

Nörofibromatozis Tip-1'li Hastada Multipl Gastrointestinal Stromal Tümör ve Midede Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom Birlikteliği: Olgu Sunumu

Coexistence of Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors and Signet Ring Cell Carcinoma of Stomach in a Patient with Neurofibromatosis Type-1: Case Report

Nermin KARAHAN, Şirin BAŞPINAR, Kemal Kürşat BOZKURT, Tuba DEVRİM, Fatma Nilgün KAPUCUOĞLU

*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ISPARTA, TÜRKİYE
Department of Pathology, Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, ISPARTA, TURKEY*

ÖZ

Gastrointestinal stromal tümörler Cajal'ın interstisyel hücrelerinden köken alan mezenkimal neoplazilerdir. En sık midede izlenirler. Nörofibromatozis Tip-1 hastalarında sıklıkla ince barsakta görülür ve genellikle multipl gelişim gösterirler. Burada, Nörofibromatozis Tip-1 tanısı olan kadın hastada mide ve ince barsakta multipl gastrointestinal stromal tümörler ve midede taşlı yüzük hücreli karsinomun birlikteliği sunulmuştur. İştahsızlık, kusma ve mide ağrısı şikayetleri ile hastaneye başvuran 74 yaşında kadın hastaya yapılan endoskopik biyopside mide korpus yerleşimli malign epitelyal tümör tespit edilmesi olgu opere edildi. Operasyon sırasında ince barsak ve mide serozasında çok sayıda nodül izlenen olguya gastrektomi yanı sıra parsiyel ince barsak rezeksiyonu yapıldı. Patolojik inceleme sonucunda olgunun midedeki tümörüne taşlı yüzük hücreli karsinom, mide ve ince barsak serozasındaki nodüler lezyonlarına multipl gastrointestinal stromal tümör tanısı verildi. GİST olgularında, rezeksiyon materyalinde birden fazla tümöral kitle olabileceği akılda tutulmalı ve dikkatli makroskopik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Multipl primer tümörler, Gastrointestinal stromal tümör, Taşlı yüzük hücreli karsinom, Mide, Nörofibromatozis tip-1

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are mesenchymal neoplasias which are derived from Cajal's interstitial cells. The most common site of involvement is the stomach. It may be multiple in patients with Neurofibromatosis Type-1, while the small intestine is the most common location. In this case report, we aimed to present a Neurofibromatosis Type-1 patient, showing coexistence of multiple gastrointestinal stromal tumors in the stomach and small intestine with a signet ring cell carcinoma in the stomach. A 74-year-old female patient with poor appetite, vomiting and stomach ache was admitted to the hospital. After detection of a tumoral lesion with an ulcerated surface in stomach during the upper gastrointestinal tract endoscopic examination, the patient underwent surgery. During the operation, multiple nodular lesions were observed in the serosal surfaces of the small intestine and stomach. Gastrectomy and partial small intestine resection specimens were evaluated and the patient was diagnosed as signet ring cell carcinoma in the stomach, and multiple gastrointestinal stromal tumors in the serosal surfaces of both the stomach and small intestine. Resection specimens of patients with GIST need to be evaluated carefully on macroscopic examination, considering the possible presence of a coexistent tumoral lesion.

Key Words: Multiple primary neoplasms, Gastrointestinal stromal tumors, Signet ring cell carcinoma, Stomach, Neurofibromatosis type-1

GİRİŞ

Von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinen Nörofibromatozis Tip-1 (NF-1), otozomal dominant geçişli, 1/3.000 sıklıkta, oldukça yaygın görülen genetik bir hastalıktır. Hastalık genetik olarak kromozom 17q11.2'de yerleşen ve nörofibromin isimli bir proteini kodlayan

NF1 geninde mutasyona bağlı oluşur (1). NF-1, multipl nörofibromlar, optik sinir gliomları, iriste pigmente Lisch nodülleri ve derideki hiperpigmente maküler lekeler ile karakterizedir (1,2). NF-1, nöronal hiperplazi, stromal tümör, duodenum ve periampuller bölgenin endokrin hücre tümörü ile kolorektal karsinomlar gibi gastrointestinal ve

(Turk Patoloji Derg 2013, 29:64-68)

Geliş Tarihi/Received : 31.01.2011 Kabul Tarihi/Accepted : 31.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence: Kemal Kürşat BOZKURT

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ISPARTA, TÜRKİYE / Department of Pathology, Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, ISPARTA, TURKEY

E-mail/E-posta: kemalkbozkurt@hotmail.com Tel/Phone: +90 533 684 84 53

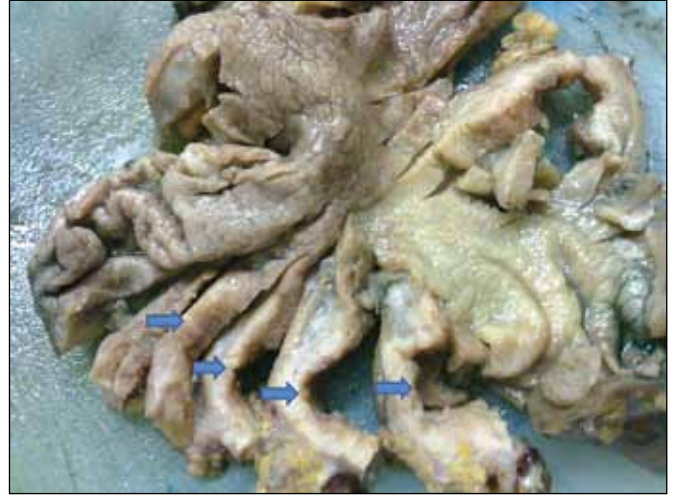
abdominal tümörlerle ilişkilidir. Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) en sık görülen NF-1 ilişkili gastrointestinal tümörler olup Cajal'ın interstisyel hücrelerinden köken alan mezenkimal neoplazilerdir (3). GİST, en sık midede izlenirken, NF-1 hastalarında sıklıkla ince barsakta görülür ve genellikle multipl gelişim gösterir (4). Bu olgu sunumu, NF-1 tanısı almış bir hastada eşlik eden mide taşlı yüzük hücreli karsinom ve multipl GİST varlığı nedeniyle yapılmıştır.

OLGU SUNUMU

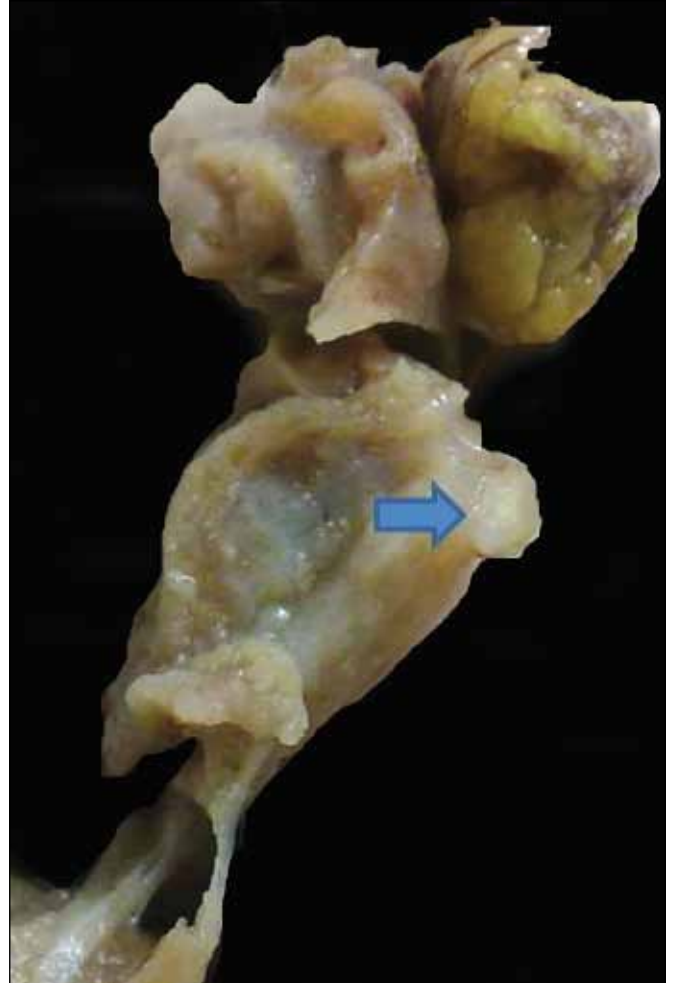
Yedi yıldır aralıklı olarak dispeptik yakınmaları olan 74 yaşında kadın hasta, yakınmalarının şiddetlenmesi, iştahsızlık, hazımsızlık ve kusmanın da eklenmesi üzerine Mart 2010'da hastaneye başvurdu. Yapılan mide endoskopisinde korpustan antruma kadar uzanan büyük kurvatur yerleşimli ülser lezyon izlendi. Lezyondan yapılan endoskopik biyopside histopatolojik incelemenin ardından malign epitelial tümör tanısı verildi. Total gastrektomi operasyonu planlanan hastada operasyon sırasında ileum serozasında ele gelen sert küçük nodüllerin saptanması üzerine parsiyel ince barsak rezeksiyonu da uygulandı.

Total gastrektomi spesmeninin makroskopik incelenmesinde korpus büyük kurvatur yerleşimli, 6,5x5,9x1,7 cm ölçülerinde, antruma kadar uzanan, yüzeyi ülser görünümüne, tüm mide duvarını infiltre eden ve fokal alanlarda serozaya kadar ulaşan tümöral kitle izlendi (Şekil 1). Ayrıca subserozal alanda çok sayıda, en büyüğü 4 mm en küçüğü 1 mm çaplarında, kesit yüzü gri beyaz renkte nodüler lezyonlar izlendi. 4 cm uzunluktaki ince barsak rezeksiyon spesmeninde ise makroskopik incelemede serozada 3 adet en büyüğü 4 mm, en küçüğü 2 mm çaplarında kesit yüzü beyaz, solid, nodüler lezyonlar izlendi (Şekil 2).

Gastrektomi spesmenindeki tümöral kitlenin ve subserozal nodüllerin mikroskopik incelemesinde iki farklı tümör tespit edildi. Morfolojik ve immünohistokimyasal incelemeler sonucunda midedeki ülser tümöral kitlenin taşlı yüzük hücreli karsinom, subserozal nodüllerin ise gastrointestinal stromal tümörler olduğu saptandı (Şekil 3). Taşlı yüzük hücreli karsinomun mikroskopik olarak mide duvarını aşarak serozaya kadar ulaştığı görüldü. Küçük ve büyük kurvatur çevre yağ dokusundaki toplam 13 adet lenf nodunun 6'sında karsinom metastazı saptandı. Yapılan immünohistokimyasal incelemede, taşlı yüzük hücreli karsinomda tümör hücrelerinde sitokeratin 20 ile pozitif (Şekil 4), sitokeratin 7 ile negatif immünreaktivite görülürken, histokimyasal D-PAS boyası ile asidik mürin lehine pozitif boyanma vardı. Gastrointestinal stromal tümörlerin tümünün muskularis propriadan serozaya doğru ekspansif büyüme gösterdiği,



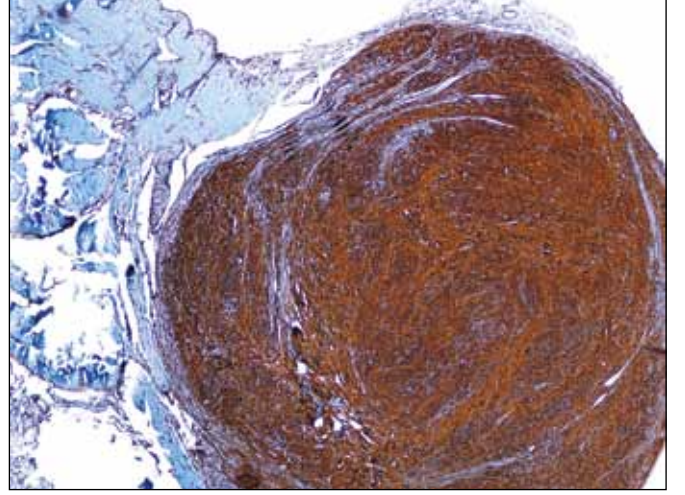
Şekil 1: Midede korpus büyük kurvatur yerleşimli, antruma kadar uzanan yüzeyi ülser görünümlü tümöral kitle (ok).



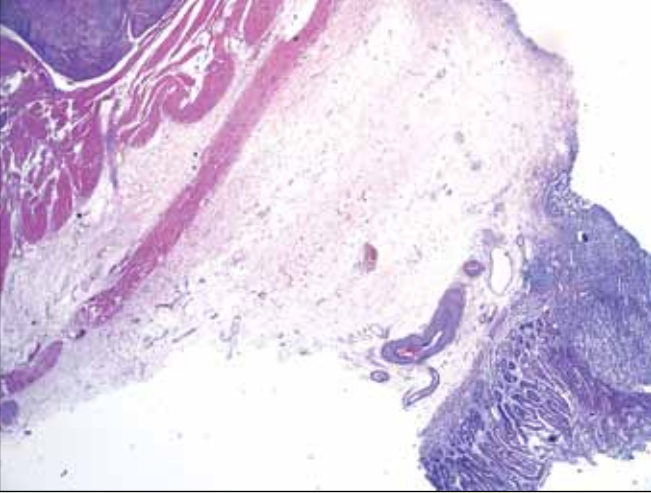
Şekil 2: İnce barsak serozasında kesit yüzü solid, beyaz renkte nodüler lezyon (ok).

iğsi hücrelerden oluştuğu ve 50 büyük büyütme alanında 1 mitoz içerdiği görüldü. İleumdaki subserozal nodüllerin de aynı morfolojik özellikleri gösterdiği izlendi. Yapılan immünohistokimyasal incelemede; C-Kit (Şekil 5) ve CD34 (Şekil 6) ile neoplastik hücrelerin %50'sinden fazlasında kuvvetli immün reaktivite saptandı. Ki-67 ile proliferasyon indeksi tüm GİST nodüllerinde %1-2 olarak tespit edildi. Desmin, SMA, S-100 ile negatif immün reaktivite saptandı. Histopatolojik inceleme sonunda 50 büyük büyütme alanında 5'den az mitoz içerdiği için düşük dereceli olarak rapor edilen GİST'ler, tümör çapları ve mitotik aktiviteleri göz önüne alınarak Fletcher ve ark.nın (5) kriterlerine göre "çok düşük risk" olarak kategorize edildi.

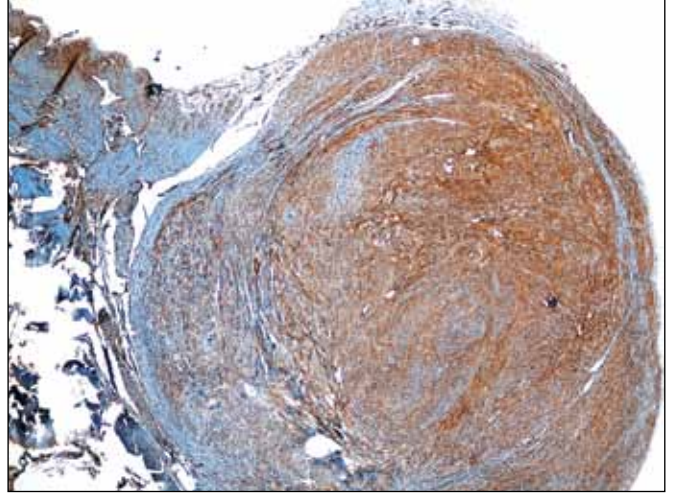
Rezeksiyon spesmeninin patolojik incelemesi sırasında alınan klinik bilgiler ışığında, hastanın vücudunda yaklaşık



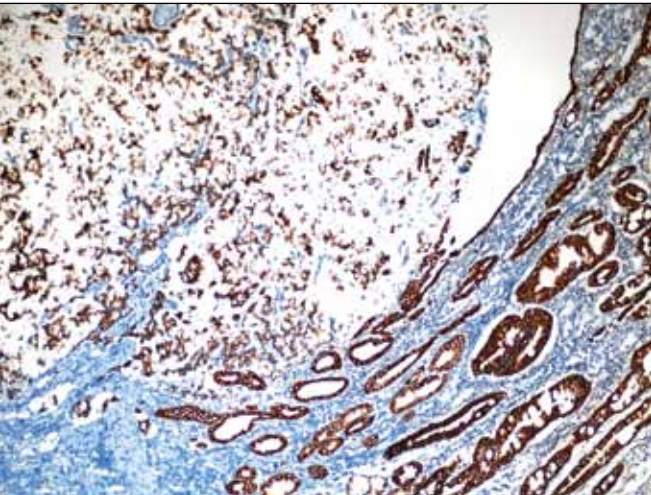
Şekil 5: Gastrointestinal stromal tümörde immünohistokimyasal C-Kit pozitifliği (DAB, x4).



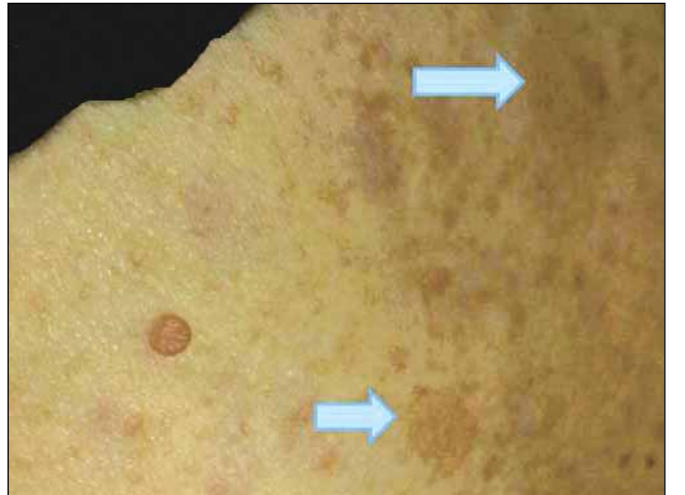
Şekil 3: Midede taşlı yüzük hücreli karsinom (sağ alt) ve GİST (sol üst) birlikteliği (H&E, x2).



Şekil 6: Gastrointestinal stromal tümörde immünohistokimyasal CD34 pozitifliği (DAB, x4).



Şekil 4: Taşlı yüzük hücreli karsinomda neoplastik hücrelerde immünohistokimyasal cytokeratin 20 pozitifliği (DAB, x10).



Şekil 7: Sırt derisinde hiperpigmente maküler lezyonlar (ok).

40 yıldan beri var olan deri ile aynı renkte nodüllerin ve sütlü kahverengi renkte maküler lezyonların bulunduğu ve 10 yıl önce olgunun Nörofibromatozis Tip-1 tanısı aldığı öğrenildi (Şekil 7).

TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümörler çoğunlukla gastrointestinal traktus yerleşimli mezenkimal neoplaziler olup tüm gastrointestinal tümörlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturur. GİST'ler gastrointestinal traktusda mide (%50), ince barsak (%25), kalın barsak (%10), özefagusda (%5) yerleşim gösterirken %10 oranında gastrointestinal traktus dışında pankreas, safra kesesi, omentum, ve mezenter yerleşimli olabilir (6,7).

Multipl GİST'ler oldukça nadirdir. Bu tümörler diğer GİST'lerden daha agresif davranış göstermez. Sporadik, ailesel ya da Carney triadının bir komponenti olarak karşımıza çıkabilirler. Sporadik multipl GİST, genellikle yaşlı hastalarda görülmekle birlikte, pediatrik yaş grubunda da görülebilir. En çok midede yerleşim gösterir. Otopside ya da cerrahi sırasında tesadüfen saptanan tümörlerdir. Ailesel multipl GİST, otozomal dominant geçiş gösteren, bir ya da birden fazla aile bireyini etkileyen, KİT gen mutasyonu ilişkili tümörlerdir. Carney triadının bir komponenti olarak ortaya çıkan multipl GİST, genellikle kadınlarda görülür ve eşlik eden adrenal dışı paraganglioma, pulmoner kondroma gibi tümörler bildirilmiştir (6,8).

Tüm GİST'lerin %5'i NF-1'li hastalarda saptanmıştır. NF-1'li GİST olgularında ilk moleküler araştırmayı 2004 yılında Kinoshita ve ark. yapmıştır (9). Bu çalışmada NF-1'li 29 GİST olgusunun hiçbirisinde KİT ya da PDGFR mutasyonuna rastlanmamıştır. Aynı çalışmada, nörofibromatozisi olmayan 10 sporadik GİST olgusunun hiçbirisinde NF-1 gen mutasyonu bulunmamıştır (9). Bir başka çalışmada ise, 288 GİST'li hastanın ancak 5'inde NF-1 ile birlikte multipl GİST saptanmıştır (7). NF-1'li hastalarda görülen GİST'ler sıklıkla ince barsakta (ileum ya da jejunumda) lokalize, multipl, milimetrik boyutlarda, mitotik olarak inaktif, klinik olarak sessiz gidişli ve genellikle orta-ileri yaşta görülen tümörlerdir. Tümörlere interstisyel Cajal hücre hiperplazisi eşlik eder ki Cajal hücre hiperplazisinin gastrointestinal stromal tümörün prekürsörü olduğu düşünülmektedir (7). Bizim olgumuzda da mide ve ince barsaktaki multipl GİST'lere Cajal hücre hiperplazisi eşlik etmekteydi. NF-1'li hastalarda karakteristik olarak görülen hiperpigmente maküler deri lezyonları ve subkutanöz nodüller olgumuzda da bulunmaktaydı.

Sporadik GİST'lerde KIT ve Platelet Derive Growth Faktör Alfa mutasyonları görülmesine rağmen NF-1'li GİST'lerde bu mutasyonlara rastlanmaz. NF-1'li GİST olgularında Nörofibroma neden olan Nörofibromin geninin tümörögenез mekanizmasında rol aldığı ortaya çıkmıştır (8). Nörofibromin geni tümör supresör olarak etki eden ve RAS düzenleyici proteinler ailesinden GTP'azı aktive eden proteinlerin bir üyesidir. Nörofibromin GTP'azı aktive ederek RAS'ı aktif formdan inaktif forma dönüştürür. Gende mutasyon olduğu zaman RAS sürekli aktif halde olacağından MAP-kinaz yolağındaki negatif regülatör fonksiyonu ortadan kalkarak mitojenik sinyallerin uyarılmasına neden olur. Bu mekanizma ile NF-1'in GİST gibi bazı tümörlerin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (10-12).

Günümüze kadar GİST'lerin mide, kolon, rektum adenokarsinomları, mide taşlı yüzük hücreli karsinomu, özefagus karsinomu, safra kesesi karsinomu, pankreas karsinomu, hepatosellüler karsinom, meme karsinomu, renal hücreli karsinom, prostat adenokarsinomu, endometriyum adenokarsinomu, over karsinomu, akciğer karsinomu, tiroid karsinomu, lenfoma, lösemi, nöroendokrin tümör, melanom ve adrenal nöroblastoma gibi farklı tümörlerle birlikteliği saptanmıştır (13-16). Ek olarak 2010 yılında Soyuer ve ark. nın yapmış olduğu, 4 olguyu kapsayan ve multipl GİST'lerle nadir görülen tümörlerin birlikteliğinin tartışıldığı olgu sunumunda somatostatinoma, adenomyoma ve gastrik adenokarsinom ile birliktelik bildirilmiştir (17). Bizim olgumuzda, mide ve ince barsak yerleşimli multipl GİST'lere midenin taşlı yüzük hücreli karsinomu eşlik etmekteydi.

Teorik olarak gastrik senkronöz tümörlerde farklı genetik mutasyonların önemli rol oynadığı düşünülmekle birlikte, günümüzde henüz bunu tam olarak destekleyecek somut kanıtlar yoktur. Ancak deneysel bazı çalışmalar sonucunda ortaya atılan bir diğer hipoteze göre, bilinmeyen bir karsinogenik ajanın iki komşu doku ile interaksyonu sonucunda farklı histolojik tipte tümörlerin eş zamanlı olarak geliştiğine inanılmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde ratlara oral olarak verilen N-Metil-N-Nitrozoguanidin gastrik adenokarsinom gelişimini indüklemektedir. Diğer muhtemel karsinogenik ajan 10-dimetil-1,2-benzantrazen'dir (18).

Sonuç olarak; GİST olgularında, rezeksiyon materyalinde birden fazla tümöral kitle olabileceği akılda tutulmalı ve dikkatli makroskopik inceleme yapılmalıdır. Histopatolojik inceleme için tüm lezyonlar ayrı ayrı örneklenmelidir. Ek olarak klinisyen ve patoloğun korele olarak çalışmasının, bizim olgumuzda olduğu gibi etyopatogenezi açıklamak açısından faydalı bilgilere ulaşılabilmesini kolaylaştıracağı akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Rasmussen SA, Friedman JM:** NF1 gene and neurofibromatosis. *Am J Epidemiol* 2000, 151: 33-40
2. **Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, Campbell IW:** Von Recklinghausen's neurofibromatosis: Neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003, 361: 1552
3. **Fuller CE, Williams GT:** Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991, 19: 1
4. **Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, Ikeda T, Yamaguchi J, Hashizume Y, Yokoyama S, Motegi A, Fukayama M:** Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 755-763
5. **Fletcher CDM, 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 tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2000, 33: 459-465
6. **Miettinen M, Lasota J:** Gastrointestinal stromal tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130: 1466-1478
7. **Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG:** 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. **Díaz-Delgado M, Hernández-Amate A, Sánchez-León M, Pereira-Gallardo S, Prieto-Sánchez E, Jiménez-Sáenz M, González-Cámpora R:** Multiple non-metastatic gastrointestinal stromal tumors. Differential features. *Rev Esp Enferm Dig* 2010, 102: 489-497
9. **Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, Ohashi A, Nishida T, Kitamura Y, Shinomura Y, Matsuzawa Y:** Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol* 2004, 202: 80-85
10. **Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR:** Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: A pathologic and molecular study. *Mod Pathol* 2005, 18: 475-484
11. **Maruta H, Burgess AW:** Regulation of the Ras signalling network. *Bioessays* 1994, 16: 489-496
12. **Hirashima K, Takamori H, Hirota M, Tanaka H, Ichihara A, Sakamoto Y, Ikuta Y, Karashima R, Watanabe M, Iyama K, Baba H:** Multiple gastrointestinal stromal tumors in neurofibromatosis type 1: report of a case. *Surg Today* 2009, 39: 979-983
13. **Gonçalves R, Linhares E, Albagli R, Valadão M, Vilhena B, Romano S, Ferreira CG:** Occurrence of other tumors in patients with GIST. *Surg Oncol* 2010, 19: 140-143
14. **Liszka Ł, Zielińska-Pajak E, Pajak J, Gołka D, Huszno J:** Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms. *J Gastroenterol* 2007, 42: 641-649
15. **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: 397-400
16. **Bircan S, Çandır Ö, Aydın Ş, Başpınar Ş, Bülbül M, Kapucuoğlu N, Karahan N, Çiriş M:** Synchronous primary adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach: A report of two cases. *Turk J Gastroenterol* 2004, 15: 187-191
17. **Soyuer I, Taşdemir A, Öztürk F, Gürsoy Ş, Artış T, Dikilitaş M, Gököz Doğu G, Soyuer S, Karahan Oİ, Bayram F:** Multiple gastrointestinal stromal tumors and their association with other rare tumors: Case report. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010, 30: 361-367
18. **Sugimura T, Fujimura S, Baba T:** Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res* 1970, 30: 455-465