



# Mide Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Hastaliksız Sağkalımı Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

## Factors Affecting Recurrence-free Survival in Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single Center Experience

© Ayşegül Sakin, © Mehmet Naci Aldemir\*

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), son derece nadir görülmektedir. Çalışmamızda mide GİST (mGİST) nedeni ile opere olmuş metastatik olmayan hastalarda hastaliksız sağkalımı (HSK) etkileyen faktörleri retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya 2008-2019 yılları arasında onkoloji kliniğinde mGİST tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya metastatik evrede olan, 18 yaş ve altı ve mide dışı lokalizasyondaki hastalar alınmadı.

**Bulgular:** Çalışmaya 17 (%50) erkek ve 17 (%50) kadın hasta olmak üzere 34 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 64 (22-89) yıldır. Miettinen Risk Skoruna göre çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli hasta sayıları sırasıyla yedi (%20,6), beş (%14,7), 17 (%50) ve beş (%14,7) idi. On bir (%32,5) hastaya adjuvan imatinib tedavisi başlanmıştı. Beş ve 10 yıllık HSK oranları aynı olup %79,2 idi. Beş ve 10 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %90,9 ve %85,6 idi. Çok değişkenli analizde; nekroz varlığı [Tehlike oranı (TO)=9,5], yüksek risk grubu (TO=27,2), Ki-67 yüksekliği (TO=1,03) ve adjuvan tedavi verilmesi (TO=0,51) HSK'yi etkileyen faktörler olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda opere mGİST hastalarında nekroz varlığı, yüksek Miettinen risk grubu ve yüksek Ki-67 varlığında mutlaka adjuvan imatinib tedavisi verilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Gastrointestinal stromal tümör, mide, adjuvan tedavisi, sağkalım

### Abstract

**Aim:** Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are extremely rare. In this study, we aimed to analyze the factors affecting disease-free survival (DFS) in patients operated for non-metastatic gastric GIST (gGIST).

**Methods:** This was a retrospective analysis of 34 patients with resectable gGIST who were followed up and treated at the oncology clinic between 2008 and 2019. Patients with metastatic disease and non-gastric disease and those aged <18 years were excluded.

**Results:** Seventeen (50%) patients were male. The median age was 64 years. According to Miettinen Risk Scores, seven patients were (20.6%) in very low-risk group, five (14.7%) in low-risk group, 17 (50%) in moderate-risk group, and five (14.7%) patients were in high-risk group. Adjuvant therapy was given in 11 (32.4%) patients. The 5- and 10-year DFS rates were same as 79.2%. The 5- and 10-year overall survival rates were 90.9% and 85.6%, respectively. In multivariate analysis, presence of necrosis [Hazard rate (HR)=9.5], being in high-risk group (HR=27.2), Ki-67 (HR=1.03), and receiving adjuvant therapy (HR=0.51) were factors affecting DFS.

**Conclusion:** We assume that adjuvant therapy should be given in high-risk patients operated for gGIST in the presence of necrosis and high Ki-67.

**Keywords:** Gastrointestinal stromal tumor, gastric, adjuvant therapy, survival

### Giriş

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), barsak duvarındaki CD34-pozitif interstisyel Cajal hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Çoğunlukla mide ve proksimal

ince barsak bulunmakla birlikte sindirim sisteminin herhangi bir bölümünde, periton, omentum ve mezenterde meydana gelebilir. Sindirim sisteminin tüm malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. GİST'lerin insidansı

0,68/100.000'dir. Erkek ve kadınlarda eşit dağılım göstermekte olup genellikle 60 yaş civarında tanı alır. GİST'ler esas olarak c-kit (CD117) veya trombosit kökenli büyüme faktörü *reseptör alfa (PDGFRA)* genlerinde sıklıkla aktive edici mutasyonlar barındırırlar (1-4).

Mide GİST'leri (mGİST) genellikle farklı endikasyonlar ile yapılan endoskopide tesadüfen saptanır. mGİST'lerde dış yüzey ülseri varlığında akut veya kronik kanama ile semptomatik olarak ortaya çıkabilirler (4).

Operabl mGİST için tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir. Lokal ileri inoperabl hastalara ise imatinib ile neoadjuvan tedavi tercih edilir. GİST kanser hücrelerinin büyümesini KIT veya PDGFRA'nın mutasyonel aktivasyonunun uyardığının anlaşılması GİST'lerin tedavisinde devrim yaratmıştır. İmatinib ile moleküler hedefli tedavinin, GİST'lerin tedavisinde hızlı ve sürekli klinik yarar sağladığı ortaya çıkmıştır (5).

GİST'lerde, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, mitotik indeks, tümör rüptürü gibi çeşitli faktörler cerrahi sonrası rekürrens için risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (6,7). Bu çalışmada hastanemizde takip ve tedavisini yaptığımız opere olmuş mGİST hastalarında hastaliksız sağkalımı (HSK) etkileyen faktörleri retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

## Yöntemler

**Veriler:** Çalışmaya 2008-2019 yılları arasında onkoloji kliniğinde opere mGİST tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya tanı anında metastatik evrede olan, tanı anında inoperabl olan, mide dışı yerleşimli olan, verilerine ulaşılamayan, GİST dışında malignitesi olan ve 18 yaşın altındaki hastalar alınmadı. Hastaların cinsiyet, yaş, c-kit ve CD34 durumu, histolojik alt tip, tümör boyutu, mitoz oranı, hücresellik, nekroz durumu, perforasyon durumu, Miettinen risk grubu, grad, Ki-67, adjuvan tedavi durumu, rekürrens durumu ve son durum verileri dosyalarından elde edildi. Hastalara tümör çapına göre, 10 cm  $\leq$  ve >10 cm olarak gruplandırıldı. Mitotik oranı [50/büyük büyütme alanı (BBA)] 10/50 $\leq$  ve >10/50 olarak gruplandırıldı. Hastalar Miettinen risk grubuna göre yüksek ve diğer (çok düşük, düşük, orta) olarak gruplandırıldı. HSK için tanı tarihinden rekürrens gelişene kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım (GSK) için tanı tarihinden ölüm tarihi veya son görülme tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

**Etik kurul onayı:** Bu çalışma ve ilgili tüm prosedürler Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir (karar no: 2020/03-53, tarih: 22/05/2020).

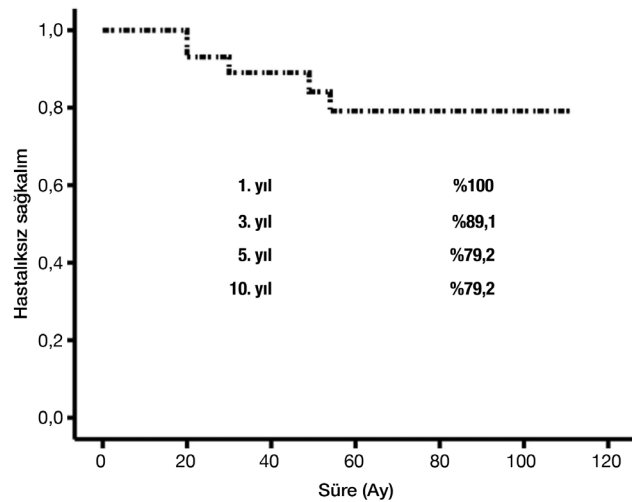
## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical package for social sciences (SPSS) Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama ve ortanca, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağladığında Student t-testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması ki-kare analizi ile yapıldı. Sağlıkım analizleri Kaplan-Meier Analizi ile yapıldı. Belirleyici faktörler Cox regresyon analizi ile incelendi. Univariate analizde  $p < 0,150$  olan değerler ile Forward Stepwise Modeli kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya 17 (%50) erkek ve 17 (%50) kadın hasta olmak üzere 34 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 64 (22-89) yıldır. Bir (%2,9) hastada c-kit negatif saptanmıştı. En sık görülen alt tip iğsi hücreli tip olup 21 (%61,8) hastada gözlenmişti. Sekiz (%23,5) hastanın tümör boyutu  $\geq 10$  cm idi. Yirmi dokuz (%85,3) hastanın mitoz oranı >10/50 BBA idi. Hiçbir hastada perforasyon gözlenmemişti. Miettinen Risk skoruna göre çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli hasta sayıları sırasıyla yedi (%20,6), beş (%14,7), 17 (%50) ve beş (%14,7) idi. On bir (%32,5) hastaya adjuvan imatinib tedavisi başlanmıştı. Takip boyunca beş (%14,7) hastada rekürrens, üç (%8,8) hastada ölüm gelişmişti (Tablo 1).

Sağkalım oranlarına bakıldığında; 5 ve 10 yıllık HSK oranları aynı olup %79,2 idi (Şekil 1). Beş ve 10 yıllık GSK oranları ise sırasıyla %90,9 ve %85,6 idi (Şekil 2). 1-3-5 ve 10 yıllık sağkalım oranları Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.



**Şekil 1.** Tüm hastalarda 1-3-5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları

Tek değişkenli analizde, nekroz varlığı [tehlike oranı (TO)=7,235, %95 güven aralığı (GA)=1,732-13,395], yüksek risk grubu (TO=21,048, %95 GA=4,740-35,344), Ki-67 yüksekliği (TO=1,039, %95 GA=1,012-1,067) ve grad-3 (TO=6,071, %95 GA=1,219-30,216) HSK'yi olumsuz ettiler iken adjuvan tedavi verilmesi (TO=0,313 %95 GA=0,139-0,700) ise HSK'yi olumlu etkiliyordu (Tablo 2).

Çok değişkenli analizde nekroz varlığı (TO=9,595, %95 GA=1,774-17,700), yüksek risk grubu (TO=27,220, %95 GA=4,753-67,461) ve Ki-67 yükselmesi (TO=1,039,

%95 GA=1,012-1,607) HSK'yi olumsuz etkilerken adjuvan tedavi verilmesi (TO=0,513, %95 GA=0,339-0,891) ise HSK'yi olumlu yönde etkiliyordu (Tablo 3).

## Tartışma

Bu çalışmada opere mGİST tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri inceledik. Çalışmamızda patoloji preperatında nekroz varlığı, yüksek Miittinen risk grubu olması ve Ki-67'nin yüksek olması HSK'yi azaltırken, adjuvan tedavi verilmesi HSK'yi anlamlı olarak uzatıyordu. Özellikle yüksek Miittinen risk grubu olması rekürrens riskini 27 kat artırıyordu.

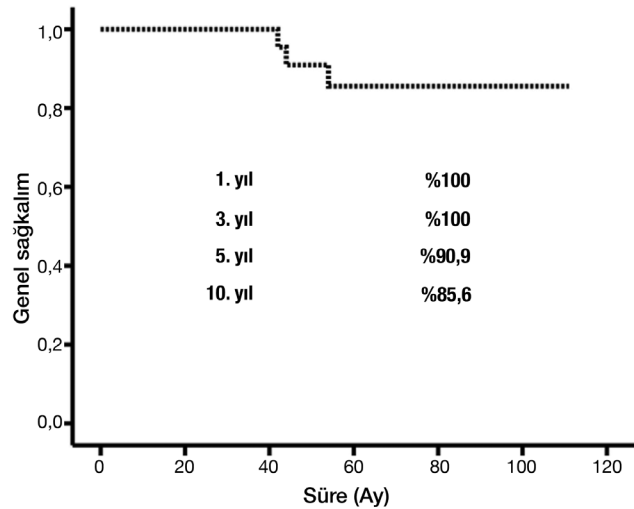
GİST'ler genellikle orta yaş ve yaşlı bireylerde görülür. Kırk yaş altında çok nadirdir. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçları programı (SEER) verilerinin analizinde, tanıdaki ortalama yaş 64 tür (3). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda yaş dağılımı 64-69 arasındadır (3,8,9). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 64'tü. Çalışmamızda kadın erkek oranı eşitti.

Yapılan çalışmalarda CD34, GİST'lerin üçte ikisinden fazlasında pozitif bulunmuş, CD117 antijeni ise %80'inden fazlasında pozitif saptanmıştır (10-12). Bizim çalışmamızda ise bir hastada c-kit negatif ve diğer bir hastada CD34 negatif saptanmıştır.

Yapılan çalışmaların çoğunda GİST'lerde cinsiyetin sağkalımı etkilemediği saptanmıştır (7,13). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da cinsiyetin sağkalıma etkisi yoktu. GİST hastaları ile yapılan çalışmalarda rezeksiyon sonrası en sık rekürrens periton ve karaciğerde geliştiği gözlenmiştir (7,14,15). Bir çalışmada en sık rekürrens karaciğer (%56) ve periton (%33,8) olarak tespit edilmiş (14). Bizim çalışmamızda ise beş hastada rekürrens gelişmiş olup üç hastada karaciğer metastazı, iki hastada periton metastazı gelişmişti.

Tablo 1. Hastaların verileri			
		n	%
Cinsiyet	Kadın	17	50,0
	Erkek	17	50,0
Yaş (yıl)	Ortanca (min-maks)	64 (22-89)	
c-kit	Negatif	1	2,9
	Pozitif	33	97,1
CD34	Negatif	1	2,9
	Pozitif	33	97,1
Histolojik tip	İğsi hücreli tip	21	61,8
	Epiteloid tip	5	14,7
	Miks tip	8	23,5
Tümör boyutu (cm)	<10 cm	26	76,5
	≥10cm	8	23,5
Mitoz (50 BBA)	<10/50 BBA	5	14,7
	≥10/50 BBA	29	85,3
Hüresellik	Düşük	12	35,3
	Yüksek	22	64,7
Nekroz	Yok	22	64,7
	Var	12	35,3
Perforasyon	Yok	34	100,0
Miittinen risk grubu	Çok düşük	7	20,6
	Düşük	5	14,7
	Orta	17	50,0
	Yüksek	5	14,7
Ki-67	%	11,5+17,2	
Grad	1+2	29	85,3
	3	5	14,7
Adjuvan İmatinib	Yok	23	67,6
	Var	11	32,4
Rekürrens durumu ve yeri	Var	5	14,7
	Karaciğer	3	60,0
	Periton	2	40,0
Son durum	Hayatta	31	91,2
	Eksitus	3	8,8

BBA: Büyük büyüme alanı, n: Olgu sayısı, min: Minimum, maks: Maksimum



Şekil 2. Tüm hastalarda 1-3-5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları

**Tablo 2. Tek değişkenli analizde hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler**

		TO	TO için %95 GA	p
Tanı yaşı	Yıl	1,020	0,955-1,090	0,547
Cinsiyet	Erkek vs kadın	1,392	0,251-7,695	0,704
Histolojik tip	İğsi hücreli tip (ref.)	1		0,501
	Epiteloid tip	2,938	0,486-17,731	0,240
	Miks tip	1,517	0,149-15,403	0,725
Boyut (cm)	≥10 vs <10	5,730	0,952-34,406	0,057
Mitoz (BBA)	≥10 vs <10	3,505	0683-17,980	0,133
Hüresellik	Yüksek vs düşük	1,371	0,246-7,622	0,718
Nekroz	Var vs yok	7,235	1,732-13,395	<b>0,014</b>
Miettinen risk grubu	Yüksek vs diğer	21,048	4,740-35,344	<b>0,001</b>
Ki-67	%	1,039	1,012-1,067	<b>0,004</b>
Grad	3 vs 1+2	6,071	1,219-30,216	<b>0,028</b>
Adjuvan tedavi	Var vs yok	0,313	0,139-0,700	<b>0,005</b>

BBA: Büyük büyütme alanı, TO: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı, Ref: Referans  
Önemli p değerleri kalın olarak gösterilmiştir

**Tablo 3. Çok değişkenli analizde hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler**

		TO	TO için %95 GA	p
Nekroz	Var vs yok	9,595	1,774-17,700	<b>0,013</b>
Miettinen risk grubu	Yüksek vs diğer	27,220	4,853-67,461	<b>0,001</b>
Ki-67	%	1,039	1,012-1,607	<b>0,004</b>
Adjuvan tedavi	Var vs yok	0,513	0,339-0,891	<b>0,018</b>

TO: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı  
Önemli p değerleri kalın olarak gösterilmiştir

GİST'ler iğsi hücreli, epiteloid hücreli ve mikst olmak üzere üç histolojik hücre tipine ayrılmaktadır. En sık iğsi hücreli alt tip görülmektedir (7,14,16). Stanek ve ark. (17) mGİST olguları ile yaptıkları çalışmada olguların %67,6'sı iğsi hücreli olarak saptanmıştır. Wang ve ark. (18) mGİST olguları ile yaptıkları çalışmada ise olguların %97,1'i iğsi hücreli olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise olguların %61,8'i iğsi hücreli idi. Yapılan çalışmalarda histolojik alt tipin sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır (7,19). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da histolojik alt tipin sağkalımı etkilemediği gözlemlendi.

Yapılan bazı çalışmalarda, tümör boyutunun büyük olması kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (18,20). Ancak Hatipoglu ve ark. (21) GİST olguları ile yaptıkları çalışmada tümör boyutu ile prognoz arasında ilişki bulunamamıştır (13,21). Bizim çalışmamızda da tümör boyutu ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda mitoz indeksinin sağkalıma etkisi ile ilişkili çelişkili sonuçlar vardır (7,13,22). Seker ve ark. (13) yaptığı çalışmada mitoz indeksi ile prognoz arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Ancak Bertin ve ark. yaptığı çalışmada ise mitoz indeksinin yüksek olması daha kısa sağkalım ile ilişkili olarak saptanmıştır (22). Bizim

çalışmamızda ise mitoz indeksi ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

Schizas ve ark. (23) özefajial GİST hastaları ile yaptıkları çalışmada tümör nekrozunun sağkalımı etkilediği saptanmıştır. Benzer şekilde yakın zamanda yayınlanan 18 çalışmanın meta-analizinde tümör nekroz varlığının sağkalımı etkilediği saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda da çok değişkenli analizde nekroz varlığı sağkalımı etkiliyordu. Tümör nekroz varlığı rekürrensi dokuz kat artırıyor.

Daha önce yapılan çoğu çalışmada yüksek riskin sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (7,25,26). Bizim çalışmamızda da yüksek riskli hastalarda HSK'nin daha kısa olduğu ve yüksek riskli olgularda yüksek riskli olmayanlara göre 27 kat daha fazla nüksetme riski olduğu gözlemlendi. Segales-Rojas ve ark. (20) GİST olguları ile yaptıkları çalışmada Ki-67 ile sağkalım arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak birçok çalışmada ve meta-analizde Ki-67'nin yüksek olması kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir (21,27,28). Bizim çalışmamızda da Ki-67 düzeyi hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde HSK ile ilişkili saptanmıştır. GİST'lerde adjuvan imatinib tedavisinin sağkalımı artırdığı faz 3 çalışmalarda

gösterilmiştir (29,30). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da adjuvan tedavi verilmesi rekürrens riskini %49 oranında azaltıyordu.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamıza diğer çalışmalardan farklı olarak sadece spesifik bir grup olan opere mGİST hastaları alındı. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlımları vardı. Çalışmamızda olgu sayımız nispeten azdı ve çalışmamız retrospektif tasarlanmıştır.

### Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda opere mGİST hastalarında patoloji preparatında nekroz varlığı, Miettinen risk grubu yüksek olması ve Ki-67'nin yüksek olması HSK'yi azaltırken, adjuvan tedavi verilmesi HSK'yi uzattığı gözlemlendi. Bu bulgular ışığında, opere mGİST hastalarında nekroz varlığı, Miettinen risk grubu yüksek ve yüksek Ki-67 varlığında mutlaka adjuvan tedavi verilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: A.S., M.N.A. Dizayn: A.S., M.N.A. Veri Toplama veya İşleme: A.S., M.N.A. Analiz veya Yorumlama: A.S., M.N.A. Literatür Arama: A.S., M.N.A. Yazan: A.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:298-302.
- Chandrasekhara V, Ginsberg GG. Endoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:532-9.
- Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CDM. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5-10.
- Zhong Y, Deng M, Liu B, Chen C, Li M, Xu R. Primary gastrointestinal stromal tumors: Current advances in diagnostic biomarkers, prognostic factors and management of its duodenal location. *Intractable Rare Dis Res* 2013;2:11-7.
- Sakin A, Can O, Arici S, Yasar N, Geredeli C, Demir C, et al. Factors Affecting Disease-Free Survival in Operated Nonmetastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Surg Res* 2019;241:170-7.
- Yang Z, Feng X, Zhang P, et al. Clinicopathological features and prognosis of 276 cases of primary small (<math>\leq 2\text{ cm}</math>) gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter data review. *Surg Endosc* 2019;33:2982-90.
- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289-93.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-21.
- Jin Y, Lu Z, Cao K, et al. The antitumor activity of homoharringtonine against human mast cells harboring the KIT D816V mutation. *Mol Cancer Ther* 2010;9:211-23.
- Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 2001;193:505-10.
- Seker M, Sevinc A, Yildiz R, et al. Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors: multicenter experience of 333 cases from Turkey. *Hepatogastroenterology* 2013;60:768-75.
- Selcukbiricik F, Yalçın S, Tural D, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Turkey: experiences from 3 centers. *Onkologie* 2013;36:18-24.
- Al-Kalaawy M, El-Zohairy MA, Mostafa A, Al-Kalaawy A, El-Sebae H. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2012;24:31-9.
- Aghdassi A, Christoph A, Dombrowski F, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: Clinical Symptoms, Location, Metastasis Formation, and Associated Malignancies in a Single Center Retrospective Study. *Dig Dis* 2018;36:337-45.
- Stanek M, Pisarska M, Budzyska D, et al. Gastric gastrointestinal stromal tumors: clinical features and short- and long-term outcomes of laparoscopic resection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2019;14:176-81.
- Wang M, Xue A, Yuan W, et al. Clinicopathological Features and Prognosis of Small Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). *J Gastrointest Surg* 2019;23:2136-43.
- Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:15969-76.
- Segales-Rojas P, Lino-Silva LS, Aguilar-Cruz E, Salcedo-Hernandez RA. Association of ki67 Index with Recurrence in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Gastrointest Cancer* 2018;49:543-7.
- Hatipoglu E, Demiryas S. Gastrointestinal stromal tumors: 16 years' experience within a university hospital. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:358-64.

22. Bertin M, Angriman I, Scarpa M, et al. Prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology* 2007;54:124-8.
23. Schizas D, Bagias G, Kanavidis P, et al. Prognostic factors affecting mortality in patients with esophageal GISTs. *J BUON* 2020;25:497-507.
24. Yi M, Xia L, Zhou Y, et al. Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15338.
25. Huang Y, Zhao R, Cui Y, et al. Effect of Gastrointestinal Bleeding on Gastrointestinal Stromal Tumor Patients: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit* 2018;24:363-9.
26. Yang ML, Wang JC, Zou WB, Yao DK. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors in Chinese patients. *Oncol Lett* 2018;16:4905-14.
27. Pyo JS, Kang G, Sohn JH. Ki-67 labeling index can be used as a prognostic marker in gastrointestinal stromal tumor: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2016;31:204-10.
28. Wang H, Chen P, Liu XX, et al. Prognostic impact of gastrointestinal bleeding and expression of PTEN and Ki-67 on primary gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg Oncol* 2014;12:89.
29. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.
30. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol* 2015;33:4276-83.