

# بررسی مورفولوژی و ایمونوهیستوشیمیایی تومورهای استرومایی لوله گوارش و ارزش بروز c-kit در تشخیص هیستومورفولوژیک آنها

## چکیده

زمینه و هدف: تومورهای استرومایی دستگاه گوارش، شایع‌ترین نئوپلاسم‌های مزانشیمی دستگاه گوارش می‌باشند. آنها با بروز c-kit شناخته می‌شوند که از نظر تشخیص و درمان مهم است. هدف مطالعه حاضر، بررسی نماهای مورفولوژیک و ایمونوهیستوشیمیایی تومورهای استرومایی لوله گوارش و ارزش بروز c-kit در آنها است. روش بررسی: این مطالعه از نوع توصیفی است و از روش آسان برای نمونه‌گیری استفاده شده است. بایگانی آزمایشگاه پاتولوژی سازمان انتقال خون، بین آوریل ۲۰۰۵-۲۰۰۲ مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات کلینیکی بیمارانی که نمونه آنها تحت عنوان GIST (Gastrointestinal stromal tumor) جهت بررسی c-kit ارجاع شده بود، لیست گردید. لامهای H&E (Haematoxylin and eosin) و IHC (Immunohistochemistry) مربوطه، مورد بررسی قرار گرفت و یافته‌ها، ثبت و نتایج با نرم‌افزار SPSS (version 10) آنالیز شدند.

یافته‌ها: کلید اصلی اثبات تشخیص GIST، مثبت بودن برای c-kit است. از بین ۳۱ مورد ارجاعی، فقط ۲۲ مورد GIST بودند. از این موارد، ۱۲ مورد، مرد و ۱۰ مورد، زن بودند. میانگین سنی، ۵۱ سال بود. شایع‌ترین محل تومور، معده (۱۲ مورد) و بعد از آن، روده باریک (۹ مورد) و کولون (۱ مورد) بود. محدوده اندازه تومورها ۱۵-۲/۵ سانتی‌متر بود. ۷۲/۷٪ از تومورها، هیپرسلولار بودند. ۲۱٪ تومورها، نوع خوش‌خیم سلول دوکی، ۲۲٪ نوع بدخیم سلول دوکی، ۲۲٪ نوع خوش‌خیم اپیتلیوئید و ۲۳٪ تومورها، از نوع بدخیم اپیتلیوئید بودند. تهاجم مخاطی و نکروز به ترتیب در ۲۲/۷٪ و ۲۷٪ از تومورها وجود داشت. ۷۲/۸٪ از تومورها، فعالیت میتوزی بیش از ۵/۰ hpf (High power field) داشتند. سایر مارکرهای IHC مثبت شامل Vimentin (۶۳/۸٪)، Desmin (۱۳/۶٪)، Smooth muscle actin (۲۲/۷٪)، S-100 protein (۲۲/۷٪) و CD34 (۶۳/۶٪) بود.

نتیجه‌گیری: به علت نقش اصلی c-kit در پاتوژنز GIST، بیان c-kit یک یافته مهم برای تشخیص و درمان است. بنابراین تومورهای مزانشیمی که از لحاظ c-kit منفی هستند، خصوصاً با وجود دستجات سلولهای دوکی دلالت بر انواع دیگر تومورها مثل لیومیوما، شوانوما و ... دارند که تقسیم‌بندی آنها باید براساس سایر نشانگرهای IHC صورت گیرد. پیگیری طولانی مدت همه بیماران توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱- تومورهای استرومایی دستگاه گوارش ۲- c-kit ۳- دستگاه گوارش

تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۱۱، تاریخ پذیرش: ۸۵/۷/۳۰

## مقدمه

تومورهای استرومایی لوله گوارش، شایع‌ترین تومور مزانشیمی دستگاه گوارش می‌باشند.<sup>(۱، ۲)</sup> آنها، اعضای یک خانواده بزرگ هستند که می‌توانند مری، معده، روده کوچک، روده بزرگ، امنتوم، مزانترا و خلف صفاق را درگیر کنند و بطور کلی به آنها GIST (Gastrointestinal stromal tumors) گفته می‌شود.<sup>(۳، ۴)</sup>

(I) استادیار و متخصص آسیب‌شناسی، بیمارستان فیروزگر، میدان ولی‌عصر، خیابان به‌آفرین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (\* مؤلف مسؤول).

(II) متخصص آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

مشخص می‌باشد و سطح مقطع یکنواخت و خاکستری دارد. در تومورهای بزرگ، مناطق نکروز، خونریزی و تغییرات کیستیک دیده می‌شود.<sup>(۱۷-۱۵)</sup>

ممکن است سلولهای تومورال در GIST، راههای تمایز متفاوتی از خود نشان دهند. ممکن است تمایز به سمت سلولهای عضله صاف، عناصر عصبی و یا هر دو به صورت همزمان دیده شود.<sup>(۱، ۳، ۹)</sup>

Goldblum، از لحاظ هیستولوژیک، GIST را به چهار شکل زیر تقسیم‌بندی کرده است.<sup>(۱۸)</sup>

تومور سلولهای دوکی خوش‌خیم و بدخیم و تومور سلولهای اپیتلیویدی خوش‌خیم و بدخیم.

معیارهای استاندارد چون اندازه تومور، فعالیت میتوزی، هیپرسلولاریتی، نکروز، نوع هیستولوژیکی و تهاجم مخاطی، ارتباط مستقیم با پیش‌آگهی تومور دارند.<sup>(۴، ۱۹ و ۲۰)</sup>

در سال ۲۰۰۲، تعدادی از پاتولوژیست‌های بنام، جهت تخمین توانایی GIST در عود و متاستاز، جدول شماره یک را براساس اندازه تومور و فعالیت میتوزی تدوین نمودند.<sup>(۳)</sup>

**جدول شماره ۱- معیارهای پیشنهادی برای تعیین میزان قدرت رفتار تهاجمی در تومورهای استرومایی لوله گوارش**

| Malignant potential | اندازه    | تعداد میتوز |
|---------------------|-----------|-------------|
| Very low risk       | <۲cm      | <۵/۵۰-HPF   |
| Low risk            | ۲-۵cm     | <۵/۵۰-HPF   |
| Intermediate risk   | <۵cm      | ۶-۱۰/۵۰-HPF |
|                     | ۵-۱۰cm    | <۵/۵۰-HPF   |
|                     | >۵cm      | ۵/۵۰-HPF    |
| High risk           | >۱۰cm     | هر تعداد    |
|                     | هر اندازه | >۱۰/۵۰-HPF  |

بررسی‌های این گروه بیانگر آن است که اگر اندازه تومور کمتر از ۵ سانتی‌متر باشد، میانگین زمان بقای بدون تومور در بیمار، ۳۶ ماه می‌باشد، در صورتی که اندازه تومور ۵-۱۰ سانتی‌متر باشد، این زمان به ۱۹ ماه و در صورتی که اندازه

شیوع واقعی این تومورها بسختی قابل تعیین است.<sup>(۴)</sup> بطور کلی این تومورها ۳-۱۰٪ تومورهای دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهند.<sup>(۵)</sup> بیش‌تر بیماران، سن بیش از ۵۰ سال دارند، بروز آنها، قبل از ۴۰ سال نادر است و در مردان مختصری شایع‌تر هستند.<sup>(۲)</sup>

علایم کلینیکی، وابسته به محل و اندازه تومور است. بیش‌تر موارد GISTs، در معده (۷۰٪) و به دنبال آن در روده باریک (۳۰-۲۰٪)، آنورکتال (۷٪)، کولون و مری می‌باشند. شایع‌ترین علامت، به صورت خونریزی گوارشی به علت زخم مخاطی است. از سایر علایم می‌توان به تهوع، استفراغ، درد شکم، کاهش وزن، اتساع شکمی، انسداد روده و دیسفاژی اشاره نمود.<sup>(۴-۲)</sup>

برای سالهای متمادی، سلولهای عضله صاف را منشاء این تومورها در نظر می‌گرفتند و به آنها لیومیوما، لیومیوبلاستوما و لیومیوسارکوما می‌گفتند. بررسی‌های اخیر Immunohistochemistry (IHC) و میکروسکوپ الکترونی نشان دهنده بروز گیرنده c-kit توسط این تومورها است.<sup>(۶، ۷)</sup> همچنین سلولهای بینابینی دستگاه گوارش (interstitial cells of Cajal) نیز این مارکر را بروز می‌دهند.

مطالعات فوق ساختمانی اخیر، نشان داده است که کاندیدای اصلی برای منشاء این تومورها، جمعیت سلولهای چندقوه‌ای شبیه سلولهای اجدادی (multipotential stem cell-like) است.<sup>(۸، ۹)</sup>

بروز c-kit نه تنها از لحاظ تشخیص GIST و تشخیص افتراقی آن با سایر تومورهای مزانشیمی مثل لیومیوما، لیومیوسارکوما، شوانوما و نوروفیبروما مفید است، بلکه مهم‌تر از آن، این مسأله است که فعالیت آن نقش اصلی را در پاتوژنز GIST دارد.<sup>(۷، ۱۰)</sup>

<sup>(۱۱)</sup> و استفاده از مهارکننده این گیرنده (داروی Imatinib (mesylate) (Gleevec) از لحاظ کلینیکی باعث پس رفت تومور می‌شود.<sup>(۱۲-۱۴)</sup> از لحاظ ماکروسکوپی، اندازه تومور از چند میلیمتر تا بیش‌تر از ۳۰ سانتی‌متر متغیر است. تومور، بدون کپسول و دارای حدود

**یافته‌ها**

از ۳۱ تومور مورد مطالعه، ۲۲ مورد (۷۱٪) از نظر c-kit مثبت و ۹ مورد، منفی بودند. بنابراین فقط ۲۲ مورد از نمونه‌های ارجاعی، GIST حقیقی بودند و بقیه با توجه به سایر مارکرهای IHC، به شرح ذیل تقسیم‌بندی شدند: ۶ مورد لیومیوما، ۲ مورد لیومیوسارکوما و یک مورد شوانوما.

از بین ۲۲ مورد GIST، ۱۲ مورد، مرد و ۱۰ مورد، زن بودند. محدوده سنی بیماران، ۸۱-۱۸ سال و میانگین سنی، ۵۱ سال بود.

محدوده اندازه تومورها، ۱۵-۲/۵ سانتی‌متر بود و میانگین اندازه در محل‌های مختلف به شرح ذیل بود:

در معده: ۵/۸ سانتی‌متر با محدوده ۲-۱۵ سانتی‌متر.

در دئونوم: ۵/۹ سانتی‌متر با محدوده ۲/۵-۹ سانتی‌متر.

در ژژنوم: ۵/۲۵ سانتی‌متر با محدوده ۶-۴/۵ سانتی‌متر.

در ایلئوم: ۸/۵ سانتی‌متر با محدوده ۱۲-۵ سانتی‌متر.

۷/۷۲٪ از تومورها، هیپرسلولار و ۳/۲۷٪، هیپوسلولار بودند.

درصد نوع سلولی در تومورها بدین صورت بود:

۳۱٪: تومور سلولهای دوکی از نوع خوش‌خیم.

۲۲٪: تومور سلولهای دوکی از نوع بدخیم.

۲۲٪: تومورهای اپیتلیویدی خوش‌خیم.

۲۲٪: تومورهای اپیتلیویدی بدخیم.

۶ تومور (۲۷/۲٪)، کمتر از ۵ میتوز در هر ۵۰ hpf و ۱۶ تومور (۷۲/۸٪)، بیش از ۵ میتوز در هر ۵۰ hpf داشتند. تهاجم مخاطی در ۷/۲۲٪ تومورها وجود داشت. ۲۷٪ تومورها دارای مناطق نکروز بودند.

بروز سایر مارکرهای IHC به شرح زیر بود:

Vimentin: ۶۳/۶٪

Desmin: ۱۳/۶٪

Smooth muscle actin: ۲۲/۷٪

S-100 protein: ۲۲/۷٪

CD34: ۶۳/۶٪

این نتایج در جدول شماره ۲ ثبت شده است.

تومور بیش از ۱۰ سانتی‌متر باشد، این زمان به ۱۷ ماه تقلیل پیدا می‌کند. (۲۱)

هدف مطالعه حاضر، بررسی مورفولوژی و ایمنوهیستوشیمیایی تومورهای استرومایی لوله گوارش و اهمیت بروز c-kit در آنها است.

**روش بررسی**

این مطالعه از نوع توصیفی است و از روش آسان (سرشماری) برای نمونه‌گیری استفاده شده است. جمعیت مورد مطالعه، شامل ۳۱ بیمار با تشخیص GIST بود که در طی آوریل ۲۰۰۵-۲۰۰۲، بلوک پارافینه تومور آنها برای بررسی c-kit و سایر مارکرهای IHC به بخش پاتولوژی سازمان انتقال خون ارجاع شده بود (لازم به ذکر است که ۲ مورد GIST که نمونه آنها کوچک بود، از مطالعه حذف گردید). سن، جنس، محل و اندازه تومور ثبت گردید.

لامهای H&E (Haematoxylin and eosin) هر بیمار، مورد بررسی قرار گرفت و نماهای هیستولوژیکی آن مثل سلولاریته، نوع سلولی، فعالیت میتوزی، نکروز و تهاجم مخاطی، ارزیابی و ثبت گردید. رنگ‌آمیزی‌های IHC بر روی برشهای ۴ میکرونی تهیه شده از بلوکهای پارافینی انجام شدند. کلیه کیتها، محصول شرکت Denmark و DAKO بودند. آنتی‌بادی‌های مورد استفاده شامل Vimentin، Smooth muscle actin، Desmin (Anti-rabbit Ab; 1/100) و CD34 (Anti-mouse Ab; 1/50)، S-100 protein و c-kit (Anti-rabbit Ab; 1/400) بودند. کلیه لامهای IHC، به طور جداگانه بررسی شدند و نتایج c-kit و در صورت انجام، سایر مارکرها مثل S-100 protein، CD34، Actin، Vimentin و Desmin، ارزیابی و ثبت گردیدند. نتایج با نرم‌افزار SPSS (version 10) آنالیز گردیدند.

در مورد ۶ بیمار، پیگیری ۲۴-۶ ماهه صورت گرفت. تومور اولیه این بیماران لوکالیزه بوده و با جراحی خارج شده بود. پیگیری بیماران، براساس شرح حال، معاینه بالینی، اندوسکوپی، CT-Scan و MRI (Magnetic resonance image) بود.

جدول شماره ۲- مشخصات تومورهای استرومایی لوله گوارش مورد مطالعه

| CD34 | S100 | SMA | Desmin | Vimentin | c-kit | میتوز # | اندازه (cm) | محل    | سن | جنس |    |
|------|------|-----|--------|----------|-------|---------|-------------|--------|----|-----|----|
| -    | +    | NP  | NP     | +        | +     | ۵۰      | ۹           | ژژنوم  | ۶۰ | M   | ۱  |
| +    | NP   | -   | -      | +        | +     | ۲       | ۸           | معد    | ۷۵ | M   | ۲  |
| +    | +    | +   | +      | +        | +     | ۳       | ۹           | کولون  | ۵۰ | F   | ۳  |
| -    | -    | -   | -      | +        | +     | ۴       | ۶           | معد    | ۸۱ | M   | ۴  |
| +    | -    | -   | -      | +        | +     | ۱۵      | ۲/۵         | دژنوم  | ۵۶ | M   | ۵  |
| -    | +    | -   | -      | +        | +     | ۹۰      | ۹           | معد    | ۷۰ | M   | ۶  |
| +    | NP   | -   | NP     | -        | +     | ۲       | ۳           | دژنوم  | ۵۳ | M   | ۷  |
| -    | -    | -   | +      | NP       | +     | ۳       | ۹           | دژنوم  | ۵۲ | F   | ۸  |
| +    | -    | -   | +      | +        | +     | ۳       | ۲           | معد    | ۴۶ | F   | ۹  |
| +    | -    | +   | -      | +        | +     | ۸       | ۱۵          | معد    | ۳۰ | F   | ۱۰ |
| +    | -    | +   | -      | +        | +     | ۲۳      | ۶           | ژژنوم  | ۵۵ | M   | ۱۱ |
| +    | NP   | +   | NP     | +        | +     | ۱۵      | ۷           | معد    | ۵۱ | M   | ۱۲ |
| +    | -    | -   | NP     | -        | +     | ۱۷      | ۵           | ایلنوم | ۴۲ | M   | ۱۳ |
| +    | -    | NP  | -      | +        | +     | ۲۱      | ۱۲          | ایلنوم | ۵۶ | F   | ۱۴ |
| -    | +    | -   | -      | NP       | +     | ۱       | ۴/۵         | ژژنوم  | ۴۲ | F   | ۱۵ |
| +    | -    | NP  | -      | -        | +     | ۱       | ۴/۵         | معد    | ۶۵ | M   | ۱۶ |
| -    | NP   | -   | -      | +        | +     | ۳       | ۳           | معد    | ۴۰ | F   | ۱۷ |
| NP   | -    | NP  | -      | +        | +     | ۲       | ۹           | دژنوم  | ۵۲ | F   | ۱۸ |
| +    | -    | NP  | NP     | NP       | +     | ۲۰۰     | ۷           | معد    | ۱۸ | F   | ۱۹ |
| -    | -    | -   | -      | NP       | +     | ۲       | ۴           | معد    | ۳۷ | F   | ۲۰ |
| +    | +    | NP  | -      | +        | +     | ۲       | ۴/۵         | معد    | ۶۲ | M   | ۲۱ |
| +    | -    | NP  | -      | -        | +     | ۱۵      | ۶           | معد    | ۶۹ | M   | ۲۲ |

در ۵۰ hpf # انجام نشد: \*NP

GIST، یافته‌ای دال بر عود یا متاستاز پیدا نشد.

#### بحث

c-kit، پروتوانکوژنی است که روی کروموزوم ۱۹ قرار گرفته است.<sup>(۷)</sup> در انسان، این ژن در روی سلولهای بینابینی Cajal، ماست سل‌ها، سلولهای بنیادی خونساز، ملانوسیت‌ها و گامتوسیت‌ها وجود دارد و برای تکامل و حفظ آنها مهم است.<sup>(۷، ۸)</sup> در انسان، آمپلیفیکاسیون این ژن در تومورهای زیادی دیده می‌شود، ولی مهم‌ترین آنها، GIST است.<sup>(۷، ۹)</sup>

در مطالعه حاضر، ۴ مورد GIST به سمت عناصر عصبی (c-kit & S-100 coexpression) تمایز نشان دادند، ۶ مورد به سمت سلولهای عضله صاف (c-kit & actin and/or desmin coexpression) و یک مورد به صورت دوگانه، به سمت عضله صاف و عناصر عصبی (S-100, c-kit, actin and desmin coexpression) تمایز نشان دادند. ۱۱ مورد GIST، تمایزی از خود بروز ندادند (c-kit positive & actin/desmin/S-100 negative).

در طی ۶-۲۴ ماه پیگیری براساس شرح حال، معاینه بالینی، اندوسکوپی، CT-Scan و MRI، در ۶ مورد

خوش‌خیم یا بدخیم بودن آنها، نمای سلول دوکی را نشان می‌دادند و بقیه ۴۶٪ دارای سلولهای اپیتلیوییدی بودند. در مطالعه Hazegawa و همکارانش، نوع سلول دوکی و اپیتلیوییدی به ترتیب در ۷۷/۲٪ و ۲۲/۸٪ تومورها دیده شد.<sup>(۲۳)</sup> البته ارزش این تقسیم‌بندی هیستولوژیک هنوز مشخص نیست.

در بررسی حاضر، ۷۲/۸٪ تومورها، بیش از ۵ میتوز در هر ۵۰ hpf را نشان دادند که همخوانی کامل با سایر بررسی‌ها نداشت. (بررسی‌های Miettinen et al.<sup>(۲۲)</sup>)

در بررسی حاضر، تهاجم مخاطی و نکروز تومورال به ترتیب در ۲۲/۷٪ و ۲۷٪ موارد وجود داشت که البته در مقالات، عدد خاصی در این موارد ذکر نشده است. Goldblum معتقد است که رفتار کلینیکی و بدخیم بودن یک تومور می‌تواند به وسیله وجود تهاجم مخاطی پیش‌بینی شود و لیکن به علت وجود زخم مخاطی همزمان، بررسی وجود تهاجم مخاطی بسختی امکانپذیر است. همچنین هر چند نکروز به طور شایع در تومورهای بدخیم دیده می‌شود ولیکن در تومورهای خوش‌خیم بزرگ هم، این مسأله شایع است.<sup>(۱۸)</sup>

در مطالعه حاضر، بروز سایر مارکرهای IHC به شرح ذیل است:

Vimentin: ۶۳/۶٪

Desmin: ۱۳/۶٪

Smooth muscle actin: ۲۲/۷٪

CD34: ۶۳/۶٪

S-100 protein: ۲۲/۷٪

این نتایج با نتایج بررسی Hazegawa و Nguyen و همخوانی دارند.<sup>(۲۳)</sup>

بررسی‌های DeMatteo, Pidhrotsky و همکاران نشان داد که عود در GIST، یک واقعه معمول است و در پیگیری طولانی مدت، فقط در ۱۰٪ موارد عود وجود ندارد.<sup>(۲۴ و ۲۵)</sup>

Crosby و همکاران نشان دادند که ارتباطی بین گرید تومور و رفتار بیولوژیکی آن وجود ندارد و تومورهایی که نمای هیستولوژیکی خوش‌خیم و بدون میتوز دارند هم،

آمپلیفیکاسیون این ژن، به سن بیمار، محل آناتومیکی، اندازه تومور، تمایز سلولهای توموری یا نماهای سیتولوژیکی وابسته نمی‌باشد(بجز این نکته که بروز ژن در سلولهای دوکی بیش‌تر از اپیتلیوییدی است).<sup>(۱، ۱۸ و ۱۹)</sup> تعیین وجود آمپلیفیکاسیون c-kit در GIST، یکی از مهم‌ترین فاکتورهای پیشگویی کننده پاسخ به درمان با Gleevec و سرانجام نهایی بیمار می‌باشد.<sup>(۲۲)</sup>

در بررسی حاضر از میان ۲۲ مورد GIST، ۱۲ مورد، مرد و ۱۰ مورد، زن بودند و محدوده سنی، ۸۱-۱۸ سال با میانگین سنی ۵۱ سال بود. در بررسی Hazegawa و همکارانش بر روی ۱۷۱ مورد GIST، ۹۶ مورد، مرد و ۷۵ مورد، زن بودند و میانگین سنی، ۵۹/۴ سال بود.<sup>(۲۳)</sup>

در مطالعه حاضر، شایع‌ترین محل آناتومیکی، معده و سپس به ترتیب روده باریک و روده بزرگ بود که همخوانی نسبی با نتایج بررسی Hazegawa و همکاران(۸/۸۴٪ موارد در معده، ۱۰/۵٪ در روده باریک، ۳/۵٪ در روده بزرگ و ۱/۲٪ در مری) و همچنین نتایج بررسی Remotti و همکاران(۴۴٪ موارد در معده، ۴۱٪ در روده باریک و ۱/۷٪ در روده بزرگ) داشت.<sup>(۲ و ۲۳)</sup>

محدوده اندازه تومور در بررسی حاضر ۱۵-۲/۵ سانتی‌متر بود و در بررسی Hazegawa، این محدوده، ۱/۲-۳۸ سانتی‌متر بود.<sup>(۲۳)</sup> در مطالعه حاضر، میانگین اندازه تومور در معده، ۵/۸ سانتی‌متر با محدوده ۱۵-۲ سانتی‌متر بود، در حالی که در مطالعه Remotti و همکارانش، میانگین اندازه تومور در معده، ۱۰/۸ سانتی‌متر با محدوده ۲۵-۴ سانتی‌متری بود. همچنین میانگین اندازه تومور در روده باریک را ۸/۶ سانتی‌متر با محدوده ۲۱-۲/۲ سانتی‌متر گزارش نمودند.<sup>(۲)</sup>

در بررسی‌های مختلف، درصد و عدد خاصی برای بیان سلولاریته تومورها ذکر نشده، اما Goldblum معتقد است که تخمین چشمی سلولاریته، برای تعیین پیش‌آگهی GIST، خصوصاً در تومورهای معده مهم است، لیکن هنوز معیاری برای تعریف آن وجود ندارد.<sup>(۸)</sup>

در بررسی حاضر، ۵۴٪ تومورها بدون توجه به

8- Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alternations. *Hum Pathol* 2002; 33: 484-95.

9- Debiec-Rychter M, Pauwels P, Lasota J, Franke S. Complex genetic alternations in gastrointestinal stromal tumors with autonomic nerve differentiation. *Mod Pathol* 2002; 15: 695-8.

10- Fletcher CDM. *Diagnostic histopathology of tumors*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p. 344-7.

11- Rubin PB, Singer S, Tsao C. Kit activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 8118-21.

12- Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumor: A study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 10: 1471-5.

13- De Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors(GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 13-19.

14- Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683-93.

15- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Intl J Surg pathol* 2002; 10: 81-9.

16- Trupiano JK, Stewart RE, Miskic C. Gastric stromal tumors: A clinico pathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 705-14.

17- Silverberg SG, Ronald A, Delellis WJF. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. 3rd ed. New York: Churchill livingstone; 1997. p. 1699- 704.

18- Goldblum JR. Mesenchymal tumors of the GI tract. In: Odze R, editors. *Pathology of the GI tract, pancreas, bile ducts and liver*. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 507-15.

19- Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 4th ed. St louis: Mosby; 2001. p. 134-5.

20- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the rectum and Anus: A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121-33.

21- Gunawan B, Bergmann F, Hoer J, Langel C. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-

می توانند متاستاز بدهند.<sup>(۲۶)</sup> Lennert و Pidhorecky معتقد هستند که اندازه کوچک تومور، مبنای مناسبی برای خوش خیمی تومور نیست.<sup>(۲۷ و ۲۸)</sup>

### نتیجه گیری

بروز c-kit برای تشخیص GIST ضروری است، بنابراین تومورهایی که c-kit مثبت هستند، باید به عنوان GIST و تومورهایی که c-kit منفی هستند، باید براساس سایر مارکرهای IHC جزء دیگر تومورهای مزانشیمی دستگاه گوارش تقسیم بندی شوند.

### تقدیر و تشکر

از زحمات، نیکاندیشی و مساعدت سرکار خانم دکتر صدیقه امینی کافی آباد، رئیس محترم بخش پاتولوژی سازمان انتقال خون و همکاران محترمشان در این بخش، ممنون و سپاسگزار هستیم. بی شک بدون یاری ایشان، انجام این بررسی ممکن نبود.

### فهرست منابع

- 1- Amato GD, Steinert DM, McAuliff JC. Update on the biology and therapy of Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12: 44-56.
- 2- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 283-304.
- 3- Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004. p. 674-80.
- 4- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnosis criteria of gastrointestinal stromal tumors(GISTs): A review. *European Journal of Cancer* 2002; 38: S39- S51.
- 5- Giuli R. Gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2002; 8: 951-5.
- 6- Nguyen V, Taylor D. Gastrointestinal stromal tumors-leiomyoma/leiomyosarcoma. *Medicine* 2002; 14: 315-21.
- 7- Feng F, Hong Liu X, Qiang Xie A. Expression and mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2548-51.

risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2002; 33: 316-21.

22- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.

23- 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: 669-76.

24- Pithorecky L. Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(9): 705-12.

25- Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence pattern and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.

26- Crosby JA. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(1): 50-9.

27- Lehnert T. Gastrointestinal sarcoma: A review of surgical management. *Ann Chir Gyn* 1998; 87(4): 297-305.

## *A Morphologic and Immunohistochemical Study of Gastrointestinal Stromal Tumors(GIST) and Value of C-kit Expression in their Histomorphologic Diagnosis*

<sup>I</sup>  
\*A. Zare' Mehrjardi, MD

<sup>II</sup>  
F. Sami'ee Rad, MD

### *Abstract*

**Background & Aim:** Gastrointestinal stromal tumors(GISTs) are the most common mesenchymal tumors of gastrointestinal tract. They are known to express c-kit, which is important in their diagnosis and treatment. The aim of our study was to assess the morphologic and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors and the significance of c-kit expression in them.

**Materials and Methods:** The study was descriptive and simple method for sampling was used. Files from pathology laboratory of National Iranian Blood Transfusion Organization were searched for cases referred as GIST between April 2002 and April 2005. Clinical data were recorded and their H&E and IHC slides studied. The results were analyzed by SPSS 10 software.

**Results:** C-kit expression is a key confirmatory marker for GIST diagnosis. Therefore out of 31 referred cases only 22 cases of GISTs(12 males, 10 females) were included in this study. The patient's median age was 51 years. GISTs most frequently occurred in the stomach(12 cases) followed by small intestine(9 cases) and colon(1 case). The size of tumors ranged from 2.5 to 15 cm. Also 72.7% of tumors were hypercellular. Benign spindle cell tumors were 31%, malignant spindle cell tumors 23%, benign epithelioid tumors 23% and malignant epithelioid tumors constituted 23%. Mucosal invasion and tumoral necrosis were present in 22.7% and 27% of cases, respectively: 72.8% of tumors had mitotic activity exceeding 5 per 50 hpf. The expression of other IHC markers were: Vimentin 63.1%, Desmin 13.1%, Smooth muscle actin 22.7%, S-100 protein 22.7% and CD34 63.6%.

**Conclusion:** With regard to the crucial role of c-kit in the pathogenesis of GISTs, c-kit expression is essential for their diagnosis and therapy; therefore, tumors which are negative for c-kit, especially those with spindle fascicles, most probably are other mesenchymal neoplasms such as leiomyomas, schwannomas, etc., and should be classified according to their IHC markers. Long-term follow up of all GISTs patients is recommended.

**Key Words:** 1) Gastrointestinal Stromal Tumor(GIST) 2) c-kit 3) Gastrointestinal tract

*I) Assistant Professor, Pathologist, Firozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)*

*II) Pathologist, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*