

Bölüm 1

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİ, EMBRİYOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Sevil KARABAĞ¹

Gastrointestinal stromal tümörler(GİST), gastrointestinal sistemi tutan, normalde barsak duvarında bulunan immünohistokimyasal olarak CD117 ile pozitif reaksiyon veren barsak pacemaker hücrelerinin (Kajal hücreleri) veya bu hücrelerin prekürsörlerinin neoplastik transformasyonundan köken alan mezenkimal tümörlerdir. Kajal hücreleri gastrointestinal sistem duvarında muskularis mukoza ile muskularis propria arasında yer alan mezenkimal kökenli hücrelerdir. GIST'ler klinik davranışları benignen maligne değişebilen gastrointestinal sistemin en sık görülen primer mezenkimal tümörleridir. GIST'lerin patogenezi anlaşılmadan önce leiomyoblastom ya da gastrointestinal otonom sinir tümörü olarak tanı almaktaydı(1).

1983 yılında Mazur ve Clark, leiomyom veya leiomyosarkom tanısı alan bazı gastrik tümörlerin, düz kas veya schwannian farklılaşmasının ultrastrüktürel özelliklerinin bulunmadığını, myenterik sinir sisteminden kaynaklandığını göstermiştir(2).

1984 yılında Herrera çalışmasında bu olgularda otonomik nöronal diferansiyasyonu göstermiş ve pleksosarkom terimini kullanmıştır(3) ve daha sonra bu vakalar gastrointestinal otonomik sinir tümörü (GANT) olarak isim almışlardır. GANT vakaları, GİST ile benzer KİT mutasyonu ve ekspresyonu gösterdikleri için ve moleküler genetik ve morfolojik özellikleri GİST ile örtüştüğü için, GANT artık ayrı bir klinikopatolojik antite olarak görülmemektedir.

1993 yılında Perez-Atayde ve ark. Carney triad sendromunda ortaya çıkan bir gastrik GIST çalışmasında bu tümörlerin Kajal'ın interstisyel hücrelerinden geliştiğini öne sürmüştür(4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, eesevil-krbg@hotmail.com

GIST Wild Tip

Erişkin GIST'in %12-15'i ve pediatrik hastaların %90'ında KIT ve PDGFRA mutasyonları gösterilemez(28). Bunlara wild tip tümörler denir ve heterojen bir gruptur. Wild tip GIST'in %7'sinde BRAF mutasyonu ve süksinat dehidrojenaz enzimatik kompleks alt birim genlerindeki (SDH) (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonları gösterilmiştir. Daha nadir olarak da, Neurofibromatosis1, Carney Stratakis sendromu, Carney triadı ve RAS ailesi mutasyonlarına (HRAS, NRAS, KRAS) rastlanır.

GIST wild tipin %30'u KIT/PDGFRA mutasyonları olmayan SDH eksikliğidir. SDH eksikliği olan GIST'ler yalnızca midede görülür. Bunlar tipik olarak çocuklarda ve genç erişkinlerde yavaş ilerleyen klinik gidişle kendilerini gösterirler. Yavaş ilerleme, metastatik yayılım gerçekleştikten sonra bile yaygın bir özelliktir ve birçok hasta metastazlarla yıllarca yaşar. SDH eksikliği olan GIST'ler, mide duvarında multinodüler tutulum, sıklıkla birden fazla odakta tümör, genellikle lenfovasküler invazyon ve nadiren lenf nodu metastazları gibi karakteristik morfolojik özelliklere sahiptir. Tanı, tümör hücrelerinde İHK ile SDH subunit B'nin kaybı gösterilerek koyulur

KIT Negatif GIST

GIST'in yaklaşık % 5'i immünohistokimyasal olarak CD117 negatiftir ve bu olgular tanısız zorluğa yol açar. Bu tümörlerin %30-50'si, terapötik hedef oluşturabilecek KIT veya PDGFRA mutasyonları gösterir. Son çalışmalar özellikle CD117 ve DOG1 negatif vakalarda GIST tanısını doğrulamak için KIT ve PDGFRA mutasyon analizini kullanmayı önermektedir.³⁰

KAYNAKLAR

1. Jumniensuk C. and Charoenpitakchai M. Gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. Jumniensuk and Charoenpitakchai World Journal of Surgical Oncology. (2018) 16:231.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol. 1983; 7:507-519.
3. Herrera GA, Pinto de Moraes H, Grizzle WE. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. Dig Dis Sci. 1984 Mar;29(3):275-84.
4. Perez-Atayde AR, Shamberger RC, Kozakewich HW. Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in the Carney triad. An ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol. 1993; 17:706-714.
5. Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R. 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.

6. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998; 11:728-734.
7. Beltran MA, Cruces KS. Primary tumors of jejunum and ileum as a cause of intestinal obstruction: a case control study. *Int J Surg* 2007;5:183-91.
8. Miettinen M, Fletcher CDM, Kindblom LG, et al. Mesenchymal tumors of the stomach. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th. ed. Lyon: IARC; 2010. p. 74-9.
9. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
10. Abraham SC, Krasinkas AM, Hofstetter WL et al. Seedling mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol* 31: 1629-1635.
11. Thomas RM, Sobin LH, *Gastrointestinal Cancer.* *Cancer.* 1995. 75:154-170.
12. Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016;40:39-46.
13. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, et al. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI- 571) era. *Surgery* 2003;134:656-65.
14. Scherubl H, Faiss S, Knoefel WT, et al. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:266-71.
15. Cay TG, Behzatoglu K, Dursun N. Comparing the clinical histopathological and immunohistochemical properties of 40 gastrointestinal stromal tumor cases with each other and according to prognostic factors. *Virchows Archiv.* 451 (2), 224-224.
16. Kang YN, Jung HR, Hwang I, et al. Clinicopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res Treat.* 2010 Sep; 42(3):135-43.
17. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treatment Reviews* 55 (2017) 107-119.
18. Rijn M, Hendrickson M, Rouse R: CD34 Expression by gastrointestinal tractstromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-771.
19. Shidham VB, Chivukula M, Gupta D et al. Immunohistochemical comparison of gastrointestinal stromal tumor and solitary fibrous tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 Oct;126(10):1189-92.
20. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.
21. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, et al. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer* 2015;51:1611-7.
22. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52.
23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12
24. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:477.
25. Zhang L, Smyrk TC, Young Jr WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(1):53-64.
26. Tornillo L. Gastrointestinal stromal tumor - an evolving concept. *Front Med.* 2014;1:43.

27. Hirota S and İsozaki K. Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Pathol. Int.* 2006;56(1):1-9.
28. Martin-Broto J, Rubio L, Alemany R, et al. Clinical implications of KIT and PDGFRA genotyping in GIST. *Clin Transl Oncol: Off Publ Feder Spanish Oncol Soc Natl Cancer Instit Mexico* 2010;12(10):670-6.
29. Pantaleo MA, Astolfi A, Urbini M et al. Analysis of all subunits, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, of the succinate dehydrogenase complex in KIT/PDGFRA wild-type GIST. *Eur J Human Genet: EJHG* 2014;22(1):32-9.
30. Group ESESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol: Off J Eur Soc Med Oncol/ESMO* 2014;25 Suppl 3: iii21-6.