

GASTRİK KARSİNOİD TÜMÖR (İKİ OLGU SUNUMU)

Dr. Muhan ERKUŞ*, Dr. Murat B. ALKANAT**, Dr. Müge TUNÇYÜREK**

ÖZET: Gastrik karsinoid tümörler, ender görülen ve gastrointestinal sistemin diğer karsinoid tümörlerinden gerek klinik gerekse de histopatolojik olarak farklılık gösteren lezyonlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar gastrik karsinoid tümörlerin söylenildiği denli nadir lezyonlar olmadığını, tüm karsinoid tümörlerin %10-30'unu oluşturduğunu bildirmektedir. Tanımlanan 3 tipi bulunmaktadır. 1: korpus-fundus yerleşimli, korinik atrofik gastrit ile ilişkili küçük multipl lezyonlar, 2: sporadik genellikle soliter tip lezyonlar, 3: Zollinger-Ellison sendromu /MEN 1 ile ilişkili karsinoid tümörler. Bu makalede, kronik atrofik gastrit zemininde gelişen gösteren korpus-fundus yerleşimli iki gastrik karsinoid tümör olgusu sunulmaktadır. Olgular 53, 68 yaşlarında olup kadındır. Her iki olguda da nöroendokrin aktiviteyi göstermek amacıyla immünohistokimyasal yöntemler uygulandı, kromogranin A pozitifliği saptandı.

ANAHTAR KELİMELEER: Mide, karsinoid tümör, kronik atrofik gastrit.

SUMMARY: Gastric carcinoids are uncommon and have different clinical and morphological features compared with other gastrointestinal carcinoids. Nevertheless more recent studies have demonstrated that they may constitute 10-30% of all carcinoid tumors. The following types have been identified. 1: multiple small body-fundus carcinoids associated with chronic atrophic gastritis 2: sporadic lesions usually solitary type 3: Zollinger-Ellison syndrome / MEN 1 related carcinoids. In this article we present 2 gastric carcinoid tumor cases. Both of them aroused in chronic atrophic gastritis background and were small body-fundus carcinoids. Cases were 53, 68 years of age and female. Immunohistochemical tests were used to detect neuroendocrine activity. In both cases chromogranin A positivity was ascertained.

KEY WORDS: Gastric, carcinoid tumor, chronic atrophic gastritis.

GİRİŞ

1907'de Obendorfer ince barsakta yavaş büyüyen, hücresel atipisi az hücrelerden oluşmuş bir neoplazm tanımladı ve adını "karsinoid tümör" olarak koydu (1). Daha sonraları karsinoid tümörlerin karakteristik histomorfolojisi, argirofilik madde içermeleri, serotonin üretmeleri, karsinoid sendrom oluşturmaları gibi özellikleri tanımlandı (1).

Gastrik karsinoid tümörlerin ender görülen lezyonlar olduğu, diğer karsinoidlerden ayrı olarak ele alınmasının gerekliliğini bildiren yazarlar (2) bulunmakla birlikte, gastrik karsinoid tümörlerin, söylenildiği kadar nadir lezyonlar olmadığı ve karsinoid tümörlerin %10-30'u oluşturduğu bugün için kabul edilen görüştür(3,4).

Üç tip gastrik karsinoid tümör tanımlanmıştır. 1: Kronik atrofik gastrit ile ilişkili korpus-fundus yerleşimli multipl küçük lezyonlar, 2: Genellikle soliter tipteki sporadik lezyonlar, 3: Zollinger-Ellison sendromu ile birliktelik gösteren lezyonlar. Tip 1 gastrik karsinoid tümörler hipergastrinemi ile ilişkili lezyonlardır; tip 2 multipl endokrin neoplazi tip I (MEN tip I) içeren olgularda görülmekte olup, tip 3'te hipergastrinemi ile ilişkili bulunmamaktadır (3,5,6). Bir dördüncü tip olarak da gastrin hücre tümörü, nöroendokrin karsinom ve mikst endokrin/ekzokrin tümörler ile ilişkili lezyonlar kabul edilmektedir (4).

Argirofil, enterokromafin-benzer hücre karsinoidleri genellikle kronik atrofik gastrit tip A veya pernisiyöz anemi ile birliktelik göstermektedir(5); çok az sayıda multipl endokrin neoplazi tip 1 ve Zollinger-Ellison sendromu ile bağıntılı olgu bildirilmiştir (7,8).

Enterokromafin hücreler midenin argirofilik hücreleridir. Dağılımları tipe özgü olmakla birlikte çoğunlukla oksintik mukozaya ve özellikle asidopeptik bezlerin adenomerlerinde bulunurlar. Bu hücreler, gastrin uyarımı ile kontrol edilen gastrik asit sekresyonunda anahtar element histamin depolarlar. Parakrin tipte salgı yaparlar. Aktiviteleri gastrin tarafından kuvvetle uyarılır (8); gastrin ayrıca enterokromafin-benzer hücreleri için gerek fonksiyon gerekse de gelişim için temel düzenleyicidir (9).

Gastrik karsinoid tümör gelişim mekanizmasının atrofik

gastrit-hipergastrinemi-enterokromafin hücre proliferasyonu-karsinoid tümör gelişimi şeklinde olduğu (1), uzun süreli hipergastrineminin enterokromafin-benzer hücre popülasyonunda çoğalmaya (hiperplazi), sonuçta neoplazm gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (9,10). Hipergastrinemi egemen ajan olmakla birlikte, hiperplazi-displazi ve neoplazi gelişiminde, enterokromafin hücrelerce üretilen, fibroblast büyüme faktörü, transforme büyüme faktörü-alfa, insan korionik gonadotropin-alfa gibi büyümeyi ve angiogenezi uyaran faktörlerin de etkisi olduğu öne sürülmektedir (10).

Histopatolojik olarak; tümör genellikle ince vasküler stromal septaların çevrelediği monomorfik, üniform küçük-orta boy hücrelerden oluşur. Mikrobülasyonlar, solid tübül formasyonu gösterebilir. Soga ve Tazawa histomorfolojik özelliklerine göre karsinoidleri; tip A: monomorfik, mikrolöbül formasyonu gösteren, tip B: kordonlar oluşturan, belirgin trabekül formasyonu gösteren, tip C: mikrotübül, mikroasiner yapılar oluşturan lezyonlar olarak sınıflamışlardır (5).

Mitoz genellikle nadirdir, hücresel atipi azdır. Tümör hücreleri argirofilik (Grimelius pozitif), non-argentaftiniktir (Masson-Fontana negatif). İmmünohistokimyasal işaretleyiciler ile tümör hücrelerinde nöroendokrin aktivite gösterilebilir, sitozol gen ürünü 9.5, nöron spesifik enolaz, kromogranin gibi nöroendokrin işaretleyiciler ile immünopozitiflik saptanır. Bu işaretleyiciler içerisinde kromogranin A'nın özgün olduğu kabul edilir (2,5,6).

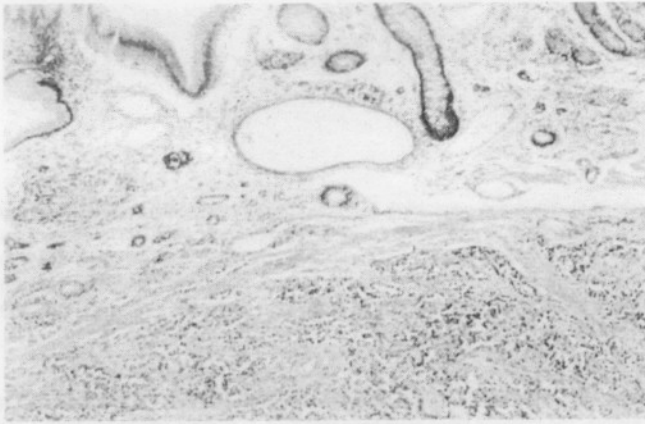
Deneyisel olarak özellikle ratlarda ilaç etkin hipergastrinemi oluşturularak (ör. histamin-2 reseptör antagonisti verilerek) karsinoid tümör oluşturulabilmektedir (6,11).

OLGU SUNUMU

Olgu 1: 53 yaşında, kadın. Yaklaşık 10 senedir devam eden epigastriumda ağrı ve dispeptik yakınmaları olan olguda, saptanan aneminin araştırılması esnasında uygulanan ösefagogastroduodenoskopide kesici dişlerden itibaren 55. cm.'de, 0.5-1 cm. büyük kurvatur yerleşimli sesil polip saptandı. Ayrıca tüm mide alanlarında submukozal damarların belirginleştiği gözlemlendi. Polip ve korpus-fundus alanlarından endoskopik biopsiler alındı. Gönderilen biyopsi materyalleri makroskopik olarak; polipten alındığı bildirilen, 0.3x 0.2x 0.1 cm. kirli beyaz renkte 2 adet, korpus-fundustan alındığı bildirilen 5 adet 0.3x0.2x0.1 cm kirli beyaz mukozal materyal ola-

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1: Kronik atrofik gastrit zemininde karsinoid tümör (HE x100).

rak değerlendirildi. Polipten alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde; yuvalar, kordonlar halinde gruplaşan ve mide bezleri arasındaki lamina propria'yı dolduran üniform, küçük, dar sitoplazmalı hiperkromatik nüveli hücrelerden oluşan neoplastik lezyon gözlemlendi. Uygulanan kromogranin A ve sinaptofizin immünohistokimyasal işaretleyicilerinde, tanımlanan hücreler immün-pozitif olarak saptanarak, gastrik karsinoid tümör tanısı kondu. Korpus-fundustan alınan örneklerin incelemesinde ise lenfosit ve plazmasitlerden zengin yaygın infiltrasyona eşlik eden ve tüm mukozal katı tutan bez atrofisi gözlenerek, kronik atrofik gastrit tanısı kondu. Olguya daha sonra endoskopik polipektomi uygulandı, gönderilen polipektomi materyali makroskopik olarak, 0.7x0.3x0.2 cm. boyutlarında kirli beyaz renkte mukozal materyal olarak değerlendirildi. Histopatolojik incelemede ise; tümörün muskularis mukoza tabakasına kadar ilerlediği, daha derin dokuların gözlenemediği dikkati çekti.

Olgunun serum gastrin düzeyi 600.000 pg/ml (n=25-125.000 pg/ml), 24 saatlik idrarda 5 HIAA düzeyi 22 mg (n=3-14 mg) olarak ölçüldü. Daha sonra derin dokuların gözlenebilmesi amacıyla polipektomi yeri çevresinden tekrar endoskopik biyopsi alındı ve bu biyopsilerde 2 ayrı odakta lezyonun devam etmesi üzerine olguya total gastrektomi uygulandı.

Gastrektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde; yapılan multipl örneklemelelerde yaygın kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin yanısıra pek çok odakta da nöroendokrin hücre hiperplazisi gözlemlendi (Resim 1). Olgu klinik gözleme alındı.

Olgu 2: 68 yaşında, kadın. İç hastalıkları kliniğinde megaloblastik anemi tanısıyla gözlenen olguya yapılan ösefagogastroduodenoskopide, kesici dişlerden 45 cm. uzaklıkta, küçük kurvaturda 4-5 mm.lik polipoid lezyon saptandı. Gönderilen endoskopik biyopsi materyalleri, polipoid lezyondan alınan 0.3x 0.2x 0.1 cm 3 adet kirli beyaz, korpus-fundustan alınan 4 adet 0.2x0.2x0.2 cm kirli beyaz mukozal materyal olarak değerlendirildi. Bu örneklerin histopatolojik incelemelerinde, lamina propria'da mukopolisakkarit matriks içerisinde üniform, küçük dar sitoplazmalı, hiperkromatik nüveli, mikrobülasyonlar gösteren hücrelerin oluşturduğu neoplastik lezyon, korpus-fundustan alınan örneklerde ise; atrofik gastrit bulguları gözlenerek kronik atrofik gastrit ve gastrik karsinoid tümör tanısı kondu. İnvazyon derinliğini saptamak amacıyla daha sonraları iki kez daha endoskopik biyopsi uygulanan olguda bu kez kesici dişlerden 47 cm. uzaklıkta büyük kurvatur yerleşimli bir diğer lezyon saptandı. Gönderilen 0.3x0.3x 0.2 cm boyutlarındaki endoskopik biyopsi materyalinin incelemesinde muskularis mukoza katına invazyon göz-

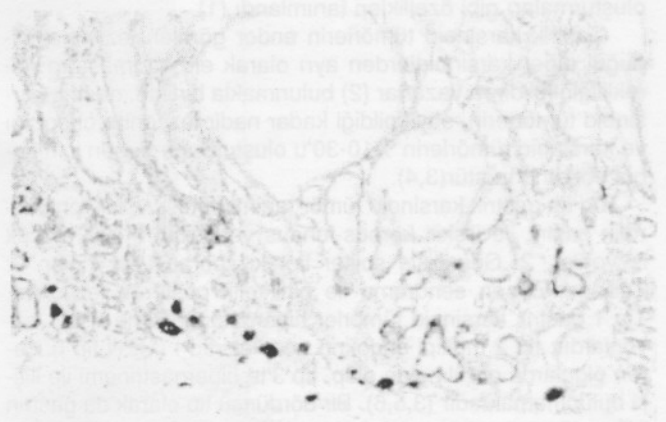
teren karsinoid tümör izlendi. Her iki lezyonda da kromogranin A immün pozitifliği saptandı (Resim 2, 3). Klinik gözleme alınan olgu daha sonraki gözlemlerine gelmedi.

TARTIŞMA

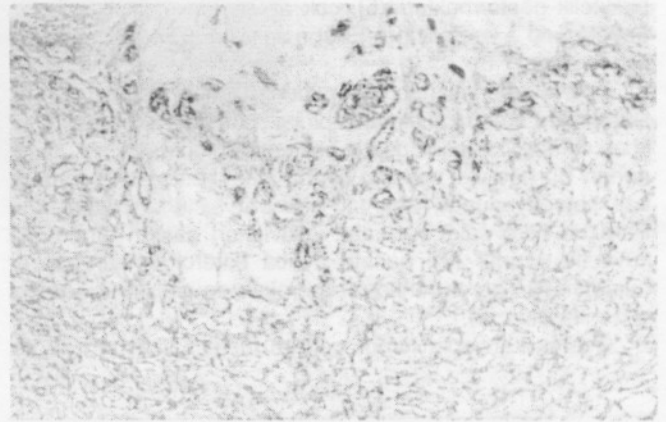
Gastrik karsinoid tümör en sık Japonya'da görülmektedir. Batı'da sindirim sisteminde karsinoid tümör görülme sıklığı sırasıyla appendiks, ince barsak, rektum iken, Japonya'da bu sıra rektum, mide, duodenum olarak değişiklik göstermektedir (1,4).

Thomas ve arkadaşları, 104 olguluk serilerinde gastrik karsinoid tümör görülme yaşının ortalama 61 olduğunu bildirmektedirler (2).

Japon literatüründe günümüze dek yayınlanmış multipl gastrik karsinoid tümör olgusu sayısı 27'dir (1). Hoshi ve arkadaşları 161 olguluk serilerinde multipl gastrik karsinoid görülme sıklığını %6.8 (11 olgu) olarak bildirmektedir (1). Klinik olarak; hipergastrinemi, fundusta bez atrofisi, kronik gastrit, pernisiyöz anemi ve anasidite en sık saptanan bulgulardır; genellikle bu bulguların araştırılması esnasında yapılan endoskopilerde rastlantısal olarak çıkarlar (2,4,12). Murakami ve Yamada multipl gastrik karsinoidlerin en sık korpus, Nosaka ise korpus-fundusta yerleşim gösterdiklerini bildirmektedir (1,2,13,14). Multipl lezyonlar kronik atrofik gastrit ile birlikte olma eğilimindedir, genellikle mukoza ve submukozada yerleşim gösterirler (2,4).



Resim 2: Nöroendokrin hücre hiperplazisi Kromogranin A diffüz pozitifliği (x100).



Resim 3: Gastrik karsinoid tümörde immünohistokimyasal diffüz kromogranin A pozitifliği (x100).

Gastrik karsinoid tümörler genellikle polipoid, yüzeysel ülserasyon gösteren tümörler olup, yaygın endokrin hücre hiperplazisi ile birliktelik gösterirler. Mikroskopik olarak bronşial karsinoidlere ve adacık hücre tümörlerine benzerlik gösterirler. Ön barsak karsinoidleri kordonlar trabekülasyonlar, seyrek olarak rozet formasyonu ve müsin yapma eğilimindedir. Midede ender olarak görülen glomus tümörü ile karıştırılabilir (13,14).

Serolojik olarak gastrik karsinoid tümörlerde, serum gastrin ve kromogranin A düzeylerinin araştırılmasının yararlı olduğu önerilmekte olup özellikle kromogranin A'nın gastrik karsinoidlerin tüm tipleri için değerli bir tümör işaretleyicisi olduğu bildirilmektedir (5). Gastrik karsinoid tümörlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesinde, en özgün işaretleyici kromogranin A olarak kabul edilmektedir (2,6). Yapılan son çalışmalarda beta-Microseminoprotein' in tümör çapı ve invazyon derinliği ile immünohistokimyasal olarak olumlu korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Beta-Microseminoprotein, küçük disülfid-zengin bir protein olup, midede mukozalarda bulunur, fonksiyonu bilinmemektedir (15).

Olgularımız 53, 68 yaşlarında olup kadındır. Her ikisinde de multipl, kronik atrofik gastrit ile ilişkili küçük lezyonlar, anemilerinin araştırılması sırasında uygulanan ösefagogastroduodenoskopik tetkikler ile saptandı.

Her iki olguda da lezyonlar, mukoza-submukozada ve muskularis mukozada vasküler stromal yapıların çevrelediği yuvalanmalar yapan küçük, hiperkromatik nüveli dar sitoplazmalı hücrelerden oluşmakta idi. İkinci olgudaki mukopolisakaritten zengin matris içinde yerleşmiş tümör hücrelerine ait bir bilgiye, ulaşabildiğimiz literatürde rastlanmadı.

Karsinoid tümörler yavaş büyüyen tümörlerdir; sağaltımda; endoskopik eksizyonun yeterli olduğu görüşünün (14) yanısıra, potansiyel malign olarak kabul edilmesini ve sağaltımda radikal eksizyon yapılmasının gerekliliğini savunan yazarlar da bulunmaktadır (1). Böylelikle, tümörün çıkarılmasının yanısıra fundus bezlerinin de tamamıyla çıkarılması ile lezyonun tekrarlama olasılığının ortadan kalkacağını bildirmektedirler (1).

Olgularımızdan biri total gastrektomi ile tedavi edildi ve klinik gözleme alındı. Diğer olgumuzda ise lezyonlar endoskopik olarak çıkarılmış ise de, olgu kendi isteği ile klinik gözlemden çıkmıştır.

Gastrik karsinoid tümörlerde 5 yıllık sürvi %70, tüm gast-

rointestinal karsinoidlerde ise %50 olarak bildirilmektedir (12). Karsinoid sendrom enderdir, oluştuğunda sıklıkla hepatic metastaz şeklinde görülür (11,13,14). Mayo Klinik çalışmalarında, 0.5 cm. den küçük lezyonların metastaz yapmadığı ortaya konmuştur (14). Karsinoid sendromlu olgularda H-1, H-2 reseptör antagonistleri ve prednizolon kullanılarak semptomatik iyileşme sağlanabilmektedir (13,14).

KAYNAKLAR

1. Nosaka T, Habu H, Endo M, Okayasu I. Multiple carcinoid tumors of the stomach with hypergastrinemia. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(6): 767-70.
2. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM. Gastric carcinoids: An immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer* 1994; 73(8): 2053-8.
3. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: The biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Al J Gastroenterol* 1995; 90(3): 338-52.
4. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(3): 271-87.
5. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Graneus G, Skogseid B, Oberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998; 43(2): 223-8.
6. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104(4): 994-1006.
7. Solcia E, Capella C, Fioacca R., Rindi G., Rosai J. Gastric argyrophil carcinoids in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 MEN A newly recognized association. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 503-13.
8. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Fiocca R. Proton pump inhibitors, enterochromaffinlike cell growth and Helicobacter pylori gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 (suppl): 25-31.
9. Waldum HI, Brenna E, Sandvik AK. Relationship of ECL cells and gastric neoplasia. *Yale J Biol Med* 1998; 71(3-4): 325-35.
10. Bordi C, D'adda T, Azzoni C, Ferraro G. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *Yale J Biol Med* 1998; 71: 3-4, 273-84.
11. Nilsson O, Wanberg B, Johansson L, Modlin IM, Ahlman H. Promyomas (mastomys) natalensis: a model for gastric carcinoid formation. *Yale J Biol Med* 1992; 65: 741-51.
12. Solcia E, Rindi G, Silini E., Villani L. Enterochromaffin-like (ECL9) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1993; 7: 149-65.
13. Yamada T. *Textbook of Gastroenterology* vol. I Pennsylvania J.P Lippincott Company 1991; 1374-5.
14. Lewin KJ, Ridell RH., Weinstein WM. *Gastrointestinal Pathology and It's Clinical Implications* New York, Igaku-Shoin vol.I, 1992; 217-36.
15. Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, content, or growth of carcinomas. *Cancer* 1999; 85(7): 1470-83.