

Kemik ve Lenf Nodu Tutulumu ile Birlikte Yaygın Metastazı Olan Gastrointestinal Stromal Tümör

Disseminated Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor with Bone and Lymph Node Invasion: Case Report

Elif Ece DOĞAN,^a
Yusuf KAYAR,^{a,b}
Bırol BAYSAL,^{a,b}
Mukaddes TOZLU,^{a,b}
Ahmet DANALIOĞLU^{a,b}

^aİç Hastalıkları AD,
^bGastroenteroloji BD,
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 07.09.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 23.02.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Elif Ece DOĞAN
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
elifece44@hotmail.com

ÖZET Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal traktusun en sık görülen mezenkimal tümörleridir. GİST'lerin; mide (%60), ince barsak (%30), kolon ve rektum (%5-10), daha azı (%1) ise özofagus, omentum, mezenter veya retroperitoneal bölgelerden kaynaklanmaktadır. Tanı konulduğunda vakaların yaklaşık yarısı metastaz yapmış durumdadır ve en sık karaciğer (%50-60) ve peritona (%20-43) metastaz yaparlar. GİST'lerde kemik ve lenf nodu metastazı ise literatürde oldukça az sayıda bildirilmiştir. Sunulan olguda midede 22 cm çaplı GİST saptanmış ve cerrahi ile tamamen eksize edilmiştir. Operasyon sonrası değerlendirmede metastazı olmayan olguya, kütle boyutunun büyük oluşu (>10 cm) ve artmış mitoz sayısı (>5/10 hpf) nedeni ile yüksek riskli kabul edilerek imatinib tedavisi verilmiştir. İmatinib tedavisinin altıncı yılında karın ağrısı ve şişkinlik şikâyetleri ile başvuran hastada karaciğer, periton, kemik ve lenf nodlarında yaygın metastaz saptanmıştır. Bu çalışmada, tamamen çıkarılmış ve imatinib tedavisinin altıncı yılında atipik metastazlarla başvuran GİST'li olgu literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümörler; lenfatik metastaz; kemik ve kemikler; tümör metastazı

ABSTRACT Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of gastrointestinal tractus. GISTs originate in stomach (60%), in small bowel (60%), in colon and rectum (5-10%), and in esophageus, omentum, mesenter and retroperitoneum at smaller rates (1%). At the time of diagnosis, approximately half of the cases are observed as being metastasised, and they mostly make metastasis to liver (50-60%) and peritoneum (20-43%). However, bone and lymph node metastasis in GISTs have been quite rarely reported in the literature. In our case, 22 cm sized GIST was detected in stomach and completely removed by a surgical operation. Due to large size of the non-metastasised case mass (>10 cm) and increased mitotic index (>5/10 hpf), it was considered as having high risk and imatinib therapy was initiated. At the 6th year of imatinib therapy, the patient applied to hospital with the complaints of abdominal pain and swelling, and common metastases were detected at liver, peritoneum, bone and lymph nodes. In this study, the literature was reviewed due to the case with GIST which was completely removed and manifested with atypical metastases at the 6th year of imatinib therapy

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; lymphatic metastasis; bone and bones; neoplasm metastasis

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2014;21(1):19-22

Gastrointestinal stromal tümör (GİST), mezenkimal gastrointestinal tümörlerin en yaygın olup, interstisiyel Cajal hücrelerinden köken almaktadır.¹ Bu hücreler, gastrointestinal motilite için "pacemaker" işlevi gören interstisiyel hücre türlerindedir. Bu tümörün tahmin edilen görülme sıklığı her yıl için milyonda 10-20'dir. GİST mezenkimal tümörleri

daha çok 40-80 yaş aralığında görülmektedir. Cinsiyete göre görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktur.²

GİST'lerin lokalize olduğu yerler; mide (% 60), ince barsak (%30), kolon ve rektum (%5-10), daha azı (%1) ise özofagus, omentum, mezenter veya retroperitoneal bölgelerdir. En sık karaciğer ve peritona metastaz yaparken, kemik ve lenf nodu metastazı oldukça nadirdir. Metastazlarının %90'dan fazlası intraabdominal bölgededir.³ Bu çalışmada, GİST nedeni ile iki kez opere edilmiş ve altı yıl imatinib kullanımı sonrası ortaya çıkan karaciğer, lenf nodu ve vertebra metastazı olgusu sunulmuştur.

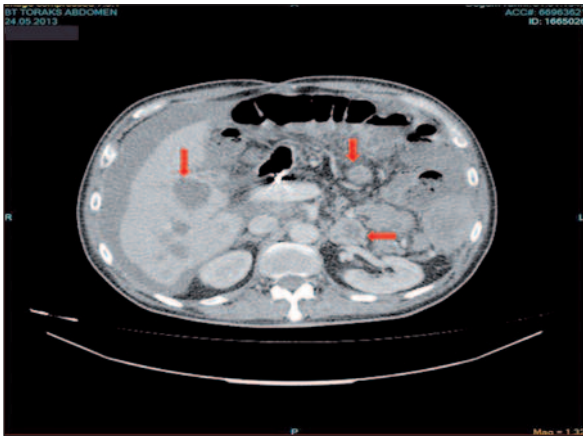
OLGU SUNUMU

Altmış üç yaşındaki erkek hasta, 2006 yılında erken doyma, şişkinlik, iştahsızlık ve karın ağrısı şikâyetleriyle başvurduğu hastanemizde tetkik edilmiş. Fizik muayenesinde ve laboratuvar tetkiklerinde belirgin patoloji saptanmayan hastanın batın bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde mide duvarından köken alan 22 cm çapında kütle saptanmış. Gastroskopik biyopsisinde gastrointestinal stromal tümör (GIST) rapor edilmiş. Hastaya lokal invazyonu da olduğu için mide wedge rezeksiyon + splenektomi+pankreas kuyruk rezeksiyonu uygulanarak imatinib 400 mg/gün oral başlanmış. Eksizyonel biyopsi sonucu ise submukoza ve muskularis propriayı invaze eden, C-kit, CD-34 ve vimentinin difüz sitoplazmik kuvvetli pozitif olduğu, mitotik

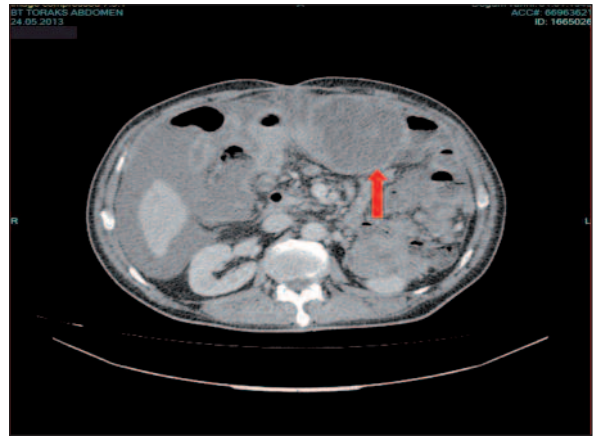
indeksi 5/10 HPF olan GİST olarak bildirilmiş. Ameliyat sonrası tarafımıza başvurusuna kadar altı yıl süreyle, kütle boyutunun büyük oluşu (>10 cm) ve artmış mitoz sayısı (>5/10 hpf) nedeni ile yüksek riskli kabul edilerek imatinib tedavisi almış. Bir yıl önce çekilen batın BT'de batın sol yarımında mide duvarından kaynaklanan yaklaşık 10 cm çaplı kütle ve karaciğerde multipl metastatik lezyonlar saptanmış. Mide endoskopik biyopsisinde nüks GİST saptanması üzerine, bu kez subtotal gastrektomi ve takiben de karaciğer metastazlarına yönelik y-90 mikroküre kemoembolizasyon tedavisi uygulanmış. Karın ağrısı ve şişkinlik şikâyetleriyle başvuran hastanın batın BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerinde karaciğerde en büyüğü 2,5 cm boyutunda çok sayıda ve peritonda metastazla uyumlu kütlelerle birlikte batın içinde yaygın metastatik lenfadenopati ve T10 vertebra düzeyinde metastatik kemik lezyonu (Resim 1-3) saptandı. Pozitron emisyon tomografi (PET)/BT'de midede, karaciğerde, peritonda, batın içi adenopatilerde ve T10 vertebra korpusunda patolojik 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) tutulumu saptandı. Hasta, metastatik GİST olarak imatinib tedavisi ile takibe alındı.

TARTIŞMA

GİST; gastrointestinal traktusun iğsi ve epitelooid hücrelerinden oluşan, immünohistokimyasal olarak CD117 ve CD34 pozitif, pleomorfik mezenkimal tümörler olarak tanımlanır.⁴ C-kit ve PDGFRα



RESİM 1: Karaciğer ve lenf nodu metastazı.



RESİM 2: Periton metastazı.



RESİM 3: T10 vertebra metastazi.

genleri, transmembran reseptör tirozin kinazı kodlayan onkojenik genler olup, mutasyonları GİST'lerin oluşumunda rol oynar. GİST'lerin büyük bir çoğunluğunda (%95) *C-kit* mutasyonu saptanmasına rağmen *C-kit* negatif olan azınlık bir grup daha kötü seyirli dir.⁵ GİST'lerin malign ya da benign seyir izleyeceği net olarak öngörülememektedir. Güncel kılavuzlarda risk sınıflamasında mitotik indeks ve anatomik lokalizasyon esas alınmaktadır.⁶ GİST'in yeni histopatolojik ve prognostik sınıflandırmasında uzak metastazın da ayrı bir risk grubu olabileceği belirtilmiştir.⁷ Olgumuzda da başlangıçta *c-kit* pozitif idi. Tümör boyutu büyük ve metastatik aktivitesi yüksek olan bu olguda nüks ile birlikte multiple organ metastazları saptandı.

GİST semptomları genellikle gastrointestinal kanama, karın ağrısı, dolgunluk hissi, abdominal kütle ve tıkanıklık gibi nonspesifik olup birçoğu rastlantısal olarak tespit edilir.⁸ Bizim olgumuz da nonspesifik dispeptik yakınmalar ile başvurmuştu.

GİST tümörlerinde metastaz malign davranışın bir göstergesi olup, %10-30 oranında görülmektedir.¹ En sık metastaz yerleri karaciğer (%50-60) ve periton (%20-43)'dur. GİST nadir olarak <%10 lenf nodlarına, %10 akciğer ve kemiğe metastaz yapabilir.⁹ Olgumuzda tanı anında metastaz saptanmamasına karşın, küratif cerrahi ve ad-

juvan imatinib tedavisinin altıncı yılında karaciğer, periton, kemik ve lenf nodlarında yaygın metastaz saptanmıştır. GİST'lerin kemik metastazı literatürde oldukça az sayıda bildirilmiştir. Bertuli ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, 278 olgunun 13'ünde kemik metastazı saptanmıştır. Bunların ise dördünde sadece kemik metastazı var iken, diğer dokuzunda kemik ile birlikte diğer organ metastazları da saptanmıştır.¹⁰ 2008 yılında yapılan retrospektif bir analizde, metastatik GİST olan 307 hastanın %5,5'inde kemik metastazı olduğu tespit edilmiştir.¹¹ Kemik metastazları genellikle kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve spinal kord kompresyon sendromu ile semptomatik olarak ortaya çıksa da, BT veya PET-SCAN ile tesadüfen de saptanabilmektedir.¹² Olgumuzun kemik metastazına dair herhangi bir şikâyeti olmamasına rağmen yapılan görüntüleme tetkiklerinde tesadüfen saptanmıştır.

GİST tanısında ve evrelemesinde BT, MRG ve PET-BT kullanılmakla birlikte kesin tanı biyopsi ile konulmaktadır. GİST oldukça yumuşak ve fragil olduğu için biyopsi ile tümörün kanama ve yayılma olasılığı yüksek olduğundan, cerrahi olarak çıkartılabilir kütlelerden ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmez.¹³ CD117 pozitif olgularda imatinib kullanımı oldukça başarılıdır.⁵ Literatürde GİST'in kemik metastazlarının tedavisiyle ilgili az veri bulunmakla birlikte, imatinib mesilat kullanan hastaların %50'si tedaviye yanıt vermiştir. Olgumuzda metastazı olmamasına karşın kütle boyutunun büyük oluşu (>10 cm) ve artmış mitoz sayısı (>5/10 hpf) nedeni ile yüksek riskli kabul edilerek imatinib tedavisi verilmiştir.¹⁴ GİST radyosensitiv bir tümör olmamasına rağmen kemik metastazlarında palyatif olarak radyoterapi kullanılabilir.¹⁵

Sonuç olarak, GİST'lerin başlangıçta N₀ olması, R₀ rezeksiyonla çıkarılması ve postoperatif imatinib tedavisi altında olması hastayı nüks ve metastazdan kesin olarak korumaz. En sık metastaz yerleri karaciğer ve periton olsa da, kemik ve lenf nodu gibi atipik metastazlarla da karşımıza çıkabileceklerini unutmamak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Ozan E, Oztekin O, Alacacioğlu A, Aykaş A, Postacı H, Adibelli Z. Esophageal gastrointestinal stromal tumor with pulmonary and bone metastases. *Diagn Interv Radiol* 2010;16(3):217-20.
2. Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors, *Surg Clin North Am* 2009;89(1):217-33.
3. Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(3):310-4.
4. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* 2009;7:61.
5. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-9.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2): 70-83.
7. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80.
8. Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004 20;134(11-12):145-53.
9. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12(1):44-56.
10. Bertulli R, Fumagalli E, Coco P, Messina A, Morosi C, Dileo P et al. Unusual metastatic sites in gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Suppl; Abstr 10566)* 2009; 27(15):Supple 10566.
11. Schuler M, Zeile M, Pink D, Tunn P, Kretzschmar A, Rau B. Incidence of bone metastases in GIST: a single center analysis of 307 patients with metastatic disease, *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26(15):Supple 10565.
12. Chu TYC, Wong CS. Bone metastases from gastrointestinal stromal tumour: correlation with positron emission tomography-computed tomography. *J HK Coll Radiol* 2009;11(4):172-5.
13. Dizdar O, Guler N. [Gastrointestinal stromal tumor and treatment of imatinib]. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35(2):87-91.
14. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(12):1265-72.
15. Blanke CD, Eisenberg BL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(6):485-91.