

Özofageal Granüler Hücreli Tümör: 7 Olguluk Seri ile Patolojik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Cem Çomunoğlu, Süha Göksel

Acıbadem Sağlık Grubu, Patoloji Laboratuvarı

ÖZ

Özofageal granüler hücreli tümörler ender görülür. Dispeptik yakınma ile başvuran olgularda üst gastrointestinal endoskopi sırasında belirlenirler. Genellikle benignidirler ancak malignite potansiyeli taşıdıklarından kesin tanı ve tedavi açısından histopatolojik inceleme zorunludur.

Acıbadem Sağlık Grubu Patoloji Laboratuvarında Ocak 2011 - Aralık 2014 tarihleri arasında tanı almış özofagus yerleşimli granüler hücreli tümörler retrospektif olarak değerlendirildi, 7 olgu belirlendi. Olguların ortalama yaşı 46 idi (37-56 yaşları arasında), 3'ü kadın, 4'ü erkekti. Olguların klinik, endoskopik, histopatolojik özellikleri değerlendirildi.

Özofageal granüler hücreli tümörler ender rastlanan, sinir sistemi kökenli, genellikle benign tümörlerdir. Malignite potansiyeli taşıdıklarından EUS ile tümör yerleşimi ve yayılımının belirlenmesi, sağlam cerrahi sınırlar sağlanarak endoskopik rezeksiyon uygulanması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: endoskopik rezeksiyon, granüler hücreli tümör, özofagus

ABSTRACT

Esophageal Granular Cell Tumor: Evaluation of Pathological and Clinical Findings in Series of 7 Cases

Esophageal Granular Cell Tumors are rarely seen. They are detected endoscopically in patients with dyspeptic complaints. They are usually benign, however because they have a potential of malignancy, for definite diagnosis and treatment, histopathological evaluation is essential.

In archival material of Acıbadem Health Group Pathology Department between January 2011 and December 2014, 7 cases of esophageal GCTs were found and these cases were reviewed retrospectively. Median age of the patients was 46 (range, 37-56 years old). Three cases were female and 4 were male. Clinical, endoscopic and histopathological features were examined.

Esophageal GCTs are rarely seen, usually benign tumors originating from nervous system. They have a malignancy potential, therefore it is recommended to determine the location and depth of invasion of the tumor by endoscopic USG, and as for treatment, to apply endoscopic resection with intact surgical margins.

Keywords: esophagus, endoscopic resection, granular cell tumor

GİRİŞ

Granüler hücreli tümörü (GCT) ilk kez dilde, 1926'da Abrikossoff tanımlamıştır. Özofagusta ender görülür. Tüm GCT'lerin %8'inin Gastrointestinal Sistem (GIS)'de yerleşim gösterdiği, bunların %2'sinin de özofagusta görüldüğü bildirilmektedir ⁽¹⁾. Genelde olgu sunumları veya küçük olgu serileri olarak İngilizce literatürde yer alan özofageal GCT'ler sayıca 400'den biraz fazladır ⁽²⁻⁴⁾. Multipl olabilirler. Büyük kısmı benign olsa da olguların %1-2'sinin malign olduğu bildirildiğinden tanı ve tedavi açısından histopatolojik inceleme zorunludur ⁽⁵⁾. Çoğunlukla asemptomatikler ancak olguların bir kısmında dispeptik yakınmalar bildirilmiştir.

tomatikler ancak olguların bir kısmında dispeptik yakınmalar bildirilmiştir.

OLGU SUNUMLARI

Olgular: Acıbadem Sağlık Grubu Patoloji Laboratuvarında Ocak 2011 - Aralık 2014 tarihleri arasında retrospektif değerlendirmede 7 olguda özofagus yerleşimli GCT belirlendi. Olguların klinik ve patolojik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Olgular 37-56 yaşları arasındaydı (ortalama yaş 46). Olguların üçü kadın, 4'ü erkekti.

Alındığı Tarih: 15.04.2015

Kabul Tarihi: 03.11.2015

Yazma adresi: Doç. Dr. Cem Çomunoğlu, Acıbadem Genel Müdürlük Binası, Patoloji Laboratuvarı, Ord. Prof. Dr. Fahrettin Kerim Gökay Cad. 49/A, Altunizade-Üsküdar-İstanbul

e-posta: cemcomunoglu@gmail.com

Tablo 1. Klinik ve patolojik bulgular.

Olgular	Cinsiyet	Yaş	Semptom	Yerleşim	Çap (cm)	Endoskopik görünüm	İşlem	İzlem
1	E	56	Dispepsi, yanma (1 ay)	Distal	1	-	EB	4 yıldır SS
2	K	46	-	Distal	0,6	Submukozal kitle	ESD	3 yıldır SS
3	K	39	Epigastrik ağrı	Orta	0,3 nüks: 0,7	Polipoid lezyon, nüks: sesil lezyon	EB	İlk tanıdan 1 yıl sonra nüks, 2 yıldır SS
4	E	44	-	Distal	1	Submukozal kitle	ESD	2 yıldır SS
5	E	44	Gaz, şişkinlik, yanma, mide ağrısı (2 ay)	Orta	0,3	Beyaz-sedefi renkli sert polipoid oluşum	EP	1 yıldır SS
6	K	54	Karın ağrısı (10 gün)	Orta	0,4	Sert, mobil, submukozal kitle	EMR	1 yıldır SS
7	E	37	Dispepsi, mide ve karın ağrısı, şişkinlik	Orta	1	Sert, beyaz plak tarzı kabarıklık lezyon	EB	Yeni tanı

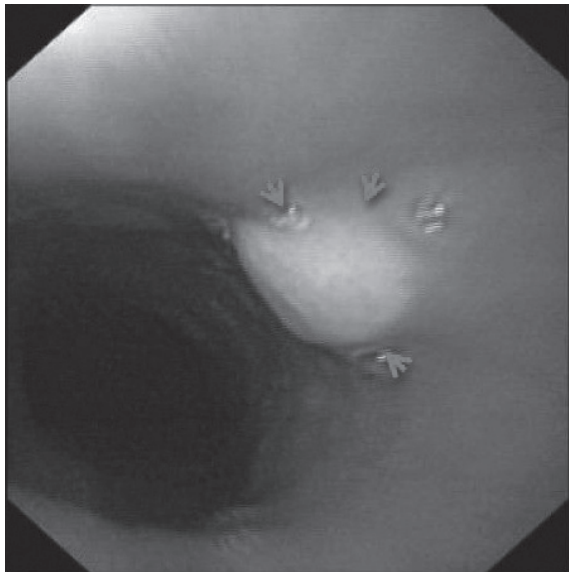
E: Erkek; EB: Endoskopik biyopsi; EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon; EP: Endoskopik polipektomi; ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon; K: Kadın; SS: Sağ ve sağlıklı

Endoskopik Bulgular: Lezyonların endoskopik görünümü değişti. Endoskopik tanımlaması bilinen 6 olgunun 3'ünde submukozal kitle rapor edildi. Bir hastada beyaz plak tarzı (Şekil 1), 2 hastada polipoid lezyon (Şekil 2) görüldü. Polipoid lezyon olgularından birinde endoskopik biyopsi ardından 1 yıl izlem sonrası nüks belirlendi, nüks lezyon sesil kitle görünümündeydi.

Patolojik Bulgular: Rezeksiyon uygulanmış 3 olgu (Olgular 2, 4 ve 6) ile endoskopik polipektomi uygulanmış Olgu 5'te lezyonların iyi sınırlı solid, nodüler kitle oluşturdukları görüldü (Şekil 3). Mikroskopik



Şekil 2. Polipoid lezyon, endoskopik görünüm (oklar, Olgu 5).

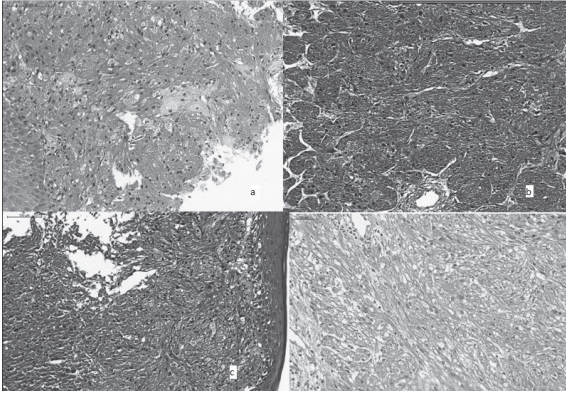


Şekil 1. Beyaz plak lezyon, endoskopik görünüm (oklar, Olgu 7).

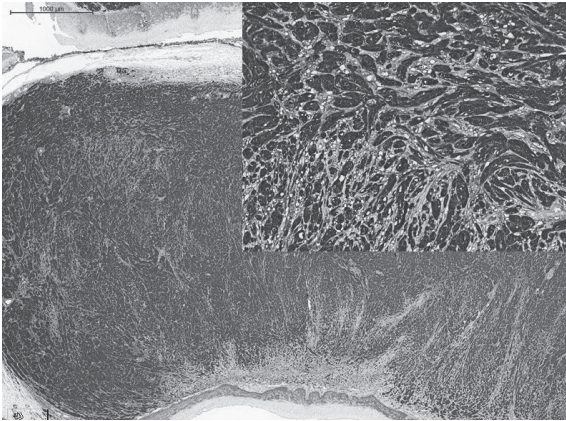


Şekil 3. Submukozal yerleşimli iyi sınırlı solid, nodüler kitle (H-E; Olgu 4; x12).

değerlendirmede tüm tümörlerin geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu izlendi. Nükleuslar küçük, yuvarlak, uniformdu (Şekil 4). Tüm lezyonları örten skuamöz epitel intakttı ve psödoepitelyomatöz hiperplazi gösterdiği belirlendi. Büyüme paterni ekspansifti. Mitotik aktivite ya da tümör nekrozu görülmedi. Tümör hücreleri PAS pozitif boyanma özelliği göstermekteydi. İmmünohistokimyasal incelemede tüm tümörlerde diffüz ve güçlü S-100 pozitifliği belirlendi (Şekil 5).



Şekil 4. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, küçük uniform nükleuslu tümör hücreleri (a,b,c,d: H-E; x100).



Şekil 5. Tümör hücrelerinde diffüz ve güçlü S-100 pozitifliği (S-100; x40; küçük resim x100;).

Tedavi: Bu serideki 7 olguda da tümör çapları 1 cm ve daha az idi. Tümörler mukoza veya submukoza köken almaktaydı. Olgulardan birine Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR), 2'sine Endoskopik Submukozal Diseksiyon uygulandı (ESD). Lezyonlar tüm olgularda sağlam cerrahi sınırlarla çıkarıldı. Diğer tümörler için endoskopik punch biyopsiler ve 1 olguda endoskopik polipektomi uygulandı. Endoskopik biyopsilerle çıkarılan ve tanı konan olgularda taban ve yan cerrahi sınırlarda tümör gözlemlendi.

Endoskopik polipektomi uygulanan olguda korunaklı cerrahi sınırlar sağlandı.

İzlem: Yeni tanı almış bir olgu dışındaki 6 olgu 1-4 yıl arasında 6 aylık aralıklarla izlendi. Endoskopik biyopsi sonrası ek tedavi uygulanmayan olgulardan birinde 1 yıl sonra nüks saptandı. Nüks lezyon da endoskopik punch biyopsi ile çıkarıldı. Olgu bu işlemden sonra 2 yıldır sağ ve sağlıklı olarak izleniyor. Diğer tüm lezyonlar için nüks ya da metastaz bulgusu belirlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Özofageal GCT'ler için tümör çapı 10 mm.den az olan hastaların genelde asemptomatik olduğu, lezyonların üst endoskopi sırasında rastlantısal olarak belirlendiği bildirilmektedir. On mm.den büyük çapta olan tümörlerde en sık bildirilen yakınma disfajidir (4,6). Serimizde tüm olgularda tümör çapı 1 cm veya altındadır. Dört olgumuz mide ya da karın ağrısı bildirmişti. Üç olguda dispeptik yakınmalar görülmüştür. GCT'ler bu yakınmalarla başvuran olgularda üst endoskopi sırasında belirlenmişlerdir.

Endoskopik olarak genellikle submukozal lezyon biçiminde görülürler. Sarı renkli kabarıklık biçimindedirler. Endoskopik görünüm leiomyomu andırabilir. Tanı ve tedavide endoskopik USG (EUS) önemli rol oynar. Bu yolla boyut, yerleşim yeri ve invazyon derinliği belirlenebilir. Endoskopi ve EUS ile GCT tanısının kesin olarak verilemeyeceği, histopatoloji ve immünohistokimyasal incelemenin zorunlu olduğu bildirilmektedir. Kimi yayınlarda EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile GCT tanısı verildiği gösterilmiştir (7). Olgularımızın ikisinde EUS uygulanmış (Olgu 2 ve Olgu 6) ve aynı işlem seansında lezyonlar rezeke edilmiştir. Olgularımızda endoskopide genel olarak submukozal kitle görülmüş, 1 olguda beyaz plak tarzı lezyon tanımlanmıştır.

Olguların çoğunun distal yerleşimli olduğu ileri sürülmüş, proksimal yerleşimli lezyonların çok seyrek görüldüğü, tüm özofageal lezyonların ancak %4-5'ini oluşturduğu belirtilmektedir (1,7). Serimizde olguların dördü orta kesim, üçü distal uç yerleşimliydi.

GCT olgularının büyük kısmı mukoza ya da submukozadan köken alsa da az sayıda tümörün muskularis

propriadan kaynaklandığı bildirilmiştir (2,4,8).

Makroskopik olarak solid, sarı renklidir. Yüzey epiteli genelde intakttır ancak skuamöz epitelde psödoepitelyomatöz hiperplazi görülür (9,10). Histopatolojik olarak eozinofilik granüllerden zengin, geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri yuva veya ince tabakalar oluşturur. Mitoz genellikle görülmez. Sitoplazmik granüller PAS ile pozitif boyanır. İmmünohistokimyasal olarak yaygın ve güçlü S100 pozitifliği belirlenir. İmmünohistokimyasal olarak ayrıca Nöron Spesifik Enolaz, Vimentin ve Nestin ile pozitif (4,11), Düz Kas Aktini (SMA) ve Desmin ile negatiftirler (2,8). Olgularımızda tüm bu histopatolojik tanı ölçütleri gözlemlendi. Mitotik aktivite belirlenmedi. İmmünohistokimyasal S-100 pozitifliği gösterildi. Ayırıcı tanıda öncelikle kuşkulanan leiomyomlar Desmin ve SMA ile pozitif, S-100 ile negatiftirler. Gastrointestinal stromal tümörler iğsi hücrelerden veya geniş sitoplazmalı epitelioid hücrelerden oluşabilirler ve morfolojik açıdan GCT'lere benzerlik gösterebilirler. Klinik açıdan GIST'lerin prognostik önemi nedeniyle özellikle iğsi morfolojide lezyonlar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidirler. GCT'lerde CD117 negatiftir (11). Yüzeysel biyopsilerde yüzeyde gözlenen psödoepitelyomatöz hiperplazi nedeniyle yanlışlıkla skuamöz lezyon tanısı verilebilir. 1 no'lu olgumuzda ilk endoskopik biyopside skuamöz papillom tanısı verilmiş, bundan 4 yıl sonra yapılan endoskopik biyopsi ile GCT tanısına ulaşılmıştır.

GCT malignite potansiyeli taşır. Olgularının %1-2'si malign olarak bildirilmiştir (5,12). Benign histolojide lezyonların da metastaz yapabileceği bildirilmiştir (12) ancak kimi patolojik ölçütler maligniteyi destekler nitelikte değerlendirilmiştir. Bu ölçütler farklı kaynaklarda şöyle önerilmiştir: büyük çap (>5 cm), artmış hücresellik, tümör hücre nekrozu, tümör hücrelerinde iğsi görünüm, artmış nükleer boyut, büyük nükleol, artmış mitotik aktivite (on büyük büyütme alanında ikiden fazla mitoz), nükleer pleomorfizm, muskularis propria invazyonu, vasküler invazyon ve metastatik odak varlığı (5,13). Benign GCT'lerin de invaziv olabileceği bildirilmiştir, ancak yaygın invazyon paterninin daha çok malignite lehine olduğu düşünülmektedir (9). Serimizde bu bulguları gösteren olgu görülmemiştir. Rekürrens gösteren olgu için, primer tümörde ve nüks lezyonda bu ölçütleri karşılayacak bulgu saptanmamıştır.

Çapı 1 cm.den küçük asemptomatik lezyonlar için rutin endoskopik kontrol öneren çalışmacılar vardır (14). Boyutları 1 cm.'yi aşan tümörler için endoskopik veya cerrahi rezeksiyon uygulanabileceği bildirilmiştir. Mukozal ve submukozal yerleşimli lezyonlarda tedavi için endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR)'un yeterli olduğu ve komplikasyonsuz başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (8). ESD'nin EMR'ye göre daha düzgün sınırlarla eksizyon olanağı sağladığı öne sürülmüştür (3). Yirmi mm.den büyük tümörler için ESD cerrahi rezeksiyona göre daha az invaziv oluşu ve daha az komplikasyona neden olması nedeniyle tercih edilmektedir (3). Yaygın invaziv tümörlerde de malignite kesin olarak dışlanamayacağından lezyonun eksizyonu önerilmektedir (15). Tümör çapı 3 cm.'den büyük olan submukozal yerleşimli lezyonlar için submukozal tünel endoskopik rezeksiyon (STER) önerilmiştir (2). Olgularımızın 3'ünde yalnızca endoskopik biyopsi uygulanmıştır. Olgulardan birinde 1 yıl sonra rekürrens belirlenmiştir. Rekürrent lezyona da EB uygulanmıştır. Olguda 2 yıllık izlemde yeni bir lezyon görülmemiştir.

Sonuç olarak, özofageal GCT'ler nadir rastlanan sinir sistemi kökenli, genellikle benign tümörlerdir. Dispeptik yakınmalara neden olabilirler ve endoskopi sırasında saptanırlar. Karakteristik histopatolojik özelliklerinin görülmesi tanı için önemlidir. Malignite potansiyeli taşıdıklarından EUS ile tümör yerleşimi ve yayılımının belirlenmesi, sağlam cerrahi sınırlar sağlanarak endoskopik rezeksiyon uygulanması önerilmektedir. Olgu serimizde de malign lezyon belirlemedik. Yalnızca endoskopik biyopsi uygulanmış bir olguda rekürrens gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Johnston J, Helwig EB. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract and perianal region: a study of 74 cases. *Dig Dis Sci* 1981;26:807-16. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01309613>
2. Chen WS, Zheng XL, Jin L, Pan XJ, Ye MF. Novel Diagnosis and Treatment of Esophageal Granular Cell Tumor: Report of 14 Cases and Review of the Literature. *Ann Thorac Surg* 2014;97:296-302. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.08.042>
3. Nie L, Xu G, Wu H, Huang Q, Sun Q, Fan X. Granular cell tumor of the esophagus: a clinicopathological study of 31 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:4000-4007.
4. Zhang M, Sun ZQ, Zou XP. Esophageal granular cell tumor: Clinical, endoscopic and histological features of 19 cases. *Oncol Lett* 2014;8:551-5. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2014.2152>

5. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998;22:779-94. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199807000-00001>
6. Goldblum JR, Rice TW, Zuccaro G, Richter JE. Granular cell tumors of the esophagus: a clinical and pathologic study of 13 cases. *Ann Thorac Surg* 1996;62:860-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00443-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00443-2)
7. Huang AT, Dominguez LM, Powers CN, Reiter ER. Granular cell tumor of the cervical esophagus: Case report and literature review of an unusual cause of dysphagia. *Head and Neck Pathol* 2013;7:274-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-012-0408-x>
8. Xu GQ, Chen HT, Xu CF, Teng XD. Esophageal granular cell tumors: Report of 9 cases and a literature review. *World J Gastroenterol* 2012;18:7118-21. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i47.7118>
9. Wilcox R, Noffsinger A. Gastrointestinal Kanal. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. Taxy J, Husain AN, Montag AG (Ed). Çev: Güllüoğlu M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015; 267-8.
10. Takubo K. Benign Nonepithelial Tumors and Tumor-like Conditions of the Esophagus. Granular Cell Tumor. In: The Pathology of the Esophagus: An Atlas and Textbook. Tokyo: Springer; 2007; 137-41.
11. Parfitt JR, McLean CA, Joseph MG, et al. Granular cell tumours of the gastrointestinal tract: expression of nestin and clinicopathological evaluation of 11 patients. *Histopathology* 2006;48:424-30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02352.x>
12. Ordóez NG. Granular cell tumor: a review and update. *Adv Anat Pathol* 1999;6:186-203. <http://dx.doi.org/10.1097/00125480-199907000-00002>
13. Takubo K. Malignant Nonepithelial Tumors of the Esophagus. Malignant Granular Cell Tumor. In: The Pathology of the Esophagus: An Atlas and Textbook. Tokyo: Springer 2007; 254-6.
14. Perçinel S, Savaş B, Yılmaz G, ve ark. Granular cell tumor of the esophagus: Three case reports and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:184-8.
15. Howe WR, Postlethwait RW. Granular cell myoblastoma of the esophagus. *Surgery* 1981;89:701-4.