



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

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE SİKLOOKSİJENAZ-2 EKSPRESYONU

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**Dr. Alper SEVİNÇ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Celalettin CAMCI**

AĞUSTOS-2007

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

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE
SİKLOOKSİJENAZ-2 EKSPRESYONU**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**Dr. Alper SEVİNÇ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Celalettin CAMCI**

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlayan ve araştırmanın başlangıcından sonuna kadar her aşamasında danışmanlık yapan, uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgileri, deneyimleri ile bana yön veren ve desteklerini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Celalettin CAMCI'ya, patoloji değerlendirmelerini hassasiyetle yapan değerli hocam Prof. Dr. İbrahim SARI'ya, çalışmamın istatistik analizlerinde yardımcı olan Doç. Dr. Cemil SAVAŞ'a ve birlikte çalıştığım İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma, tüm mesai arkadaşlarıma, emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme ve babama ve göstermiş olduğu sabırdan dolayı eşime ve çocuklarıma teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Alper SEVİNÇ

Gaziantep 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
RESİM LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER	2
2.1.1. TANIM	2
2.1.2. TERMİNOLOJİ	2
2.1.3. İNSİDANS	2
2.1.4. LOKALİZASYON	3
2.1.5. TANI	3
2.1.6. TEDAVİ	4
2.2. SİKLOOKSİJENAZ-2 (COX-2)	4
2.2.1. TANIM	4
2.2.2. SİKLOOKSİJENAZ ENZİM TİPLERİ	5
2.2.2.1. SİKLOOKSİJENAZ-1	5
2.2.2.2. SİKLOOKSİJENAZ-2	6
2.3. COX-2 VE KANSER	6
2.3.1. COX-2 VE MEME KANSERİ	6
2.3.2. COX-2 VE GASTROİNTESTİNAL KANSERLER	7
2.4. KANSER PATOGENEZİNDE COX-2'NİN ROLÜ	7
2.4.1. PROSTAGLANDİNLER	7
2.4.2. SİKLOOKSİJENAZ İLİŞKİLİ MUTAJEN YAPIMI	8
2.4.3. COX-2'NİN ANJİOGENEZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	8
2.4.4. APOPTOZİS İNHİBİSYONU	9

2.5. COX-2 VE GIST	9
2.6. SEMPTOMLAR VE TANI	9
2.7. AYIRICI TANI	10
2.8. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	11
2.9. PATOFİZYOLOJİ	11
2.10. TEDAVİ	12
2.10.1. CERRAHİ	12
2.10.2. KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİ	12
2.10.3. TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ	13
2.10.3.1. İMATİNİB MESİLAT	13
2.10.3.2. SUNİTİNİB MALATE	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. BİREYLER	16
3.2. MATERYALLERİN ELDE EDİLMESİ	16
3.3. BOYASIZ KESİTLER VE DEPARAFİNİZASYON	16
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA	16
3.5. SKORLAMA	17
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	17
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34

ÖZET**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE SİKLOOKSİJENAZ-2
EKSPRESYONU**

Dr. Alper SEVİNÇ

Yandal Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Celalettin CAMCI

Ağustos 2007, 39 sayfa

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezankimal tümörleridir. GİST, gastrointestinal sistemde gelişen ve abdomene yayılabilen sarkomların CD-117 (c-kit) pozitif bir alt kümesini temsil eder. Kolorektal adenom ve karsinomlarda siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun arttığı bilinmektedir ancak stromal tümörlerde COX-2 ekspresyonu hakkında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmaya GİST tanıları doğrulanmış 26'sı erkek (%61.9), 16'sı kadın (%38.1) 42 hasta alındı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tüm vakalara ait preparatlar COX-2 ekspresyonu yönünden immünohistokimyasal yöntem kullanılarak incelendi.

Hastaların yaş ortalaması 56.85 ± 12.90 yıl (32-77 yaş) olarak saptandı. Hastalar primer lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde, vakaların %50'sinde mide, %35.8'inde ince barsak, %7.1'inde kalın barsak ve %7.1'inde diğer bölgeler primer bölge olarak saptandı. Gastrointestinal stromal tümörlerde COX-2 ekspresyonunun şiddeti ile mitoz sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptanırken; COX-2 ekspresyonu ile ölüm, metastaz, tümör büyüklüğü, risk evrelemesi, tirozin kinaz inhibitör kullanımı ve kitlenin operasyonda tam çıkarılması arasında ilişki saptanmadı.

Bu sonuçlar ışığında, COX-2 inhibitörü ilaçların GIST'de tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte veya tek başına kullanımının, özellikle adjuvan tedavide nükslerin önlenmesi veya geciktirilmesinde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. COX-2 inhibitörlerinin GIST'deki yerlerine yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: GIST, COX-2, İmmünohistokimya, Prognoz, Mitoz sayısı

ABSTRACT**CYCLOOXYGENASE-2 EXPRESSION IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS**

Dr. Alper SEVİNÇ

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Coordinator: Assoc. Prof. Dr. Celalettin CAMCI

August 2007, 39 pages

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are the most frequently encountered mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. GIST represents the subgroup of CD-117 (c-kit) positive sarcomas that is originating from the gastrointestinal tract extending to the abdominal cavity. It is known that cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is increased in colorectal adenoma and carcinoma, however there is a limited number of studies in stromal tumours regarding the expression of COX-2.

A total of 42 reconfirmed GIST cases (26 males and 16 females) is included in this study. An immunohistochemical COX-2 staining was performed to all cases in the Pathology Department of Gaziantep University.

The mean age of the study population is 56.85 ± 12.90 years (32-77 years). The primary site of GIST is stomach in 50%, small bowel in 35.8%, large bowel in 7.1% and other in 7.1%. We found a statistically significant correlation between the tumor mitosis and COX-2 expression in GIST. However, there was no relationship between COX-2 expression and death rate, presence of metastasis, tumour size, risk staging, usage of tyrosine kinase inhibitor, and complete resection rate.

In the light of these findings, the usage of COX-2 inhibitors with or without tyrosine kinase inhibitors in GIST patients may be helpful in the adjuvant setting to prevent or delay recurrences. Moreover, we need more studies to define the status of COX-2 inhibitors in GIST.

Keywords: GIST, COX-2, Immunohistochemical staining, Prognosis, Mitosis rate

KISALTMALAR

GIST	Gastrointestinal Stromal Tümör
COX	Siklooksijenaz
PDGFR	Trombosit-kökenli Büyüme Faktörü
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Birliği
NSAİİ	Non-steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar
PG	Prostaglandin
TX	Tromboksan
PGI2	Prostasiklin
MDA	Malondialdehyde
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BBA	Büyük Büyütme Alanı
PET	Pozitron Emisyonu Tomografisi
BBA	Büyük Büyütme Alanı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	GIST'lerin eski ve yeni terminolojisi	3
Tablo 2.	GIST'lerin malignite potansiyeli kriterleri	12
Tablo 3.	İmatinib mesilat'ın yan etkileri	15
Tablo 4.	Hastalara ait klinikopatolojik özellikler	23

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Prostaglandin biyosentezi	5
Şekil 2.	GIST’de primer lokalizasyonlar	22
Şekil 3.	COX-2 gruplarına göre hastaların yaş dağılımı	24
Şekil 4.	COX-2 gruplarına göre hastaların takip süreleri	24
Şekil 5.	Sağ olan ve exitus olan hastaların COX-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması	25
Şekil 6.	Metastaz saptanan ve saptanmayan hastaların COX-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması	25
Şekil 7.	Tümör büyüklüklerine göre COX-2 ekspresyonunun karşılaştırılması	26
Şekil 8.	Mitoz sayısına göre COX-2 ekspresyonu	27
Şekil 9.	Risk guruplarına göre COX-2 ekspresyonu	27

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	GIST, Hematoksilen & Eosin boyanması (x200)	18
Resim 2.	GIST tümör hücrelerinde sitoplazmik CD-117 pozitif boyanması (x200, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)	18
Resim 3.	GIST tümör hücrelerinde sitoplazmik CD-34 pozitif boyanması (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)	19
Resim 4.	Tümör hücrelerinde Vimentin pozitifliği (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)	19
Resim 5.	Desmin boyanması tümörde negatif komşu kas dokusunda pozitifdir (x200, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem).	20
Resim 6.	Ki-67 boyanması (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)	20
Resim 7.	GIST’de mitoz	21
Resim 8a.	COX-2 grade 1 (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)	21
Resim 8b.	COX-2 grade 2 (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)	21
Resim 8c.	COX-2 grade 3 (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) yumuşak doku sarkomları adı verilen bir kanser grubu içerisinde yer alırlar. Sarkomlar genel olarak bağ dokusunu oluşturan (kas, yağ, sinir, damar, kemik ve kıkırdak) hücrelerden köken alan nadir tümörlerdir. GİST, yemek borusundan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Sindirim organlarını destekleyen, stroma adı verilen bağ dokusundan kaynaklanırlar (1). Siklo-oksijenaz (COX) enzimi COX-1 ve COX-2 olarak ikiye ayrılır. Araşiodonik asidin oksidasyonunu katalizliyerek prostaglandine, prostosikline ve tromboksana çevirir. Aspirin ve non-steroid ilaçlar ile inhibe edilir (2). COX-2 ekspresyonunun artmasının tümorojenik olduğu bilinmektedir (3). Ayrıca, gastrointestinal kanserlerde COX-2 ekspresyonu artmıştır (4-6). Bu çalışmada GIST hastalarında COX-2 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirildi ve mitoz, tümör büyüklüğü, evre, klinik davranış, cerrahi prosedür ve ilaç alımı parametreleri ile ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal Stromal Tümörler

2.1.1. Tanım

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezankimal tümörleridir. Miyenterik pleksusta bulunan pacemaker hücreler olan “Cajal interstisyel hücreleri”nden ya da öncüllerinden ve sindirim sisteminin düz kas hücrelerinden köken alırlar (1). Önceki yıllarda leyomiyom, leyomiyosarkom olarak adlandırılan tümörlerin büyük çoğunluğunun aslında GİST olduğu düşünülmektedir (7). GİST’ler, gastrointestinal sistemde ortaya çıkan c-kit (CD-117) pozitif mezankimal (stromal veya konnektif doku) tümörler olarak tanımlanır. Geçmişte GİST’ler benign ya da malign tümörler olarak sınıflandırılmıştı. Bununla birlikte artık günümüzde, birçok klinisyen ve patolog GİST’lerin hemen tümünün malign potansiyele sahip olduğuna inanmaktadır.

2.1.2. Terminoloji

GİST tanımı son birkaç yıl içinde bu hastalığın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla hızlı bir şekilde değişmiştir. Bugün GİST olarak bilinen neoplazmlar geçmişte histolojik kriterleri çok zor tanımlanan ve sıklıkla hatalı tanı konan tümörlerdi. Bu tümörler daha önce yumuşak doku tümörlerinin düz kaslardan köken alan (sıklıkla leiomyosarkom, leiomyom veya leiomyoblastom) ve krista nöralis’ten köken alan (schwannoma veya sinir kılıfı tümörleri) tiplerinden biri olarak sınıflandırılmaktaydı (7). C-kit’in primer tanı belirleyicisi olarak kabul edilmesi, bu tümörlerin sınıflandırmasına bir açıklık getirmekle birlikte, GİST’ler tam olarak tanımlanma ve tanı koyma noktasındaki deneyimsizlikler nedeniyle hala güncelliğini korumaktadır. Eski ve yeni terminoloji Tablo 1’de özetlenmiştir.

2.1.3. İnsidans

GIST’lerin insidansı 2/100.000 olup, genellikle dördüncü dekat sonrası ortaya çıkarlar (ortalama 60 yaş). Bazı serilerde erkeklerde daha sık saptanmış olmakla birlikte genelde kadın erkek dağılımı eşittir (8). Ayrıca, nörofibromatozis tip 1 hastalarında, GİST görülme riski daha fazladır (9).

Tablo 1. GIST'lerin eski ve yeni terminolojisi

Önceki diagnostik terminoloji	Yeni GIST terminolojisi
Özefageal leyomiyom	Bu tümörlerin çoğu histolojik ve klinik olarak GIST'lerden ayrıldılar ve gerçek leyomiyomlardır.
Özefageal leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyosarkomlardır.
Gastrik leyomiyomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyomlardır.
Gastrik leyomiyoblastomlar	Epiteloid GIST'lere karşılık gelir.
Gastrik leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
İnce bağırsak leyomiyom ve leyomiyosarkomları	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
Kolonikve rektal leyomiyomlar	İntramural tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyomlardır.
Kolonikve rektal leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyosarkomlardır.
Omentum ve mezenter kökenli leyomiyomlar ve leyomiyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomiyosarkomlardır.
Retroperitoneal leyomiyosarkomlar	GIST'lerin %30'unu oluşturur.

2.1.4. Lokalizasyon

GİST'lerin %50'si midede, yaklaşık %30'u ince barsaklarda ve %20'den az bir kısmı ise özefagus, kolon ve rektumda görülmektedir. Bazen sindirim kanalının dışında, karın boşluğunda da GİST meydana gelebilir (1).

2.1.5. Tanı

Tıbbi tedavi, gen mutasyon analizi ve tümör fenotipinin saptanmasında son yıllarda meydana gelen gelişmeler, GİST'lerin tanımlanması ve tedavisinde daha gelişmiş kriterler sunmaya olanak tanımıştır. GİST'ler – her ne kadar relatif olarak nadir tümörler olduklarına inanılsa da- cerrahi dışında tüm tedavilere cevapsızlıklarıyla kötü şöhret kazanmış tümörlerdi ve cerrahi, kür potansiyeli olan tek tedaviydi. Ancak son yıllarda rezeke edilemeyen veya metastatik GİST'leri olan hastalarda oral ajan imatinib mesilat'ın (Glivec®) kullanılmaya başlamasıyla oldukça iyi sonuçlar elde edildi ve bu zor malignitenin doğru teşhis edilmesi konusundaki ilgiyi arttırdı. Glivec, GİST'lerin immünohistokimyasal hücre belirteci olan yüzey tirozin kinaz reseptörü olan c-kit (CD-117)'i spesifik olarak hedeflemektedir (10). Bu nedenle, GİST'in ayırıcı tanısının yapılmasında ve tümörün malign potansiyelinin değerlendirilmesinde patoloğların rolü ve etkileri giderek artmaktadır.

2.1.6. Tedavi

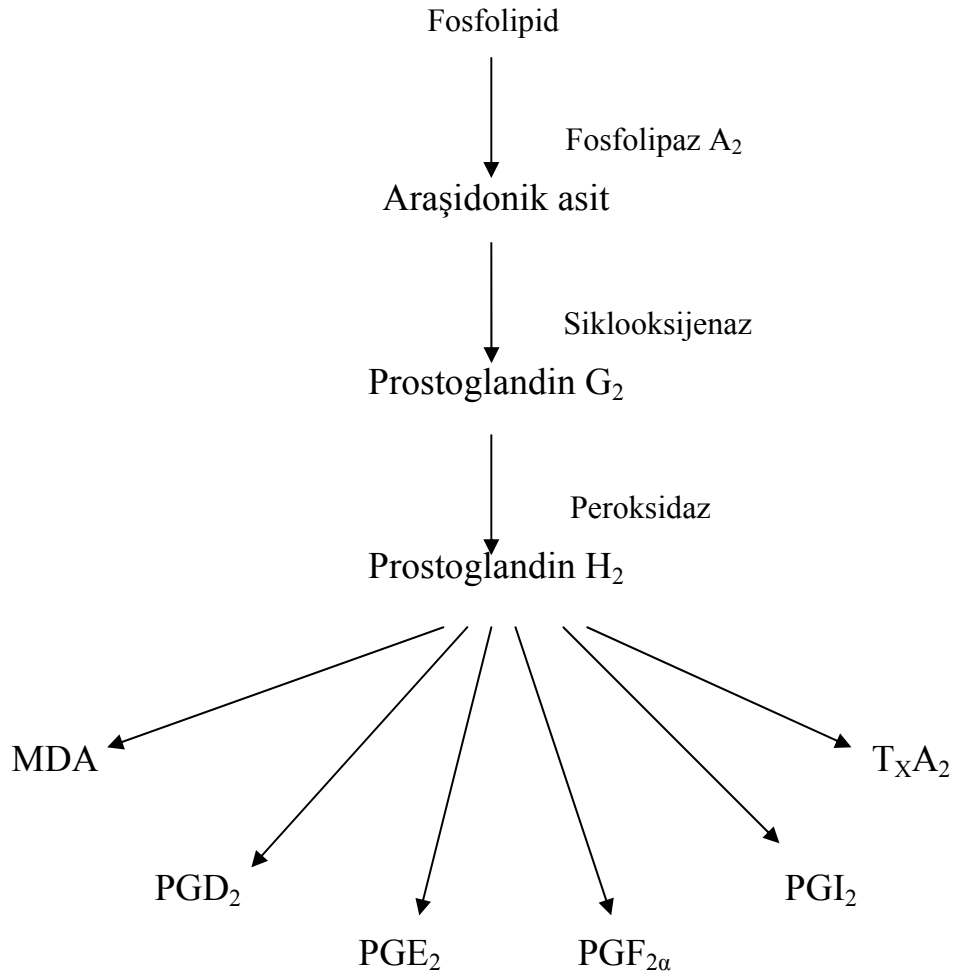
Rasyonel moleküler hedefleme kavramı, tıbbi uygulamaları ve özellikle klinik onkolojiyi tamamen değiştirmektedir. İlaç endüstrisi ve bilim çevreleri, moleküler hedef yaklaşımını kullanarak, hastalığın patogenezi için can alıcı önemdeki uygun hedef molekülleri tanımlamaya çalışmaktadırlar. Bileşenlerin taranması ve bunların rasyonel ilaç projesi yoluyla en iyi şekilde kullanılması, spesifik hedefe karşı güçlü ve özgün aktiviteye sahip olan aday ilaçların tanımlanmasına imkan sağlamaktadır. Tirozin kinaz inhibitörü Glivec® (imatinib, STI571) bu şekilde rasyonel olarak tasarlanan ve moleküler hedef gözetten ilk ilaç tedavisidir (10). İmatinib, GİST'lerden salınan ve onların gelişimine yardımcı olan c-kit reseptör tirozin kinazın kompetitif antagonisti ve inhibitörüdür. Ayrıca, bcr-abl ve trombosit-kökenli büyüme faktörü (PDGFR) reseptörünü de inhibe etmektedir (10).

GİST'lerin çoğunluğu (yaklaşık % 95'i) radyasyon ve sistemik tedaviye karşı yüksek oranda dirençlidir ve cerrahi tek etkin tedavi seçeneğidir. Ancak birçok GİST rezeke edilemez ve malign GİST'ler esasen sadece cerrahi ile tedavi edilemezler, ortalama yaşam süresi 10-21 aydır (11). Bu tip tümörlerde palyatif cerrahi veya kemoterapi tek tedavi seçeneği olmuştur. Bu nedenle, bu hastalığı tedavi etmek için yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Faz II klinik çalışmaların çarpıcı sonuçlarına dayanılarak, üretici firma Glivec'in ruhsatlandırılması için başvuruda bulundu ve ilaç Avrupa Birliği, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Birliği (FDA) ve daha birçok ülkede c-kit (CD-117)-pozitif erişkin hastalarda, rezeke edilemeyen ve/veya metastatik malign GİST'lerin tedavisi için onay aldı (12).

2.2. Siklooksijenaz-2 (COX-2)

2.2.1. Tanım

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) etkilerini inflamasyonun ortaya çıkışında önemli rol oynayan prostanooid grubu maddelerin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan siklooksijenaz'ı inhibe ederek gösterirler (13). Siklooksijenaz enziminin iki farklı gen tarafından kodlanan ve farklı fizyopatolojik olaylarca indüklenen 2 alt grubu bulunmaktadır (Şekil 1). COX-1 ve COX-2 Araşidonik asit'ten Prostoglandin (PG) G_2 ve PGH_2 sentezler (14). PGH_2 'de daha sonra spesifik izomeraz enzimleriyle prostoglandinler, tromboksan (TX) ve prostosiklin gibi eikosanoidlere dönüştürülür (Şekil 1). COX-1 dokuların çoğunda değişen oranlarda eksprese edilir ve genellikle doku homeostazisinde rol oynar. COX-2 ise belirgin farklı dağılım paternine sahiptir, inflamatuvar mediatörler ve mitojenler gibi maddelerle kolaylıkla indüklenebilir (14).



Şekil 1. Prostoglandin biyosentezi

2.2.2. Siklooksijenaz Enzim Tipleri

2.2.2.1. Siklooksijenaz-1

COX-1 enzimi genelde homeostazisi düzenleyici özelliğindedir. Aktivitesi genelde sabittir ve bazı nadir durumlarda artış gösterir. COX-1, 70 kilodalton ağırlığındadır ve 9. kromozomda bulunan bir gen tarafından kodlanmaktadır. Enzim aktivitesi genel olarak dört farklı bölgede bulunmaktadır (15,16).

- Trombositlerde; araşidonik asidin tromboksan A₂'ye dönüşmesini sağlar. Klinikte yaygın olarak kullanılan asetil salisilik asit, etkisini trombositlerde COX-1 enzimini inhibe ederek gösterir. Trombositlerdeki tromboksan A₂ yapımındaki azalma sonucu trombosit agregasyonu ve vazokonstriktif etki, dolayısı ile tromboza olan eğilim azalır.
- Gastrik mukozada yaygın olarak bulunur. Sitoprotektif prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. İnhibe olması sonucu mukozasında koruyucu etki sağlayan

prostaglandinlerin sentezi azalır ve ülser oluşumu kolaylaşır.

- c) Vasküler endotelde özellikle aterosklerotik bölgelerdeki prostasiklin (PGI_2) üretiminde rol oynadığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.
- d) Böbrekteki vasküler yapıda, toplayıcı kanallarda ve Henle kulbunda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu bölgelerde prostaglandin E sentezini uyararak böbrek kan akımını artırır ve su ve tuz tutulumunu azaltır.

2.2.2.2. Siklooksijenaz-2

Ağırlığı COX-1 ile eşit olup 1. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanmaktadır. Aminoasit dizilimi yaklaşık %70 oranında COX-1 ile benzerlik gösterir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda COX-2'nin vasküler endotel dokuda PGI_2 üretiminden sorumlu asıl enzim olduğu gösterilmiştir (16). Normal koşullarda endotel dışındaki bölgelerdeki aktivitesi çok düşüktür. Ancak COX-2 geni enflamasyon başta olmak üzere birçok durumda indüklenebilir. Sitokinler ve büyüme faktörleri bu enzimin aktivasyonunu arttırmalar (16). Kolorektal adenom ve karsinomlarda COX-2 ekspresyonu arttığından, selektif COX-2 inhibitörleri kolorektal kanserin önlenmesinde kullanılmaktadır (17,18). Prostanoidler hemostazis, trombosit agregasyonu, böbrek ve gastrik fonksiyonlar, reproduksiyon, ağrı ve ateş gibi birçok normal fizyolojik süreçlere katkıda bulunur. COX-1 ve COX-2 benzer enzimatik aktiviteye sahip olmalarına rağmen COX-1 ve COX-2 genleri farklı özelliklere sahiptir. COX-1 gastrointestinal kanalda sitoprotektif prostoglandinleri sentezler. Dolayısıyla, COX-1 inhibisyonu ciddi gastrointestinal ülserasyonlara ve kanamalara neden olabilir (19).

2.3. COX-2 ve Kanser

COX-2 aşırı ekspresyonunun saptandığı tümörler; meme kanseri, serviks kanseri, prostat, mesane kanseri, hepatosellüler karsinom, pankreas, cilt, akciğer, baş-boyun kanserleri, gastrik, özefagus, ve kolorektal kanserlerdir. Karsinojenlerle oluşturulan deneysel neoplazi modellerinde de COX-2 eksprese edilir.

2.3.1. COX-2 ve Meme Kanser

5 yıllık prospektif bir çalışmada, 32,505 kadında NSAİİ kullanımı ve meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiş ve NSAİİ kullanmayanlarda 323 meme kanseri görülürken, ibuprofen veya aspirin alanlarda 183 meme kanseri olgusuna rastlanmıştır (20). Diğer iki çalışmada da NSAİİ'lerin meme kanserine karşı koruyucu olduğunu gösterilmiştir (21,22).

2.3.2. COX-2 ve Gastrointestinal Kanseler

Aspirin ve diğler NSAİİ'lerin özefagus ve gastrik kanser riskini azalttığı (23) yine kolon kanseri gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir (24). Celecoxib ile tedavi edilen familial adenomatöz polipozisli hastalarda intestinal adenomlarda gerileme saptanmıştır (25). NSAİİ'lerle tedavi edilen Romatoid artritli hastalarda kolon kanseri oranının düşük olduğu bildirilmiştir (26).

Azoksimethan bir karsinojen olup ratlarda COX-2 eksprese eden kolonik tümörleri indükler. Aspirin ve celecoxib gibi NSAİİ'lar ise COX-2'yi inhibe ederek karsinojenlerle oluşturulan kolon kanseri gelişimini engeller (27,28).

COX-2 insanlardaki tümörlerin birçoğunda yüksek oranda eksprese edilerek tümör hücresinin bölünmesini ve anjiogenezisi stimule ederken diğler yandan programlı hücre ölümünü (apoptozis) inhibe eder (29). NSAİİ'ların önemli antikanser etkilerinin ortaya çıkması onların COX-2'yi inhibe etmelerinin sonucudur. NSAİİ'lar COX-2 inhibisyonu ile bozulmuş olan apoptozisi düzeltir ve tümör mitogenezisi ile anjiogenezisi azaltarak proliferasyonu baskırlar.

Daha büyük çaplı kolon karsinomu ve derin invazyonu olan tümörlerde COX-2 ekspresyonu daha küçük tümörlere göre daha fazladır, fakat COX-2 ekspresyon düzeyleri ile metastaz varlığı ya da yokluğu arasında ilişki gösterilememiştir (30).

2.4. Kanser Patogeneğinde COX-2'nin Rolü

Tümorogenesis sırasında artmış COX-2 ekspresyonu muhtemelen multipl etkiler sonucu olmaktadır. Bugüne kadar tümör gelişiminde COX-2 geninin mutasyona uğradığı gösterilememiştir. Büyüme faktörleri ve onkogenlere cevap olarak transkripsiyonal düzeyde aktivasyon olmaktadır. Wildtype p53 COX-2 transkripsiyonunu azaltır. P53 mutasyonu ile fonksiyon kaybı ise COX-2 ekspresyon artışına katkıda bulunabilir (31).

2.4.1. Prostaglandinler

Prostaglandinler proliferasyonu stimule eder ve immun supresyon oluşturur. COX-2 aşırı ekspresyonu PG yapımını attırır ve birçok kanserde artmış PG düzeyleri saptanmıştır. Artmış PG sentezi hücre büyümesinin doğrudan stimulasyonuna ve dolayısıyla karsinogeneze katkıda bulunabilir. Hem PGE₁ hem de PGE₂, endotelial büyüme faktörünün varlığında meme epitel hücrelerinin proliferasyonunu stimule eder. Ayrıca, PG'ler tarafından sellüler proliferasyonun uygunsuz stimulasyonu tümorogeneze katkıda bulunabilir. Bununla beraber PG'ler bütün hücre tipleri için mitojenik olarak etki göstermez, özellikle immun

sistemin bazı hücrelerinin proliferasyonunu deprese eder (32). PG'lerin antiproliferatif etkileri immun süpresyona neden olabilir. PGE₂, T ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca, PGE₂ immunsupressif etkileri olan interleukin 10 yapımını aktive ederken, TNF- α yapımını inhibe eder (33,34). PG'lerle oluşan immun süpresyon tümör gelişimine katkıda bulunabilir. Çünkü immun süpresyon durumunda tümörlerin immun sistem denetiminden kaçınmalarına imkan sağlayabilir. COX inhibitörü indometazinin küçük hücre dışı akciğer kanserinde immun cevabın indüksiyonunda pozitif katkıda bulunabildiği gösterilmiştir (35). Meme dokusunda PG'ler östrojen sentezini arttırmak yoluyla da proliferasyonu stimule edebilir (36). Artmış PG yapımının, aromatazi indükleyerek artmış östrojen yapımına neden olabileceği düşünülmektedir. Bununla tutarlı olarak insan meme kanseri örneklerinde aromataz geni olan CYP19 ile COX-2 ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (37).

2.4.2. Siklooksijenaz İlişkili Mutajen Yapımı

Tümör gelişiminde PG üretim artışının potansiyel katkısı yanısıra aşırı COX-2 ekspresyonu, PG'lerden bağımsız öneme sahip olabilir. Özellikle COX-2 aşırı ekspresyonu mutajenlerin artmış yapımı ile sonuçlanabilir. Malondialdehyde (MDA), PGH₂'nin hem enzimatik hemde nonenzimatik izomerizasyonu ile oluşabilir. Bu nedenle MDA yapımı, prekürsör molekül PGH₂'nin artmış mevcudiyetine bağlı olarak yükselebilir. MDA bazı reaksiyonlar sonucunda potent mutajenik aktivite kazanır (32). İlave karsinojenler aromatik aminlerin, heterosiklik aminlerin ve polisiklik hidrokarbon derivelerinin oksidasyonu ile oluşabilir (38). Bu oksidasyon basamağı siklooksijenazın peroksidaz aktivitesi ile katalizlenir. COX-2 aşırı ekspresyonu DNA hasarına yol açabilir ve bu suretle karsinogeneze katkıda bulunabilir. Bu hipotezle tutarlı olarak, kolon mukozasında selektif COX-2 inhibitörü nimesulid bazı mutajenlerin oluşmasını azaltmaktadır (39).

2.4.3. COX-2'nin Anjiogeneze Üzerindeki Etkileri

Epitelyal hücrelerde, endotelyal hücrelerde ve fibroblastlarda COX-2 nin anjiogenik sürece katılarak katkıda bulunabilecekleri gösterilmiştir. COX-2'nin bu katkısı vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktör-1 ve endotelin-1 gibi proanjiogenik faktörlerin yapımı aracılığı ile olmaktadır (40,41). Tümörögenizde bu çok önemlidir, çünkü tümörlerin 2-3 mm'den fazla büyüebilmeleri için neovaskülarizasyon gereklidir. Rat stromal dokusunda anjiogenik büyüme faktörünün indüklediği anjiogenezin, COX-2'nin up-regülasyonu ile birlikte olduğu görülmüştür. Bu nedenle, COX-2'nin inhibisyonu bu faktörlerin indüklediği anjiogenezin artışı suprese

eder (42,43). PGE₂ anjiogeneziste önemli rol oynar ve anjiogenik büyüme faktörlerinin sentezini artırır (44). İndometazin, diklofenak ve aspirin gibi NSAİİ'lerle vaskülarizasyonun azaldığı gösterilmiştir (45). Selektif COX-2 inhibitörleri in vitro endotelial tübül oluşumunu azaltırken (46), in vivo olarak benzer mekanizmalarla anjiogenezi azaltmaktadırlar (42).

2.4.4. Apoptozis İnhibisyonu

Çalışmalar COX-2'nin apoptozisi inhibe ettiğini göstermektedir. Ancak bunun mekanizması tam bilinmemektedir. Bu konuda iki teori ileri sürülmüştür. Birincisi araşidonik asit doğrudan apoptozisi stimüle edebilmektedir (47,48), COX-2 ise araşidonik asitin prostoglandinlere dönüşümünü artırarak araşidonik asit düzeyini azaltabilir. İkincisi COX-2 yolunun bcl-2 gibi genlerle etkileşimi olabilir. NSAİİ'ler invitro ortamda tümör hücrelerinin apoptozise gidişini indükleyebilir (49). Ancak bunun mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Apoptozisin hem COX-2 bağımlı hemde COX-2'den bağımsız mekanizmalarla oluşabileceği görülmüştür (50). Ayrıca, COX-2 eksprese etmeyen hücre dizilerinde de apoptozis gösterilmiştir (51).

2.5. COX-2 ve GIST

GİST'lerde COX-2 ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (52-55). İlk olarak, Sheehan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vakaların %80'inde COX-2 pozitifliği saptanmıştı. COX-2 ekspresyonu hem epitelyal hem de spindle hücreli alt tiplerde mevcuttu (52). Stewart ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise %92 COX-2 pozitifliği gözlenirken COX-2 ekspresyonu düşük veya az olan grupta tümör nüksü veya ölüm daha yüksek oranda gerçekleşmekle birlikte istatistiksel fark yoktu (53). Stepanova ve arkadaşları ise COX-2 pozitifliğini sadece %27 oranında saptamışlar ve progresyona kadar geçen süre açısından değerlendirildiğinde COX-2'nin anlamlı bir farklılık sağlamadığını bildirmişlerdir (54). Gümürdülü ve arkadaşlarının (55) yaptıkları bir diğer çalışmada ise hastaların %76'sında COX-2 pozitifliği saptanırken mitoz ve COX-2 ekspresyonu arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir.

2.6. Semptomlar ve Tanı

Hastalık erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. İleri evrelerde en sık belirtiler; karın ağrısı (%50–70), gastrointestinal sistemde kanama (%20–30) ve karında kitle palpe edilmesidir (8,56).

Primer lezyonlar tipik olarak mide ve barsağın ekzofitik kitleleridir. Lezyonların büyük boyutlarına rağmen obstrüksiyon nadirdir. Abdominal ağrı ve distansiyon genellikle ilk semptomlardır. Gastrointestinal kanama ya da açıklanamayan anemi diğer sık rastlanan belirtilerdir. İki cm'den küçük kitleler malignite açısından düşük risk taşıırken 5 cm'den büyük kitleler malignite açısından daha fazla risk taşımaktadırlar. Kitlelerin büyük kısmı heterojen kontrast madde tutulumu ve santral nekroz gösterir. Duodenal ve rektal tümörler diğer lokalizasyonlardakilere göre daha küçük boyutlu iken saptanırlar. Büyük boyutlu GİST'lerde hilal şeklinde nekroz (Torricelli–Bernouilli işareti) tipik olarak bildirilmiştir. Gastrik ve rektal tümörlerde intraluminal komponent bulunabilirken bu bulgu enterik tümörlerde pek saptanmaz. Enterik tümörler genellikle büyük boyutludur ve ince barsağın birden fazla lümenine yapışık olur, bu nedenle hangi segmentten köken aldığını değerlendirmek zor olmaktadır. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek lenfoma ve leiomyosarkomların aksine GİST'lerde lenfadenopati sık rastlanan bir bulgu değildir. GİST'ler büyük boyuta ulaşırsalar dahi genellikle lümeninde daralmaya yol açmazlar, bu da obstrüksiyonun sık bir başvuru semptomu olmamasını açıklamaktadır. Bu davranış kalıbı lümenal obstrüksiyon yaratma eğiliminde olan adenokarsinomlardan ayrılmasında faydalı olmaktadır. Lenfomada olduğu gibi barsağın anevrizmatik dilatasyonu rastlanabilen bir bulgudur. Başvuru anında lezyonlarda kalsifikasyon saptanmaz ancak kemoterapi sonrası bazı lezyonlarda kalsifikasyon görülebilir. Büyük kitlelerde bile vasküler invazyon ya da venöz tromboz bildirilmemiştir. Metastatik hastalık en sık mezenter daha sonra da karaciğerde görülür. Karaciğer ve mezenter kitleleri imatinib mesilat tedavisine kistik değişikliğe uğrayarak hızlı cevap verirler. Tedavi edilmiş pek çok karaciğer lezyonunun takipte basit kistlerden ayrımı mümkün olmamaktadır. Ancak kistleşmiş tüm lezyonlar inaktif lezyonlar değildir ve tedavi dozunun azaltılması ya da tedavinin kesilmesi durumunda lezyon boyutlarında artış saptanan olgular mevcuttur. Omentum daha nadir bir metastaz lokalizasyonudur. Omental kek görünümü ve over ya da safra kesesi gibi diğer serozal yüzeylere metastaz nadir bir bulgudur (57).

2.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda tüm diğer mezankimal neoplazmlar; leiomyomlar, leiomyosarkomlar, schwannomlar, schwannosarkomlar, nörofibromlar ve nöroendokrin tümörler düşünülmelidir. Lenfadenopati, konsantrik barsak lümeni daralması, büyük miktarda asit, spiküle mezenterik kitleler varlığında GİST dışındaki tanıları öncelikli olarak düşündürmelidir (57).

2.8. Görüntüleme Yöntemleri

Tanıda görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) oldukça önemlidir. Ayrıca, GIST'ler endoskopide ya da kolonoskopide submukozal kitle, çift kontrastlı kolon grafisinde düzgün sınırlı dolma defekti ya da endoskopik ultrasonografide muskularis propria kökenli hipo-ekoik lezyon olarak görülebilir. Bu hastalarda endoskopik veya perkütan biyopsi ekilim yoluyla tümörün yayılımına neden olabileceği için, cerrahi ihtimalini ortadan kaldıracabilecek lenfoma gibi bir ön tanının olduğu durumlar dışında önerilmemektedir. Preoperatif olarak tanı kesin değilse intraoperatif frozen patoloji yoluyla cerrahinin nasıl yönlendirileceğine karar verilmelidir (8,56). Spesimende muskularis propria kökenli iğsi-epiteloid hücreler görülmesi ve immünohistokimyasal olarak c-kit ve CD34 pozitif boyanması tanıyı kesinleştirir. Düz kas Aktin'i pozitifliği ve S100 ile negatif reaksiyon da tanıyı destekler (58). Genelde hastaların %50'sinde ilk tanıda metastaz mevcuttur. En sık metastaz bölgeleri sırasıyla %60 karaciğer, %20 periton ve daha nadir olarak lenf nodu, kemik ve akciğerlerdir (57).

2.9. Patofizyoloji

KIT proto-onkogeni dördüncü kromozomun uzun kolunda bulunur. C-kit proteini (CD-117), KIT proto-onkogeninin ürünü olan bir transmembran büyüme faktörü reseptörüdür. İntraselüler bölgesinde tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu reseptör "Stem Cell Factor" denen ligandının bağlanmasıyla aktive olur ve bir dizi otofosforilasyon işlemiyle uzak sinyal kaskadlarını aktive eder; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoziste düzenleyici rol oynar. GIST'ler çoğunlukla (%85–100) c-kit proteinini eksprese ederler (12,59). Diğer birkaç tip tümörde de c-kit pozitifliği saptanmış olup, bunlar metastatik melanom, şeffaf hücreli sarkomlar, nöroblastom, Ewing tümörü, anjiyosarkom, mastositom, seminom ve küçük hücreli akciğer karsinomu gibi tümörlerdir (60).

KIT genindeki mutasyonlar, c-kit'in ligandı olmaksızın devamlı sinyal üreterek kontrolsüz hücre proliferasyonuna ve apoptozise direnç gelişmesine yol açar. Özellikle ekzon 11'deki mutasyonlar daha büyük tümör çapı, daha agresif davranış ve dolayısıyla daha kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur. Tümör boyutu ve mitoz oranı tümör davranışı ile ilgili en önemli belirleyicilerdir. ≤ 5 mitoz/50 BBA (Büyük Büyütme Alanı) ve ≤ 2 cm tümörler genelde benign davranış gösterir (Tablo 2). Beşten fazla mitoz izlenen tümörlerde yaygın intraabdominal yayılım ve karaciğer metastazı sık görülür (malign GIST). Midede yerleşim

iyi prognozludur. Diğer kötü prognoz göstergeleri anöploidi, ilk tanıda metastaz olması, rezektabl olmayan tümörler, ileri yaş ve erkek cinsiyettir. Nadir olarak kemik ve akciğer metastazı ya da uzak cilt altı bölgelere de metastaz saptanabilir (8,56).

Tablo 2. GIST’lerin malignite potansiyeli kriterleri

	Tümör Çapı	Mitoz Sayısı
Çok düşük risk	<2 cm	<5/50 BBA
Düşük risk	2-5 cm	<5/50 BBA
Orta derecede risk	<5 cm	6-10/50 BBA
	5-10 cm	<5/50 BBA
Yüksek risk	>5 cm	>5/50 BBA
	>10 cm	herhangi bir sayı
	herhangi bir boyut	>10/50 BBA

2.10. Tedavi

2.10.1. Cerrahi

Metastatik olmayan hastalıkta primer tedavi cerrahidir. Malign GIST’lerde tam rezeksiyon sonrası nüks sık görülür. Lokal hastalıkta nüks oranı %35 iken, lokal ileri veya yaygın hastalıkta tam rezeksiyon sonrası nüks oranı %90’ı bulmaktadır. Nüks çoğunlukla lokal ya da karaciğer metastazı şeklinde olur ve primer cerrahiden 10-15 yıl sonra bile görülebileceğinden uzun süre takip çok önemlidir. Rezeksiyon sonrası beş yıllık sağ kalım değişik merkezlerde %30–50 civarındadır. Metastazektominin faydası tartışmalıdır, ancak nüks eden hastalığın tamamının çıkarılmasının sağ kalım üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (61).

2.10.2. Kemoterapi ve Radyoterapi

Rezektibl olmayan ya da metastatik GIST’ler konvansiyonel sitotoksik tedaviye dirençli tümörlerdir (60). Radyoterapinin de faydalı olduğunu gösteren veri yoktur. Metastatik

GIST olan hastalarda ortalama sağ kalım 20 ay, lokal nüksü olanlarda 9–12 ay olarak rapor edilmiştir (12).

2.10.3. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

2.10.3.1. İmatinib Mesilat

İmatinib mesilat bazı tirozin kinazları, ATP bağlanma bölgesini kompetitif olarak bloke ederek selektif olarak inhibe eder. Bunlar intraselüler ABL kinaz, KIT transmembran reseptörü ve PDGF reseptörleridir. Bu inhibisyon proliferasyonun durmasına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur (62). Şubat 2002 tarihinde CD-117 (c-kit) pozitif rezektabl olmayan ve/veya metastatik malign GIST’lerde imatinib kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Türkiye’de de 7 Ocak 2003 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından GIST’lerde kullanımı için ruhsat verilmiştir.

Başlangıç dozu 400-600 mg/gün’dür. Hatta bazı araştırmacılar yapılan bir Faz I doz ayarlama çalışmasına dayanarak tolere edebilen hastalarda 800 mg ile başlanabileceğini savunmaktadır. Ancak şu anda önerilen, 400-600 mg/gün dozuyla başlanması ve yanıt alınan hastalarda bu dozda devam edilmesi, alınamayanlarda 800 mg/gün’e kadar dozun arttırılmasıdır. Özellikle performans durumu bozuk ve kaşektik hastalarda 400 mg’dan daha yüksek doz ile başlamak sakıncalı olabilir (63).

İmatinib oral alımından hemen sonra hızla emilir ve plazmada tespit edilebilir. Plazma yarılanma ömrü 20 saat kadardır. Hastaların çoğunda daha önceden geçirilmiş geniş gastrointestinal cerrahi olduğu halde terapötik plazma düzeylerine tüm hastalarda kolaylıkla ulaşılmıştır (62).

Tedaviye başlandıktan sonra hastalar “5-fluoro-2-deoxy-D-glucose” pozitron emisyonu tomografisi (PET) ile takip edilebilir. PET hastalık yayılımının ve metabolik aktivitesinin takibinde BT’den daha duyarlıdır. BT ve MRG tümörün yerleşimi, boyutu, progresyonu ve invazyonu ile ilgili detaylı bilgi verse de, benign ve malign tümör ayrımı, tümörün metabolik aktivitesi ve skar dokusundan ayrılması konusunda yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Bu ayrım imatinib ile tedavi edilmiş GIST olgularında daha da zor olmaktadır, çünkü GIST’lerde metabolik yanıt morfolojik yanıttan daha erken ortaya çıkar (64). Ayrıca, tümörün metabolik ölümüne her zaman hücresel litik yanıt eşlik etmeyebilir. Görüntüleme itibarıyla anatomik olarak rezidü tümör görülse de aslında bu doku histolojik olarak dejenerasyon ve fibrozisten ibarettir. Bunun değerlendirilmesinde de PET önemli bir

rol oynamaktadır. Ayrıca, tüm vücut görüntüleme olanağı da olduğundan, uzak metastazların tespitinde de PET güvenle kullanılabilir (65).

2002 yılında yapılmış çok merkezli bir çalışmada, imatinib kullanılan 147 metastatik ya da nüks GIST olan hastada ortalama dokuz aylık izlem sonucunda hiçbir hastada tam remisyon elde edilememiş, ancak hastaların %53,7'sinde parsiyel remisyon (tümör kitlesinde %50 veya daha fazla küçülme), %27,9'unda stabil hastalık, %13,6'sında progresyon saptanmıştır. Bu çalışmada tahmin edilen bir yıllık sağkalım %88 düzeyindedir. Tedavi alan hastaların performans durumlarında da belirgin düzelme saptanmıştır. Çalışma yayınlandığı dönemde henüz ortanca sağ kalım süresine ulaşılammıştır (12).

Tedavide görülen en ciddi yan etki gastrointestinal ya da intraabdominal kanamadır. Hastaların %5'inde görülebilir. Bunun nedeni ilacın hızlı antikanser etkisine bağlı tümör damarlarında hasar ortaya çıkması olabileceği gibi, ileri evre GIST'lerin doğal seyrinde de kanama görülebileceği bilinmektedir. En sık rastlanan yan etki ise periorbital bölgede, yüzde ve bacaklarda rastlanan ödemdir. Bulantı, ishal, miyalji, halsizlik, döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, flatulans, dispepsi, kusma, lakrimasyonda artış ve anemi diğer yan etkilerdir (62,66) (Tablo 3).

İmatinib; etkinliği, konvansiyonel sitotoksik tedavilere göre belirgin şekilde olumlu yan etki profili ve güvenilirliği göz önüne alındığında molekül hedefli tedavinin önemini ve belki de kanser tedavisinin geleceğini yansıtmaları açısından çok önemli bir örnektir.

2.10.3.2. Sunitinib Malate

Daha birkaç yıl öncesine kadar imatinibe dirençli GIST vakalarında etkili bir tedavi alternatifi mevcut değildi. Sunitinib, çok hedefli (multitargeted) bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ülkemizde henüz ruhsatlı olmadığından kullanılamamaktadır ancak uluslararası çok merkezli çalışmalara katılan merkezlerde temin edilebilmektedir. Yakın zamanda The Lancet dergisinde yayınlanan Demetri ve arkadaşlarının çalışmalarında, imatinib'e dirençli veya tolere edemeyen metastatik GIST hastalarında sunitinib plasebo ile karşılaştırılmıştır (67). Çalışmanın sonlanım noktası tümör progresyonu olarak planlanmıştır. Sunitinib kullanan hastalarda (27.4 hafta), progresyona kadar geçen süre plasebodan (6.4 hafta) üstün bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda ilaç, imatinib'e dirençli veya tolere edemeyen metastatik GIST hastalarında endikasyon almıştır.

Tablo 3. İmatinib mesilat'ın yan etkileri

	Günlük doza göre görülme sıklığı (%)		
Yan etkiler	400 mg	600 mg	Tüm hastalar
Herhangi bir yan etki	97.3	98.6	98
Ödem/sıvı retansiyonu	71.2	77	74.1
Periorbital	45.2	50	47.6
Bacak	26	14.9	20.4
Yüz	8.2	12.2	10.2
Bulantı	50.7	54.1	52.4
İshal	39.7	50	44.9
Miyalji	37	41.9	39.5
Halsizlik	30.1	39.2	34.7
Döküntü	24.7	36.5	30.6
Baş ağrısı	19.2	32.4	25.9
Karın ağrısı	26	25.7	25.9
Flatulans	19.2	24.3	21.8
Kusma	13.7	12.2	12.9
Kanama	11	13.5	12.2
Tümöral kanama	1.4	4.1	2.7
Üst gastrointestinal kanama/perforasyon	4.1	2.7	3.4
Dispepsi	9.6	12.2	10.9
Lakrimasyonda artış	6.8	12.2	9.5
Anemi	5.5	12.2	8.8

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya Gaziantep, Erciyes ve Dokuz Eylül Üniversitelerinde Medikal Onkoloji ve Patoloji bölümlerince takip altında bulunan GIST tanısı almış 42 hasta (26 erkek, 16 bayan) dahil edildi. Bu hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Materyallerin Elde Edilmesi

Bu çalışmadaki olgular, ilgili bölümlerdeki kayıt defterleri ve bilgisayar arşivleri taranarak saptanmıştır. Genel cerrahi tarafından tanı amaçlı alınarak patoloji laboratuvarına gönderilen intra-abdominal kitlelere ait materyallerin (biyopsiler, organ rezeksiyonları) incelenmesi sonucunda oluşturulan patoloji raporları, arşivden çıkarılmıştır. Preparat arşivinden ise, bu vakalara ait aynı protokol numaralı hematoksilen & eozin boyalı preparatlarla birlikte histokimya ve immünohistokimya boyalı preparatlar bulunmuş ve daha sonra uygun preparatlar seçilerek, bu preparatlara ait parafin bloklar arşivden çıkarılmıştır. Tüm hastaların rutin hematoksilen & eozin boyalı preparatları (Resim 1) tekrar incelenerek GIST tanıları doğrulandı. Tüm vakalara CD-117 (Resim 2), CD-34 (Resim 3), S100, Aktin, Vimentin (Resim 4), ve Desmin (Resim 5), Ki67 (Resim 6) uygulandı. CD-117 negatif bir vakada PDGFRA uygulanarak tanıya ulaşıldı.

3.3. Boyasız Kesitler ve Deparafinizasyon

Uygun blok seçiminden sonra yapılan çalışmaya göre yeterli sayıda boyasız kesit elde edildi. Bu çalışmada Cox-2 (Santa Cruz, sc-7951) immünohistokimyasal işaretleyicisi çalışılmıştır. Kontrol olarak akciğer adenokarsinom kesitleri kullanıldı. Kesitler mikrotomla, 5 mikron kalınlığında yapılarak, boyama esnasında dökülmeyi engellemek amacıyla “polysine” kaplı lamlara alındı. Lamlar 60 °C’de 30 dakika etüvde bekletilerek dokuların lamlara yapışmaları sağlandı. Etüvden çıkarılan lamlar, 10 dakika ksilolde bekletilerek deparafinizasyon yapıldı.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama şu sırayı takip ederek yapılmıştır:

1. Deparafinize edilen lamlar, 10 dakika ksilol ile muamele edildi. Sıra ile %96, %90, %70 alkol ve sudan geçirildi.

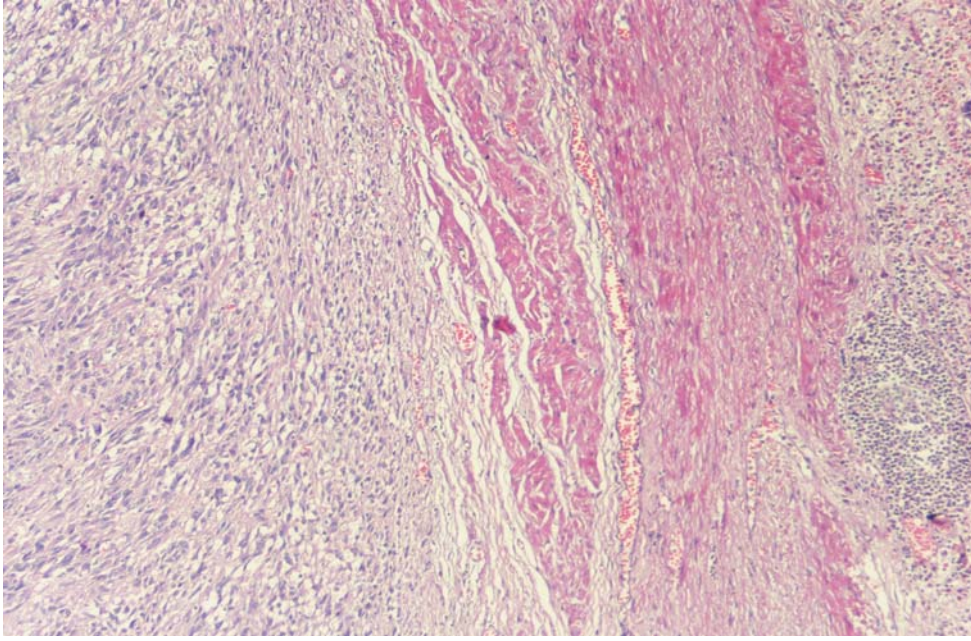
2. Lamlara alınan dokuların antijenitesini arttırmak için, konsantre “Citrat buffer 9003” solusyonu 1/10 oranında distile su ile sulandırıldı. Hazırlanan lamlar bu solusyonun içine konularak, PH 6 da mikrodalga fırında 9 dakikalık periyotlarla toplam 2 kez 360 °C de kaynatıldı. Bu işlemler sırasında oda sıcaklığının 22 °C olmasına dikkat edildi.
3. Dokuların etrafı uygulanan solusyonların dağılmaması amacı ile antikor kalemi ile işaretlendi.
4. Lamlar boyama işleminin yapılacağı plastik kaplara dizilerek PBS ile yıkandı ve 5 dakika bekletildi.
5. Süper blokda (Scytek REF:AAA125, LOT11869) 5 dakika bekletildikten sonra yeniden PBS ile yıkandı.
6. % 0,3'lük H₂O₂ 5 dakika uygulanarak zemin boyanmasının engellenmesi amaçlandı.
7. Yeniden PBS ile yıkanarak, primer antikor damlatıldı ve 1 saat bekledi.
8. 1 saat sonra PBS ile yıkanarak sekonder (UltraTek Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody, REF:ABN125, LOT:11881) damlatıldı. Sekonderde 10 dakika bekletilerek sekonderden sonra PBS ile yıkama yapıldı.
9. DAB (Lab Vision REF:TA-012-HDC, LOT:HDC50706) uygulanarak 5 dakika bekletildi.
10. Çeşme suyu ile yıkama yapıldı.
11. Hematoksilende 1 dakika tutulduktan sonra yeniden çeşme suyu ile yıkandı.
12. Alkol serisi ve ksilolden geçirilerek lamların üzeri kapatıldı.

3.5. Skoring

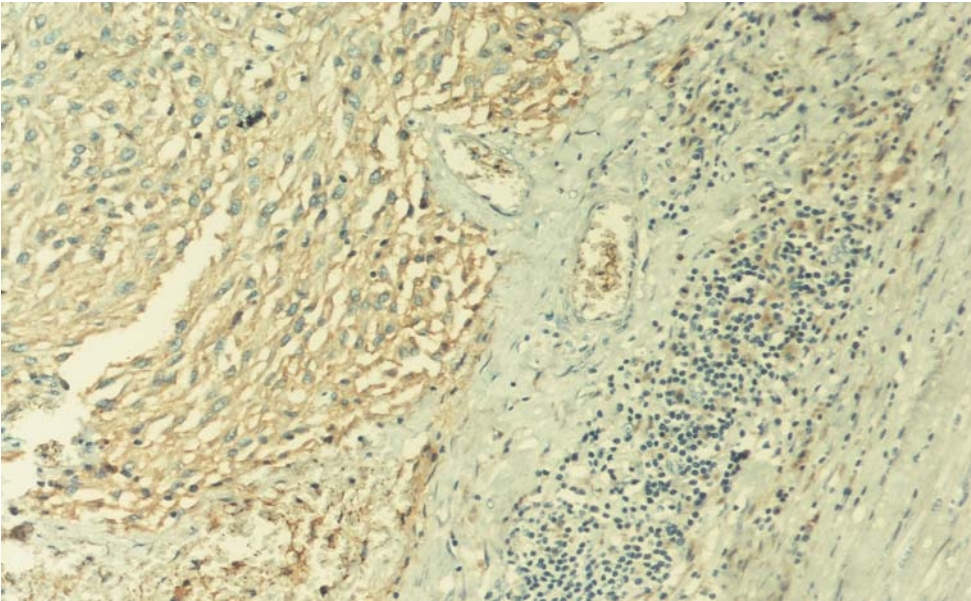
Parafin bloklardan Hazırlanan 4-6 micron kesitli dokular, COX-2 ekspresyonu yönünden immünohistokimyasal yöntemle boyandı. Az yoğun veya hiç boyanmayanlar 1+ (Resim 8a), orta derece yoğunluktaki boyanma 2+ (Resim 8b) ve çok yoğun boyanma 3+ (Resim 8c) olarak değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Yöntem

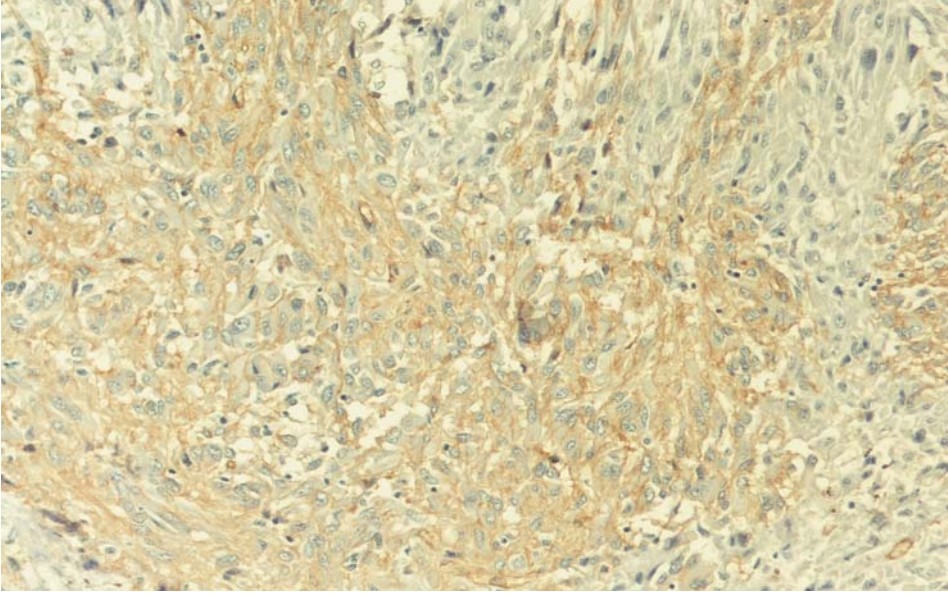
Bu çalışmada yapılan istatistiksel analiz ve grafik çizimleri, SPSS 11.0 ve Microsoft Excell-2000 bilgisayar programları kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta karakteristiklerini özetlemek için Descriptive istatistik kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, EpiInfo Version 6 kullanılarak Pearson ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



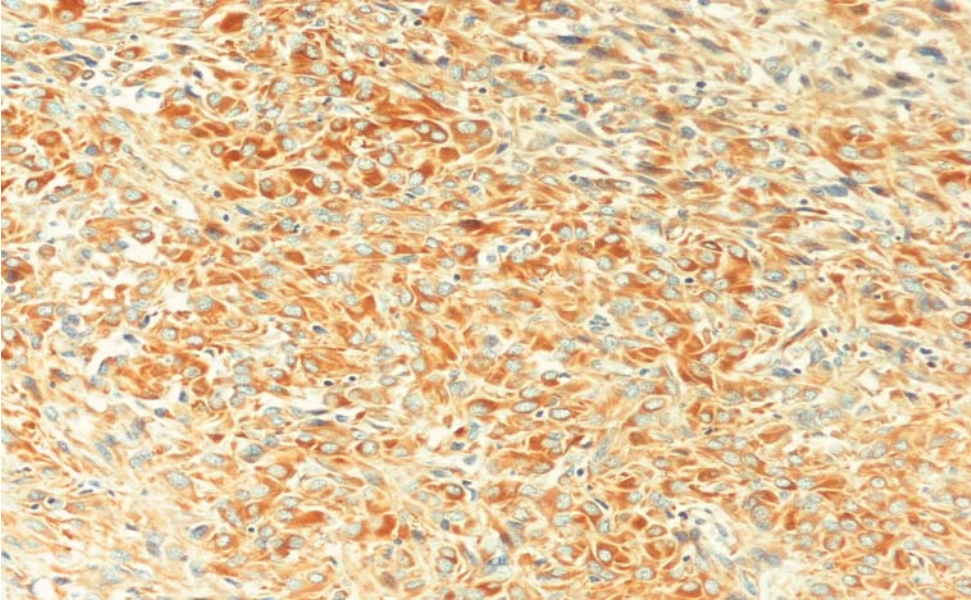
Resim 1. GIST, Hematoksilen & Eosin boyanması (x200)



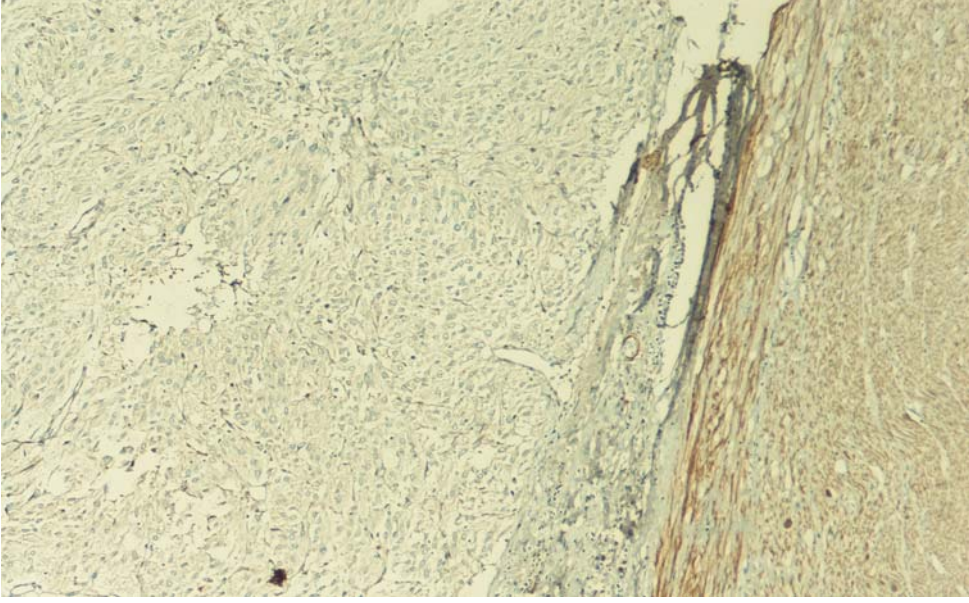
Resim 2. GIST tümör hücrelerinde sitoplazmik CD-117 pozitif boyanması (x200, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)



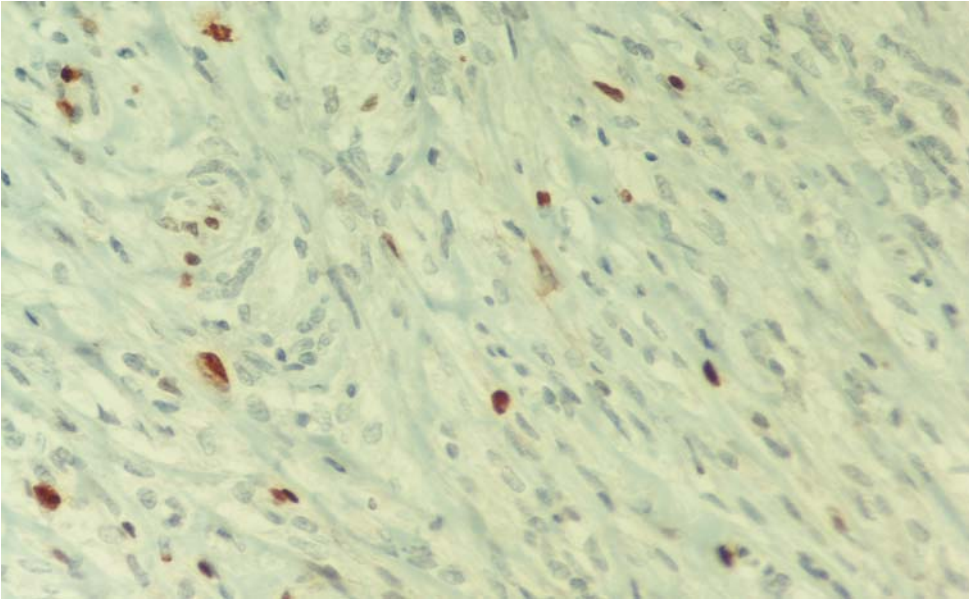
Resim 3. GIST tümör hücrelerinde sitoplazmik CD-34 pozitif boyanması (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)



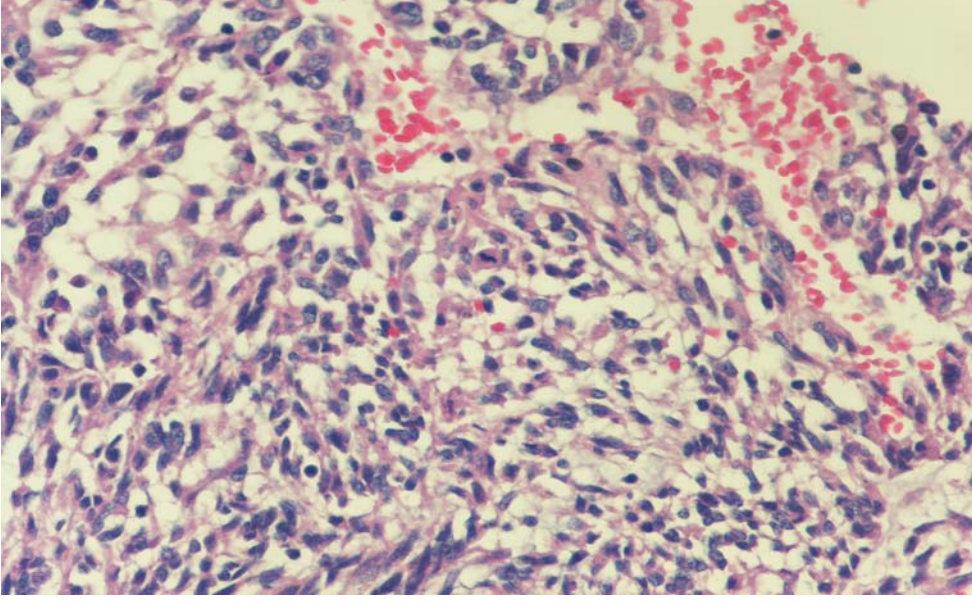
Resim 4. Tümör hücrelerinde Vimentin pozitifliği (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)



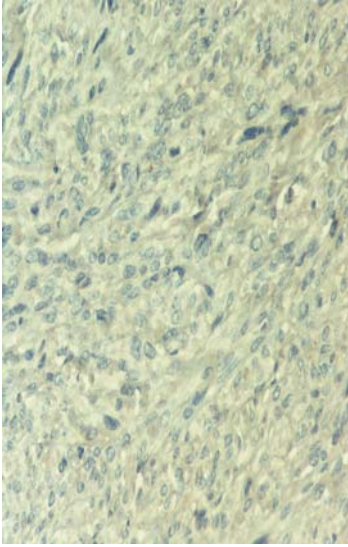
Resim 5. Desmin boyanması tümörde negatif komşu kas dokusunda pozitifdir (x200, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)



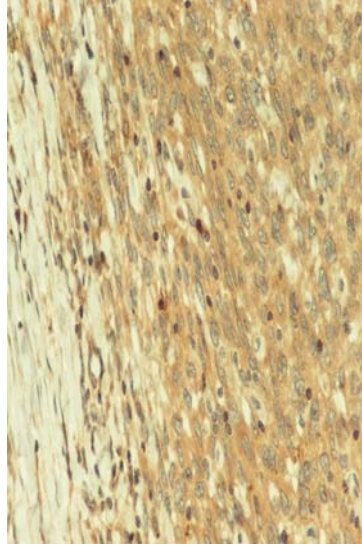
Resim 6. Ki67 boyanması (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)



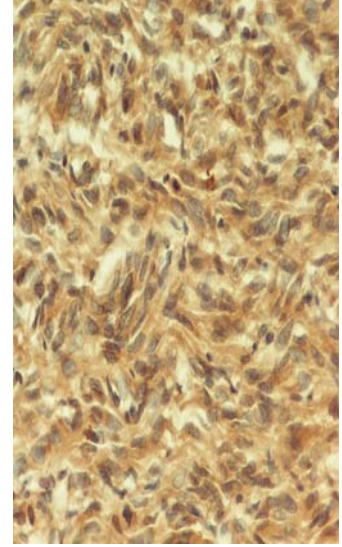
Resim 7. GIST’de mitoz



a)



b)



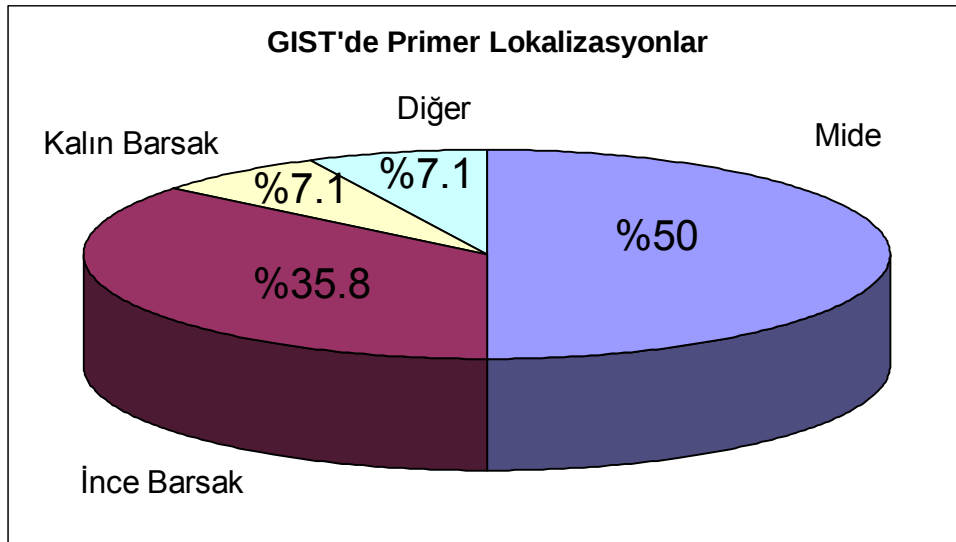
c)

Resim 8. a) COX-2 grade 1, **b)** COX-2 grade 2, **c)** COX-2 grade 3 (x400, İmmünohistokimya, Avidin biotin peroksidaz yöntem)

4. BULGULAR

Çalışmaya 26'sı erkek (%61.9), 16'sı kadın (%38.1) toplam 42 hasta alındı. Bu hastaların tüm klinik ve patolojik özellikleri COX-2 boyanma özelliklerine göre Tablo 4'de özetlendi. Hastaların yaş ortalaması 56.85 ± 12.90 yıl (32-77 yaş) olarak saptandı. Hastaların 29'u sağ (%70.7), 12'si ise (%29.3) takiplerde kaybedildi. Hastaların ortalama takip edilme süreleri 34.96 ± 22.15 ay idi (3-120 ay).

Primer lokalizasyon açısından hastalar değerlendirildiğinde, vakaların %50'sinde mide, %35.8'inde ince barsak, %7.1'inde kalın barsak ve %7.1'inde diğer bölgeler primer bölge olarak saptandı (Şekil 2).

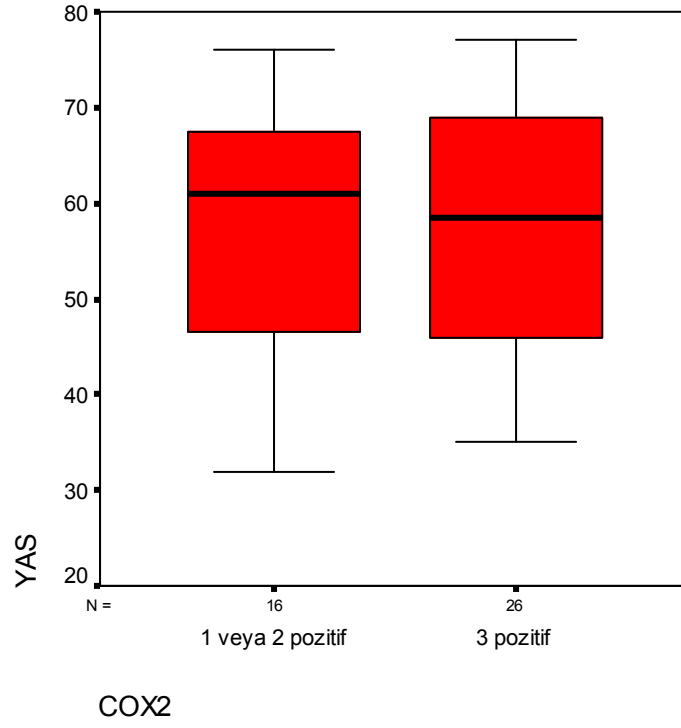


Şekil 2. GIST'de primer lokalizasyonlar

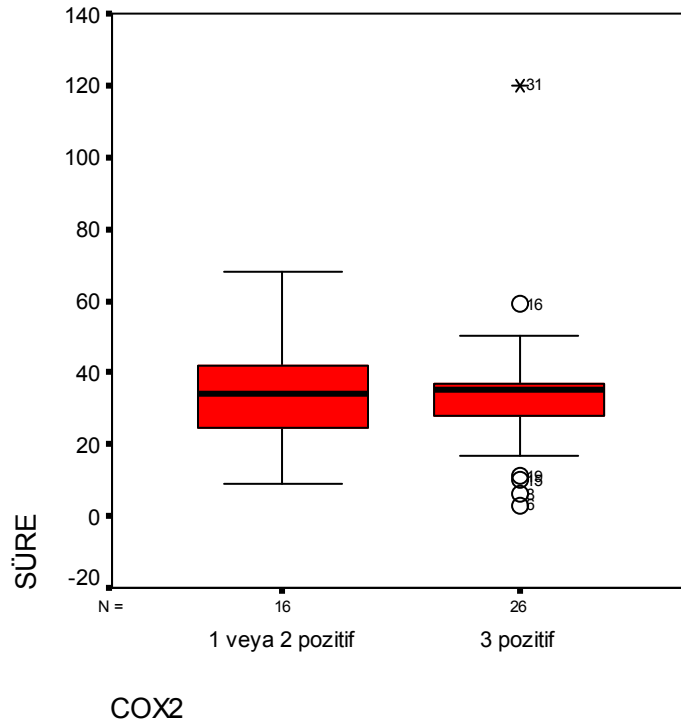
Hastalar COX-2 ekspresyonu açısından iki gruba ayrıldı; boyanma şiddeti 1+ veya 2+ saptanan hastalar Grup A, 3+ saptananlar ise Grup B olarak sınıflandırıldı. Grup A'da 16 hasta varken, Grup B'de 26 hasta saptandı. Birinci grubun yaş ortalaması 57.37 ± 3.41 yıl iken, ikinci grubun yaş ortalaması 56.53 ± 2.48 yıl idi (Şekil 3). Grup A'nın ortalama takip süresi 34.18 ± 3.92 yıl olarak saptanırken, Grup B'nin ortalama takip süresi 35.26 ± 4.29 yıl olarak saptandı (Şekil 4).

Tablo 4. Hastalara ait klinikopatolojik özellikler

Değişkenler	Alt Tip	Grup A	Grup B	p değeri
Yaş (yıl)		57.37 ± 3.41	56.53 ± 2.48	p >0.05
Cinsiyet	Erkek	10	16	p >0.05
	Bayan	6	10	
Takip süresi (ay)		34.18 ± 3.92	35.26 ± 4.29	p >0.05
Durum	Sağ	11	17	p >0.05
	Ölü	3	9	
Metastaz	Saptanan	4	15	p >0.05
	Saptanmayan	10	11	
Tümör Büyüklüğü	<5 cm	3	1	p >0.05
	5-10 cm	6	12	
	>10 cm	6	13	
Mitoz	<5/BBA	10	6	p =0.02
	5-10/BBA	2	7	
	>10/BBA	3	13	
Risk Sınıflaması	Düşük risk	3	0	p >0.05
	Orta risk	3	3	
	Yüksek risk	4	8	
İlaç	Kullanmayan	8	12	p >0.05
	İmatinib mesilat	5	9	
	Sunitinib malate	0	3	
Operasyon	Rezekatable	10	15	p >0.05
	Unrezektable	4	11	

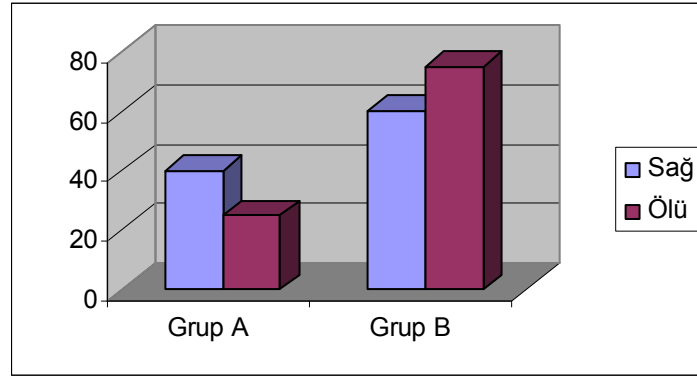


Şekil 3. COX-2 gruplarına göre hastaların yaş dağılımı



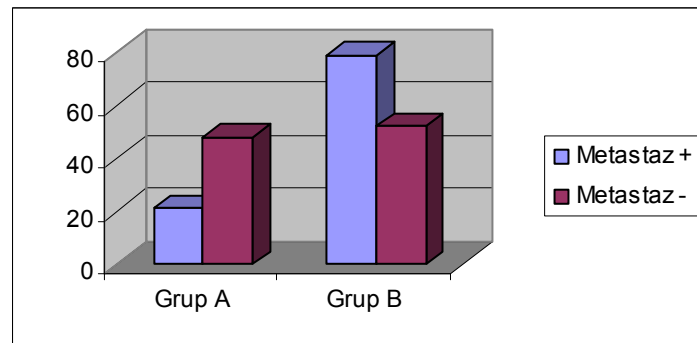
Şekil 4. COX-2 gruplarına göre hastaların takip süreleri

Hayatta ve kaybedilen hastalar COX-2 grupları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sağ olarak takip edilen 28 hastanın 11'inde COX-2 hafif-orta yoğunlukta saptanırken, 17 hastada yoğun boyanma görüldü. Kaybedilen 12 vakanın 3'ünde COX-2 hafif-orta yoğunlukta saptanırken, 9 hastada yoğun boyanma görüldü. ($p= 0.612$) (Şekil 5).



Şekil 5. Sağ olan ve exitus olan hastaların COX-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması

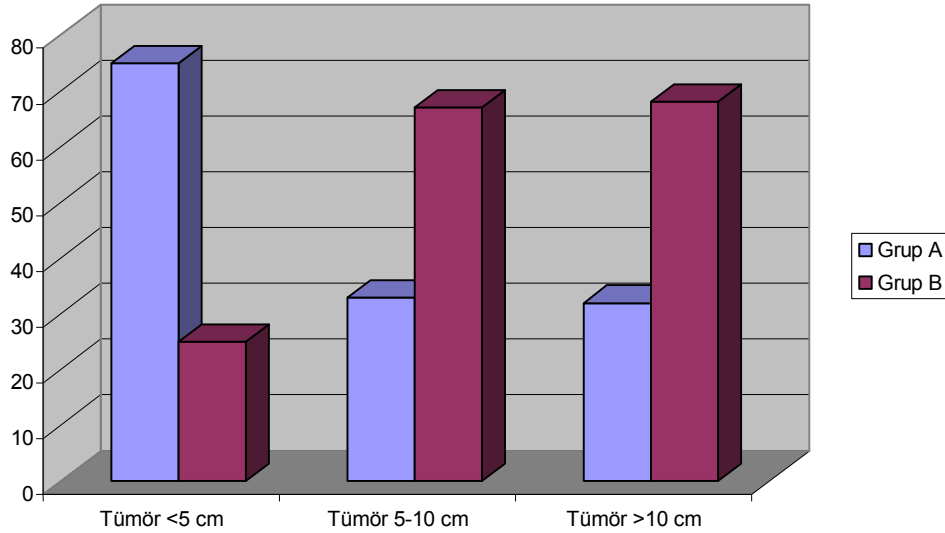
Metastaz saptanan ve saptanmayan GIST hastaları COX-2 grupları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Metastaz saptanan 19 hastadan 4'ünde hafif-orta ve 15'inde yoğun boyanma saptanırken, metastaz görülmeyen 21 vakadan 10'unda hafif-orta ve 11'inde yoğun boyanma izlendi ($p= 0.153$) (Şekil 6).



Şekil 6. Metastaz saptanan ve saptanmayan hastaların COX-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması

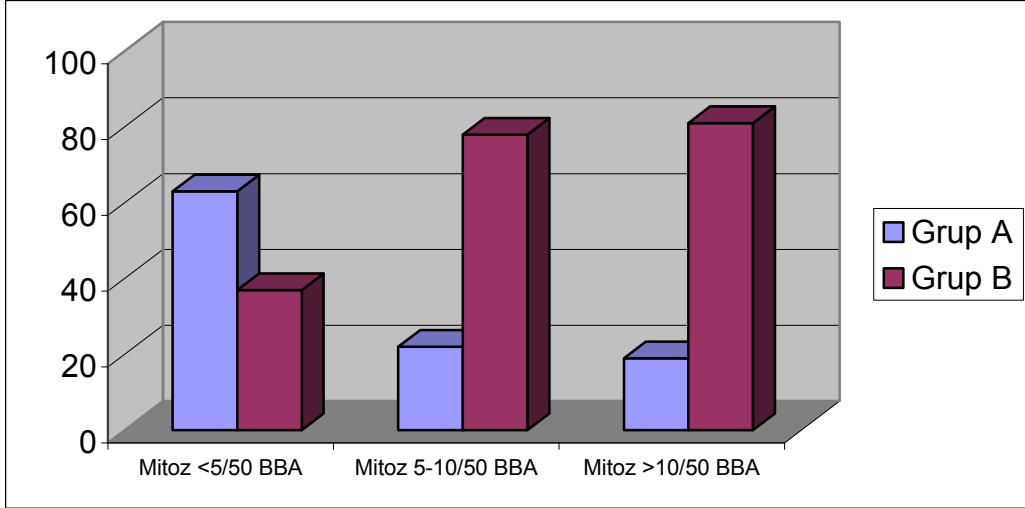
Patolojik olarak saptanmış tümör büyüklükleri 3 gruba ayrılarak (<5 cm, 5-10 cm, >10 cm) yapılan inceleme COX-2 grupları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tümör büyüklüğü <5 cm'nin altında olan 4 vakanın 3'ünde hafif-orta COX-2 boyanması saptanırken sadece 1 vakada yoğun boyanma dikkati çekmiştir. Tümör büyüklüğü

5-10 cm arası olan 18 vakanın 6'sında hafif-orta boyanma görülürken, 12 vakada yoğun boyanma saptandı. Tümör büyüklüğü >10 cm'nin üzerinde olan 19 vakada ise hafif-orta boyanmaya 6 vakada rastlanırken 13 vakada yoğun boyanma izlendi ($p=0.242$) (Şekil 7).



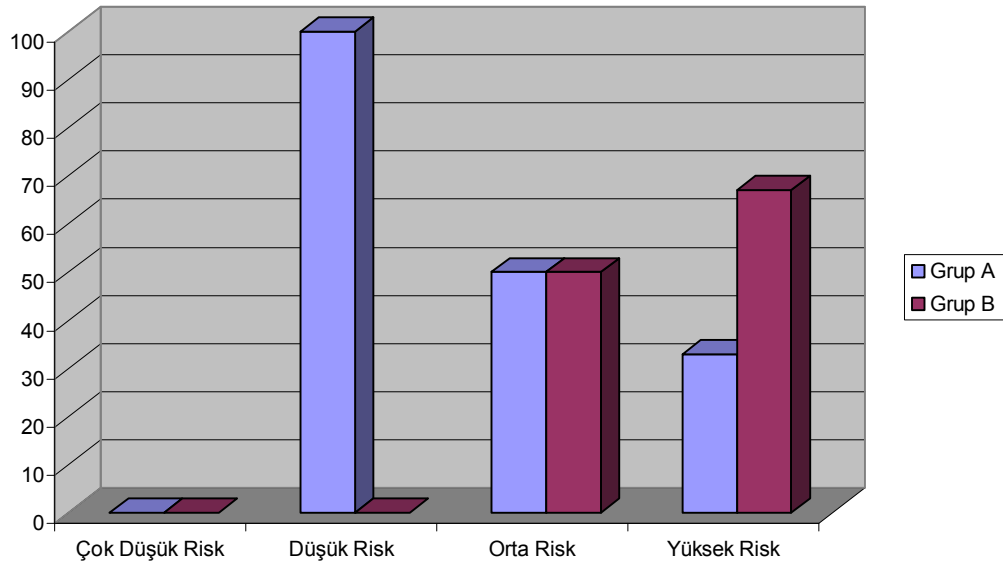
Şekil 7. Tümör büyüklüklerine göre COX-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tüm preparatlar mitoz açısından değerlendirildiğinde (<5/50 BBA, 5-10/50 BBA, >10/50 BBA), her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.02$). Mitoz sayısı <5'in altında olan 16 hastanın 10'unda hafif-orta COX-2 boyanma görülürken 6'sında yoğun boyanma izlendi. Mitoz sayısı 5-10 arası olan grupta 9 vaka vardı. Bu hastaların 2'sinde hafif-orta boyanma görülürken, 7'sinde yoğun boyanma izlendi. Mitoz sayısı >10 olan 16 vakanın incelemesinde ise 3 hafif-orta boyanma ve 13 yoğun boyanma dikkati çekti. Bu gruplar arası yapılan değerlendirmede istatistiksel anlam elde edilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Mitoz sayısına göre COX-2 ekspresyonu

GIST evrelemesinde metastatik olmayan hastalar düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak 3 gruba ayrıldıklarında, COX-2 grupları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda çok düşük risk grubu olarak değerlendirilen hasta saptanmadı. Düşük risk grubundaki 3 hastanın tümünde hafif-orta boyanma gözlemlendi. Orta risk grubundaki 6 hastanın 3'ünde hafif-orta boyanma saptanırken diğer 3'ünde de yoğun boyanma izlendi. Yüksek riskli 12 hastanın 4'ünde hafif-orta boyanma görülürken 8'i yoğun boyandı ($p=0.116$) (Şekil 9).



Şekil 9. Risk gruplarına göre COX-2 ekspresyonu

Ayrıca, kitlesi tam çıkarılıp tirozin kinaz inhibitörü (imatinib mesilat) kullanmayan, imatinib mesilat kullanan ve imatinib progresyonu sonrası sunitinib malate kullanan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrıldıklarında, COX-2 grupları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kitlesi tam çıkarılan 20 hastanın 8'inde hafif-orta boyanma, 12'sinde ise yoğun boyanma dikkati çekmekteydi. İmatinib kullanan 16 vakanın 5'inde hafif-orta boyanma, 9'unda yoğun boyanma görüldü. İmatinib progresyonu sonrası sunitinib kullanan 3 vakanın tümü yoğun COX-2 boyanması gösterdi. ($p=0.399$). Kitlesi tam çıkarılan ve çıkarılamayan (unrezekatabl) hastalar COX-2 grupları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Operasyonda kitleleri tam çıkarılan 25 hastanın 10'unda hafif-orta boyanma saptanırken, 15 hasta da yoğun boyanma izlendi. Kitleleri tam çıkarılamayan 15 hastanın 4'ünde hafif-orta boyanma dikkati çekerken 11'inde yoğun boyanma izlendi ($p=0.607$).

5. TARTIŞMA

COX-2'nin birçok kanserde ekspresyon artışı ile hastalık prognozu arasındaki ilişkisi ve COX-2 inhibitörlerinin progresyonu geciktirici ve/veya tedavi edici özellikleri bilinmektedir. COX-2 ekspresyonunun GIST ile ilişkisi oldukça yeni bir araştırma konusu olup bu konu hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (52-55). COX-2 ekspresyonu ile başta kolon kanseri olmak üzere birçok kanser tipi arasında prognoz ve yaşam analizi çalışmaları bulunmaktadır ancak GIST'de yaşam analizleri ve prognoz ile ilgili çalışmaların yapılması, bu tip tümörlerin nisbeten nadir olarak görülmesi nedeniyle önemli ölçüde zor olmaktadır.

Son 5 yılda kullanıma giren imatinib mesilat, GIST tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Geniş hasta sayılı analizlerin yapılması mümkün olmasa da klinik olarak nüks veya metastatik GIST'lerde, imatinib yaşam süresini belirgin olarak uzatmaktadır (12,63).

GIST'lerde COX-2 ekspresyonuna ait ilk çalışma Sheehan ve arkadaşları (52) tarafından bildirilmiş olup, sonuçta olguların %80'inde COX-2 pozitifliği bulunmuştur. Araştırmanın bize göre zayıf yönü sadece 15 olgu çalışılmış olmasıdır. Tümör örneklerinin hem epitelyal hem de spindle hücreli alt tiplerinde COX-2 ekspresyonu mevcut idi. Yazarlar, elde ettikleri veriler çerçevesinde GIST'te, her ne kadar kemoterapiye ve radyoterapiye duyarlı tümörler olmasa da ve aynı zamanda tirozin kinaz inhibitörleri ile parsiyel cevap alınsa da, COX-2 inhibitörlerinin faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Stewart ve arkadaşlarının (53) yaptıkları çalışmada ise; olguların %92'sinde COX-2 pozitifliği yanısıra; COX-2 ekspresyonu düşük veya az olan grupta tümör nüksü ve/veya ölümün daha yüksek oranda gerçekleştiği bildirilmiştir ancak istatistiksel fark saptanamamıştır. Stepanova ve arkadaşları (54) ise 2005 Amerikan Klinik Onkoloji Birliği yıllık toplantısında sundukları bildiride, COX-2 pozitifliğini sadece %27 oranında olduğunu ve progresyona kadar geçen süre açısından değerlendirildiğinde COX-2'nin anlamlı bir farklılık sağlamadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak bu çalışma tam makale olarak henüz yayınlanmamıştır.

COX-2 ile GIST tümörleri arasındaki ilişkiyi belirleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, COX-2 boyanması ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi saptamak mümkün olmamıştır. Bunun sebebi bu tür bir analiz için primer sonlanım noktası olarak imatinib tedavisi sonrası hasta ölümünün yeterli sayıda olmamasıdır. Bu tür bir analiz için daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tümör hücrelerindeki mitoz oranları ve tümör büyüklüğü arasındaki

ilişki anlamlı bulundu. Aslında, bu beklenen bir bulgudur. Nitekim daha önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, Stewart ve arkadaşlarının (53) yaptıkları çalışmadan farklı olarak mitoz sayısı ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptadık ($p=0.02$). Ancak, COX-2 ekspresyonu ile tümör büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.242$). Bizim sonucumuzun aksine Stewart ve arkadaşlarının (53) yaptıkları çalışmada mitoz sayısı ile COX-2 ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon saptanmıştı. Gümürdülü ve arkadaşlarının (55) yaptıkları bir diğer çalışmada ise mitoz ve COX-2 ekspresyonu arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bu konu ile ilgili kesin yorum yapılabilmesi için yaşam analiziyle ilgili çalışmaların sürdürülmesi ve sonuçta COX-2 ile prognoz arasındaki ilişkinin ortaya konabilmesi mümkün olacaktır. Çalışmamızda bulduğumuz COX-2 ekspresyonu ile mitoz sayısı arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlı olması COX-2'nin bağımsız bir risk faktörü olması ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Mitoz sayısı fazla olan tümörlerde COX-2 ekspresyonunun da yüksek oranda olduğunu söylemek yanlış olmaz. Hangisinin diğerine bağlı olarak geliştiği konusunda yorum yapabilmek için daha fazla hasta sayısı ile regresyon analizlerinin yapılması gerekmektedir. Özet olarak COX-2 ekspresyonu prognoz ile ilişkili olabilir, eğer bu veri doğrulanabilirse COX-2 inhibitörlerinin destek tedavisi amaçlı kullanımları gündeme gelebilir. COX-2 ekspresyonu fazla olan tümörler ile düşük olan tümörler arasında yaşam süreleri açısından elimizdeki veriler ile sağlıklı bir yorum yapma imkanımız henüz bulunmamaktadır.

GIST evrelemesinde metastatik olmayan hastalar düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak 3 gruba ayrıldıklarında, COX-2 grupları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bunlara ek olarak, çalışmamızdaki esas önemli bulgu hastalık evresi ile COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişkiydi. Bazı tümörlerde mitotik indeks yüksek olmasına rağmen, bu durum tümör büyüklüğü ile ilişkili olmamaktadır. Bu durumu bu tümörlerin lokalizasyonlarına bağlı olarak erken belirti vermeleriyle açıklayabiliriz. Böyle bir açıklamanın objektif kanıtını bulmak oldukça zordur. İşte bu nedenle metastatik olmayan GIST'lerde prognostik değerlendirme yapılırken 2 prognostik kriter göz önünde bulundurulmaktadır. Bunlar mitoz sayısı ve tümör büyüklüğüdür. Bu iki parametrenin kullanılmasıyla tümörlerin risk evrelemesi yapılmaktadır. Tümör büyüklüğü ve mitotik indeksin herhangi birisiyle risk sınıflaması olabilmektedir. Tümör büyüklüğü (>10 cm) ile mitoz sayısı ($>10/\text{BBA}$) beraber yada birbirinden bağımsız olarak kötü prognozu gösteren kriterler olup, hastaların yüksek riske sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda saptadığımız mitoz sayısında artış ile COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişki, COX-2 ekspresyonunun prognostik kriter olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda COX-2 ekspresyonu ile tümör büyüklüğü arasında ilişki

saptanmazken ($p= 0.116$), mitoz sayısı ile ilişkinin anlamlı düzeyde olduğunu belirledik ($p=0.02$). Mitoz sayısı >10 olan 16 vakanın incelemesinde Grup A'da 3 ve Grup B'de 13 yoğun boyanma gözlemlendi. Benzer şekilde Stewart ve arkadaşlarının (53) çalışmalarında tümör büyüklüğü ile COX-2 arasında ilişki saptanmazken, bizim bulgularımızın aksine mitoz oranı ile ters korelasyon bildirmişlerdir.

Günümüzdeki bilgiler ışığında, tam rezeksiyon yapılmış ancak yüksek risk sınıfına giren hastaların imatinib mesilat kullanması konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır, bu konudaki çalışmalar 2008 yılında tamamlanmış olacaktır. Çok merkezli ve geniş hasta katılımlı araştırmalar sonucunda COX-2 ekspresyonunun bu risk evrelemedeki belirleyici rolü ortaya konabilir.

Bu verilerin dışında çalışmamızda imatinib kullanımı ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.399$). İmatinib kullanan 16 vakanın 5'inde hafif-orta boyanma, 9'unda yoğun boyanma görüldü. İmatinib progresyonu sonrası sunitinib kullanan 3 vakanın tümü yoğun COX-2 boyanması gösterdi ancak hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle gruplar arası istatistiksel fark saptanmadı. Dikkatimizi çeken bir diğer husus COX-2 boyanma şiddetinde artma ile imatinib kullanımı arasında göreceli bir ilişkinin olduğudur. Prognozu kötü olan hastalarda ve imatinib dirençli 3 olguda da yoğun boyanma kalıbı gözlenmiştir. Buradan yola çıkarak COX-2 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi dolaylı olarak öne sürülebilir.

Ayrıca hastalardan tam rezeke edilen ve imatinib kullanmayanların ortalama yaşam süresini belirlemek mümkün olmamıştır. Çünkü primer tedavisi cerrahi olan hastalarda prognoz zaten iyidir. Çalışma başında metastatik olan veya nüks hastalarda ise imatinib öncesi döneme göre bizim serimizde de prognozlar belirgin olarak iyileşmiştir. Son 5 yıl içerisinde Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip edilen ve imatinib tedavisi alan hasta grubunda ($n=20$) sadece 3 hasta kaybedilmiştir ve diğer hastalar halen tedavi altında takip edilmektedirler. Bu hastalarda saptanan yaşam süresindeki belirgin düzelme imatinib tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Bu süre zarfında 3 hastada imatinib resistansı saptanarak sunitinib malate tedavisine geçilmiştir. Sunitinib direnci gelişen bir hastada da yeni bir tirozin kinaz inhibitörü olan nilotinib başlanması için uluslararası destek programına başvurulmuş ve onay alınmıştır.

Çalışmanın seyrinde belirtmek istediğimiz önemli bir bulgu da hasta popülasyonumuzun %98'inde CD-117'nin pozitif bulunmasıdır. CD-117 negatif olan 1 hastada PDGFR boyanması ile pozitifliğin gösterilmesi sonucunda hastaya imatinib tedavisi başlanmış ve verilen tedavi ile klinik parametrelerinde çok belirgin iyileşme saptanmıştır. Bu

nedenle GIST vakalarında sadece CD-117 pozitifliğine bakılarak tedaviyi yönlendirmek hatalı olabilmektedir. Klinik tecrübe ve öngörü mutlaka laboratuvarla birlikte değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Metastaz saptanan ve saptanmayan GIST hastaları COX-2 grupları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.153$).
2. Patolojik olarak saptanmış tümör büyüklükleri 3 gruba ayrılarak (<5 cm, 5-10 cm, >10 cm) yapılan incelemede, COX-2 grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p= 0.242$).
3. COX-2 ekspresyonu ile risk evrelemesi arasında ilişki saptanmadı. Metastatik olmayan hastalar GIST evrelemesinde düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak 3 gruba ayrıldıklarında, COX-2 boyanması açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.116$).
4. Kitlesi tam çıkarılan ve çıkarılamayan (unrezekatabl) hastalar COX-2 grupları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.607$).
5. Kitlesi tam çıkarılıp tirozin kinaz inhibitörü (imatinib mesilat) kullanmayan, imatinib mesilat kullanan ve imatinib progresyonu sonrası sunitinib malate kullanan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrıldıklarında, COX-2 boyanması açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p= 0.116$).
6. COX-2 ekspresyonu ile mitoz sayısı arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı ($p=0.02$).
7. Hayatta ve kaybedilen hastalar COX-2 grupları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.612$). COX-2 ekspresyonu ve sağ kalım arasındaki ilişki için daha uzun süreli ve geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.
8. GIST vakalarında sadece CD-117 varlığına bakarak tedaviyi yönlendirmek hatalı olabilmektedir. Klinik tecrübe ve öngörü mutlaka laboratuvarla birlikte değerlendirilmelidir.
9. COX-2 ekspresyonu prognoz ile ilişkili olabilir. Eğer bu ilişki doğrulanabilirse COX-2 inhibitörlerinin destek tedavisi amaçlı kullanımları gündeme gelebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438: 1-12.
2. Sheehan KM, Sabah M, Cummins RJ, O'Grady A, Murray FE, Leader MB et al. Cyclooxygenase-2 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2003; 34: 1242-1246.
3. Asano T, Shoda J, Ueda T, Kawamoto T, Todoroki T, Shimonishi M et al. Expressions of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E-receptors in carcinoma of the gallbladder: crucial role of arachidonate metabolism in tumor growth and progression. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 1157-1167.
4. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 1995; 55: 3785-3789.
5. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 3336-3340.
6. Fujita T, Matsui M, Takaku K, Uetake H, Ichikawa W, Taketo MM et al. Size- and invasion-dependent increase in cyclooxygenase 2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res.* 1998; 58: 4823-4826.
7. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005; 103: 821-829.
8. Sturgeon C, Chejfec G, Espat N. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of diseases. *Surg Oncol.* 2003; 12:21-6.
9. Kalender ME, Sevinc A, Tutar E, Sirikci A, Camci C. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: A case report. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 2629-2632.
10. De Giorgi U, Verweij J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumors: Where do we go from here? *Mol Cancer Ther.* 2005; 4: 495-501.
11. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231:51-58.

12. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347: 472-480.
13. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-2383.
14. Herschman HR. Regulation of prostaglandin synthase-1 and prostaglandin synthase-2. *Cancer Metastasis Rev*. 1994;13: 241-256.
15. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000; 69: 145-182.
16. Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J Med Chem*. 2007; 50: 1425-1441.
17. Arber N, DuBois RN. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prevention of colorectal cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999; 1: 441-448.
18. Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer*. 2001; 1: 11-21.
19. Fosslien E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system. *Ann Clin Lab Sci*. 1998; 28: 67-81.
20. Harris RE, Kasbari S, Farrar WB. Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. *Oncol Rep*. 1999; 6: 71-73.
21. Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology*. 1994; 5: 138-146.
22. Sharpe CR, Collet JP, McNutt M, Belzile E, Boivin JF, Hanley JA. Nested case-control study of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on breast cancer risk and stage. *Br J Cancer*. 2000; 83: 112-120.
23. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, Stanford JL, Risch HA, Gammon MD et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7: 97-102.
24. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 161-166.
25. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1946-1952.
26. Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1580-1586.

27. Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Inhibitory effect of aspirin on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Carcinogenesis*. 1993; 14: 1493-1497.
28. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 1998; 58: 409-412.
29. Subbaramaiah K, Telang N, Bansal MB, Weksler BB, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2 gene expression is upregulated in transformed mammary epithelial cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 833: 179-185.
30. Fujita T, Matsui M, Takaku K, Uetake H, Ichikawa W, Taketo MM, Sugihara K. Size- and invasion-dependent increase in cyclooxygenase 2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res*. 1998; 58: 4823-4826.
31. Subbaramaiah K, Altorki N, Chung WJ, Mestre JR, Sampat A, Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by p53. *J Biol Chem*. 1999; 274: 10911-10915.
32. Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res*. 1992; 52: 5575-5589.
33. Huang M, Sharma S, Mao JT, Dubinett SM. Non-small cell lung cancer-derived soluble mediators and prostaglandin E2 enhance peripheral blood lymphocyte IL-10 transcription and protein production. *J Immunol*. 1996; 157: 5512-5520.
34. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett*. 1995; 372: 83-87.
35. Morecki S, Yacovlev E, Gelfand Y, Trembovler V, Shohami E, Slavin S. Induction of antitumor immunity by indomethacin. *Cancer Immunol Immunother*. 2000; 48: 613-620.
36. Harris RE, Robertson FM, Abou-Issa HM, Farrar WB, Brueggemeier R. Genetic induction and upregulation of cyclooxygenase (COX) and aromatase (CYP19): an extension of the dietary fat hypothesis of breast cancer. *Med Hypotheses*. 1999; 52: 291-292.
37. Brueggemeier RW, Quinn AL, Parrett ML, Joarder FS, Harris RE, Robertson FM. Correlation of aromatase and cyclooxygenase gene expression in human breast cancer specimens. *Cancer Lett*. 1999; 140: 27-35.
38. Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis*. 2001; 22: 5-10.
39. Tardieu D, Jaeg JP, Deloly A, Corpet DE, Cadet J, Petit CR. The COX-2 inhibitor nimesulide suppresses superoxide and 8-hydroxy-deoxyguanosine formation, and

- stimulates apoptosis in mucosa during early colonic inflammation in rats. *Carcinogenesis*. 2000; 21: 973-976.
40. Majima M, Isono M, Ikeda Y, Hayashi I, Hatanaka K, Harada Y et al. Significant roles of inducible cyclooxygenase (COX)-2 in angiogenesis in rat sponge implants. *Jpn J Pharmacol*. 1997; 75: 105-114.
 41. Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev*. 2000; 19: 19-27.
 42. Majima M, Isono M, Ikeda Y, Hayashi I, Hatanaka K, Harada Y et al. Significant roles of inducible cyclooxygenase (COX)-2 in angiogenesis in rat sponge implants. *Jpn J Pharmacol*. 1997; 75: 105-114.
 43. Sawaoka H, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Sasaki Y, Kawano S et al. Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. *Lab Invest*. 1999; 79: 1469-1477.
 44. O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP et al. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2000; 82: 1427-1432.
 45. Peterson HI. Effects of prostaglandin synthesis inhibitors on tumor growth and vascularization. Experimental studies in the rat. *Invasion Metastasis*. 1983; 3: 151-159.
 46. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*. 1998; 93: 705-716.
 47. Cao Y, Pearman AT, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Intracellular unesterified arachidonic acid signals apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 11280-11285.
 48. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 681-686.
 49. Lu X, Xie W, Reed D, Bradshaw WS, Simmons DL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92: 7961-7965.
 50. Rigas B, Shiff SJ. Is inhibition of cyclooxygenase required for the chemopreventive effect of NSAIDs in colon cancer? A model reconciling the current contradiction. *Med Hypotheses*. 2000; 54: 210-215.
 51. Zhang X, Morham SG, Langenbach R, Young DA. Malignant transformation and antineoplastic actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on cyclooxygenase-null embryo fibroblasts. *J Exp Med*. 1999; 190: 451-459.
 52. Sheehan KM, Sabah M, Cummins RJ, O'Grady A, Murray FE, Leader MB et al.

- Cyclooxygenase-2 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2003; 34: 1242-1246.
53. Stewart AE, Heslin MH, Arch J, Jhala N, Ragland B, Gomez F et al. Cyclooxygenase-2 expression and clinical outcome in gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 315-319.
 54. Stepanova E, Meshcheryakov A, Anurova O, Shubina D, Lichinitser M. ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 9703.
 55. Gumurdulu D, Erdogan S, Kayaselcuk F, Seydaoglu G, Parsak CK, Demircan O et al. Expression of COX-2, PCNA, Ki-67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors and its relationship with histopathological parameters. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 426-431.
 56. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer.* 2002; 38(Suppl 5): 39-51.
 57. Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumors. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 7th edition, 2005, 1050-1060.
 58. Silva MV, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD-117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with imatinib. *Pathol Oncol Res.* 2003; 9: 13-19.
 59. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer.* 2002; 38(Suppl 5): 52-59.
 60. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 655-664.
 61. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer.* 2002; 38(Suppl 5): 37-38.

62. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur J Cancer*. 2002; 38(Suppl 5): 28-36.

63. Siberman S, Joensuu H. Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among the experts. *Eur J Cancer*. 2002; 38(Suppl 5): 66-69.

64. Zincirkeser S, Sevinc A, Kalender ME, Camci C. Early detection of response to imatinib therapy for gastrointestinal stromal tumor by using 18F-FDG-positron emission tomography and computed tomography imaging. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 2261-2262.

65. Van Den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer*. 2002; 38(Suppl 5): 60-65.

66. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs*. 2003; 63: 513-522.

67. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1329-1338.