

Duodenal Stromal Tümör

Sadık PEREK¹, Asiye PEREK¹, Kemal ŞARMAN², İlknur ERENLER KILIÇ³, A. Ahad ANDİCAN¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

² Patoloji Laboratuvarı, İstanbul

³ Genel Cerrahi Uzmanı, İstanbul

Özet

Duodenum tümörleri sık değildir ve benign tümörleri daha da az görülmektedir. Tüm gastrointestinal stromal tümörlerin % 20-30'u ince barsaktadır ve yaklaşık üçde biri duodenumdan kaynaklanmaktadır. En sık başvuru nedenleri gastrointestinal kanama, karında kitle ve ağrıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalar tanıda ve bu tümörlerin ayırıcı tanısında önemlidir. CD34 ve CD 117 pozitifdir. Biz burada melena ile başvuran, duodenum ikinci ve üçüncü kıtası arasında yerleşen gastrointestinal stromal tümör tespit edilen ve wedge rezeksiyon yapıp primer kapatılan bir olguyu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, duodenal tümör, stromal tümör

Cerrahpaşa Tıp Derg 2007; 38: 102 - 105

Duodenal Stromal Tumor

Abstract

Tumors of the duodenum are uncommon, and benign tumors are much rare. Overall 20-30% of gastrointestinal stromal tumors occur in the small bowel and about one third of these arise in the duodenum. The most common presentation is upper gastrointestinal bleeding, abdominal mass and pain. Immunohistochemical analysis is important in the diagnosis and differential diagnosis of these tumors. They express CD 34 and CD 117 positivity. Here we report the case of a patient who applied with melena, that was diagnosed as due to the gastrointestinal stromal tumor located between the second and third portion of the duodenum, and managed by wedge resection and primary suture.

KeyWords: Gastrointestinal stromal tumor, duodenal tumor, stromal tumor

Cerrahpaşa J Med 2007; 38: 102 - 105

Duodenum tümörleri sık değildir ve tüm gastrointestinal (Gİ) tümörlerin % 2'sinden azını oluşturur. Bunların büyük bir kısmı maligndir ve periampüller bölgeden kaynaklanır. Benign tümörleri oldukça azdır. Adenomlar en sık görülen benign tümörleridir, bunu gastrointestinal stromal tümörler (GİST) ve anjiomlar izler. GİST'ler tüm Gİ neoplazmların % 1'den azını oluşturur. Tüm GİST'ler en sık midede (% 50-60) ve en az özofagusda (% 5) görülürler. GİST'lerin % 20-30'u ince barsakta görülür ve bunların üçde biri duodenumdadır [1].

GİST terimi ilk kez 1983'de Mazur ve Clark tarafından kullanılmıştır. Pacemaker hücreler olarak bilinen Cajal hücrelerinden kaynaklandığı öne sürülmektedir [2, 3]. GİST'ler kitle, kanama ve karın ağrısı ile ortaya çıkabilirler. Semptomları spesifik değildir, ve preoperatif tanı genellikle güçtür.

Sürviyi ve rekürensi belirleyen en önemli prognostik faktörler tümörün büyüklüğü ve mitoz sayısıdır.

Kitlenin cerrahi olarak tamamen çıkartılması hala tek kür seçeneği olmakla birlikte tirozin kinaz inhibitörleri de umut vadetmektedir.

Alındığı Tarih: 6 Ekim 2007

Yazışma Adresi (Address): Dr. İlknur ERENLER KILIÇ

Merkez Efendi Mah. Tercüman Sitesi A:4 D:14

Zeytinburnu - İstanbul

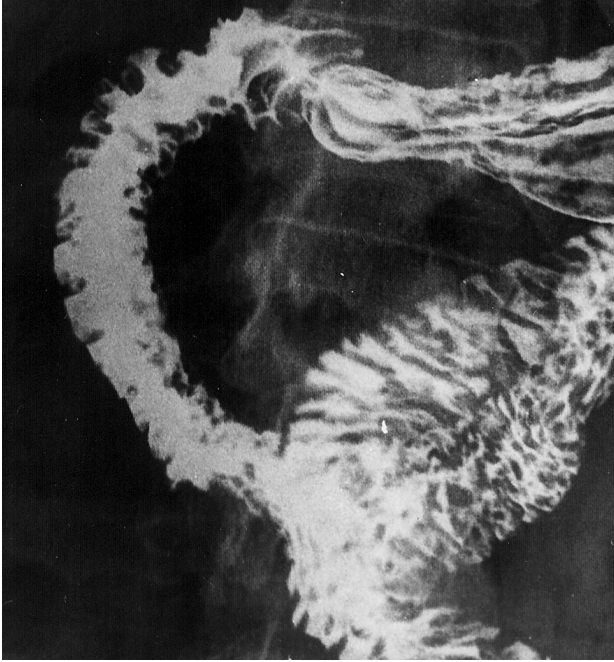
E-posta: ilknure@istanbul.edu.tr

OLGU SUNUMU

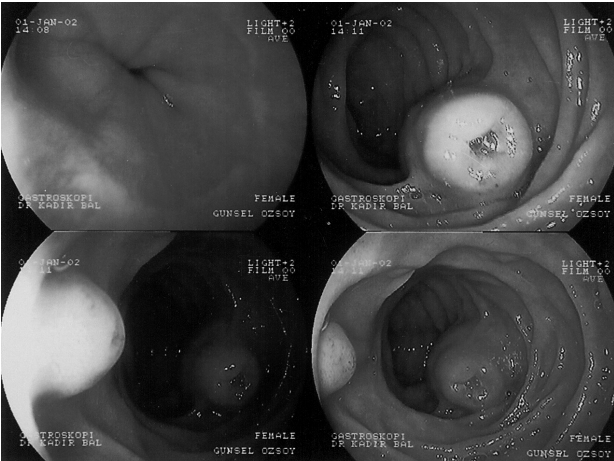
38 yaşında melena ile başvuran bayan hastada yapılan üst Gİ baryum grafilerinde duodenumun ikinci kıtasının lateral duvarında yerleşmiş kitle tespit edildi (Şekil 1). Endoskopik incelemede santral ülserasyonu olan 3 cm.'lik submukozal lezyon tespit edildi. Ampulla Vateri'nin karşısında yer alan lezyondan multipl biyopsi alındı (Şekil 2).

Histopatolojik inceleme sonucunda benign özellikler gösteren GİST tanısı kondu. Laparotomide, tümör güvenli sınırlar bırakacak şekilde rezeke edildikten sonra duodenum çift kat üzerinden tek tek dikişlerle kapatıldı. İşleme trunkal vagotomi ve gastroenterostomi ilave edildi. Çıkarılan parçanın histopatolojik incelemesi GİST ile uyumlu geldi. Tümör 3.2 cm. çapında, genel olarak muskularis propriaya sınırlı olmakla birlikte küçük bir alanda mukozal infiltrasyon göstermekteydi (Şekil 3, 4). Cerrahi sınırlar negatifdi. İmmünohistokimyasal çalışmalarda tümör hücrelerinde vimentin (+), aktin (+), SMA (smooth muscle actin) (+), S-100 (+), desmin (-) olarak gösterildi. Ki-67 immuno boyamasında mitotik aktivite gösterilmedi. GİS fazındaki hücrelerin sayısı 1/200 BBA den azdı.

Lokal, histopatolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar benign GİST olduğunu göstermekle birlikte S-100 (+) olduğu için yakın takip önerildi. 60 aydır takip edilen hastada herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.



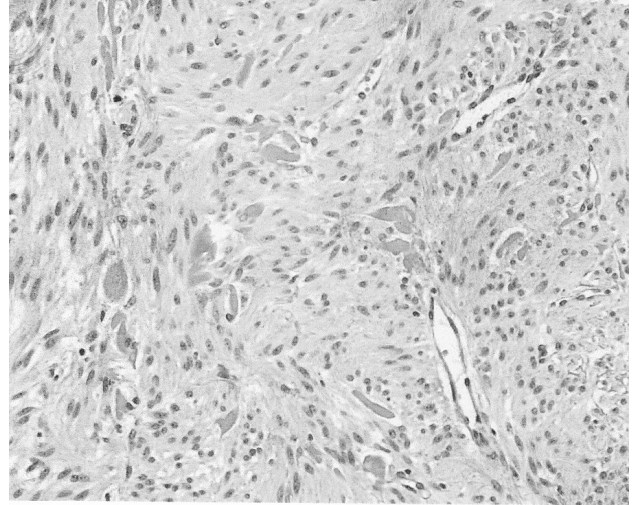
Şekil 1. Üst gastrointestinal baryum grafisinde duodenum genu inferior'unun lateral duvarında kitle imajı.



Şekil 2. Endoskopik incelemede santral ülserasyonu olan 3 cm'lik submukozal lezyon.



Şekil 3. Çıkarılan doku ve tümör.



Şekil 4. Mikroskopik görünüm (HE x 10): Leimyomatöz değişim gösteren GİST. İğsi yapıdaki tümör hücreleri parmaklı liflerin arasında yayılmış ve kenarlarında skenoid lifler olarak adlandırılan ekstrasellüler kollajen globülleri mevcut.

TARTIŞMA

GİST'ler Gİ trakttan ve bazen omentum, mezenter ve retroperitondan da kaynaklanabilen mezenkimal tümörlerdir. Anatomik olarak en sık görüldüğü yerler mide (% 50-60), ince barsak (% 20-30), rektum (% 5), özofagus (% 5) ve kolondur (% 4). İnce barsakta görülenlerin üçte biri duodenumda yer alır [1, 3]. Bizim olgumuzda tümör duodenumda yerleşmekteydi.

GİST terimi ilk kez 1983'de Mazur ve Clark tarafından bu nonepitelyal tümör grubunun klinik verileri, diferansiyasyonu, orijini ve terminolojisindeki karışıklık ve tartışmalardan kaçınmak için kullanıldı. Son yıllarda GİST'lerin nöral ve musküler diferansiyasyon gösteren pacemaker ve Cajal hücrelerinden kaynaklandığı öne sürüldü. Cajal'ın intersitisyel hücreleri (CİH) aynı zamanda Gİ traktın motilitesinde rol oynayan pacemaker hücrelerdir. Ultrastrüktürel incelemede Cajal hücreleri hem düz kas hem de nöral diferansiyasyon özellikler gösterir. Bu nedenle neoplastik Cajal hücreleri bu özelliklerin birini, ikisini gösterebildiği gibi hiçbirisini göstermeyebilir [2].

Genellikle CİH kök hücre faktörü olarak bilinen bir ligand olan tip III tirozin kinaz reseptörünü (KİT) kodlayan c-kit protoonkogenini belirler. KİT (CD 117) patologlar tarafından GİST'leri Gİ traktta görülen non-GİST iğsi hücreli tümörlerden ayırmak için kullanılmaktadır [4].

GİST'lerin CD 34 pozitif olan kök hücrelerden kaynaklandığına ve pacemaker hücre fenotipine doğru diferansiyasyon gösterdiğine inanılmaktadır. Benign GİST'lerde CD 34 ekspresyonunun olmaması daha matür CİH olduğunu gösterirken, malign GİSTler CD 34 pozitif kök hücre ekspresyonu gösteren indiferansiye CİH'nden oluşmuştur [2].

CD 34 GİST'lerin % 47-100'ünde pozitifdir, ve ekspresyonu Gİ traktındaki yerleşimine göre farklılık gösterir. Miettinen ve ark. [6]'nın yaptığı bir çalışmada CD 34 özofagus yerleşimlilerde % 100 pozitif, midede % 90, ince barsakda % 47, kolonda % 65, rektumda % 96 ve ekstraintestinal yerleşimlilerde % 64 pozitiflik göstermektedir.

Tümörlerde genellikle CD 34 ve KİT (% 54) birlikte eksprese olmaktadır ve düz kas aktini (% 34) ve S-100 (% 20) değişen oranlarda pozitiflik gösterirken desmin pozitifliği asla olmamaktadır [3, 5, 6, 19, 20]. Bu vakada da çıkarılan kitle de yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda tümör hücrelerinde vimentin (+), aktin (+), SMA (smooth muscle actin) (+), S-100 (+) iken desmin (-) olarak tespit edildi.

Peroperatif kesin tanı koyma zordur çünkü semptomlar ve bulgular nonspesifikdir ve tanı genellikle cerrahiden sonra onaylanır. GİST'ler kitle, Gİ kanama (melena, hematemez) ve karın ağrısı veya metastaza bağlı semptomlarla ortaya çıkabilir. Burada ki olgu da üst gastrointestinal sistem kanamasına ile başvurup yapılan ileri tetkikler sonucunda GİST tanısı kondu.

Tümörler submukozal, intramusküler veya subserozal olabilir. Bazen kanamaya neden olan melena ve/veya hematemez ile bulgu veren santral ülserasyonlar medana gelebilir. Lumene doğru büyüyebilir, tamamen kaplayabilir veya ekzofitik büyüme gösteriyor olabilir. Tümör büyüklüğü 0.8 ile 23 cm arasında değişebilir (ortalama 6-7cm) [3-11, 19].

Yetişkinlerde görülen tümörlerin büyük bir kısmı 5. ve 6. dekatta görülmekle birlikte, GİST'ler 10-88 yaş arasındaki hastalarda görülmektedir ve hastaların % 54'ü erkektir [6]. Bilgisayarlı tomografi (BT), kontrastlı çalışmalar ve endoskopi tümöral kitleyi belirlemek için kullanılır. BT kitleyi, komşu organlarla ilişkisini ve uzak metastazlarını gösterebilir. Endoskopik ultrasound (EndoUS) pankreas tutulumunu değerlendirmek için yardımcı olur. EndoUS eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi Gİ traktındaki submukozal lezyonun değerlendirilmesinde güvenilir ve etkili bir yöntemdir.

Malign GİST'ler lokal olarak nüks edebilirler ve ana olarak komşu organlara, omentuma, mezenter, retroperitona ve karaciğere, ve seyrek olarak lenf nodlarına veya ekstraabdominal olarak akciğer ve nadiren de etkili kütatif bir cerrahi yapılsa da kemiğe yayılabilir. Fakat benign ve malign ayrımı yapmak zordur. Ana prognostik faktörler tümör büyüklüğü ve mitoz sayısıdır [9, 12, 13].

2 cm'den küçük, her 50 yüksek büyük büyütme alanında (BBA) 5'den fazla mitoz göstermeyen mitotik aktiviteye (MA) sahip tümörlerin genellikle prognozları genellikle iyidir.

2002'de yapılan bir toplantıda varılan konsensusla tümörün büyüklüğü, mitotik aktivitesi ve risk faktörlerinin tanımlandığı bir rapor yayınlandı: < 2cm ve MA < 5/50 BBA olan tümörler çok düşük malignite riskine sahip, 2-5 cm ve MA < 5/50 BBA düşük riskli, < 5cm ve 6-10/50BBA

MA veya 5-10 cm ve MA < 5/50 BBA orta riskli; 5cm'den büyük ve MA > 5/50 BBA ise yüksek malignite riski vardır. Herhangi büyüklükte tümör ve MA > 10/50 BBA ise çok yüksek risklidir ve bu yüksek mitotik aktivite primer cerrahiye kontraendikasyon olarak değerlendirilir.

Miettinen ve ark. [6] GİST'lü 156 hastanın < 5 cm ve < 5 mitoz/50 BBA olan 21'inin öldüğünü bildirirken > 2 cm ve > 5 mitoz/50 BBA olan 12 hastada ne ölüm ne de rekürens bildirilmiştir. Fakat eğer mitotik aktivite > 5/50 BBA ve büyüklüğü > 5 cm ise nadiren metastaz meydana gelebilir [6, 12].

Miettinen ve ark. [6]'ı yerleşim yerini üçüncü prognostik faktör olarak öne sürmüştür.

Diğer prognoz faktörleri mukozal ve muskularis propria invazyonu, DNA plöidisi, proliferasyon markerları (PCNA, Ki67), nekroz, sellülarite, pleomorfizm ve immunofenotipdir. Ki67 malignite potansiyeli olan tümörleri tespit etmeye yardımcı olabilir ancak yerleşime spesifik henüz yeterince çalışma yoktur [12].

Yerleşim yerine göre yapılan spesifik analizler göstermiş ki özofagus tümörleri en iyi prognoza sahipken ince barsak yerleşimliler en kötü prognoza sahiptir. Bir çok evreleme sistemleri önerilmiştir. Ng ve ark.'larının geliştirdiği TGM Sisteminde; T1= lokalize ve 5 cm'den küçük, T2= lokalize ve 5cm.den büyük, T3= çevre doku invazyonu veya peritoneal implantasyon mevcut, T4 = tümör rüptüre. G=grade (düşük, yüksek) ve M=metastaz. Survi Evre I için % 75 ve Evre IV b için % 7 [3].

Son zamanlara kadar cerrahi tek tedavi seçeneği iken konvansiyonel radyoterapi ve kemoterapinin yardımları kısıtlı idi. Lezyonun tamamen çıkarılması ile klinik çok az görülen lokal nükslere rağmen iyi seyretmektedir. Bu nedenle cerrahi tercih edilmektedir. Tümörün makroskopik olarak tamamen çıkarılması için her türlü çaba gösterilmelidir gerekirse bazen komşu organlar da çıkartılmalıdır [11].

Tüm hastalarda 5 yıllık sürvi oranı % 35'dir. Lezyon tamamen çıkartıldığında 5 yıllık sürvi % 54'tür. Metastazi olanlarda ortalama sürvi 19 ay, lokal rekürensi olanlarda da 12 aydır. Tam rezeksiyonu takiben nüks sıklığı ve hem lokal (% 52) hem uzak (% 67)'da görülür. İntraabdominal nüks genellikle orijinal tümör yerinde, peritonda ve karaciğerde görülür. Karaciğer en sık uzak metastaz görülen organdır (% 63). Ekstraabdominal metastazlar daha azdır (% 15). Nüks görülünceye kadar geçen süre ortalama 18 aydır ve tüm nükslerin % 60'ı cerrahiden sonraki ilk iki yılda görülür [3, 6, 14, 15].

Nükslerden sonraki iyileşmiş surviyi etkileyen prognostik faktörler 18 aylık hastaliksız dönem, karaciğer veya peritoneal kaviteye sınırlı rekürens ve metastatik hastalığın tamamen rezeksiyonudur.

Son zamanlarda özellikle metastatik GİSTlerde KİT tirozin kinaz inhibitörü STI-571 (imatinib- Glivec; Novartis, Basel, Switzerland) umut vaddetmektedir. Neoadjuvan ve adjuvan terapiler de araştırılmaktadır [12, 16, 17, 18].

Olgumuzda sunulan hastada yapılan endoskopik ve

radyolojik tetkikler sonucunda duodenal tümör tanısı konuldu. Lezyon tamamen çıkartıldıktan sonra yapılan patolojik incelemeler sonucu GİST ile uyumlu geldi. 60 aydır takip edilen hastada herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Bu nedenle GİST'ler, Gİ kanamalarının ayırıcı tanısında ve duodenumun üçüncü kıtasının endoskopik değerlendirilmesinde mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

Duodenum GİST'lerinde iyi bir prognoz elde edebilmek için lezyon tamamen çıkartılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yao KA, Talamati MS, Langella RL, Schindler NM, Rao S, Small W Jr, Johel RJ. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors and result of surgical management. *Surgery* 2000; 128: 604-612.
2. Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1471-1475.
3. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kiyoshi K, et al.. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumor. *Science* 1998; 279: 577-580.
5. Shidham VB, Chivukula M, Gupta D, Rao RN, Komorowski K. Immunohistochemical comparison of gastrointestinal stromal tumor and solitary fibrous tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1189-1192.
6. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarloma-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 625-641.
7. Montgomery E, Torbenson MS, Kaushal M, Fisher C, Abraham SC. Beta-Catenin immunohistochemistry separates mesenteric fibromatosis from gastrointestinal stromal tumor and sclerosing mesenteritis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1296-1301.
8. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD 117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD 34. *Mod Pathol* 1998; 11: 728-734.
9. Gunawan B, Bergmann F, Hoer J, Langer C, Schumpe-lick V, Becker H, Fuzesi L. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2002; 33: 316-321.
10. Mori T, Hamada Y, Kamano N, Sakaida N, Okamura A, Hioki K. A case of gastrointestinal stromal tumor of duodenum diagnosed before operation. *Jpn J Gastroenterol Surg* 2000; 33: 333-337.
11. Perego M, Strada E, Alvisi C, Ascari E. Gastrointestinal stromal tumor as the cause of intestinal hemorrhage: description of a clinical case. *Ann Ital Med Int* 1998; 13: 125-127.
12. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley J, 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.
13. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478-483.
14. Patel SR, Benjamin RS. Management of peritoneal and hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors. *Surgical Oncology* 2000; 9: 67-70.
15. Kim CJ, Day S, Yeh KA. Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg* 2001; 67: 135-137.
16. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal tumors before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-477.
17. Berman J, O'Leary TJ. Prospectives in pathology. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Human Pathol* 2001; 32: 578-582.
18. Tsukuda K, Hirai R, Miyake T, Takagi S, Ikeda E, Kunitomo T, Tsuji H. The Outcome of Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) After a Surgical Resection in Our Institute. The Outcome of Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) After a Surgical Resection in Our Institute. *Surg Today* 2007; 37: 953-957.
19. Kwon SH, Cha HJ, Jung SW, Kim BC, Park JS, Jeong ID, Lee JH, Nah YW, Bang SJ, Shin JW, Park NH, Kim DH. A gastrointestinal stromal tumor of the duodenum masquerading as a pancreatic head tumor. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3396-3399.
20. Weber AG, Jovenin N, Lubrano D, Journu J, Yaziji N, Bouche O, Diebold MD, Delattre JF. Outcome after surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 579-584.