

Case Report / Olgu Sunusu**Mide Gastrointestinal Stromal Tümörü ile Meme Kanserinin Eşzamanlı Birlikteliği: Olgu Sunumu****Synchronous Occurrence of Gastrointestinal Stromal Tumor and Breast Cancer: A Case Report**

Erdoğan Yenidoğan¹, Gökhan Giray Akgül², Muhammet Kadri Çolakoğlu², Soykan Dinç³, Mehmet Ali Gülçelik³

¹Assistant Professor,
Gaziosmanpaşa University,
Faculty of Medicine,
Department of General Surgery,
Tokat.

²Staff Surgeon, Ankara
Oncology Research and
Education Hospital, Department
of General Surgery, Ankara.

³Associate Professor , Ankara
Oncology Research and
Education Hospital, Department
of General Surgery, Ankara.

Corresponding Author:

Yrd Doç Dr Erdoğan
Yenidoğan,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
Anabilim Dalı, Tokat,
TURKEY.

E-mail:
claritromisin@yahoo.com

Telephone number:
0532 3450924

Başvuru Tarihi/Received :
25-06-2013

Düzeltilme Tarihi/Revised:
08-07-2013

Kabul Tarihi/Accepted:
12-07-2013

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler gastrointestinal sistemin en sık görülen nonepitelyal tümörleridir. Gastrointestinal pacemaker hücrelerinden (Cajal'ın interstisyel hücreleri) köken alırlar. Literatürde gastrointestinal stromal tümörün diğer kanserler ile eş zamanlı birlikteliğini gösteren yayınlar mevcuttur. Senkron olarak bulunan gastrointestinal ve epitelyal tümörlerin etyolojisi bilinmemektedir fakat bu konu ile ilgili daha fazla araştırılması gereken teoriler vardır. Sınırlı sayıdaki olgudan rastlantısal bir ilişkiyi dışlayamayacağımızdan dolayı bu rastlantısal ilişkiyi açıklığa kavuşturmak adına ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda meme kanseri tanısı ile kliniğimize başvuran ve intraabdominal kitle tespit edilip opere edilen bir kadın hasta sunuldu. Gastrointestinal stromal tümörün meme kanseri ile eş zamanlı birlikteliğinin az görülmesi nedeniyle klinik olarak tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, senkron, meme kanseri

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are the common nonepithelial tumors in the gastrointestinal system. They are originated from gastrointestinal pacemaker cells (Cajal's interstitial cells). Publications disclosing gastrointestinal stromal tumor's concurrent co-occurrence with the other cancers exist in the literature. Etiology of synchronically found gastrointestinal and epithelial tumors is not known, yet there are related theories needed to be searched more. We cannot externalize a coincidental relation just because of the limited number of facts and in order to clarify this coincidence, we need further studies. A female patient who consulted to our clinic with the diagnosis of breast cancer and had an operation as a result of an intraabdominal mass fixation was presented in our study. Gastrointestinal stromal tumor's rarely seen concurrent co-occurrence with the breast cancer was discussed clinically.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, synchronous, breast cancer

Giriş

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen nonepitelyal tümörleridir (1-2). Gastrointestinal pacemaker hücrelerinden (Cajal'ın interstisyel hücreleri) köken alırlar ve tirozin kinaz reseptör KİT ekspresyonu ile karakterizedirler. Bu tümörler benignen maligne doğru geniş bir klinik spektrum içinde bulunurlar. Günümüzde cerrahi, rezektabl GİST'lerde primer tedavidir. Benign GİST'lerde cerrahi sonrası prognoz mükemmel yakınken rekürrent veya malign GİST'lerde prognoz cerrahiye rağmen zayıftır ve kemoterapi-radyoterapiye dirençlidir (2). 5 yıllık sağkalım oranı komplet rezeksiyon yapılan tümörlerde yaklaşık % 35-65'tir. Unrezektabl hastalığı olanlarda ise ortalama sağkalım 10-20 aydır. En sık yerleşim yeri sırasıyla mide, ince bağırsak, kolon, rektum ve özefagusdur. Literatürde gastrointestinal stromal tümörün diğer kanserler ile eş zamanlı birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3-4). Çalışmamızda meme kanseri tanısı ile kliniğimize başvuran ve intraabdominal kitle tespit edilip opere edilen bir kadın hasta sunuldu. Gastrointestinal stromal tümörün meme kanseri ile eş zamanlı birlikteliğinin az görülmesi nedeniyle klinik olarak tartışıldı.

Olgu

Premenapozal, sistemik hastalığı ve aile öyküsü olmayan, 36 yaşında bayan hasta sol memede yaklaşık 2 yıl önce fark ettiği ve zamanla boyutlarında artış olan kitle şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede sol aksiller 1x1 cm mobil lenfadenopati, sol meme üst dış kadranda 4x3 cm boyutlarında sert kitle mevcuttu ve abdominal muayenede sağ hipokondriumda palpabl kitle saptandı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler normaldi. CA 15-3 ve CEA değerleri sırasıyla 42.1 ve 3.04'tü. Hastaya yapılan Abdominal Ultrasonografide kistik-solid alanları olan, sol hepatic lobdan epigastrium ve pelvik bölgeye uzanan, düzensiz sınırlı 25 cm'lik kitle saptandı. Bilgisayarlı Tomografide ise abdomende aynı bölgede 22 cm boyutlarında, komşu yapılara invazyon göstermeyen, serbest sıvı içermeyen solid kitle izlendi. Akciğer ve karaciğerde metastatik nodül saptanmadı. Mamografik incelemesinde mikrokalsifikasyonlar içeren 2x1.5 cm boyutlarında kitle saptandı. Akciğer grafisi normaldi ve tüm vücut kemik sintigrafisinde metastatik bulguya rastlanmadı.

Memede tespit edilen kitleden yapılan ince iğne biyopsi patoloji tarafından malign epitelyal tümör olarak değerlendirildi. İntraabdominal kitle için Radyoloji kliniği tarafından yapılan değerlendirmede

lezyonun kist hidatik ile uyumlu olma olasılığı nedeniyle görüntüleme eşliğinde ince iğne biyopsi endikasyonu konulmadı. Bununla birlikte kist hidatik hemaglutinasyon testi negatif olarak saptandı.

Hastaya laparotomi ve eş zamanlı meme koruyucu cerrahi planlandı. Laparatomide hastanın mide ön duvarı ile antrumundan kaynaklanan ve pelvise doğru uzanım gösteren 25x20 cm'lik kitle görüldü. Etraf dokular (transvers kolon, karaciğer, dalak, duodenum, ince barsaklar) itilmiş fakat tümör tarafından invaze edilmemiş olarak saptandı. Tümör total olarak kapsül rüptüründen ve intraabdominal yayılımdan sakınılarak en-blok rezeke edildi. Laparotomiye ek olarak memede eş zamanlı lumpektomi + aksiller diseksiyon yapıldı. Rezeke edilen abdominal spesmenin histopatolojik değerlendirilmesi; immünohistokimyasal boyamada vimentin, aktin, CD 34 ile boyanmış, c-Kit ile zayıf boyanma, Ki-67 proliferasyon indeksi % 10'un altında ve high grade gastrointestinal stromal tümör olarak değerlendirildi. Meme spesmeninin histopatolojik değerlendirilmesinin sonucu ise invaziv duktal karsinom, tümör çapı 4.5 cm, aksilla 7/33 lenf nodu pozitif, östrojen, progesteron ve Her-2/neu reseptörleri negatif olarak saptandı. Cerrahi sınırlar temiz olarak değerlendirildi.

Tartışma

GİST'ler abdominal kaviteden kaynaklanan ve nadir görülen mezenkimal neoplazilerdir. GİST'ler sindirim yolu boyunca özefagus ile anüs arasında herhangi bir yerde oluşabilir ve çoğunlukla mideden (% 50-62), ince barsaklardan (% 20-30) , rektumdan (%7), kolondan (% 1), kaynaklanırken özefagusta nadiren görülür (% 0,6-1) (5-7).

GİST'leri tanımlamak için en önemli belirteçler CD117 (protoonkogen c-Kit) ve CD34 (hematopoetik hücre progenitör antijen)'tür. GİST'lerin çoğunluğu CD117 (% 95), CD34 (% 40), düz kas aktini (% 40), PS-100 (fosfatidil serin) (% 5) ve desmin (%2) için pozitifdir (1,8-10). C-Kit (CD117) immünoaktivitesinin gösterilmesi GİST tanısında altın standart olmakla birlikte olguların yaklaşık % 5'inde CD117 negatiftir (1,11,12). GİST'ler agresifliğine göre düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırılır (8).

GİST'ler adenokarsinom (% 75), lenfoma ve karsinoid tümörlerle senkron olarak görülebilir. Tüm GİST'lerin % 14'ü ve gastrik kaynaklı GİST'lerin % 25'i ikinci bir gastrointestinal malignensi ile eşzamanlı olarak bulunur. Literatürde ise GİST ile eşzamanlı tümör insidansı % 10-35 arasında değişmektedir (3,4,13). Maiorana ve arkadaşları tarafından

yayınlanan seride diğer tümörlerle senkronize GİST'lerde; gastrik GİST'lerin diğer gastrointestinal malignensilerle birlikteliği % 11.5'tir (3). Wronski ve arkadaşlarının 28 olgu içeren serisinde ise gastrik GİST'li 4 hastada (% 14) ikinci bir neoplazi saptanmış ve bu neoplazilerden ikisinin gastrik adenokarsinom, birinin kolon adenokarsini, birinin ise gastrik lenfoma olduğu gösterilmiştir (14). Literatürde gastrik GİST ile senkron kalın barsak ve pankreas adenokarsinomalarında olduğu birkaç yayın vardır (15,16). Ferreira ve arkadaşlarının 43 hastalık serisinde olguların 6'sında (% 14) GİST ile senkron primer tümör saptanmış ve senkron tümörlerden sadece 1'inin (% 17) meme kanseri olduğu görülmüştür (17).

Bizim olgumuzda, meme kanseri ve gastrointestinal stromal tümörün eşzamanlı olması benzer patolojik kaynaklı olmasından çok, tesadüfi gibi görünmektedir. GİST ve diğer malignitelerin eşzamanlı olması tesadüf gibi görünmekle birlikte bu tümörlerin gelişimi ortak kanserojenik ajanlardan veya genetik mutasyonlardan kaynaklanabilir.

GİST'lerin güçlü bir şekilde c-Kit pozitifliği gösterdiği bilinmekle birlikte c-Kit pozitifliği olabilecek diğer malignensiler meme kanseri, malign melanom, küçük hücreli akciğer kanseri, adenoid kistik karsinom, seminom ve çeşitli hematopoetik neoplazmlardır. Normal meme duktal ve asiner epitel c-Kit pozitif iken, invaziv meme kanserlerde c-Kit pozitifliği % 10 oranında görülür (18). Bu tip tümörlerde c-Kit pozitifliğinin hastalığın progresyonu veya tedaviye olan etkileri konusundaki bilgiler yetersizdir. Ancak bu iki farklı tümörün aynı moleküler yollar üzerinden geliştiğini göstermek tedavi seçeneklerinin de çoğalmasına neden olacaktır.

Senkron olarak bulunan gastrointestinal ve epitelyal tümörlerin etyolojisi bilinmemektedir fakat bu konu ile bazı teoriler vardır. CD117/CD34'ün senkron olarak pozitifliği GİST'lerin çoğunluğunda saptanan bir özellik değildir. Fakat ilginç olarak Ferreira ve arkadaşlarının serisindeki 6 senkron hastanın hepsinde hem CD117 hem de CD34 proteinleri immünohistokimyasal boyamada pozitifdir (17). Bu duruma Villias ve arkadaşlarının olgusunda da rastlanmıştır (19). Bizim olgumuzda da hasta hem CD117 hem de CD34 proteinleri açısından pozitifdir. Çeşitli çalışmalar insan malignensilerinde kronik myeloid lösemi ve GİST haricinde de c-Kit mutasyonunun varlığını göstermişlerdir. Bu maligniteler germ hücreli tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom, malign melanom, over kanseri ve meme kanseridir. Bununla birlikte bu kanserlerde c-Kit mutasyonunun rolü anlaşılammıştır (20) AbdullGaffar B.'nin 21 olguluk retrospektif değerlendirmesinde olguların 4'ünde GİST ile senkron

primer tümör saptanmıştır (21). Bu olguların hepsinin kadın olması, senkron tümörlerin meme, ovaryan, uterin kaynaklı olması ve literatürde de GİST ile senkron tümörlerin kadınlarda daha sık görülmesi meme, kadın ürogenital sistemi ve interstisyel cahal hücreleri arasında yakın bir patofizyolojik ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bu tümörlerin eşzamanlı meydana gelmesi ortak kanserojenik faktörlere veya genetik mutasyonlara bağlanabilir. Fakat bu teorilerin ek araştırmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Invernizzi ve arkadaşları von Recklinghausen's hastalığından etkilenen 60 yaşındaki kadın hastada eşzamanlı gastrointestinal stromal tümör, meme kansinomu ve periferik sinir sistemi tümörü tanımlamışlardır (13). Nörofibromatozis tip 1, Carney triadı ve nadir kalıtsal germline mutasyonlar; GİST'lerin sıklıkla ekstra gastrointestinal neoplazileri içeren tümörler ile ilişkili olduğu bilinen durumlarıdır. Fakat bu tümör ilişkileri GİST olgularının küçük bir kısmına katkıda bulunmaktadır (4,22-25). Literatürdeki sınırlı sayıdaki olgu nedeniyle rastlantısal ilişkiler dışlanamamakla birlikte bu rastlantıların açığa çıkması için daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır.

Sonuç

GİST gastrointestinal sistemde sporadik, soliter lezyon olarak sıklıkla görülür. Stromal tümörler nadir olsada diğer malignitelerle bir arada bulunur. Bu nedenle tanı ve takipler sırasında özellikle kadın hastalarda daha fazla görülme eğiliminden dolayı bu birliktelik gözardı edilmemelidir. Senkron gastrointestinal stromal ve epitelyal tümörlerin etyolojisi bilinmemektedir. Ancak bazı teoriler mevcut olup bu teorilerin klinik, patolojik, genetik ve epidemiyolojik araştırmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-- definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1):1-12.
2. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(10):1339-52.
3. Maiorana A, Fante R, Maria Cesinaro A, Adriana Fano R. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(5):682-6.
4. Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):120-9.
5. Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33(5):478-83.

6. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):162-8.
7. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, Lise M. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer* 2003;107(2):171-6.
8. 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. *Int J Surg Pathol* 2000;13(10):1134-42.
9. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13(10):1134-42.
10. Liu FY, Qi JP, Xu FL, Wu AP. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2006;12(26):4161-5.
11. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41(18):2868-72.
12. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J, Heinrich MC. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5357-64.
13. Invernizzi R, Martinelli B, Pinotti G. Association of GIST, breast cancer and schwannoma in a 60-year-old woman affected by type-1 von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Tumori* 2008;94(1):126-8.
14. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasiutynski A, Krasnodebski IW. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2006;12(33):5360-2.
15. M'sakni I, Rammeh S, Chelbi E, Sayari S, Zaouech A, Baltagi-Ben Jilani S, Zermani R. Adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor: fortuitous association or a single carcinogenic agent? A report of 2 cases. *Ann Chir* 2006;131(8):464-7.
16. Kumar S, Kumar S, Bakshi SD, Sengupta S, Ghosh S, Jindal R. Synchronous gastric stromal tumor and cecal adenocarcinoma. *Indian J Gastroenterol* 2005;24(4):169-70.
17. Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, Alves JM, Piantá CD, Breunig RC, Brondani da Rocha A, Grivicich I, Garicochea B. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: case series of a single institution experience. *Int J Surg* 2010;8(4):314-7.
18. Ulivi P, Zoli W, Medri L, Amadori D, Saragoni L, Barbanti F, Calistri D, Silvestrini R. c-kit and SCF expression in normal and tumor breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83(1):33-42.
19. Villias C, Gourgiotis S, Veloudis G, Sampaziotis D, Moreas H. Synchronous early gastric cancer and gastrointestinal stromal tumor in the stomach of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Dig Dis* 2008;9(2):104-7.
20. Sammarco I, Capurso G, Coppola L, Bonifazi AP, Cassetta S, Delle Fave G, Carrara A, Grassi GB, Rossi P, Sette C, Geremia R. Expression of the proto-oncogene c-KIT in normal and tumor tissues from colorectal carcinoma patients. *Int J Colorectal Dis* 2004;19(6):545-53.
21. AbdullGaffar B. Gastrointestinal stromal tumors and extra-gastrointestinal tract neoplasms. *South Med J* 2010;103(10):1004-8.
22. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74(6):543-52.
23. Fuller CE, Williams GT. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991;19(1):1-11.
24. 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(4):397-400.
25. Miettinen M, Kraszewska E, Sobin LH, Lasota J. A nonrandom association between gastrointestinal stromal tumors and myeloid leukemia. *Cancer* 2008;112(3):645-9.