

# GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER İLE MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLERİN BİRLİKTELİĞİ

Dilek YAVUZER,<sup>1</sup> Dilek ŞAKİRAHMET,<sup>1</sup> Reşat DABAK,<sup>2</sup> Aykut ERDAĞLI,<sup>1</sup> Nimet KARADAYI<sup>1</sup>

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Patoloji Kliniği, <sup>2</sup>Aile Hekimliği Bölümü

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) sindirim sisteminin en sık görülen mezenkimal tümörleri olup tüm gastrointestinal tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar. Çalışmamızın amacı, GİST'lerin sindirim sisteminin malign epitelyal tümörleri ile birlikte görülme sıklığını araştırmak, birliktelik izlenen olgularda tümörlerin lokalizasyonları, histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini saptamak ve sadece GİST saptanan olgularla karşılaştırmaktır. Hastanemizin patoloji kliniğinde tanı alan 22 GİST olgusu çalışmaya dahil edildi. Bunlar arasından malign epitelyal tümör ile birliktelik gösterenler seçilerek ayrı bir grup oluşturuldu. Bu gruptaki malign epitelyal tümörlerde immünohistokimyasal olarak CD117 ve CD34 ekspresyonu araştırıldı. Yirmi iki olgunun 5'inde (%22,7) GİST ile birlikte adenokarsinom saptandı. Bu olgularda GİST'lerin 3'ü mide, 2'si ise ince bağırsak yerleşimli idi. Bu gruptaki GİST'ler agresif davranış açısından düşük ya da çok düşük risk grubundaydı. GİST'lerle birlikte görülen adenokarsinomlar ise genellikle mide yerleşimli olup üç tanesi taşlı yüzük hücreli karsinomdu. Adenokarsinomlarda CD34 ve CD117 ile immünohistokimyasal olarak boyanma saptanmadı. GİST'lerin sindirim sisteminin malign epitelyal tümörleri ile birlikteliği rastlantısal mı, yoksa farklı histopatolojik yapıya sahip bu tümörler gelişimleri sırasında ortak bir mekanizmayı kullanıyor olabilirler mi sorusunu cevaplamak için geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Adenokarsinom; gastrointestinal stromal tümör; senkron tümörler.

## COEXISTENCE OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS AND MALIGN EPITHELIAL TUMORS

*Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the digestive system and they represent approximately 3% of all the gastrointestinal tumors. The aim of our study was to investigate the frequency of GIST concomitant with other malignant epithelial tumors of the digestive system, to determine the localization, histopathologic and immunohistochemical features of the tumors in concomitant cases and compare with the cases that include only GIST. Twenty-two cases of GIST diagnosed in the pathology department of our hospital are included in the study. From these cases, the GISTs concomitant with malignant epithelial tumors were separated to form a different group. Immunohistochemically CD117 and CD34 expression were investigated in malignant epithelial tumors in this group. Adenocarcinoma was found in 5 of the 22 cases (22.7%) concomitant with GIST. In these cases 3 of the GISTs were localized in the stomach, while 2 in the small bowel. GIST of this group belonged to low or very low risk group regarding aggressive behaviour. Adenocarcinoma seen with GIST were generally localized in the stomach and 3 of them were signet ring cell carcinoma. Immunohistochemical staining with CD34 and CD117 were not found in adenocarcinomas. There is a need of studies with large series in order to find an answer to the question of whether the synchronous occurrence of GIST and malignant epithelial tumors of the digestive system is coincidental or whether they have a common origin and carcinogenic mechanisms.*

**Key Words:** Adenocarcinoma; gastrointestinal stromal tumor; synchronous tumors.

**Başvuru tarihi:** 4.5.2009 **Kabul tarihi:** 26.5.2009

**İletişim:** Dr. Dilek Yavuzer. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, 34865 Cevizli, İstanbul.

**Tel:** +90 - 216 - 441 39 00 /1051 **e-posta:** dilekyavuzer@yahoo.com

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) sindirim sisteminin en sık görülen mezankimal tümörü (%80) olmakla birlikte tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %3-5'ini, gastrointestinal tümörlerin ise %3'ünü oluştururlar. Özofagustan rektuma kadar sindirim sisteminin herhangi bir bölümünde yerleşebilirler. Sıklık sırasına göre; mide (%60), ince bağırsak (%20-30), kalın bağırsak (%5) ve özofagus (%2-5) yerleşimlidirler. Safra kesesi ve pankreas çok nadir görülen yerleşim bölgeleri olup mezenterik, omental ve retroperitoneal yerleşimli tümörler genellikle sindirim sisteminde yerleşmiş primer GİST'in uzanımı ya da metastazı şeklindedir.<sup>[1,2]</sup> GİST'lerin ortalama görülme yaşı 50-60 olup 40 yaşın altında görülmeleri nadirdir.<sup>[1-3]</sup> Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı açısından belirgin bir fark gösterilememiştir.<sup>[1]</sup>

Sitolojik olarak iğsi, epitelioid ve mikst (iğsi ve epitelioid) hücre tipi olmak üzere üç farklı paterne sahiptirler. İmmünohistokimyasal olarak CD117 ile %95, CD34 ile %60-80, SMA ile % 30-40 oranında boyanma gösterirler. S-100 ve desmin ile boyanma oldukça nadirdir.<sup>[4,5]</sup>

Bu tümörlerde benign-malign ayırımını, sadece histopatolojik özelliklerine bakarak yapmak yeterli olmamaktadır. Bazen histolojik olarak benign görünüme sahip tümörler de klinik olarak malign seyir gösterebilirler.<sup>[3]</sup> Bu nedenle GİST'ler, tümör boyutu (<2 cm, 2-5 cm, 5-10 cm, >10 cm) ve mitotik aktiviteleri (50 büyük büyütme sahasında) baz alınarak, agresif davranış açısından çok düşük risk, düşük risk, orta derecede risk ve yüksek risk olmak üzere dört grupta değerlendirilmektedirler.<sup>[1,3,4]</sup> Gastrik GİST'lerin %20-25'i, ince bağırsak yerleşimli olanların ise yaklaşık %50'si klinik olarak malign seyirlidir.<sup>[2]</sup> GİST'lerde metastaz oranı %50 civarında olup en sık metastaz sırasıyla karaciğer (%65) ve peritonda görülür (%21). Lenf nodu, akciğer ve kemik metastazları oldukça nadirdir.<sup>[1,2]</sup>

GİST'lerin tedavisi cerrahi rezeksiyondur. İleri evre ve/veya unresektabl tümörlerde c-kit protein antagonisti olan imatinib kullanılmaktadır.<sup>[1]</sup>

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşivi taranarak GİST tanısı alan toplam 22 hasta alındı. Bu has-

talara ait patoloji raporları incelenip başka bir epitelyal malignite ile birliktelik gösterenler seçilerek ayrı bir grup oluşturuldu. Tüm preparatlar tekrar değerlendirilerek epitelyal malignite birlikteliği gösteren GİST'ler ile göstermeyen GİST'ler arasındaki histopatolojik farklılıklar incelendi. Ayrıca epitelyal tümörlerde immünohistokimyasal olarak CD117 ve CD34 ekspresyonu araştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 8'i (%36,4) kadın, 14'ü (%63,6) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 60,72±14,29 (dağılım 29-77 yaş) olarak bulundu. Yirmi iki adet GİST olgusunun 5'inde (%22,7) adenokarsinom birlikteliği saptandı. Bu olgularda yaş ortalaması 65±10,56 idi. Adenokarsinom ile birliktelik gösteren olgularda GİST'lerin 3'ü mide 2'si ise ince bağırsak yerleşimli idi. Üç tanesinde tümör çapı 1 cm'den küçüktü, 4 tanesinde hücre tipi iğsi iken bir tanesinde mikst hücre tipi görüldü. Tümör boyutu ve mitotik aktiviteye göre değerlendirildiğinde bu gruptaki tüm GİST'ler agresif davranış açısından düşük ya da çok düşük risk grubundaydı.

Adenokarsinom ile birliktelik göstermeyen olgularda ise GİST'lerin çoğu mide yerleşimli olup, 11 tanesi (%64,7) agresif davranış açısından yüksek ya da orta derecede risk grubundaydı. Hücre tipleri açısından 9'u (%52,9) iğsi hücreli, 6'sı (%35,3) mikst, 2'si (%11,8) ise epitelioid hücre tipine sahipti.

GİST'lerle birlikte görülen adenokarsinomlar genellikle mide yerleşimli olup üç tanesi taşlı yüzük hücreli karsinomdu. Tüm GİST olguları ve adenokarsinom ile birliktelik gösteren olguların demografik ve histopatolojik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak CD117 ile GİST'lerin hepsinde (Şekil I, II), CD34 ile bir olgu dışında hepsinde pozitiflik mevcuttu. Adenokarsinomların hiçbirinde CD117 ve CD34 ile boyanma saptanmadı (Şekil III, IV, V).

## TARTIŞMA

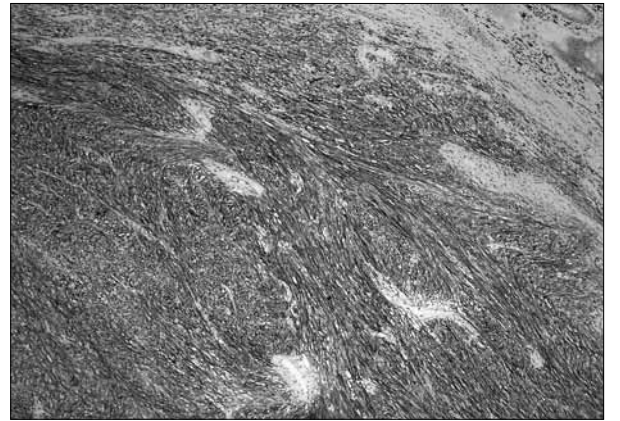
1983'de Mazur ve ark.<sup>[6]</sup> gastrointestinal sarkomların içinde ayrı bir altgrup belirleyerek bunları

**Tablo I.** Olguların demografik ve histopatolojik özellikleri

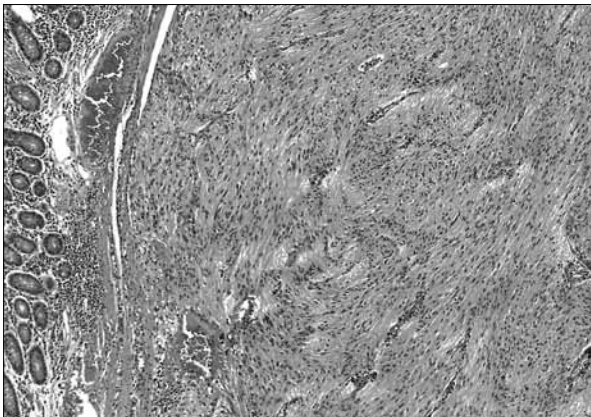
Olgu	K / E	Yaş	GİST yerleşimi	Tümör çapı (cm)	Mitoz (50BBA)	Risk grubu	Hücre tipi	İkinci tümör	İkinci tümör yerleşimi
1	E	43	Batın içi kitle	23	33	Yüksek risk	İğsi	-	-
2	E	69	Omentum	10	53	Yüksek risk	İğsi/epiteloid	-	-
3	E	66	İnce bağırsak	5	3	Düşük risk	İğsi	-	-
4	E	74	Mide	3,5	3	Düşük risk	İğsi	-	-
5	E	65	Mide	10	1	İntermedier risk	İğsi	-	-
6	K	54	Mide	9	25	Yüksek risk	Epiteloid	-	-
7	E	39	Duedonum	8	9	Yüksek risk	İğsi/epiteloid	-	-
8	E	40	Mide	9	18	Yüksek risk	İğsi/epiteloid	-	-
9	E	61	Mide	5	5	Düşük risk	Epiteloid	-	-
10	E	59	Rektum	10,5	9	Yüksek risk	İğsi/epiteloid	-	-
11	E	44	Mide	20	3	Yüksek risk	İğsi	-	-
12	K	74	Mide	16	22	Yüksek risk	İğsi/epiteloid	-	-
13	E	77	Mide	1	2	Çok düşük risk	İğsi	-	-
14	E	65	Mide	6	7	İntermedier risk	İğsi	-	-
15	E	29	Mide	4	3	Düşük risk	İğsi/epiteloid	-	-
16	K	77	İnce bağırsak	3,2	2	Düşük risk	İğsi	-	-
17	K	74	Mide	6,5	1	İntermedier risk	İğsi	-	-
18	K	72	Mide	4	3	Düşük risk	İğsi	Adenokarsinom	Çekum
19	K	47	Mide	0,6	1	Çok düşük risk	İğsi	Taşlı yüzük hüc. karsinom	Mide
20	K	68	Mide	0,6	1	Çok düşük risk	İğsi	Taşlı yüzük hüc. karsinom	Mide
21	E	66	İnce bağırsak	0,4	0	Çok düşük risk	İğsi	Adenokarsinom*	Mide
22	K	73	İnce bağırsak	3,5	2	Düşük risk	İğsi/epiteloid	Adenokarsinom	Mide

\*Taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinom.

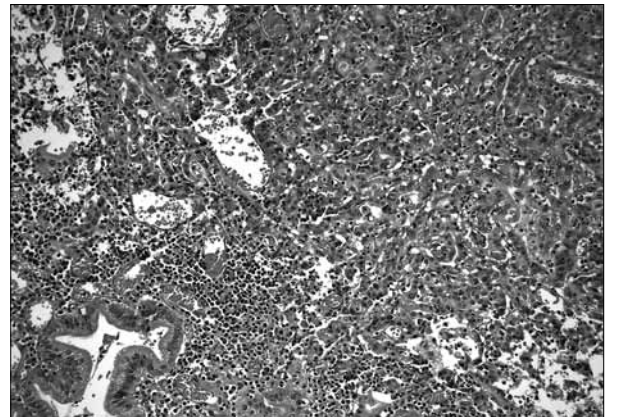
GİST olarak adlandırdılar. Daha sonra Kindblom ve ark. bu tümörlerin köken aldığı interstisyel Cajal hücrelerini tanımladılar. Cajal hücreleri gastrointestinal miyenterik plexus çevresinde ve düz kas lifleri arasında yer alan, gastrointestinal motilite ve otonomik sinir fonksiyonlarını düzenleyen hücrelerdir.<sup>[2,3]</sup> Hirota ve ark. GİST'lerin c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan bir tirozin kinaz reseptörü olan kit proteinini (CD117) eksprese ettiklerini bildirdiler. Ayrıca bir hematopoietik kök hücre antijeni olan CD34 olguların çoğunda eksprese edilmekteydi. İnterstisyel Cajal hücrelerin-



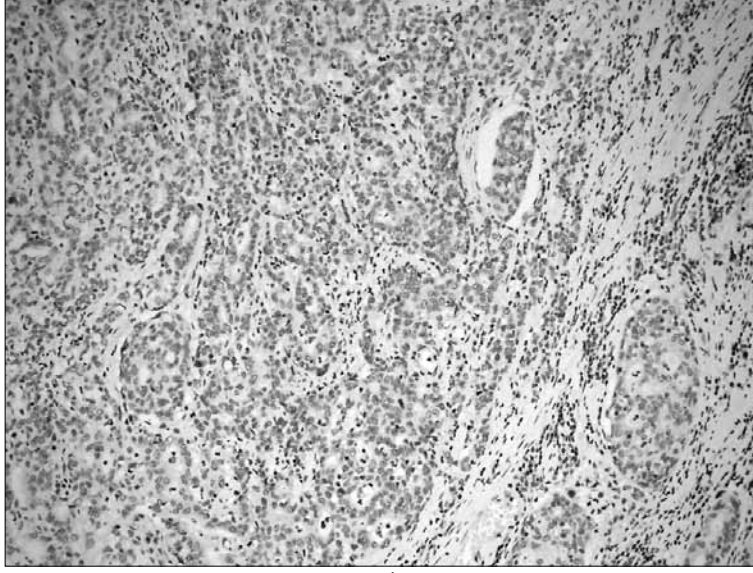
**Şekil II.** GİST'de CD117 pozitifliği (İmmünohistokimya x 100).



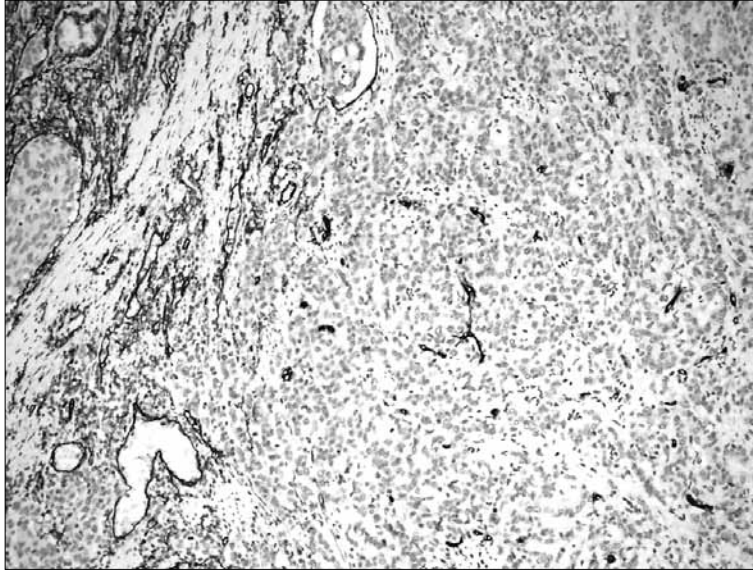
**Şekil I.** İnce bağırsak yerleşimli GİST (H-E x 100).



**Şekil III.** Aynı olguda gastrik adenokarsinom (H-E x 100).



Şekil IV. Adenokarsinomda CD117 negatifliği (İmmünohistokimya x 100).



Şekil V. Adenokarsinomda CD34 negatifliği (İmmünohistokimya x 100).

de CD117 ve CD34'ün birlikte ekspresyonu, her iki hücre belirleyicisinin genellikle pozitif olduğu GİST'lerin interstisyel Cajal hücrelerinden köken aldığı desteklemektedir.<sup>[7]</sup>

GİST'lerin çoğunda c-kit ve PDGFR geninde moleküler anomaliler tespit edilmiştir. Kit mutasyonları sıklıkla sırasıyla ekson 11, 9, 13 ve 17'de, PDGFRA mutasyonları ise ekson 18, 12 ve 14'de yerleşimlidir.<sup>[1,2]</sup> Son çalışmalar ekson 11 mutasyonu gösteren GİST'lerin imatinib tedavisine en

hassas, ekson 17 mutasyonu gösterenlerin ise en direkli tümörler olduğunu göstermiştir.<sup>[1]</sup>

Literatür taraması yaptığımızda GİST'lerin başka bir tümörle birlikteliği genellikle tek olgu bildirimi şeklindeydi. Bu yayınlarda, midede erken evre, ileri evre ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ile GİST,<sup>[7-10]</sup> gastrik GİST ve kolon adenokarsinomu,<sup>[11]</sup> intestinal GİST ile kolorektal adenokarsinom<sup>[5,6,12]</sup> ve kolon yerleşimli GİST ile ileoçekal valv yerleşimli adenokarsinom<sup>[13]</sup> birlikte-

liği bildirilmiştir. Ayrıca bir literatürde özofageal skuamöz hücreli karsinom ile ince bağırsak yerleşimli GİST ve yine aynı literatürde gastrik GİST ile kolorektal karsinom birlikteliği rapor edilmiştir.<sup>[14]</sup> Bi ve ark.nın<sup>[15]</sup> bildirdiği olguda ise gastrik adenokarsinom ve GİST birbiri ile devamlılık gösteren “collision” tümör şeklindedir. Liszka ve ark.nın 82 GİST olgusundan oluşan çalışmalarında olguların 22 tanesinde (%26,8) ikinci bir tümör saptanmıştır. Bu çalışmada en sık görülen ikinci tümör tipleri sırasıyla kolon adenokarsinomu, gastrik adenokarsinom ve pankreas adenokarsinomudur.<sup>[4]</sup> Aynı araştırmacıların yaptığı literatür taramasında GİST’lerin diğer tümörlerle birlikte görülme sıklığı %2,95 ile %33,33 arasında bildirilmektedir. En sık görülen ikinci tümörler kolorektal kanserler, gastrik kanserler, pankreas kanserleri, prostat kanserleri ve lenfoid doku tümörleridir.<sup>[4]</sup>

Bizim çalışmamızda GİST ile ikinci bir tümör birlikteliği %22,7 oranında saptanmış olup, ikinci tümör tipi mide ve çekum yerleşimli, genellikle taşlı yüzük hücreli ya da taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlardı. Bulgularımız literatürle uyumluluk göstermekteydi. Birliktelik gösteren olguların çoğunda GİST’lerin boyutu küçük olup diğer adenokarsinom operasyonu sırasında rastlantısal olarak saptanmışlardır. Burada gastrointestinal kanser operasyonları sırasında peritoneal kavitenin ayrıntılı olarak incelenmesinin önemi vurgulamak gerekir.

GİST ile farklı tümörlerin birlikteliği, bu tümörlerin gelişiminde, olası ortak orjin, genetik mutasyonlar ya da karsinojenik ajanların varlığını akla getirmektedir.<sup>[5,6,9,10]</sup> Bazı çalışmalarda, kronik miyeloid lösemi ve GİST dışında, germ hücreli tümörler, küçük hücreli akciğer karsinomu, nöroblastom, malign melanom, over ve meme karsinomlarında da c-kit mutasyonları saptanmıştır. Fakat bu tümörlerdeki mutant c-kit’in rolü tam olarak anlaşılamamıştır.<sup>[6]</sup> Ayrıca kolorektal adenokarsinomlarda da c-kit ekspresyonu nadir olarak gösterilmekle birlikte bu proteinin, GİST’lerde olduğu gibi kolorektal karsinomlarda tümörögenезis aşamasında anahtar rolü oynayıp oynamadığı açıklık kazanmamıştır.<sup>[6]</sup>

Bu çalışmada, GİST ile birliktelik gösteren adenokarsinomlarda tümörögenезis sırasında olası ortak bir yolun varlığını saptamak için tüm adenokarsinom olgularında immünohistokimyasal olarak CD117 ve CD34 ekspresyonunu araştırdık. Adenokarsinomların hiçbirinde CD117 ve CD34 ile boyanma görmedik. Sonuç olarak, olgu sayımız az olmakla birlikte, biz bu tümörlerin daha çok rastlantısal olarak birliktelik gösterdiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Fülöp E, Marcu S, Milutin D, Borda A. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management. Rom J Morphol Embryol 2009;50(3):319-26.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006;130(10):1466-78.
3. Goldblum JR. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. In: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM, editors. Surgical pathology of the GI tract liver, biliary tract, and pancreas. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 505-16.
4. Liszka Ł, Zielińska-Pajak E, Pajak J, Gołka D, Huszno J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms. J Gastroenterol 2007;42(8):641-9.
5. Efstathios P, Athanasios P, Papaconstantinou I, Alexandros P, Frangisca S, Sotirios G, et al. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and colorectal adenocarcinoma: A case report. World J Surg Oncol 2007;5:96.
6. Melis M, Choi EA, Anders R, Christiansen P, Fichera A. Synchronous colorectal adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor (GIST). Int J Colorectal Dis 2007;22(2):109-14.
7. Uchiyama S, Nagano M, Takahashi N, Hidaka H, Matsuda H, Nagaike K, et al. Synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumors of the stomach treated laparoscopically. Int J Clin Oncol 2007;12(6):478-81.
8. Villias C, Gourgiotis S, Veloudis G, Sampaziotis D, Moreas H. Synchronous early gastric cancer and gastrointestinal stromal tumor in the stomach of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Dig Dis 2008;9(2):104-7.
9. Salemis NS, Gourgiotis S, Tsiambas E, Karameris A, Tsohataridis E. Synchronous occurrence of advanced adenocarcinoma with a stromal tumor in the stomach: a case report. J Gastrointestin Liver Dis

- 2008;17(2):213-5.
10. Lee FY, Jan YJ, Wang J, Yu CC, Wu CC. Synchronous gastric gastrointestinal stromal tumor and signet-ring cell adenocarcinoma: a case report. *Int J Surg Pathol* 2007;15(4):397-400.
  11. Tzilves D, Moschos J, Paikos D, Tagarakis G, Piliplidis I, Soufleris K, et al. Synchronous occurrence of a primary colon adenocarcinoma and a gastric stromal tumor. A case report. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008;54(1):101-3.
  12. Gopal SV, Langcake ME, Johnston E, Salisbury EL. Synchronous association of small bowel stromal tumour with colonic adenocarcinoma. *ANZ J Surg* 2008;78(9):827-8.
  13. Dimitroulopoulos DA, Arnogiannaki NA, Korkolis DP, Xinopoulos DN, Paraskevas ET, Fotopoulou AP. Synchronous occurrence of colorectal adenocarcinoma and colonic gastrointestinal stromal tumor. *South Med J* 2009;102(2):221-2.
  14. Firat O, Yazici P, Makay O, Aydin A, Tuncyurek M, Ersin S, et al. Co-existence of gastrointestinal stromal tumors with malign epithelial tumors: a report of two cases. *Acta Chir Belg* 2009;109(5):629-32.
  15. Bi R, Sheng W, Wang J. Collision tumor of the stomach: gastric adenocarcinoma intermixed with gastrointestinal stromal tumor. *Pathol Int* 2009;59(12):880-3.