

Gastrik Kollizyon Tümör: Adenokarsinom ve Gastrointestinal Stromal Tümör Birlikteliği Gösteren Olgu Sunumu

Gastric Collision Tumor: A Case Report of Synchronous Adenocarcinoma and Gastrointestinal Stromal Tumor

Merih TEPEOĞLU,^a
Alev OK ATILGAN,^a
Asuman Nihan HABERAL^a

^aTıbbi Patoloji AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.01.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 19.03.2014

*Bu çalışma, 23.Ulusal Patoloji Kongresi
(6-10 Kasım 2013, İzmir)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Merih TEPEOĞLU
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
merihdemirel@yahoo.com.tr

ÖZET Adenokarsinom ve gastrointestinal stromal tümör birlikteliğinden oluşan gastrik kollizyon tümörler, son derece nadir görülen ve patogenezi net olarak bilinmeyen tümörlerdir. Bu birliktelik genellikle tesadüfi olarak cerrahi sırasında saptanır ve ancak patolojik inceleme sonrası tanı alır. İshal ve kilo kaybı şikâyeti ile merkezimize başvuran 83 yaşındaki erkek hastaya yapılan görüntüleme yönteminde mide antrumunda pilorik düzeye kadar uzanan yaklaşık 65x40 mm boyutlarında, lümen projekte görünümde solid kitle lezyonu saptandı. Yapılan endoskopik biyopsi sonucunun adenokarsinom olarak rapor edilmesi üzerine hastaya distal subtotal gastrektomi operasyonu yapıldı. Materyalin makroskopik değerlendirilmesinde, antrumda 42x35x8 mm boyutunda, ülserovejetan kitle ile komşuluğunda submukozal alanda yerleşim gösteren, 65x45x30 mm boyutunda, solid kıvamlı ikinci bir tümöral lezyon daha izlendi. Histopatolojik inceleme sonucunda, az diferansiye adenokarsinom ve gastrointestinal stromal tümör ile karakterli gastrik kollizyon tümör tanısı verildi. Biz de, oldukça nadir görülmesine ek olarak tartışmalı patogenezi ile de güncelliğini koruduğunu düşündüğümüz epitelyal-mezenkimal tümör birlikteliği gösteren bu gastrik kollizyon tümör olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Adenokarsinom; gastrointestinal stromal tümörler; tümörler, çoklu primer

ABSTRACT Gastric collision tumor, composed of adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor is extremely rare and their pathogenesis are unknown. This association are usually detected incidentally during surgery and only diagnosed after pathological examination. A 83-year old man presented with diarrhea and weight loss to our hospital and a solid mass, projecting to the lumen, with the diameter of 65x40 mm, located on the antrum-pyloric level were detected on the imaging method. After the pathologic diagnosis of the endoscopic biopsy was reported as adenocarcinoma, distal subtotal gastrectomy was performed to the patient. In the macroscopic examination of the material, an ulcerative mass, with the diameter of 42x35x8 mm, on the antrum and just near to this lesion, second tumoral mass, with the diameter of 65x45x30 mm, located on the submucosa were detected and in the histopathological evaluation, gastric collision tumor composed of poorly differentiated adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor were determined. We purposed to present this case hence it is extremely rare and keep up-to-date, because of its polemic pathogenesis.

Key Words: Adenocarcinoma; gastrointestinal stromal tumors; neoplasms, multiple primary

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2014;21(1):23-6

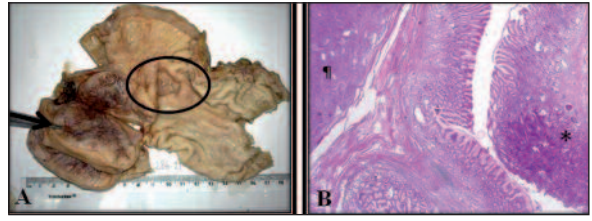
Adenokarsinom, midenin en sık görülen malign epitelyal tümörü olup, gastrointestinal stromal tümör (GIST) ise en sık görülen malign mezenkimal mide tümörüdür.^{1,2} Adenokarsinom nadiren farklı histolojik tipteki tümörlerle birliktelik gösterebilir. Karsinoid tümör, nöroendokrin tümör ve lenfoma, adenokarsinom ile birliktelik gösteren tümörlerin

başlıcalarıdır.³⁻⁶ Adenokarsinomun GIST'lerle birlikteliği ise literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilmektedir.⁷⁻¹² Bu birliktelik genellikle tesadüfi olarak cerrahi, endoskopi veya radyolojik incelemeler esnasında tespit edilir ve gastrektomi sonrası patolojik inceleme ile kesin tanı alır. İki tümör birlikteliğinin rastlantısal mı olduğu, yoksa midede iki komşu dokuyu etkileyerek, iki farklı histolojik tipte tümör gelişimine sebep olan ortak bir karsinojenik ajanın mı etkisi olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir.⁷⁻¹² Biz de nadir görülmesi ve tartışmalı patogenezi nedeni ile, hastadan 'bilgilendirilmiş olur' onayını da alarak, bir gastrik kollizyon tümör olgusunu sunmak istedik.

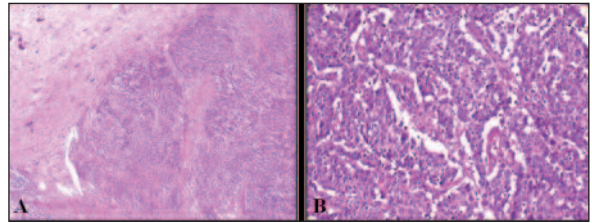
OLGU SUNUMU

Seksen üç yaşında erkek hasta, ishal ve kilo kaybı şikâyeti ile merkezimize başvurdu. Yapılan bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde, mide antrumunda pilorik düzeye kadar uzanan yaklaşık 65x40 mm boyutlarında, lümenine uzanım gösteren solid kitle izlendi. Yapılan endoskopik incelemede mide antrumunda arka duvardan başlayan ve ön duvara doğru uzanan, ön duvarda kaviteye oluşturan malign görünümlü lezyon saptandı. Bu lezyondan alınan endoskopik biyopsilerin histopatolojik incelemesinde adenokarsinom tanısı verildi. Bunun üzerine hastaya distal subtotal gastrektomi operasyonu planlandı. Materyalin makroskopik incelemesinde antrumda 42x35x8 mm boyutunda ülserovejetan kitle lezyonu görüldü, komşuluğunda submukozal alanda yerleşim gösteren, yüzeyi ülser görünümlü 65x45x30 mm boyutunda kirli beyaz-krem renkli, solid kıvamlı ikinci bir tümöral lezyon daha dikkati çekti (Resim 1A).

Mikroskopik incelemede en geniş çapı 42 mm olan lezyon az diferansiye adenokarsinom tanısı alırken, en geniş çapı 65 mm olan ikinci lezyonun ise mezenkimal bir tümör ile uyumlu olduğu saptandı (Resim 1B). Adenokarsinom mukozayı aşarak submukoza ve muskularis propriyayı invaze etmekte idi (Resim 2A, 2B). Serozada tümör izlenmedi, ancak serozal yağ doku içindeki lenfatiklerde tümör trombüsleri görüldü. Mide çevresi yağ dokudan diseke edilen lenf nodlarında metastaz izlenmedi. Mezenkimal tümörün ise ekspansif

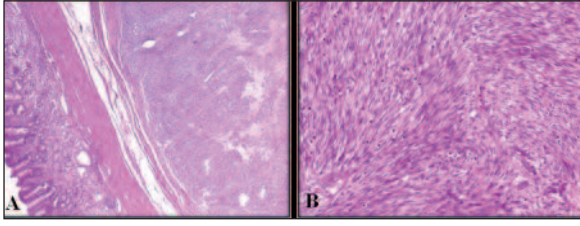


RESİM 1: A. Mide antrumunda yerleşen mukozal ülserovejetan kitle (yuvarlak içerisinde) ve komşuluğunda submukozal tümöral kitlenin (ok ile gösterilen) makroskopik görünümü, B. Mide mikroskopik incelemesinde * ile işaretli alanda adenokarsinom ve † işaretli submukozal alanda GIST izlenmektedir (Hematoksilen-eozin, x20).



RESİM 2: Adenokarsinom; A. Muskularis propriya invazyonu gösteren karsinom alanları (Hematoksilen-eozin, x40), B. Büyük büyütmede izlenen diferansiye glandular alanlar (Hematoksilen-eozin, x100).

büyüme paternine sahip iğsi hücrelerden oluştuğu ve mukozadan başlayarak submukoza ve kas tabakasına kadar invaze olduğu görüldü (Resim 3A). Hücrelerin hafif sitolojik atipi içerdiği dikkati çekti (Resim 3B). Tümör yüzeyinde fokal nekroz ve yer yer minimal kanama odakları saptandı. Tümörün mukozadan başlayarak submukoza ve kas tabakasına kadar invaze olduğu tespit edildi. Mitoz on büyük büyütme alanında (BBA) 1 idi. Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %1 civarında bulundu. Kontrollü olarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda, tümör hücrelerinde CD 117 antikoruna ile difüz kuvvetli pozitif reaksiyon görülürken (Resim 4A), CD 34 antikoruna ile difüz (Resim 4B) ve S-100 proteini ile fokal (Resim 4C) pozitif reaksiyon saptandı. Aktin ve desmin antikorları ile reaksiyon görülmedi. Tüm bu bulgular ile mezenkimal tümörün GIST olduğu ve [Ulusal Sağlık Enstitüsü "National Institutes of Health (NIH)"] kriterlerine göre de orta risk grubunda yer aldığı saptandı.¹³ Sonuç olarak olgu az diferansiye adenokarsinom ve GIST'in birlikte bulunduğu gastrik kollizyon tümör olarak yorumlandı. Tümör dışı mide mukozasının mikroskopik incelemesinde ise



RESİM 3: Gastrointestinal stromal tümör; **A.** Submukozal invazyon gösteren stromal tümör (Hematoksilen-eozin, x40), **B.** Hafif derecede atipi gösteren iğsi hücreler görülmektedir (Hematoksilen-eozin, x100).

intestinal metaplazi ile karakterli *Helicobacter pylori* içermeyen kronik gastrit bulguları saptandı. Daha sonra hastanın iki ay önce bir dış merkezde endoskopik inceleme yaptırdığı ve bu esnada alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirme sonucunun da stromal tümör ile uyumlu olarak rapor edildiği öğrenildi.

Hasta operasyon sonrasında adjuvan tedavi almadan hastalısız 34 aydır yaşamakta olup, merkezimize düzenli kontrollerine gelmektedir.

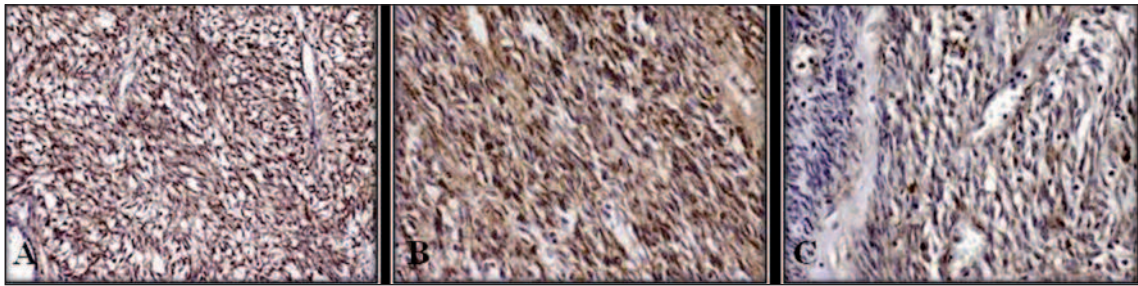
TARTIŞMA

Adenokarsinomlar, midenin en sık görülen malign epitelyal tümörü olup, tüm mide tümörlerinin yaklaşık olarak %95'ini oluşturmaktadırlar.¹ Erkeklerde daha sık görülen bu tümörler, özellikle antrum ve küçük kurvaturda yerleşirler. Çoğunlukla yüzey epitel hücrelerinden gelişirler. Zeminde intestinal metaplazinin eşlik ettiği kronik atrofik gastrit yer almaktadır.¹ GIST'ler ise, ilk defa 1983 yılında Mazur tarafından tanımlanmış, gastrointestinal sistemin, spesifik histolojik ve immünohistokimyasal özelliklere sahip olan ve en sık

görülen mezenkimal tümörleridir.² GIST'ler çoğunlukla ileri yaş ve erkek cinsiyette görülmektedir. Tipik olarak c-kit mutasyonu gösteren bu tümörlerin prognozunu belirleyen faktörler arasında tümör boyutu, mitoz sayısı, nekroz ve Ki-67 proliferasyon indeksi gelmektedir ve bu parametrelerin yer aldığı NIH kriterlerine göre de düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır.^{1,2}

Midede nadiren kollizyon tümörler de görülmektedir. Literatürde mide adenokarsinomlarına eşlik eden primer rabdomiyosarkom, karsinoid tümör, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, gastrinoma ve mukozal ilişkili lenfoid doku lenfoma olguları bildirilmiştir.³⁻⁶ Bu birliktelikler genellikle tesadüfi olarak cerrahi, gastroskopi veya radyolojik görüntülemeler esnasında açığa çıkar ve genellikle gastrektomi sonrası patolojik inceleme ile kesin tanı alır.

Midenin epitelyal ve stromal tümörlerinin birlikte, eş zamanlı olarak görüldüğü midenin kollizyon tümörleri ise oldukça nadirdir ve literatürde bildirilen olgular çoğunlukla tekli olgu sunumları şeklindedir.⁷⁻¹² Karsinom-GIST birlikteliği ile ilgili en geniş seri Mairona ve ark. tarafından yayımlanmış olup, beş adet eş zamanlı mide adenokarsinom-GIST olgusu içermektedir.⁷ Bu tümörler midenin farklı lokalizasyonlarında yer almaktadır ve iki tümör komponenti arasında bir geçiş görülmemiştir. GIST'ler submukozal ya da subserozal yerleşimli olduklarında, endoskopik olarak saptanamazlar. Literatürde bildirilen olguların çoğunda da operasyon öncesi alınan biyopsilerde yalnızca adenokarsinom komponenti izlenmiş olup, GIST komponenti, ancak rezeksiyon materyallerinde saptanmıştır.⁷⁻¹⁰



RESİM 4: Gastrointestinal stromal tümörde immünohistokimyasal olarak izlenen CD 117 (**A**), CD 34 (**B**) ve S100 (**C**) pozitifliği (CD 117, x100, CD 34, x200, S100, x200).

Sunulan olguda ise, tümörlerin yan yana olması sebebiyle, görüntüleme yöntemlerinde tek bir kitle zannedilmesine karşın, farklı zamanlarda alınan iki endoskopik biyopsi ile iki tümör de tanı almıştır. Lokalizasyon olarak yan yana olmalarına karşın, morfolojik olarak iki tümör arasında herhangi bir geçiş görülmemiştir.

Adenokarsinom etiolojisinde genetik faktörler yanı sıra, diyet alışkanlığı gibi çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Önemli etiolojik faktörlerden biri de kronik gastrit oluşumuna sebep olan *H. pylori* mikroorganizmasıdır. Oysa GIST'lerin intersitisyel Cajal hücrelerinden geliştiği ve *H. pylori* ile bir bağlantısı olmadığı kesin olarak bilinmektedir.^{1,2} Dolayısıyla etiolojileri ve köken aldığı hücreleri birbirinden farklı olan bu iki tümörün birlikteliği çeşitli soruları akla getirmektedir; acaba epitelyal ve stromal tümörlerin birliktelikleri, sadece basit bir rastlantısal birliktelik mi, yoksa farklı histolojik subtipde olan bu iki tümörün gelişimine sebep olabilecek ortak bir bilinmeyen karsinojenin etkisi sonucu mu olduğu tam olarak bilinmemektedir. 1970 yılında Sugimura tarafından yapılan çalışma ile, farelere oral yoldan verilen N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine'nin gastrik adenokarsinom geli-

şimine sebep olduğu gösterilmiştir.¹⁴ 1984 yılında Cohen ve ark. ise, yine farelere uygulanan N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine'in, aspirin ya da stres gibi gastrik mukozal bariyeri etkileyen ikinci bir ajanla kombine edildiğinde, epitelyal tümöre ek olarak leiomyosarkom gelişimine de sebep olduğunu göstermiştir.¹⁵ Henüz insanlar üzerinde kanıtlanmış bir ajan saptanmamakla birlikte, bizim bilmediğimiz ortak bir karsinojen tarafından uyandırılan midenin, farklı hücre tiplerinin (epitelyal ve stromal) eş zamanlı proliferasyonuna sebep olarak, farklı iki histolojik tipte tümör gelişimine sebep olabileceği hipotezi akla yatmaktadır.⁷⁻¹²

Gastrik kollizyon tümörlerin, patogenezi gibi, biyolojik davranışları da tam olarak bilinmemektedir. Ancak çoğunlukla prognozu belirleyen komponentin, GIST yüksek risk grubunda olmadıkça, adenokarsinom komponenti olduğu düşünülmektedir.⁷⁻¹⁰ Sunulan olguda da stromal tümör orta risk grubunda yer aldığından hastanın prognozunu belirleyecek esas tümör komponentinin az diferansiye adenokarsinom olacağını düşünmekteyiz. Hasta operasyon sonrasında adjuvan tedavi almadan 34 aydır, herhangi bir nüks ya da rekürrens göstermeksizin yaşamakta olup, merkezimize düzenli kontrollerine gelmektedir.

KAYNAKLAR

- Rosai J. Gastrointestinal tract-stomach. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 10th ed. New York: Elsevier Health Sciences; 2011. p.627-36.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983;7(6):507-19.
- Jang KY, Moon WS, Lee H, Kim CY, Park HS. Gastric collision tumor of large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma--a case report. Pathol Res Pract 2010;206(6):387-90.
- Morishita Y, Sugitani M, Sheikh A, Nemoto N, Fujii M, Takayama T. Collision tumor of the stomach: a rare case of an adenocarcinoma and carcinoid tumor. Arch Pathol Lab Med 2005;129(3):407-9.
- Doggui MH, Ben Yaghlène L, Hefaihed R, Bouguassas W, Mestiri A, Dellagi K. A gastric collision tumor composed of adenocarcinoma and gastrinoma: case report. Tunis Med 2008; 86(8):755-7.
- Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J, Katelaris P. Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a Helicobacter pylori-infected stomach. J Gastroenterol Hepatol 2002;17(9):1033-6.
- 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.
- Bircan S, Candir Ö, Aydın Ş, Başpınar Ş, Bülbül M, Kapucuoğlu N, et al. Synchronous primary adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach: A report of two cases. Turk J Gastroenterol 2004;15(3):187-91.
- Liu SW, Chen GH, Hsieh PP. Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. J Clin Gastroenterol 2002;35(4):332-4.
- Oruç MT, Moran M, Bilgiç I, Dilektaşlı E, Albayrak L, Özmen MM. Synchronous tumors of the stomach: A case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. Turkish Journal of Geriatrics 2010;13(2):125-8.
- Kleist B, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumor and gastric adenocarcinoma collision tumors. Hum Pathol 2010;41(7):1034-9.
- Bi R, Sheng W, Wang J. Collision tumor of the stomach: gastric adenocarcinoma intermixed with gastrointestinal stromal tumor. Pathol Int 2009;59(12):880-3.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002;33(5):459-65.
- Sugimura T, Fujimura S, Baba T. Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine. Cancer Res 1970;30(2):455-65.
- Cohen A, Geller SA, Horowitz I, Toth LS, Werther JL. Experimental models for gastric leiomyosarcoma. The effects of N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in combination with stress, aspirin, or sodium taurocholate. Cancer 1984; 53(5):1088-92.