

## گزارش یک مورد نادر بیماری (Gastrointestinal stromal tumor) GIST

عسکری نورباران<sup>۱\*</sup>، انسیه شفیق<sup>۲</sup>

۱- استادیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

**سابقه و هدف:** تومور GIST یکی از انواع تومورهای نادر مزانشیمی است که منحصر در دستگاه گوارش به وجود می آید و شیوع آن در بالغین است. با بکارگیری روشهای ایمونوهیستوشیمی در سالهای اخیر تومورهای GIST از سایر زیر گروههای سارکوما متمایز گردید. در حال حاضر تنها اقدام درمانی موثر عمل جراحی می باشد. گرچه با پیشرفت های حاصله در زمینه بیولوژی مولکولی GIST، روشهای جدیدتر در حال بررسی می باشد. محل شایع این بیماری در معده و روده باریک می باشد در کولون و رکتوم نادر و در مری فوق العاده نادر است. در امیتوم، مزانتز و صفاق ممکن است به ندرت ایجاد شود. تومورهای کوچک معمولاً خوش خیم و تومورهای بزرگ غالباً مهاجم و بد خیم می باشند و به احشاء شکمی و کبد متاستاز می دهند.

**گزارش مورد:** بیمار مرد ۶۹ ساله است که با تشخیص بالینی و CT اسکن توده شکمی با منشاء احتمالی از پانکراس به سرویس جراحی معرفی گردید و پس از اقدامات لازم تحت عمل جراحی لاپاراتومی و حذف تومور به ابعاد ۱۶×۱۸ سانتی متر در خلف معده با منشاء امیتوم (Lesser sac) قرار گرفت. بررسی و تشخیص آسیب شناسی با توجه به یافته های ایمونوهیستوشیمی تومور بدخیم GIST گزارش گردید. نتیجه گیری: در نئوپلاسم های ناحیه مزانتز، تومور استرومال دستگاه گوارش باید در تشخیص افتراقی مدنظر قرار گیرد.

**واژه های کلیدی:** تومور استرومال دستگاه گوارش، معده، بدخیم، ایمونوهیستوشیمی.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۷، بهمن - اسفند ۱۳۸۵، صفحه ۵۸-۶۲

### مقدمه

مزانشیمی را تشکیل می دهند و سلول منشاء آن سلولهای Cajal interstitial هستند. که یک سلول Pacemaker روده ای است که از روشهای موفولوژیک، ایمونوهیستوشیمی و Ultrastructural این شباهت تایید شده است(۱). از نظر بافت شناسی تشخیص تومورهای خوش و بدخیم GIST مشکل است. تومورهای کوچکتر از ۳۰mm با حدود منظم و echo هموزن معمولاً خوش خیم هستند(۲). اغلب تومورها مخاط را درگیر نمی کنند اما درگیری لایه مخاطی دستگاه گوارشی به نفع یک تظاهر بدخیمی می باشد(۳). قبل از ابداع

GIST (Gastrointestinal stromal tumor) یک بیماری نادر است. موسسه ثبت سرطان Finnish Cancer Registry سالانه حدود چهار مورد سالانه از هر یک میلیون جمعیت را تخمین زده است. شایعترین محل ابتلا معده بوده و سن شایع در افراد بزرگسال، در دهه های پنجم و ششم زندگی است و در سنین زیر ۴۰ سال نادر است. هر دو جنس مبتلا می شوند و علل اتیولوژیک مشخص نشده است. اما در بیماران مبتلا به نئوروفیبروماتوز بیشتر دیده می شود. این تومورها یک گروه ناهمگن از تومورهای

## Archive of SID

## گزارش مورد

بیمار مرد ۶۹ ساله ای است که به علت درد اپیگاستر در زمستان سال ۱۳۸۴ مراجعه و در معاینه توده بزرگ متحرک شکمی به ابعاد حدود ۱۵×۱۸ سانتیمتر و بدون درد در ناحیه اپیگاستر و سمت چپ شکم لمس گردید. بیمار سیگار و مواد مخدر استفاده نمی کرد و در بررسی سی تی اسکن توده با دانسیته غیر یکنواخت حاوی نکروز و چند کانون کالسیفیه در پشت معده و جلو پانکراس به ابعاد ۱۵×۱۷×۱۰ سانتی متر بدون وجود لنفادنوپاتی و یا آسیت گزارش گردید. چند کیست کورتکس کلیه و هرنی انگوئینال چپ نیز گزارش شد. با توجه به محل تومور و رانده شدن معده به جلو و کولون عرضی به پایین احتمال تومور با منشاء لوزالمعده مطرح گردید. آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش عادی گزارش شده بود. انجام رادیوگرافی با ماده حاجب در قسمت فوقانی دستگاه گوارش نیز نرمال بوده است.

در آزمایشات انجام شده:

۸۸۰۰=شمارش گلبول سفید، ۴۳=سرعت سدیمانتاسیون، ۱۳/۴=هموگلوبین

۲۱۵۰۰=شمارش پلاکت، طبیعی=آزمایش ارادر، ۸۸=قندخون ناشتا

۹/۳=کلسیم، ۳/۶=فسفر، ۲/۸=گلوبولین، ۴/۲=آلبومین

۱۴۶=سدیم، ۴/۲=پتاسیم، ۰/۵۹=کره آتی نین، ۲۵۳=آمیلاز

۰/۱۲=CEA، طبیعی=آزمایش مدفوع

بیمار از داروهای Omeprazol و پروپرانولول استفاده می کرد و علائم حیاتی در حد طبیعی داشته است. بیمار در بیمارستان شهید بهشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بابل تحت عمل جراحی لاپاراتومی قرار گرفت و توده بزرگ شکمی به ابعاد ۱۶×۱۵ سانتی متر در ناحیه خلف معده و چسبیده به لوزالمعده (Lesser sac) با تغییرات Cystic و نکروز به طور کامل رزکسیون گردید. نمونه ارسالی به پاتولوژی، قطعه ای صورتی تا قرمز تیره در بعضی نقاط زرد رنگ با سطح لوبولر به ابعاد ۱۶×۱۷×۱۹ سانتی متر دارای نواحی توپر، کیستیک و نکروز بود. قطر کیست بزرگ ۱۲ سانتیمتر و محتوی لخته خون بود که تشخیص پاتولوژیک آن تومور استرومال دستگاه گوارش بدخیم (Malignant gastrointestinal stromal tumor) بود که تشخیص نهایی با توجه به یافته های ایمونوهیستوشیمی مرکز پاتولوژی سازمان انتقال خون ایران در تهران تایید شد.

روش های جدید پاتولوژی تصور می شد GIST از سلولهای اولیه (Progenitor) عضله صاف منشاء می گیرد و به نام های مختلف مانند لیومیوم، لیومیوبلاستوم و یا لیومیوسارکوما نامیده می شد. اما خصوصیات GIST نشان می دهد این تومورها از عضلات صاف معمولی نیستند و گاهی نمای مورفولوژیک آنها شبیه تومورهای عصبی مانند Schwannoma بوده است (۴). با روی کار آمدن میکروسکوپ الکترونی اکثر محققین علائمی در تایید منشاء عضلات صاف به عنوان Phenotype تومور GIST نیافتند. بر خلاف لیومیوم و لیومیوسارکوما، در اغلب GIST ها رشته های Actin فراوان نیستند و همچنین basal lamina فقط به صورت کانونی در GIST دیده شد. علاوه بر این در الکترون میکروسکوپی اشکال Ultrastructural مانند Interdigitating وجود ندارد (۵). با پیدایش تکنیک های ایمونوهیستوشیمی، نتایج حاصله یافته های میکروسکوپ الکترونی راتایید می کرد (۶).

بطور کلی GIST در مقایسه با بسیاری از تومورهای سارکوما از نظر مینورزیاد فعال نیست. تومورهای کوچک که بطور تصادفی حین عملهای جراحی مشاهده می شوند پیش آگهی خوبی دارند (۷). وجود نکروز به نفع تظاهرات بدخیمی است. در اغلب موارد تومور مخاط دستگاه گوارش را درگیر نمی کند ولی در صورت درگیری لایه مخاطی بیشتر تظاهر بدخیمی دارند (۹). در بسیاری از موارد بیمار بدون علامت است و بطور اتفاقی تشخیص داده می شود. اما سیر بالینی متغیر است. علائم تهوع، استفراغ، درد شکم، خونریزی گوارشی و حتی علائم متاستاز تومور ممکن است دیده شود. تومورهای خوش خیم GIST می توانند به کبد، صفاق و به ندرت غدد لنفی و استخوان و ریه متاستاز بدهند. تشخیص دقیق قبل از جراحی مشکل است و از نظر تئوری اقدام بیوپسی از روی پوست خطر پارگی تومور و انتشار به حفره شکم را به همراه دارد. تنها انتخاب درمانی تومور با عمل جراحی است که در ۵۰ تا ۸۰٪ موارد رزکسیون کامل تومور مقدور است. یک مورد درمان نسبتا موفق با استفاده از Tyrosine kinase inhibitor در بیمار مبتلا به متاستاز GIST گزارش شده است (۲). هدف این مطالعه گزارش یک مورد از تومور استرومال دستگاه گوارش می باشد.

## بحث و نتیجه گیری

بیمار معرفی شده مرد ۶۹ ساله ای است که دارای تومور استرومال دستگاه گوارش بود که در خلف معده وجود داشت. بیمار به علت درد اپی گاستر مراجعه کرده بود. میزان بروز این تومور ۲۰ نفر در یک میلیون جمعیت تخمین زده می شود که اکثر افراد بین سن ۵۰ تا ۶۰ سالگی قرار دارند(۹). تومور استرومای دستگاه گوارش در ۸/۸۴-۶۰٪ موارد معده را درگیر کرده و سایر مکانهای درگیر روده کوچک(۳۰-۱۰/۵٪)، کولون و رکتوم (۵-۳/۵٪) و مری (۵-۱/۲٪) می باشد(۱۰-۱۲). بیماران با تومور استرومال دستگاه گوارش با علائم توده شکمی یا خونریزی دستگاه گوارش مراجعه می کنند. سایر نشانه ها شامل بی اشتهایی، بلع دردناک، انسداد، پارگی و تب می باشد. مورد گزارش شده نیز با درد اپی گاستر مراجعه کرده بود که در معاینه، توده شکمی داشت. Yoshida در مطالعه خود مرد ۷۷ ساله ای را گزارش کرده بود که با ناراحتی قفسه سینه و افت هوشیاری مراجعه کرده بود و در آندوسکوپی خونریزی از بالای تومور استرومال دستگاه گوارش داشت(۱۳) کبد، ریه، مغز(۹) و پریتونئ(۱۴) از مکانهای متاستاز تومور استرومال دستگاه گوارش می باشند(۹ و ۱۴). موقعیت دیستال، اندازه بزرگتر از ۶ سانتی متر و ایندکس پرولیفراسیون بالا سبب رفتار تهاجمی تومور خواهند شد(۱۵). مورد معرفی شده تومور بزرگتر از ۵ سانتی در موقعیت پروگزیمال داشت که متاستاز نداده بود.

هنوز هم برداشتن تومور بوسیله جراحی درمان استاندارد برای درمان تومور استرومال دستگاه گوارش می باشد(۱۶). رزکسیون کامل توسط یک جراح متبحر در زمینه سارکوما می تواند نتیجه درمانی قابل قبولی داشته باشد(۱۷). حذف غدد لنفی توصیه نمی شود زیرا انتشار تومور از راه لنف نمی باشد(۱۸). لیه های محل رزکسیون باید دقیقاً توسط پاتولوژیست بررسی شود تا معلوم گردد تومور به طور کامل برداشته شده است. باید دانست داروهای شیمی درمانی رایج که در سایر انواع سارکوما به کار می روند مانند Ifosfamide و

doxorubicin تقریباً هیچ اثر ضد تومور بر روی GIST ندارد و این تومورها به شیمی درمانی مقاوم بوده و بیش از ۵٪ پاسخ نمی دهند (۱۹). همچنین هیچ شواهدی دال بر موثر بودن رادیوتراپی در GIST وجود ندارد. بنابراین نیاز دست یابی به روشی جدید بخصوص در بیمارانی که تومور آنها غیر قابل رزکسیون می باشد، احساس می شود. در یک کارآزمایی بالینی با استفاده از روشهای مولکولی و با استفاده از فرضیه پاتوژنز GIST که در اکثر موارد از طریق سنکال فعال Mutated KIT-RTK با توجه به داده های متعدد تایید شده است روش درمانی طراحی شد. بنابراین طرح جلوگیری از سیگنالهای نامنظم Tyrosine kinase می تواند در درمان بیماران مبتلا به GIST مفید باشد(۲۰).

دارویی با مولکول کوچک ساخته شده که Inhibitor انتخابی KIT می باشد. این دارو که نام آن STI-571 است و به نام ژنریک Imatinib mesylate و نیز به نام Gleevec معروف است در آزمایشگاهها بطور گسترده مطالعه شده است(۲۱) و در یک بیمار مبتلا به GIST غیر قابل رزکسیون و پیشرفته، پاسخ به درمان شگفت آور بوده است که نتیجه درمان با استفاده از Positron Emission Tomography Scan (PET), MRI و بیوپسی سریال تایید گردیده است(۲۲).

بقای ۱ ساله و ۲ ساله تومور استرومال دستگاه گوارش برترتیب ۹۲٪ و ۷۸٪ گزارش شده است (۲۳). با پیگیری به عمل آمده مورد گزارش شده ما نیز تا یک سال پس از عمل زنده بود و علائمی از عود یا متاستاز در وی مشاهده نشد. در مطالعه ای که توسط Ludolph و همکاران در سال ۲۰۰۶ بر روی ۵ بیمار مبتلا به تومور استرومال دستگاه گوارش انجام شده بود با گذشت ۱۹ تا ۵۱ ماه پس از عمل موردی از عود، متاستاز یا فوت مشاهده نشد (۱۶). در نهایت می توان نتیجه گیری نمود که تومور استرومال دستگاه گوارش باید در تشخیص افتراقی نئوپلاسمهای ناحیه مزانتر مدنظر قرار گیرد.

\*\*\*\*\*

## References

1. Wai WK, Ng EK, Sung JJ. Tumors of the stomach, In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine J, Owyang C, Powell DW, Textbook of gastroenterology, Volume 1, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2003; pp: 1434-5.

*Archive of SID*

2. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992; 69(4): 947-55.
3. Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE. *Gastrointestinal oncology: principles and practice*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002; pp: 333.
4. Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(2): 163-70.
5. Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retro peritoneum: pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1977; 39(1): 255-62.
6. Hurilimann J, Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 105 cases. *Histopathology* 1991; 19(4): 311-20.
7. Lee JS, Nascimento AG, Farnell MB, et al. Epithelioid gastric stromal tumors: a study of 55 cases. *Surgery* 1995; 118(4): 635-60.
8. Mikheal AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, et al. CD 34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 89-93.
9. Kaku S, Tanaka T, Ohtuka T, et al. Perisacral gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis. *Neural Med Chir (Tokyo)* 2006; 46(5): 254-7.
10. 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(6): 669-76.
11. Lin YL, Tzeng JE, Wei CK, Lin CW. Small gastrointestinal stromal tumor concomitant with early gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol* 2006; 12(5): 815-17.
12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438(1): 1-12.
13. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, et al. Spurt bleeding from a calcified gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *J Nippon Med Sch* 2005; 72(5): 304-7.
14. Jaworski R, Jastrzebski T, Swierblewski M, et al. Coexistence of hepatocellular carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Gastroenterol* 2006; 12(4): 665-7.
15. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
16. Ludolph T, Schweitzer A, Bremer A, Schulz U, Glasbrenner B. Gastrointestinal stromal tumors. Clinical characteristic, diagnosis and therapy in five cases. *Med Klin* 2006; 101(1): 69-74.
17. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985; 56(9): 2242-50.

*Archive of SID*

18. Van Steenberg W, Kojima T, Geboes K, et al. Gastric leiomyoblastoma with metastases to the liver. A 36-year follow-up study. *Gastroenterology* 1985; 89(4): 875-81.

19. Cunningham RE, Federspiel BH, Mccarthy WF, Sobin LH, O'leary TJ. Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors. Role of clinical and histologic evaluation, Frierson flow cytometry, and image cytometry. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(6): 588-94.

20. Frangumont DW, Frierson HF. Prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 1995; 8: 473-7.

21. De Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumors. an update. *Sarcoma* 1998; 2: 133-41.

22. Persson S, Kindblom LG, Angervall L, Tisell LE. Metastasizing gastric epithelioid leiomyosarcoma in young individuals with long-term survival. *Cancer* 1992; 70(4): 721-32.

23. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4342-9.