

Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of Orbital Spindle Cell Tumors

Asadi-Amoli F, MD; Firozbakht S, MD; Sadeghi Tari A, MD

Purpose: To assess the histopathological and immunohistochemical features of orbital spindle cell tumors.

Methods: A descriptive, retrospective study was performed on 63 pathology reports on all types of orbital spindle cell tumors at the pathology department of Farabi hospital between 1995 and 2005. Immunohistochemistry studies for different markers, such as smooth muscle actin, Desmin, S100 protein, CD31, Factor VIII, CD 68 and CD34, were carried out in cases with indeterminate origin on routine histopathologic study to achieve a definitive diagnosis.

Results: Our study included 63 cases with average age of 30 years including 62% female and 38% male subjects. The leading types of orbital spindle cell tumor in our study in order of frequency included: benign nerve sheath tumors (46.0), rhabdomyosarcoma (11.1%), hemangiopericytoma (7.9%), fibrous dysplasia (7.9%), ossifying fibroma (4.8%), fibrous histiocytoma (3.2%), and other types (19.1%). From 29 cases with benign nerve sheath tumor, 16 cases (25.4%) were neurofibroma and 13 cases (20.6%) were schwannoma. The orbital tumors were benign in 74.7% and malignant in 25.3%.

Conclusion: The most common type of orbital spindle cell tumor in this study was benign nerve sheath tumor. Immunohistochemical studies for different markers are required for definitive diagnosis of cases with indeterminate origin on routine histopathological study.

Key words: immunohistochemical, spindle cell tumors, neurofibroma

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (2): 227-232.

هیستوپاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی تومورهای یاخته دوکی در اربیت

دکتر فهیمه اسدی آملی^۱، دکتر شهرزاد فیروزبخت^۲ و دکتر علی صادقی طاری^۳

چکیده

هدف: ارزیابی تومورهای یاخته دوکی (spindle cell tumors) در اربیت از نظر هیستوپاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی. **روش پژوهش:** در این مطالعه ۶۳ بیمار با تومور اولیه و متاستاتیک اربیت با نمای هیستوپاتولوژی تومورهای یاخته دوکی بررسی شدند و در مواردی که تشخیص به روش معمول H&E (hematoxylin & eosin stain) به راحتی مقدور نبود؛ از روش ایمونوهیستوشیمی به کمک نشانگرهای مختلف از جمله پروتیین S۱۰۰، دسمین، اکتین ماهیچه صاف و ... استفاده شد.

یافته‌ها: بیماران شامل ۳۹ زن (۶۲ درصد) و ۲۴ مرد (۳۸ درصد) با میانگین سنی ۳۰ سال بودند. تومورها به ترتیب فراوانی عبارت بودند از تومور خوش خیم غلاف عصبی (۴۶،۰ درصد)، رابدومیوسارکوم (۱۱،۱ درصد)، ضایعات عروقی (۷،۹ درصد)، دیسپلازی فیبرو (۷،۹ درصد)، ضایعات استخوانی (۴،۸ درصد)، ضایعات فیبروهیستوسیتی (۳،۲ درصد) و سایر انواع (۱۹،۱ درصد). تومورهای خوش خیم غلاف عصبی نیز به ترتیب شیوع عبارت بودند از نوروفیبروما (۲۵،۴ درصد) و

شوآنوما (۲۰/۶ درصد). تومورهای اربیت در این مطالعه، در مجموع در ۷۴/۷ درصد موارد خوش‌خیم و در ۲۵/۳ درصد موارد بدخیم بودند.

نتیجه‌گیری: بیش‌ترین فراوانی تومورهای یاخته دوکی در اربیت را تومورهای خوش‌خیم غلاف عصبی تشکیل می‌دهند؛ لذا پیشنهاد می‌شود که تنها در موارد دارای نمای هیستوپاتولوژی غیراختصاصی، از الگوی ایمونوهیستوشیمی برای رسیدن به تشخیص قطعی استفاده شود.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۲: ۲۲۷-۲۳۲.

• پاسخ‌گو: دکتر فهیمه اسدی‌آملی (e-mail: path1383@yahoo.com)

۱- استادیار- متخصص آسیب‌شناسی- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دستیار آسیب‌شناسی- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران- میدان قزوین- بیمارستان فارابی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۸ اردیبهشت ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۱۶ مرداد ۱۳۸۴

مقدمه

شوآنوما و در ضایعات فیبروهیستوسیتی، هیستوسایتوما فیبرو شایع‌تر از بقیه می‌باشند. در بین ضایعات بدخیم نیز فراوان‌ترین تومور مزانشیمی بدخیم به ویژه در بچه‌ها، رابدومیوسارکوماست^{۱-۴}.

گاهی شاخص‌های تیپیک تشخیصی آسیب‌شناختی بافتی در روش رایج H&E (hematoxylin and eosin) وجود ندارند و ناچار به استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی هستیم. با توجه به طیف وسیع ضایعات نئوپلاستیک و نیز محدودیت علایم بالینی کمک‌کننده در تشخیص، دانستن اطلاعات آماری در مورد شیوع این‌گونه تومورها، کمک زیادی در تشخیص سریع و اتخاذ روش درمانی مناسب می‌نماید؛ زیرا هر گونه تاخیر، به دلیل اهمیت آناتومیک اربیت، منجر به صدمات غیرقابل جبران از جمله نابینایی، تهاجم به CNS و مرگ می‌شود. این تحقیق، به منظور ارزیابی ویژگی‌های هیستوپاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی تومورهای یاخته دوکی در اربیت انجام شد تا راهکاری را جهت کاهش هزینه‌های اضافی تشخیصی، براساس فراوانی و شیوع به دست آمده ارائه دهد.

روش پژوهش

این مطالعه به روش بررسی مجموعه موارد (case series)، بر روی نمونه‌های فرستاده‌شده به بخش آسیب‌شناسی بیمارستان فارابی طی سال‌های ۱۳۷۳ لغایت ۱۳۸۳ از بیمارانی

تومورهای اربیت به دو گونه اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند. گروه ثانویه شامل موارد متاستازی و گسترش از مناطق مجاور باشد. ضایعات توموری اولیه نیز به چند گروه تقسیم می‌شوند: کوریتوما، هامارتوما، تومورهای عروقی، تومورهای بافت چربی، تومور فیبروهیستوسیتی، تومورهای ماهیچه‌ای، تومورهای عصبی، تومورهای استخوانی، نئوپلاسم‌های غدد اشکی و موارد متفرقه^۱.

گروهی از ضایعات مذکور از جمله لیپوسارکوما، همانژیویبری‌سایتوما، همانژیوسارکوما، کاپوزی سارکوما، هیستوسایتوما فیبرو و فیبروماها، فیبروسارکوما، لیومیوما و لیومیوسارکوما، رابدومیوسارکوما، نوروفیبروما، شوآنوما، تومور عصبی محیطی بدخیم، ملانوما و برخی از انواع اسکواموس سل کارسینوما می‌توانند نمای مورفولوژیک تومورهای یاخته دوکی شکل را داشته باشند که این گروه از تومورها، دسته بسیار نادری از تومورهای اولیه اربیت را به خود اختصاص می‌دهند. اطلاعات موجود در کتب مرجع در مورد فراوانی تومورهای گفته‌شده، بسیار ناچیز است ولی در کل، با توجه به مقالات موجود که کلیه تومورهای اربیت را طبقه‌بندی نموده‌اند؛ شیوع تومورهای عصبی، ضایعات عروقی و تومورهای فیبروهیستوسیتی در بین تومورهای یاخته دوکی شکل، از بقیه موارد بیش‌تر است^{۲،۳}. در ضایعات عصبی، نوروفیبروما و

جهت تایید منشا ماهیچه‌ای و از ساب‌توکراتین و آنتی‌ژن غشای اپی‌تلیومی جهت تایید منشا اپی‌تلیومی استفاده شد. در بقیه موارد، نشانگر برحسب مورد تعیین گردید و بعد از رنگ‌آمیزی و تفسیر نشانگرها، تشخیص نهایی گذاشته شد^{۹-۱۳}. همچنین براساس اطلاعات مندرج در پرونده‌ها، متغیرهای سن، جنس، محل آناتومیک و علایم بیماری مورد بررسی قرار گرفتند. فراوانی انواع هیستوپاتولوژیک تومورهای یاخته دوکی، در گروه‌های سنی مختلف، در دو جنس و براساس محل آناتومیک (سمت و محل ضایعه نسبت به کره چشم) و شیوع علایم بالینی تعیین گردید.

یافته‌ها

متوسط سنی ۶۳ بیمار مورد بررسی، در زمان تشخیص این تومورها ۳۰ سال بود و دهه اول، پنجم و هفتم، سه اوج سنی را از نظر فراوانی نشان دادند. بیش‌ترین شیوع رابدومیوسارکوما در دهه اول، نوروفیروما در دهه سوم، دیسپلازی فیبرو در دهه اول و سوم و شوانوما و همانژیوپوری‌سایتوما در دهه دوم مشاهده شد. بقیه موارد به صورت منفرد یا دارای توزیع سنی گسترده‌ای بودند که در نمودار (۱) نتایج آن ارایه شده است.

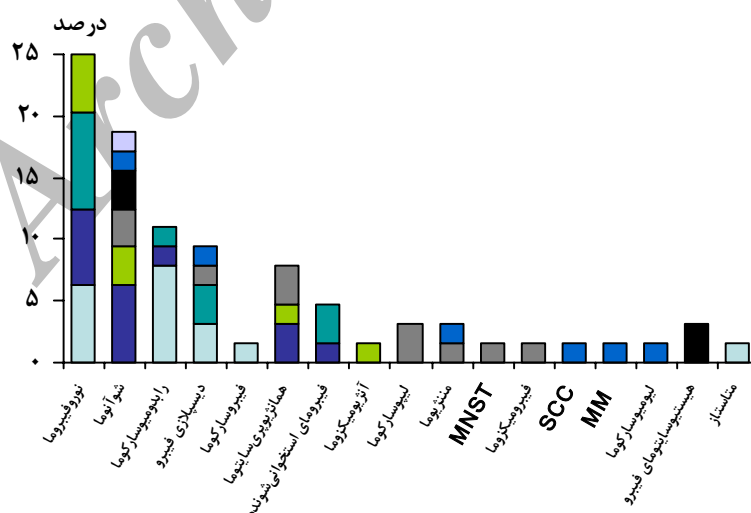
که تومور اولیه یا متاستاتیک داشته‌اند و تشخیص نهایی آن‌ها نوعی تومور یا یاخته دوکی گزارش شده بود و یا در شرح میکروسکوپی آن‌ها، عمده یاخته‌های تشکیل‌دهنده تومور، دوکی‌شکل بوده‌اند؛ انجام پذیرفت. مواردی که تومور آن‌ها به غلط تشخیص داده شده بود؛ از مطالعه حذف گردیدند و در نهایت، ۶۳ تومور مورد بررسی قرار گرفتند.

در ۴۷ مورد با توجه به نمای هیستوپاتولوژیک، تایید تشخیص میکروسکوپی به روش رایج آسیب‌شناسی بافتی (H&E) انجام شده بود و در ۱۶ مورد به علت عدم معیارهای کاملاً واضح در روش رایج و مشخص نبودن منشا دقیق تومور، از روش ایمنوهایستوشیمی کمک گرفته شده بود. پانلی از نشانگرها شامل پروتیین S۱۰۰ (پروتیینی که در بسیاری از بافت‌ها از قبیل برخی نورون‌ها و گلیاها قابل شناسایی است)، CD۲۴، CD۶۸، ویمنتین (vimentin)، فاکتور ۸، میوژنین (myogenin) و اکتین ماهیچه صاف گذاشته شد.

از نشانگر S۱۰۰ جهت تایید منشا عصبی، از CD۶۸، ویمنتین و CD۲۴ جهت تایید منشا فیبروهایستوسیتی، از CD۳۱ و فاکتور ۸ (پروتیین وابسته به فاکتور ۸ یا فاکتور فون ویلبراند) جهت تایید منشا عروقی، از دسمین، اکتین ماهیچه صاف و میوژنین

گروه‌های سنی (سال):

- >۷۱
- ۶۱-۷۰
- ۵۱-۶۰
- ۴۱-۵۰
- ۳۱-۴۰
- ۲۱-۳۰
- ۱۱-۲۰
- ۰-۱۰



MM: multiple myeloma, MNST: malignant nerve sheat tumor, SCC: squamous cell carcinoma

نمودار ۱- توزیع سنی متغیرهای بافت‌شناسی تومورهای اربیت

تومورهای خوش‌خیم غلاف عصبی، ۴۶ درصد تومورها را تشکیل می‌دادند که در میان آن‌ها، نوروفیبروما (۲۵/۴ درصد) و شوآنوما (۲۰/۶ درصد) فراوان‌تر بودند. نوروفیبروماها در ۲۵ درصد موارد از نوع پلکسی‌فرم، ۳۱ درصد موارد از نوع منفرد و ۴۴ درصد موارد از نوع منتشر بودند. شوآنوماها در ۴۶ درصد موارد تغییرات استحال‌های شدید نشان دادند و در گروه شوآنومای کهن (ancient schwannoma) طبقه‌بندی شدند. فراوانی سایر تومورهای اربیت در جدول (۱) ارائه شده است. تومورها در ۷۴/۷ درصد موارد خوش‌خیم و در ۲۵/۳ درصد موارد بدخیم بودند. در میان تومورهای بدخیم، رابدومیوسارکوما و لیپوسارکوما، به ترتیب بیش‌ترین شیوع را داشتند و در ضایعات خوش‌خیم، تومورهای خوش‌خیم غلاف عصبی و ضایعات عروقی، استخوانی و فیبروهیستوسیتی از بقیه موارد بیش‌تر بودند.

جدول ۱- توزیع فراوانی ۶۳ تومور با سلول دوکی شکل

نوع تومور	تعداد	درصد
نوروفیبروما	۱۶	۲۵/۴
شوآنوما	۱۳	۲۰/۶
رابدومیوسارکوما	۷	۱۱/۱
همانژیوپری‌سایتوما	۵	۷/۹
دیسپلازی فیبرو	۵	۷/۹
فیبروهای استخوانی‌شونده	۳	۴/۸
هیستوسایتومای فیبرو	۲	۳/۲
لیپوسارکوما	۲	۳/۲
مننژیوما	۲	۳/۲
ترانوم متاستاتیک	۱	۱/۶
SCC دوکی	۱	۱/۲
فیبروسارکوما	۱	۱/۶
فیبرومیکزوما	۱	۱/۶
ملانومای بدخیم	۱	۱/۶
لیومیوسارکوما	۱	۱/۶
MPNST	۱	۱/۶
آنژیومیکزومای مهاجم	۱	۱/۶

SCC: squamous cell carcinoma, MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor

بیماران شامل ۳۹ زن (۶۲ درصد) و ۲۴ مرد (۳۸ درصد) بودند. در کل، تومورهای با یاخته دوکی‌شکل در اربیت، در خانم‌ها شایع‌تر بودند. از نظر توزیع جنسی در انواع مختلف هیستوپاتولوژیک تومور، نسبت درگیری زنان و مردان در گروه نوروفیبروما و هیستوسایتومای فیبرو برابر بود؛ در گروه شوآنوما، رابدومیوسارکوما و همانژیوپری‌سایتوما، بیماری در میان زنان شایع‌تر بود؛ در دیسپلازی فیبرو، فیبرومای استخوانی‌شونده، لیپوسارکومای میکروئید و تومور بدخیم غلاف عصبی با درجه کم و فیبروسارکوما همه موارد زن بودند و در لیومیوسارکوما، ملانومای بدخیم، آنژیومیکزومای مهاجم و فیبرومیکزوما و SCC با یاخته‌های دوکی‌شکل و تراتومای متاستازی، همه موارد مرد بودند. ضایعات بدخیم در ۵۶ درصد موارد در زنان و در ۴۴ درصد در مردان رخ داده بودند.

از نظر محل تشریحی ۴۶ درصد ضایعات در اربیت سمت چپ و ۵۴ درصد ضایعات در اربیت راست بودند. بیش‌تر تومورهای خوش‌خیم غلاف عصبی (۵۸/۶ درصد)، رابدومیوسارکوما (۸۴/۳ درصد)، همانژیوپری‌سایتوما (۶۰ درصد) و دیسپلازی فیبرو (۶۰ درصد) و تمام موارد هیستوسایتومای فیبرو در اربیت راست بودند.

از نظر شیوع محل آناتومیک درگیر نسبت به کره چشم که با توجه به CT-Scan بیمار و اطلاعات موجود در شرح عمل بیماران به دست آمده بود؛ بیش‌تر تومورهای با یاخته‌های دوکی در اربیت، به ترتیب در قسمت خلفی یا رتروبولبار، داخلی هر دو اربیت، قسمت تحتانی و قسمت خارجی اربیت واقع بودند. هم‌چنین مشاهده شد که در ناحیه خلفی، شایع‌ترین تومور، تومور خوش‌خیم غلاف عصبی و بعد رابدومیوسارکوماست و در ناحیه خارجی و تحتانی، بیش‌ترین شیوع متعلق به گروه تومورهای خوش‌خیم غلاف عصبی می‌باشد. در قسمت داخلی، شیوع تومورهای خوش‌خیم غلاف عصبی و هیستوسایتومای فیبرو با هم برابر بودند.

علائم بالینی، به ترتیب شیوع عبارت بودند از توده قابل لمس (۶۰/۹ درصد)، بیرون‌زدگی چشم (۳۵/۸ درصد)، دوبینی و انحراف چشم (۶/۲۵ درصد)، کاهش دید و علائم نوروفیبروماتوز (۴/۲ درصد)، افتادگی پلک (۳/۱ درصد) و خوردگی واضح استخوان و فلج عصب ۳ (هر کدام ۱/۶ درصد).

بحث

اطلاعات به دست آمده در این مطالعه از نظر توزیع سنی برای رابدومیوسارکوما و لیومیوسارکوما، با کتب مرجع هماهنگی داشتند^{۶،۵،۸}. از نظر توزیع جنسی، برتری درگیری افراد مونث در رابدومیوسارکوما دیده شد که با کتب مرجع^{۶،۵،۸} همخوانی داشت ولی در همانژیوپریسایتوما، درگیری زنان بیش تر از مردان بود که با کتب مرجع همخوانی نداشت. در مورد محل آناتومیک ضایعه، فقط در مورد رابدومیوسارکوما و هیستوسایتوما فیبرو، اطلاعات مراجع ذکر شده با اطلاعات به دست آمده در مطالعه، مطابقت داشت^۵. در بقیه موارد با توجه به کم بودن نمونه ها و گستردگی انواع ضایعات و هم چنین اطلاعات ناچیز مراجع، امکان بررسی شیوع سنی و جنسی و محل آناتومیک تومورها وجود نداشت.

با توجه به شیوع اندک این گونه تومورها در اربیت و اطلاع ناچیز آسیب شناسان در برخورد با این گونه تومورها، در نبود شاخص های تشخیصی تیپیک آسیب شناسی بافتی و یا وجود تغییرات استحالته ای، به ویژه در مورد تومورهای خوش خیم غلاف عصبی، براساس فراوانی و شیوع به دست آمده در این

مطالعه و برخی مقالات^{۱۶-۱۴} و جهت جلوگیری از تحمیل هزینه های غیر ضروری در امر تشخیص بر بیماران و تا حدودی بر بخش ایمونوهیستوشیمی، بهتر است از پانل های خاصی استفاده شود. بدین ترتیب که در برخورد با ضایعات خوش خیم، توصیه می شود که به ترتیب از نشانگر پروتیین S_{۱۰۰} جهت رد منشا نورورژنیک، نشانگرهای عروقی CD_{۳۱} و فاکتور ۸ و نشانگرهای فیبروهیستوسیتوسی CD_{۳۴}، CD_{۶۸} و ویمنتین استفاده شود و در صورت نرسیدن به تشخیص صحیح، با توجه به موارد نادر گزارش شده در مقالات^{۱۷-۲۰} از نشانگرهای دیگر جهت تشخیص های نادرتر استفاده گردد.

در مورد ضایعات بدخیم، سن بیمار اهمیت زیادی دارد. در دهه اول زندگی، شایع ترین بدخیمی که می تواند نمای دوکی شکل به خود بگیرد؛ رابدومیوسارکوماست که جهت رد آن از اکتین ماهیچه صاف، دسمین و میوژنین استفاده می شود. در بقیه موارد و در سنین بالاتر، با توجه به کم بودن نمونه ها و پراکندگی زیاد آن ها نتوانستیم الگوی خاصی را جهت رسیدن به تشخیص دقیق پیشنهاد نماییم و از این رو در این موارد، اغلب مجبور به استفاده از تعداد زیاد نشانگر می باشیم.

منابع

- 1- Yanoff M, Ben M, Fine S. Ocular pathology. 5th ed. 1996.
- 2- Kezazhi ZY. Histopathologic classification of 3476 orbital disease. Department of Ophthalmology tiangin. China 2002;38:369-368.
- 3- Ni C, Ma X. Histopathologic classification of 1921 orbital tumors. *Yan Ke Xue Bao* 1995;11:101-104.
- 4- Lee WR. Ophthalmic histopathology. 2nd ed. Springer; 2001.
- 5- Spencer, Bily K. Eagle, Folberg, Font, Gree, Rao, Mclean, Howes, Ophthalmic pathology. 4th ed. 1996.
- 6- Fletcher M. Diagnostic histopathology of tumor. 2nd ed.
- 7- Weiss SW, Goldblum JR. Soft tissue tumors. 4th ed. Mosby; 2001.
- 8- Ros AI & Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Mosy; 2004.
- 9- Zimmerman LE, Font RL. Malignant peripheral nerve sheath tumor of orbit. *Am Ophthalmol Soc* 1985;83:332-366.
- 10- Hirashima S, Matsushita Y, Sameshima M. Orbital rhabdomyosarcoma: case report with immunohistochemical detection of muscle cell type intermediate filament proteins. *Jpn J Ophthalmol* 1986;30:461-471.
- 11- Dithmar S, Meldrum ML, Murray DR, Grossniklaus HE. Desmoplastic spindle-cell melanoma of the eyelid with orbital invasion. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15:134-136.
- 12- Bal MS, Singh SP, Jindal K, Thakur KK. Fibrous histiocytoma of orbit: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2000;43:93-95.
- 13- Bernardini FP, de Concilliis C, Schneider S, Kersten RC, Kulwin DR. Solitary fibrous tumor of the orbit: is it rare? Report of a case series and review of the literature. *Ophthalmology* 2003;110:1442-1448.
- 14- Ni C, Ma X. Histopathologic classification of 1921 orbital tumors. *Yan Ke Xue Bao*

- 1995;11:101-104.
- 15- Levin PS, Dutton JJ. A 20-year series of orbital exenteration. *Am J Ophthalmol* 1991;112:496-501.
- 16- Lin J, Li E. [Pathologic classification of 435 primary orbital tumors] *Yan Ke Xue Bao* 1993;9:66-69.(Abstract)
- 17- Jensen ML. Extra skeletal osteosarcoma, a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:588.
- 18- Nadji M, Morales AR, Ziegles-Weissman J, Penneys NS. Kaposi's sarcoma: immunohistologic evidence for an endothelial origin. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:274-275.
- 19- Jacobs JL, Merriam JC, Chadburn A, Garvin J, Housepian E, Hilal SK. Mesenchymal chondrosarcoma of the orbit. Report of three new cases and review of the literature. *Cancer* 1994;73:399-405.
- 20- Jakobiec FA, Rini F, Char D, Orcutt J, Rootman J, Baylis H, et al. Primary liposarcoma of the orbit. Problems in the diagnosis and management of five cases. *Ophthalmology* 1989;96:180-191.

Archive of SID