

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRÜN İNCE İĞNE ASPIRASYON BULGULARI: İKİ OLGU SUNUMU*

Dr. Mine G. GÜLLÜOĞLU**, Dr. Dilek YILMAZBAYHAN**, Dr. Yersu KAPRAN**, Dr. Koray ACARLI***,
Dr. Ferhunde DİZDAROĞLU**

ÖZET: Bu çalışmada, gastrointestinal kanalda en sık görülen mezenkimal tümörler olan gastrointestinal stromal tümörlerin sitolojik özelliklerini incelemeyi, bu tümörlere tanısal yaklaşımda sitolojinin yeri ve sito-histomorfolojik korelasyonun önemini, literatürü de gözden geçirerek vurgulamayı amaçladık. Bu iki vakalılık sunumda, biri karaciğer metastazları ile, diğeri intratorasik bir kitle ile kliniğe başvuran iki hastada ince iğne aspirasyon materyallerindeki sitolojik bulgular ile rezeksiyon materyallerindeki histolojik bulgular karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Gastrointestinal stromal tümör, GİST, sitoloji, ince iğne aspirasyonu

SUMMARY: FINE NEEDLE ASPIRATION FINDINGS OF GASTROİNTESTİNAL STROMAL TUMOR: REPORT OF TWO CASES. In this report, we aim to discuss the cytomorphological features of gastrointestinal stromal tumors, which are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal canal. We also point out the role of cytopathology in the diagnostic approach to these tumors and review the literature. We present two patients, one of which admitted to the hospital with metastatic liver masses and the other with an intrathoracic mass. Both cytological findings in the fine needle aspiration materials and histological features in the resection materials were assessed in detail for comparison.

KEY WORDS: Gastrointestinal stromal tumor, GIST, cytology, fine needle aspiration

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal kanalda en sık görülen mezenkimal tümörlerdir (1,2). Bütün sarkomların %5'ini, bütün gastrointestinal neoplazilerin %2'sini oluşturan bu tümörler genellikle orta yaş ve ileri yaştaki kişilerde, erkeklerde ve kadınlarda aynı oranda görülmektedir (2-4).

İnterstisyel Cajal hücrelerinden köken aldığı öne sürülen bu tümörlerin sitolojik özellikleri ilk kez King ve arkadaşları tarafından 1996'da kalın barsak yerleşimli bir GİST'te tanımlandıktan sonra küçük serilerde tarif edilmiştir (1,5-13).

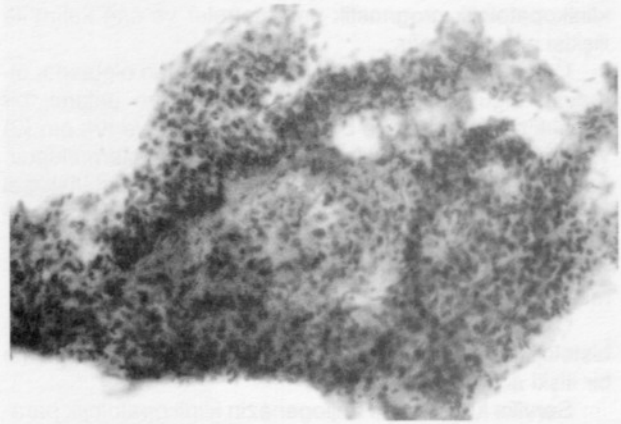
Bu çalışmada, iki olgu sunumu ile, bu tümörlere tanısal yaklaşımda ihmal edildiğini düşündüğümüz sitolojinin yeri ve sito-histomorfolojik korelasyonun önemini, literatürü de gözden geçirerek vurgulamayı amaçladık.

Burada, biri karaciğer metastazları ile, diğeri ise intratorasik kitle ile kliniğimize başvuran iki olguda, sito-histomorfolojik özellikler karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Dört yıl önce mide kaynaklı bir GİST nedeniyle opere olan 60 yaşında erkek hasta karaciğerde tek kitle ve batın içi multipl tümöral nodüller nedeniyle kliniğimize başvurdu. Karaciğerdeki kitleye ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon (İİA) biyopsi materyalinden (Protokol No:14650-2001) hazırlanan yayma preparatlarında, aspiratın orta derecede hücresel olduğu ve oval-yu-



Resim 1: Karaciğerdeki kitlelere ait ince iğne aspirasyon materyalinden hazırlanan yayma preparatlarında izlenen yuvarlak-oval nüveli, genelde geniş sitoplazmalı, sitoplazma sınırları seçilemeyen hücrelerden oluşan kalabalık hücre gruplarından biri (PAP x100).

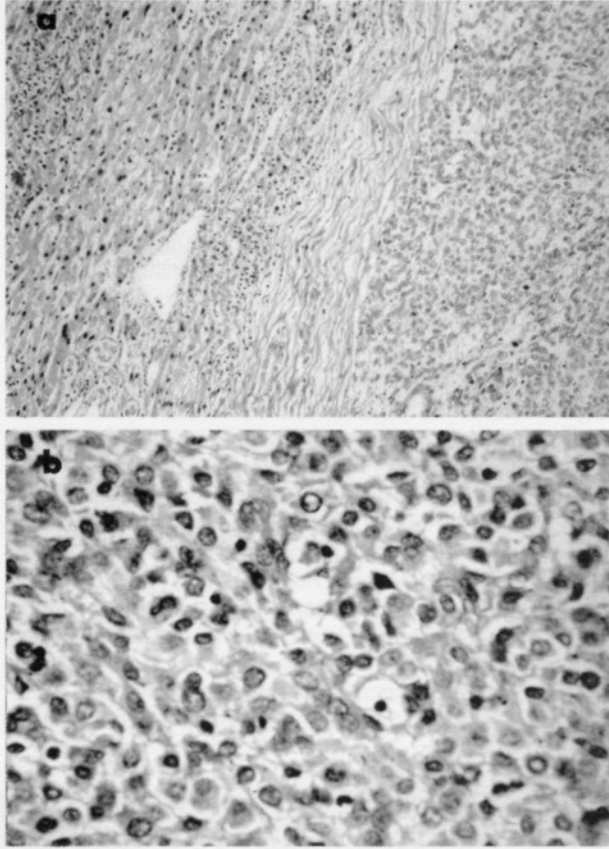
varlak nüveli, geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşan üç boyutlu kalabalık hücre grupları içerdiği saptandı. Hücre sitoplazma sınırları belirgin değildi. Yer yer ince fibrovasküler stroma dikkati çekmekteydi. Mitoz ve belirgin nükleer atipi görülmedi (Resim 1). Gerek hastanın daha önceki primer tümörünün tanısı, gerekse karşılaştığımız sitomorfolojik özellikler nedeniyle yaymalara immünohistokimyasal olarak uyguladığımız CD117 ve CD34 ile hücrelerde kuvvetli sitoplazmik immünreaksiyon izlendi. Bu bulgular ile epitelioid tipte malign GİST metastazı tanısı kondu.

Karaciğerdeki kitle ve batın içindeki multipl tümöral nodüller eksize edildi (Protokol No:19417-2001). Kitlelerin histolojik incelemelerinde, orta derecede pleomorfizm gösteren poligonal şekilli hücrelerden meydana geldikleri saptandı (Resim 2a). Hücreler santral yerleşimli yuvarlak-oval nüvelere ve küçük, fazla belirgin olmayan nükleollere sahiptiler. Bazı alanlarda hücrelerde perinükleer halolar dikkati çekmekteydi (Resim 2b). Tümör hücrele-

* Bu çalışmanın bir bölümü XIX. Avrupa Patoloji Kongresi'nde (Ljubljana, 6-11.9.2003) ve Türk Patoloji Derneği'nin düzenlediği Gastrointestinal Stromal Tümörler kursunda (İstanbul, 19.12.2003) sunulmuştur.

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı



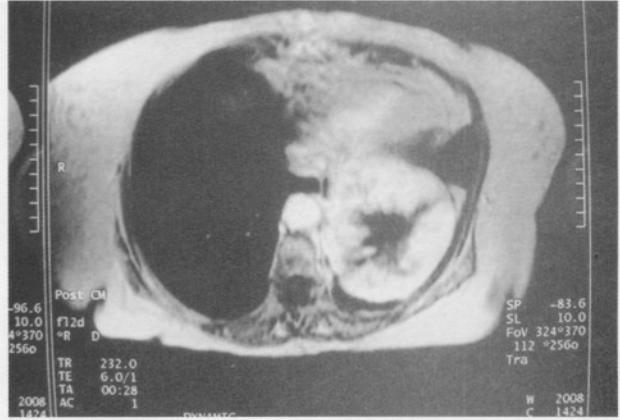
Resim 2: A-Karaciğer parenkiminden (solda) belirgin bir sınırla ayrılan tümöral gelişme (H-E, x100). B-Orta derecede pleomorfizm gösteren ve santral yerleşimli yuvarlak-oval nüvelere, geniş sitoplazmalara sahip, yer yer perinükleer halolar içeren tümöral hücreler (H-E x400).

rinde CD117, CD34 ve düz kas aktini pozitif, S100 proteinini negatif sonuç verdi.

Olgu 2

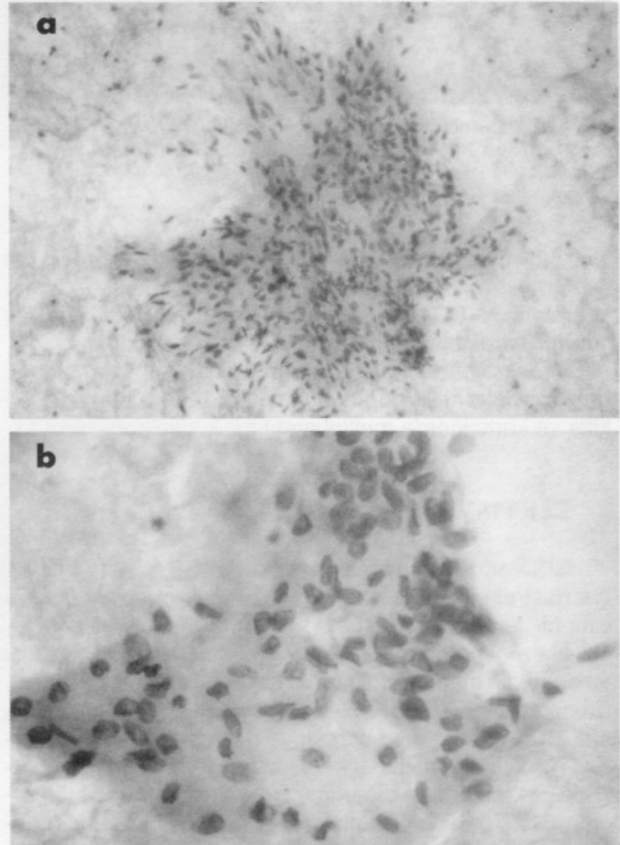
Yetmiş iki yaşında kadın hastada sol akciğer alt lobda radyolojik olarak diyafragma invazyonu gösterdiği saptanan kitleye (Resim 3) transtorasik İİA yapıldı (Protokol No: 22677-2002). İleri derecede sellüler olan aspirattan hazırlanan yaymalarda nekrotik zeminde dallanmalar gösteren demetler meydana getiren iğsi hücrelerden ve arada daha geniş sitoplazmalı, oval-yuvarlak nüveli hücrelerden oluşan kalabalık hücre grupları izlendi. Bu hücre gruplarının kenar bölgelerinin, iğsi hücrelerin sitoplazmik uzantıları nedeniyle düzensiz olduğu dikkati çekti. İğsi hücrelerin nüveleri puro şeklinde olup, uçları künt sonlanmaktaydı (Resim 4a, 4b).

Bu bulgular ve uygulanan immünohistokimyasal incelemede vimentin pozitifliği ve pansitokeratin negatifliği ile mezenkimal tümör ön tanısı alan hastada daha ayrıntılı radyolojik incelemede kitlenin mide kaynaklı bir GİST olduğu saptandı. Bu incelemeler devam ederken yaymaya uyguladığımız CD117 pozitif sonuç verdi. Yapılan distal özofagektomi ve total gastrektomi ile kitle rezeke edildi (Protokol No:24461-2002). On üç cm çapında olan kitle kapsüllü görünümde olup, birkaç alanda kapsül yırtılmaları içermektedir (Resim 5a). Kesitinde santral bölgesinin

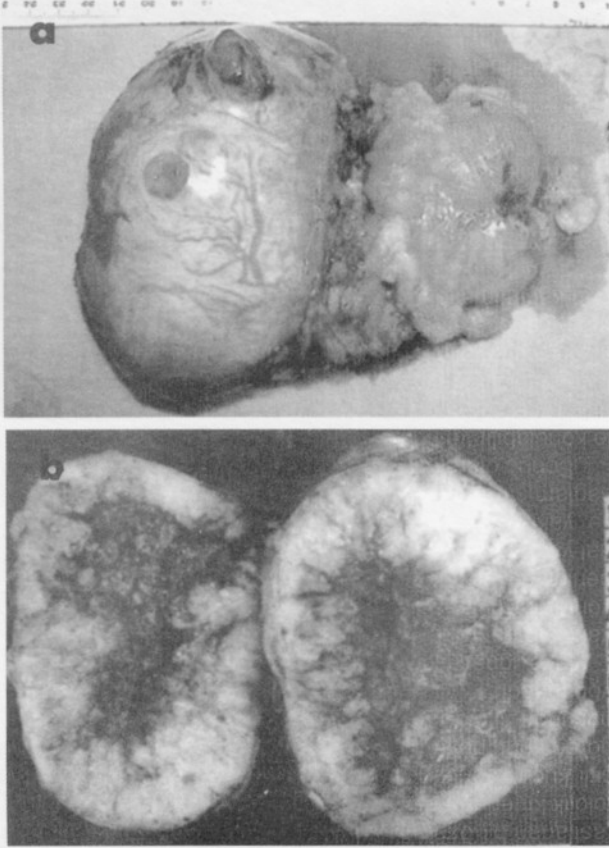


Resim 3: Sol hemitoraksta diyafragma ile ilişkili, ortası nekroze-kistik görünümde kitlenin bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

nekrotik ve kanamalı olduğu izlendi (Resim 5b). Histolojik incelemede kitlenin genelde iğsi hücrelerden meydana geldiği, yer yer epitelioid hücreler de içerdiği dikkati çekti. Hücreler orta derecede pleomorfizm ve hafif hiperkromazi gösteren oval nüvelere sahipti. Jukstanükleer sitoplazmik vakuolizasyon bu tümörde de izlenmekteydi (Re-



Resim 4: A, B- Grup kenarlarına dik uzanan iğsi hücre demetlerinden ve yer yer oval-yuvarlak nüveli geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşan hücre toplulukları. Puro şeklinde, uçları künt sonlanan nüvelere sahip iğsi hücreler ve arada daha geniş sitoplazmalı, yuvarlak nüveli epitelioid hücreler. Bütün alanlarda hücre sınırlarının belirgin olmaması dikkat çekici bir özellik (PAP x100; PAP x400).



Resim 5: A-Kapsüllü görünümde iki lobdan oluşan kitlede yüzeyde kapsül yırtılma alanları izlenmekte. B- Kitlenin kesitinde ortasında geniş nekrotik erime alanı ve kanama görülmekte.

sim 6a). Mitoz 4/10 BBA (büyük büyütme alanı) olarak saptandı. Yapılan immünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde CD117 (Resim 6b) ve CD34 pozitif sonuç verdi. Bu bulgular ile malign GİST tanısı kondu.

Rezeksiyondan altı ay sonra hastada anastomoz bölgesinde nüks kitle, göğüs ön duvarında 7x5 boyutlarında kitle ve karaciğerde multipl metastatik kitleler mevcut idi.

TARTIŞMA

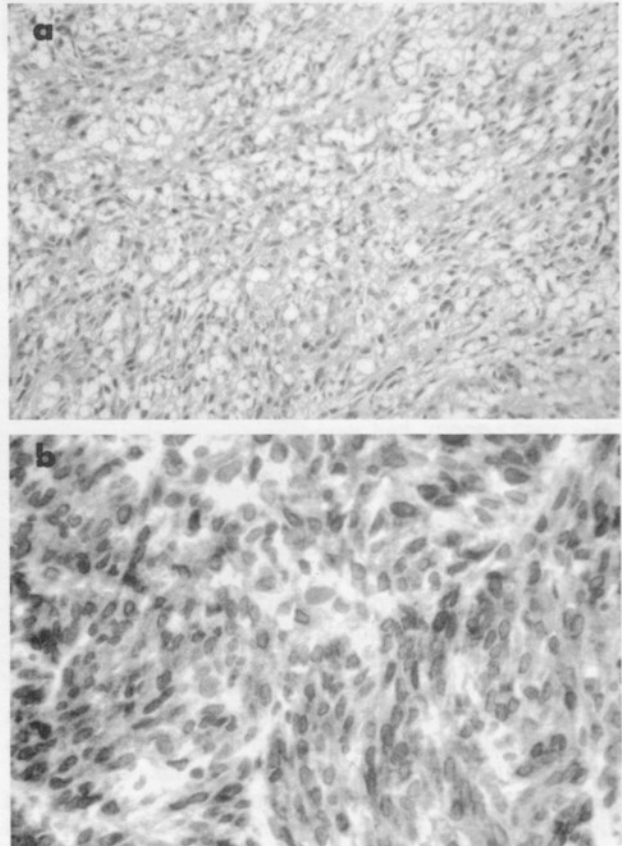
GİSTler, KIT tirozin kinaz reseptörü içermeleri ile diğer gastrointestinal mezenkimal tümörlerden ayrılan spesifik bir tümör grubu oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak saptanan CD117 (c-kit) pozitifliği, en spesifik ve en pratik diagnostik kriter kabul edilmektedir (1,14,15). En sık midede (%60-%70), daha az sıklıkla da ince barsak (%20-%30), kalın barsak ve özofagusta (%10) görülür (16). Gastrointestinal kanalda ve çevresinde kitle şeklinde prezante olan diğer iğsi ve epitelioid hücreli tümörlerin GİST ile ayırıcı tanısını yapmak kesin tanı için gereklidir.

GİST'ler histolojik olarak üç kategoride incelenmektedir: iğsi hücreli tip, epitelioid hücreli tip ve mikst iğsi-epitelioid hücreli tip. İğsi hücreli tip %70 oranında görülürken, epitelioid hücreli GİSTlere %20, mikst hücreli tipe de %10 oranında rastlanmaktadır (14-16).

Bu morfolojik hücre tipleri sitolojik çalışmalarda iyi tanımlanmış olup, hücrelerin sitolojik ve histolojik görünümüleri arasında iyi bir korelasyon vardır (9,17). İğsi hücreler uçları künt, puro şeklinde hücreler olup, nükleol içermez ya da belirgin olmayan küçük bir nükleole sahiptir. Daha çok gastrik GİST'lerde varlığı tanımlanmış olan ve histolojik kesitlerde %5 oranında izlenen jukstanükleer sitoplazmik vakuolizasyon sitolojik preparatlarda rastlanan bir bulgu değildir (14,15,18). Epitelioid hücreli tipin sitolojik özellikleri, geniş poligonal eozinofilik sitoplazma, hücrelere köpüksü bir görünüm kazandıran küçük sitoplazmik vakuolizasyon, santral yerleşimli yuvarlak-oval nükleus varlığıdır (7,9,17).

İğsi hücreli GİST'lerin sitolojik özellikleri genel olarak diğer mezenkimal tümörler ile ortakdır (8,9,19). Bu nedenle kesin tanı için immünohistokimyasal olarak CD117 pozitifliği araştırılmalıdır.

Daha önce de bahsedildiği gibi, epitelioid hücreler, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir ve sitoplazmalarında bulunan küçük vakuoller tümör hücrelerine köpüksü bir görünüm verir. Bu hücrelerin varlığı durumunda adenokarsinom ile ayırıcı tanı gerekebilir. Bu tür ayırıcı tanı problemleri özellikle karaciğer metastazlarının sitolojik değerlendirmesinde ortaya çıkabilir (9). Hastanın klinik hikayesi ve immünohistokimya tanı için önem taşır. Epitelioid hücrelerin varlığının diğer bir önemi de, daha agresif



Resim 6: A-İğsi ve epitelioid hücrelerden meydana gelen kitlede, hücrelerde jukstanükleer sitoplazmik vakuolizasyon (HE x100). B- Tümör hücrelerinde sitoplazmik CD117 immünreaktivitesi (CD117, Mayer Hematoksilen x400).

TABLO 1: GİST'LERİN MALİGNİTE POTANSİYELİ KRİTERLERİ⁽¹⁴⁾.

	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

bir biyolojik davranış olasılığının, bu hücrelere sahip tümörlerde daha yüksek olmasıdır (17).

GİST'lerde, CD117 immünpozitifliği dışında, %60-%70 oranında CD34, %30-%40 oranında düz kas aktini ve %5 oranında da S100 proteini immünpozitifliği görülmektedir (14). GİST tanısı için histolojide olduğu gibi sitolojide de bir immünhistokimya paneli uygulamak gereklidir. Bu tümörlerde başta CD117 olmak üzere, CD34, düz kas aktini, desmin ve S100 GİST tanısı için araştırılması gereken immunhistokimyasal belirleyicilerdir.

Sitolojide immünhistokimyasal inceleme hücre bloğu kesitlerinde sitospin preparatlarında ya da yayma preparatlar üzerinde yapılabilir (7-10,12,13,19, 20). Sadece boyanmamış yaymalar değil, Papanicolaou boyalı yaymalarda da boya soldurularak immünhistokimya uygulamak mümkündür. Lozano ve arkadaşları bu tür yaymalarda da antijenitenin korunduğunu ve bu yöntem ile de oldukça başarılı sonuçlar alındığını belirtmektedirler (20). Bizim vakalarımızda da Papanicolaou boyanıp morfolojik inceleme yapıldıktan sonra boyası soldurulmuş olan hücrelere uygulanan immünsitokimyasal reaksiyonlarda antijenitenin korunduğunu gördük.

Uzun zamandır tartışma konusu olan GİST'lerde malign-benign ayrımı da kullanılan kriterler arasında en önemlileri tümör çapı ve mitoz sayısıdır (Tablo 1). Bununla birlikte, bu kriterlerin malignite potansiyelini belirleme konusunda tam olarak yeterli olmadığı vakalarda "belirsiz malignite potansiyeli" ibaresinin kullanılması kabul gören bir yaklaşımdır. Mukoza invazyonu, tümör nekrozu, hücresellik gibi özellikler prognostik anlamı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş, pratikte yararı olan parametrelerdir (14).

GİST'lerin histolojik malignite kriterlerinin en önemlilerinden biri olan mitoz, sitolojik preparatlarda genelde göze çarpan bir bulgu değildir (7). Bu nedenle sitolojide mitozdan prognostik bir kriter olarak yararlanmak mümkün değildir.

Li ve arkadaşları, genel sitolojide tanımlanan klasik hücresel malignite özellikleri olan nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, düzensiz nükleer sınırlar ve nüve/sitoplazma oranı yüksekliğinin bazı malign GİST'lerde görülmesine karşın, çoğu malign tümörde göze çarpan özellikler olmadığını belirtmektedirler (7).

GİST'lerin sitolojik malignite kriterleri birkaç küçük seride ortaya konmaya çalışılmıştır (6,7,13). Bu serilerde tanımlanan, malignite yönünde düşündürmesi gereken bulgular, kirli ya da kanamalı bir zemin varlığı, gevşek gruplaşmalar, hücrelerin tek tek dağılması, zeminde çıplak çekirdekler şeklinde tümör hücrelerine rastlanması, multinükleer hücre varlığı, epitelioid hücre varlığı, grupların kompleks dallanma yapıları göstermesi ve kan da-

marlarına rastlanmasıdır (6,7). Hipersellülarite ise, her ne kadar malign GİSTlerin aspirasyonu materyallerinde sık rastlanan bir özellik olsa da, malign-benign ayrımında sitolojik kriterler arasında yer almamaktadır. Bu kriterler çeşitli küçük serilerde tanımlanmış olmakla beraber, kabul gören kanı, bu tümörlerin malign davranış potansiyeli konusunda sitolojik kriterler üzerinden yorum yapılmaması yönündedir.

İnce iğne aspirasyonu GİST'lere preoperatif tanısal yaklaşımda rolü yadsınamayacak pratik bir diagnostik yöntemdir. Ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi rehberliğinde, gerek primer kitlere perkütan transabdominal ya da endoskopik, gerekse metastazlara perkütan İİA ile yaklaşım, kesin tanıya ulaşmada başarılı sonuçlar sağlamıştır (6-10,13,19).

Sonuç olarak, GİST'lerin tanısı sitolojik olarak güvenle konulabilir ve hücre tipi konusunda raporda bilgi verilebilir. Diğer taraftan, özellikle tümörün malignite potansiyeli ve biyolojik davranışı konusunda yorum cerrahi rezeksiyon materyalinin histolojik incelemesinden sonra yapılmalı, sadece sitolojik bulgulara dayanarak yaşırı yorumdan kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 377-389.
2. Graadt van Roggen JF, van Velthuisen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2001; 54: 96-102.
3. 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.
4. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer: incidence and prognosis by histologic type. *Cancer* 1995; 75 (1 Suppl): 154-170.
5. King R, Quinonez GE, Gough JC. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of a gastrointestinal stromal tumor utilizing transmission electron microscopy. *Acta Cytol* 1996; 40: 581-584.
6. Dodd LG, Nelson RC, Mooney EE, Gottfried M. Fine-needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 439-443.
7. Li SQ, O'Leary TJ, Buchner SB, Przygodzki RM, Sobin LH, Erozan YS, Rosenthal DL. Fine needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Acta Cytol* 2001; 45: 9-17.
8. Wiczkorek TJ, Faquin WC, Rubin BP, Cibas ES. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumor with emphasis on the differential diagnosis with leiomyosarcoma. *Cancer* 2001; 93: 2762-87.
9. Lozano MD, Rodriguez J, Algarra SM, Panizo A, Sola JJ, Pardo J. Fine-needle aspiration cytology and immunocytochemistry in the diagnosis of 24 gastrointestinal stromal tumors: a quick, reliable diagnostic method. *Diagn Cytopathol* 2003; 28: 131-135.
10. Cheuk W, Lee KC, Chan JK. c-kit immunocytochemical staining in the cytologic diagnosis of metastatic gastrointestinal stromal tumor. A report of two cases. *Acta Cytol* 2000; 44: 679-685.
11. Wong NA, Broadbent MR, Paterson-Brown S, al-Nafussi A. Gastrointestinal stromal tumor in ascitic fluid. A case report. *Acta Cytol* 2002; 46: 723-727.
12. Seidal T, Edvardsson H. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by fine-needle aspiration biopsy: a cytological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 397-401.
13. Gu M, Ghafari S, Nguyen PT, Lin F. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol* 2001; 25: 343-350.
14. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
15. Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003; 442: 421-428.
16. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-1220.

17. Schwartz MR. Gastrointestinal tract. In: Ramzy I, editor. Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. 2nd ed. NewYork: McGraw-Hill; 2001. p. 279-300.
18. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. Semin Diagn Pathol 1996; 13: 297-313.
19. Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC.

20. Miller K. Immunocytochemical techniques. In: Bancroft JD, Gamble M, editors. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 421-464.