مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (30) العدد (5) 2008
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Medical Sciences Series Vol. (30) No. (5) 2008

دراسة سريرية وتشريحية مرضية لأربع عشرة حالة ورم لحمة في الجهاز المعدي المعوي (Gastrointestinal stromal tumor)

الدكتور علي حسن سلمان*

(تاريخ الإيداع 28 / 4 / 2008. قُبِل للنشر في 4 / 12 / 2008)

□ الملخّص □

تنشأ أورام اللحمة في الجهاز المعدي المعوي من الخلايا البينية لكاجال التي تلعب دورا في حركية الأمعاء وتشكل الأورام الناشئة منها 1% من الأورام الخبيثة لهذا الجهاز. يهدف البحث

إلى تسليط الضوء على هذه الأورام وتحديد عناصر التشخيص وميزات السلامة والخبث فيها .

تم في هذا البحث دراسة 14 حالة ورم لحمة في الجهاز المعدي المعوي – 8 من المعدة، 4 من الأمعاء الدقيقة، واحدة في المستقيم وواحدة في البطن من البريتوان. أجريت الدراسة على العينات المستأصلة جراحيا والمشخصة سريريا تحت عناوين مختلفة. اختلفت المظاهر العيانية من حيث التوضع في الجدار، بعضها أخذ شكل كتلة صلبة مع كيسات موضعة، والبعض الآخر كان كيسيا. تعددت المظاهر النسيجية وشملت: خلايا مغزلية، خلايا بشرانية، خلايا فاتحة وغيرها . شملت الطريقة النسيجية إجراء الملونات المناعية المناسبة وخاصة (CD34, CD117) لتأكيد التشخيص.تمت الدراسة في مستشفى الملك فهد المركزي بجازان – السعودية.

الكلمات المفتاحية: الجهاز المعدي المعوي – أورام اللحمة.

* أستاذ مساعد – قسم التشريح المرضي – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية–سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (30) العدد (5) 2008
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Medical Sciences Series Vol. (30) No. (5) 2008

Clinical and Pathological Study of Fourteen Cases of A Gastrointestinal Stromal Tumor

Dr. Ali Hasan Salman*

(Received 28 / 4 / 2008. Accepted 4/12/2008)

□ ABSTRACT □

Fourteen cases of gastrointestinal stromal tumors: 8 in the stomach, 4 in the small intestine, 1 in the rectum, and 1 in the peritoneum have been studied macroscopically and microscopically (including immunohistochemical stains like CD117, CD34, Actin, Vimentin and S100). Macroscopically, the tumors were solid and cystic with focal necrosis and hemorrhage. Histologically, they revealed spindle, epithelial, clear and polymorphic cells. This study, which was carried out in KFCH- Saudi Arabia, would help offer criteria for diagnosing gastrointestinal stromal tumor and determining benignity and malignancy.

Keywords: Gastrointestinal tract, Tumors, Gastrointestinal stromal tumors

***Associate Professor, Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

تشاهد أورام لحمة الجهاز المعدي المعوي(Gastrointestinal Stromal Tumors) GISTs في المعدة (60%)، المعي الدقيق (25%)، المري (5%)، المستقيم (5%)، مناطق أخرى (5%) بما فيها الزائدة، المرارة والبريتوان [1] .

تنشأ هذه الأورام من الخلايا البينية لـ كاجال (Interstitial cells of Kajal) وهي خلايا ذات أهداب موجودة في الصفيحة المخاطية الخاصة للمري، المعدة، الأمعاء الدقيقة والغليظة [2,3]. وهي تلعب دورا هاما في حركية الأمعاء من خلال تنظيم الموجة التقلصية البطيئة. وتحتوي هذه الخلايا على مستقبلات خاصة متعلقة بعامل النمو مع نشاط للتيروزين كيناز a growth factor receptor with tyrosine kinase activity وهو منتج لـ proto-oncogene c-*kit*. (CD117) وقد تم اكتشاف هذا المؤشر عام 1998 وفي نفس الوقت من قبل العالمان سيتش هيروتا من جامعة أوساكا، ولارس كومنار كيندبلوم من جامعة غوتانبرغ [4]. وقد كان يعتقد سابقا بأن منشأها من العضلات الملساء للمعدة أو الأمعاء [7,8,9].

تشكل هذه الأورام حوالي 1% من الأورام الخبيثة للجهاز المعدي المعوي لكنها الأكثر شيوعا بين الأورام الضامة لهذا الجهاز. وتشكل 2% من مجمل أورام المعدة الخبيثة.

تبدي هذه الأورام مظاهر نسيجية مختلفة تشمل خلايا مغزلية، خلايا نظيرة البشرة، خلايا مشابهة لخلايا شوان وقد تشاهد خلايا فاتحة أو متعددة الأشكال أو خلايا مشابهة للخلايا البلازمية.

تعتبر هذه الأورام غنية بالأوعية الدموية وتشاهد فيها مظاهر نزف ونخر [11].

من الناحية المناعية النسيجية تكون هذه الأورام ايجابية في معظمها للمؤشر CD117 و الـ CD34 (70%) الذي يعطي وجوده دلالة كبيرة باتجاه الخبث [12] .

تشاهد هذه الأورام في أعمار تتراوح من 10 وحتى 90 سنة لكن أكثر المرضى في عمر 60–70 سنة مع زيادة بسيطة في إصابة الرجال على النساء.

قد تكون بدئية أو ثانوية وقد تكون وحيدة أو متعددة وهي في 25% من الحالات خبيثة ويعتمد تقدير الخبث على حجم الورم وعدد الانقسامات الخيطية فيه حيث أن زيادة الحجم عن 5 سم أو زيادة عدد الانقسامات الخيطية عن 5 في 10 ساحات مجهرية ذات تكبير عالي توجه نحو الخبث [2] . مع العلم أن الأورام ذات العدد المنخفض للانقسامات قد تنتقل أيضا وتعتبر أورام المعدة أقل هجوما بالنسبة لأورام الأمعاء.

يتراوح حجمها من 1 وحتى 20 سم وقد تكون ضمن الجدار تحت المخاطية (60%)، تحت المصلية (30%) التي قد تأخذ أحجام كبيرة قبل أن تعطي أعراض أو ضمن العضلات (10%). أما إذا كانت تحت المخاطية فإنها قد تتقرح أو تنزف. وهي محددة جيدا دون أن تحاط بمحفظة حقيقية. يبدي مقطعها لونا أحمر مع وجود مناطق احتشائية ونزفية وكيسات.

تعطي هذه الأورام انتقالات لكن بشكل متأخر وغالبا ما تكون إلى الكبد والبريتوان ونادرا جدا إلى العقد اللمفاوية (0–8%)

تشمل المعالجة إضافة إلى الاستئصال الجراحي إعطاء مثبطات التيروزين كيناز (imatinib mesylate) [1] . وهي من الأورام المقاومة للمعالجة الكيميائية والشعاعية [4].

هدف البحث وأهميته:

يهدف البحث إلى تسليط الضوء على مجموعة المظاهر العيانية والنسيجية لورم لحمة الجهاز المعدي المعوي مع البحث في معايير السلامة والخبث خاصة وأن هذه الأورام تشكل أكبر نسبة بين أورام النسج الضامة في هذا الجهاز.

طريقة البحث ومواده:

تم في هذا البحث دراسة 14 حالة ورم لحمة الجهاز المعدي المعوي والتي توزعت على الشكل التالي (جدول رقم 1): 8 من المعدة، 4 من الأمعاء الدقيقة واحد من المستقيم وواحد من البريتوان حيث لم يتمكن الجراح من إيجاد اتصال مع الجهاز الهضمي.

اشتملت الأعراض على آلام بطنيه حادة وأحيانا نزوف هضمية في الأورام التي توضعت تحت المخاطية بينما اشتملت في الحالات الأخرى على حس ثقل في البطن أو انضغاط الأحشاء المجاورة. تراوحت أعمار المرضى بين 10 وحتى 80 سنة (جدول رقم 2). أصيب الذكور بنسبة أكبر من الإناث (10 ذكور و 4 إناث) (جدول رقم 3).

تم تثبيت العينات بالفورمالين 10% ولونت جميعا بالهيماتوكسيلين إيوزين بالطرق المعتادة ثم تم تلوين جميع العينات بالملونات المناعية النسيجية التالية (CD117، CD34، S100, Vimentin، Actin) وذلك للتأكد من التشخيص وتمييزه عن الأورام الأخرى المشابهة.

تمت الدراسة في مستشفى الملك فهد المركزي في جيزان في المملكة العربية السعودية في الفترة ما بين 2004 و 2008 .

الجدول رقم 1 توزع الحالات على الجهاز الهضمي

العضو	العدد
المعدة	8
الأمعاء الدقيقة	4
المستقيم	1
البريتوان	1

الجدول رقم 2 توزع المرضى حسب العمر

العدد/العمر	20–10	31–21	40–31	50–41	60–51	70–61	80–71
	1	1	1	3	6	1	1

الجدول رقم 3 توزع المرضى حسب الجنس:

الجنس	العدد
ذكر	10
أنثى	4

النتائج والمناقشة:

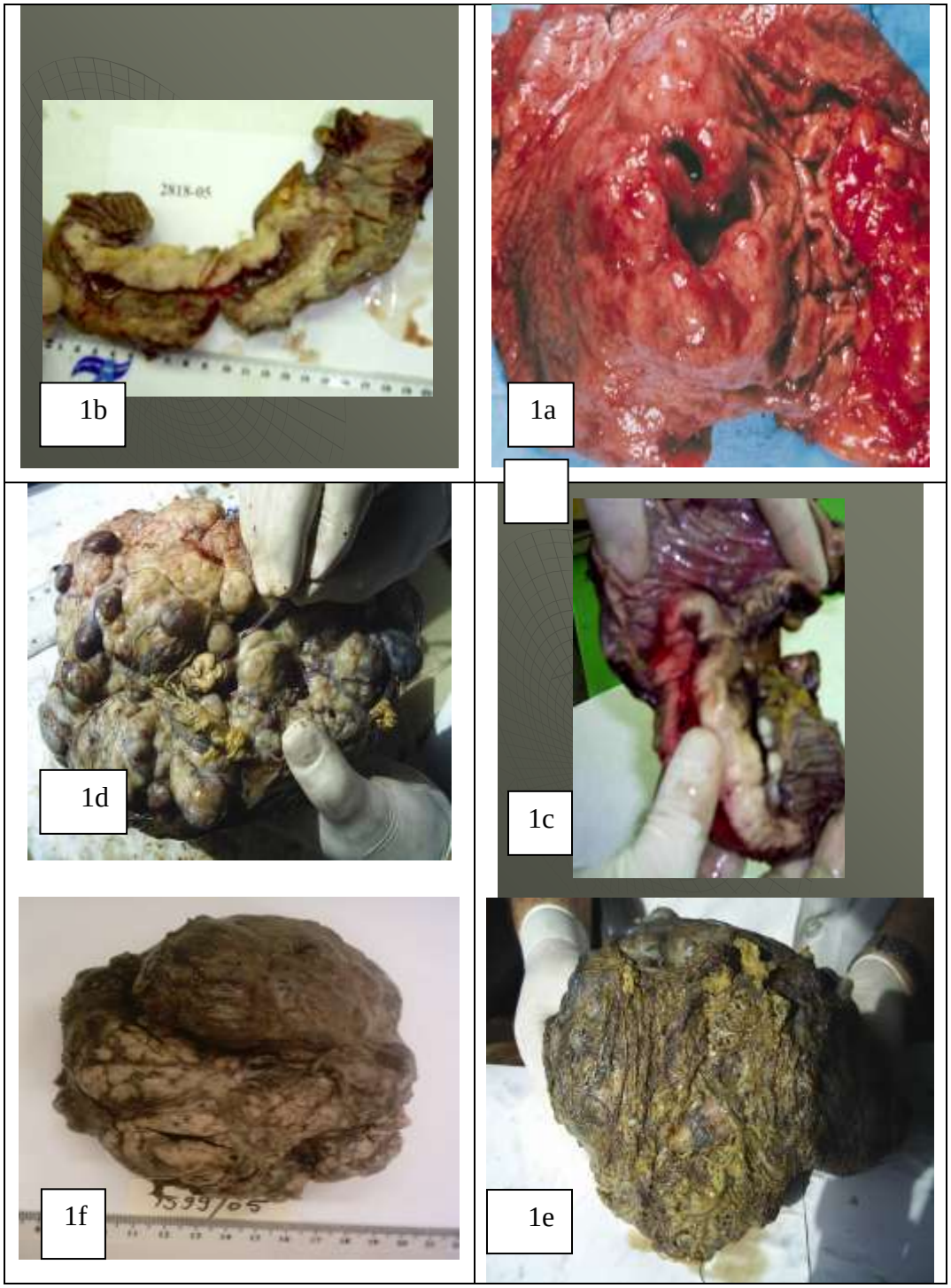
المظاهر العيانية:

توضع الورم تحت المخاطية مع تقرح ونزف (صورة رقم 1a) في ثلاث حالات (اثنتان في المعدة وواحدة في الدقاق) بينما توضع ضمن الجدار في حالة واحدة (صورة رقم 1b,1c)، تحت الطبقة المصلية في تسع حالات (خمسة في المعدة وأربعة في الأمعاء الدقيقة التي اشتملت على الدقاق قريبا من الوصل الدقاقي الأعوري في ثلاث حالات والإثنى عشرية في حالة واحدة) (صورة رقم 1d) وتبين وجود حالة واحدة في البريتوان دون أن يتمكن الجراح من مشاهدة صلة مع الجهاز الهضمي أو الأحشاء الأخرى (1e) وقد لوحظ غنى الورم بالأوعية الدموية (صورة رقم 1f)(جدول رقم 4).

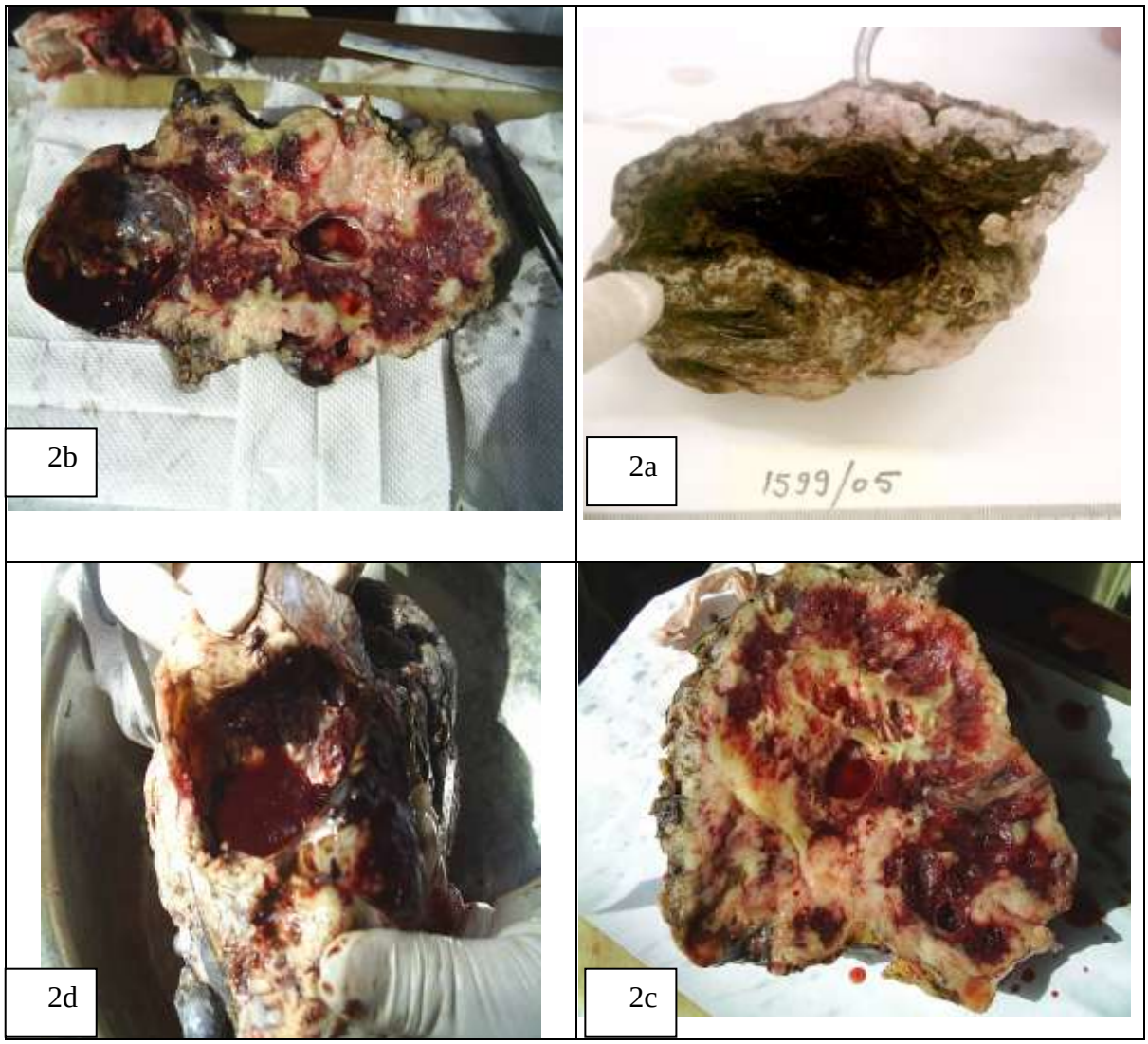
الجدول رقم 4 توضع ورم لحمة الجهاز الهضمي

توضع الورم	العدد
تحت المخاطية مع تقرح – المعدة – الأمعاء	2 1
ضمن الجدار	1
تحت المصلية – المعدة – \الأمعاء	5 4
في البريتوان	1

أخذ الورم شكل كتلة مفصصة محاطة بتروية دموية شديدة صورة رقم (a4,a5). أعطى بالقطع أشكال مختلفة فإما إن كان كيسيا بشكل كامل يحتوي على سائل مدمى (صورة رقم 2b , 2a) أو أنه تكون من مناطق رمادية إلى حمراء صلبة مع تشكلات كيسية ومناطق نخرية ونزفية (صورة رقم 2d و 2c). تراوح حجم الورم من 7 وحتى 25 سم



الشكل رقم 1 المظاهر العيانية لورم لحمة الجهاز المعدي المعوي: 1a– ورم تحت الغشاء المخاطي متقرح. 1b–ورم تحت المصلية وقد ظهرت المخاطية المعدية سليمة. 3c,d– الورم غزير بالأوعية الدموية، 3e,f– الورم ضمن جدار المعي.



الشكل رقم 2 المظاهر العيانية لورم لحمة في الجهاز المعدي المعوي تضم تشكلات كيسية يحوي بعضها على الدم، مناطق نزفية ونخرية.

المظاهر النسيجية:

أبدى الورم خلوية شديدة.

اشتملت المظاهر النسيجية على مظاهر خاصة بالورم ومظاهر ثانوية.

تضمنت المظاهر النسيجية الخاصة بالورم وجود خلايا مغزلية، خلايا نظيرة البشرة، خلايا فاتحة، خلايا مشابهة لخلايا شوان وخلايا ذات أشكال مختلفة مع زيادة موضعية في حجم النوى وفرط في تصبغها وتشوه في شكلها.

اتصفت الخلايا المغزلية (صورة رقم 3a) بانتظامها بشكل حزم متشابكة مع نوى متطاولة كبيرة نسبيا زائدة الحجم والصباغ أحيانا مع مشاهدة نوى ضخمة متعددة أحيانا أخرى (صورة رقم 3b)وانقسامات خيطية وشاذة أحيانا اختلفت من حالة لأخرى حيث تراوح عدد الانقسامات من 5 في 10 ساحات مجهرية في 6 حالات إلى أكثر من عشرة في بقية الحالات.

أبدت الخلايا نظيرة البشرة شكلا مضلعا واحتوت على نوى مركزية وقد أحيطت هذه النوى أحيانا بهالة نيرة (صورة رقم 3c و 3d) ولوحظ أيضا في بعض الحالات وجود خلايا ذات سيتوبلازما فاتحة (صورة رقم 3e).

وشوهد في 6 حالات وجود خلايا مشابهة لخلايا شوان بشكل حزم متشابكة من خلايا مغزلية ذات نوى رفيعة متطاولة (صورة رقم 3f).

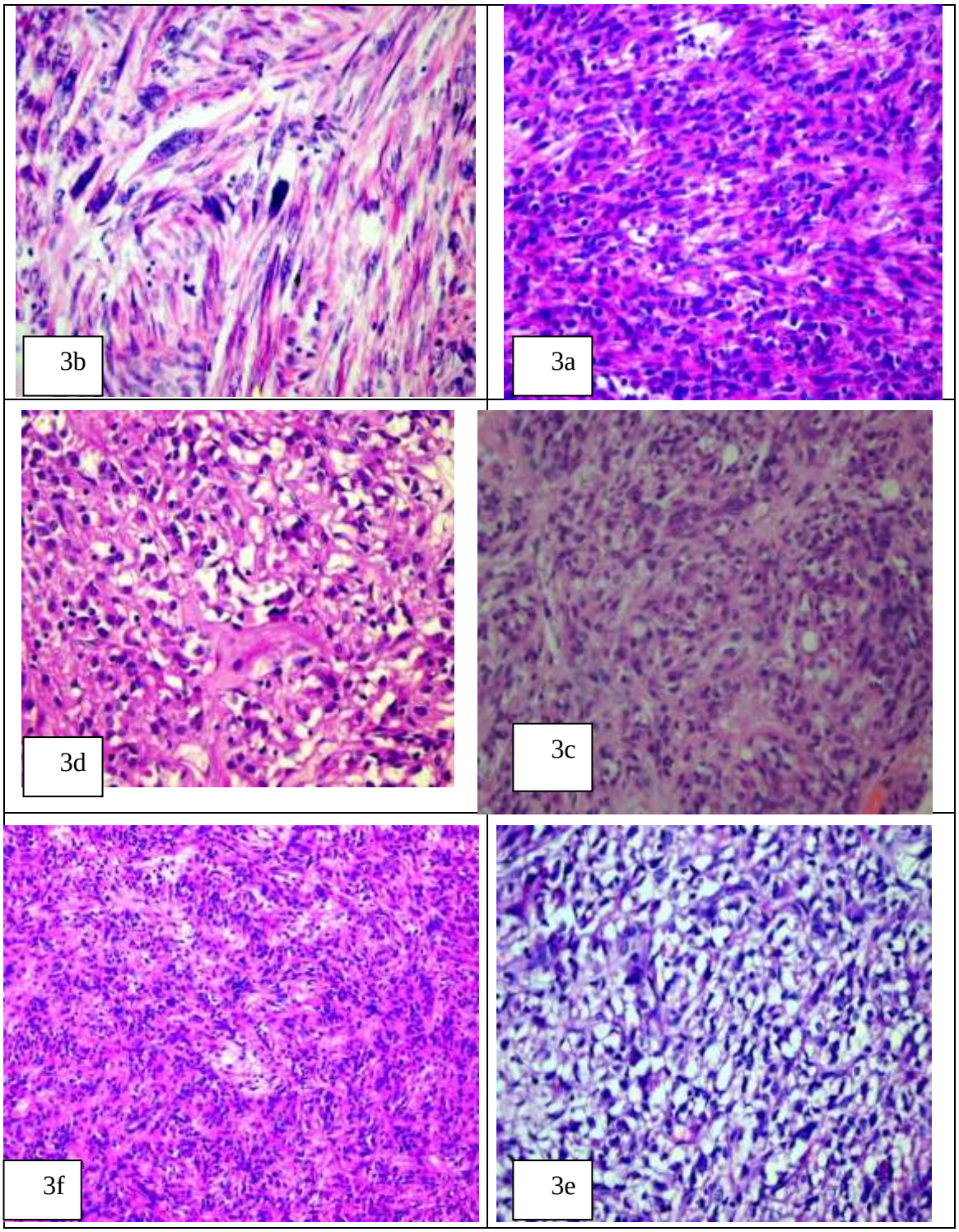
لوحظ في ثلاث حالات وجود خلايا متعددة الأشكال مع نوى مشوهة واحتوت نوى بعض الخلايا على مكتنفات حامضية (صورة رقم 4a).

المظاهر الثانوية: اشتملت المظاهر الثانوية على وجود نخر ونزف (صورة رقم 4b و 4c) تراوحت المناطق النخرية من الشكل الموضعي الذي تضمن مظاهر التقبض والتجزؤ والانحلال في النواة إلى مناطق نخرية واسعة شملت جزءا مهما من الورم. وكذلك النزف الذي يعود بشكل رئيسي إلى غنى الورم بالأوعية الدموية التي بدت متوسعة في بعض الأحيان. وشوهد تقرح في المخاطية في 4 حالات (صورة رقم 4d) ومن المظاهر الموضعة الغزو المحلي للعضلات وشوهد في 5 حالات غزو للأوعية الدموية أو غزو حول الأعصاب (صورة 4e و 4f).

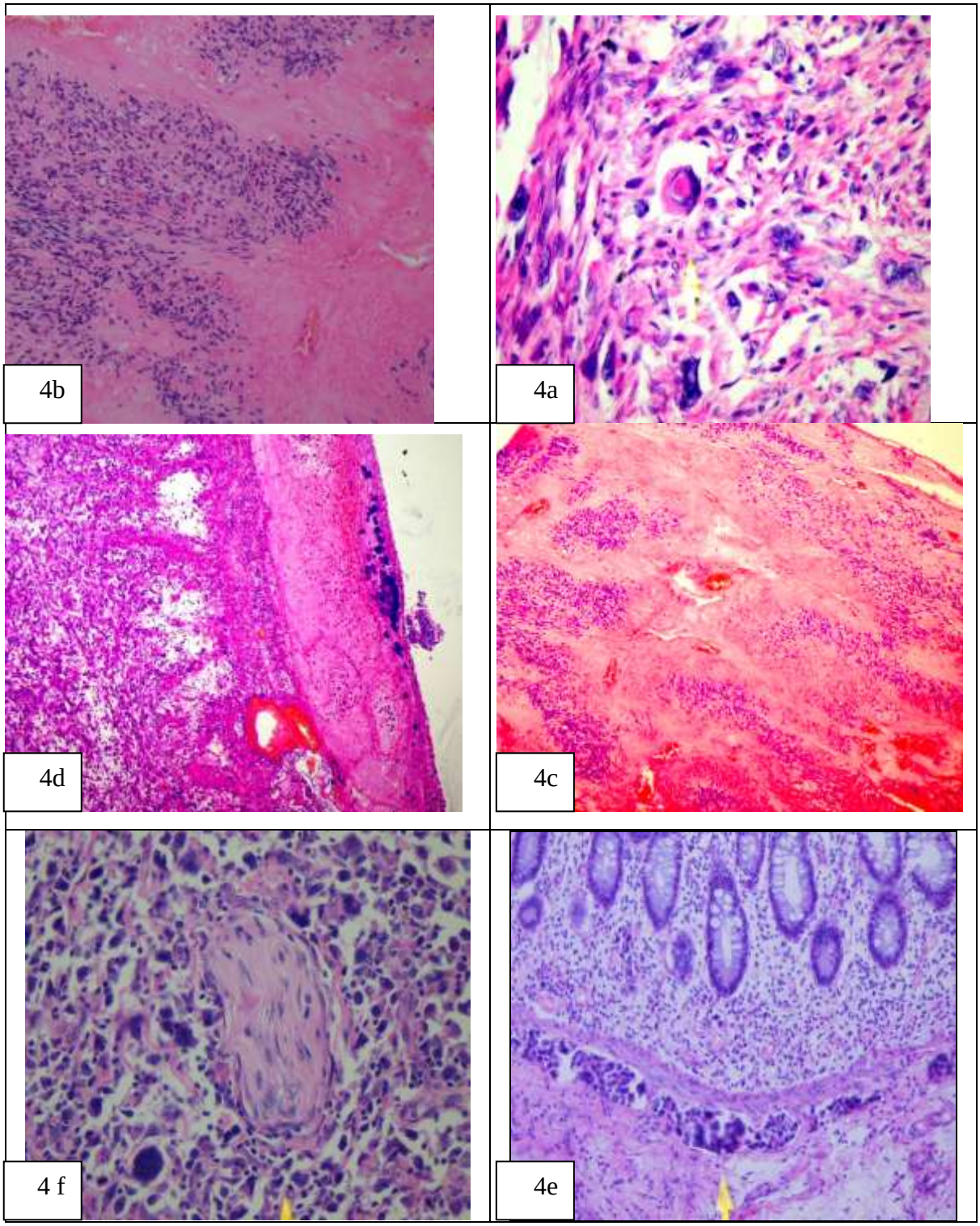
تراوحت شدة الانقسامات الخيطية والمشوهة بين الحالات ولوحظ زيادتها في الأورام ذات الأحجام الكبيرة.

وبعد متابعة المرضى تبين وجود انتقالات إلى الكبد والبريتوان في نصف الحالات.

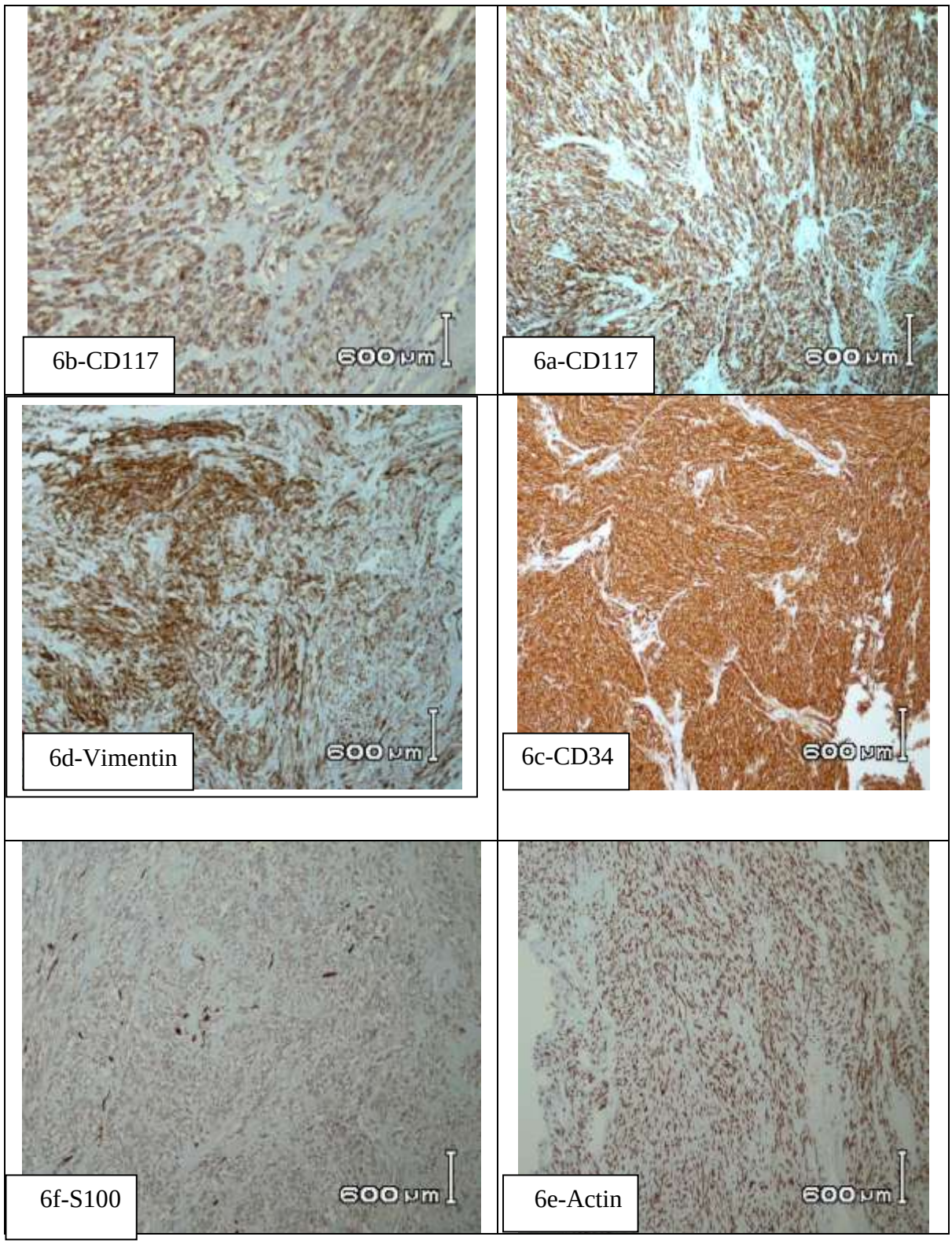
ولتمييز الورم عن أورام أخرى مشابهة مثل الورم العفلي العضلي، الورم العفلي الليفي، الشوانوما، الورم العفلي الدهني وأورام عفلية لأخرى تم التلوين بخمس ملونات مناعية نسيجية وهي CD117 الذي يعتبر مؤكدا لمصدر الورم من الخلايا البينية لكاجال وكان إيجابيا في جميع الحالات (صورة رقم 5a) والملون CD34 الذي يعتبر الملون النوعي الثاني لنفس الخلايا والذي كان ايجابيا في 10 حالات (صورة رقم 5B)، والملون Actin الذي يلون العضلات الملساء وكان سلبيا في جميع الحالات والملون Vimentin الذي أبدى ايجابية ضعيفة بسبب اللحمة الليفية للورم، أما الـ S100 الذي يلون الخلايا العصبية فكان سلبيا في جميع الحالات.



المظاهر النسيجية لورم اللحمة في الجهاز المعدي المعوي: 3a- خلايا مغزلية. 3b- نوى مغزلية كبيرة. 3c- خلايا نظيرة البشرة. 3d- خلايا ذات نوى محاطة بهالة نيرة. 3e- خلايا فاتحة. 3f- خلايا مشابهة لخلايا شوان.



المظاهر النسيجية الثانوية في ورم اللحمة في الجهاز المعدي المعوي: 5a- مكتنفات حامضية في النواة، 6b- نخر واسع، 6c - نزف واسع. 6d- تقرح المخاطية. 6e- صمات ورمية. 6f- غزو حول الأعصاب.



الملونات المناعية النسيجية في ورم لحمة الجهاز الهضمي: CD117-6a,b إيجابي، CD34-6C إيجابي، Vimentin -6d إيجابي جزئيا حيث لون بعض النسيج الضام الليفي للورم. Actin -6e سلبي، S-100 -6f سلبي.

الاستنتاجات والتوصيات:

1- مع أن هذه الأورام نادرة إلا أنه يجب أن توضع في الذهن بالنسبة للجراح أو لطبيب التنظير أو للمشرح المرضي لما لها من صفات سريرية ونسيجية وعلاجية مميزة.

2- تعطي أورام لحمة الجهاز الهضمي التي تتوضع تحت المخاطية أعراضا باكرة بسبب التقرح مثل الألم الحاد والنزف بما يشابه القرحة الهضمية العادية بينما تتأخر المظاهر السريرية للأورام التي تتوضع ضمن الجدار أو تحت المصلية حيث غالبا ما يكتشف صدفة.

3- يعتمد تشخيص ورم لحمة الجهاز الهضمي على مجموعة من المظاهر النسيجية تتضمن وجود خلايا مغزلية، نظيرة بشرة، فاتحة، حزم خلوية مغزلية مشابهة لخلايا شوان مع مشاهدة هالة حول النواة أحيانا.

4- يدخل في المظاهر الثانوية للورم غزارة التروية الدموية، النخر والنزف، التشكلات الكيسية العيانية والمجهرية.

5-يجب تمييز هذا الورم عن الورم العفلي العضلي الأملس كما كان يشخص سابقا وذلك باستخدام الملونات المناعية النسيجية المناسبة وخاصة CD117 و CD34 , المؤكدة للتشخيص.

6-يجب أن يتضمن تقرير التشريح المرضي لهذه الأورام العناصر التالية: عدد الانقسامات، الخلوية وجود النخر أو النزف، اللانموذجية الخلوية، النسبة نواة/سيتوبلازما، شكل الخلايا والتوعية الدموية.

7- تساهم المظاهر المذكورة في البند السابق في تمييز ورحم لحمة الجهاز الهضمي الحميد عن الخبيث حيث أن وجود أكثر من 5 انقسامات خيطية في 10 ساحات مجهرية مع مظاهر النخر والنزف واللانموذجية الخلوية وتعدد أشكال الخلايا مدعومة بحجم ورم يزيد عن 5 سم كل ذلك يرجح خبث الورم.

8- رغم وجود أقل من 5 انقسامات خيطية في 10 ساحات مجهرية فقد وجدت انتقالات ضمن البريتوان في حالتين مما يؤكد ضرورة أخذ مقاطع إضافية عند إجراء عدّ الانقسامات والاعتماد في الإنذار على العوامل الأخرى المذكورة في البند السابق.

9- أبدت المقارنة مع أبحاث أخرى مثال البحث المقدم من Gina D Amato وآخرون [1] تقاربا في نسب الانتشار في الجهاز الهضمي واختلافا في العمر الوسطي الذي يقارب لدينا 45 سنة بينما في البحث المذكور 58 سنة ويشير البحث إلى أن نسبة الايجابية لـ CD117هي 80% بسبب اعتمادهم على الدراسات الوراثية في التشخيص النهائي بينما لم ندخل نحن في البحث سوى الحالات الايجابية لهذا الكيت بسبب عدم إمكانية إجراء الدراسة الوراثية في المستشفى الذي أجرينا فيه البحث وقد أبدت المظاهر العيانية لدينا وجود مظاهر كيسية حتى أن إحدى الحالات كانت عبارة عن كيسة أبدى جدارها مظاهر ورم لحمة الجهاز الهضمي بينما لم يركز البحث المذكور على هذه المظاهر أما المظاهر النسيجية الأساسية أو الثانوية فكانت متشابهة.

المراجع:

1-GINA D AMATO, , DEJKAM M. Et al., *Update on the biology and therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors.,* Cancer Control,; 12(1): 2005,44-56.

2- De SILVA MV, REIdD R., *Gastrointestinal Stromal Tumors: c-Kit mutations, CD117 expression differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib*., Pathol. Oncolol. Res.; 9: 2003,13-19.

3-HUIZINGA JD, BEREZIN I. et. al., *Interstitial cells of Kajal: Pacemaker?.,* Amer. J. of Pathol.,; 153: 1998,2008-2011

4- RUBIN BP et. al., KIT activation is a ubiquitous feature o Gastrointestinal stromal tumors., Cancer Res., Nov 15; 61(22): 2001, 811.

5- SEIICHI HIROTA, * KOJI ISOZAKI**,** *Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors ,Science* 23 January; Vol. 279. no. 5350, 1998, 577 – 580.

6. UEYAMA T, GUO KJ, HASHIMOTO H, DAIMARU Y, ENJOJIM: *A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer,; 69: 1992,947-955.

7- FRANQUEMONT DW, FRIERSON HF, JR: *Muscle differentiation and clinicopathological features of gastrointestinal stromal tumors*. Am J Surg Pathol, 16: 1992,947-954.

8- VRETTOU E, KARKAVELAS G, CHRISTOFORIDOuU B, MEDITSKOU S, PAPADIMITRIOU CS: *Immunohistochemical phenotyping and PCNA detection in gastrointestinal stromal tumors.* Anticancer Res.,; 15: 1995,943-950.

9- L. A. MEZA-ZEPEPEDA, S. H. KRESSE, A. H. BaRRAGAN-POLANIA, *Array Comparative Genomic Hybridization Reveals Distinct DNA Copy Number Differences between Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyosarcomas,* Cancer Res. ,; **66**, 2006,8984-8993.

10- C. DELBALDO, E. CHATELUT, M. Re, A. DEROuUSSENT,. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships of Imatinib and Its Main Metabolite in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors.* Clin. Cancer Res**.** 12, 2006,6073-6078 **.**

11- DUFUAD F, BLAY JY, *Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment,* Oncology, 65: 2003,187-2003.

12- ZAMO,A.; BERTOLAOS,A.; FRANCESCHETTI, I.; WEIRICH,G. P. *Micro fluidic Deletion/Insertion Analysis for Rapid Screening of KIT and PDGFRA Mutations in CD117-Positive Gastrointestinal Stromal Tumors: Diagnostic Applications and Report of a New KIT Mutation*., J. Mol. Diagn. 9, 2007,151-157