

## مطالعه سیزده مورد تومورهای استرومایی لوله گوارش در کرمان

دکتر علی زارع مهرجردی<sup>۱</sup> و دکتر سید مسعود میراسکندری<sup>۲</sup>

### خلاصه

سیزده مورد تومور استرومایی لوله گوارش که از سال ۱۳۷۰ تا آخر سال ۱۳۷۶ در بیمارستان‌های دانشگاهی شهر کرمان تشخیص داده شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از این ۱۳ مورد، ۶ نفر مرد و ۷ نفر زن بودند. سن بیماران بین ۷۰-۱۹ سال و میانگین سنی آنها ۴۷/۸ سال بود. در ۸ مورد تومور در معده و در ۵ مورد تومور در روده باریک قرار داشت. علاوه بر مطالعه مجدد برش‌های میکروسکوپی روتین همه تومورها، برای کلیه موارد، رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی PAS و تری کروم ماسون و همچنین رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمیایی برای آکتین عضله صاف و S-۱۰۰ protein انجام شد. دو تومور برای S-۱۰۰ protein و ۸ تومور برای آکتین مثبت بودند. یک تومور برای هر دو مارکر مثبت بود و ۴ تومور از نظر هر دو آنتی ژن منفی بودند. یافته‌های ایمونوهیستوشیمیایی در ۷ مورد از این تومورها با تشخیص‌های پاتولوژی اولیه مطابقت نداشت. این یافته‌ها تأییدی بر این نظریه هستند که تعیین تمایز بافتی در این تومورها نبایستی تنها بر پایه مطالعه برش‌های روتین هیستوپاتولوژی باشد. علاوه بر آن، متوسط سنی بیماران در این مطالعه تا حد قابل ملاحظه‌ای کمتر از سایر مطالعات بود ( $P < 0.0005$ ) که این موضوع باید با مطالعات وسیع‌تر تأیید شود.

واژه‌های کلیدی: تومور استرومایی لوله گوارش، لیومیوم، شوآنوم، ایمونوهیستوشیمی

۱- استادیار آسیب‌شناسی، ۲- دستیار آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

## مقدمه

شهید باهنر کرمان از سال ۱۳۷۰ تا آخر سال ۱۳۷۶ مورد جستجو قرار گرفت و تعداد ۱۵ مورد GIST یافت شد. ۴ مورد به دلیل مشخص نبودن محل اولیه تومور و یا عدم وجود بلوک‌های پارافینی مناسب، از بررسی خارج شدند. دو مورد جدید، یک مورد از بیمارستان دیگر و یک مورد از یک آزمایشگاه خصوصی که اخیراً تشخیص داده شده بودند، وارد مطالعه شدند و جمعاً ۱۳ مورد را تشکیل دادند. برای هر مورد از پرونده‌ها جنس و سن بیمار، محل آناتومیک ضایعه، مشخصات ماکروسکوپی تومور از قبیل اندازه حدود خارجی (بزرگترین قطر)، تعداد ضایعه، وجود خونریزی و نکروز، تهاجم به بافت‌های اطراف و وجود متاستاز در زمان اولین عمل جراحی ثبت گردید. کلیه اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده به روش هماتوکسیلین-اوتوزین مربوط به هر تومور از بایگانی خارج گردید و بدون اطلاع از تشخیص پاتولوژیست اول از نظر معیارهای میکروسکوپی مختلف مورد مطالعه قرار گرفت. تعیین تعداد میتوز با استفاده از میکروسکوپ Olympus-CHK و بزرگنمایی ۴۰۰ صورت گرفت و برای هر ضایعه در ناحیه‌ای با حداکثر تراکم سلولی و میتوز، تعداد ۵۰ میدان میکروسکوپی متوالی شمارش شد. میزان سلولاریته و میزان پلثومرفیسم هسته‌ها بر اساس تجربه به سه گروه خفیف، متوسط و زیاد تقسیم‌بندی شد.

تومورهای استرومایی لوله گوارش (Gastrointestinal stromal tumor: GIST) تومورهای نادری هستند که با وجود پیشرفت‌های اخیر در آسیب‌شناسی، هنوز از نظر طبقه‌بندی، هیستوژنز و تعیین خط‌مشی بالینی با ابهامات زیادی همراه هستند. برخی از مؤلفین، لیومیوم و شوانوم را از این دسته جدا می‌کنند (۸) در حالی که برخی دیگر این دو تومور را نیز در همین گروه قرار می‌دهند (۱۱). همچنین به نظر می‌رسد که یافته‌های مورفولوژیک در سطح میکروسکوپ نوری به تنهایی برای تعیین تمایز سلولی این تومورها کفایت نداشته و بررسی‌های تکمیلی دیگر مثل روش‌های ایمنونوهیستوشیمیایی یا میکروسکوپ الکترونی برای این منظور لازم باشد. به علاوه، تعیین خط‌مشی بالینی این ضایعات نیز باید بر اساس عوامل خاصی صورت گیرد که به نظر می‌رسد با آن چه برای ضایعات مشابه در نقاط دیگر بدن به کار می‌رود، متفاوت باشد (۷). به این دلایل، مطالعه روی این تومورها باید ادامه یابد تا انواع این عوامل به درستی تعیین و ثابت گردند.

## مواد و روش کار

بایگانی بخش‌های آسیب‌شناسی بیمارستان‌های شماره ۱ و

جدول ۱: توزیع خصوصیات ماکروسکوپی ۱۳ مورد تومور استرومایی دستگاه گوارش برحسب سن و جنس

شماره بیمار	سن	جنس	محل تومور	قطر تومور (cm)	تعداد ضایعه	تهاجم به بافت‌های اطراف	نکروز	خونریزی
۱	۷۰	مذکر	روده باریک	۶	متعدد	-	-	-
۲	۵۵	مذکر	معده	۱۴	متعدد	+	+	+
۳	۵۸	مذکر	معده	۸	متفرد	+	+	-
۴	۴۴	مؤنث	معده	۳	متفرد	-	-	-
۵	۵۰	مؤنث	معده	۶	متفرد	-	+	+
۶	۲۶	مؤنث	روده باریک	۴	متعدد	-	-	+
۷	۵۳	مؤنث	روده باریک	۳/۵	متفرد	-	-	-
۸	۴۲	مذکر	معده	۵/۵	متفرد	-	-	-
۹	۲۷	مذکر	معده	۹	متفرد	-	-	-
۱۰	۷۰	مؤنث	روده باریک	۴	متفرد	-	-	-
۱۱	۶۸	مذکر	معده	۴	متفرد	-	-	-
۱۲	۴۰	مؤنث	روده باریک	۹	نامشخص	-	-	+
۱۳	۱۹	مؤنث	معده	۶	متعدد	-	-	+

جدول ۲: خصوصیات میکروسکوپی ۱۳ مورد تومورهای استرومایی دستگاه گوارش همراه با نتایج رنگ آمیزی‌های اختصاصی

شماره بیمار	تعداد میتوز در ۵۰ hpf	سلولاریته	پلئومورفیسم سلولی	طرح رشدی	PAS	تری کروم ماسون	SMA	S-100
۱	۳	زیاد	خفیف	E	-	-	D	-
۲	۱۱	متوسط	متوسط	I	-	-	-	-
۳	۳	زیاد	خفیف	I	-	-	-	-
۴	۲	خفیف تا متوسط	متوسط	E	-	-	-	D
۵	۰	متوسط	خفیف	E	-	-	F	-
۶	۰	خفیف	خفیف	I	-	-	D	F
۷	۶۰	زیاد	متوسط	I	-	-	D	-
۸	۳	متوسط	خفیف	E	+/-	-	D	-
۹	۰	خفیف	خفیف	E	+	+	D	-
۱۰	۱	زیاد	خفیف تا متوسط	Ns	-	-	D	-
۱۱	۱	متوسط	متوسط	Ns	-	+	-	-
۱۲	۱	زیاد	خفیف	E	+	-	D	-
۱۳	۲	زیاد	خفیف	E	-	-	-	-

NS= نامشخص F= مثبت موضعی I= انفیلاتریو E= انبساطی D= مثبت منتشر

به مری نیز گسترش پیدا کرده بود. در چهار مورد تومور متعدد بود اما تعداد ضایعات در هیچ موردی دقیقاً مشخص نبود. قطر تومورها بین ۱۴-۳ سانتیمتر با میانگین ۶/۳ سانتیمتر بود. تعداد میتوزهای شماره شده بین ۶۰-۰ بازای ۵۰ میدان میکروسکوپی بزرگ (HPF) بود (جدول ۱). در دو مورد میتوز آتیپیک نیز وجود داشت. ردیف شدن هسته‌ها، نواحی کم سلول و پر سلول و نواحی هیالینیزه به ترتیب در ۳، ۱ و ۶ مورد دیده شد. در یک تومور هر سه یافته فوق با هم وجود داشت. علاوه بر آنها واکنش‌های برجسته‌ای در دو سمت هسته‌ها به چشم می‌خورد که دلیل بر تمایز عضلانی صاف در سلول‌های تومورال است.

در بررسی رنگ آمیزی‌های اختصاصی، ۳ مورد گرانول‌های سیتوپلاسمی PAS مثبت داشتند و در دو مورد رنگ آمیزی تری کروم برای سیتوپلاسم قرمز رنگ سلول‌های عضلانی مثبت شد. نتایج رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی برای SMA در هفت مورد مثبت منتشر، یک مورد مثبت موضعی و در پنج مورد منفی بود در حالی که برای S-100 protein تنها یک مورد مثبت منتشر، یک مورد مثبت موضعی و یازده مورد منفی بود. یک تومور برای هر دو آنتی‌ژن فوق مثبت بود و چهار تومور از نظر هر دو آنتی‌ژن

علاوه بر اینها ردیف شدن هسته‌ها (Nuclear palisading)، طرح رشدی، وجود نواحی کم سلول و پر سلول و نواحی هیالینیزه به عنوان شواهدی از تمایز سلول‌های شوانی در تومور بررسی شد و با بقیه یافته‌ها مطابقت داده شد. برای هر تومور یک بلوک پارافینی مناسب انتخاب شد و بر روی برش‌های تهیه شده از آن، رنگ آمیزی PAS و تری کروم ماسون و نیز رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی برای آنتی‌ژن‌های آکٹین عضله صاف (SMA) و S-100 protein با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ساخت شرکت داکوی دانمارک و به روش avidin-biotin complex انجام شد. در مواردی که آدرس بیماران موجود بود سعی شد تا با ارسال نامه از وضعیت فعلی بیمار اطلاع حاصل شود.

### نتایج

از ۱۳ مورد تومورهای استرومایی مطالعه شده، ۶ مورد مرد و ۷ مورد زن بودند. دامنه سنی بیماران ۷۰-۱۹ سال و میانگین سنی آنها ۴۷/۸ سال بود. محل تومور در ۸ مورد (۶۱/۵٪) معده و در ۵ مورد (۳۸/۵٪) روده باریک بود. در یک مورد تومور معده

همراهند. تعداد میتوز در تومور نیز عامل بسیار مهمی از نظر پیش‌آگهی است. در مورد تعیین تعداد میتوز برای جدا کردن ضایعه خوش‌خیم و بدخیم توافقی بین همه محققین وجود ندارد و مثلاً تعداد میتوز کمتر از ۵ بازای HPF ۵۰ (۱۱) و نیز کمتر از ۳ بازای HPF ۱۰ (۳) به عنوان ملاکی برای تومورهای خوش‌خیم معرفی شده است. به جز اینها، تعیین تمایز سلولی نیز عامل مهم دیگری برای تعیین سیر بالینی این تومورها شناخته شده است به طوری که Rosai معتقد است همه تومورهای با تمایز به سمت بافت عصبی سیستم اتونوم بدخیم هستند و تومورهای با تمایز دوگانه عصبی، عضلانی و همچنین تومورهای بدون تمایز به سمت بافت‌های عضلانی یا عصبی دارای استعداد بدخیمی هستند. شاهد این مدعا گزارشاتی است از تومورهایی که علی‌رغم میتوز اندک، عدم وجود نکروز و یا سلولاریته زیاد سیر بدخیم داشته‌اند (۴).

در این مطالعه، بررسی نتایج رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمیایی نشان داد که استفاده از معیارهای هیستولوژیک معمول برای تعیین تمایز سلولی در GIST که بر روی برش‌های روتین رنگ شده به روش هماتوکسیلین - اتوزین انجام می‌شود اغلب غیر قابل اعتماد هستند به طوری که نتایج رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمی در ۷ مورد از ۱۳ مورد با جواب‌های اولیه این ضایعات مطابقت ندارد. بررسی وجود ردیف شدن هسته‌ها، نواحی کم‌سلول و پرسلول و نواحی هیالینیزه ارتباطی با تمایز به سمت سلول‌های شوانی در تومور نشان نداد. همچنین وجود نمای اپی‌تلیوئیدی که اغلب به عنوان شاهد خوبی برای وجود تمایز عضلانی در این دسته از تومورها محسوب می‌شود، تنها در یک مورد از چهار مورد با واکنش مثبت برای آکتین و در نتیجه با تمایز عضلانی در سلول‌های تومورال همراه بود. رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی PAS و تری‌کروم هم تنها در درصد کمی از موارد کمک‌کننده بودند و بایستی فاقد حساسیت کافی برای تعیین تمایز عضلانی در این گروه از تومورها تلقی شوند.

متأسفانه از پی‌گیری این بیماران اطلاعات کافی به دست نیامد تا عوامل مختلف پاتولوژیک این تومورها از نظر ارزش پیش‌آگهی مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرند. یک بیمار (مورد شماره ۳) که در هنگام عمل جراحی اول دچار تومور معده و متاستاز کبدی بود و بر این اساس باید بدخیم تلقی می‌شد، در بررسی پاتولوژی دچار توموری به قطر ۸ سانتیمتر، فاقد نکروز و پلئومرفیسم سلولی و با میتوز بسیار کم بود (HPF ۵۰/۳) هر چند سلولاریته آن زیاد و حاشیه‌های انفیلتراتیو داشت.

منفی بودند (جدول ۲). در مجموع، این یافته‌ها در هفت مورد با تشخیص‌های اولیه این تومورها مطابقت نداشت. به طوری که در سه مورد (موارد ۱۱، ۱۲ و ۱۳) که تشخیص اولیه تومور عضلانی صاف بود، تشخیص نهایی GIST بدون تمایز عصبی یا عضلانی بود. در سه مورد (موارد ۵، ۶ و ۱۰) که تشخیص اولیه تومور عصبی بود، تشخیص GIST با تمایز عضلانی مطرح گردید و در مورد شماره ۴ تشخیص تومور عضلانی بر GIST با تمایز عصبی تبدیل شد.

## بحث

برای تومورهای استرومایی لوله گوارشی طبقه‌بندی‌های مختلفی ارائه شده است (۸، ۹، ۱۰). Rosai این تومورها را در دسته‌های با منشأ عضلانی صاف، بافت عصبی محیطی، تمایز دوگانه به سمت بافت‌های عضلانی و عصبی و گروهی بدون تمایز خاص عصبی یا عضلانی قرار می‌دهد (۱۱) در حالی که Miettinen ابتدا لیومیوم و شوانوم را از این گروه جدا می‌کند و سپس تقسیم‌بندی را بر اساس واکنش بافت برای CD-۳۴ (یک مارکر سلول‌های مزانشیمی اولیه) قرار می‌دهد به طوری که به نظر او GIST‌های حقیقی برای CD-۳۴ مثبت هستند و واکنش آنها برای مارکرهای عضلانی و عصبی متغیر است و می‌تواند مثبت یا منفی باشد (۸). شیوع این تومورها بسیار کم است به طوری که در یک مطالعه از کلینیک Mayo در یک دوره ۶۳ ساله تنها ۱۵۹ مورد از این تومور پیدا شده است. شیوع این تومور در هر دو جنس تقریباً یکسان و متوسط سنی بیماران در دو مطالعه بزرگ ۶۲ و ۶۲/۹ سال بوده است (۱). در یک مطالعه دیگر متوسط سنی بیماران در تومورهای روده باریک اندکی کمتر از تومورهای معده (۵۴ سال در مقابل ۶۹ سال) گزارش شده است (۷). تفاوت میانگین سنی بیماران این مطالعه با گروه‌های دیگر بسیار چشمگیر است (۴۸ سال در مقابل ۶۲ سال،  $P < 0/0005$ ). این اختلاف در مورد میانگین سنی موارد تومور معده در مقایسه با مطالعات دیگر نیز وجود دارد (۴۴/۱ سال در مقابل ۶۹ سال). عواملی که تاکنون با پیش‌آگهی این تومورها مرتبط دانسته شده عبارت از اندازه و محل تومور، وجود نکروز، تعداد میتوز و نوع تمایز سلولی می‌باشد (۶، ۱۰، ۱۱). اکثر محققین بر این عقیده‌اند که تومورهای بزرگتر از ۶-۵ سانتیمتر باید بدخیم و یا مستعد بدخیمی تلقی شوند. از نظر محل، نشان داده شده که تومورهای روده باریک نسبت به تومورهای مشابه در معده بیشتر مستعد بدخیمی هستند (۲، ۵). وجود حاشیه انفیلتراتیو، نکروز و خونریزی در تومور نیز می‌تواند عواملی باشند که با پیش‌آگهی بد

زیادی دارد برای این منظور باید حتی المقدور از روش‌های ایمونوهیستوشیمی کمک گرفته شود. دیگر آن که به نظر می‌رسد سن متوسط بیماران مبتلا به GIST در منطقه کرمان در مقایسه با سایر نقاطی که مطالعه شده‌اند کمتر است گرچه این موضوع بایستی با مطالعات وسیع‌تر و جمع‌آوری موارد بیشتر تأیید گردد.

در مجموع این مطالعه دو نکته را برای ما روشن ساخت: یکی این که وقتی به عنوان پاتولوژیست با چنین ضایعاتی روبرو می‌شویم متوجه باشیم که معیارهای معمول در سطح رنگ‌آمیزی‌های روتین برای تعیین تمایز سلولی در این دسته از تومورها چندان معتبر نیستند و از آن جا که تعیین تمایز سلولی در کنار بررسی‌های دقیق سایر عوامل در تعیین پیش‌آگهی اهمیت

## Summary

The Study of 13 Cases of Gastrointestinal Stromal Tumors in Kerman

A. Zare Mehrjardi, MD<sup>1</sup> and S.M. Miraskandary, MD<sup>2</sup>

1. Assistant Professor of Pathology, 2. Resident of Pathology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

13 cases of gastrointestinal stromal tumors (GIST) diagnosed in Kerman university hospitals between 1370-1376 are reviewed. Of these cases, 6 were male and 7 were female. Patients' age ranged between 19 to 70 years with a median of 47.8 years. In 8 cases tumor developed in stomach and in 5 cases it originated from small intestine. All available H & E stained slides were reviewed and PAS and Masson's trichrome stains and immunohistochemical staining for smooth muscle actin and S-100 protein were performed. Positive reaction was observed in 8 cases for actin and in 2 cases for S-100 protein. Immunohistochemical findings did not corroborate primary histopathologic diagnoses in 7 cases. These findings confirm this notion that routine histopathologic stains are not reliable for diagnosis of line of differentiation in GIST. Moreover, median age of our patients are significantly lower than that of other studies ( $P < 0.0005$ ) but this needs further study.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(4): 229-234

**Key Words:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST), Leiomyoma, Schwannoma, Immunohistochemistry

## References

1. Antonioli DA. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. Expanding the spectrum of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113(8): 831-833.
2. Chan K, Mariza N, Deperalta, et al. Small intestinal tumors: a clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical assessment of cell differentiation and the prognostic role of proliferation antigens. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 641-651.
3. Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ and Dixon MF. A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(2): 163-170.
4. Cunningham RE, Federspiel BH, McCarthy WF, Sobin LH and O'Leary TJ. Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors: role of clinical and histologic evaluation, flow cytometry and image cytometry. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(6): 588-594.
5. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH and O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site.

- Am J Surg Pathol* 1999; 23(1): 82-87.
6. Enzinger FM and Weiss SW: Soft tissue tumors. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis, Mosby-year book Co. 1995; PP511-521.
  7. Franquemont DW and Frierson HF Jr. Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(10): 947-954.
  8. Miettinen M, Viirolainen M and 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(2): 207-216.
  9. Owen DA. Stomach. In: Sternberg SS(ed). Diagnostic surgical pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia Lippincott-Raven, 1994; pp1303-1305.
  10. Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, Harms D and Schmidt D. Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1998; 29(8): 791-800.
  11. Rosai J: Ackerman's surgical pathology 7<sup>th</sup> ed. St. Louis, Mosby Co. 1996; pp645-647.