

## Vulvada Paraüretal Ekstra Gastrointestinal Stromal Tümör: Olgu Sunumu

### Vulvar Parauretral Ekstragastrointestinal Stromal Tumor; A Case Report

Mesut TEK <sup>1</sup>, İdris AYDIN <sup>2</sup>, Yasemin Yuyucu KARABULUT <sup>2</sup>, Mürşide Çevikoğlu KILLI <sup>3</sup>

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD., Mersin

2. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD., Mersin

3. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Mersin

#### ÖZET

Gastrointestinal Stromal Tümörler (GİST), gastrointestinal sistem duvarı peristaltizmini düzenleyen İnterstitiyel Cajal Hücreleri'nden (İCH) kaynaklandığı düşünülen mezenkimal tümörlerdir. Ekstragastrointestinal Stromal Tümörler (EGİST) daha nadir görülen, histoloji ve immünohistokimyasal açıdan gastrointestinal stromal tümörler ile benzer ancak gastro intestinal yolak dışında oluşan tümörlerdir. Metastatik olmayan ekstragastrointestinal stromal tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması altın standart tedavidir. Bu makalede, nadiren vulvadan köken alan ekstragastrointestinal stromal tümörlü bir olgu sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** ekstra gastrointestinal stromal tümör; gastrointestinal stromal tümör; paraüretal kitle; vulvar kitle

#### SUMMARY

Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) are mesenchymal tumors that arise from the wall of the gastrointestinal tract and is thought to originate from the Interstitial Cells of Cajal (ICC), which regulate the motility of the gastrointestinal tract. More rarely neoplasms with histology and immunohistochemistry similar to gastrointestinal stromal tumors may occur outside the gastrointestinal tract and are so-called Extra-gastrointestinal Stromal Tumors (EGISTs). Surgical removal is the gold standard treatment for non-metastatic Extragastrointestinal stromal tumors. We reported a very rare case of extragastrointestinal stromal tumor arising from the vulva in this article.

**Keywords:** ekstra gastrointestinal stromal tumor, gastrointestinal stromal tumor, parauretral mass, vulvar mass

#### GİRİŞ

Gasrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan mezenkimal tümörlerdir. Toplumdaki sıklığı ortalama 1/100.000 kişidir ve en sık 40-80 yaşları arasında görülür (1). GİST, gastrointestinal sistem duvarında oluşur ve mide-bağırsak sisteminin peristaltizmini düzenleyen İnterstitiyel Cajal Hücrelerinden (İCH) kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hücreler yetişkin bağırsağında myenterik pleksusun içinde ve etrafında bulunur (2).

En spesifik ve önemli immünohistokimyasal işaretleyici cajal hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen KİT gen proteindir. Bu proteindeki mutasyonlar sonucu GİST'lerin oluştuğu bilinmektedir. Vakaların %95'inden fazlasında izole edilen C-kit reseptöründeki aktivasyon sonrası internal tirozin kinaz aktive olur. Onkojenik KİT gen mutasyonları en sık ekson 11, daha az olarak ekson 9, 13, 14, 17'de olmaktadır. Bazı GİST'lerde KİT mutasyonu yerine başka bir tirozin kinaz protoonkogeni olan PGDFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha) geninde mutasyon olduğu izlenmiştir. KİT geninin immün işaretleyini CD117'dir (3, 4).

Gastrointestinal sistem duvarından başlayan GİST: %40-70 mide, %20-40 ince bağırsak, %5-15 kolon, rektum, apendiks ve %5 özefagus köken alır (1, 5).

Ekstragastrointestinal stromal tümörler (EGİST) daha nadir görülen, histoloji ve immünohistokimyasal açıdan GİST ile benzer ancak gastrointestinal yolak dışında (yaklaşık %80'i omentum veya mezenterde, kalanı da retroperitonda) oluşan tümörlerdir (6, 7). EGİST'lerin patogenezi, insidansı, klinikopatolojik özellikleri ve prognozu henüz tam olarak tanımlanamamıştır (6, 9).

Vulvadan köken alan EGİST son derece nadirdir: Bugüne kadar literatürde 3 vaka tanımlanmıştır:

#### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Arş. Gör. Dr. Mürşide Çevikoğlu KILLI

**Adres:** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Çiftlikköy Kampüsü, 33070, Mersin, Türkiye

**Tel:** +90 (324) 241 00 00 (2970) **Tel:** +90 (505) 915 11 20

**E-Posta:** mursidecevikoglu@hotmail.com

**Makale Geliş:** 09.02.2017

**Makale Kabul:** 20.04.2017

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.290910>

vulvovajinal / rektovajinal (Maggie ve ark., 2006), vulva (Chou ve ark., 2010), vulva (Fukuda ve ark., 2011).

Metastatik olmayan EGİST'lerin cerrahi olarak çıkarılması altın standart tedavidir<sup>9</sup>. EGİST tedavisinde KİT tirozin kinaz aktivitesinin inhibitörü imatinib mesilat'ın rolü açık değildir (10).

Biz burada cerrahi olarak tedavi edilen vulva kökenli paraüretral EGİST'li bir olguyu literatür ile derleyerek klinik davranış ve tedavisini bildirdik.

## OLGU

35 yaşında kadın hasta idrar yaparken yanma ve idrar yapmada zorluk gibi alt üriner sistem yakınmaları ile başvurdu. Hasta şikayetlerinin yaklaşık 6 aydır olduğunu belirtti. Hastanın özgeçmişinde ek kronik hastalık veya herhangi bir nedenle yapılmış cerrahi müdahalesi yoktu. Yapılan ürolojik ve jinekolojik muayenesinde vulvada sağ paraüretral yerleşimli yaklaşık 3 cm çapında, üzeri normal epitelyum ile örtülü, silgi kıvamında soliter lezyon izlendi (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde herhangi bir bulgu saptanmadı. Çekilen Abdomino-pelvik BT de herhangi bir patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 1, 2). İnguinal, iliyak, para-aortik veya supraklavikular bölgede büyümüş lenf nodu izlenmedi. Cerrahi olarak lezyonun eksize edilmesine karar verildi. İntraoperatif gözlemlerde lezyonun kapsüler yapıda, adipoz görünümde, çevre dokulara belirgin invazyon göstermeyen polipoid yapıda olduğu görüldü. Komplet rezeksiyon yapıldıktan sonra patolojik spesmen laboratuvara gönderildi.

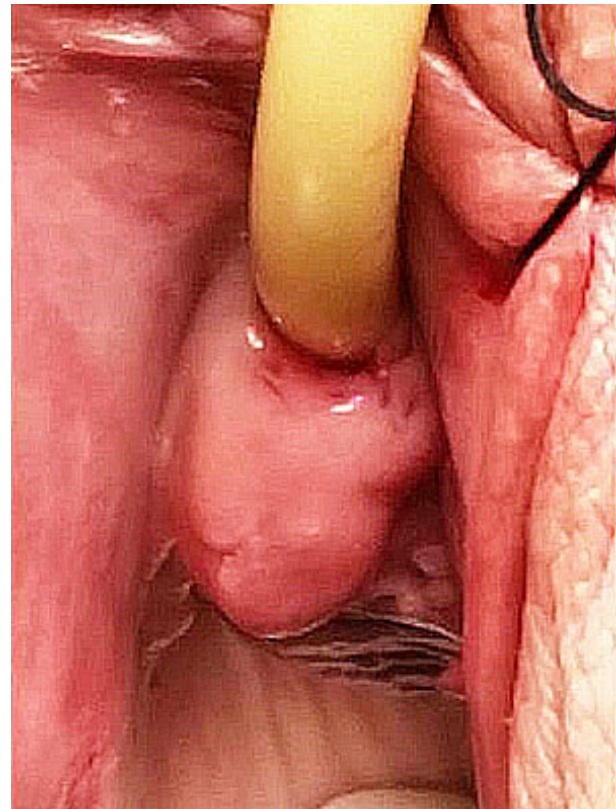
Kitlenin boyutları 3x2x1,3 cm idi. Hazırlanan kesitlerde fusiform nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı, iğsi hücrelerden meydana gelen tümöral gelişim izlendi (Resim 2). Tümör hücrelerinin yer yer demetler, bazı alanlarda girdap benzeri yapılar medya getirdiği görüldü. Neoplastik hücrelerin belirgin pleomorfizm gösterdiği ve 50 büyük büyütme alanında 4 mitoz varlığı izlendi. C-kit (Resim 3) ve desmin (Resim 4) ile kuvvetli sitoplazmik boyanma, CD34 (Resim 5) ile fokal soluk sitoplazmik boyanma, SMA ile yaygın soluk sitoplazmik boyanma izlendi. Ki-67 ile proliferasyon indeksi %2-3 oranında saptandı. Patolojik spesmenlerin C-kit, desmin ve CD34 ile boyanması ekstra gastrointestinal stromal tümör tanısını desteklemiştir. 50 büyük büyütmede alanında sadece 4 mitoz varlığı ve Ki-67 ile proliferasyon indeksi %2-3 olduğundan dolayı, hasta düşük risk grubunda kabul edildi.



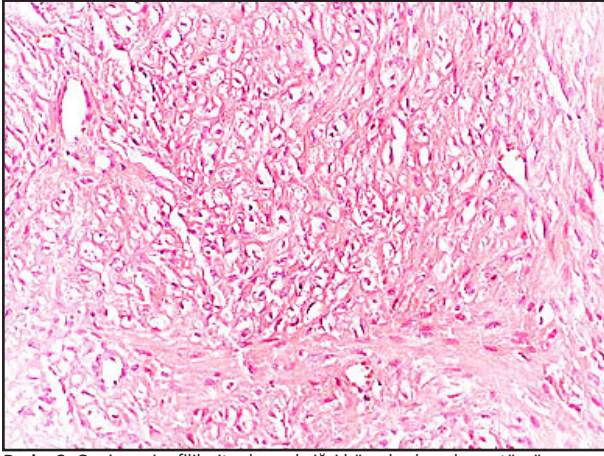
Şekil 1: Aksiyel planda Abdominopelvik BT'de abdominal kesit.



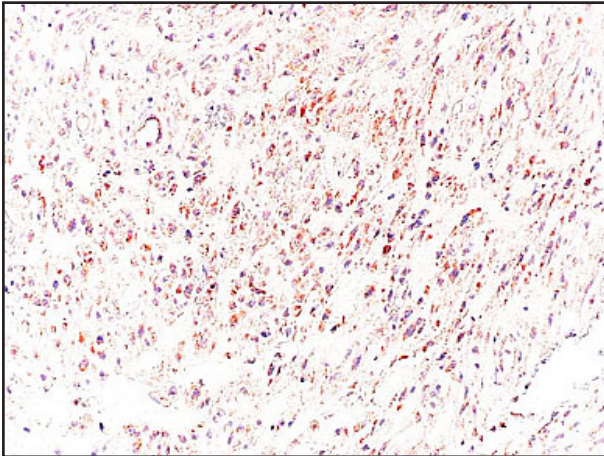
Şekil 2: Aksiyel planda Abdominopelvik BT'de pelvik kesit.



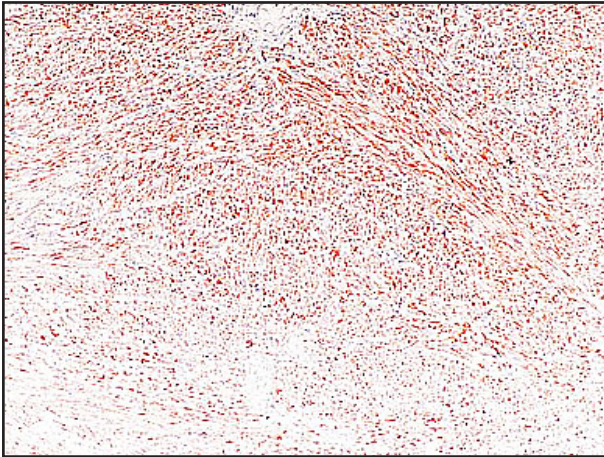
Resim 1: Preoperatif fizik muayenede lezyonun görüntüsü.



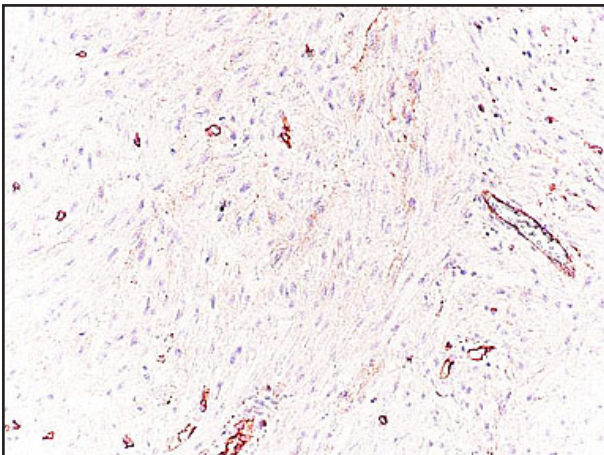
Resim 2: Geniş eozinofilik sitoplazmalı, iğsi hücrelerden oluşan tümör.



Resim 3: Tümör hücrelerinde yaygın kuvvetli sitoplazmik C kit boyanması (H&E, x200).



Resim 4: Tümör hücrelerinde yaygın kuvvetli sitoplazmik desmin boyanması (H&E, x100).



Resim 5: Tümör hücrelerinde soluk sitoplazmik CD 34 boyanması (H&E, x200).

## TARTIŞMA

GİST gastrointestinal sistemin en sık mezzenşimal tümörleridir (1). KİT gen proteinin keşfedilmesi bu tümörlerin oluşumunu ve sınıflanmasını anlamak için temel oluşturmuştur (11). GİST hücrelerinin ultrastrüktürel özellikleri ve hücresel belirteçleri, bu hücrelerin tipik interstisyel cajal hücrelerinden kaynaklı olabileceği hipotezini desteklemiştir (2). KİT geninin immün işaretleyeni CD117'dir (3). Proto-onkogen KİT mutasyonları, GİST'lerin %95'inden fazlasında ve PDGFRA gen mutasyonlu vakaların %5-10'unda bulunmuştur (6, 11). Genel olarak C-kit geninin 11'inci eksonunu içeren mutasyonlara, ekson 9, 13, 14 ve 17 ile PDGFRA geninin 12 ve 18'inci eksonuna göre daha sıklıkla rastlanır. Ekson 11 mutasyonu daha agresif biyolojik davranışa nedendir (12). KİT gen mutasyonları hücre çoğalmasına ve apoptoza karşı direnci tespit eden tirozin kinaz fonksiyonun yapısal aktivasyonuna yol açar (13). Boyanan diğer belirteçler daha değişkendir: BCL 2 %80, CD34 %70, kas özel aktin %50, yumuşak kas aktin %35, S100 %10 ve desmin %5'dir (14).

GİST genellikle iğsi hücrelerden (%60-70) veya epitelooid hücrelerden (%20) oluşabileceği gibi, bu iki morfolojik karışımdan da oluşabileceği unutulmamalıdır (14). Olgumuzda, hazırlanan kesitlerde mikroskopik değerlendirilmeye göre fusiform nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı, iğsi hücrelerden meydana gelen bir neoplastik hücre çoğalmasını gösterdik.

GİST, GİS yolağının her bölgesinde rapor edilmiştir: %40-70 mide, %20-40 ince bağırsak, %5-15 kolon, rektum, apendiks ve %5 özofagus köken alır (1, 5).

Bazı GİST'ler, omentum, mezenter veya retroperitondan köken alarak, tubuler yapıdaki gastrointestinal yolak ile ilgisizdirler. Gastrointestinal sistem dışında ortaya çıkan bu tümörler Reith ve arkadaşları tarafından EGİST olarak adlandırıldı (15). EGİST histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile GİST ile aynıdır.

Ancak, EGİST'in insidans, histogenez, klinik ve prognostik faktörleri henüz tam tanımlanmamıştır (6). EGİST'de KİT boyanma, normalde sadece bağırsak duvarında bulunan interstisyel cajal hücrelerini işaret eder. Normalde bağırsak duvarında olan bu tür hücrelerin, retroperiton, omentum veya mezenter içinde bir tümör kaynağı olmasının nedeni henüz belli değildir (16). Her zaman ölçülebilir, objektif spesifik semptomların eksikliği erken tanıyı zorlaştırmaktadır.

Bu tümörler sessizce büyür ve kitle önemli boyutlara ulaştığında basıya bağlı belirtiler nedeniyle bulunurlar (17). Radyolojik verilere dayanarak preoperatif tanı çok zordur (18). Olgumuzda Abdomino-pelvik BT’de lenfadenopati ve lokal infiltrasyon benzeri herhangi bir patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 1).

Bugüne kadar literatürde vulva kökenli 3 vaka tanımlanmıştır. Vulvovajinal / rektovajinal (Maggie ve ark., 2006), vulva (Chou ve ark., 2010), vulva (Fukuda ve ark., 2011). Olgumuz bu özelliğiyle EGİST’in çok nadir görüldüğü bir lokalizasyondadır. Bunun yanında alt üriner sistem semptomlarına neden olacak kadar para-üretal yakın yerleşimli ile literatürdeki benzer bir olgudur. Reith ve ark. 6’sı retroperiton kökenli olmak üzere 48 EGİST olgusu bildirmişlerdir.

Metastatik olmayan EGİST’lerin cerrahi olarak çıkarılması altın standart tedavidir. Cerrahi olarak kür sağalanamayan hastalarda adjuvan imatinib mesilat tedavisi uygundur (9). İmatinib mesilat tedavisinin büyük ve / veya invaziv EGİST ilerlemesi üzerinde önleyici etki sergilediği bilinmektedir (19). Li ve ark. komplet tümör rezeksiyonu sonrası nüks olan orta ve yüksek risk gruplu hastalarda adjuvan imatinib kullanılması hastalıklı sağ kalım oranlarını 3 yıla kadar uzattığını göstermişlerdir (8).

KİT gen mutasyonu olan lokalize kanserli hastalar için standart tedavi olarak imatinib mesilat kullanımı hakkında literatürde fikir birliği yoktur (20).

Randomize bir çalışmada çapı >3 cm olan, KİT gen mutasyonu olan lokalize kanserli hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında; bir yıl süreyle imatinib mesilat verilmesi ile sağkalımın uzadığı gösterilmiştir. Nüks riski yüksek olan KİT gen mutasyonlu rezektabl hastalarda bir yıldan daha uzun süre imatinib mesilat kullanılması önerilir (10).

EGİST olgularında prognostik faktörler olarak tümörün lokalizasyonu, boyu, hücresellik, mitoz aktivitesi ve nekroz varlığının kötü sonuç için en doğru belirleyiciler olduğu belirtilmektedir (21). Tümörün boyutu genellikle ana prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilir (düşük risk cut off değeri 5 cm) (12). Ruiz-Tovar ve ark. bir multivaryete analizde erkek cinsiyet, metabolik sendrom, tanı konulmuş abdominal kitle, ince bağırsak ve retroperitondaki tümörler ile aktin-negatif tümörlerin kötü prognostik faktörler olduğunu ortaya koymuşlardır (22). Yüksek hücresellik, mitoz aktivitesi [ $>2$ mitoz/50 Büyük Büyütme Alanı (BBA)] ve

nekroz varlığı önemli ölçüde olumsuz bir sonuç ile ilişkilidir (15). Mitotik aktivite oranı ve Kİ-67 endeksinin bir kombinasyonu temelinde, üç risk kategorisi tanımlanabilir: Yüksek risk grubu ( $\geq 5/50$  BBA ile  $\geq 10\%$  Ki-67); orta risk grubu ( $\geq 5/50$  BBA ile  $\leq 10\%$  Ki-67 veya  $< 5/50$  BBA ile  $\geq 10\%$  Ki-67), düşük risk grubu ( $< 5/50$  BBA ile  $< 10\%$  Ki-67). Olgumuz, (4/50 BBA ile  $2-3\%$  Ki-67) olduğundan düşük risk grubu kategorisinde değerlendirilmiştir. Hastamızın ameliyat sonrası alt üriner sistem semptomları tamamen geriledi ve düzenli aralıklarla takipleri devam etmektedir.

Sonuç olarak, çok nadir olarak görülen vulvar para-üretal EGİST’li bir olgu bildirilmiştir. Kesin tanı konulana kadar, jinekologlar ve ürologlar vulva kökenli lezyonlarda EGİST’leri ön tanıları arasında bulundurarak bu durumun farkında olmalıdırlar. Vulva kökenli EGİST olgularının patogenezi, klinikopatolojik özellikler, prognoz ve bu hastalığın uygun tedavisi hakkında daha iyi bilgi edinebilmek için literatürde bildirilen vakaların verilerini analiz etmek gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-84.
2. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of intestinal cell of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152 (5):1259-69.
3. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299:708-10.
4. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* 2003;125:660-7.
5. Mortensen MB, Larsen KE, Frstrup CW, Nielsen HO. Gastrointestinal stromal tumor: clinical and pathological presentation. *Ugeskr Laeger.* 2007;169:2776-9.
6. Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. C-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue) *Am J Surg Pathol,* 2004;28 (4):479-88.
7. Gun BD, Gun MO, Karamanoglu Z. Primary stromal tumor of the omentum: report of a case. *Surg Today* 2006;36:994-6.
8. Li J, Gong JF, Wu AW, Shen L. Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor. *Eur J Cancer Surg* 2001;37:319-24.

9. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bümming P, Nilsson O, Anderson J and Ahlman H: Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Br J Cancer* 96: 1656-1658, 2007.
10. De Matteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373;1097-104.
11. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279 (5350):577-80.
12. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
13. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg*. 2003;90:1178-86.
14. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438:1-12.
15. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft-tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol*. 2000;13 (5):577-85.
16. Park SS, Min BW, Kim WB, Choi JW, Lee JH, Chae YS, et al. Malignant extragastrointestinal stromal tumors of retroperitoneum. *Acta Oncol*. 2005;44 (5):497-9.
17. Lognoro R, Jones DV, Faruqi S, Bhutani MS. Recent advances in cell biology, diagnosis and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST) . *Cancer Biol Ther*. 2004;3:251-8.
18. Barreda-Bolanos F, Liu Bejarano H, Sanchez Lihon J, Landeo Aliaga I, Sanchez Rodriguez Z. Survival factors in 152 patients with gastrointestinal stromal tumor . *Rev Gastroenterol Peru*. 2010;30:305-23.
19. Barros A, Linhares E, Valadao M, et al. Extragastrointestinal stromal tumor (EGIST) : a series of case reports. *Hepatogastroenterology* 2011;58:865-868.
20. Yamamoto H, Kojima A, Nagata S, Tomita Y, Takahashi S, Oda Y. KIT negative gastrointestinal stromal tumor of the abdominal soft tissue : a clinicopathologic and genetic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1287-1295.
21. Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y, Sano T, Nakajima T, Saito K, et al. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int*. 2001;51:524-31.
22. Ruiz-Tovar J, Diez-Tabernilla M, Housari G, Martinez-Molina E, Sanjuanbenito A. Gastrointestinal stromal tumor: actin expression, a new prognostic factors? *Am Surg*. 2010;76:1244-9.