



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST)
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Oğuzhan SÖYLEMEZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR**

EKİM-2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST)
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Oğuzhan SÖYLEMEZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR**

EKİM-2020

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Gastrointestinal Stromal Tümör Tanılı Hastaların Klinik ve Tedavi Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Dr. Oğuzhan SÖYLEMEZ

14.10.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)

Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

Dr.Öğr. Üyesi Nimet YILMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Nuray SEVER

Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

I. ÖNSÖZ

Başta hekimlik eğitimim olmak üzere tüm eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini bana aktaran tüm hocalarıma üzerimdeki emeklerinden dolayı saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Tez süreci boyunca ilgisini ve yardımını esirgemeyen değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR'a katkıları ve emekleri için teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde emeği olan, sevgi ve desteğini bir an olsun sakınmayan annem Nurhayat SÖYLEMEZ ve babam Faruk SÖYLEMEZ'e, anlayışı, güler yüzü ve yardımlarıyla her zaman bana destek olan sevgili eşim Ebru SÖYLEMEZ'e ve aynı zamanda en yakın dostlarım olan kardeşlerim Mehmet Fatih SÖYLEMEZ, Zeynep SÖYLEMEZ ve Ömer Kutlu SÖYLEMEZ'e teşekkürlerimin en büyüğünü sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	III
IV. ABSTRACT	IV
V. KISALTMALAR	V
VI. TABLO LİSTESİ	VI
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Hücresel Kökeni	4
2.3. Histopatoloji.....	5
2.4. Moleküler Patogenez	6
2.5. Prognoz	7
2.6. Klinik Bulgular	10
2.7. Tanı	11
2.8. Ayırıcı Tanı.....	11
2.9. Tedavi	12
2.9.1. Lokal Evrede Tedavi.....	12
2.9.2. Metastatik Hastalıkta Tedavi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri.....	15
3.2. İstatistiksel Yöntem	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Genel Özellikler	17
4.2. Sağkalım analizleri	24
4.2.1. Genel Sağkalım Analizleri.....	24
4.2.2. Hastalıksız Sağkalım Analizleri.....	33
4.3. Çeşitli Hasta Gruplarının Aldıkları Adjuvan İmatinib Süreleri.....	39
4.4. Tanı Anındaki Evre Üzerine Çeşitli Parametrelerin Etkileri	41
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	50
7. ÖNERİLER.....	52
8. KAYNAKLAR	53

III. ÖZET

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST) TANILI HASTALARIN KLİNİK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oğuzhan SÖYLEMEZ

Tıpta Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

Ekim 2020, 72 sayfa

Giriş ve amaç: Gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörü olan gastrointestinal stromal tümörler (GİST) klinik ve prognostik açıdan geniş bir yelpazede farklılıklar göstermekte ve tedavi seçimleri de bu oranda farklılaşmaktadır. Yapılan çalışmalarla GİST'lerin karakteristik davranışlarını etkileyen faktörlerin bir kısmı ortaya çıkarılmış ve bunlara uygun tedavi yaklaşımları önerilmiştir. Bu çalışma GİST hastalarının klinik prezentasyonlarını, prognostik özelliklerini, tedavi seçimleri ve etkinliklerini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Materyal ve metot: Merkezimizde 2010- 2019 yılları arasında histolojik olarak kesin GİST tanısı konulan, tedavi ve takip verilerine ulaşılabilen toplam 116 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Erkek: kadın oranı 1.3, ortalama yaş 62; en sık yerleşim yeri mide olmakla birlikte böbrek, böbrek üstü bezi ve safra kesesi gibi atipik yerleşimlere de rastlandı. Klinik prezentasyon yerleşim ve tümör boyutuna göre farklılıklar gösterse de en sık başvuru semptomu karın ağrısıydı. Nekroz varlığında prognoz daha kötüyken CD34 pozitif hastaların daha iyi prognozlu olduğu görüldü. KI67 için cut off değeri 5.5 olarak belirlendi ve bu değer altındaki tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu görüldü. Yerleşim yeri, tümör boyutu ve mitotik indeksin kriter alındığı AFİP risk sınıflamasının risk tahminleri bizim çalışmamızda da geçerliydi.

Sonuçlar: Sağkalım üzerine belirgin faydası bu çalışmada ve daha öncesinde de çok defa kanıtlanan cerrahi tedavi mümkün olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Cerrahi yapılamayan hastalarda başta imatinib olmak üzere tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) başarıyla kullanılmaktadır. Adjuvan tedavide uygun hasta seçimi için risk sınıflaması en doğru şekilde yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Prognostik faktörler, Sağkalım, Risk sınıflaması, Tirozin kinaz inhibitörleri

IV. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL AND TREATMENT CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST)

Oğuzhan SÖYLEMEZ, M.D

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

October 2020, 72 pages

Background and Aim: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract, differ in a wide range of clinical and prognostic aspects, and treatment choices also differ in this proportion. Studies have revealed some of the factors affecting the characteristic behavior of GISTs, and appropriate treatment approaches have been proposed. This study aims to reveal the clinical presentation, prognostic characteristics, treatment selection of GIST patients, and their effectiveness on them.

Material and Methods: In our center, a total of 116 patients who were diagnosed with histologically accurate GIST between 2010 and 2019, whom treatment and follow-up data were available, have been retrospectively examined.

Results: Male / female ratio 1.3; median age 62; the most common place was the stomach, but also such as kidneys, adrenal glands, and gallbladder were also found as atypical settlements. Although clinical presentation differed depending on location and tumor size, the most common reference symptom was abdominal pain. The prognosis was worse in the presence of necrosis, while CD 34 positive patients were found to have a better prognosis. For KI 67, the cut-off value was evaluated as 5.5, and tumors below this value were found to have a better prognosis. Risk estimates of AFIP risk classification, where location, tumor size, and mitotic index were taken as criteria, were also valid in our study.

Conclusion: Surgical treatment, whose obvious benefit on survival has been proven many times before and also in this study, should be applied to all possible patients. In patients who cannot be performed surgery, Tyrosine kinase inhibitors (TKIs), mainly Imatinib, are successfully used. For appropriate patient selection in adjuvant therapy, risk classification should be done most accurately.

Keywords: Prognostic factors, Survival, Risk classification, Tyrosine kinase inhibitors

V. KISALTMALAR

AFİP: Armed Forces Institute of Pathology

BBA: Büyük büyütme alanı

DOG-1: Discovered on GİST-1

EGİST: Ekstragastrointestinal stromal tümör

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FDA: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi

GİS: Gastrointestinal Sistem

GİST: Gastrointestinal Stromal Tümör

GS: Genel Sağkalım

HS: Hastalıksız Sağkalım

İCC: İnterstisyel Cajal Hücreleri

İGF-2: İnsülin Like Growth Factor-2

MAPK: Mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz

NF1: Nörofibromatozis tip-1

NİH: National Institutes of Health

PDGFRA: Platelet-derived growth factor receptor alpha

PKC-teta: Protein kinaz C teta

SDH: Süksinat dehidrojenaz

SMA: Smooth Muscle Actin

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1 GİST’lerin İmmünohistokimyasal Ayırıcı Tanıları.....	5
Tablo 2 GİST için National Institutes of Health (NİH) Risk Sınıflaması	8
Tablo 3 GİST İçin Armed Forces Institute of Pathology (AFİP) Risk Sınıflaması.....	9
Tablo 4 GİST için Modifiye NİH Kriterleri	10
Tablo 5 Hastaların Demografik Özellikleri	17
Tablo 6 Hastaların Başvuru Sırasındaki Semptomları.....	18
Tablo 7 Tümör Yerleşim Yerleri	19
Tablo 8 Tümör Boyutu ve Mitotik İndeks Değerleri	19
Tablo 9 AFİP Risk Sınıflaması.....	20
Tablo 10 Hastaların Nekroz, Kanama ve Ülserasyon Özellikleri.....	20
Tablo 11 İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri	21
Tablo 12 Tümör Yerleşim Yeri ve Mitotik İndeks Değeri 5’e Göre Değerlendirme	21
Tablo 13 Tümör Yerleşim Yeri ve Mitotik İndeks Değeri 10’a Göre Değerlendirme ...	22
Tablo 14 Hastaların Cerrahi Tedavi Durumları	22
Tablo 15 Hastaların Onkolojik Medikal Tedavileri.....	23
Tablo 16 Hastaların Aldıkları Ortalama Adjuvan İmatinib Süreleri	40
Tablo 17 Tanı Anındaki Evre Üzerine Çeşitli Parametrelerin Etkileri.....	41

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tüm Hastaların Genel Sağkalım süresi	24
Şekil 2: Cinsiyetlere göre genel sağkalım süresi	24
Şekil 3: Yaş gruplarına göre genel sağkalım ilişkisi.....	25
Şekil 4: Eşlik eden hastalık sayısına göre genel sağkalım süreleri.....	25
Şekil 5: Eşlik eden ek malign hastalık varlığına göre genel sağkalım ilişkisi.....	26
Şekil 6: Sigara kullanımına göre genel sağkalım ilişkisi.....	26
Şekil 7: Tümör Yerleşim Yerlerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki	27
Şekil 8: Tümör boyutuna göre genel sağkalım analizi	27
Şekil 9: Mitotik İndeks değerlerine göre genel sağkalım analizi.....	28
Şekil 10: AFİP Risk Sınıflamasına göre genel sağkalım analizi	28
Şekil 11: Tümörde nekroz varlığı ile genel sağkalım ilişkisi	29
Şekil 12: Kanama varlığı ile genel sağkalım ilişkisi.....	29
Şekil 13: Ülserasyon varlığı ile genel sağkalım ilişkisi.....	30
Şekil 14: CD 34 Pozitifliği ile Genel Sağkalım İlişkisi.....	30
Şekil 15: Kİ 67 ≤ 5 ve >5 olan grupların sağkalım süreleri arasındaki ilişki	31
Şekil 16: Evre, Cerrahi Tedavi ve Onkolojik Medikal Tedavi Durumlarına Göre Ayrılmış Tüm Grupların Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki	32
Şekil 17: Evre, Cerrahi Tedavi ve Onkolojik Medikal Tedavi Durumlarına Göre Ayrılmış, Orta ve Yüksek Riskli Vakaları İçeren 1. ve 2. Grubun Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki	33
Şekil 18: Eşlik Eden Ek Malignite Varlığına Göre Hastalısız Sağkalım İlişkisi.....	34
Şekil 19: Tümör Büyüklüklerine Göre Ayrılmış Grupların Hastalısız Sağkalımları Arasındaki İlişki.....	34
Şekil 20: Mitotik İndekslerine Göre Ayrılmış Grupların Hastalısız Sağkalımları Arasındaki İlişki.....	35
Şekil 21: AFİP Risk Sınıflarının Hastalısız Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki.....	36
Şekil 22: Ülserasyon Varlığı ile Hastalısız Sağkalım İlişkisi	36
Şekil 23: Mide Yerleşimi ve Kİ 67'ye Göre Ayrılmış Grupların Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki	37
Şekil 24: Onkolojik Medikal Tedavi Durumuna Göre Hastalısız Sağkalım İlişkisi.....	38
Şekil 25: Evre, Cerrahi Tedavi ve Onkolojik Medikal Tedavi Durumlarına Göre Ayrılmış Tüm Grupların Hastalısız Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistem (GİS) tümörlerinin çoğunluğu epitelyal kökenlidir. Mezenkimal tümörler tüm GİS tümörlerinin %1'ini oluşturmaktadır ve mezenkimal tümörlerin en yaygın olanı gastrointestinal stromal tümörlerdir (GİST). Yapılan çalışmalarda insidansı milyonda 7-15 vaka olarak bildirilmiştir (1,2). Hastalığın ortalama anı yaşı 64'tür (3). GİST'lerin çoğunluğu sporadik olmakla birlikte yaklaşık %5'i otozomal dominant geçişli sendromlarla birlikte (4,5).

Tümörün GİS'de peristaltizmi sağlayan "interstisyel Cajal hücrelerinden" (İCC) köken aldığı varsayılmaktadır (6). Bu varsayım hem interstisyel Cajal hücrelerinin hem de GİST'lerin CD117 eksprese etmelerine dayandırılmaktadır. CD117, KİT protoonkogeni tarafından kodlanan tirozin kinaz yapıdaki KİT reseptörü ile eş anlamlıdır. GİST'lerin %80'den fazlasında KİT protoonkogeninde mutasyon olduğu saptanmıştır. Bu mutasyon sonucunda CD117 ekspresyonunda artış olmaktadır. Tirozin kinaz aktivitesinde artış olması da tümör oluşumunda önemli rol oynamaktadır (7).

Tümör büyüklüğü, mitotik hız, yerleşim yeri, spontan veya cerrahi olarak tümörün rüptürü prognozu belirleyen temel faktörlerdir (8,9).

GİST'ler en sık midede yerleşmekle birlikte ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemde ve gastrointestinal traktus dışında retroperiton, mezenter ve omentumda da görülürler. En sık klinik bulgu gastrointestinal kanamadır. Bunun dışında karında kitle, karın ağrısı, erken doyma hissi gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterebileceği gibi asemptomatik de olabilirler. En sık karaciğer ve peritona metastaz yaparlar. Lenf nodlarına ve yumuşak doku sarkomlarının en sık metastaz yeri olan akciğere nadiren metastaz yaparlar (10,11).

GİST'in ayırıcı tanısında gastrointestinal traktusun diğer subepitelyal tümörleri olan leiomyom, leiomyosarkom, desmoid tümör, malign melanom, schwannoma, malin periferik sinir kılıf tümörleri, inflamatuvar miyofibroblastik tümör yer alır.

Tedavide 2 cm'den büyük GİST'ler için rezeksiyon önerilir. İki cm'den küçük olanlar için konsensus yoktur (12,13). Cerrahi tedavide, mümkünse sağlam bir psödokapsül ile tam rezeksiyon amaçlanmalıdır. Cerrahi rezeksiyon potansiyel olarak rezektabıl tümörler için tercih edilen tedavidir; bununla birlikte, eğer bir tümör sınırda rezektabıl ise veya rezeksiyon geniş organ kaybına yol açıyorsa cerrahi öncesi imatinib tedavisi tercih edilebilir (14). Bir yıllık adjuvan imatinib tedavisinin, tedavinin ilk yılında rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir. Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 3 cm'den büyük tam rezeksiyon yapılan hastalar için adjuvan imatinib tedavisini onaylamıştır. Metastatik GİST'lerde imatinib ilk basamak tedavi olmasına rağmen bu hastalara imatinible birlikte cerrahi tedavi de uygulanabilir

Bu çalışmada 2010-2019 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 18 yaş üstü GİST tanısı alan hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, patolojik ve moleküler genetik özelliklerinin incelenmesi, tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin mevcut literatür bilgileriyle karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

GİS'in en sık görülen mezenkimal tümörüdür. Gastrointestinal stromal tümör (GİST) gastrointestinal traktusun peristaltizminden sorumlu olan interstisyel Cajal hücrelerinden köken alır. Esas olarak KİT (CD117) protoonkogeni ekspresyonu ile tanımlanır. Sıklıkla KİT ve platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) genlerinde mutasyon vardır.

Lipom, liposarkom, leiomiyom, leiomyosarkom, desmoid tümörler, schwannomlar ve periferik sinir kılıf tümörleri GİS'in diğer mezenkimal tümörlerini oluşturmaktadır (15,16).

2.1. Epidemiyoloji

GİS'de en sık görülen mezenkimal tümör GİST olmakla birlikte mezenkimal tümörler tüm GİS malignitelerinin yalnızca %1'ini oluşturmaktadır. Tümörün görülme insidansı yılda 7-15/milyon olarak bildirilmiştir (1,2). Elli yaş ve üzeri bireylere yapılan bir otopsi serisinde boyutları 1-10 mm arasındaki GİST'lerin oranı % 22,5 olarak saptanmıştır. GİST'in görülme insidansı çok düşük olmasına rağmen bu çalışmada yüksek oranda GİST saptanması birçok subsantimetrik lezyonun klinik olarak anlamlı tümörlere dönüşmediğini göstermektedir (17). Yapılan bir diğer otopsi çalışmasında PDGFRA mutasyon oranı lokalize hastalıkta %16 olarak saptanmıştır ve bu oran lokalize GİST'deki PDGFRA mutasyonlarının, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda daha önce bildirilenin iki katı kadar yüksek olabileceğini göstermiştir (18). Bu iki çalışma, sadece bazı mikroskopik tümörlerin malign potansiyeli olan klinik olarak anlamlı bir boyuta büyüebileceğini öne sürmüştür.

GİST çoğunlukla orta- ileri yaşta görülmektedir. Avrupa'da yapılan üç farklı çalışmada ortalama yaş 66-69 yıl olarak bulunmuştur (2,18,19).

GİST'lerin çoğu sporadik olup %5 kadarı da primer ailesel GİST sendromu, nörofibromatozis tip-1 (NF1), Carney-Stratakis sendromu gibi ailesel sendromlarla birlikte görülür.

Sporadik GİST'lerde en sık yerleşim yeri mide iken NF1 ile görülenlerde %70 oranında ince bağırsak yerleşimlidir. Ayrıca NF1 ile birlikte görülen GİST'lerde CD117 ekspresyonu yanı sıra çok azında somatik KİT/PDGFRα mutasyonları mevcuttur. Bu hastalarda ortalama yaş 49 olup daha erken yaşlarda görülmektedir. Bu hastalarda imatinib yanıtı çok düşüktür (4,5).

GİST'ler çocuklarda nadir görülmektedir. Pediatrik GİST'ler kendine özgü klinik ve patolojik özelliklere sahiptir. Erişkin hastalardan farklı olarak erkeklerde daha az sıklıkta görülmektedir. En yaygın klinik bulgu kanamadır. Histopatolojik olarak erişkinlerdekinin aksine iğsi hücre yerine en sık epitelioid tip görülmektedir. Erişkinlerdeki GİST'lere kıyasla daha yavaş bir hastalık seyri mevcuttur (20). Yetişkinlerin aksine pediatrik GİST'lerin yüzde 85'inde KIT veya PDGFRα'da mutasyon yoktur (21). Hastaların çoğunda süksinat dehidrojenaz (SDH) gen subünitlerinden birindeki mutasyon nedeniyle süksinat dehidrojenaz enzim ailesinde (SDHA, SDHB, SDHC veya SDHD) fonksiyon kaybı oluşur (22). Pediatrik GİST'ler Carney- Stratakis sendromu ve Carney triad gibi sendromlarla birlikte görülebilmektedir.

Carney- Stratakis diad veya Carney – Stratakis sendromunun komponentleri GİST ve paragangliomalardır. Buradaki GİST'ler SDH alt tiplerinden birinin germline mutasyonuna bağlı olarak oluşmaktadır ve KİT veya PDGFRα'da somatik mutasyonla ilişkili değildir (23).

Carney triad ise GİST, paraganglioma ve pulmoner kondromlardan oluşan bir sendromdur. SDHC kompleksinin fonksiyonel bozukluğu ile karakterizedir (24).

2.2. Hücresel kökeni

Cajal'ın interstisyel hücreleri (İCC) gastrointestinal traktusun otonom innervasyonu ile düz kas hücreleri arasında ara yüzü oluşturur ve peristaltizmi sağlar (25). GİST'ler de ICC'ler gibi KİT proteinini ve bir kısmı CD34'ü eksprese ettiği için GİST'lerin ICC'ler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (26). Bu ilişkiyi destekleyen başka bir çalışmada da GİST'lerin ICC prekürsörlerinden köken aldığı ve ICC

fenotipine farklılaştığı hipotezi üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada metastatik GİST'lerin CD34 pozitif olduğu, metastatik olmayan GİST'lerin ise hiçbirinin CD34 eksprese etmediği görülmüştür. Bu bulgu CD34 negatif GİST'lerin CD34 ekspresyonu kaybolmuş daha olgun İCC öncüllerinden köken aldığını ve daha iyi huylu olduklarını düşündürmektedir (25).

Gastrointestinal traktus dışında peristaltizm yapmayan ve Cajal hücresi bulunmayan dokularda (omentum, mezenter, periton) GİST olması GİST'lerin kökeninin Cajal hücresi olduğu hipoteziyle çelişmektedir. Bu durum embriyogenez sırasında bu dokulara düşük miktarda dağılan Cajal hücresi öncüllerinden bu tümörlerin geliştiği hipoteziyle açıklanmaktadır (27).

2.3. Histopatoloji

GİST'ler gastrointestinal traktus boyunca submukozal, intramural veya subserozal yerleşimli olabilirler. Histolojik olarak işi hücreli tip, epiteloid tip ve miks tip olmak üzere üç ana grup mevcuttur (27) . Sadece hematoksilin- eozin boyası ile diğer bağ doku tümörleri olan leiomyom ve nöromlardan GİST ayrımı yapılamaz. Bu ayrım için immünohistokimyasal boyama gereklidir (28). GİST için en belirgin immünohistokimyasal belirteç KİT (CD117) aşırı ekspresyonudur. GİST'lerin %90'ı KİT ekspresyonu için pozitifdir ancak negatif olduğu durumlarda PDGFRA, “Discovered on GİST-1” (DOG-1), protein kinaz C teta (PKC-teta) ve CD34 pozitifliği GİST tanısını kuvvetlendirmektedir (Tablo 1) (29,30).

Tablo 1 GİST'lerin İmmünohistokimyasal Ayırıcı Tanıları

	CD117	DOG-1	PKC- Teta	CD34	SMA	S100	Desmin
GİST	+	+	+	+	+/-	-	Nadir
	(<%95)	(<%97)	(%72)	(%60- 70)	(%30- 40)	(%5+)	
Leiomyom	-	-		+	+	-	+
Leiomyosarkom	-	-	+	-	+	-	+
Schwannoma	-	-	+	-	-	+	-

SMA: Smooth Muscle Actin

2.4. Moleküler Patogenez

Yetişkinlerde görülen GİST'lerin %95'inde KİT aşırı ekspresyonu mevcuttur. GİST'lerin yaklaşık %80'inde KİT reseptörünün aktivasyonuna yol açan KİT gen mutasyonu vardır. KİT geninde fonksiyon kazancına yol açan mutasyonlar hem sporadik hem de hereditör vakalarda saptanmıştır (31). Normal hücrelerde, KİT reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi, endojen ligandın reseptöre bağlanmasıyla düzenlenmektedir. Bununla birlikte, KİT mutasyonları, KİT'in yapısal, liganddan bağımsız bir aktivasyonuna neden olmaktadır, bu da hücrenin hayatta kalmasını, büyümesini ve proliferasyonunu uyaran sinyal kaskadının aktivasyonuna yol açmaktadır. KİT gen mutasyonları farklı ekson bölgelerinde delesyon, nokta mutasyon ve insersiyon şeklinde olabilmektedir. En sık olarak (%67) reseptörün hücre içi jukstamembran bölgesini kodlayan ekson 11 mutasyonu görülmektedir. Bu bölge, reseptörün tirozin kinaz aktivitesi üzerinde oto inhibitör etkiye sahiptir ve mutasyona uğradığında bu inhibisyon azalmaktadır (32). Vakaların %10'unda ise KİT reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölgesini kodlayan ekson 9 mutasyonu görülmektedir. Ekson 9 mutant KİT reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölgesi ile 'wild tip' GİST'lerdeki KİT hücre dışı ligand bağlayıcı bölgesi benzerdir ve bu, inhibitör sensitivitesi üzerinde bir etkiye sahiptir. Ekson 9 mutasyonu sıklıkla ince ve kalın bağırsaktan köken alan GİST'lerde izlenirken mide GİST'lerinde nadirdir. Reseptörün aktivasyon kolunu kodlayan ekson 17'deki mutasyon ise reseptörü aktif formda stabilize eder ve nadir görülür. Diğer bir nadir mutasyon ise ATP bağlayıcı bölgeyi kodlayan ekson 13'te görülür (32).

GİST'lerin yaklaşık %15'inde KİT mutasyonu saptanmamaktadır. Bu grup, PDGFRA mutasyonu olan tümörler ve KİT/PDGFRA için 'wild tip' olan tümörler olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir. 'Wild tip' tümörlerde KİT aşırı ekspresyonu olmasına rağmen KİT gen mutasyonu yoktur. Bu durum özellikle pediatrik GİST'lerde ve nörofibromatozis tip-1 zemininde ortaya çıkan GİST'lerde görülmektedir. Bu 'wild tip' tümörlerin imatinibe yanıtları da zayıftır (5).

GİST'lerin %5'inde immünohistokimyasal olarak KİT negatiftir, KİT ekspresyonu yoktur. Bu grubun bir kısmında ise KİT mutasyonu olmasına rağmen KİT ekspresyonu yoktur, çoğunluğunda ise PDGFRA mutasyonu vardır (33).

KİT ve PDGFRA reseptörlerinin alt sinyal yolları ve bunlarla ilişkili gelişen tümörlerde sitogenetik değişiklikler benzerdir. Tıpkı KİT mutasyonu olan tümörler gibi, tirozin kinaz yapıda bir reseptör olan PDGFRA'da mutasyonu olan tümörler de imatinib ve sunitinib tedavisine yanıt vermektedir (34,35). Ancak bazı PDGFRA mutasyonları (özellikle D842V mutasyonu) olan tümörlerin imatinibe yanıtları diğerlerine göre zayıftır (36). Bu nedenle mutasyon durumunun belirlenmesi hem ileri evre hastalıkta hem de adjuvan-neoadjuvan tedavi kararı açısından önemlidir.

GİST'lerin yaklaşık %10-15'ini ise KİT veya PDGFRA mutasyonu bulunmayan 'wild tip' GİST'ler oluşturmaktadır. 'Wild tip' GİST'ler nörofibromatozis tip-1, Carney-Stratakis sendromu veya Carney triad sendromlarının bir parçası olarak gözlenmektedir. Genellikle midede yerleşirler ve yavaş klinik seyirlidirler (20). Çoğunlukla genç hastalarda ortaya çıkar, çocuk ve adölesanlarda izlenen GİST'lerin %85'i wild tiptir. Bu pediatrik tip GİST'ler zaman zaman erişkinlerde de ortaya çıkabilmektedir (37). 'Wild tip' GİST'lerin moleküler alt tiplerini inceleyen en büyük seride üç moleküler alt tip tanımlanmıştır: SDHX mutasyonu (%66), SDHC hipermetilasyonu (%22) ve SDH'nin yeterli olduğu grup (%12). Son grup, NF-1 mutasyonlarını, BRAF V600E mutasyonlarını, diğer nadir mutasyon ve füzyonları ve herhangi bir anormallik belirlenemeyen GİST'leri içermektedir (38). 'Wild tip' GİST'lerin imatinibe yanıtı zayıftır ve lokalize hastalık durumunda bu hastalara adjuvan ve neoadjuvan imatinib verilmeyebilir. Metastatik olanlar da imatinibe daha dirençli iken sunitinibe daha duyarlıdır.

BRAF V600E mutasyonuna sahip olan tümörlerin BRAF inhibitörleriyle tedavisi mümkün olabilmektedir (39). NF-1 ilişkili GİST'ler mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal yolağını kullanmaktadır ve MEK inhibitörleriyle tedavileri edilebilmektedir (40).

2.5. Prognoz

Prognozu belirleyen temel faktörler tümörün boyutu, yerleşim yeri ve mitotik oranıdır (8). Yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde mide tümörleri ince bağırsak tümörlerine göre daha düşük metastaz riskine sahiptir (10). Nadir görülmeleri nedeniyle risk belirlenmesi güç olsa da yapılan çalışmalarda kolorektal GİST'lerin hastalıksız sağkalımları mide ve ince bağırsak tümörlerine göre daha kötü bulunmuştur.

Gastrointestinal traktus dışı GİST'lerin nüks riski ise hepsinden daha yüksek bulunmuştur (41).

Görüntüleme özellikleri de prognoz hakkında kabaca bilgi vermektedir. BT ile değerlendirilen bir tümörün 5cm'den büyük, lobüle, heterojen dansiteli olması, mezenterik yağ infiltrasyonu olması, ülserasyon ve bölgesel lenfadenopati varlığı, ekzofitik büyüme paterni göstermesi metastaz riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (42).

Yetişkin GİST'leri inceleyen serilerde hastalarda lenf nodu tutulumu saptanmamakla birlikte SDH mutant GİST'lerde lenf nodu tutulumu yaygındır (11,38). Nadir görülmesi nedeniyle sağkalıma etkisini belirlemek zor olsa da 5000'den fazla yetişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada lenf nodu tutulumunun progresyona olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (43).

Tümör rüptürü çoğu risk sınıflamasında olmamasına rağmen hastalıksız sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (44).

KİT gen mutasyonlarının prognoza etkisi kesin olarak belirlenememekle birlikte ekson 9 ve 11 de mutasyon olan tümörlerin agresif seyirli olduğu bilinmektedir (45).

TNM evreleme sistemi GİST'ler için mevcuttur ancak klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır.

GİST'ler için ilk risk sınıflaması Fletcher ve arkadaşları tarafından yapılmış olup National Institutes of Health (NIH) sınıflaması olarak bilinmektedir. Bu sınıflamaya göre vakalar tümör boyutu ve mitotik indeks değerlerine bakılarak nüks risklerine göre çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır ve bu sınıflamaya göre yüksek risk grubunda olanlar için adjuvan tedavi önerilmektedir (Tablo 2) (46).

Tablo 2 GİST için National Institutes of Health (NIH) Risk Sınıflaması

Risk	Boyut (cm)	Mitotik İndeks (BBA)
Çok Düşük Risk	<2	<5/50
Düşük Risk	2.1–5	<5/50
Orta Risk	<5	6–10/50
	5–10	<5/50

Yüksek Risk	>5	>5/50
	>10	Herhangi bir değer

BBA: Büyük Büyütme Alanı

Miettinen ve arkadaşları tarafınca 2006 yılında Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) adı verilen yeni bir sınıflandırma sistemi önerildi. Yaptıkları çalışmayla mide GİST'lerinin mide dışı yerleşimli olan GİST'lere göre progresyon riskinin daha düşük olduğunu gösterdiler. Böylece tümör boyutu ve mitotik indeksin yanı sıra tümörün yerleşim yerini de hesaba katarak tümörün progresyon riski belirlendi. Tümörler progresyon risklerine göre risk yok, çok düşük riskli, düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldı (Tablo 3) (8).

Tablo 3 GİST İçin Armed Forces Institute of Pathology (AFİP) Risk Sınıfaması

Tümör Boyutu	Yerleşim Yerlerine Göre Hastalığın Progresyon Riski			
	Mide	Duedonum	Jejunum/ İleum	Rektum
Mitotik İndeks (BBA) $\leq 5/50$				
≤ 2	Yok (%0)	Yok (%0)	Yok (%0)	Yok (%0)
$>2- \leq 5$	Çok Düşük (%1,9)	Düşük (%8,3)	Düşük (%4,3)	Düşük (%8,5)
$>5- \leq 10$	Düşük (%3,6)	Yetersiz Veri	Orta (%24)	Yetersiz Veri
>10	Orta (%10)	Yüksek (%34)	Yüksek (%52)	Yüksek (%57)
Mitotik İndeks (BBA) $>5/50$				
≤ 2	Yok	Yetersiz Veri	Yüksek	Yüksek (%54)
$>2- \leq 5$	Orta (%16)	Yüksek (%50)	Yüksek (%73)	Yüksek (%52)
$>5- \leq 10$	Yüksek (%55)	Yetersiz Veri	Yüksek (%85)	Yetersiz Veri
>10	Yüksek (%86)	Yüksek (%86)	Yüksek (%90)	Yüksek (%71)

BBA=Büyük Büyütme Alanı

Joensuu ve arkadaşları, 2008 yılında yaptıkları çalışmada tümör rüptürünü önemli bir negatif prognoz faktörü olarak tanımladılar ve tümör büyüklüğü, mitotik indeks, yerleşim yeri ve tümör rüptür durumunu içeren modifiye NİH sınıflamasını geliştirdiler (Tablo 4) (47).

Tablo 4 GİST için Modifiye NİH Kriterleri

Risk	Tümör Boyutu (cm)	Mitotik İndeks (BBA)	Yerleşim Yeri
Çok Düşük Risk	<2	<5/50	Herhangi bir
Düşük Risk	2.1–5	<5/50	Herhangi bir
Orta Risk	<5	6–10/50	Mide
	5.1–10	<5/50	Mide
Yüksek Risk	Herhangi bir	Herhangi bir	Perfore Tümör
	>5	>5/50	Herhangi bir
	>10	Herhangi bir	Herhangi bir
	Herhangi bir	>10/50	Herhangi bir
	2.1–5	>5/50	Mide dışı
	5.1–10	<5/50	Mide dışı

BBA: Büyük Büyütme Alanı

2.6. Klinik Bulgular

GİST'ler özofagustan anüse kadar GİS'in herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. En yaygın görüldüğü yerler; mide, jejunum ve ileumdur. Özofagus, duodenum ve kolorektumda ise daha az sıklıkta saptanmaktadır. Bağırsak duvarı ile ilişkisi olmayan tümörlere ekstra-gastrointestinal stromal tümörler (EGİST) denir ve retroperiton, omentum ve mezenterde görülür (1,48).

Hastalığın klinik prezentasyonu tümörün yerleşim yerine göre değişir. Bazı GİST'ler asemptomatiktir ve endoskopi sırasında subepitelyal lezyon olarak veya başka bir sebeple yapılan kesitsel inceleme sırasında tesadüfi olarak saptanmaktadır. Ağrı veya tıkanmaya neden olacak kadar büyümediği, ülserleşmediği veya kanamadığı sürece erken doyma, şişkinlik gibi nonspesifik semptomlar gözlenmektedir. Hastalar GİS kanaması, karın ağrısı, karında kitle ve akut batın tablolarıyla da başvurmaktadırlar (10,11).

Bu tümörlerde insülin like growth faktör-2 (İGF-2) salgılanmasına bağlı olarak paraneoplastik hipoglisemi görüldüğü bildirilmiştir (49).

GİST'ler sıklıkla karaciğer ve peritona metastaz yapmaktadır. Akciğerler, yumuşak doku sarkomları için en yaygın metastaz bölgesi iken GİST'lerde ise nadiren tutulmaktadır.

2.7. Tanı

Karındaki bir kitlenin varlığını, karakterini, boyutunu, metastaz durumunu belirlemek için kontrastlı abdomen BT yaygın olarak kullanılmaktadır. İntravenöz ve oral kontrastlı BT bağırsak duvarı sınırlarını ayırt etmek için kullanışlıdır. BT’de katı, düzgün sınırlı, IV kontrast ile parlak kontrastlanma gösteren kitle şeklinde görülür. Çok büyük tümörler kanama, nekroz ve dejenere komponentler nedeniyle daha kompleks yapıda görülebilir. Ekzofitik uzanımları nedeniyle primerini belirlemek büyük kitleler için zor olabilir (42,50). MR ve BT’nin tanısal değerleri birbirine yakındır (51).

Üst GİS’te bir kitle saptandığında kitlenin karakterizasyonu için üst endoskopi ve endoskopik ultrasonografi (EUS) kullanışlıdır. Hem GİST’ler hem leiomyomlar düzgün sınırlı, lümene doğru genişleyen, üzeri normal mukozayla kaplı submukozal lezyonlar olarak görülmektedir. Submukozal lezyonlardan kılavuz eşliğinde doku örneği alınmasında EUS’tan yararlanılmaktadır (52).

Rezeke olabilecek olan lokal lezyonlardan biyopsi alınması gerekli değildir. Ancak metastatik kitlelerde tanının kesinleştirilmesi ve imatinib başlanması için veya metastatik olmayan ancak ameliyat için çok büyük tümörlerde neoadjuvan imatinib başlanabilmesi için biyopsi gereklidir.

PET, yüksek glikoz metabolizmasına sahip GİST dahil tüm tümörlerin varlığını belirlemede yüksek hassasiyete sahip olmasına rağmen GİST için preoperatif tanıda yeterince spesifik değildir. Bu nedenle gastrointestinal traktusta mezenkimal tümör varlığından şüphelenilen hastalarda ilk tetkik olarak kontrastlı BT’nin yerini alamamıştır. PET, primeri bilinmeyen bir tümörün primerini saptamak için kullanılabilir (53).

2.8. Ayırıcı Tanı

GİS’de submukozal yerleşimli olan GİST’ler, leiomyosarkom, leiomyom, malign melanom, schwannoma, malign periferik sinir kılıfı tümörü, fibromatöz (desmoid tümör), inflamatuvar miyofibroblastik tümörler birbirlerinin ayırıcı tanısı içinde yer alırlar. Hematoksilen-Eozin boyama ile ışık mikroskopisinde inceleme yeterince spesifik bilgi vermez (54). Ayırıcı tanı immünohistokimyasal ve moleküler genetik inceleme ile yapılabilmektedir (27).

İmmünohistokimyasal belirteçlerden KİT %95 oranında GİST'ler tarafından eksprese edilir. DOG-1; KİT negatif, PDGFRA mutant GİST'ler dahil neredeyse tüm GİST'ler tarafından eksprese edilir (55). CD34 %60-70, SMA (Smooth Muscle Actin – düz kas aktini) %30-40, S-100 %5, desmin %1-2 ve keratin %1-2 pozitifdir (46).

Leiomyomlar vücudun diğer bölgelerindeki leiomyomlarla benzer morfolojik görünümündedir. Tipik olarak muskularis propriyadan köken alır ve intraluminal, ekstraluminal veya her iki yöne doğru da büyüyebilir. BT'de bağırsak duvarına bitişik, düzgün sınırlı hipodens bir lezyon olarak görülür. Mikroskopik olarak nükleer atipi içermeyen iyi huylu iç hücrelerinin fasiküllerinden oluşur, mitozlar seyrek veya yoktur ve nekroz neredeyse hiç gerçekleşmez.

Leiomyosarkom ise tipik olarak içerisindeki nekroza bağlı heterojen kontrastlanan lezyon olarak izlenir (56). Karakteristik olarak sitoplazma artışıyla uzamış, çoğunlukla çok çekirdekli dev hücreler oluşturan hücrelerdir. Çoğu histolojik olarak yüksek derecelidir. İmmünohistokimyasal olarak; aktin ve desmin pozitif, S-100 ve DOG-1 negatiftir (57).

2.9. Tedavi

2.9.1. Lokal evrede tedavi

Boyutu 2 cm'den büyük tüm GİST'ler rezeke edilir, daha küçük lezyonlar için fikir birliği yoktur. Bu lezyonlar boyut artışı oluncaya ve semptomatik hale gelene kadar takip edilebilir. Pozitif sınır, tümör dökülmesi ve perforasyon riski nedeniyle endoskopik rezeksiyon seçeneği tartışmalıdır (58).

Tümör rezeksiyonu sırasında geniş organ bozulmalarını gerektiriyorsa cerrahi öncesi imatinib verilebilir.

Cerrahi işlem mümkünse sağlam bir psödokapsülle ve tam bir rezeksiyon olacak şekilde yapılmalıdır. Mide veya ince bağırsağın segmental rezeksiyonu negatif tümör sınırını sağlamak amacıyla yapılmalıdır. Yayılımın olmadığı kısımların rezeke edilmesi ek fayda sağlamaz. Leiomyosarkomlardaki sık lokal nüks nedeniyle peritümöral cerrahiden kaçınılp segmental cerrahi tercihi GİST'ler için geçerli değildir (59). Lenf nodu metastazı nadir olduğu için lenfadenektomi yapılması tartışmalıdır (60).

Ekstraluminal büyüyen GİST'ler komşu karın içi organları invaze etmek yerine sıklıkla onları ittirirler. Cerrahi sırasında bazı vakalarda geniş rezeksiyon gerekse de çoğunlukla komşu yapılardan ayrılarak rezeke edilmesi mümkündür.

Laparotomi esnasında karın içi metastatik yayılım iyice araştırılmalı, karaciğere ve periton yüzeyine özellikle bakılmalıdır. Nüks riskini önemli ölçüde arttırması nedeni ile tümör rüptüründen kaçınılmalıdır.

Tam rezeksiyon sonrası vakaların yaklaşık yarısında en az 5 yıl içinde nüks gelişmektedir (61,8). ACOSOG Z9001 çalışması adjuvan imatinib tedavisinin ilk bir yıl içinde rekürrensi azalttığına dair kanıtlar sunmuştur. Ayrıca, FDA 3 cm'den büyük tam rezeksiyon yapılan tümörler için adjuvan imatinib tedavisini 400 mg/gün dozunda 3 yıl süre ile kullanımını onaylamıştır.

2.9.2. Metastatik hastalıkta tedavi

Metastatik bile olsa potansiyel olarak rezeke edilebilir tümörler için ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Sonrasında ise nüks riskini azalttığı kanıtlanan adjuvan imatinib tedavisi verilmelidir.

Prognozu öngörmesi ve birinci basamak tedaviye yön verecek olması nedeniyle metastatik hastalıkta genetik mutasyon durumunun değerlendirilmesi faydalıdır (13). Birinci basamak tedavide KİT ekson 11 mutasyonu olan hastalara imatinib 400 mg dozunda, KİT ekson 9 mutasyonu olan hastalara doğrudan imatinib 800 mg dozunda başlanması önerilmektedir (12).

PDGFRA ekson 18 D842V mutasyonu olan hastalara başlangıçta Ocak 2020'de FDA tarafından onay verilen Avapritinib verilmesi önerilmektedir. Avapritinib diğer TKİ'ler ile doğrudan karşılaştırılmamış olsa da bu tümörler genellikle imatinibe dirençlidir (62,63). D842V dışındaki PDGFRA mutasyonu olan hastalar için başlangıç tedavi olarak imatinib önerilmektedir. SDH eksikliği olan hastalara etkinlikleri sınırlı da olsa sunitinib veya regorafenib başlanabilir (38).

İmatinib intoleransı veya direnci olan hastalarda ikinci basamak tedavide sunitinib kullanılır (64,65). Sunitinib alan hastalarda tiroid fonksiyonları sık aralıklarla takip edilmelidir. Sunitinibe alternatif olarak 2. basamakta imatinib dozu 800 mg'a

ıkarılabilir, ancak imatinibe birincil dirençli olan hastalarda yarar sağlama olasılığı dūřuktur (66).

İmatinib ve sunitinibe dirençli hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak regorafenib önerilmektedir (67).

İmatinib, sunitinib ve regorafenibe dirençli hastalarda Haziran 2020’de FDA tarafından kullanımı onaylanan ripretinib kullanılabilir (68,69).

Ripretinib verilemeyen hastalara alternatif olarak nilotinib, sorafenib, pazopanib verilebilir veya imatinib veya sunitinib tekrar bařlanabilmektedir (70,71).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2010-2019 yılları arasında gastrointestinal stromal tümör tanısı ile takip edilen 116 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 26.02.2020 tarihli ve 2020/48 karar no'lu etik kurul onayı sonrası başlatıldı. Hasta bilgilerine, hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. Histopatolojik olarak gastrointestinal stromal tümör tanısı konmuş olması
2. Tüm dokümantasyonu hastanemizde olan hastalar
3. On sekiz yaş üstü hastalar

Çalışmaya alınan hastalarda bakılan parametreler;

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Ek hastalık durumu
4. Histopatolojik alt tip
5. Tanı tarihi
6. Operasyon öyküsü
7. Operasyon tarihi
8. Tümörde nekroz, kanama, ülserasyon durumu

9. Tümör patolojik boyamaları (CD117, CD34, S100, DOG1, PDGFRA, vimentin, pansitokeratin, aktin, SMA, ki-67, mitotik indeks)

10. Cerrahi sınır durumu

11. Tanı anında metastaz varlığı

12. Metastaz yerleri

13. Uygulanan tedaviler (cerrahi, onkolojik medikal tedavi)

14. Son durum

15. Son kontrol ve ölüm tarihi

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın başlangıcında power analiz yapıldı:

Örnek Hacmi tahmini:

Son 10 yıl içinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanısı konan 124 vaka olduğu gözlenmiştir. GİST hastalarında nüks gelişme ihtimalinin %85 olduğu beklentisinin %5 kesinlik ve %95 güven ile tahmin edilebilmesi için gerekli dahil edilmesi gereken minimum GİST hastası 78 olarak belirlenmiştir (N=124) (<http://sampsiz.sourceforge.net/iface/>). Biz çalışmamıza 116 GİST hastası dahil ettik.

Katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin bilgiler tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde, ortalama, medyan ve standart sapma) yardımıyla verilmiştir. Genel sağ kalım (GS) süresi tanı tarihinden son kontrol veya ölüm tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım (HS) süresi tanı tarihinden nükse kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım değerlerinin analizinde Kaplan Meier sağkalım analizi kullanılmıştır. Sağ kalım sürelerinin gruplara göre karşılaştırılmasında ise Log-rank testi kullanılmıştır. Bunlara ek olarak kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki grup içeren kategorik değişkenlerin sürekli bir değişkenle karşılaştırılmasında t testi, üç ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenlerin sürekli bir değişkenle karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya gastrointestinal stromal tümör tanısı ile hastanemizde tedavi ve takibi yapılan 116 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 59.9 (15-86) idi. Hastaların 65'i (%56) erkek, 51'i (%44) kadın cinsiyette olup E/K oranı 1.2 idi. Hastaların 75'inde (%64.7) eşlik eden hastalık mevcuttu. Sıklık sırasına göre; hipertansiyon (%39.6), koroner arter hastalığı (%22.4) ve diabetes mellitus (%21.5) saptandı. Hastaların 23'ünde (%19.8) ek malignite saptandı. İnsülinoma, schwannoma, pankreas adenokarsinom, nörofibromatozis, primer nöroendokrin tümör, leiomyom, leiomyosarkom, kronik lenfoid lösemi, meme karsinomu, glioblastom, tiroid papiller karsinom, tiroid medüller karsinom, mide adenokarsinom, kolon adenokarsinom, rektum adenokarsinom, akciğer skuamoz hücreli karsinom, prostat adenokarsinom, karaciğere primeri bilinmeyen adenokarsinom metastazı, incebağırsak adenokarsinom ve hepatosellüler karsinom saptanan ek malignitelerdi. Tablo 5'te hastaların demografik özellikleri gösterildi.

Tablo 5 Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik		Sonuçlar
GİST Tanılı Hasta	Toplam, n	116
Cinsiyet	Erkek, n (%)	65 (56.03)
	Kadın, n (%)	51 (43.97)
Tanıda yaş, yıl	Medyan	62
	Ortalama $\pm$ SD	59.95 $\pm$ 13.37
	(min- max)	(15- 86)

Ek Hastalık	Var, n (%)	75 (64.7)
	Yok, n (%)	41 (35.3)
Ek Hastalık Sayısı	1, n (%)	26 (22.4)
	2, n (%)	21 (18.1)
	≥3, n (%)	28 (24.19)
Ek Malignite	Var, n (%)	23 (19.8)
	Yok, n (%)	93 (80.2)

Hastaların başvuru sırasındaki semptom sıklığı; karın ağrısı %58.6, gastrointestinal kanama %13.8, karında şişlik-kitle varlığı %7.8 ve bulantı-kusma %6.9 idi. Regürjitasyon, disfaji, yan ağrısı, baş ağrısı, kilo kaybı, kabızlık, pirozis, sarılık ise daha az sıklıkta görülen başvuru semptomlarıydı. Dört hastaya (İleus:3, perforasyon:1) akut batın nedeniyle operasyon sonrası tanı konulmuştu. İnsülinomanın eşlik ettiği bir hasta ise hipoglisemi semptomları ile başvurmuştu (Tablo 6).

Tablo 6 Hastaların Başvuru Sırasındaki Semptomları

Semptom		Hasta sayısı	Yüzde %
Karın Ağrısı	Var	68	58.6
	Yok	48	41.4
Bulantı- Kusma	Var	8	6.9
	Yok	108	93.1
Şişlik- Kitle	Var	9	7.8
	Yok	107	92.2
Kanama	Var	16	13.8
	Yok	100	86.2
Diğer	Var	29	25.0
	Yok	87	75.0

Tablo 7’de tümörlerin yerleşim yerleri gösterildi. Hastaların çoğunluğunda mide (60 hasta, %51.7) ve ince barsak (29 hasta, %25) yerleşimli idi. Omentum- periton (%1.7), mezenter (%4.3), retroperiton (%1.7), böbrek (1 hasta, %0.8), safra kesesi (1

hasta, %0.8) ve sürrenal (1 hasta, %0.8) yerleşimlerin tamamı ekstragastrointestinal stromal tümör (EGİST) olarak sınıflandırıldı. EGİST hasta sayısı 12 (%10.3) idi.

Tablo 7 Tümör Yerleşim Yerleri

Yerleşim yeri	Hasta sayısı	Yüzde %
Özofagus	5	4.3
Mide	60	51.7
İnce Bağırsak	29	25.0
Kolon- Rektum	4	3.5
Omentum- Periton	2	1.7
Mezenter	5	4.3
Retroperiton	2	1.7
Diğer	3	2.6
EGİST	12	10.3

Tümör boyutu ve mitotik indeks için AFİP kriterlerine göre değerlendirme yapıldı (Tablo 8). Ortalama tümör boyutu 6 cm (0.3-32 cm) idi. Mitotik indeks için ortalama değeri 2/50 BBA (0-50) idi.

Tablo 8 Tümör Boyutu ve Mitotik İndeks Değerleri

		Hasta sayısı	Yüzde %
Tümör Boyutu, cm	Bilinmeyen	16	13.8
	≤2	19	16.4
	>2 ve ≤5	25	21.5
	>5 ve ≤10	29	25.0
	>10	27	23.3
Mitotik İndeks, /50 BBA	Bilinmeyen	33	28.4
	≤5	61	52.6
	>5	22	19.0
	Toplam	116	100.0

BBA: Büyük büyütme alanı

AFİP risk sınıflamasına göre değerlendirme yapıldı. 11 (%9.5) hastada risk yok, 10 (%8.6) hasta çok düşük riskli, 12 (%10.3) hasta düşük riskli, 18 (%15.5) hasta orta riskli, 23 (19.8) hasta yüksek riskli grupta idi. Mitotik indeks veya tümör boyutu değerlerinden en az biri ölçülemeyen toplamda 42 (%36.2) hastanın risk sınıflaması yapılamadı (Tablo 9).

Tablo 9 AFİP Risk Sınıflaması

Risk sınıflaması	Hasta sayısı	Yüzde %
Çok Düşük Risk	11	9.5
Düşük Risk	14	12.1
Orta Risk	18	15.5
Yüksek Risk	20	17.2
Risk yok	11	9.5
Bilinmeyen	42	36.2
Toplam	116	100.0

Hastaların makroskopik ve mikroskopik patolojik özelliklerine göre tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Histolojik alt tipi bilinen 19 (%16.3) hasta iğsi hücreli tümör, 4 (%3.4) hasta epiteloid tip ve 3 (%2.5) hasta mikst tip tümör yapısında idi. 90 (%77.5) hastanın histolojik alt tipi bilinmemekte idi. Hastaların 26'sında (%22.4) nekroz var iken 61'inde (%52.5) nekroz yok idi ve 29'unun (%25) nekroz durumu bilinmiyor idi. Hastaların 29'unda (%25) kanama var iken 56'sında (%48.3) kanama yok idi, 31'inin (%26.7) kanama durumu bilinmiyor idi. Hastaların 11'inde (%9.5) ülserasyon var iken, 73'ünde (%62.9) ülserasyon yok idi, 32'sinin (%27.6) ülserasyon durumu bilinmiyordu (Tablo 10).

Tablo 10 Hastaların Nekroz, Kanama ve Ülserasyon Özellikleri

Özellik		Sayı	%
Nekroz	Var	26	22.4
	Yok	61	52.5
	Bilinmiyor	29	25.0
Kanama	Var	29	25.0
	Yok	56	48.3
	Bilinmiyor	31	26.7
Ülserasyon	Var	11	9.5
	Yok	73	62.9
	Bilinmiyor	32	27.6

Hastalar immünohistokimyasal özelliklerine göre değerlendirildi (Tablo 11). CD117 (C-KİT) boyamasına göre 109 (%93.9) hastada pozitif, 5 (%4.3) hastada negatif, 2 (%1.7) hastada ise bilinmiyordu. CD34 boyamasına göre 90 (%77.5) hastada pozitif, 21 (%18.1) hastada negatif, 5 (%4,3) hastanın durumu bilinmiyor idi. PDGFRA boyamasına göre 1 (%0.8) hasta pozitif, 3 (%2.5) hasta negatif, 112 (%96.5) hastada ise bilinmiyor idi.

Tablo 11 İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri

	Pozitif		Negatif		Bilinmeyen	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
CD117 (C-KİT)	109	94.0	5	4.3	2	1.7
CD 34	90	77.6	21	18.1	5	4.3
S 100	19	16.4	78	67.2	19	16.4
DOG 1	43	37.1	4	3.4	69	59.5
PDGFRA	1	0.8	3	2.6	112	96.5
Vimentin	22	19.0	0	0	94	81.0
Pansitokeratin	0	0	22	19.0	94	81.0
SMA	3	2.6	3	2.6	110	94.8
Aktin	62	53.4	32	27.6	22	19.0

99 (%85.3) hastanın tümör yerleşim yeri veya mitotik indeks değeri bilinmekte idi. Tablo 12’de mitotik indeks değeri 5’e ve Tablo 13’te mitotik indeks değeri 10’a göre değerlendirme yapıldı.

Tablo 12 Tümör Yerleşim Yeri ve Mitotik İndeks Değeri 5’e Göre Değerlendirme

Mitotik İndeks*	Mide Dışı (n: 45) n (%)	Mide (n: 54) n (%)
≤5	28 (28.3)	35 (35.4)
>5	17 (17.2)	19 (19.2)

*50 BBA’da görülme oranına göre

Tablo 13 Tümör Yerleşim Yeri ve Mitotik İndeks Değeri 10'a Göre Değerlendirme

Mitotik İndeks*	Mide Dışı (n: 45) n (%)	Mide (n: 54) n (%)
≤10	35 (35.4)	45 (45.5)
>10	10 (10.1)	9 (9.1)

*50 BBA'da görülme oranına göre

Hastalar uygulanan cerrahi tedavilere göre değerlendirildi (Tablo 14). Cerrahi işlem 104 (%89.7) hastaya uygulanmıştı, 10 (%8.6) hastaya ise uygulanmamıştı. Cerrahi işlem uygulanan 80 (%69) hastada rezeksiyon (R)-0, 5 (%4.3) hastada R-1 ve 3 (%2.6) hastaya R-2 rezeksiyon yapılmıştı ve 16 (%13.8) hastanın cerrahi sınır durumu bilinmiyordu.

Tablo 14 Hastaların Cerrahi Tedavi Durumları

		Sayı	Yüzde %
Cerrahi tedavi	Var	104	89.7
	Yok	10	8.6
	Bilinmiyor	2	1.7
Cerrahi sınır	R-0	80	69.0
	R-1	5	4.3
	R-2	3	2.6
	Bilinmiyor	16	13.8
	Toplam	104	89.7

R: Rezeksiyon

Tüm hastalar aldıkları onkolojik medikal tedaviye göre değerlendirildi. Hastaların 54'ü (%46,5) tedavi aldı, 62 (%53,4) hasta ise almadı. İlk cerrahi tedavi sonrası 30 (%25,8) hasta adjuvan imatinib tedavisi aldı. Hastalık nüksü nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan ve adjuvan imatinib tedavisi alan hasta sayısı 12 (%11,2) idi.

Tedavilerinin herhangi bir döneminde 54 (%46,5) hasta imatinib, 18 (%15,5) hasta sunitinib, 8 (%6,9) hasta regorafenib, 6 (%5,1) hasta pazopanib, 3 (%2,5) hasta nilotinib ve 6 (%5,1) hasta sorafenib tedavilerini aldı (Tablo 15).

Tablo 15 Hastaların Onkolojik Medikal Tedavileri

	Hasta Sayısı	Yüzde %
Medikal Tedavi		
Alan	54	46,55
Almayan	62	53,45
Primer adjuvan imatinib		
Alan	30	25,86
Almayan	85	73,28
Bilinmeyen	1	0,86
İmatinib	54	46,55
Sunitinib	18	15,52
Regorafenib	8	6,90
Pazopanib	6	5,17
Nilotinib	3	2,59
Sorafenib	6	5,17

Tanı esnasında hastaların 73'ü (%62,9) lokal evrede, 5'i (%4,3) lokal ileri evrede, 36'sı (%31) metastatik evrede olup 2 hastanın evresi bilinmiyordu. Hastaların metastaz bölgeleri sırasıyla; omentum- periton (4 hasta), karaciğer (4 hasta), uterus (1 hasta), over (1 hasta), kolon (2 hasta), karın duvarı (3 hasta), dalak (1 hasta), akciğer (3 hasta), diyaframa (1 hasta), lenf nodu (1 hasta), jejunum (3 hasta), kemik (1 hasta), mezenter (1 hasta) idi.

Cerrahi tedavi sonrası 88 (%84.6) hastada remisyon mevcut iken takiplerde 23 (%26.1) hastada nüks saptandı. 56 (%63.6) hasta ise remisyon olarak takip edildi.

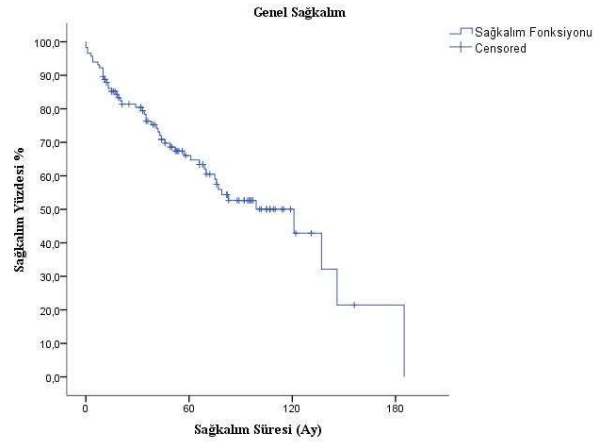
Nüks sonrası 12 (%52.1) hastaya tekrar cerrahi işlem uygulanırken 11(%47.8) hastaya ise uygulanamadı. Cerrahi işlem sonrası 12 hastanın tümüne tamamı adjuvan imatinib tedavisi verildi. Cerrahi işlem uygulanamayan hastaların 9 (%81.8)'u medikal tedavi alırken 2'si ise herhangi bir tedavi almamıştı.

4.2. Sağkalım analizleri

4.2.1. Genel Sağkalım Analizleri

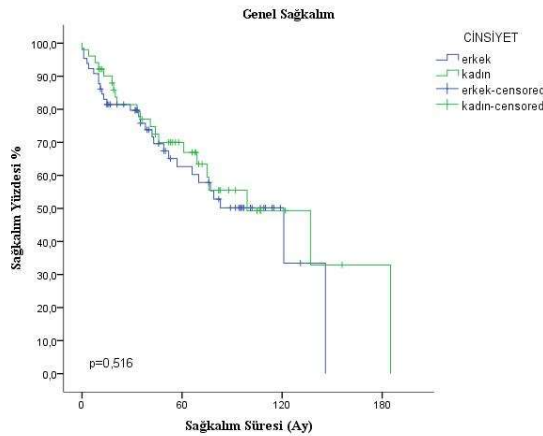
Analiz sırasında 49 hasta (%42,2) ölü iken 67 (%57,7) hasta yaşıyordu. Hastaların ortalama takip süresi 54 ay (0-185 ay) idi.

Hastaların ortalama GS süresi 121 ay (%95 GA, 66.07-175.93) idi (Şekil 1). 5 yıllık GS oranı %64.7, 10 yıllık GS oranı ise %42.9 idi.



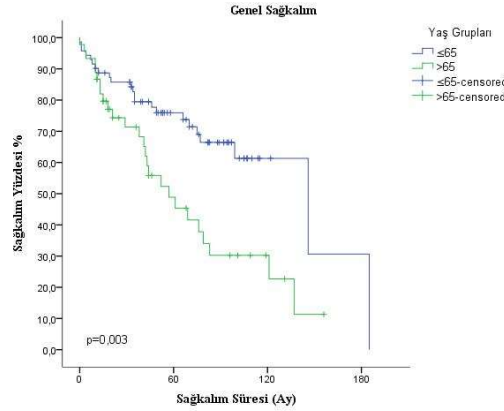
Şekil 1: Tüm Hastaların Genel Sağkalım süresi

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerin ortalama GS süresi 121 ay, kadınların ortalama GS süresi ise 99 ay. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.516$) (Şekil 2).



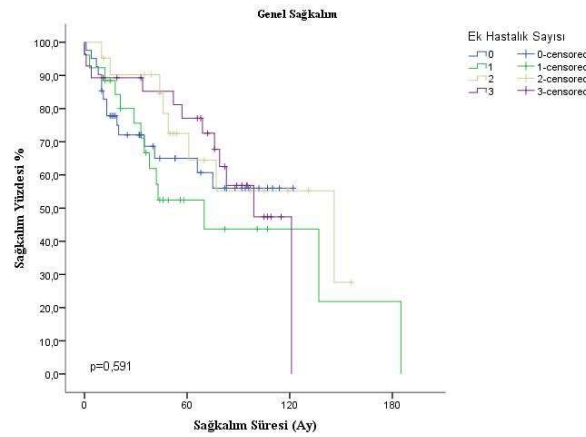
Şekil 2: Cinsiyetlere göre genel sağkalım süresi

Tanı anındaki yaşa göre sağkalım analizi yapıldı. 65 yaş ve altı olan hastaların ortalama GS süresi 146 ay iken 65 yaş üzerindeki hastaların ortalama GS süresi 57 ay idi (Şekil 3). Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.03$).



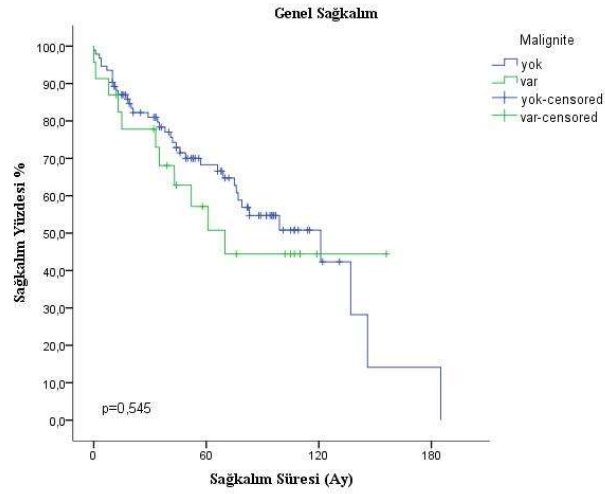
Şekil 3: Yaş gruplarına göre genel sağkalım ilişkisi

Eşlik eden hastalık sayısına göre sağkalım analizi yapıldı (Şekil 4). Ek hastalığı olmayanlarda 80 ay, bir ek hastalığı olanlarda 88 ay, iki olanlarda 104 ay, üç ve daha fazla olanlarda ise 88 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.591$). Analizlerimize dahil edilen osteoporoz, göz kuruluğu, depresif bozukluk gibi nispeten mortalitesi daha düşük hastalıkların sayıca fazla olması ve vakaların çoğunda görülmesi genel sağkalım üzerine eşlik eden hastalık sayısının etkisini azalttığı düşünülmektedir.



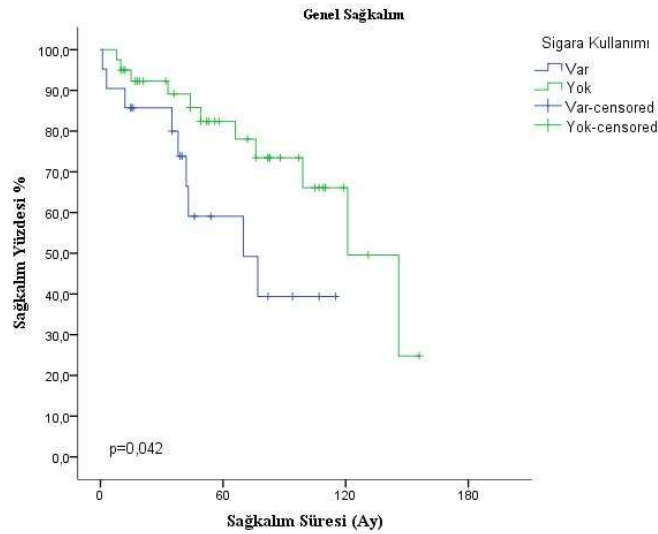
Şekil 4: Eşlik eden hastalık sayısına göre genel sağkalım süreleri

Eşlik eden ek malign hastalık durumuna göre sağkalım analizi yapıldı. Ortalama GS süresi ek malign hastalığı olanlarda 70 ay iken olmayanlarda ise 121 ay idi. Gruplar arasında rakamsal farklılık olmasına rağmen p değeri 0.545 olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 5).



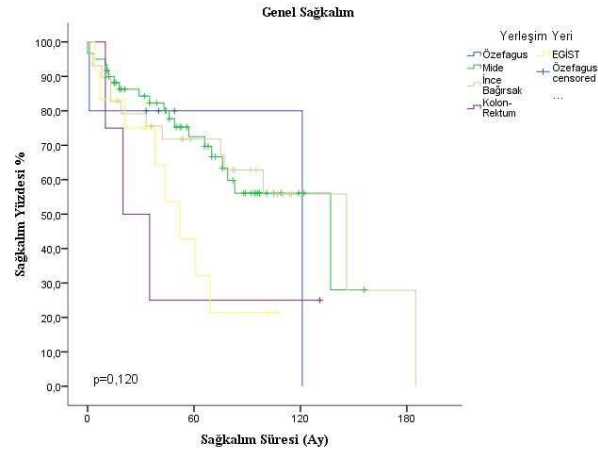
Şekil 5: Eşlik eden ek malign hastalık varlığına göre genel sağkalım ilişkisi

Sigara içenlerde ortalama GS süresi 70 ay iken içmeyenlerde 121 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.042$) (Şekil 6).



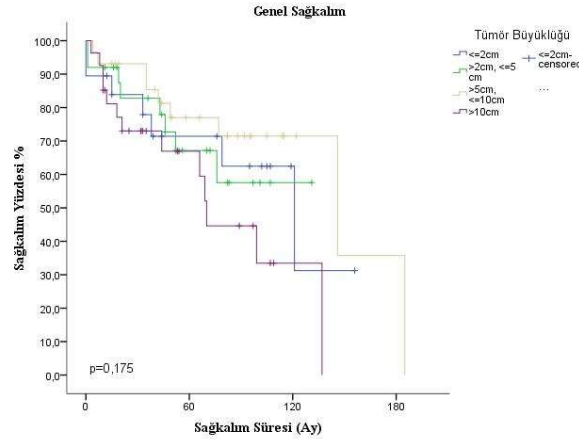
Şekil 6: Sigara kullanımına göre genel sağkalım ilişkisi

Tümör yerleşim yerine göre GS analizi yapıldı. Ortalama GS süresi özofagus yerleşimli olan tümörde 121 ay, mide yerleşimlilerde 137 ay, ince barsak yerleşimlilerde 146 ay, kolon yerleşimli olanlarda 20 ay, EGİST olanlarda 52 ay idi. Gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.120$) (Şekil 7).



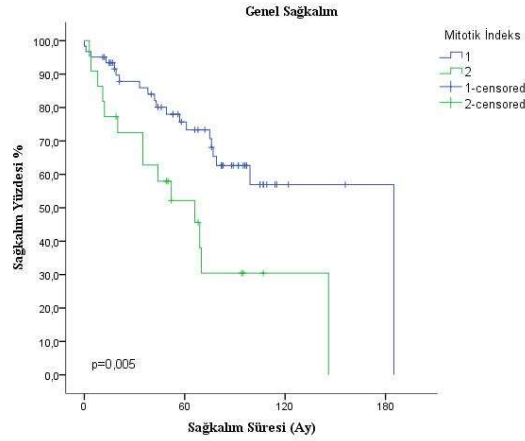
Şekil 7: Tümör Yerleşim Yerlerine Göre Hastaların Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

AFİP kriterlerine göre hastaların tümör boyutları gruplandırıldı. Ortalama GS süresi tümör boyutu ≤ 2 cm olanlarda 98 ay, 2 cm'den büyük ve ≤ 5 cm olanlarda 91 ay, 5 cm'den büyük ve ≤ 10 cm olanlarda 129 ay ve 10 cm'den büyük olanlarda 78 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.175$) (Şekil 8).



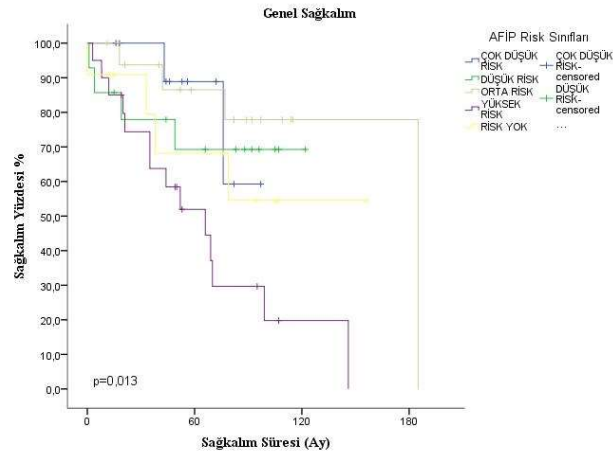
Şekil 8: Tümör boyutuna göre genel sağkalım analizi

Mitotik indeks değerleri AFİP kriterlerine göre gruplandırıldı. Ortalama GS süresi mitotik indeks değeri $\leq 5/50$ BBA olanlarda 127 ay iken $>5/50$ BBA olanlarda ise 70 ay idi. P değeri 0.005 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Şekil 9).



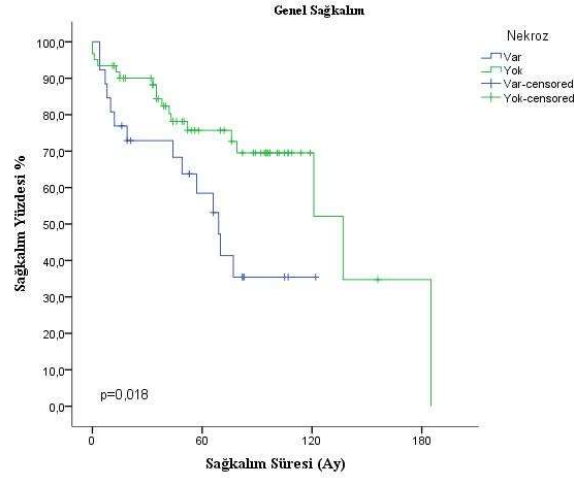
Şekil 9: Mitotik İndeks değerlerine göre genel sağkalım analizi

AFİP risk sınıflamasına göre sağkalım değerlendirildi. Ortalama GS süresi risk olmayan grupta 103 ay, çok düşük risk grubunda 84 ay, düşük risk grubunda 90 ay, orta risk grubunda 154 ay, yüksek risk grubunda 66 ay idi. P değeri 0.013 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Şekil 10).



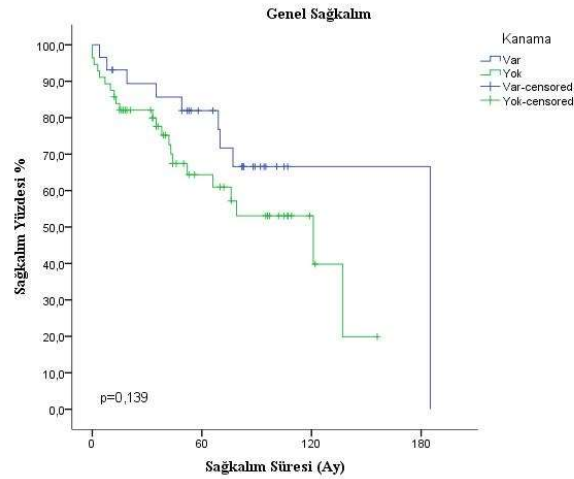
Şekil 10: AFİP Risk Sınıflamasına göre genel sağkalım analizi

Ortalama GS süresi tümörde nekroz olan hastalarda 69 ay, nekroz olmayanlar da ise 137 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.018$) (Şekil 11).



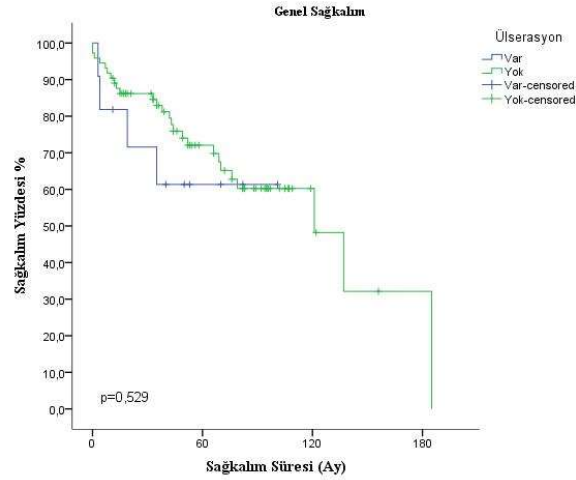
Şekil 11: Tümörde nekroz varlığı ile genel sağkalım ilişkisi

Tümörde kanama olan hastaların ortalama GS süresi 138 ay, olmayanların ise 91 ay idi. P değeri 0.139 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 12).



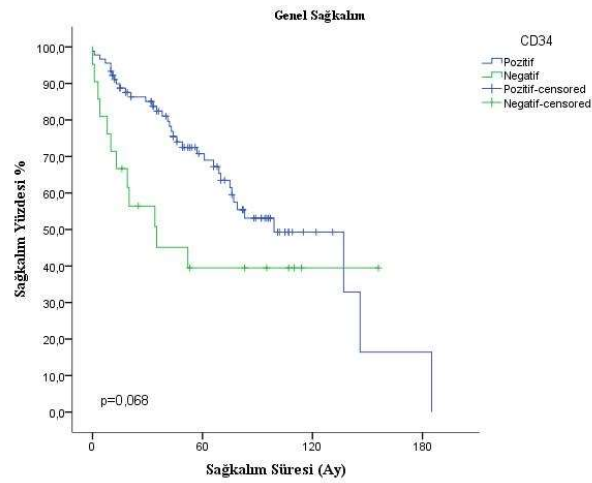
Şekil 12: Kanama varlığı ile genel sağkalım ilişkisi

Tümörde ülserasyon durumuna göre sağkalım analizi yapıldı. Ülserasyon olan hastaların ortalama GS süresi 68 ay iken olmayanlarda ise 111 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.529$) (Şekil 13).



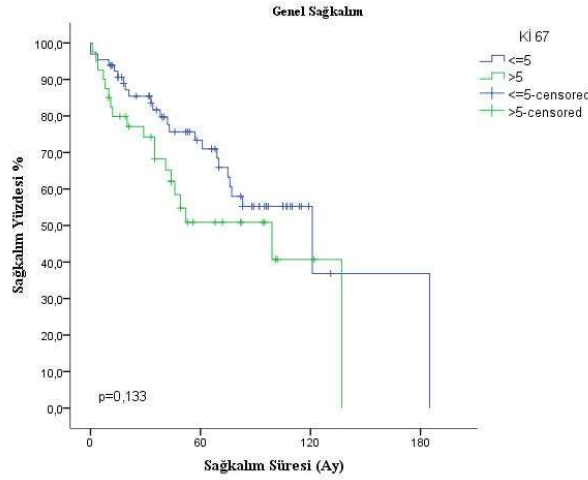
Şekil 13: Ülserasyon varlığı ile genel sağkalım ilişkisi

CD34 pozitif hastaların ortalama GS süresi 99 ay iken negatif olan hastaların ise 35 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.068$) (Şekil 14).



Şekil 14: CD 34 Pozitifliği ile Genel Sağkalım İlişkisi

Ortalama GS süresi Kİ67 değeri ≤ 5 olanlarda 121 ay, 5'ten büyük olanlar da ise 99 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.133$) (Şekil 15).



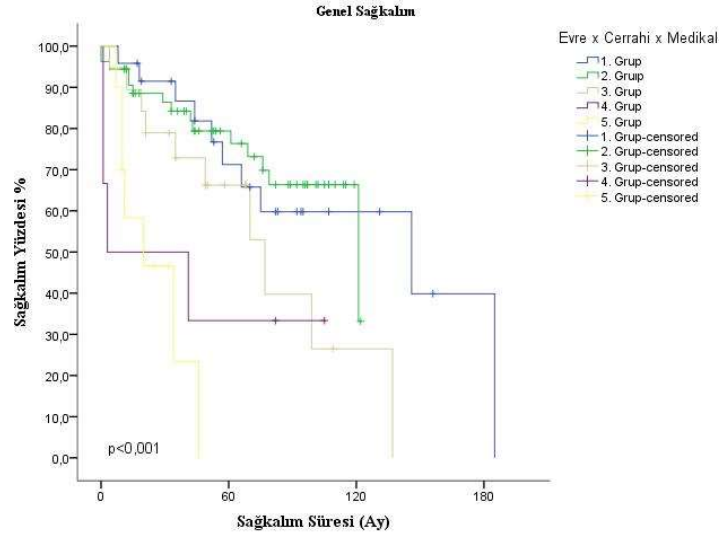
Şekil 15: Kİ 67 ≤ 5 ve >5 olan grupların sağkalım süreleri arasındaki ilişki

Uygulanan cerrahi tedaviye göre sağkalım hesaplaması yapıldı. Ortalama GS süresi cerrahi yapılanlarda 121 ay, yapılmayan hastalarda ise 20 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$).

Onkolojik medikal tedavi alan hastaların ortalama GS süresi 75 ay, almayan hastaların ise 121 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.194$).

Tanı esnasındaki hastalık evresine göre sağkalım analizi yapıldı. Ortalama GS süresi lokal ve lokal ileri evrede olanlarda 146 ay, metastatik evrede olanlarda ise 46 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$).

Hastalar tanı esnasındaki evre, cerrahi durumu ve onkolojik medikal tedavi alıp almamasına göre gruplandırılarak birbirleriyle GS süreleri karşılaştırıldı. Ortalama GS süresi lokal evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi alan 1. grup için 146 ay, lokal evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi almayan 2. grup için 121 ay, metastatik evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi alan 3. grup için 77 ay, metastatik evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi almayan 4. grup için 3 ay (%95GA, 0- 51,01), metastatik evre+ cerrahi tedavi olmayan+ medikal tedavi alan 5. grup için 20 ay idi. $P=0.001$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Şekil 16).

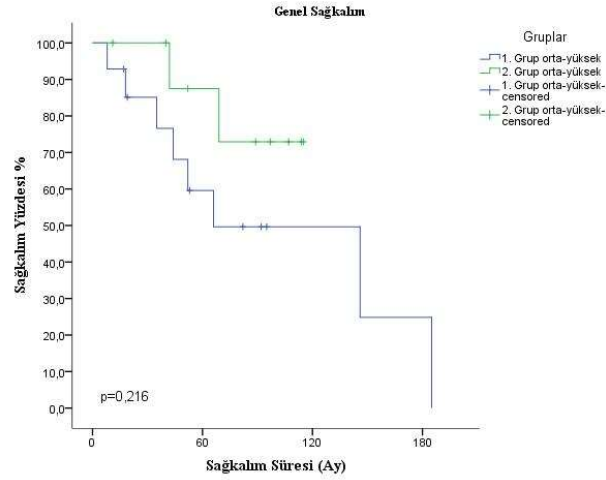


Şekil 16: Evre, Cerrahi Tedavi ve Onkolojik Medikal Tedavi Durumlarına Göre Ayrılmış Tüm Grupların Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

Birinci ve 2'nci grup karşılaştırıldığında $p=0.986$ olup ikisi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Üçüncü ve 4'üncü grup karşılaştırıldığında $p=0.352$ olup anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci ve 3'üncü grup karşılaştırıldığında $p=0.110$ olup anlamlı farklılık saptanmadı. İkinci ve 3'üncü grup karşılaştırıldığında $p=0.118$ olup anlamlı farklılık saptanmadı. İkinci ve 4'üncü grup karşılaştırıldığında $p=0.018$ olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Üçüncü ve 5'inci grup karşılaştırıldığında $p=0.003$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. İkili karşılaştırmalar sonucunda metastatik dahi olsa GİST'lerin opere edilmesinin GS süresini arttırdığı saptandı. Birinci ve 3'üncü grup arasında anlamlı farklılık olmaması cerrahi tedavi ile birlikte tirozin kinaz inhibitör tedavisinin metastatik hastalıkta dahi GS açısından lokal hastalıktaki tedavi etkinliğine ulaşılabilmesini gösterdi.

Cerrahi sonrası medikal tedavi alanların çoğunlukla orta yüksek riskli hastalar olması ve düşük riskli hastalarda cerrahi tedavi sonrası medikal tedavinin çoğunlukla verilmemesi nedeniyle medikal tedavi etkinliğini değerlendirebilmek için yalnızca orta ve yüksek riskli hastalarda 1. ve 2. grup karşılaştırıldı (Şekil 17). Ortalama GS süreleri karşılaştırıldığında $p=0.216$ olup anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalıksız sağkalım karşılaştırılmasında $p=0.01$ ve nüksüz sağkalım karşılaştırılmasında $p=0.01$ olup anlamlı

farklılık saptandı. Tirozin kinaz inhibitörlerinin genel sağkalımlar üzerine etkisi olmadığı ancak hastalıksız ve nüksüz sağkalımı uzattığı görüldü.



Şekil 17: Evre, Cerrahi Tedavi ve Onkolojik Medikal Tedavi Durumlarına Göre Ayrılmış, Orta ve Yüksek Riskli Vakaları İçeren 1. ve 2. Grubun Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

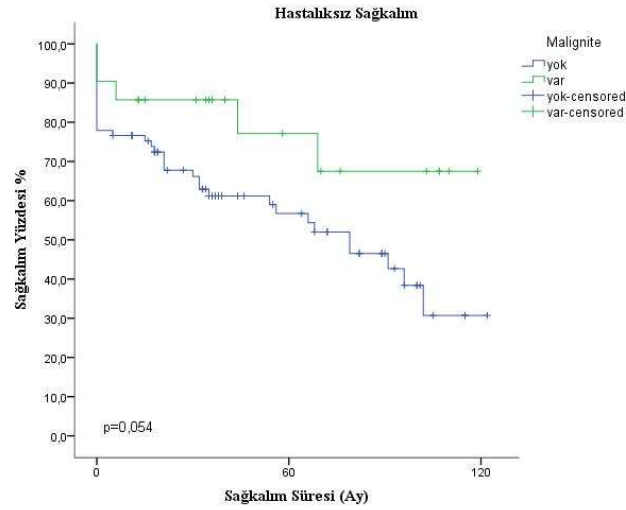
4.2.2. Hastalıksız Sağkalım Analizleri

Çalışmaya dahil edilen 116 hastanın ortalama HS süresi 91 ay idi. 5 yıllık HS oranı %61.1, 10 yıllık HS oranı %40.1 idi.

Cinsiyete göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Erkeklerde HS süresi 96 ay, kadınlar da ise 79 ay olup $p=0.536$ idi. Tanı anındaki yaşı ≤ 65 yaş olan hastaların ortalama HS süresi 74 ay, 65 yaş üzerindeki hastaların ise 66 ay idi. $P=0.685$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Eşlik eden hastalık sayısına göre ortalama HS süresi; bir ek hastalığı olanlarda 72 ay, iki ek hastalığı olanlarda 64 ay, ≥ 3 olanlarda 89 ay ve ek hastalığı olmayanlarda 56 ay idi. $P=0.063$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

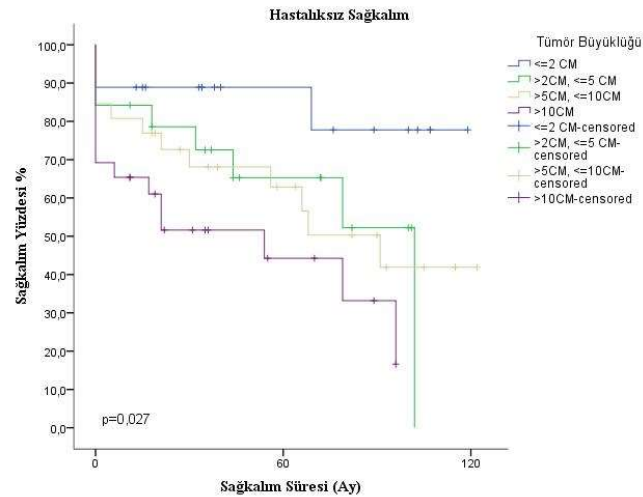
Ek malignitesi olanlarda ortalama HS süresi 91 ay, olmayanlarda ise 66 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.054$) (Şekil 18).



Şekil 18: Eşlik Eden Ek Malignite Varlığına Göre Hastalıksız Sağkalım İlişkisi

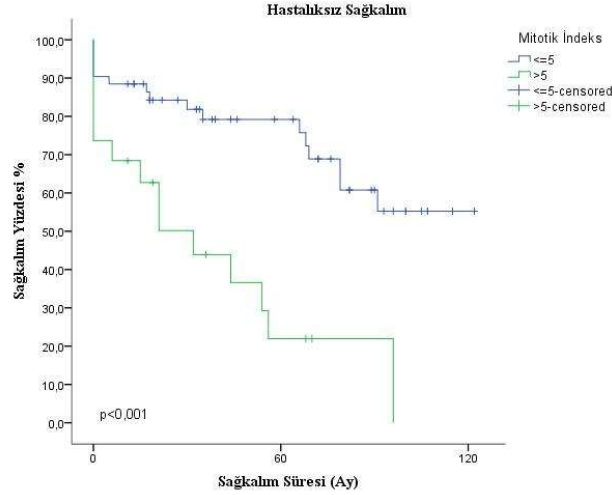
Sigara içenlerde ortalama HS süresi 96 ay, içmeyenlerde ise 102 ay idi. $P=0.785$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların tümör boyutları AFİP kriterlerine göre gruplandırıldı. Ortalama HS süresi tümör çapı ≤ 2 cm olanlarda 100 ay, >2 cm ve ≤ 5 cm olanlarda 69 ay, >5 cm ve ≤ 10 cm olanlarda 73 ay ve >10 cm olanlarda ise 47 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P=0.027$) (Şekil 19).



Şekil 19: Tümör Büyüklüklerine Göre Ayrılmış Grupların Hastalıksız Sağkalımları Arasındaki İlişki

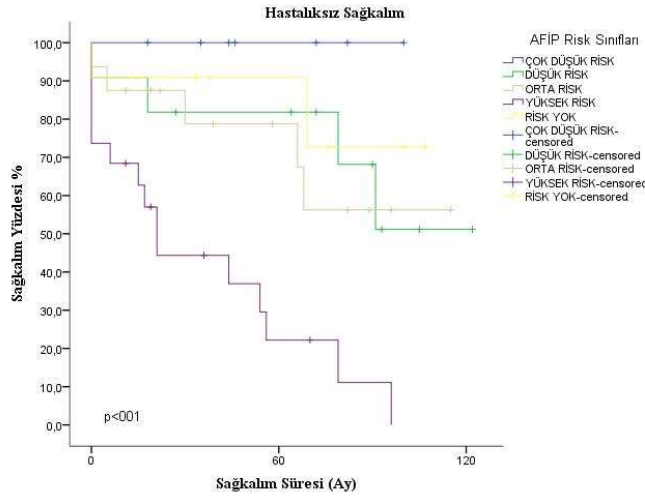
Hastaların mitotik indeks değerleri AFİP kriterlerine göre gruplandırıldı. Mitotik indeks değeri ≤ 5 olan hastaların ortalama HS süresi 88 ay, 5'ten büyük olanların ise 38 ay idi. $P < 0,001$ olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Şekil 20).



Şekil 20: Mitotik İndekslerine Göre Ayrılmış Grupların Hastalıksız Sağkalımları Arasındaki İlişki

Tümör yerleşim yerlerine göre ortalama HS süreleri sırasıyla; özofagus yerleşimli tümörlerde 66 ay, mide yerleşimli tümörlerde 80 ay, ince bağırsak yerleşimlilerde 67 ay, kolon- rektum yerleşimlilerde 68 ay, EGİST'lerde ise 56 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.771$).

Hastalar AFİP risk sınıflamasına göre gruplandırıldı (Şekil 21). Risk sınıflarının ortalama HS süreleri sırasıyla; risk olmayan sınıfta 90 ay, düşük risk sınıfında 90 ay, orta risk sınıfında 82 ay, yüksek risk sınıfında 35 ay idi. $P < 0,001$ saptanmış olup risk sınıfları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Çok düşük risk sınıfındaki hastaların remisyon sonrası hastalıklı dönemi olmaması nedeniyle HS süresi tahmini yapılamadı.

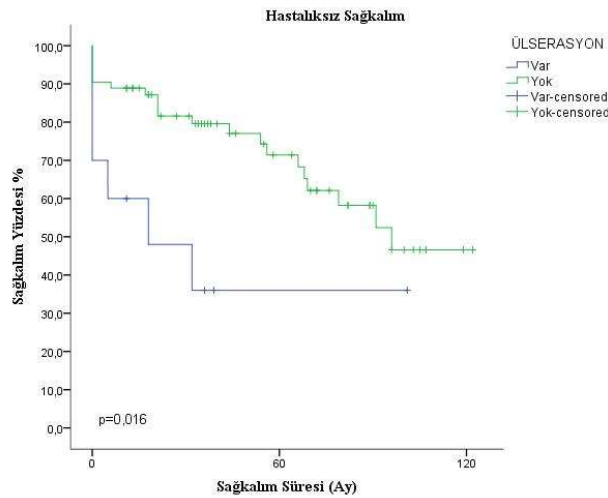


Şekil 21: AFİP Risk Sınıflarının Hastalıksız Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

Tümörde nekroz olan hastaların ortalama HS süresi 61 ay, nekroz olmayanların ise 85 ay idi. $P=0.052$ saptanmış olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tümörde kanama olan hastaların ortalama HS süresi 66 ay, olmayanların ise 80 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.497$).

Ülserasyon olan hastaların ortalama HS süresi 42 ay, olmayanların ise 83 ay olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P=0.016$) (Şekil 22).

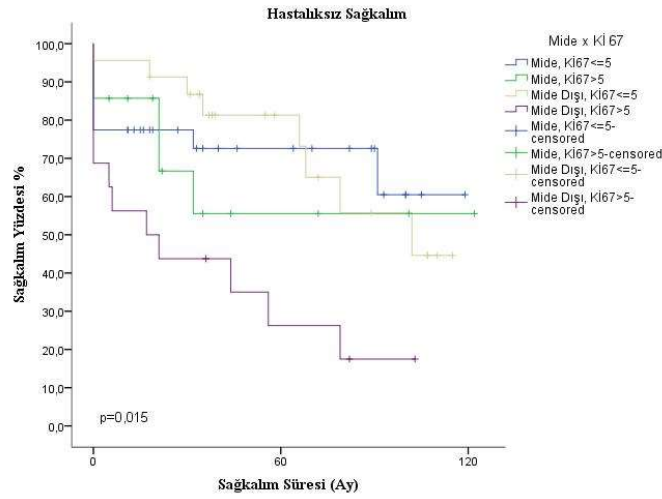


Şekil 22: Ülserasyon Varlığı ile Hastalıksız Sağkalım İlişkisi

CD34 pozitif hastalarda ortalama HS süresi 96 ay, negatif hastaların ise 18 ay idi. $P=0.033$ olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

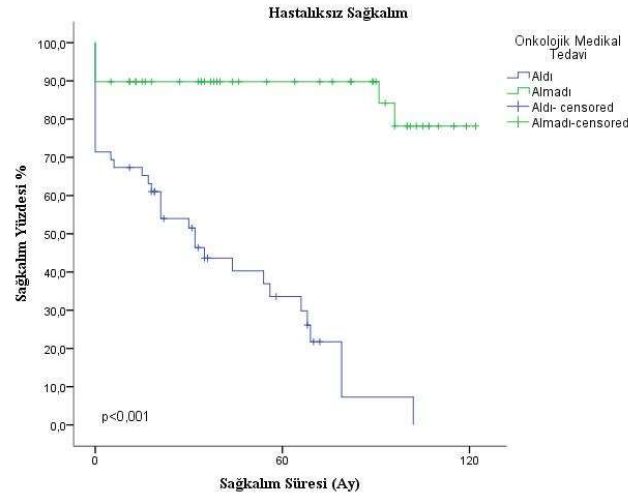
Kİ-67 değeri ≤ 5 olan hastaların ortalama HS süresi 83 ay, 5'ten büyük olanların ise 53 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P=0.009$).

Hastalar mide yerleşim yeri ve Kİ67 durumlarına göre mide yerleşimli ve Kİ67 ≤ 5 , mide yerleşimli ve Kİ67 >5 , mide dışı yerleşimli ve Kİ67 ≤ 5 , mide dışı yerleşimli ve Kİ67 >5 olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grupların ortalama HS süreleri sırasıyla; 84 ay, 75 ay, 84 ay ve 36 ay idi. $P=0.015$ olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 23).



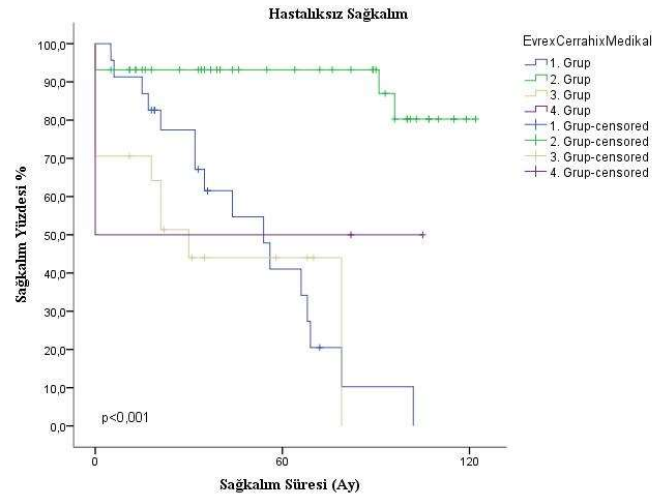
Şekil 23: Mide Yerleşimi ve Kİ 67'ye Göre Ayrılmış Grupların Genel Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

Hastalıklarının herhangi bir döneminde onkolojik medikal tedavi alan hastaların 5 yıllık sağkalımı % 33,6, hiçbir medikal tedavi almayan hastaların 5 yıllık sağkalımı % 89,8 olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Şekil 24).



Şekil 24: Onkolojik Medikal Tedavi Durumuna Göre Hastalıksız Sağkalım İlişkisi

Hastalar tanı esnasındaki evre, cerrahi durumu ve onkolojik medikal tedavi alıp almamasına göre gruplandırılarak birbirleriyle HS süreleri karşılaştırıldı. Ortalama HS süresi sırasıyla; lokal evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi alan 1. grup için 51 ay, lokal evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi almayan 2. grup için 110 ay, metastatik evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi alan 3. grup için 40 ay, metastatik evre+ cerrahi tedavi olan+ medikal tedavi almayan 4. grup için 52 ay olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P<0.001$) (Şekil 25).



Şekil 25: Evre, Cerrahi Tedavi ve Onkolojik Medikal Tedavi Durumlarına Göre Ayrılmış Tüm Grupların Hastalıksız Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

Birinci ve 2'nci grup karşılaştırıldığında $p<0.001$ olup ikisi arasındaki farklılık anlamlıdır. Üçüncü ve 4'üncü grup karşılaştırıldığında $p=0.567$ olup anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci ve 3'üncü grup karşılaştırıldığında $p=0.623$ olup anlamlı farklılık saptanmadı. İkinci ve 3'üncü grup karşılaştırıldığında $p<0.001$ olup ikisi arasındaki farklılık anlamlıdır. İkinci ve 4'üncü grup karşılaştırıldığında $p=0.035$ olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. İkili karşılaştırmalar sonucunda metastatik dahi olsa GİST'lerin opere edilmesinin HS'ı iyileştirdiği görülmektedir. Birinci ve 3'üncü grup arasında anlamlı farklılık olmaması cerrahi tedavi ile birlikte tirozin kinaz inhibitör tedavisi metastatik hastalıkta dahi HS açısından lokal hastalıktaki tedavi etkinliğine ulaşılabildiğini göstermektedir.

Birinci ve ikinci grubun karşılaştırmasından çıkan anlamlı farklılığın, yani lokal olup cerrahi yapılmış her iki gruptan medikal tedavi almayan grubun HS'lerin medikal tedavi alanlara göre daha iyi olması, medikal tedavi almayan gruptaki hastaların nispeten düşük riskli olması nedeniyle ortaya çıktığı söylenebilir. Medikal tedavi etkinliğinin daha doğru değerlendirilebilmesi için grupların aynı risk sınıfındaki hastalardan oluşturulması gerekir. Lokal evre, cerrahi yapılan ve medikal tedavi alan grupta düşük ve çok düşük riskli hasta sayısı az olacağından, gruplar orta ve yüksek riskli hastalardan oluşturularak karşılaştırma yapıldı.

Ancak gruplar aynı AFİP risk sınıfındaki (orta ve yüksek riskli) hastalardan oluşturularak karşılaştırma yapıldığında sonucun yine değişmediği ve medikal tedavi almayan grubun HS'nin belirgin bir şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

4.3. Çeşitli Hasta Gruplarının Aldıkları Adjuvan İmatinib Süreleri

Adjuvan imatinib alan hastaların sayıları ve aldıkları ortalama imatinib süreleri hastaların yaşlarına (≤ 65 yaş ve >65 yaş olacak şekilde iki grup), cinsiyetlerine, eşlik eden hastalık sayılarına, tümör yerleşim yerlerine ve AFİP risk sınıflarına göre karşılaştırıldı (Tablo 16).

Adjuvan imatinib alan 65 yaş ve altında 29 hasta olup imatinib aldığı ortalama süre 42 ay, 65 yaş üstünde 14 hasta olup imatinib aldığı ortalama süre 38 ay, $p=0,665$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Adjuvan imatinib alan 23 erkek hasta olup imatinib aldığı ortalama süre 44 ay, 20 kadın hasta olup imatinib aldığı ortalama süre 38 ay, $p=0,522$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Adjuvan imatinib alan ve ek hastalığı olmayan 16 hasta olup imatinib aldığı ortalama süre 32 ay, 1 ek hastalığı olan 10 hasta olup imatinib süresi 46 ay, 2 ek hastalığı olan 9 hasta olup imatinib süresi 45 ay, ≥ 3 ek hastalığı olan 8 hastada imatinib süresi 49 ay idi. $P=0,513$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Yerleşim yerine göre adjuvan imatinib süresi sırasıyla; özofagus (1 hasta) için 49 ay, mide (18 hasta) için 41 ay, ince bağırsak (15 hasta) için 49 ay, kolon- rektum (2 hasta) için 31 ay, EGİST (6 hasta) için 25 ay idi. P değeri 0,582 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

AFİP risk sınıflamasına göre adjuvan imatinib süresi sırasıyla; nüks riski olmayan (1 hasta) için 75 ay, düşük risk sınıfı (5 hasta) için 32 ay, orta risk sınıfı (9 hasta) için 52 ay, yüksek risk sınıfı (16 hasta) için 38 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.494$).

Tablo 16 Hastaların Aldıkları Ortalama Adjuvan İmatinib Süreleri

Parametreler	Gruplar	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	P
Yaş	≤ 65	29	42.9	30.0	0.665
	> 65	14	38.5	33.7	
Cinsiyet	Erkek	23	44.3	28.1	0.522
	Kadın	20	38.2	34.4	
Ek Hastalık Sayısı	0	16	32.2	26.6	0.513
	1	10	46.5	37.6	
	2	9	45.0	31.3	
	3	8	49.7	31.2	
Tümör Yerleşim Yeri	Özofagus	1	49.0	.	0.582
	Mide	18	41.2	30.3	
	İnce Barsak	15	49.8	37.8	
	Kolon- Rektum	2	31.5	0,707	
	EGİST	6	25.1	17.9	

AFİP Risk Sınıfları	Risk yok	1	75.0	.	0.494
	Düşük Risk	5	32.8	34.1	
	Orta Risk	9	52.4	39.7	
	Yüksek Risk	16	38.4	28.3	

4.4. Tanı Anındaki Evre Üzerine Çeşitli Parametrelerin Etkileri

Tanı anındaki evre üzerine etki eden parametreler Tablo 17’de gösterildi.

Erkeklerin 42’si lokal (%66.7) ve 21’i metastatik (%33.3) evrede; kadınların 36’sı lokal (%70.6) ve 15’i metastatik (%29.4) evrede olup cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.839$).

Tanı esnasında ≤ 65 yaş olan hastaların 46’si lokal (%64.8) ve 25’i metastatik (%35.2) evrede; >65 yaş olan hastaların 32’si lokal (%74.4) ve 11’i metastatik (%25.6) evrede olup yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.284$).

Tablo 17 Tanı Anındaki Evre Üzerine Çeşitli Parametrelerin Etkileri

Parametreler	Gruplar	Lokal Evre		Metastatik Evre		p
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Cinsiyet	Erkek	42	53.8	21	58.3	0.654
	Kadın	36	46.2	15	41.7	
Yaş	≤ 65	46	59.0	25	69.4	0.284
	>65	32	41.0	11	30.6	
Nekroz	Var	15	23.1	11	52.4	0.011
	Yok	50	76.9	10	47.6	
	Bilinmiyor	0	0	0	0	
Kanama	Var	20	31.7	9	42.9	0.354
	Yok	43	68.3	12	57.1	
	Bilinmiyor	0	0	0	0	
Ülserasyon	Var	8	12.7	3	15.0	0.791
	Yok	55	87.3	17	85.0	
	Bilinmiyor	0	0	0	0	
CD 34	Pozitif	62	83.8	26	74.3	0.240
	Negatif	12	16.2	9	25.7	
	Bilinmiyor	0	0	0	0	
S100	Pozitif	9	14.5	10	30.3	0.067

	Negatif	53	85.5	23	69.7	
	Bilinmiyor	0	0	0	0	
Kİ 67	≤5	50	71.4	13	39.4	0.002
	>5	20	28.6	20	60.6	

Tümöründe nekroz olan hastaların 15'i lokal (%57.7) ve 11'i metastatik (%42.3), nekroz olmayan hastaların 50'si lokal (%83.3), 10'i metastatik (%16.7) evrede olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.011).

Tümöründe kanama olan hastaların 20'si lokal (%69) ve 9'u metastatik (%31), kanama olmayan hastaların 43'si lokal (%78.2) ve 12'i metastatik (%21.8) evrede olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.354).

Tümöründe ülserasyon olan hastaların 8'si lokal (%72.7) ve 3'ü metastatik (%27.3) evrede; ülserasyon olmayan hastaların 55'i lokal (%76.4) ve 16'sı metastatik (%23.6) evrede olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.791).

CD34 pozitif hastaların 62'si lokal (%70.5) ve 26'sı metastatik (%29.5); CD34 negatif hastaların 12'si lokal (%57.1) ve 9'u metastatik (%42.9) evrede olup CD34 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı (p=0.240).

S100 pozitif hastaların 9'u lokal (%66.7) ve 10'u metastatik (%33.3) evrede; S100 negatif hastaların 53'ü lokal (%70.6) ve 23'ü metastatik (%29.4) evrede olup S100 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı (p=0.067).

Tanı esnasında ki-67 değeri ≤5 olan hastaların 50'si lokal (%79.4) ve 13'ü metastatik (%20.6) evrede; ki-67 değeri 5'ten büyük olan hastaların 20'si lokal (%50) ve 20'si metastatik (%50) evrede idi. Kİ-67 değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002).

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan nüfusa dayalı insidans ve epidemiyoloji çalışmalarında GİST insidansı milyonda 7 ila 15 arasında değişmektedir (1,2). Erkek kadın oranı 0.8 ila 1.2, medyan yaşı 59 ila 69 yaş olan çalışmalar mevcuttur (72,73,74,75). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak medyan yaş 62, erkek: kadın oranı 1.3 bulundu.

Kjetil Soreide ve ark. tarafından yapılan 19 ülkeden toplamda 13.550'den fazla hasta içeren 29 araştırmanın incelenmesiyle ortaya konulan nüfusa dayalı insidans ve epidemiyoloji çalışması 2016 yılında yayınlandı. Bu çalışmaya göre yerleşim yerleri en sık mide (%55.6), ardından ince bağırsak (%31.8), kolon ve rektum (%6), diğer yerler %5.5 ve özofagus %0.7 saptanmıştı. Bizim çalışmamızda mide (%51.7) ve ince bağırsak (%25,0) yerleşim oranları literatürle paralellik gösterirken diğer yerleşim yerlerinde oranlar EGİST %10,3, özofagus %4,3, kolon ve rektum %3,4 saptandı.

GİST'ler için patognomonik bir semptom yoktur. Semptomlar tümör boyutu ve yerleşim yerlerine göre değişkenlik gösterir. Özellikle küçük tümörler asemptomatik olup çoğunlukla başka bir sebeple yapılan endoskopi, cerrahi veya görüntülemelerde tesadüfen saptanır. Nonspesifik bulantı, kusma, şişkinlik gibi semptomlar, karında ele gelen kitle, karın ağrısı, perfore olduğunda akut batın tablosu, kanama olduğunda intraperitoneal veya GİS kanama şeklinde prezente olabilir. Bizim çalışmamızda karın ağrısı %58 ile en sık semptom olarak görüldü. GİS kanamalar en sık mide kökenli tümörlerde görülürken perforasyon veya ileus olarak akut batın tablosuyla gelen 4 hastada da ince bağırsak tutulumu vardı. (76,77)

Tümör büyüklükleri milimetrik boyutlardan 40 cm'ye kadar olabilirken medyan tümör boyutları 6-7 cm'dir. Mitotik indeks medyan değeri 2/50BBA olup 0'dan >100/50BBA'ya kadar olabilmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak

medyan tümör çapı 6 cm, en küçük 3 mm, en büyük 32 cm idi. Medyan mitotik indeks 2/50 BBA olup en küçük 0, en büyük 50/50 BBA idi. (10,11)

Tümöründe koagülatif nekroz olan hastalarda progresif hastalık riski belirgin olarak daha fazlayken likefaksiyon nekroz varlığı prognostik bir farklılık oluşturmamaktadır. Ülserasyon varlığı da kötü prognoz faktörüdür ki tümör çoğunlukla ülsera yüzeyden büyüme eğilimindedir. Bizim hastalarımızda nekroz tipleri ayrıca tanımlanmamıştı ve bir kısım hastada yalnızca nekroz varlığına değinilmişti. Nekroz varlığının bizim çalışmamızda GS üzerine olan olumsuz etkisi barizken ($p=0.018$) HS üzerine anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($p=0.052$). Ülserasyon varlığının ise hem GS hem de HS üzerine anlamlı bir etkisi olmadı. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda makroskopik patolojik özelliklerin yeterince tanımlanmamış olmasının ve veri yetersizliğinin literatürle farklılık oluşmasının nedeni olduğu düşünülmektedir.

KİT pozitifliği mide GİST'lerinde %91, ince ağrsak GİST'lerinde %98 oranında görülmektedir. Bizim çalışmamızda da %94 oranında KİT pozitif saptandı. Birçok PDGFRA antikoru parafin blok üzerinde güvenilir şekilde saptanamadığından immünohistokimyasal marker olarak kullanılması kimi çalışmalarda önerilse de zordur. Bizim çalışmamızda da yalnızca 4 hastada PDGFRA bakılabilmiş, 1'i pozitif 3'ü negatif saptanmıştı. CD34 pozitifliği mide GİST'lerinde %82, ince bağırsak GİST'lerinde %40 oranında olup her iki yerleşim yeri için de prognostik önemi yoktur (8,10,11,78,79). Bizim çalışmamızda yerleşim yeri ayrımı yapmaksızın CD34 pozitifliği %77.6 oranında olup GS üzerine etkisi yokken ($p=0.068$) HS üzerine istatistiksel olarak CD34 pozitifliği lehine sınırda anlamlılık görüldü ($p=0.033$). Yapılan birçok çalışma CD34 pozitifliğinin prognoz üzerine etkisi olmadığını iddia ederken (10,80,81,82) bizim çalışmamızla birlikte bir başka çalışmada da CD34 pozitif hastaların HS'ın daha iyi oluşu görülmektedir (83). Bu nedenle CD34 pozitifliğinin prognoz üzerine etkisi kesin değildir. S100 pozitifliği mide tümörlerinde %1'in altında görülürken ince bağırsak tümörlerinde %14 ve %50 pozitiflik olan çalışmalar mevcuttur. S100 pozitifliğinin prognoz üzerine etkisi yoktur. Bizim çalışmamızda da S100 pozitifliği %16.4 olup hem GS hem de HS üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

G0 fazındakiler hariç diğer tüm hücrelerin nükleuslarında eksprese edilen ki-67 proteini hücre siklusuna giren hücreler için bir marker olup potansiyel olarak mitotik

aktiviteyi göstermektedir. Bu amaçla ki-67 pozitif nükleus yüzdesi ki-67 indeksi veya proliferasyon indeksi olarak adlandırılıp kullanılmaktadır. Yapılan tüm çalışmalarda ki-67 indeksinin prognozu etkilediği ve düşük KI67 değerlerinde sağkalımların daha iyi olduğu görüldü. Ancak her bir çalışmada %5 ila %22 arasında farklı “cut off” değerlerinin ortaya çıkması ki-67 indeksinin tekrar kullanılabilirliğini zorlaştırmaktadır (84,85,86). Ayrıca farklı iki çalışmada ki-67 indeksinin prognoz açısından mitotik indekse üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Bizim çalışmamızda ki-67 indeksinin GS’ı etkilemediği görülürken HS’in düşük ki-67 değerlerinde daha iyi olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda HS için hesapladığımız “cut off” değeri 5,5 idi.

Metastaz yerleri yapılan çalışmalarda en sık karın içi ve karaciğer olurken daha nadir olarak akciğer, kemik, lenf nodu ve pankreas (8,10). Bizim çalışmamızda karaciğer ve omentum-periton 4’er vaka ile en sık metastaz yerleri olup ardından 3 vakada akciğer, karın duvarı ve jejunum metastazı ve daha az sıklıkta kolon, mezenter, dalak, uterus, over, diyafram, lenf nodu ve kemik metastazları mevcuttu.

Demografik, patolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin, bağımsız prognostik faktörler olan tümör çapı, mitotik indeks ve mitotik aktivitenin diğer bir göstergesi olan ki-67 üzerine etkisini araştırdık. Yaş, cinsiyetin, kanama, ülserasyonun, CD34 ve S100 pozitifliğinin tümör çapı, mitotik indeks ve KI67 üzerine istatistiksel anlamlı farklılık oluşturacak bir etkisi saptanmadı. Yalnızca nekroz olan tümörlerin ortalama tümör çapı nekroz olmayanlara göre anlamlı derecede daha büyüktü ($p=0.002$).

Demografik, patolojik ve immünohistokimyasal parametreler arasındaki farklılıkların hastaların tanı anındaki evreleri üzerine etkisi araştırıldı. Farklı cinsiyetlerin hastaların tanı anındaki evreleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p=0.654$). Aynı şekilde farklı yaş gruplarının ($p=0.284$), kanama ($p=0.354$) ve ülserasyon ($p=0.791$) varlığının, CD34 ($p=0.240$) ve S100 ($p=0.067$) pozitifliğinin tanı anındaki evre üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Yalnızca tümöründe nekroz olan hastaların tanı anında metastatik olma olasılığı (%42.3) nekroz olmayan (%16.7) hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti.

Çalışmamıza dahil olan toplam 116 vakanın ortalama GS süresi 121 ay, 5 yıllık GS oranı %64.7; ortalama HS süresi 91 ay, 5 yıllık HS oranı %61.1 idi. Cinsiyetler

arasında hem GS hem de HS açısından farklılık yoktu. Yaş grupları arasında 65 yaş üstü hastaların genel GS'si 65 yaş altı hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ancak HS süresinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu nedenle GS'daki azalmanın, yaşı GİST prognozu üzerine olan etkisinden daha çok yaş faktörünün hastalıktan bağımsız etkisi olduğu düşünülmektedir.

Yıllar içerisinde geliştirilen risk sınıflama sistemlerinden ilki 2002 yılında Fletcher ve ark. yaptığı çalışmayla ortaya çıkan NİH (National Institute of Health) sınıflamasıdır. Bu sınıflama, en iyi kullanılabilir risk faktörleri olan tümör büyüklüğü ve mitotik indeksi esas alıyordu. Hastalar tümör boyutu ve mitotik indeks arttıkça nüks riskinin arttığı 4 risk sınıfına ayrılmıştı. (46) Bizim çalışmamızda tümör büyüklüğü GS açısından anlamlı farklılık oluşturmadı ancak HS'nin tümör boyutu küçüldükçe iyileştiği görüldü ($p=0.027$). Risk sınıflamalarında nüks riski ölçüldüğü için bulgumuz literatürle uyumludur. Yine mitotik indekse göre hastalar gruplandırıldığında mitotik indeksi 5 ve 5'in altında olan grubun hem GS süresi hem de HS süresi mitotik indeksi 5'in üzerinde olan gruba göre belirgin şekilde daha iyiydi ($p=0.005$).

Ardından Miettinen ve ark. 2005 yılında mide ve 2006 yılında ince bağırsak yerleşimli GİST'ler ile lokalizasyon spesifik yaptığı çalışmalarla ortaya konulan AFİP (Armed Forces Institute of Pathology) risk sınıflaması tümör boyutu ve mitotik indekse ek olarak tümörün yerleşim yerinin de bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişti. Buna göre benzer boyut ve mitotik indekse sahip tümörlerden mide yerleşimli olanların nüks riski mide dışı yerleşimli olanlara göre daha düşüktü (8,87). Bizim çalışmamızda, yerleşim yerlerini kategorize etmeden kıyasladığımızda, yerleşim yerleri arasında GS açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yine nüksüz 5 yıllık sağkalm oranları mide yerleşimli tümörlerde %81.8, mide dışı yerleşimli tümörlerde %68.9 olup bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.059$). Tümör yerleşim yerinin prognoza etkisini mitotik aktiviteden bağımsız olarak değerlendirmek için benzer mitotik aktiviteli tümörler arasında yerleşim yerleri tekrar karşılaştırıldı ve düşük mitotik indeksli (≤ 5) tümörlerde mide ve diğer yerleşim yerleri arasında mide lehine anlamlı prognostik farklılık saptanırken ($p=0.013$), yüksek mitotik indeksli (>5) tümörlerde yerleşim yerinin prognozu etkilemediği görüldü ($p=0.707$).

Daha sonra Joensuu ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışmayla modifiye NİH sınıflaması oluşturuldu. Buna göre cerrahi esnasında tümör rüptürü olması belirgin kötü prognoz faktörüydü ve tümör rüptürü olan vakalara adjuvan tedavi öneriliyordu (88). Biz çalışmamızda tümör rüptürüyle ilgili kayıtların yetersiz olması nedeniyle bu faktörü test edemedik ve risk sınıflaması için AFİP kriterlerini kullandık. Bununla birlikte Joensuu ve ark. 2012 yılında yayınladığı ve risk sınıflamalarını karşılaştırdığı kohort çalışmasında, modifiye NİH sınıflamasının AFİP sınıflamasından üstün olmadığı görülmüştür. (87)

AFİP risk sınıflaması yukarıda bahsedilen kriterlere göre hastaları, risk olmayan, çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk sınıfları olmak üzere 5 risk sınıfına ayırmıştır. Yüksek risk sınıfına gidildikçe tümörün nüks riski artmaktadır. Hastalarımızı AFİP risk sınıflamasına göre gruplandırıp GS sürelerine baktığımızda orta risk sınıfında olanların GS ortalamalarının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.013$). Düşük riskli ve risk olmayan gruptaki hastaların çoğunlukla tesadüfi saptanması ve cerrahi gerektiren ek hastalıklarının olması GS ortalamalarının bu gruplarda azalmasına neden olmakta ve orta risk grubunda göreceli bir artışla sonuçlanmaktadır. Diğer taraftan grupların HS sürelerine baktığımızda -ki risk sınıfları nüks riskini gösterir- çok düşük risk sınıfından yüksek risk sınıfına gidildikçe HS süreleri literatürle uyumlu olarak kısaldı ($p<0.001$).

Tirozin kinaz inhibitör tedavilerinin gerek metastatik hastalıkta gerekse adjuvan veya neoadjuvan olarak GİST'lerde başarıyla kullanıldığı ve prognoza olan olumlu etkileri yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar hiç kategorize edilmeden medikal tedavi alıp almadıklarına göre sağkalımları karşılaştırıldığında literatürün aksine medikal tedavi almayanların hem GS hem de HS süreleri belirgin olarak daha iyiydi ($p<0.001$). Bu farklılığın oluşmasında tirozin kinaz inhibitör tedavisi alan hastaların çoğunlukla metastatik, almayanların ise lokal evre hastalar olması ve HS süresinin bu çalışmada da gösterildiği üzere lokal evre hastalar lehine olmasının ($p<0.001$) rolü olduğu düşünüldü. Bu nedenle aynı evredeki hastalar üzerinde medikal tedavi etkinliğine bakıldı. Metastatik olup medikal tedavi almayan hasta sayısı yetersiz olduğundan lokal evredeki hastalarda karşılaştırma yapıldı. Lokal evrede cerrahi yapıp adjuvan almayan grubun hastalıksız sağkalımı adjuvan alan gruba göre yine belirgin olarak daha iyiydi ($p<0.001$). İlk defa Joensuu ve ark. tarafından 2001 yılında STI571 adlı tirozin kinazın GİST'ler üzerindeki etkisi tanımlandı. (89) STI571,

aynı zamanda 2002 yılında FDA tarafından rezeke edilmemiş veya metastatik hastalar için ve 2008 yılında da rekürrensi önlemek için rezeke edilen yüksek riskli hastalarda kullanımı onaylanan imatinib olarak da adlandırılan ilk tirozin kinaz inhibitörüydü (90,91). Ayrıca neoadjuvan kullanımda da faydasını gösteren çalışmalar da mevcuttu (14). Çalışmamızın kapsadığı Ocak 2010 tarihinden sonraki dönemde hem metastatik evredeki hastalarımız hem de cerrahi yapılan yüksek riskli hastalarımız tirozin kinaz inhibitörleri ile yukarıda bahsedilen kullanım ilkelerine göre etkin bir şekilde tedavi edilmekteydi. Bu nedenle tirozin kinaz inhibitör tedavisi alan hastalarımız orta ve yüksek riskli hastalardı ve prognozları tirozin kinaz inhibitörü almayan düşük ve çok düşük riskli hasta grubundan daha kötüydü. Bu nedenle aynı zamanda aynı risk grubundaki hastalar çoğunlukla aynı tedaviyi almaktaydı ve etkin bir karşılaştırma yapılamadı. Tirozin kinaz alan ve almayan aynı risk grubundaki hastaların prognozlarının karşılaştırılabilmesi için hasta popülasyonunun henüz tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmadığı dönemleri kapsayacak şekilde genişletilmesi gerekmektedir.

GİST'lerin tedavisinde imatinib dışında kullanılmaya başlanmış olan ve halen çalışmaları devam eden tirozin kinaz inhibitörleri de mevcuttur. Sunitinib 2006 yılında imatinibe dirençli GİST'lerin ikinci basamak tedavisi için FDA tarafından onaylandı. Üçüncü basamak tedavi içinse 2013 yılında regorafenib onaylandı. Regorafenibin GİST'lerde kullanımının araştırıldığı imatinib ve sunitinibe dirençli hastalarda yapılan faz-3 çalışmalarında regorafenibin GS süresi üzerine etkisinin olmadığı ancak HS süresine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (92,93,94). Diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı halen tartışmalıdır. Kore'de 2012 yılında yapılan bir çalışmada tedavisi iki veya daha fazla TKİ ile başarısız olan metastatik hastaların üçte birinde sorafenib ile hastalık kontrolünün sağlandığı gösterildi. Nilotinib ile yapılan bir faz-1 çalışmasında imatinibe dirençli GİST'lerde tek başına veya imatinib ile kombinasyonu ile kısmi klinik yanıt gösterildi (95). Dasatinib'in birinci basamakta kullanımı ile ilgili yapılan bir faz-2 çalışması katılımcı alımını durdurmuştu ve halen sonuçları yayınlanmadı (96). İmatinib ve sunitinibe dirençli ileri evre hastalarda pazopanib ve destek tedavisinin yalnızca destek tedavisine kıyasla progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiğini gösteren bir faz-2 çalışması 2016 yılında yayınlandı (97). Klinik çalışmalarda tanımlanan diğer TKI'leri arasında masitinib (AB1010), crenolanib

(CP-868,596), AZD2171, vatalanib (PTK787), OSI-930, TKI258 ve DCC-2618 bulunur.

Bizim merkezimizde 2010 yılından itibaren taradığımız hastalarda imatinib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, nilotinib ve sorafenib basamak tedavisi şeklinde kullanılmıştı. Çalışmamızda metastatik evre hastaların imatinib, sunitinib, sorafenib, regorafenib ve pazopanib ile progresyonsuz sağkalımlarını karşılaştırdık. Ortalama progresyonsuz sağkalım sürelerinin sırasıyla 42,5 ay, 14,7 ay, 8,5 ay, 7,2 ay, 2,5 ay olduğu görüldü ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Özetle prognoza etkili majör faktörler tümörün mitotik indeksi, büyüklüğü ve yerleşim yeridir. Cerrahi, yapılabilen hastalarda, tedavi için en iyi seçenektir. Metastatik hastalıkta dahi prognozu belirgin olarak iyileştirmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri de sağkalımı olumlu etkilemektedir. Orta yüksek riskli hastalıkta ve metastatik hastalıkta kullanılmaktadır. Bunlar arasında halen en iyi seçenek ilk keşfedilen imatinibtir.

6. SONUÇLAR

1. Merkezimizde 2010- 2019 yılları arasında kesin patolojik tanısı konulan, tedavi ve takip bilgilerine ulaşabildiğimiz toplam 116 GİST hastasının ortalama takip süresi 54 aydı. Erkek: kadın oranı 1.3, medyan yaş 62 saptandı.
2. Hastaların 75'inde (% 64.7) eşlik eden hastalık mevcuttu. Sıklık sırasına göre; hipertansiyon (%39.6), koroner arter hastalığı (%22.4) ve diabetes mellitus (%21.5) saptandı. Hastaların 23'ünde (%19.8) ek malignite saptandı.
3. Tümör hastaların çoğunluğunda mide (60 hasta, %51.7) ve ince barsak (29 hasta, %25) yerleşimli idi. Omentum- periton (%1.7), mezenter (%4.3), retroperiton (%1.7), böbrek (1 hasta, %0.8), safra kesesi (1 hasta, %0.8) ve sürrenal (1 hasta, %0.8) yerleşimlerin tamamı EGİST olarak sınıflandırıldı. EGİST hasta sayısı 12 (%10.3) idi.
4. Semptomlar yerleşim yerlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte tanı anında en sık semptom karın ağrısıydı.
5. Tümör büyüklüğü 3mm ila 32cm arasında değişkenlik göstermişti ve medyan tümör boyutu 6cm idi.
6. Medyan mitotik indeks 2/50 BBA idi.
7. AFİP risk sınıflamasına göre hasta dağılımı risk yok 11 (%9.5) hasta, çok düşük riskli 10 (%8.6) hasta, düşük riskli 12 (%10.3) hasta, orta riskli 18 (%15.5) hasta, yüksek riskli 23 (19.8) hasta şeklindeydi.
8. Makroskopik patolojik özelliklerden yalnızca nekroz varlığının prognoz üzerine olumsuz etkisi varken kanama ve ülserasyonun prognoz üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı.
9. Tanı esnasında vakaların 73'ü lokal (%62,9), 5'i lokal ileri (%4,3), 36'sı metastatik (%31) olup en sık metastaz yerleri karaciğer ve peritondur.
10. İmmünohistokimyasal bulgulardan GİST ile bütünleşmiş olan KİT pozitifliği %94 oranında saptandı.
11. KİT negatif veya bazen pozitif tümörlerde de alternatif tanı koydurucu immünohistokimyasal bulgulardan DOG-1 bakılan 47 hastanın 43'ünde pozitif saptandı.
12. PDGFRA bakılan 4 hastanın 1'inde pozitif saptandı.

13. Prognoz üzerine etkileri test edilen S100 pozitifliğinin herhangi bir etkisi yokken, CD 34 pozitifliğinin daha önceki kimi çalışmaların aksine prognozu olumlu etkilediği görülmüştür.
14. Daha önceki çalışmaların her birinde farklı “cut off” değerleri olması nedeniyle standardize edilemeyen ve tekrar kullanımı zor olan Kİ67 indeksinin bizim çalışmamızda “cut off” değeri 5,5 bulundu. Küçük Kİ67 indeksli tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu ancak prognostik değer açısından mitotik indekse bir üstünlüğünün olmadığı bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.
15. Çalışmamıza dahil toplam 116 vakanın 5 yıllık genel sağkalım oranı %64,7, 5 yıllık medyan hastalıksız sağkalım oranı %61,1 olup cinsiyet ve yaş gruplarının prognoz üzerine etkisi yoktu.
16. Daha önceden bilinen bağımsız risk faktörleri olan tümör çapı ve mitotik indeks artışının prognozu olumsuz etkilediği bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Bir diğer bağımsız risk faktörü kabul edilen yerleşim yeri ise düşük mitotik indeks değerlerinde mide yerleşimi lehine anlamlı farklılık oluştururken yüksek mitotik indeks değerlerinde herhangi bir farklılık oluşturmamıştır. Bu faktörleri kriter alan AFİP risk sınıflaması bizim çalışmamızda da test edilmiş, bizim vakalarımızla da risk sınıfları arasında anlamlı prognostik farklılık olduğu gösterilmiştir.
17. Tedavide opere edilebilir tümörlerin mutlaka opere edilmesi gerektiği, düşük ve çok düşük riskli tümörlerde ek medikal tedavi almayan hastaların bile anlamlı derecede iyi prognoza sahip olmasıyla anlaşılmaktadır.
18. Orta ve yüksek riskli tümörlerde ve opere edilmeyen metastatik tümörlerde ilk basamakta imatinib olmak üzere tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımıyla prognozun iyileştiği daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştı ve bizim hastalarımızda da kullanılmıştı.
19. Metastatik evrede imatinib alan hastaların progresyonsuz sağkalımları diğer tirozin kinaz inhibitörü alan hastalara kıyasla belirgin olarak daha iyiydi ($p<0.001$).

7. ÖNERİLER

Gastrointestinal pacemaker hücreler olan interstisyel Cajal hücrelerinden köken aldığı varsayılan GİST'lerin, Cajal hücresi bulundurmeyen böbrek üstü bezi, böbrek ve safra kesesi gibi atipik lokalizasyonlardan köken almasını açıklayan tezlerden biri embriyonik dönemde buralara göç etmiş Cajal hücreleri olabileceğidir. Henüz netlik kazanmayan bu durumun açıklanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prognoz üzerine etkisi test edilen CD 34 pozitifliğinin daha önceki kimi çalışmaların aksine prognozu olumlu etkilediği görülmüştür. Prognoz üzerine etkileri çelişkili olan CD34 pozitifliğinin prognostik öneminin netleşmesi için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tirozin kinaz alan ve almayan aynı risk grubundaki hastaların prognozlarının karşılaştırılabilmesi için hasta popülasyonunun henüz tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmadığı dönemleri kapsayacak şekilde geniş tutulması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. 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; 100:162-8.
2. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, 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; 103:821-9.
3. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:298-302.
4. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:90-6.
5. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4550-5.
6. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:377-89.
7. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61:8118-21.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70-83.
9. Hølmekjær T, Bjerkehagen B, Boye K, et al. Definition and clinical significance of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumours of the small intestine. *Br J Surg* 2016; 103:684-91.

10. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:52-68.
11. Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, et al. 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; 30:477-89.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on July 16, 2020).
13. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29:iv68-78.
14. Andtbacka RHI, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:14–24.
15. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
16. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:889-94.
17. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:113-20.
18. Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010; 103(2):165-170.
19. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117: 289-93.

20. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(10):1373-81.
21. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:15-34.
22. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 314-8.
23. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, et al. 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; 16:79-88.
24. 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: 43-52.
25. Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1471-5.
26. 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; 13:1134-42.
27. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol*. 2001;54:96–102.
28. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:557–586.
29. Kang GH, Srivastava A, Kim YE, et al. DOG1 and PKC- θ are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24:866-75.

30. 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(1):107-13.
31. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-80.
32. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 2011; 11:865-78.
33. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:437-46.
34. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:5357-64.
35. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708-10.
36. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125:660-7.
37. Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, et al. "Pediatric-type" gastrointestinal stromal tumors in adults: distinctive histology predicts genotype and clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:495-504.
38. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol* 2016; 2:922-8.
39. Janku F, Wheler JJ, Naing A, et al. PIK3CA mutations in advanced cancers: characteristics and outcomes. *Oncotarget* 2012; 3:1566-75.
40. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol* 2014; 27 Suppl 1:1-16.

41. Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: a large population based analysis. *J Surg Oncol* 2015; 111:696-701.
42. Ghanem N, Althoefer C, Furtwängler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol* 2003; 13:1669-78.
43. Güller U, Tarantino I, Cerny T, et al. Population-based SEER trend analysis of overall and cancer-specific survival in 5138 patients with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer* 2015; 15:557-68.
44. Hohenberger P, Ronellenfitch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2010; 97:1854-9.
45. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:3898-905.
46. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
47. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008; 39(10):1411-9.
48. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13:577-85.
49. Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, et al. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2014; 370:1327-34.
50. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226:527-32.
51. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, et al. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2008; 98:384-92.

52. 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; 56:1757-62.
53. Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 45:17-21.
54. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the esophagus and stomach. Electronic fascicle v2.0b, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.
55. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2010; 57:259-70.
56. Lee SH, Ha HK, Byun JY, et al. Radiological features of leiomyomatous tumors of the colon and rectum. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:407-12.
57. Guo X, Jo VY, Mills AM, et al. Clinically Relevant Molecular Subtypes in Leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2015 Aug 1;21(15):3501-11.
58. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)- Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comp Cancer Net* 2007; 5 suppl 2:1-29.
59. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:1098-103.
60. Giuliano K, Nagarajan N, Canner J, et al. Gastric and small intestine gastrointestinal stromal tumors: Do outcomes differ? *J Surg Oncol* 2017; 115:351-57.
61. Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 2002; 160:1567-72.
62. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 935-46.

63. Avapritinib için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Etiketi. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212608s000lbl.pdf (Erişim tarihi 14 Ocak 2020).
64. Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher JA, et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5902-9.
65. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer* 2015; 121:1405-13.
66. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41:1751-7.
67. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302.
68. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:923-34.
69. US Food and Drug Administration Label for ripretinib. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213973s000lbl.pdf (Accessed on May 18, 2020).
70. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014; 25:236-40.
71. Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009; 45:2293-7.
72. Jureckova A, Kocakova I, Vyzula R. GIST registry. *Klinicka Onkologie* 2012; 25(2):135-138.

73. O.M. Sandvik, K. Søreide, J.T. Kvaløy, et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35:515-520.
74. Wang ZH, Liang XB, Wang Y, et al. Epidemiology survey of gastrointestinal stromal tumor in Shanxi Province in 2011. *Zhonghua yi xue za zhi* 2013; 93:2541-4.
75. C. Mucciariini, G. Rossi, F. Bertolini, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors A population-based study. *BMC Cancer* 2007; 7:230-36.
76. Scherubl H, Faiss S, Knoefel WT, et al. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:266-71.
77. Scola D, Bahoura L, Copelan A, et al. Getting the GIST: a pictorial review of the various patterns of presentation of gastrointestinal stromal tumors on imaging. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:1350-64.
78. Rossi G, Valli R, Bertolini F, et al. PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2005; 46:522-531.
79. Yi ES, Strong CR, Piao Z, et al. Epithelioid gastrointestinal stromal tumor with PDGFRA activating mutation and immunoreactivity. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13:157-61.
80. Cao H, Zhang Y, Wang M. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:131–136.
81. Song Z, Wang JL, Pan YL, et al. Survival and prognostic factors analysis in surgically resected gastrointestinal stromal tumor patients. *Hepatogastroenterology.* 2009;56:149–153.
82. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer.* 2003; 6:39-48.

83. Wang M, Xu J, Zhang Y. Gastrointestinal stromal tumor: 15-years' experience in a single center. *BMC Surg.* 2014; 14: 93-102.
84. Wong NACS, Young R, Malcomson RDG, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003; 43:118-126.
85. Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, et al. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol* 2005; 36:828-837.
86. Belev B, Brčić I, Prejac J, et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors *World J Gastroenterol.* 2013; 19(4): 523–527.
87. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13:265-74.
88. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, et al. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer* 2015;51:1611-7.
89. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001; 344 : 1052–1056.
90. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003; 21 : 4342–4349.
91. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1265–1272.
92. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK. Final overall survival (OS) analysis with modeling of crossover impact in the phase III GRID trial of regorafenib vs placebo in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2016; 34: 156.

93. Komatsu Y, Doi T, Sawaki A, et al. Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III GRID trial. . Int J Clin Oncol. 2015; 20: 905-12.

94. Grothey A, Blay JY, Pavlakis N, et al. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. Cancer Treat Rev. 2020;86:101993-102010.

95. Demetri GD, Casali PG, Blay JY et al. A phase I study of single-agent nilotinib or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res. 2009; 15(18):5910-6.

96. Dasatinib as First-Line Therapy in Treating Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. [clinicaltrials.gov.](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00568750?cond=G%C4%B0ST%2C+dasatinib&draw=2&rank=1) [Çevrimiçi]
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00568750?cond=G%C4%B0ST%2C+dasatinib&draw=2&rank=1>.

97. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):632-41.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gastrointestinal stromal tümör tanılı hastaların klinik ve tedavi özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	48

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
	Diğer ise belirtiniz :	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının ver almadığı her savfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gastrointestinal stromal tümör tanılı hastaların klinik ve tedavi özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	48		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/48	Tarih: 26.02.2020	
	Sorumlu Araştırmacı Dr. Öğr.Üyesi Havva Yeşil ÇINKIR olan "Gastrointestinal stromal tümör tanılı hastaların klinik ve tedavi özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan şahsen başvuru yoluyla izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Bîrgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Muradiye NACAK	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Serkan GÜRGÜL	BİYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğ. Arş. Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emine Aybîken YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hasan KİCİKOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETİMİ	Gaziantep Anaokulu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.