

Gastrointestinal stromal tümörlerde histopatolojik değerlendirme “Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nın 1992-2007 yılları arasındaki deneyimi”

Histopathologic evaluation in gastrointestinal stromal tumors, “The Experience of Ege University Faculty of Medicine Department of Pathology, 1992-2007”

Doğanavşargil B

Akalın T

Sezak M

Alkanat B M

Kandiloğlu G

Tunçyürek M

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

Özet

Giriş:Gastrointestinal stromal tümörlerin (GİST), tanısında ve tedavisinde katedilen önemli aşamalara rağmen, biyolojik davranışı öngörmeye hala güçlükler yaşanmaktadır. Çalışmamızda Anabilim Dalı’mızda değerlendirilen GİST olgularının, histolojik ve immunfenotipik özelliklerinin ortaya konması ve Fletcher ve arkadaşlarınınca önerilen “Agresif davranış-risk kategorileri”nin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem:Çalışmanın birinci aşamasında 1992-2000 yılları arasında gastrointestinal mezenkimal tümör tanısı almış 53 olgu, GİST olasılığı açısından immunhistokimyasal yöntemle (CD117-KIT protein, CD34, desmin, düz kas aktini, S100 ve Ki-67) yeniden incelenmiş, 11 leiomyoblastom, 5 malign leiomyoblastom, 8 epiteloïd leiomyosarkom, 3 leiomyosarkom, 7 mezenkimal tümör ve 9 leiomyom olgusu bugünkü kriterler ile GİST olarak sınıflandırılmıştır. İkinci aşamada çalışma grubundaki toplam 122 olguda, tümör çapı ve 50 büyük büyütme alanındaki (BBA) mitoz sayılarından yararlanılarak risk tayini yapılmıştır.

Tartışma ve Sonuç:Lezyonlar en sık mide (n=58), ince barsak (n=30) ve omentum-periton (n=19) yerleşimli olup, tümör çapı 0,3-45 cm, mitoz sayısı 0-120 arasında değişmektedir (ortalama: $9,77 \pm 7,27$ cm, $10,62 \pm 17,64$ mitoz/ 50 BBA). Olguların 7’si (%5,7) “çok düşük riskli”, 28’i (%23) “düşük riskli”, 21’i (%17,4) “orta derecede riskli”, 62’si (% 50,8) ise “yüksek riskli” kategoridedir. 2002 yılından itibaren olgu sayılarında belirgin ve sabit bir artışın bulunduğu dikkati çekmektedir. Bunda tümörlerle ilgili farkındalığın artışının da önemli rol oynadığı düşünülmüştür.

Çalışmamız, genel histopatolojik özelliklerin belirlenmesine yönelik bir ön çalışma niteliğinde olup, bu konuda üniversitemiz bünyesinde ya da ulusal düzeyde yapılacak olan retrospektif ya da prospektif klinikopatolojik araştırmalara katkıda bulunmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Gastrointestinal stromal tümör, immunhistokimya, tanı, CD117

Summary

Introduction:Despite remarkable progress in diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST), there are still difficulties predicting the biologic behaviour of the disease. We intended to assess the histologic and immunohistochemical features of the cases, evaluated in our department and define their “agresive behaviour” risk categories as proposed by Fletcher et al.

Materials and Methods: In the first step of the study, 53 tumors diagnosed under “gastrointestinal mesenchymal tumor” category between years 1992-2000 were reevaluated immunohistochemically (CD117, CD34, desmin, smooth muscle actin, S100 and Ki-67) and 11 leiomyoblastoma, 5 malign leiomyoblastoma, 8 epitheloïd leiomyosarcoma, 3 leiomyosarcoma, 7 mesenchymal tumor and ve 9 leiomyoma were reclassified under GIST. In the second step, risk assessment was done considering the size and number of mitosis evaluated in 50 high power fields in a study group of 120 cases.

Yazışma Adresi:Başak Doğanavşargil, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi:24.01.2008;Kabul Tarihi:13.02.2008

Results and Discussion: Tumors were mostly located in stomach (n=58), small bowel (n=30) and omentum-periton (n=19). The size of them ranged 0.3-45 cm while the number mitosis ranged 0-120 (mean : 9.77 ± 7.27 cm, 10.62 ± 17.64 mitosis/ 50 HPF). Seven of the cases (%5,7) were in “very low risk while 28 of them (%23), 21 of them (%17,4) and 62 of them (% 50,8) were categorised under “low risk”, “intermediate risk” and “high risk” categories respectively. A prominent and constant increase in number of cases was observed after 2002 which can also be related to the increased awareness on the issue.

The study was planned as a pilot study and performed to promote future studies that will be held faculty-wide or nationwide.

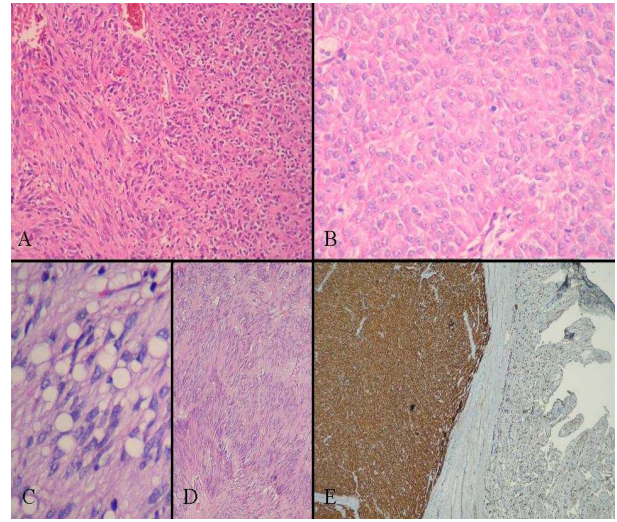
Key words: Gastrointestinal stromal tumors, immunohistochemistry, diagnosis, CD117

Giriş

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal (Gİ) kanalın, önemli klinik yansımaları olan mezenkimal tümörlerindedir. İnterstisyel “pacemaker” hücresi olan Cajal hücrelerine fenotipik olarak benzeyen hücrelerden ya da onların öncül hücrelerinden köken aldıkları düşünülmektedir (1,2). Histomorfolojik bulguları değişkendir ve tanıda morfoloji yanısıra immunhistokimyasal ve ultrastrüktrel bulgular önem kazanmaktadır. Geçmişte leiomyom, sellüler leiomyom, leiomyosarkom, epitelooid leiomyosarkom, leiomyoblastom ve schwannom olarak tanımlanan bir çok tümörün gelişen tanı teknikleri yardımıyla bugün için GİST olarak sınıflandırıldığını görmekteyiz (3). Günümüzde GİST'lerin tüm Gİ mezenkimal tümörler içindeki oranının %80 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir (4).

GİST'ler, genellikle erişkinlerde, 5-7. dekada görülür, çocuklarda nadirdir (3). En sık midede ve ince barsakta yerleşirler, daha az oranda rektum, özofagus, omentum, ve mezenterde rastlanır (3). En sık rastlanan başvuru şikayeti Gİ kanamadır. Tıkanma bulguları, tümör rüptürü ya da ağrı da görülebilir (5). Küçük tümörler solid, subserozal, intramural veya nadiren polipoid intraluminal kitleler oluştururlar, büyük tümörler genellikle musküler tabakadan dışarı doğru büyüyen kitleler yaparlar, ancak lümenle de ilişkili olabilirler. Tümörler, histolojik olarak, iğsi ya da epitelooid görünümdedir (Şekil 1a, 1b). Ancak histolojisi değişkendir ve bu özellik yalnızca morfolojik bulgulara dayanarak tanı koymayı güçleştirmektedir (Şekil 1c, 1d). GİST tanısında kaydedilen en büyük aşama, Cajal hücrelerinin bir transmembran tirozin kinaz reseptörü olan KIT eksprese ettiğinin bulunması ve bu tümörlerin gelişiminde KIT ya da “Kit/platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA)” genindeki mutasyonların rolünün ortaya konmuş olmasıdır (1,6). Tümörde, KIT tirozin kinaz reseptörünün, onkojenik aktivasyon sonucu artan ekspresyonunun gösterilmesi, bugün için tanıda altın standart kabul edilmektedir. KIT proteinini, dokuda CD-117 antijeni kullanılarak, immunhistokimyasal yöntemle gösterilebilmektedir (Şekil 1e)

GİST'lerin klinik davranışı değişkendir. Sık nüks ve özellikle “yüksek riskli” olan olgularda radikal eksizyondan yıllar sonra bile ortaya çıkabilen metastazlarla seyredirler (7).



Şekil 1: GİST'lerde histolojik özellikler. A: İğsi hücrelerden oluşan tümör (Hematoxilen-eozin, x4), B: epitelooid morfoloji gösteren tümör (Hematoxilen-eozin, x10) C: Nadir görülen histolojik varyantlardan sitoplazmik vakuollü alt tip (Hematoxilen-eozin, x40), D: Palizatlaşma gösteren iğ hücreli varyant (Hematoxilen-eozin, x10) E: Submukozal yerleşmiş tümörde immunhistokimyasal yöntemle KIT proteininin gösterilmesi (CD117, x4).

Ancak tedavide son yıllarda kaydedilen sevindirici bir gelişme; KIT ve PDGFRFA reseptörlerine karşı geliştirilmiş bir “Tirozin kinaz reseptör inhibitörünün (Imatinib mesylate-STI-571)” bulunmuş olmasıdır. Hastalık patogenezinin, yani “hedefe” yönelik olan, bu tedavi yönteminin varlığı GİST lerin doğru tanımlanmasının ve histopatolojik incelemenin önemini daha da arttırmıştır.

Çalışmamızda GİST teriminin yaygın kullanılmadığı dönemde, Gİ kanalın mezenkimal tümörü kapsamında değerlendirilen olguların, GİST olasılığı açısından yeniden gözden geçirilmesi ve değişken morfolojiye sahip bu tümörlerin histolojik ve immunfenotipik özelliklerinin ortaya konarak, bu bilgiler ışığında klinik davranışlarını öngörmeye yönelik risk tayininin yapılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu

Çalışma 2 aşama halinde planlandı. Birinci aşamada Anabilim Dalı'mızda 1992-2000 yılları arasında, Gİ kanalda Leiomyom (13 olgu), Sellüler Leiomyom (2 olgu), Epiteloid Leiomyom (1 olgu), Leiomyoblastom (11 olgu), Malign Leiomyoblastom (5 olgu), Leiomyosarkom (4 olgu), Epiteloid leiomyosarkom (8 olgu), Benign Mezenkimal tümör (1 olgu), , Malign mezenkimal tümör (2 olgu), Mezenkimal tümör, malignite potansiyali belirsiz (4 olgu) tanısı konmuş, 5'i (% 11,6) parafin blokları ile Anabilim Dalı'mıza konsülte edilmiş olan toplam 53 olgu histolojik özellikleri ile yeniden gözden geçirildi. Seçilen bloklara, tümörlerin kökenini belirlemek amacıyla, GİST ayırıcı tanısı için önerilen immunhistokimyasal panel (CD-117, CD34, S100, Düz kas aktini, desmin) uygulandı (5,8). Elli büyük büyütme alanında (BBA) mitoz sayıldı. Mitozun en yüksek olduğu alanda ayrıca immunhistokimyasal yöntemle Ki-67 proliferasyon indeksi araştırıldı.

İkinci aşamada 2000-2007 yılları arasında GİST tanısı alan olguların dökümü yapıldı. Parafin bloğunda yeterli dokusu bulunan olgularda eksik olan immunhistokimyasal panel tamamlandı ve risk tayini için yeniden gözden geçirildi. Tanı materyalleri değerlendirilirken, endoskopik ve laparoskopik biyopsiler "insizyonel"; tümör eksizyonu,"kama-rezeksiyon" materyalleri, parsiyel ya da total mide rezeksiyonları ile barsak rezeksiyonları "eksizyonel cerrahi" olarak kabul edildi.

Klinikopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Olguların yaşı, cinsiyeti, varsa uzak organ metastazı, tümörlerin makroskopik özellikleri (yerleşim yeri, çapı, varsa çevre organ invazyonu ve lenf nodu tutulumu) ve mikroskopik özellikleri değerlendirildi. Mikroskopik inceleme sonucunda, 50 BBA'daki mitoz sayısı, hücre tipi (iğsi ya da epiteloid), hücresellik (az ya da belirgin), sitolojik atipi (hafif ya da belirgin), büyüme paterni (ekspansif ya da infiltratif), mukozal ülserasyon, nekroz ve kanama varlığı ile tümörün invazyon derinliği (mukoza, submukoza, kas, seroza tabakalarının tutulup tutulmadığı) kaydedildi.

İmmunhistokimyasal inceleme

Seçilen parafin bloklardan hazırlanan 4 µm kalınlığındaki kesitler lizinli lamlara alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden sonra CD-117 ve CD-34 için "antijen açığa çıkarma" işlemi uygulandı. Bu amaçla CD-117 ile boyanacak kesitler, EDTA solusyonu içerisinde 5 dakika 850 Watt ardından 10 dk 650 Watt olacak şekilde mikrodalgaya tabii tutuldu. CD34 ile boyanacak kesitler ise EDTA içerisinde 10 dk düdüklü tencerede kaynatıldı. Daha sonra tüm kesitler, endojen peroksidaz aktivitesinin

giderilmesi amacıyla, 5 dk. %3 Hidrojen peroksit içerisinde bekletildi. Blokan antikör olarak 15 dk. Ultra V-blok (Labvision, Fremont, USA) kullanıldı. Primer antikörler CD-117 (Dako, Danimarka, Clone RP, 1/250 dilüsyon), CD34 (Dako, Danimarka, Clone Qbend/10, 1/200 dilüsyon), Düz kas aktini (DKA) (Dako, Danimarka, Clone 1A4, 1/150 dilüsyon), Desmin (Dako, Danimarka, Clone D33, 1/25 dilüsyon), S-100 (Neomarkers, Fremont, USA, Clone 4C4.9, 1/300 dilüsyon), Ki-67 (Dako, Danimarka, Clone MIB.1, 1/150 dilüsyon) ile oda ısısında 30-60 dk muamele edildi. İmmunhistokimyasal boyama işlemine multimer bazlı kit ile (Envision, DAKO, Denmark) devam edildi ve DAB kromojeni ile renklendirildi. Kesitler, hematoksilin ile yapılan zıt boyamanın ardından Entellan ile kapatıldı.

İmmunhistokimyasal bulguların değerlendirilmesi

CD-117 için membranöz, globüler ya da pansitoplazmik boyanma (9); Ki-67 için nükleer boyanma, diğer immun belirleyiciler için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi, en çok çekirdek boyanan alanda 1000 hücredeki nükleer pozitiflik yüzdesi olarak kaydedildi. İmmunhistokimyasal bulgular Türk Patoloji Derneği öncülüğünde kurulan, "Türkiye GİST çalışma grubu" önerileri doğrultusunda değerlendirildi (10). Buna göre CD-117, CD34, DKA, Desmin ve S-100 için boyanma yaygınlığı %0-10 ise: negatif, %10-50 ise: fokal, >% 50 ise: yaygın pozitif olarak kabul edildi. CD-117 için ayrıca semikantitatif olarak (1+, 2+, 3+) şeklinde boyanma şiddeti değerlendirildi.

Risk kategorizasyonu

Tümörlerin biyolojik davranışına yönelik değerlendirme, Fletcher ve ark'ı tarafından önerilen "Uzlaşma yaklaşımı" temel alınarak yapıldı (8) (Tablo-1).

Tablo 1. GİST'lerde agresif davranış riskini belirleme yaklaşımı (8)

Risk Grubu	Çap (cm)	Mitoz (50 BBA*)
Çok düşük riskli	<2	<5
Düşük riskli	2-5	<5
Orta derece riskli	<5	6-10
	5-10	<5
Yüksek riskli	>5	>5
	>10	Herhangi bir sayı
	Herhangi bir çap	>10

Kısaltmalar: BBA: Büyük büyütme alanı

Bulgular

1992-2000 yılları arasındaki olguların değerlendirme sonucu

Yeniden incelenen 53 olgunun 5'i (% 11,6) laboratuvarımıza konsülte edilen parafin blokları, 4'ü (%9,3) insizyonel biyopsi materyali ile değerlendirildi. Histolojik değerlendirme ve uygulanan immunhistokimyasal panel sonucunda 13 Leiomyom olgusunun 8'i, 2 sellüler leiomyom olgusunun 1'i, 4 leiomyosarkom olgusunun 3'ü ve leiomyoblastom (11 olgu), malign leiomyoblastom (5 olgu), epiteloid leiomyosarkom (8 olgu), benign mezenkimal tümör (1 olgu), malign mezenkimal tümör (2 olgu) ve Malignite potansiyali belirsiz mezenkimal tümör (4 olgu) tanısı almış olan tümörlerin tümü GİST ile uyumlu bulundu ve çalışma grubuna alındı. Bu 43 olgunun, ilk tanıları ve GİST tanısından sonra belirlenen risk kategorileri Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2. 1992-2000 yılları arasında GİST olarak değerlendirilen 43 olgunun risk ategorizasyonları

İlk tanı	Risk kategorisi	Olgu sayısı (n)
Leiomyom	Çok Düşük Risk	1
	Düşük Risk	6
	Yüksek Risk	1*
Sellüler leiomyom	Orta Risk	1
Leiomyosarkom	Orta Risk	1
	Yüksek Risk	2
Epiteloid leiomyosarkom	Yüksek Risk	8
	Düşük Risk	1
Leiomyoblastom	Orta Risk	4
	Yüksek Risk	6
	Yüksek Risk	4**
Benign mezenkimal tümör	Düşük Risk	1
Malign mezenkimal tümör	Yüksek Risk	2
Mezenkimal tümör, MPB	Çok Düşük Risk	1
	Düşük Risk	2
	Orta Risk	1

Kısaltmalar: MPB: Malignite potansiyali belirsiz.

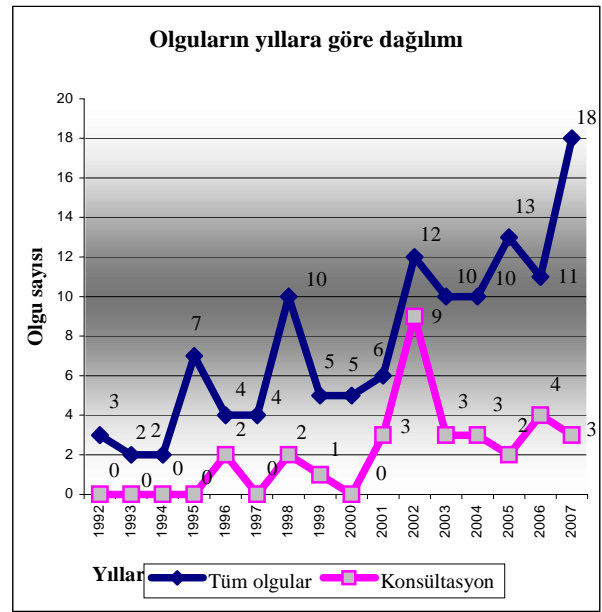
* Olgu, tümör çapının 11 cm olması nedeniyle yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır

** Malign leiomyoblastom olgularından birinde tümör çapına ulaşamadığı için risk değerlendirmesi yapılamamıştır.

Çalışma grubu

1992-2007 yılları arasında GİST tanısı almış, 122 olgu çalışma kapsamında değerlendirildi. Materyallerin 114'ü (% 93,1) eksizyonel cerrahi materyal olup, 8'i (% 6,6)

insizyonel biyopsi idi. Olguların 93'ü (%76,2) hastanemiz bünyesinde değerlendirilen hastalarken, 29 olgu (%23,7) merkezimize konsülte edilmişti. Bu olguların 24'ü (%19,6) parafin blokları, 2'si (%1,6) cerrahi piyes, 3'ü de (%2,5) hazır kesitleri ile değerlendirildi. Hastanemizde takip edilen ve bir başka merkezden konsülte edilen olguların yıllara göre dağılımı Şekil-2'de verilmiştir. 2002 yılından itibaren olgu sayılarında belirgin bir artışın olduğu dikkati çekmektedir. 1992-2001 yılları arasında, yılda ortalama 4,8 olgu değerlendirilirken bu sayı 2002-2007 tarihleri arasında 12,33'e yükselmiştir.



Şekil 2. Olguların yıllara göre dağılımı. Üstteki eğri, değerlenilen tüm olguların sayısını, alttaki eğri konsülte edilen olguların sayısını göstermektedir. 2002 yılından itibaren olgu sayısının arttığı ancak konsülte edilen olgu sayısının azaldığı görülmektedir

Klinikopatolojik bulgular

Olguların 69'u (%56,6) erkek, 53'ü (%43,4) kadın olup, yaş ortalaması 58 ± 12 (Dağılım: 25-81 yaş) idi. Lezyonlar en sık mide, ince barsak ve omentum-peritonda yerleşmişti. Tümör çapı 0,3-45 cm arasında değişmekteydi (ortalama: $9,77 \pm 7,27$ cm). Tümörlerin Gİ kanal duvarı ile ilişkili olduğu durumda, en sık muskularis propria içerisinde yerleştiği dikkati çekti. Yirmi dört olguda (%19,7) birden çok tümör odağı ve/veya serozal tümör implantları (satellit tümör nodülleri) tespit edildi. Dört olguda tanı anında karaciğer metastazı görüldü. Operasyon sırasında 22 olguda lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı ancak hiçbirinde metastaz izlenmedi. Tümörlerin yerleşim yerleri, makroskopik ve mikroskopik özellikleri Tablo-3'de verilmiştir. Elli BBA'daki ortalama mitoz sayısı $10,62 \pm 17,64$ olup dağılım 0-120 mitoz/50 BBA arasında değişmekteydi. İki insizyonel

biyopsi materyali ve 2 konsültasyon kesitinde doku çok küçük olduğu için 50 BBA'daki mitoz sayısı verilemedi. Bu olgulardan 3'ünün çapı da öğrenilemediği için risk değerlendirilmesi yapılamadı.

Tablo-3 Tümörlerin klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik özellik	Oran (%)	Olgu sayısı (n)
Yerleşim yeri		
Özofagus	0,8	1
Özofagus-mide bileşke	0,8	1
Mide	47,5	58
Duodenum	2,5	3
İleum	3,3	4
İnce barsak, belirtilmemiş	24,6	30
Kalın barsak belirtilmemiş	3,3	4
Rektum	0,8	1
Omentum-periton	16	19
Tutulan tabaka		
Mukoza-submukoza	0,8	1
Submukoza	1,6	2
Muskularis propria	14,8	18
Seroza	7,4	9
Submukoza-MP	9	11
MP-seroza	14	17
Mukoza-submukoza-MP	4,1	5
Mukoza-submukoza-MP-Seroza	6,6	8
Mukoza-submukoza-MP-Seroza-komşu organ	1,6	2
Submukoza-MP-seroza	5,7	7
Büyüme paterni		
Ekspansif	69,7	85
İnfiltratif	15,6	19
Ülserasyon		
	18	22
Nekroz		
	32	39
Kanama		
	47,6	58
Hücre tipi		
Epiteloid	8,2	10
İğsi	55,7	68
Mikst	22,1	27
Sellülarite		
Belirgin	54,1	66
Az	30,3	38
Atipi		
Belirgin	16,4	20
Hafif	68	83

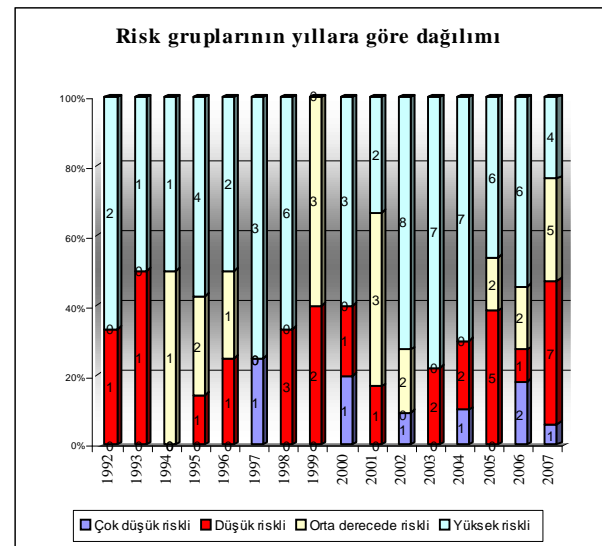
Kısaltmalar: MP: Muskularis propria

Tümörlerin immunhistokimyasal profilleri

Tümörlerin hepsinde CD-117 (c-kit) pozitif idi. Olguların %93,4'ünde (n=114) yaygın pozitiflik, %6,6'sında (n=8) fokal pozitiflik saptandı. Boyanma şiddeti 71 olguda (+++), 47 olguda (++) , 4 olguda ise (+) olarak değerlendirildi (sırasıyla; %58,2, %38,5 ve %3,3). CD34, olguların %69'unda (n=84) pozitif idi. Dört olguda yeterli doku olmaması nedeniyle inceleme yapılamadı. Olguların %43,4'ünde (n=53) yaygın boyanma izlendi. Fokal olmakla birlikte 43 olguda (%35,2) Düz kas aktini, 4 olguda (%3,3) Desmin, 5 olguda (%4,1) ise S-100 ekspresyonu kaydedildi. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama % 5,73 ± 6,00 (Dağılım: %0-%25) olarak değerlendirildi.

Risk kategorizasyonu

Olguların risk kategorilerine göre dağılımı ve risk kategorilerine göre tümör çapı, mitoz, Ki-67 ve yaş dağılımı Tablo-4'de verilmiştir. Konsültasyon serisinde yer alan 2 olgu ve insizyonel biyopsi ile tanı konan 2 inoperabl olguda tümör çapı bilinmediği ve mevcut doku, kategorizasyon kriterlerine uygun mitoz sayımına olanak vermediği için risk kategorizasyonu yapılamadı. Çok düşük riskli GİST olarak değerlendirilen olguların, yaş ortalamasının ortalama yaşa kıyasla daha yüksek olması dikkat çekiciydi (Genel yaş ortalaması: 58 ± 12 karşılık çok düşük riskli olguların yaş ortalaması 70±5,52). Risk kategorilerinin yıllara göre dağılımı Şekil-3'de verilmiştir. Olgu sayısında belirgin bir artışın gözlemlendiği 2002 yılından itibaren yüksek riskli olgularda da bir artış gözlenmektedir.



Şekil-3 Olguların ve risk gruplarının yıllara göre dağılımı. 2002 yılından itibaren yüksek riskli olguların sayısında bir artış dikkati çekmektedir. 1998, 2002, 2003 ve 2007 yıllarında 1'er olguda risk tayini yapılamamıştır.

Tablo-4 Risk kategorilerine göre tümör çapı, mitoz, Ki-67 ve yaş dağılımı

Risk kategorizasyonu	Olgu Dağılımı	Tümör çapı (cm)	Mitoz (50 BBA)	Ki-67 (%)	Yaş (yıl)
	Sayı (n) Oran (%)	ortalama (± SS, Dağılım)	ortalama (± SS, Dağılım)	ortalama (± SS Dağılım)	ortalama (± SS Dağılım)
Çok düşük riskli GİST	7	0,70	0,3	1,27	70
	5,7	(±0,42, 0,3-1,5)	(±0,76, 0-2)	(±0,83, 0,6-2,5)	(±5,526, 5-81)
Düşük riskli GİST	28	3,68	1,21	2,46	59
	23	(±1,00, 2-5)	(±1,17, 0-4)	(±1,99, 1-9)	(±12,3, 7-75)
Orta derecede riskli GİST	21	7,45	2,19	3,76	52,43
	17,4	(±1,24, 5-9,5)	(±1,83, 0-7)	(±3,40, 0,40-11)	(±15,29, 25-73)
Yüksek riskli GİST	62	14,41	19,10	8,34	58,68
	50,8	(±7,1, 12-45)	(±21,28, 1-120)	(±6,80, 0-25)	(±10,74, 29-76)

Kısaltmalar: BBA: Büyük büyütme alanı

Tartışma

Zaman içerisinde “Gastrointestinal stromal tümör”e dönüşecek olan “Stromal tümör” ismi ilk olarak, 1984 yılında Schaldenbrad ve Appelman tarafından, o zamana dek çeşitli isimlerle anılan, nörojenik ve myojenik differansiasyon gösteren bir grup antiteyi tanımlamak için kullanılmıştır (11). Bugün yaygın olarak kullanılan “GİST” terimi, hem tümörün histogenezindeki kısmi belirsizliği hem de bu tümörlerin malignite potansiyalini belirlemedeki güçlüğü çok güzel yansıtmaktadır (12). GİST’lerin prognozlarının değerlendirilmesi aşamasına yeni geçilmiştir. GİST, göreceli olarak yeni bir tümördür. Leiomyosarkom başta olmak üzere diğer intraabdominal sarkomlara morfolojik benzerliği, literatürdeki eski çalışmaların geçerliliği sınırlamakta ve prognostik sonuçların değerlendirmesinde güçlüğe yolaçmaktadır. Günümüzde immunfenotipik ve genetik özellikleri ile bu tümörleri, Gİ kanalın diğer mezenkimal tümörlerden kolaylıkla ayırabilmekteyiz.

Çalışmamızın birinci aşamasında yaptığımız yeniden değerlendirmede daha önce Leiomyoblastom, Malign Leiomyoblastom, Epiteloid leiomyosarkom ve diğer özellikleri ile belirgin bir mezenkimal tümör alt grubuna sokulamayarak yalnızca “mezenkimal tümör” olarak değerlendirilmiş tüm tümörlerin ve leiomyom olgularının neredeyse yarısının bugünkü yaklaşımla GİST olarak tanımlanabildiğini gördük. Bu tanıya ulaşırken tümörlerin morfolojik özellikleri yanısıra –hatta daha büyük oranda tümörün immunfenotipik özelliklerinden faydalandık. Bu, GİST tanısında immunhistokimyasal incelemenin bir panel halinde uygulanmasının önemini bir kez daha göstermektedir. GİST’ler genellikle -hatta tanımı gereği-

CD-117 eksprese ederler. CD34, %70'lere varan pozitifliği ile CD117 öncesi GİST tanısında en değerli kabul edilen immun belirleyicidir (13). DKA pozitifliği değişkendir. Desmin ve S100 protein pozitifliği nadirdir, genellikle negatif kabul edilirler. Çalışmamızda CD34, literatüre benzer şekilde %69 oranında pozitif. Ayrıca fokal olmakla birlikte 43 olguda (%35,2) düz kas aktini, 4 olguda (%3,3) desmin, 5 olguda (%4,1) ise S100 ekspresyonu kaydedildi. S100 ekspresyonunun ince barsak tümörlerinde daha belirgin olduğu (14) ve gastrik GİST’teki ekspresyonunun olumsuz prognostik bir belirleyici olabileceği bildirilmektedir (15). Myoid antijenlerin ekspresyonu ise tümörün kökeni olan Cajal hücresi öncüllerinin multipotansiyel olmasına veya bunların düz kas öncül hücreleri ile akrabalığına bağlanmaktadır (5). Bu antijenlerin kuvvetli ve yaygın ekspresyonu durumunda ise tanının ya da immunhistokimyasal boyama tekniğinin sorgulanması uygun olacaktır. Çalışmamızda tümörlerin literatürle uyumlu olacak şekilde en sık mide ve ince barsakta yerleştiği görülmüştür. Üçüncü sırada omentum-periton gelmektedir. Omentum ve periton tutulumu farklı yazarlarca Gİ kanal duvarındaki bir tümörün metastazı ya da “ekstragastrointestinal stromal tümör” olarak değerlendirilmektedir (3,8). Bu kategoride değerlendirilen olgularımızın mide ya da barsak duvarı ile bildirilen bir ilişkisi bulunmamaktadır. Gİ kanalla ilgili tümörlerin en sık musküleris propriayı tuttuğu görülmüştür.

Mikroskopik incelemede literatürle uyumlu olacak şekilde tümörlerin %70 oranında ekspansif gelişme gösterdiği, yaklaşık yarısının kanama, üçte birinin nekroz alanları barındırdığı görülmüştür. Mezenkimal tümörlerin

derecelendirmesinde önemi olan pleomorfizm ve nekrozun GİST'lerdeki prognostik önemi pek vurgulanmamaktadır. Pleomorfizmin çok belirgin olduğu olgularda GİST dışı tanılar öncelikle ekarte edilemesi önerilmektedir (3). GİST'lerde iğsi hücreli ve epitelooid olmak üzere başlıca iki hücre tipi tanımlanmakla birlikte özellikle mide yerleşimli GİST'lerde bu iki ana grup altında, birbiriyle örtüşebilen morfolojik spektruma sahip "Sklerozan, palizatlı-vakuollü, hipersellüler ve sarkomatöz" görünümde 4 iğ hücreli alttip ve "Sklerozan epitelooid, Diskoheziv epitelooid, hipersellüler epitelooid ve sarkomatöz epitelooid" görünümde 4 epitelooid alttip daha tanımlanmıştır (5). Serimizdeki tümörlerin yaklaşık %55'inde iğsi hücreler hakimdir, sellülarite belirgin ancak atipi hafiftir. Bazı histolojik alttiplerin prognostik önemi olabileceği bildirilmektedir (5). Çalışmamızın genel bir değerlendirme çalışması olarak planlanması nedeniyle, bu detaylı histolojik özelliklerin, ayrı bir makalede uzun dönem takip bulguları eşliğinde irdelenmesi düşünülmüştür. Literatürde, başta Ki-67 proliferasyon indeksi (16) ve bazı PDGFRA mutasyon tipleri (17) olmak üzere bir çok morfolojik değişkenin prognostik yansımaları olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak bugün için en yaygın kabul gören prognostik belirleyiciler, tümör çapı ve mitoz sayısıdır (8,18). Bu nedenle bu özelliklerin tüm raporlarda belirtilmesi gerekir. Çalışmamızda tümör çapı ve mitoz bilinmediği için 4 olguda risk tayini yapılamamıştır. Bazı olgularda ise tek başına çapın ya da mitoz sayısının yüksekliği "yüksek risk" tanımı için yeterli olmuştur. Fletcher ve ark'ı tarafından önerilen, yaygın kabul görmüş ve çalışmamızda da kullanılmış olan risk kategorizasyon yaklaşımında tümörün yerleşim yerine özel bir önem verilmemektedir. Ancak MiETTinen ve ark'ı mide ve barsak GİST'lerinin farklı histolojik, morfolojik ve prognostik özellikleri olduğunu öne sürmektedir (3,5,14,15,19). Bu yaklaşımda tümörler, mide ve barsak için farklı çap ve mitoz kriterleri kullanılarak, "olası benign", "olası malign" ve "düşük ya da belirsiz malignite potansiyelli" tümörler olarak sınıflandırılmaktadır (18,19). Genelleme yapmak gerekirse, büyük çaplı ve yüksek mitotik aktivite gösteren tümörler, malign davranış ile ilişkili kabul edilebilirler. Ancak ilginçtir, diğer tümörlerin aksine GİST'lerde, tümörün küçük çaplı olması ya da mitoz göstermemesi metastaz ya da nüks olasılığını ne yazık ki dışlamamaktadır (8,12). Geniş bir histomorfolojik spektruma sahip bu tümörlerde, "tümöre-özü" mortalite oranı çok değişken olup, % 0-86 arasında bildirilmektedir (80). Ancak tanı ve tedavide katedilen önemli yola rağmen, halen, hangi tümörün metastaz yapacağını öngörmekte

güçlük yaşanmaktadır. Bu tümörlerde –uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemekle birlikte- hedefe yönelik tedavinin geliştirilmiş olması büyük bir şanstır (20).

Bu alandaki araştırma ihtiyacını artıran etkenlerin başında, bu etkin tedavi seçeneği yanısıra, günlük pratiğimizde bu tümörleri her geçen gün daha fazla görüyor olmamız gelmektedir. Anabilim Dalı'mızda değerlendirilen olguların yıllara göre dağılımına (Şekil 2) bakıldığında 1995 ve 1998 yıllarında 2 pik görülmekle birlikte, 2002 yılından itibaren olgu sayılarında belirgin ve sabit bir artışın bulunduğu, 2007 yılında ise en yüksek sayıya ulaştığı dikkati çekmektedir (Şekil-2, Şekil-3). Bu yükselişte, tümörlerin insidansının mı yoksa bu tümörlerle ilgili farkındalığın artışının mı etkili olduğu araştırmaya ve tartışmaya açık bir konudur. Ancak her iki etkenin de rol oynaması muhtemeldir. 2002 yılında laboratuvarımıza konsülte edilen olgu sayısının belirgin bir artış göstermesi de dikkat çekicidir. Bunda Anabilim Dalı'mızın Türk Patoloji Derneği öncülüğünde kurulan Türkiye GİST Çalışma Grubu'nca referans merkezlerden biri olarak gösterilmesinin etkisi büyüktür. Sonraki yıllarda ise olgu sayısındaki düzenli artış sürerken, konsülte edilen olgu sayısında göreceli bir azalma gözlenmektedir. Bu azalmayı, tüm sağlık kuruluşlarındaki klinisyen ve patologların, GİST tanısına aşinalığının artmasına ve buna koşut olarak tanı için gerekli olan immunhistokimyasal alt yapıyı oluşturma gayretine bağlamak mümkündür.

Gastrointestinal stromal tümörler yüksek prevalansa sahip, etiopatogenezine, tanısına, tedavisine ve prognozuna ilişkin araştırmaların artan hızla sürdüğü ve moleküler tıbbın geleceğine ilişkin önemli bir model olarak kabul edilebilecek tümörlerdir. Çalışmamız, Anabilim Dalı'mızda değerlendirilen olguların genel histopatolojik bulgularını belirlemeye yönelik bir ön çalışma niteliğinde olup bu konuda üniversitemiz bünyesinde ya da ulusal düzeyde yapılacak olan retrospektif ya da prospektif klinikopatolojik araştırmalara katkıda bulunmak amacıyla planlanmıştır.

Açıklama-Teşekkür

Histolojik ve immunhistokimyasal verilerin değerlendirilmesinde Türk Patoloji Derneği öncülüğünde kurulan Türkiye GİST Çalışma Grubu'nun önerdiği ve Prof Dr. Gülen Doğusoy ve Dr. İlker Ersözlü tarafından derlenen "değerlendirme" kriterleri kullanılmıştır.

Çalışmanın birinci aşamasında gerçekleştirilen retrospektif immunhistokimyasal inceleme, Novartis Onkoloji'nin katkıları ile yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. ve ark'ı. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998;153:1259–1269.

2. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, ve ark'. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577-580.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438: 1-12.
4. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293-1301.
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1466-1478.
6. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, ve ark. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors 2000;24:1420-1423,
7. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D ve ark. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58
8. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C ve ark. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
9. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005;13:205-220.
10. Türk Patoloji Derneği, GİST Çalışma grubu. www.tpd.org.tr/faaliyetler.php (2007 yılında güncellenmiştir)
11. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol*. 1984;15:229-232.
12. O'leary T, Berman JJ. Gastrointestinal stromal tumors: answers and questions. *Hum Pathol* 2002;33:456-458.
13. Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-216.
14. Miettinen M, Makhlof HR, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 906 cases prior to imatinib with longterm follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477-489.
15. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic studies of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
16. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol*. 2002;33:669-676.
17. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Lab Invest* 2006;86:94-100.
18. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23:70-83.
19. 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;33:478-483.
20. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-477.