



Gastrointestinal Stromal Tümörlerde İmmünohistokimyasal Markırların ve Tümör Boyutunun Prognoz Üzerindeki Rolü

The Role of Immunohistochemical Markers and Tumor Size on Prognosis in Gastrointestinal Stromal Tumors

İD Mehmet Ali Gök¹, İD Serkan Fatih Yeğen², İD Mehmet Tolga Kafadar³, İD Aytaç Emre Kocaoğlu¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye.

² Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa, Türkiye.

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

ÖZ

Giriş: Gastrointestinal stromal tümörlerin tanısında genel itibarıyla immünohistokimyasal boyanma yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı bu parametreler haricinde immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin risk gruplarının belirlenmesindeki yerini saptamaktır.

Yöntem: 2008-2019 yılları arasında genel cerrahi kliniğine başvuran 66 hasta çalışmaya dahil edildi ve dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, klinik prezentasyon, tümör boyutları, patolojik verileri, mitotik indeksi parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: GİST tanısı almış 66 hastada kadın/erkek oranı 31/55 olup, yaş ortalaması 62 idi. Tümör lokalizasyonlarına bakıldığında en sık mide ve ince barsak lokalizasyonu saptandı. Hastaların patoloji sonuçlarının immünohistokimyasal olarak incelenmesini takiben hastaların tümünde CD117'nin pozitif ve desmin'nin negatif olarak boyandığı saptandı. Maximum tümör çapı 40 cm, minimum tümör çapı 6 cm, ortalama tümör çapı 13.9 cm olarak saptandı. ortalama mitotik indeks 14.1 olarak saptandı.

Sonuç: Tümör karakteristiğinin net olarak anlaşılmadığı ve zaman içinde bu karakteristiğin modifiye olduğu göz önünde bulundurulursa taniya yardımcı ve tedavide yol gösterici parametrelerin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Yapılmakta olan ve yapılacak olan çalışmalar prognoz ve survi tahmininde yeni ve spesifik kriterlerin bulunacağını, bulunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: gastrointestinal sistem, stromal tümörler, immünohistokimyasal markırlar

ABSTRACT

Objective: Immunohistochemical staining methods are generally used in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. Apart from these parameters, immunohistochemical staining characteristics are determined in determining the risk groups.

Method: In the 2008-2019 study, 66 patients who applied to the general surgery clinic were followed up and their files were scanned retrospectively. Age, gender, clinical presentation, tumor extinguishing, pathological purpose, mitotic index were evaluated.

Results: The ratio of women / men with a diagnosis of GIST was 31/55, and the mean age was 62. When tumor localizations were examined, the most common localization was found to be stomach and small intestine. Following the immunohistochemical examination of the pathology results of the patients, it was found that CD117 was stained as positive and desmin was negative in all of them. The maximum tumor diameter was 40 cm, the minimum tumor diameter was 6 cm, and the mean diameter was 13.9 cm. the mean mitotic index was determined as 14.1.

Conclusion: Considering that the tumor characteristic is not clearly understood and this characteristic has been modified over time, the importance of diagnostic and guiding parameters in treatment is better understood. We think that new and specific criteria will be found in the prognosis and survival prediction of the studies that are being done and to be done.

Keywords: gastrointestinal system, stromal tumors, immunohistochemical markers

Başvuru Tarihi: 11.03.2021 **Kabul Tarihi:** 25.10.2021

Correspondence: Mehmet Ali Gök, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye.

E-mail: dr.mehmetaligok@gmail.com

Kocaeli Medical Journal published by Cetus Publishing. 



GİRİŞ

Gastrointestinalstroma tümörler (GİST) kendine özgü histopatolojik özelliklere sahip, servikal özefagusdan başlayarak rektuma kadar tüm gastrointestinal sistemde yerleşim gösterebilen mezenkimal bir tümördür ve en sık görülen mezenkimal tümördür (1). Görülme sıklığında beşinci sırada bulunan yumuşak doku sarkomudur (1, 2). Tüm gastrosintestinal sistem boyunca myenterikpleksusunintestinal alanında bulunan Cajal hücrelerinden orjin almaktadır (2). Bu hücreler barsak peristaltizminden sorumludur (3). GİST'lerin görülme sıklığı oldukça düşük olup, insidansının %0.01 olduğu düşünülmektedir (4). Yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki tanı anında ortalama yaş grubunun 65 olduğu ve 40 yaş altının %10'dan daha düşük bir orana sahip olduğu görülmüştür (5-7). Temel olarak gastrointestinal tümörler nadir görülen tümörler olup, tüm GİS tümörlerinin %1'inden daha azını oluşturur. GİST'ler klinik seyri birbirinden çok farklı olan, davranışının tahmin edilemediği değişik histopatolojik varyantları olan bir tablodur (8). Bu nedenle kötü veya iyi huylu tanımlaması yerine; düşük risk, orta risk ve yüksek riskli olarak tanımlamak kabul görmüş sınıflandırmadır (9).

GİST'ler gastrointestinal sistem üzerinde herhangi bir yerleşimde bulunabilirler. En sık yerleşim gösterdiği lokalizasyonlar; mide(%55), ince bağırsak(%25), kalın bağırsak(%10), rektum(%5) ve yemek borusu(%1) (10). Bunlar haricinde daha da nadir olmak üzere omentum, mezenter ve retroperitoneal lokalizasyonda da görülebilir(10). Omental vemezenkimalyerleşimli GİST'ler, standart yerleşimli GİST'ler ile aynı immünohistokimyasal yapıyı taşırlar. Ancak omental ve retroperitoneal yerleşimli GİST'lerin ,bu lokalizasyonlarda Cajal hücresi bulunmaması nedeniyle multipotent mezenkimal kök hücrelerinden de gelişebileceğini düşündürmektedir (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

2008-2019 yılları arasında genel cerrahi kliniğine başvuran 66 hasta çalışmaya dahil edildi ve dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Tüm

hastalardan onam ve hastaneden etik kurul onayı alındı. Hastaların 31 (%47) tanesi kadın, 35 (%53) tanesi erkek idi. Hastaların yaş dağılımı; en yüksek 84, en düşük 21 yaş idi. Ortalama yaş 62.2 , median yaş 32 idi. Hastalar tümör lokalizasyonuna göre sınıflandırıldığında; mide yerleşimli hasta sayısı 27 (%41), jejunum/ileum yerleşimli hasta sayısı 16 (%24), intestinal sistem mezosu yerleşimli hasta sayısı 13 (% 20), rektum/rektosigmoid/anal kanal yerleşimli hasta sayısı 5 (%7), özefagus yerleşimli hasta sayısı 1 (%2), pankreas yerleşimli hasta sayısı 1 (%2), retroperitoenal yerleşimli hasta sayısı 3 (%4) olarak saptandı (Tablo1). Mezo ve retroperitoneal yerleşimli tümörler, gastrointestinal sistem dışı tümörler olarak kabul edildi ve toplamda 16 hasta saptandı (%24).

		n	%
Cinsiyet	Kadın	31	47
	Erkek	35	53
Tümör Lokalizasyonu	Mide	27	41
	Jejunum/ileum	16	24
	Mezo	13	20
	Rektosigmoid /anüs	5	7
	Jejunum/ileum	16	24
	Özefagus	1	2
	Pankreas	1	2
	Retroperiton	3	4
Prezentasyon	İnsidental	28	42
	Abdominal ağrı	25	38
	Kanama	7	11
	Obstrüksiyon	5	7
	Disfaji	1	2
Risk sınıflaması	Düşük risk	16	23
	Orta risk	12	18
	Yüksek risk	38	59

Hastalar klinik prezentasyonlarına göre sınıflandırıldığında; 28 hastanın insidental (%42), 25 hastanın abdominal ağrı (%38), 7 hastanın gastrointestinal sistem kanaması (%11), 5 hastanın gastrointestinal sistem obstrüksiyonu (%7), 1 hastanın yutma güçlüğü (%2) ile prezente olduğu görülmüştür. Hastaların 9'u (%14) uzak metastazı olan evre 4 hasta olup, opere edilmeden takipleri

yapılmış olan hastalardır. Kalan 57 (%86) hasta rezeksiyon yapılan hasta gurubunu oluşturmuştur. İki mide lokalizasyonlu tümörü olan erkek hastanın takiplerinde; bir hastada özefagusSec, bir hastada FAP olduğu izlendi. Mide lokalizasyonlu tümörü olan bir kadın hastanın takiplerinde sağ kolon adenokarsinom, retroperitoneal ve mezo lokalizasyonlu tümörü olan iki kadın hastanın takiplerinde meme karsinomu, kolon lokalizasyonlu tümörü olan bir kadın hastanın takiplerinde tiroidpapiller karsinom saptandı.

Opere edilen 57 hastanın (%86) operasyon sonrası incelenmiş olan piyeslerinde ölçülen tümör boyutları santimetre cinsinden değerlendirildiğinde; en yüksek tümör çapı 40 cm., en düşük tümör çapı 0.4 cm., ortalama tümör çapı 9.8 cm. saptandı. Opere edilen hastaların 5 tanesinin (%9) piyes değerlendirmesinde cerrahi sınır pozitifliği saptandı. Tüm hasta gurubu içerisinde 9 hastada uzak metastaz saptanmış olup inoperabl kabul edildi; buna ilave olarak da 12 hastanın operasyon sonrası değerlendirilen piyeslerinde lokal ileri hastalık hali saptandı. 9 hastanın (%14) takiplerinde rekürrens izlendi. Tümör boyutu, lokalizasyonu ve mitotoik indeksi gözetilerek yapılan risk sınıflamasında; 16 hasta(%23) düşük riskli, 12 hasta (%18) orta riskli, 38 hasta (%59) yüksek riskli olarak saptandı. Toplamda 11 hasta (%17) imatinib tedavisi almadı. Bu hastalardan 7 tanesi düşük risk (%11), 3 tanesi orta risk(%4), 1 tanesi yüksek risk (%2) gurubunda idi. Yüksek risk grubunda olup da tedavi almayan hasta postoperatif erken dönemde ex olması nedeniyle tedavi almadı.

Hastaların patolojik verileri immünohistokimyasal boyanmaları açısından değerlendirildi. 13 hastanın (%19) CD34 negatif olduğu, tüm hastaların (%100) CD117/C-kit pozitif olduğu, tüm hastaların (%100) desmin negatif olduğu, 5 hastanın (%7) S-100 pozitif olduğu saptandı (Tablo2). Tüm hasta gurubunun mitotik indeksi değerlendirildiğinde; en yüksek mitotik indeks 180, en düşük mitotik indeks 1 olarak saptanmış olup, ortalama mitotoik indeks değeri 10.5 olarak saptandı. Tüm hasta gurubunun Ki67 yüzdesi değerlendirildiğinde ; en yüksek yüzde 60, en düşük yüzde 1, ortalama yüzde 13.1 olarak saptandı. 11 hastanın (%17) takipleri exitus olarak sonuçlandı.

		n	%
Risk sınıflaması	Düşük risk	16	23
	Orta risk	12	18
	Yüksek risk	38	59
CD34	Pozitif	53	81
	Negatif	13	19
CD117/C-kit	Pozitif	66	100
	Negatif	0	0
Desmin	Pozitif	0	0
	Negatif	66	100
S-100	Pozitif	5	7
	Negatif	61	93

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS yazılımı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler, gruplar arası karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi, iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız t-testi ve nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testit kullanılmıştır. P <0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BULGULAR

GİST tanısı almış 66 hastada kadın/erkek oranı 31/55 olup, yaş ortalaması 62 idi. Tümör lokalizasyonlarına bakıldığında en sık mide ve ince barsak lokalizasyonu saptandı. Opere edilen 57 hastanın tümör boyutları ile risk düzeyi karşılaştırıldığında; opere edilen ve yüksek riskli olan grupta 30 hasta olup maximum tümör çapı 40 cm, minimum tümör çapı 6 cm, ortalama tümör çapı 13.9 cm olarak saptandı. Opere edilen ve orta riskli olan grupta 12 hasta olup maximum tümör çapı 10 cm, minimum tümör çapı 4 cm, ortalama tümör çapı 6.8 cm olarak saptandı. Opere edilen ve düşük riskli olan grupta 15 hasta olup maximum tümör çapı 8 cm, minimum tümör çapı 1 cm, ortalama tümör çapı 3.9 cm olarak saptandı . Yüksek riskli grup tümör boyutuna göre orta ve hafif riskli grup ile karşılaştırıldı. Tümör boyutunun normal dağılımlı olmaması üzerine (Skewness,kurtosis) Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Test sonucu anlamlı bulundu (p<0.05).

Tümör lokalizasyonu ve risk grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 38 hastanın bulunduğu yüksek riskli grupta mide lokalizasyonlu hasta sayısı 16 (%43), ince barsak lokalizasyonlu hasta sayısı 7 (%20), mezolokalizasyonlu hasta sayısı 11 (%31), retroperitoneal lokalizasyonlu hasta sayısı 4 (%10) olarak saptandı. 12 hastanın bulunduğu orta riskli grupta mide lokalizasyonlu hasta sayısı 4 (%33), ince barsak lokalizasyonlu hasta sayısı 5 (%42), rektum lokalizasyonlu hasta sayısı 2 (%17), mezolokalizasyonlu hasta sayısı 1 (%8) olarak saptandı. 16 hastanın bulunduğu düşük riskli grupta mide lokalizasyonlu hasta sayısı 6 (%38), ince barsak lokalizasyonlu hasta sayısı 5 (%32) olup; rektum, pankreas, özefagus, anal kanal ve kolon lokalizasyonunda 1'er (%6) hasta saptandı. Hasta sayısının yeterli olmaması nedeni ile retroperiton, pankreas, özefagus, anal kanal ve kolon lokalizasyonlu hasta grupları istatistiksel analize dahil edilmedi. Kalan mide, jejunum, mezo ve rektum lokalizasyonlu hasta grubunun risk grubu ile karşılaştırılmasında test sonucu anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Hastaların patoloji sonuçlarının immünohistokimyasal olarak incelenmesinin takiben hastaların tümünde CD117'nin pozitif ve desmin'in negatif olarak boyandığı saptandı. Tüm hasta grubunda 13 hastanın (%19) CD34 negatif olarak boyandığı saptandı. CD34 negatif olarak boyanan 13 hastanın; 9 (%69) tanesi yüksek risk grubunda, 3 (%23) tanesi orta risk grubunda, 1 (%8) tanesi düşük risk grubunda saptandı. CD34 negatif olan grupta maximum tümör boyutu 18cm, minimum tümör boyutu 4 cm, ortalama tümör boyutu 11 cm olarak saptandı. CD34 pozitif boyanan 53 hastalık grupta; 29 (%55) hasta yüksek risk, 9 (%17) hasta orta risk, 15 (%28) hasta düşük risk grubunda saptandı. Her iki grubun istatistiksel analizinde gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Risk gruplarına göre her bir grubun mitotik indeksleri değerlendirildiğinde; yüksek riskli grupta maximum mitotik indeks 180, minimum mitotik indeks 1, ortalama mitotik indeks 14.1 olarak saptandı. Orta riskli grupta maximum mitotik indeks 40, minimum mitotik indeks 3, ortalama mitotik indeks 8.4 olarak saptandı. Düşük riskli

grupta maximum mitotik indeks 8, minimum mitotik indeks 1, ortalama mitotik indeks 3.06 olarak saptandı. Risk gruplarının Ki67 yüzdesi karşılaştırıldığında; yüksek riskli grubun Ki67 yüzdesi maximum 60, minimum 1, ortalama 15.7 olarak saptandı. Orta riskli grubun Ki67 yüzdesi maximum 60, minimum 2, ortalama 17.8 olarak saptandı. Düşük riskli grubun Ki67 yüzdesi maximum 15, minimum 1, ortalama 3.5 olarak saptandı. Mitotik indeks ile risk grupları arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş olup ($p<0.05$), Ki67 yüzdesi ile risk grupları arasında anlamlı bir ilişki ($p>0.05$) saptanmamıştır (Mann-Whitney-U test).

TARTIŞMA

GİST'ler %90 oranında KİT (protoonkogen tirozin kinaz reseptörü) veya PDGFRA (trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü) mutasyonu taşımaktadır. %10 oranındaki GİST'ler ise her iki mutasyonun görülmediği vahşi tip olarak sınıflandırılmaktadır(11). En yaygın görülen klinik prezentasyonu; karın ağrısı, gastrointestinal sistem kanaması, batın içi kitle, bağırsak tıkanıklığı, tümör perforasyonudur (12). GİST'lerde prognoz belirteci olarak kullanılan 3 temel parametre mevcuttur. Bunlar; tümör boyutu, lokalizasyon ve mitotik indekstir. Dünya genelinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; 5 cm'den küçük, mide lokalizasyonunda bulunan ve mitotik indeksinin 5/50'den daha az olan GİST'ler daha iyi prognoza sahiptir(13). Bununla birlikte GİST'ler tanı anında %40 oranında lokal ileri olarak, %20 oranında ise uzak metastaz yapmış olarak yakalanır (14). Erken evre GİST'lerde cerrahi rezeksyonküratif bir yaklaşım olabilirken, inoperabl hastalarda kemoterapi tek seçenektir. En sık kullanılan kemoteropatik ajan imatinib'dir. İmatinib; bir tirozinkinaz reseptör inhibitörüdür. GİST'lerin %80 oranında KİT mutasyonu taşıdığı düşünülürse; imatinib'in opere edilemeyen hasta grubunda kullanılabilir yegane kemoteropatik ajan olduğu anlaşılmaktadır(15,16). GİST'lerin %10'luk kısmını PDGFRA mutasyonu oluşturmaktadır(17). Kalan %10'luk kısım ise her iki mutasyonun görülmediği vahşi tip olarak sınıflandırılmaktadır. KİT ve PDGFRA mutasyonları önemli iki pronostik belirteçlerdir. Bu mutasyonların saptandığı ve cerrahi sonrası adjuvan

tedavi gerektirmeyen hasta grupları mevcuttur (18). Saptanan bu bulgu, cerrahi sonrası adjuvan tedavi kararı aşamasında klinisyene yol gösterici olmuştur.

GİST'lerin %10'luk kısmını oluşturan, KİT ve PDGFRA mutasyonu taşımayan vahşi tip GİST'ler mevcuttur. Bu hastalar kemoteapiye daha az duyarlı olup, daha kötü bir prognoza sahiptir. Bu grupta prognoz tayinini yapabilmek amacıyla alternatif biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bunların başında BRAF protoonkogen mutasyonu gelmektedir ve vahşi tip GİST'lerin %10'luk kısmında görülmektedir(19). İlerleyen araştırmalar SDH(süksinat dehidrogenaz inaktivasyon) mutasyonlarını göstermiş olup, bu mutasyonları taşıyan hasta grubunun genç erişkin olduğu görülmüştür(20,21). Tüm bunlar haricinde, opere edilen hastaların yapılan immünohistokimyasal değerlendirmesi benzer ve farklı özelliklerin bulunduğunu göstermiştir. GİST'ler tanıda kolaylığı sağlayacak immünohistokimyasal boyanma özellikleri gösterirler. GİST'lerde C-kit (CD117) %95, CD34 %60-70 ve düz kas aktini %30-40 oranında pozitifdir. Diğer mezenkimal tümörlerde olduğu gibi, GİST'ler vimentin pozitifdirler ancak, vimentin özgün olmadığı için genellikle tanıda kullanılmaz (22). GİST'ler genellikle S-100 proteini, desmin ve keratin negatifdir (S-100 %5, desmin ve keratin %1-2 oranında pozitifdir) (22). Bunlar dışında birçok immünohistokimyasal işaretleyiciler GİST'lerin tanı, ayırıcı tanı ve prognoz tayininde halen araştırılmaktadır (23,24). Biz bu çalışmamızda opere ettiğimiz hastalardaki immünohistokimyasalprofilinprognoz ve survi üzerindeki etkisini değerlendirdik.

Morfolojik ve immünohistokimyasal incelemeler GİST'lerde doğru tanı ve sınıflamada merkezi bir rol oynar. Bu rolün önemi tanı alan hastalarda prognoz tayininde kendisini göstermektedir. GİST'leri huylu insidental tümörler olabildiği gibi; kötü huylu, rekürrens gösterebilen ve metastatik olabilen geniş bir yelpazede prezente olabilir. Tümör boyutu, lokalizasyonu, mitotik indeksi, immünohistokimyasal boyanma özellikleri tümör karakteristiği hakkında oldukça yol gösterici olup, hastaların prognoz ve survi tayininde önemli bir role sahiptirler.

Günümüz şartlarında tümör boyutu, lokalizasyon ve mitotik indeks GİST'lerde prognoz tayininde halen esas rolü üstlenmektedir. Ancak bulunacak yeni prognostik faktörlerin survi tespitinde, tedavi protokollerinin şekillenmesinde, tedavi sonrası rekürrens oranlarının değerlendirilmesinde yeni yollar yaratacağı aşikardır. Bu alanda yapılacak olan çalışmalarda hasta serileri genişledikçe, patolojik değerlendirmeler immünohistokimyasal olarak detaylandırıldıkça prognostik yeni faktörlerin bulunacağı inancındayız.

Tümör karakteresteğinin net olarak anlaşılamadığı ve zaman içinde bu karakterestiğinin modifiye olduğu göz önünde bulundurulursa tanıya yardımcı ve tedavide yol gösterici parametrelerin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Yapılmakta olan ve yapılacak olan çalışmalar prognoz ve survi tahmininde yeni ve spesifik kriterlerin bulunacağını, bulunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Etik Onay

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu/ 27.01.2021 Tarihli 514/194/28 Karar numaralı etik kurulu onayı alınmıştır.

Hasta onamı: Çalışma retrospektif yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013;382(9896):973–83.
2. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann. Oncol.* 2006, 17
3. Dei Tos AP. There appraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stouttothe KIT revolution. *VirchowsArch* 2003;442:421–8.
4. Soreide, K.;Sandvik, O.M.; Soreide, J.A.; Giljaca, V.; Jureckova, A.; Bulusu, V.R. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohorts studies. *CancerEpidemiol.* 2016, 40, 39–46.
5. Miettinen, M.;Sobin, L.H.; 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.
6. Nilsson, B.;Bumming, P.; Meis-Kindblom, J.M.; 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.
 7. Tryggvason, G.;Gislason, H.G.; Magnusson, M.K.; Jonasson, J.G. 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, 289–293.
 8. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003;65:187–97.
 9. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003;90(10):1178–86.
 10. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *NatRevCancer.* 2011;11(12):865–78
 11. ddHirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of- function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577–80.
 12. Sturgeon C, Chejfec G, Espot NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *SurgOncol* 2003;12:21–6.
 13. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, Broto JM, Garcia-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *LancetOncol.* 2009;10(11):1045–52.
 14. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *LancetOncol.* 2012;13(3):265–74.
 15. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *ClinCancerRes.* 2002;8(10):3034–8.
 16. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *LancetOncol.* 2002;3(11):655–64
 17. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299(5607):708–10.
 18. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J ClinOncol.* 2015;33(6):634–42.
 19. Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, Dematteo RP, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(10):853–9.
 20. Wagner AJ, Remillard SP, Zhang YX, Doyle LA, George S, Hornick JL. Loss of expression of SDHA predicts SDHA mutations in gastrointestinalstromaltumors. *ModPathol.* 2013;26(2):289–94.
 21. Miettinen M, Killian JK, Wang ZF, Lasota J, Lau C, Jones L, et al. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. *Am J SurgPathol.* 2013;37(2):234–40.
 22. Koehler, K., & Eckstein, Beyond scenegist: Objects guide search more than scene background. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance,* 2017;43(6), 1177–1193
 23. Cho WC, Shin YK, Na YS, Ryu MH, Ku JL, Kang YK. The role of novel fusion genes in human GIST cell lines derived from imatinib-resistant GIST patients: A therapeutic potential of fusion gene. *BiochemBiophysResCommun.* 2020 Aug 27;529(3):699-706. Epub 2020 Jul <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.174>
 24. Brainerd, C. J., Chang, M., & Bialer, D. M. From association to gist. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition,* 2020;46(11)