odağın ise seçiciliği %100, aynı duyarlılığa sahip ekstraluminal yayılımda ise seçicilik %96 idi. Bu analizden sık gözükten parametrelerin duyarlılığının daha nadir gözüktenlerden yüksek olduğu ancak nadir gözükten parametrelerin ise seçiciliğinin daha yüksek olduğu sonucuna vardık. Literatürde bununla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Bazı lezyonlarda ise birden fazla parametrenin birlikte bulunması bize bu birlikteliğin tanı koymadaki başarısını değerlendirmeye sevk etti. %21.8 oranda görülen lezyonun 3cm üstüne olması ve kistik boşluk içermesi GIST tanısında %27.7 duyarlılığa ve %92.5 oranında seçiciliğe sahipti. 3cm üstü lezyonların yanında kalsifikasyon olması ise %15.6 sıklıkta idi ve bu birlikteliğin duyarlılığı %22.2 seçiciliği ise %96.2 idi. Kistik boşluk ve kalsifikasyon, 3cm üstü lezyon ve heterojenite birliktelikleri %12.5 oranda görülmüştür ve %20 duyarlılığa ancak %100 seçiciliğe sahip idiler. Yine %12.5 oranında görülen kistik boşluk ve heterojenite %16.6 duyarlılığa ve %96.2 seçiciliğe sahiptir. Kalsifikasyon ve heterojenitenin birlikte

görülmesi ise %6.25 ile en az orandadır ancak bu birliktelik %5.5 gibi düşük bir duyarlılığa rağmen %96.2 seçiciliğe sahiptir. Lezyonların birlikte görülmesi tanı duyarlılığında tek lezyon duyarlılığına göre daha düşüktür ancak seçiciliklerinin yüksek olması nedeniyle tanı koymada oldukça başarılıdır.

Düzensiz sınır, ülserasyon ve nekrotik odak varlığı ile kistik boşluk-kalsifikasyon ve 3cm üstü lezyon-heterojenite birlikteliği %100 seçiciliğe sahiptir.

Operasyon sonucu ile GIST olarak değerlendirilen 13 olgunun patoloji raporlarında belirtilen risk skorlamasına göre %53.9'u düşük risk, %23.1'i orta risk ve %15.4'ü yüksek risklidir. EUS ile belirtilen bu parametrelerin lezyon riskini ön görmedeki başarısı da değerlendirilmiştir. Yüksek risk çıkan hastalardan bir lezyonun Chak ve ark. Yaptığı çalışmaya göre [51] belirlenen dört kriterden (tümör boyutunun 4cm'in üstünde olması, düzensiz kenar,kistik alanlar içermesi, ekojenik fokus içermesi) 3'ünün pozitif olduğu, Palazzo ve ark. Yaptığı çalışmada [52] belirlenen üç kriterden (düzensiz kenar boşlukları,kistik alan içermesi ve lenf nodu pozitifliği) ikisini sağladığı görülmüştür. Diğer lezyonun ise her iki çalışmada da belirlenen sadece bir kriterle sahip olduğu saptanmıştır. Yüksek riskli hastaların ikisinde de lezyonun 3cm'in üstünde olması, kistik boşluk ve kalsifikasyon mevcuttu. Bu üç görünüm özelliğinin yüksek risk ile ilişkili olabileceğini belirten bir çalışma mevcut değildir, ancak ilerleyen yıllarda hasta sayısının artırılarak daha geniş bir çalışma ile bu birlikteliğin yüksek riski ön görmedeki başarısı değerlendirilebilir.

GIST nedeniyle hem endoskopik yöntemle alınan biyopside hem de eksizyonel biyopside ki-67 indeksi hesaplanan toplam 10 hasta mevcuttur. %70 hastada ki-67 indeksleri hem endoskopik hem de eksizyonel biyopside aynıydı. 2002 yılında Ando ve ark., İİAB ile toplanan örneklerde mitoz varlığının, malign GIST'ler ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [55]. Aynı çalışma Ki-67 indeksinin, malign lezyon ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu da saptamıştır [55]. 2004 Okubo ve arkadaşları,% 5'ten daha fazla bir MIB-1 etiketleme endeksinin varlığının,% 85.7'lik bir teşhis kesinliği ile yüksek dereceli bir malignite gösterdiğini bildirmiştir [62]. Ancak ilerleyen yıllarda EUS-İİAB'den elde edilen sonuçların toplanan örnekler için doğru olduğu, ancak tümör heterojenitesi nedeniyle her zaman tümörleri doğru yansıtmadığı gösterilmiştir [65, 174]. Bu nedenle, EUS-İİAB'den elde edilen ki-67 indeksini risk sınıflamasında ve derecelendirmesinde kullanılması artık önerilmemektedir [2].

Nöroendokrin tümör ön tanılı beş hastaya EMR, bir hastaya ise polipektomi uygulanmıştır. Polipektomi uygulanan hasta 1.katman kökenli idi. EMR uygulaması için literatür önerisi lezyonun 2cm'in altında olması, submukozadan sonraki tabakalara invazyon

olmaması, etrafında lenfadenopati bulgusu olmamasıdır ve tarafımızca EMR uygulanan tüm hastalar bu kriterlere uymaktadır [116, 117, 118, 119]. EMR yapılan hastaların lezyonlarının patolojileri EUS ön tanısı ile %60 uyumlu idi. EMR sonrası patolojide lipom olduğu belirlenen bir lezyon ise submukoza kaynaklı ve hipoekoiktir. Lipomların nadiren hipoekoik görülebileceği literatürde belirtilmiştir [78]. Bu nedenle lezyon kaynaklandığı katman ve görünüm itibari ile nöroendokrin tümör ile karışabilir. GIST ön tanısı ile mide antrumuna yerleşmiş muskularis mukoza kökenli hipoekoik heterojen görünümlü lezyona ise yine EMR uygulanmış ve patoloji sonucu inflamatuvar fibroid polip saptanmıştır. Lezyonun yerleşim yeri, kaynaklandığı katman, hipoekoik ve heterojen görünümde olması iki lezyon tipinde de sık olduğundan, inflamatuvar fibroid poliplerin oldukça nadir görüldüğü de göz önünde alındığında, karışabilmeleri oldukça kolaydır [2, 3, 9, 131].

Opere edilen 21 hastanın %61.9'unun patoloji sonucu GIST, %23.8'inin ise leiomyomdur. Bir schwannoma ve bir tane de gangliositik paraganglioma tanısı mevcuttur. 13 hastadan GIST ön tanısı ile EUS-İİAB alınmış, patoloji sonuçları GIST olarak raporlanmış ve hastalar operasyona yönlendirilmiştir. Opere olan tüm lezyonların yerleşim yeri mide olduğu saptanmış ve hepsine subsegmental rezeksiyon uygulanmıştır. EUS ile GIST ön tanısı oluşan özellikle biyopsi ile bu tanı kesinleşmiş olan hastalarda malignite riski açısından cerrahiye yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi endoskopik yöntemle alınan biyopsilerin ki-67 indeksi heterojenite nedeniyle doğruyu yansıtmayabileceğinden, 2-5 cm üstü lezyonlarda yüksek riski ön gören parametreler var ise ya da lezyon 5 cm in üstünde ise operasyon önerilmelidir [2, 65, 174]. Tarafımızca opere edilen GIST'lerin yalnızca bir tanesinde lezyon boyutu 1.5cm idi ve malignite risk kriterlerini barındırmıyordu, ancak bu hasta da kendi önerimiz dışında opere olmuştur. Duodenumda GIST ön tanıli lezyonun endoskopik yöntemle biyopsisi mevcut değildir ancak duodenal yerleşimli GIST'lerin operasyon önerisi olduğundan hasta cerrahiye yönlendirilmiştir [163]. Bu hastanın ise patolojisinde gangliositik paraganglioma saptanmıştır. Mide korpusunda GIST ön tanıli bir hastanın EUS-İİAB'sı schwannoma ile uyumlu olduğundan hasta yine subsegmental rezeksiyon ile opere edilmiş ekseyonel biyopsisi de EUS-İİAB ile uyumlu olarak görülmüştür. Schwannomaların da en sık yerleşim yeri mide, en sık köken aldığı katman muskularis propria ve EUS görünümü hipoekoik özellikte olduğundan EUS'da GIST olarak düşünülmesi, görülme sıklığı da göz önüne alındığında, oldukça mümkündür [2, 3, 6, 94, 95]. Ön tanısı GIST olup EUS-İİAB alınan bir hasta ve leiomyom ön tanısı ile EUS-İİAB alınan dört hastanın patoloji sonuçları leiomyoma ile uyumlu gelmiştir. Bu hastalardan bir tanesi yaygın leiomyomatozis nedeniyle kalanları ise takibimiz ve önerimiz dışında kendi istekleri ile opere

olmuşlardır. EUS-İİAB'ye sahip 18 hastanın hepsinin patolojileri eksizyonel biyopsi ile aynıdır. Literatürde EUS-İİAB'nin başarısının %70 ve %90 üstü olduğunu belirten çalışmalarla bu sonuçlarımız uyumludur [10, 145, 148, 161, 180, 183].

Nüks açısından EMR, polipektomi yapılan ve opere edilen hastaların 21 tanesi ortalama 10.4 ± 3.8 ay takip edilmiştir. Sadece bir hastada nüks saptanmıştır, ve bu hasta EMR yapılan bir nöroendokrin tümöre sahip bir hastadır (0.4cm lezyonu olan korpus yerleşimli hasta). Kalan 20 hastada (%95.2) ise nüks gözlenmemiştir. Nöroendokrin tümör tanılı EMR ve polipektomi uygulanan beş hasta 7.2 ± 1.8 ay süre ile takip edilmiştir. Nöroendokrin tümörlere yapılan EMR sonuçlarını bildiren üç çalışmada hastaların takibinde nüks olmadığı belirtilmiştir [117, 184, 185]. Başka bir çalışmada ise rezeksiyon başarı oranları, nöroendokrin tümörler [156] ve granüler hücreli tümörleri [132] olan hastalarda %90'ın üzerindedir [157]. EMR uygulanan tüm hastalar lezyonun 2cm'in üstünde olması ve invazyon, etrafında lenfadenopati bulgusu olması tedavi başarısızlığında en önemli faktörlerdir, ancak hastalarımızda bu kriterler bulunmamaktadır [116, 117, 118, 119]. Nüks ettiği saptanan lezyonun nöroendokrin tümör derecesi G1'dir, patoloji raporunda materyal ile ilgili herhangi bir rezeksiyon sınırda tümör pozitifliğinden bahsedilmemektedir.

Opere edilip düzenli takibi yapılan 11 GIST hastalarının ortalama 6.7 ± 1.5 aylık endoskopik/EUS ve BT takiplerinde nüks izlenmemiştir. Literatürde nüks görülme sıklığının yüksek riskli gruplarda %39-63 arasında değiştiğini [76, 77, 78] ancak orta ve düşük riskli gruplarda da %2-4.5 gibi oranlarda görüldüğü bildirilmiştir [76, 78]. GIST için nüks bölgesi genellikle periton ve/veya karaciğer olduğundan hastaların takiplerinde BT de kullanılmıştır [80]. Adjuvan tedavi ile tedavi edilen yüksek riskli GIST hastaları için, tedavi sırasında 6 aylık aralıklarla, adjuvan tedaviden sonraki ilk 2 yılda her 3-4 ayda bir takip önerilmektedir [43]. Hastaların adjuvan tedavisi yoksa, ameliyattan sonraki ilk birkaç yıl boyunca 3-4 aylık takiplerin gerektiği de bildirilmiştir [117].

Operasyon, polipektomi, EMR yapılmayan, düzenli takip edilen 43 hasta ortalama 14.9 ± 3 ay takip edilmiştir. Literatürde subepitelyal lezyon 2 cm'in altında ve malignite bulgusu yok ise, yılda bir veya iki kez endoskopi veya EUS ile takip edilmesi önerilmektedir [53, 162]. Takip edilen lezyonlarımızın ilk boyut ortalaması 1.1 ± 0.9 cm'dir, sadece üç lezyon 2cm'den büyüktür ve bu lezyonların EUS-İİAB sonucu leiomyoma ile uyumludur. Subepitelyal lezyon saptanan 170 hastanın 142 tanesine operasyon yapılmamış, EMR ya da polipektomi uygulanmamıştır. Takip edilmesi gereken hastaların sadece %30.2'si düzenli olarak takip edilmiştir. Bu takip yetersizliğinin nedenleri arasında hastaneye başvurmadaki zorluklar, hastaların sağlık merkezine ulaşmasında yaşadığı sıkıntılar ve yine hastaların

konuya gereken önemi vermemesi başta gelmektedir. EUS yapabilen merkezin ise ülkemizdeki azlığı bir diğer önemli faktörüdür. Takibi yapılan hastaların ilk lezyonlarının boyut ortalaması 1.1 ± 0.9 cm iken son boyut ortalamaları 1.2 ± 0.6 cm idi. ($p < 0.05$) Lezyonların %60'ında boyut değişimi yok idi, %30 lezyonda ise boyutta artış var idi. ($p < 0.05$) Boyut artışı gösteren 13 lezyonun 9 tanesi leiomyomdur (% 69.2). Lezyonların alt tiplerinin takiplerindeki boyut değişimleri ise az hasta olması nedeniyle anlamlı sonuç vermemiştir ($p > 0.05$). Tüm subepitelyal lezyonların boyut değişimi değerlendirildiğinde değişim analizi anlamlı sonuç vermesine rağmen alt tip analizlerinde boyut değişiminin anlamsız olması yine hasta sayısının yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir. Opere olmayıp takip edilen iki GIST hastasında ise 3cm'lik bir lezyonun 38 ay sonraki takibinde boyutu stabildir, diğer 1.5cm'lik lezyon 72 ay sonra yapılan kontrol EUS ve BT görüntülemelerinde izlenmemiştir. Ortalama 16.9 ± 3 ay takibi yapılan 29 leiomyom vakasının 9 tanesinde büyüme mevcuttur ancak yapılan analizlerde boyut değişimi anlamlı saptanmamıştır ($p > 0.05$). Lezyonların büyümesinin 1cm'den fazla olmadığı, EUS görünümünde başka maligniteyi düşündürecek bulgu saptanmadığı ve hastalarda semptom gelişmediği için takibe devam edilmiştir [82]. Leiomyom takipleri eklenecek maligniteyi düşündüren özellikleri olmayan küçük asemptomatik lezyonlar için 6-12 ayda tekrarlanan endoskopik ultrason (EUS) takip muayeneleri önerilmektedir [88]. Bir yıl içinde herhangi bir değişiklik olmazsa, takip aralıkları uzatılabilir [88]. Forceps biyopsi ile tanı alan 2 nöroendokrin tümörün 10 ± 2 aylık ortalama takibinde ise bir lezyonun boyutunun stabil kaldığı diğerinin ise %40 küçüldüğü izlenmiştir, ancak boyut değişimleri hasta sayısı yetersiz olduğundan anlamlı değildir ($p > 0.05$), literatüre uygun olarak bu hastaların da takibine devam edilmektedir [88].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olması, hasta sayısının azlığı ve buna bağlı olarak lezyon alt gruplarında homojenite olmaması lezyon alt tip analizleri ve EUS doğruluğunu ölçmede başlıca kısıtlılıklardır. Takiplerdeki değerlendirmelerde ise en önemli kısıtlamalar hastaların hastaneye ulaşma ve/veya takiplerin önemini kavramada yaşadığı zorluklar, takiplerde endoskopik ve kesitsel görüntüleme çalışmalarının çoğu kez birlikte kullanılmamasıdır.

Sonuç olarak; subepitelyal lezyonların tanısında EUS ve EUS-İİAB, köken aldıkları katmanları değerlendirip ön tanı oluşturma ve maligniteyi ön görme açısından en yüksek tanısal duyarlılığa sahip yöntemdir. Lezyonların tanımlanması ve malignite açısından değerlendirilmesi için EUS'da izlenen görünüm özellikleri dikkatlice incelenmeli, şüphe duyulan her durumda biyopsi alınmalıdır. EUS ile incelenen lezyon görünüm özellikleri ve boyut da dikkate alınarak, biyopsi sonucuna göre takip edilmeli veya gerekli durumlarda

cerrahiye yönlendirilmelidir. GIST tanısını ön görmede lezyonun 3 cm'in üstünde olma, düzensiz sınıra sahip olma, kalsifikasyon içerme, ekojenik fokus ve kistik boşluk içerme, ekstraluminal yayılımı olma, ülser ya da nekrotik odak barındırma ve etrafında lenf nodu tutulumu kriterlerinin içerisinde en yüksek duyarlılığa sahip olanlar en sık görülenler olan 3cm üzeri lezyon ve kistik boşluk içerme iken düzensiz sınır, ülserasyon ve nekrotik odağın ise daha az sıklıkla görülmelerine rağmen seçiciliği %100'dür. Ayrıca bu parametrelerin birlikte görülmesinin tanıdaki duyarlılığı tek parametrenin gösterdiği duyarlılığa göre daha düşüktür ancak seçiciliklerinin yüksek olması nedeniyle tanı koymada oldukça başarılıdır. Opere edilen GIST hastaları içerisinde yüksek risk taşıyan hastalarda lezyonun 3cm'in üstünde olması, kistik boşluk ve kalsifikasyon mevcuttu. Bu üç görünüm özelliğinin yüksek risk ile ilişkili olabileceğini belirten bir çalışma mevcut değildir, ancak ilerleyen yıllarda hasta sayısının artırılarak daha geniş bir çalışma ile bu birlikteliğin yüksek riski ön görmedeki başarısı değerlendirilebilir. Opere olan ya da takibe alınan hastaların düzenli olarak takip edilmesi nüks saptama ya da takip edilen lezyonun görünüm değişikliklerinin incelenip tedavinin planlanması açısından son derece önemlidir. Ülkemizde EUS yapabilen deneyimli sağlık personeli sayısının ve EUS'a sahip merkez sayısının artırılması ile bu lezyonlar hakkında daha geniş çaplı çalışmalar yapılabilir, ayrıca hasta ulaşımı kolaylaşması ile malign lezyonların erken tanı alması sağlanabilir.

- 1- Eun K. Subepithelial lesions. In: Feckens P., Robert H., Shiyam V., editors. Endosonography 3th ed. China: Elsevier Saunders; 2015. p. 112-129
- 2- Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: Comprehensive Guide For The Diagnosis and Therapy of Gastrointestinal Submucosal Tumors. Dig Endosc. 2013 Sep;25(5):479-89.
- 3- Sakamoto H, Kitano M, Kudo M. Diagnosis of subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. Send to World J Radiol. 2010 Aug 28;2(8):289-97
- 4- Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S and Nishida Y. Submucosal tumors: Comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. Digestive Endoscopy 2013; 25: 479–489
- 5- Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. Surg. Endosc. 1991; 5: 20–3.
- 6- Chak A. EUS in submucosal tumors. Gastrointest Endosc. 2002;56(suppl): S43–S48.
- 7- Kawaguchi M, Sanji T, Moriyasu F et al. Clinical treatment of GIST-incidence of GIST among patients with submucosal tumors and its clinical treatment. Stom. Intest. (Tokyo) 2001;36: 1137–45.
- 8- Thompson WM, Kende AI, Levy AD. Imaging characteristics of gastric lipomas in 16 adult and pediatric patients. AJR Am J Roentgenol. 2003;181:981–985.
- 9- Scatarige JC, Fishman EK, Jones B, et al. Gastric leiomyosarcoma: CT observations. J Comput Assist Tomogr. 1985;9:320–327.
- 10- Caletti G, Zani L, Bolondi L, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumor. Gastrointest Endosc. 1989;35:413–418.
- 11- Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, et al. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. Gastrointest Endosc. 1999;50:516–522
- 12- Kwon JG, Kim EY, Kim YS, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonographic impression compared with pathologic diagnosis in gastrointestinal submucosal tumors. Korean J Gastroenterol. 2005;45:88–96.
- 13- Karaca C, Turner BG, Cizginer S, Forcione D, Brugge W. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest. Endosc.* 2010; **71**: 722–7.

- 14- Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest. Endosc.* 2005; **62**: 202–8.
- 15- Filik L, Oğuz D, Dişbeyaz S, Parlak E. Submukozal lezyonlara yaklaşım ve endoskopik ultrasonografi. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:249-54
- 16- Rosch T, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:856–862.
- 17- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438(1):1.
- 18- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;30: 1213–1220.
- 19- 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.
- 20- Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(1):298. Epub 2014 Oct 2.
- 21- Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(6):818–24.
- 22- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1–12.
- 23- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813–25.
- 24- Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477.
- 25- Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, Dorfman DM, Raut CP, Yassa L, Guo C, Wang Y, Dorfman C, Feldman HA, Frates MC, Song H, Jugo RH, Taguchi T,

- Hershman JM, Larsen PR, Huang SA . Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1327.
- 26- KimGH, Park DY, KimS, KimDH, KimDH, ChoiCW, et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol*. 2009;15(27):3376–81.
- 27- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis- Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor(GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.*Am J Pathol*. 1998;152(5):1259–69.
- 28- Broudy VC . Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood*. 1997;90(4):1345.
- 29- Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat. Rev. Cancer* 2011; **11**: 865–78.
- 30- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577.
- 31- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD . KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(7):889.
- 32- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708.
- 33- Morgan J, Raut CP, Duensing A, Keedy VL. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal stromal tumors (GIST) . Uptodate:2019
- 34- Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J . Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(1):90.
- 35- Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, Wardelmann E, Hohenberger P. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4550.
- 36- Maeyama H, Hidaka E, Ota H, Minami S, Kajiyama M, Kuraishi A, Mori H, Matsuda Y, Wada S, Sodeyama H, Nakata S, Kawamura N, Hata S, Watanabe M, Iijima Y, Katsuyama T . Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation:

- association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology*. 2001;120(1):210.
- 37- Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, Kanakura Y, Tanaka T, Takabayashi A, Matsuda H, Kitamura Y . Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet*. 1998;19(4):323.
 - 38- Pasini B, Matyakhina L, Bei T, Muchow M, Boikos S, Ferrando B, Carney JA, Stratakis CA. Multiple gastrointestinal stromal and other tumors caused by platelet-derived growth factor receptor alpha gene mutations: a case associated with a germline V561D defect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3728. Epub 2007 Jun 12.
 - 39- Ricci R, Martini M, Cenci T, Carbone A, Lanza P, Biondi A, Rindi G, Cassano A, Larghi A, Persiani R, Larocca LM. PDGFRA-mutant syndrome. *Mod Pathol*. 2015;28(7):954. Epub 2015 May 15.
 - 40- Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom LG. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1170.
 - 41- 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.
 - 42- Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, Boikos SA, Ferrando B, Pacak K, Assie G, Baudin E, Chompret A, Ellison JW, Briere JJ, Rustin P, Gimenez-Roqueplo AP, Eng C, Carney JA, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet*. 2008 Jan;16(1):79-88. Epub 2007 Aug 01.
 - 43- Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schoffski P, Maki RG. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumor treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer*. 2015;51:1611–7.
 - 44- Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, Lightdale CJ, Boyce HW, Scheiman J, Carpenter SL, Van Dam J, Kochman ML, Sivak MV Jr. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(6):468.

- 45- Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3898–905.
- 46- Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):3-14
- 47- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol*. 2000;13(10):1134.
- 48- Wang L, Vargas H, French SW . Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1471.
- 49- Sözütek D, Yanık S, Akkoca AN, Sözütek A, Ozdemir ZT, Avşar CU, GünaldıM, Sahin B, Doron F. Diagnostic and prognostic roles of DOG1 and Ki-67, in GIST patients with localized or advanced/metastatic disease. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(7):1914. Epub 2014 Jul 15.
- 50- West RB, Corless CL, Chen X *et al*. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am. J. Pathol*. 2004; **165**: 107–13
- 51- Chak A, Canto MI, Rosch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 1997;45: 468–473.
- 52- Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut*. 2000;46: 88–92
- 53- Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa. Gastric aberrant pancreas: EUS analysis in comparison with the histology. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(4 Pt 1):493.
- 54- Okubo K, Yamao K, Nakamura T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterol*. 2004;39:747–753.
- 55- Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:37–43.
- 56- Kadkhodayan K, Rafiq E, Hawes RH. Endoscopic Evaluation and Management of Gastric Stromal Tumors, Curr Treat Options Gastroenterol. 2017 Dec;15(4):691-700

- 57-Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, et al. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:254–261.
- 58-Chatzipantelis P, Salla C, Karoumpalis I, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a study of 17 cases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:15–20.
- 59-Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2077–2082.
- 60-Mochizuki Y, Kodera Y, Fujiwara M, et al. Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: initial experience. *Surg Today.* 2006;36:341–347.
- 61-Vander Noot 3rd MR, Eloubeidi MA, Chen VK, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer.* 2004;102:157–163.
- 62-Okubo K, Yamao K, Nakamura T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterol.* 2004;39:747–753.
- 63-Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459–465.
- 64-Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR *et al.* NCCN Task Force report: Update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 2010; **8** (Suppl 2): S1–41.
- 65-Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A *et al.* Clinical practice guideline for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; **13**: 416–30.
- 66-Goh BK, Chow PK, Yap WM, et al: Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 2153–2163.
- 67-Bischof DA, Kim Y, Behman R, et al: A nomogram to predict disease-free survival after surgical resection of GIST. *J Gastrointest Surg* 2014; **18**: 2123–2129
- 68-Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May; **23**(2):70-83.

- 69- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J . Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(2):211.
- 70- Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, Souma Y, Hirota S, Sawa Y, Nishida T. An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol*. 2007 Oct; 12(5):369-74.
- 71- Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Krefter C, Strobel P, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary Gastro-Intestinal Stromal Tumour (GIST). *Br J Surg*. 2010; 97(12):1854–9.
- 72- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, Siedlecki J, Grzesiakowska U, Kakol M, Osuch C, Polkowski M, Głuszek S, Zurawski Z, Ruka W. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jul; 14(7):2018-27
- 73- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012; **13**: 265–74.
- 74- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008 Oct; 39(10):1411-9.
- 75- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231 (1): 51-8, 2000.
- 76- Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. 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):821–9.
- 77- Menge F, Jakob J, Kasper B, Smakic A, Gaiser T, Hohenberger P. Clinical Presentation of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Visc Med*. 2018 Oct;34(5):335-340
- 78- Shepherd BD, Merchant N, Fasig J, Schwartz DA. Endoscopic ultrasound diagnosis of pelvic lipoma causing neurologic symptoms. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1364–1366
- 79- DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, Singer S, Besmer P, Brennan MF, Antonescu CR. Tumor mitotic rate, size, and location independently

- predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008 Feb 1; 112(3):608-15.
- 80- Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, et al.: Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 14 (1): 134-42, 2007
- 81- Tu L, Hohenberger P, Allgayer H, Cao H. Standard Approach to Gastrointestinal Stromal Tumors - Differences between China and Europe. *Visc Med*. 2018 Oct;34(5):353-358.
- 82- Humpris JL, Jones BD. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23: 556-566
- 83- Salah W, Faigel DO. When to puncture, when not puncture: Submucosal tumors. *Endoscopic Ultrasound* 2014; 3:98-108
- 84- Sun LJ, Chen X, Dai YN, Xu CF, Ji F, Chen LH, Chen HT, Chen CX. Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis and Treatment Strategy Choice of Esophageal Leiomyoma. *Send to Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Apr;72(4):197-201.
- 85- Mathew G; Carter YM. Esophageal Leiomyoma. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-2019 Feb 1.***
- 86- Demetri GD, Morgan J, Raut CP. Epidemiology classification, clinical presentation, prognostik features and diagnostik work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. IN: Tanabe KK, Makiki R, Pappo AS(Eds) *Uptodate*:2014
- 87- Krinsky ML, Binmoeller KF, Endoscopic ultrasound for the characterization of subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract. *Uptodate*:2019
- 88- Pavic T, Hrabar D, Duvjak M. The Role of endoscopic ultrasound in evaluation of gastric subepithelial lesions. *Coll Antropol* 2010; 34:757-762
- 89- Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1988;19:257–264. doi: 10.1016/S0046-8177(88)80518-5
- 90- Inagawa S, Hori M, Shimazaki J, Matsumoto S, Ishii H, Itabashi M, Adachi S, Kawamoto T, Fukao K. Solitary schwannoma of the colon: Report of two cases. *Surg Today*. 2001;31:833–838. doi: 10.1007/s005950170060.
- 91- Kown MS, Seung SL, Ahn GH. Schwannomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features of 12 cases including a case of esophageal tumor compared with those of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas of the gastrointestinal tract. *Pathol Res Pract*. 2002;198(9):605-13.

- 92- Matsuki A, Kosugi S, Kanda T, Komukai S, Ohashi M, Umezu H, Mashima Y, Suzuki T, Hatakeyama K. Schwannoma of the esophagus: A case exhibiting high 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography imaging. *Dis Esophagus*. 2009;22:E6–E10. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00712.x.
- 93- Almeida MG, Hirschfeld APM, Farinha JCG, Roque MT, Ribeiro FLM, Mendonça PM, Volpiani JA. Schwannoma de Reto Associado à Doença de Von Recklinghausen - Relato de Caso. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(1):64-66.
- 94- Friedman M, Nannegari V, Jones D, Valerian BT. An Unusual Finding of Colonic Schwannoma. *Practical Gastroenterology*. 2011 December; 56-59
- 95- Hsu WH, Wu IC, Chen Cy, Chiang SL, Chen HW, Wu DC. Colon Schwannoma: A Case Report. 2009;20:255-259.
- 96- Melvin WS, Wilkinson MG. Gastric schwannoma. Clinical and pathologic considerations. *Am Surg*. 1993;59:293–296
- 97- Mekras A, Krenn V, Perrakis A, Croner RS, Kalles V, Atamer C, Grützmann R, Vassos N. Gastrointestinal schwannomas: a rare but important differential diagnosis of mesenchymal tumors of gastrointestinal tract. *BMC Surg*. 2018 Jul 25;18(1):47.
- 98- Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, *et al.* Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
- 99- Wiech T, Walch A, Werner M. Histopathological classification of nonneoplastic and neoplastic gastrointestinal submucosal lesions. *Endoscopy* 2005; 37: 630-634
- 100- Lucena JF, Alvarez OA, Gross GW . Endoscopic resection of heterotopic pancreas of the minor duodenal papilla: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc*. 1997;46(1):69.
- 101- Gastric aberrant pancreas: EUS analysis in comparison with the histology. Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa *Gastrointest Endosc*. 1999;49(4 Pt 1):493.
- 102- Armstrong CP, King PM, Dixon JM, *et al.* The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1981;68: 384–387.
- 103- Jovanovic I, Knezevic S, Micev M, *et al.* EUS mini probes in diagnosis of cystic dystrophy of duodenal wall in heterotopic pancreas: a case report. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2609–2612.
- 104- Shim CS, Jung IS . Endoscopic removal of submucosal tumors: preprocedure diagnosis, technical options, and results. *Endoscopy*. 2005;37(7):646.

- 105- Owens D, Savides TJ. Gastrointestinal subepithelial masses. In: Gress FG, Savides TJ (Eds.). *Endoscopic Ultrasonography*. 2nd ed. Blackwell, 2009; 98-109
- 106- Parmar JH, Lawrence R, Ridley NT. Submucous lipoma of the ileocaecal valve presenting as caecal volvulus. *Int J Clin Pract*. 2004;58:424–425.
- 107- Watanabe F, Honda S, Kubota H, et al. Preoperative diagnosis of ileal lipoma by endoscopic ultrasonography probe. *J Clin Gastroenterol*. 2000; 31:245–247.
- 108- Zhou PH, Yao LQ, Zhong YS, et al. Role of endoscopic miniprobe ultrasonography in diagnosis of submucosal tumor of large intestine. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2444–2446
- 109- Garcia M, Buitrago E, Bejarano PA, et al. Large esophageal liposarcoma: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128: 922–925.
- 110- Oberg K, Castellano D. Current Knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30(Suppl 1):3-7
- 111- Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A, Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-56. Epub 2012 Feb 15.
- 112- Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Endoscopic resection of submucosal tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;9(5):659-69
- 113- Öberg K. Gastrointestinal carcinoid tumors (Gastrointestinal neuroendocrine tumors) and the carcinoid syndrome. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ(Eds.). *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010;475-490
- 114- Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD, Davey A, Willis AI. Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013 Aug;56(8):952-9.
- 115- Nakamura S, Iida M, Yao T, et al. Endoscopic features of gastric carcinoids. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:535–538.
- 116- Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Endoscopic submucosal dissection for gastric submucosal tumor, endoscopic sub-tumoral dissection. *Dig Endosc*. 2009;21:266–269.
- 117- Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy*. 2003;35: 203–206.

- 118- Matsumoto T, Iida M, Suekane H, et al. Endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors: contribution to selection of therapy. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:539–542
- 119- Yazici C, Boulay BR. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2017 Jul 21;23(27):4847-4855.
- 120- An S, Jang J, Min K, et al. Granular cell tumor of the gastrointestinal tract: histologic and immunohistochemical analysis of 98 cases. *Hum Pathol.* 2015;46:813–819.
- 121- Nakachi A, Miyazato H, Oshiro T, et al. Granular cell tumor of the rectum: a case report and review of the literature. *J Gastroenterol.* 2000; 35:631–634.
- 122- Love MH, Glaser M, Edmunds SE, et al. Granular cell tumour of the oesophagus: endoscopic ultrasound appearances. *Australas Radiol.* 1999; 43:253–255.
- 123- Parfitt JR, McLean CA, Joseph MG, Streutker CJ, Al-Haddad S, Driman DK. Granular cell tumours of the gastrointestinal tract: expression of nestin and clinicopathological evaluation of 11 patients. *Histopathology.* 2006;48:424–430
- 124- Diagnosis of foregut duplication cysts by endoscopic ultrasonography. Geller A, Wang KK, DiMagno EP *Gastroenterology.* 1995;109(3):838.
- 125- Diagnosis of foregut duplication cysts by endoscopic ultrasonography. Geller A, Wang KK, DiMagno EP *Gastroenterology.* 1995;109(3):838.
- 126- Woolfolk GM, McClave SA, Jones WF, Oukrop RB, Mark MD. Use of endoscopic ultrasound to guide the diagnosis and endoscopic management of a large gastric duplication cyst. *Gastrointest Endosc.* 1998;47(1):76.
- 127- Coit DG, Mies C . Adenocarcinoma arising within a gastric duplication cyst. *J Surg Oncol.* 1992;50(4):274.
- 128- Faigel DO, Burke A, Ginsberg GG, et al. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation and management of foregut duplications. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:99–103.
- 129- Geller A, Wang KK, DiMagno EP. Diagnosis of foregut duplication cysts by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology.* 1995;109:838–842.
- 130- Faigel DO, Rosen HR, Sasaki A, et al. EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:455–462.

- 131- Matsushita M, Haji K, Okazaki K, et al. Gastric inflammatory fibroid polyps: endoscopic ultrasonographic analysis in comparison with the histology. *Gastrointest Endosc.* 1997;46:53–57.
- 132- Lu W, Xu MD, Zhou PH, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS, Yao LQ. Endoscopic submucosal dissection of esophageal granular cell tumor. *World J Surg Oncol.* 2014;12:221. Epub 2014 Jul 17.
- 133- Dancygier H, Lightdale CJ. Endoscopic ultrasonography of the upper gastrointestinal tract and colon. In: Stevens PD, ed. *Endosonography in Gastroenterology: Principles, Techniques, Findings.* New York: Thieme; 1999:76–89.
- 134- Lok KH, Lai L, Yiu HL, Szeto ML, Leung SK. Endosonographic surveillance of small gastrointestinal tumors originating from muscularis propria. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18(2):177–80.
- 135- Keswani RN, Nayar R, Mahajan A, Komanduri S . Touch preparation of jumbo forceps biopsies allows rapid adequacy assessment of subepithelial GI masses . *Gastrointest Endosc.* 2011 Aug;74(2):411-4. Epub 2011 May 28.
- 136- Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(1):29.
- 137- Lee CK, Chung IK, Lee SH, Lee SH, Lee TH, Park SH, Kim HS, Kim SJ, Cho HD. Endoscopic partial resection with the unroofing technique for reliable tissue diagnosis of upper GI subepithelial tumors originating from the muscularis propria on EUS (with video) *Gastrointest Endosc.* 2010 Jan;71(1):188-94. Epub 2009 Oct 30.
- 138- Frank Gress, MD, Thomas Savides, MD, Oscar Cummings, MD, Stuart Sherman, MD Glen Lehman, MD, Syed Zaidi, MD, Robert Hawes, MD *Gastrointestinal Endoscopy* 1997 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy Radial scanning and linear array endosonography for staging pancreatic cancer: a prospective randomized comparison
- 139- Bhutani MS. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2007;39:1005-9
- 140- Tarçın O, Bhutani MS. Gastrointestinal endoskopik ultrasonografi. *Güncel gastroenteroloji* 2005;9:141-54
- 141- Rosch T, Lorenz R, Dancygier H, et al. Endosonographic diagnosis of submucosal upper gastrointestinal tract tumors. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:1–8.

- 142- Shen EF, Arnott ID, Plevris J, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumours. *Br J Surg.* 2002;89:231–235.
- 143- Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M, et al. Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American
- 144- Zhang QL, Nian WD. Endoscopic ultrasonography diagnosis in submucosal tumor of stomach. *Endoscopy.* 1998;30(suppl):A69–A71.
- 145- Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005; **37**: 635–45.
- 146- Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Kaise M, Omar S, Ang TL, Tajiri H . A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge needles. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:546390. Epub 2009 Nov 17.
- 147- Na HK, Lee JH, Park YS, Ahn JY, Choi KS, Kim DH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY, Kim JH . Yields and Utility of Endoscopic Ultrasonography-Guided 19-Gauge Trucut Biopsy versus 22-Gauge Fine Needle Aspiration for Diagnosing Gastric Subepithelial Tumors. *Clin Endosc.* 2015;48(2):152. Epub 2015 Mar 27.
- 148- Levy MJ, Jondal ML, Clain J, et al. Preliminary experience with an EUS-guided Trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:101–106
- 149- Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy.* 2004;36:397–401
- 150- Polkowski M, Gerke W, Jarosz D, et al. Diagnostic yield and safety of endoscopic-ultrasound guided trucut biopsy in patients with gastric submucosal tumors: a prospective study. *Endoscopy.* 2009;41:329–334
- 151- Jensenn C, Alvarez-Sanchez MV, Napoleon B, Faiss S. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assesment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol* 2012; 18(34):4659-76
- 152- Jensenn C, König K, Knop-Hammand V, Joans W, Greiner L. Frequency of bacteremia after libear EUS of upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 2004;59:339-44
- 153- Fernandez-Esparrach G, Gines A, Garcia P, Pellise M, Sole M, Cortes P, et al. Incidence and clinical significance of hyperamylasemia after endoscopic ultrasound-

- guided fineneedle aspiration of pancreatic lesions: a prospective and controlled study. *Endoscopy* 2007; 39:720-4
- 154- Nishizawa T, Yahagi N. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Sep;33(5):315-319
 - 155- Yahagi N. Is esophageal endoscopic submucosal dissection an extreme treatment modality, or can it be a standard treatment modality? *Gastrointest Endosc.* 2008;68(6):1073.
 - 156- Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:253860. Epub 2014 Feb 17
 - 157- He Z, Sun C, Wang J, Zheng Z, Yu Q, Wang T, Chen X, Liu W, Wang B. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection in treating gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer: a single-center study of 144 cases. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1466. Epub 2013 Oct 16.
 - 158- Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy.* 2012 Mar;44(3):225-30. Epub 2012 Feb 21.
 - 159- Koga T, Hirayama Y, Yoshiya S, Taketani K, Nakanoko T, Yoshida R, Minagawa R, Kai M, Kajiyama K, Akahoshi K. Necessity for resection of gastric gastrointestinal stromal tumors ≤ 20 mm. *Anticancer Res.* 2015;35:2341-2344
 - 160- Akahoshi K, Oya M, Koga T. Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Endoscopia Digestiva.* 2012;24:626-632.
 - 161- Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)- guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2011;43:879–912.
 - 162- Shah P, Gao F, Edmundowicz SA, Azar RR, Early DS. Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound. *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1265–9.
 - 163- Nishida T, Goto O, Raut CP, Yahagi N. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors. *Send to Cancer.* 2016 Oct 15;122(20):3110-3118.

- 164- Miyazaki Y, Nakajima K, Kurokawa Y *et al.* Clinical significance of surgery for gastric submucosal tumors with size enlargement during watchful waiting period. *Eur. J. Cancer* 2013; **49**: 2681–88.
- 165- Morgan J, Raut CP. Local treatment got gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and leiomyosarcomas of gastrointestinal tract. Uptodate 2019
- 166- Hyun JH, Jeon YT, Chun HJ, Lee HS, Lee SW, Song CW, Choi JH, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients. *Endoscopy*. 1997;29(3):165.
- 167- Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1757–1762.
- 168- Vander Noot MR III, Eloubeidi MA, Chen VK, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*. 2004;102:157–163.
- 169- Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1218–1223.
- 170- Kinoshita K, Isozaki K, Tsutsui S *et al.* Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in follow-up patients with gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2003; **15**: 1189–93.
- 171- Gomes AL, Bardales RH, Milanezi F, Reis RM, Schmitt F. Molecular analysis of c-Kit and PDGFRA in GISTs diagnosed by EUS. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 89-96
- 172- Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry and mutational analysis of c-kit. *Cancer* 2001; 93: 269-275
- 173- Willmore-Payne C, Layfield LJ, Holden JA. c-KIT mutation analysis for diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in fine needle aspiration specimens. *Cancer* 2005; 105: 165-170
- 174- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2012; **23** (Suppl 7): vii49–55.
- 175- Seremetis MG, Lyons WS, DeGuzman VC, Peabody JW., Jr Leiomyomata of the esophagus. An analysis of 838 cases. *Cancer*. 1976;38((5)):2166–77. doi: 10.1002/1097-0142(197611)38:5<2166::AID-CNCR2820380547>3.0.CO;2-B

- 176- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S *et al.* High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol.* 2006; **37**: 1527–35.
- 177- Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu TT. ‘Seedling’ mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; **31**: 1629–35.
- 178- 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**: 950–6.
- 179- Yasuda E, Tomita K, Nagura Y, et al. Endoscopic removal of granular cell tumor. *Gastrointest Endosc.* 1995;41:163–167.
- 180- Cho JW. Current Guidelines in the Management of Upper Gastrointestinal Subepithelial Tumors. *Send to Clin Endosc.* 2016 May;49(3):235-40
- 181- Xu GQ, Zhang BL, Li YM, Chen LH, Ji F, Chen WX, Cai SP. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for gastrointestinal leiomyoma. *World J Gastroenterol.* 2003 Sep;9(9):2088-91.
- 182- Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis.* 2002;34:290–297.
- 183- Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: A powerful tool to obtain samples from small lesions. *Cancer* 2004; **102**: 239–46.
- 184- Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 2826-2832
- 185- Sun W, Wu S, Han X, Yang C. Effectiveness of Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(15):e3308.