

Virškinimo trakto stromos navikų diagnostika Valstybiniame patologijos centre 2003–2004 metais*

Diagnostics of gastrointestinal stromal tumors in the National Centre of Pathology 2003–2004

Mindaugas Plečkaitis¹, Ugnius Mickys², Darius Dasevičius²

¹ *Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė, Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius*

² *Valstybinis patologijos centras, Baublio g. 5, LT-08406 Vilnius*

El. paštas: mindaugaspleckaitis@yahoo.com; ugnius.mickys@vpc.lt

¹ *Vilnius University Emergency Hospital, Šiltnamių str. 29, LT-04130 Vilnius, Lithuania*

² *National Center of Pathology, Baublio str. 5, LT-08406 Vilnius, Lithuania*

E-mail: mindaugaspleckaitis@yahoo.com; ugnius.mickys@vpc.lt

Tikslas

Išanalizuoti GIST atvejus, diagnozuotus Valstybiniame patologijos centre 2003–2004 m., apibendrinti histologinius šių navikų požymius, įvertinti histologinių požymių sąsajas su piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupėmis.

Medžiaga ir metodai

Įvertinti pacientų amžių, pasiskirstymą pagal lytį, navikų lokalizaciją, daugybiškumą, metastazes, recidyvus. Papildomai įvertinti histologinius naviko požymius: histologinį piešinį (mišrus, šėivinis, epitelioidinis), organoidinių struktūrų formavimą, ritmines naviko ląstelių branduolių lygiavimosi (*palisading*) struktūras, ląstelių perinuklearinę vakuolizaciją, naviko mikroidinę stromą, koaguliacinę nekrozę, įsiskverbimą į savąjį gleivinės dangalą (*lamina propria*), dydį, mitozijų kiekį, imunoprofilį. Remiantis navikų dydžiu ir mitozijų kiekiu 50-yje didelio padidavimo regos laukų (pagal C.D.M. Fletcher), GIST suskirstyti į piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupes.

Rezultatai

Ištirta 50 GIST atvejų. Ligonių amžiaus vidurkis $64,38 \pm 14,26$ metų, mediana – 68 metai. Moterų buvo 36, vyrų – 14. Nustatytos 7 (14%) GIST metastazės. Dauginių GIST diagnozuoti 4 atvejai (8%). Šių navikų recidyvų per tirtą laikotarpį nebuvo. Maždaug pusė pavienių navikų rasta skrandyje (45,7%), rečiau – plonojoje žarnoje (15,2%), rečiausiai – storojoje

* Straipsnis parengtas remiantis pranešimu, skaitytu 2006 metų sausio 20 dieną vykusioje mokslinėje praktinėje konferencijoje „Virškinimo trakto stromos navikai – GIST: paplitimas, diagnostika, gydymas“, skirtoje Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto 225 metų jubiliejinei sukakčiai.

žarnoje (4,3%). Mišrių ir šeivinių GIST kiekis beveik nesiskyrė (atitinkamai 46,2% ir 43,6%), rečiau pasitaikė epitelioidinių navikų (10,3%). GIST dydis svyravo nuo 0,5 cm iki 25 cm (vidurkis $6,4 \pm 5,3$ cm; mediana 4,9 cm). Dauguma mūsų imunotipuotų GIST buvo teigiami CD 117 ir CD34 žymenims, o pusė navikų – teigiami α -lygiųjų raumenų aktinui. Didesnė dalis į rizikos grupes mūsų suskirstytų pavienių navikų (41,7%) buvo didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos. Koaguliacinė nekrozė buvo 86,7%, o naviko plitimo į savąjį gleivinės dangalą požymiai – 60% didelės piktybiškumo rizikos pavienių GIST. Ki-67 proliferacinis aktyvumas $>10\%$ naviko ląstelių populiacijos buvo būdingas didelės rizikos GIST, o Ki-67 proliferacinis aktyvumas $\leq 5\%$ nekoreliavo su GIST piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupėmis.

Išvada

Tyrimo rezultatai parodė, kad naviko koaguliacinės nekrozės, plitimas į savąjį gleivinės dangalą, Ki-67 proliferacinis aktyvumas $>10\%$ naviko ląstelių populiacijos gali būti papildomi histologiniai kriterijai tikslesnei GIST prognozei nustatyti, nes yra būdingesni didelės rizikos GIST.

Reikšminiai žodžiai: gastrointestininės stromos navikai, CD117, piktybinės biologinės elgsenos rizika

Objective

To review GIST cases diagnosed in 2003–2004 at the Lithuanian State Centre of Pathology, to evaluate the histological findings and to correlate histological features with the risk of malignant biological behavior.

Materials and methods

To evaluate the patients' age and sex distribution, localization, metastases, GIST relapses and multiple tumors. Additionally, to estimate the histological features: histological pattern (spindle, epithelioid or mixed cell type), nesting, palisading, perinuclear vacuolization of tumor cells, myxoid stroma, foci of coagulative necrosis, mucosal invasion, size, mitotic rate, immunophenotype and risk of malignant biological behavior (according to C.D.M. Fletcher) of GIST.

Results

Fifty GIST cases were analysed. The mean age of 36 females and 14 males was 64.38 ± 14.26 years, mediana 68 years. There were found 7 metastases (14%), 4 multiple GISTs (8%) and no one relapse case in our research. 45.7% of GISTs were localised in the stomach, 15.2% in small intestine and 4.3% in large intestine. 46.2% of GISTs were of mixed type, 43.6% of spindle cell type and 10.3% of epithelioid type. The mean size of GISTs was 6.4 ± 5.3 cm, mediana 4.9 cm. Most of GISTs were positive to CD117 and to CD34, and one half of the tumors to α -actin. 41.7% of solitary GISTs showed a high risk of malignant biological behavior. Foci of coagulative necroses were found in 86.7% and mucosal invasion in 60% of solitary GISTs with a high risk of malignant biological behavior. Ki-67 proliferative activity $>10\%$ was characteristic of GISTs with a high risk of malignant biological behavior, whereas Ki-67 proliferative activity $\leq 5\%$ did not correlate with the risk groups of malignant biological behavior.

Conclusions

The results of the research have shown that invasion of the mucosa, necrotic foci, Ki-67 proliferative activity more than 10% are characteristic of GISTs with a high risk of malignant biological behavior and should be used as additional predictors for the malignant potential of these tumors.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, CD 117, risk of malignant biological behavior

Išvadas

Šiuo metu Lietuvoje virškinimo trakto stromos navikai (*gastrointestinal stromal tumors*, toliau – GIST) sėkmingai diagnozuojami patologų turimomis įprastinėmis histologinėmis ir imunohistocheminėmis diagnostikos priemonėmis. Apie 95% GIST yra susiję su c-kit protoonkogeno mutacijomis, kurios sukelia tran-

smembraninio augimo faktoriaus receptoriaus (CD 117 baltymo / c-kit) hiperekspresiją, sėkmingai aptinkamą imunohistocheminiu būdu [1–3, 7]. Kiti 5% susiję su trombocitų augimo faktoriaus receptoriaus alfa (PDGFR α) mutacijomis arba neturi minėtų mutacijų, dėl to ir CD117 hiperekspresijos, taigi yra sunkiau diagnozuojami [13].

Be chirurginės ekscizijos, pirmo pasirinkimo lokalizuotų ir operabilių GIST gydymo būdo [9], šiems navikams taikoma taikininė molekulinė terapija. Imatinibo mezilatas (*Glivec*) yra c-kit receptoriaus tirozinkinazės, lemiančios GIST raidą, inhibitorius [1, 8, 10], todėl nustatyti antigeną taikinį CD117 (c-kit) imunohistocheminiais metodais yra būtina šių navikų histologinės diagnostikos grandis. Kadangi įprasto onkologijoje dvinario navikų biologinės elgsenos modelio (nepiktybinis / piktybinis) taikymas šiems navikams yra komplikuoatas ir iš esmės jie visi yra nežinomo piktybinio potencialo ar potencialiai piktybiniai, GIST sąlyginai skirstomi į tikėtinos biologinės piktybinės elgsenos keturias grupes (labai maža, maža, vidutinė ir didelė rizika) [1]. Pagrindiniai kriterijai šių navikų piktybinei biologinei elgsenai vertinti yra naviko dydis ir mitozijų kiekis 50-yje didelio padidrinimo (40x objektyvas, 10x okuliaras) regos laukų. Platesnė literatūros apie GIST apžvalga pateikta viename iš ankstesnių šio žurnalo numerių [14]. Rečiau aptinkami GIST navikai, nesusiję su virškinimo trakto siena, jie vadinami ekstragastrorintestiniais (EGIST). [1].

Suomijoje GIST dažnis (sergamumas) 1 mln. gyventojų per metus sudaro 10–20 atvejų [1], Islandijoje – 11 atvejų [11], Vakarų Švedijoje – 14,5 atvejo [12]. Lietuvoje iki šiol dar stinga darbų, tyrinėjantių šių navikų dažnį populiacijoje, jų histologinius požymius, imunofenotipą ir ryšius su išgyvenamumu. Valstybiniame patologijos centre šie navikai pradėti vadinti GIST 2000–2001 m. Anksčiau jie buvo atpažįstami, tačiau klasifikuojami kaip lejomiosos, lejomioblastomos ir lejomiosarkomos.

Medžiaga ir metodai

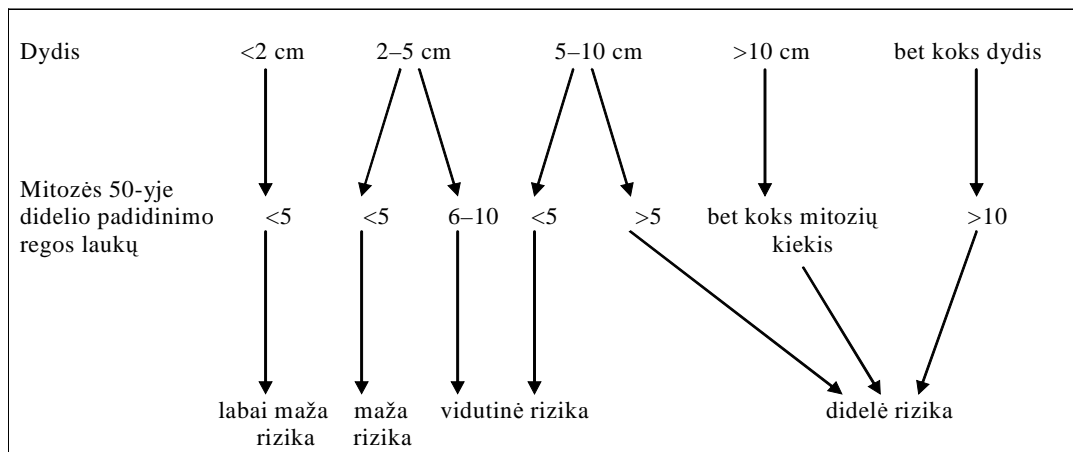
Kartotinai buvo peržiūrėti Valstybiniame patologijos centre 2003–2004 m. diagnozuoti GIST navikai (biopsinė ir operacinė medžiaga), registruoti paciento duomenys (amžius, lytis) bei naviko požymiai (lokalizacija, biopsijos, daugybiškumas, pirminis navikas/metastazė/recidyvas).

Tirti audiniai buvo fiksuoti 10% buferiniame formalino tirpale ir, atlikus 5 mikronų pjūvius, dažyti įprasta patologijos praktikoje hematoksilino-eozino technika.

Papildomai vertinti histologiniai naviko požymiai:

1. Histologinis piešinys (mišrus, šėivinis, epitelioidinis). „Gryno“ (šėivinio ar epitelioidinio) piešinio navikais buvo laikomi tie, kuriuose šis piešinys sudarė daugiau kaip 75% audinio.
2. Organoidinių struktūrų formavimas (yra / nėra). Organoidine struktūra vadinama naviko ląstelių organizacija, kai jos dėstosi lizdais, yra bent iš dalies apribotos fibrozinių pertvarų ir architektūriškai primena paragangliomą ar karcinoidą [1].
3. Ritminės branduolių lygiavimosi (*palisading*) struktūros (yra / nėra). Šios struktūros primena nervų dangalų nepiktybinių navikų (švanomų) struktūras [1].
4. Perinuklearinė vakuolizacija (yra / nėra).
5. Miksoidinė (mažai ląstelinga, edemiška) stroma (yra / nėra).
6. Koaguliacinė nekrozė (yra / nėra).
7. Invazija į savąjį gleivinės dangalą (yra / nėra).
8. Dydis – didžiausias matmuo (cm), kuris matuotas pirminio makroskopinio operacinės medžiagos apdorojimo metu.
9. Mitozių kiekis 50-yje didelio padidrinimo regos laukų (DPRL), pasirenkant atsitiktinius naviko regos laukus 400x didinimu (10x okuliaras, 40x objektyvas). Mitozių skaičiavimas buvo pradedamas naviko zonoje, kurioje mitozijų gausiausia, ir regos lauke, kuriame matomas didžiausias mitozijų kiekis.
10. Navikų piktybinės biologinės elgsenos rizika vertinta naudojantis 2001 m. patologų darbo grupės priimtu algoritmu (1 pav.).
11. Naviko imunoprofilis. Vertinta imuninio žymens teigiama reakcija procentais ląstelių populiacijoje: (+++) vertinamas navikas, kuriame dažosi >75–100% naviko ląstelių, (++) – 50–75% naviko ląstelių, (+) – 10% ir <50% naviko ląstelių, (–)pl – <10% naviko ląstelių (pavienės ląstelės), (–) – naviko ląstelės nesidažo. Naviko ląstelių proliferacinio aktyvumo žymens Ki-67 ekspresija vertinta pagal nusidažusių ląstelių branduolių kiekį procentais.

Imunohistocheminiai tyrimai atlikti naudojant polimerinės reakcijos (DAKO EnVision) vaizdinimo metodą ir antikūnus prieš antigenus: CD117 (c-kit) (po-



1 pav. GIST piktybinės biologinės elgsenos rizikos vertinimo algoritmas (GIST sutarimas, C.D.M. Fletcher, 2001) [1]

likloninis; praskiedimas 1: 300; gamintojas „Dako“), CD 34 (monokloninis; praskiedimas 1: 100; gamintojas „Dako“), α -lygiųjų raumenų aktiną (monokloninis; praskiedimas 1: 200; gamintojas „Dako“) ir Ki-67 (monokloninis; praskiedimas 1: 40; gamintojas „Dako“). Epitopų (antigeno komponentų) išryškimas atliktas kaitinant mikrobangų krosnelėje ir naudojant atitinkamus buferinius tirpalus (*target* pH6,1 – dažymui CD 117 žymeniu bei TrisEDTA pH9,0 – dažymui CD 34, α -lygiųjų raumenų aktino, Ki-67 žymenimis). Paprastumo dėlei toliau tekste imunohistocheminis žymuo antikūnas vadinamas tiesiog antigeno, su kuriuo imunohistocheminė reakcija tirama, vardu (pvz., vietoje teiginio „antikūno prieš CD117 antigeną reakcija“ vartojama tiesiog „CD117 reakcija“).

Rezultatai

Valstybinio patologijos centro duomenų bazėje 2003–2004 m. rasti 57 GIST navikų tyrimo įrašai. Vieno paciento skirtingi tyrimo objektai (biopsinė medžiaga / operacinė medžiaga, kai buvo atliktos abi procedūros) vertinti kaip vienas atvejis, todėl buvo rasta 50 skirtingų GIST navikų atvejų.

Histologiškai buvo tirta medžiaga devynių biopsijų, po kurių per tirtą laikotarpį 5 atvejais gauta operacinė medžiaga. Pacientų amžius svyravo nuo 13 m. iki 83 m. (vidutiniškai $64,38 \pm 14,26$ m., mediana 68 m.). Dažniau GIST nustatytas moterims (72%),

rečiau – vyrams (28%). Dauginių GIST buvo 4 atvejais iš 50 (8%). Metastazių rasta 7 atvejais iš 50 (14%): 4 atvejais – metastazės kepenyse, 1 – diafragmoje ir skrandžio limfmazgyje, 1 – pilvaplėvėje, 1 – taukinėje. Šių navikų recidyvų per tirtą laikotarpį nenustatyta. Kiti papildomi duomenys nurodyti 1 lentelėje.

GIST histologinių požymių ir piktybinės elgsenos rizikos vertinimas iš biopsinės medžiagos yra neišsamus, todėl vien tik biopsijos atvejais aprašyti atskirai (2 lentelė). Taip pat dauginių GIST atskiri mazgai turėjo skirtingus požymius, todėl jie aprašyti atskirai nuo pavienių GIST (3 lentelė).

Toliau pateikiami pavienių GIST tyrimo rezultatai: GIST pasiskirstymas pagal lokalizaciją (2 pav.) ir pagal naviko ląstelių išvaizdą (3 pav.).

Organoidinės struktūros rastos dviem GIST atvejais iš 42 (4,8%), ląstelių branduolių ritminės lygiavimosi (*palisading*) struktūros (panašios į aptinkamas neurolemomose) rastos 16 atvejų iš 42 (38,1%). Perinuklearinė vakuolizacija buvo aptikta 11 iš 42 atvejų (26,2%). Miksoidiniai stromos židiniai rasti 22 atvejais iš 42 (52,4%). GIST dydis svyravo nuo 0,5 cm iki 25 cm (vidurkis $6,4$ cm \pm $5,3$; mediana 4,9).

Remiantis GIST piktybinės biologinės elgsenos rizikos vertinimo algoritmu, navikai buvo suskirstyti į keturias rizikos grupes (4 lentelė), kur daugiausia navikų buvo didelės ir vidutinės rizikos (atitinkamai 41,7% ir 27,8%).

1 lentelė. Papildomi tiriamųjų duomenys

Požymis	Požymio vertė	Komentaras
Bendras įrašų su GIST diagnoze kiekis VPC 2003–2004 m.	57	Daliai pacientų buvo atliktas biopsinės ir operacinės medžiagos tyrimas
Pacientų skaičius	50	Žr. pirmiau
Amžiaus vidurkis; mediana	64,38 ± 14,26 m.; 68 m.	Vienas GIST atvejis nustatytas 13 m. pacientei, kitais atvejais pacientų amžius svyravo nuo 32 m. iki 83 m.
GIST atvejai (pavieniai; biopsinė ir operacinė medžiaga)	42	Pavieniai GIST aprašyti atskirai nuo dauginių ir nuo atvejų, kai tirta tik biopsinė medžiaga
GIST atvejai (pavieniai; tik biopsija)	4	Aprašyti atskirai (žr. 2 lentelę) ir neįtraukti į pavienių GIST tyrimo aprašymus (išskyrus lokalizacijos ir imunoprofilio aprašymus)
GIST atvejai (dauginiai)	4	Aprašyti atskirai (žr. 2 lentelę)
Vyrai (%) / moterys (%)	14 (28%) / 36 (72%)	–
Metastazavę GIST	7	4 navikai didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos; 1 navikas – vidutinės, 2 – rizika nenustatyta dėl nepakankamų duomenų apie naviką (metastazių lokalizacija – žr. tekste)
GIST recidyvai	0	–

2 lentelė. GIST, kai buvo tirta tik biopsinė medžiaga, pavienis navikas (4 atvejai)

Amžius, lytis	Lokalizacija	Histologiniai požymiai	Imunoprofilis ¹	Prognozinė rizika (vertinimo algoritmą žr. 1 pav.)	Metastazės (nėra / yra)
72 m., vyr.	Nr. 1. Retroperitoninio tarpo audiniai (EGIST) Nr. 2. Metastazė kepenyse	Šeivinė ląstelių išvaizda, ritminės (palisading) ląstelių branduolių struktūros	CD117 (+++) CD 34 (+) α-lygiųjų raumenų aktinas (–) Ki-67 – neatlikta	Neaiški*	Yra (kepenyse)
59 m., mot.	Plonoji žarna	Mišri ląstelių išvaizda su koaguliacinės nekrozės židiniiais	CD117 – neatlikta ² CD 34 – neatlikta α-lygiųjų raumenų aktinas (–) Ki-67 – neatlikta	Didelė (>10 mitozijų visame biopato plote)	Nėra
44 m., mot.	Navikas dešiniojo antinksčio projekcijoje ³	Šeivinė ląstelių išvaizda	CD117 (+++) CD 34 (+++) α-lygiųjų raumenų aktinas (+) Ki-67 – neatlikta	Neaiški*	Nėra
80 m., vyr.	Skrandis	Mišri ląstelių išvaizda. Naviko invazija į savąjį gleivinės dangalą	CD117 (+++) CD 34 (–) α-lygiųjų raumenų aktinas – neatlikta Ki-67 – neatlikta	Neaiški*	Nėra

¹ Naviko imunoprofilio vertinimas – žr. straipsnio skylyje „Medžiaga ir metodai“.

² Abejotina GIST diagnozė, nes neatliktas CD117 tyrimas; morfologiškai diferencijuotinas nuo smulkialąstelinės karcinomos.

³ Nepakankami klinikiniai duomenys: ar tai EGIST, ar GIST plitimas, ar metastazė.

* Iš biopsinės medžiagos nėra galimybės nustatyti naviko dydžio ir mitozijų kiekio 50-yje DPRL.

3 lentelė. Dauginiai GIST (4 atvejai)

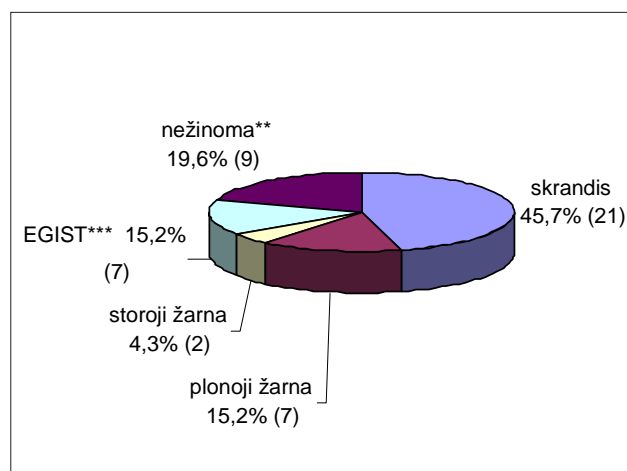
Amžius, lytis	Lokalizacija / navikų dydžiai	Histologiniai požymiai	Imunoprofilis ¹	Prognozinė rizika (vertinimo algoritmą žr. 1 pav.)	Metastazės (nėra / yra)
13 m., mot.	Skrandis, trys pagrindiniai matomi navikai: 1. 4 cm 2. 2,5 cm 3. 2,5 cm Smulkūs <1 cm mazgeliai skrandžio sienoje	1. <i>Visi 3 navikai</i> : epitelioidinė ląstelių išvaizda su miksoidinės stromos zonomis (intravaskulinis plitimas) 2. <i>Navikas nr. 1</i> : invazija į savąjį gleivinės dangalą 3. <i>Navikas nr. 2</i> : organoidinės struktūros 4 <i>Navikas nr. 3</i> : organoidinės ir ritminės (<i>palisading</i>) struktūros	1. <i>Navikas nr. 1</i> : CD117 (+++) CD 34 (+++) 2. <i>Navikas nr. 2</i> : CD117 (+++) CD 34 (+++) α -lygiųjų raumenų aktinas (-), Ki-67 <5% 3 <i>Navikas nr. 3</i> : CD117 (+++) CD 34 (+)	<i>Visi 3 navikai</i> : Maža (<5 mitozijų 50-yje DPRL, dydžiai iki 4 cm)	Nėra
78 m., mot.	1. Plonoji žarna / 2,5 cm 2. Storoji žarna / 2,5 cm 3. Skrandis / 4 cm	1. <i>Visi navikai</i> : mišri ląstelių išvaizda su miksoidinės stromos zonomis 2. <i>Plonosios ir storosios žarnos navikai</i> : koaguliacinė nekrozė 3. <i>Skrandžio navikas</i> : ląstelių organoidinės ir branduolių ritminės (<i>palisading</i>) struktūros	1. <i>Plonosios ir storosios ž. navikai</i> : CD117 (+++) CD 34 (+) α -lygiųjų raumenų aktinas (+), Ki-67 50% 2. <i>Skrandžio navikas</i> : CD117 (+++) CD34 (+++) α -lygiųjų raumenų aktinas (+), Ki-67 <5%	1. <i>Plonosios ir storosios ž. navikai</i> . Didelė (>10 mitozijų 50-yje DPRL, dydžiai 2,5 cm) 2. <i>Skrandžio navikas</i> . Maža (<5 mitozijų 50-yje DPRL, dydis 4 cm)	Yra (taukinėje)
42 m., mot.	Plonoji žarna / nėra duomenų ²	Mišri ląstelių išvaizda su miksoidinės stromos zonomis. Naviko invazija į gleivinės savąjį dangalą	CD117 (-) ³ CD 34 (-) α -lygiųjų raumenų aktinas (-) Ki-67 neatlikta	Didelė (apie dydį nėra duomenų, tačiau yra >10 mitozijų 50-yje DPRL)	Nėra
72 m., mot.	Skrandis ² / 10,5 cm	Šeivinė ląstelių išvaizda. Ląstelių branduolių ritminės (<i>palisading</i>) struktūros	Imunohistocheminiai tyrimai neatlikti	Didelė (<5 mitozijų 50-yje DPRL, tačiau dydis 10,5 cm)	Nėra

¹ Naviko imunoprofilio vertinimas – žr. straipsnio dalyje „Medžiaga ir metodai“.

² Apie navikų dydį ir (arba) kiekį nėra duomenų pirminio makroskopinio operacinės medžiagos apdorojimo protokole ir klinikiniame siuntime.

³ CD117 (-) GIST yra diskutiniai ir diagnozuoti remiantis tik klinikiniais ir (arba) morfologiniais radiniais.

DPRL – didelio padidrinimo regos laukas.

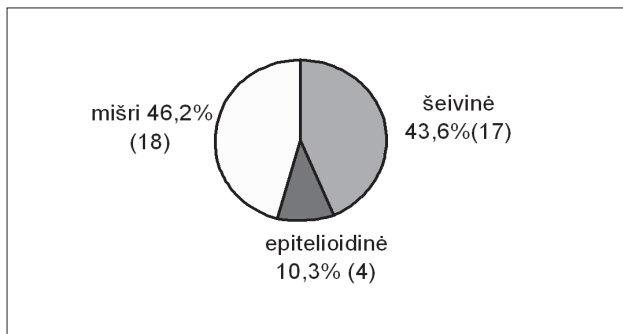


2 pav. Pavieniai GIST, operacinė ir biopsinė medžiaga (46 atv.): pasiskirstymas pagal lokalizaciją

* Lokalizacija nustatyta 46 pavienių GIST navikų (iš operacinės ir biopsinės bei vien tik biopsinės medžiagos) (žr.1 pav.).

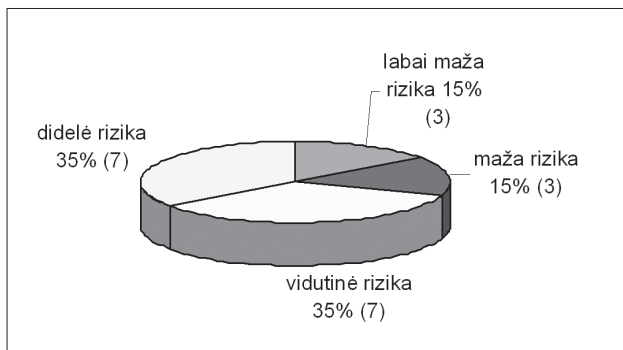
** Nebuvo duomenų pirminio makroskopinio operacinės medžiagos apdorojimo protokole ir klinikiniame siuntime.

*** EGIS (ekstragastrointestinaliniai GIST) buvo traktuojami navikai, kurie remiantis klinikiniais ir patologijos tyrimo duomenimis nebuvo susiję su virškinimo trakto organų siena ir nebuvo metastazės

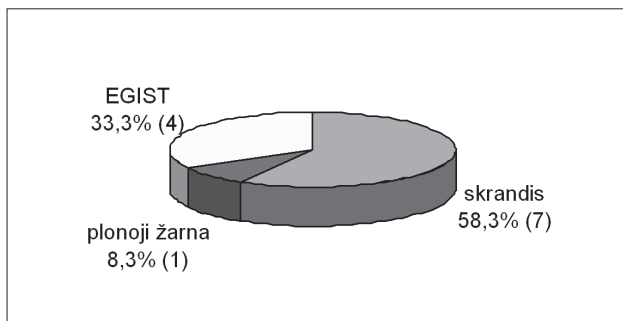


3 pav. Pavieniai GIST, operacinė medžiaga: pasiskirstymas pagal ląstelių išvaizdą (39 atv.)*

* Iš 42 pavienių GIST operacinės medžiagos atvejų 4 buvo neprieinami peržiūrai ir duomenys paimti iš patologijos tyrimo protokolo. Tik viename iš keturių buvo nurodyta GIST ląstelių išvaizda, todėl šis požymis vertintas 39 paviniams GIST.



4 pav. Pavieniai GIST skrandyje, operacinė medžiaga (20 atv.): pasiskirstymas pagal piktybinės biologinės elgsenos riziką



5 pav. Pavieniai GIST, operacinė medžiaga: didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos navikų pasiskirstymas pagal lokalizaciją (12 atv.)*

* Iš viso buvo 15 didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos navikų pavienių GIST operacinėje medžiagoje (4 pav.). 3 atvejais buvo nežinoma navikų lokalizacija (nebuvo duomenų pirminio makroskopinio operacinės medžiagos apdoravimo protokole ir klinikiniam siuntime).

4 lentelė. Pavieniai GIST, operacinė medžiaga (42 atv.): pasiskirstymas pagal piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupes

Rizikos grupė	Atvejų skaičius (%)
Didelė	15 (41,7%)
Vidutinė	10 (27,8%)
Maža	5 (13,9%)
Labai maža	6 (16,7%)
Iš viso	36*

* 6 iš 42 pavienių GIST operacinės medžiagos atvejų buvo nepakankami duomenys GIST rizikos grupei nustatyti (dydis ir/ar mitozijų kiekis, kai atvejai buvo neprieinami peržiūrai). Todėl GIST rizikos grupės nustatytos iš viso 36 atvejais.

5 lentelė. Pavieniai GIST plonojoje žarnoje, operacinė medžiaga (6 atv.): pasiskirstymas pagal piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupes

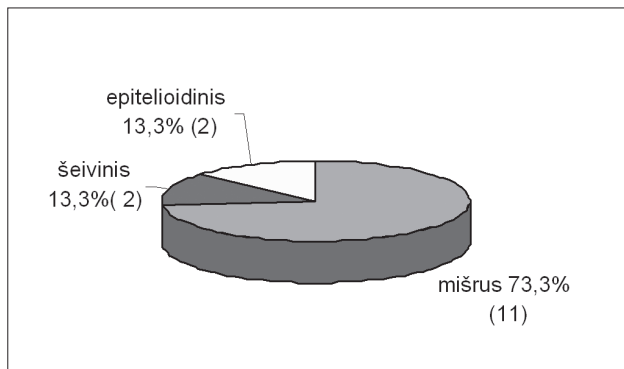
Rizikos grupė	Atvejų kiekis (%)
Didelė	1 (20%)
Vidutinė	1 (20%)
Maža	2 (40%)
Labai maža	1 (20%)
Iš viso	5*

* Iš 6 pavienių GIST operacinėje plonosios žarnos medžiagoje vienas atvejis buvo neprieinamas peržiūrai, o patologijos tyrimo galutiniame protokole buvo nepakankamai duomenų rizikos grupei nustatyti.

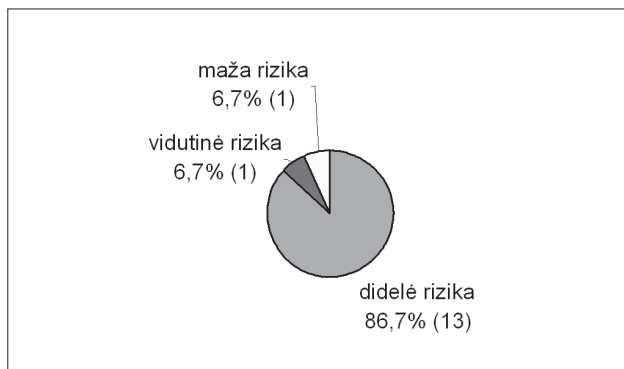
Pavienių skrandžio GIST operacinėje medžiagoje rasta 20 atvejų. GIST pasiskirstymas pagal piktybinės biologinės elgsenos riziką skrandyje nurodytas 4 pav., o plonojoje žarnoje – 5 lentelėje. Storojoje žarnoje buvo rasti du pavieniai navikai (1 – vidutinės rizikos, 1 – nenustatytos rizikos, nes nebuvo duomenų apie naviko dydį).

Atskiras didelės piktybinės biologinės GIST elgsenos rizikos grupės navikų pasiskirstymas pagal lokalizaciją parodytas 5 paveiksle.

GIST (pavienių navikų) didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupės (15 atvejų) pasiskirstymas pagal ląstelių išvaizdą (histologinį piešinį) mato-



6 pav. Pavieniai GIST, operacinė medžiaga: didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos navikų pasiskirstymas pagal ląstelių išvaizdą (15 atv.)



7 pav. Pavieniai GIST, operacinė medžiaga: navikų su koaguliacinėmis nekrozėmis pasiskirstymas pagal riziką (15 atv.)

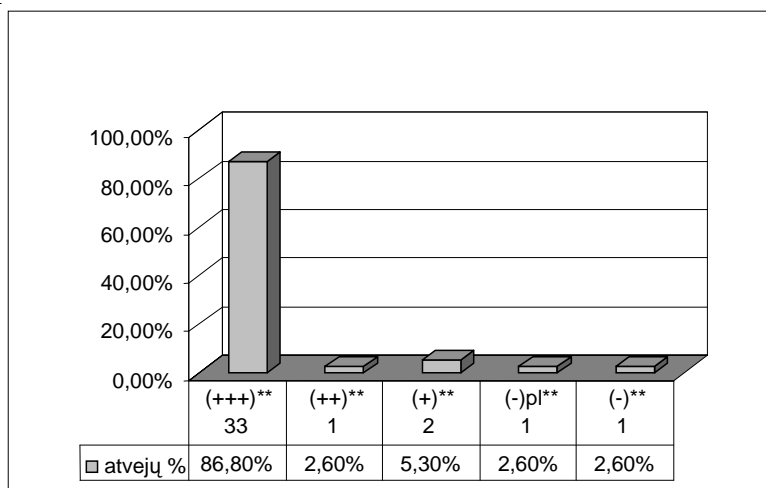
6 lentelė. Pavieniai GIST, operacinė medžiaga: piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupių koreliacija su naviko plitimu į savąjį gleivinės dangalą

Rizikos grupė	GIST su plitimu gleivinėje atvejų sk. (%)
Didelė	6 (60%)
Vidutinė	2 (20%)
Maža	1 (10%)
Labai maža	1 (10%)
Iš viso	10

7 lentelė. Pavieniai GIST, operacinė medžiaga ir biopsinė medžiaga: Ki-67 proliferacinio aktyvumo koreliacija su GIST rizikos grupe

Rizikos grupė	Proliferacinis aktyvumas	Atvejų skaičius
Didelė	50%	1
Didelė	25%	1
Didelė	20%	1
Didelė	10%	1
Didelė	≤5%	4
Vidutinė	10%	2
Vidutinė	≤5%	2
Maža	<5%	2
		Iš viso 14 atvejų*

* Iš 46 pavienių GIST navikų (operacinė ir tik biopsinė medžiaga) (1 pav.) Ki-67 ekspresijos koreliacija su rizikos grupe atlikta 14 GIST, kai buvo taikytas imunohistocheminis Ki-67 tyrimas ir buvo galima nustatyti naviko rizikos grupę.



8 pav. Pavieniai GIST, operacinė ir biopsinė medžiaga (38 atv.): CD117 ekspresija

* Iš 46 pavienių GIST (operacinė ir tik biopsinė medžiaga) (1 pav.) 8 atvejais imunohistocheminis CD117 tyrimas neatliktas.

** Naviko imunoprofilio vertinimas – žr. straipsnio dalyje „Medžiaga ir metodai“.

mas 6 pav. (dominuoja mišrios išvaizdos navikai). Koaguliacinė nekrozė rasta 15 iš 42 (35,7%) pavienių GIST operacinės medžiagos atvejų. Didžioji dalis navikų su koaguliacine nekroze (86,7%) buvo didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos (7 pav.). Pavienių GIST operacinėje medžiagoje naviko santykis su savuoju gleivinės dangalu vertintas 28 atvejais, kai buvo matomas. Histologinis plitimas į savąjį gleivinės dangalą rastas 10 atvejų (35,7%). Gleivinėje plitusių 60% navikų buvo didelės piktybinės elgsenos grupės (6 lentelė).

CD117 imunohistocheminis tyrimas atliktas 38 paviniams GIST. 36 navikuose (94,7%) rasta CD117 ekspresija daugiau nei 10% naviko ląstelių (8 pav.). CD34 tyrimas buvo atliktas 32 GIST ir 26 navikuose (81,3%) šis žymuo buvo teigiamas (9 pav.). Pusėje pavienių GIST (18 atvejų iš 36 dažytų) buvo teigiamas α -lygiųjų raumenų aktinas.

Ki-67 proliferacinio aktyvumo koreliacija su GIST rizikos grupe parodyta 7 lentelėje.

Diskusija

GIST dažniausi 50–60 metų pacientams, reti asmenims iki 40 metų ir labai reti vaikams [1]. Daugumos tyrimų duomenimis, GIST dažniau serga vyrai [15, 11], o kai kurie tyrimai (pvz., Pietų Taivane) rodo nedidelę persvarą moterų, sergančių šia liga [15].

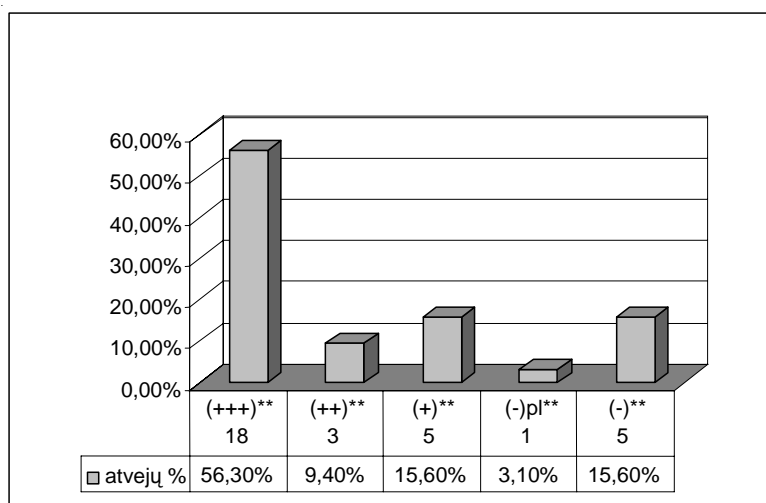
Mūsų tirtais atvejais daugiau nei dukart dažniau GIST sirgo moterys. Amžiaus mediana buvo 68 metai.

Apie 60–70% GIST aptinkama skrandyje, 20–30% navikų – plonojoje žarnose. Iki 10% navikų pasitaiko storioje žarnoje, ypač retai – stemplėje [1–3, 6].

Mūsų tyrimo duomenimis, apie pusę navikų rasta skrandyje (45,7%), rečiau – plonojoje žarnoje (15,2%), ekstragastrintestininės lokalizacijos (15,2%) ir rečiausiai – storioje žarnoje (4,3%). Dalies navikų (19,6%) lokalizacija buvo nežinoma, nes tyrimo metu duomenys buvo neprieinami. Galima daryti prielaidą, kad nežinomos lokalizacijos navikų grupėje slypi duomenys, kurie priartintų prie literatūroje minimų skaičių apie GIST pasiskirstymo dažnį skirtingose virškinimo trakto dalyse. Vertinant navikų piktybiškumo ir lokalizacijos sąsajas, literatūroje nurodoma, kad skrandžio GIST yra geresnės prognozės nei plonosios žarnos GIST [2, 17, 18].

Daugiau nei pusė mūsų tirtų didelės rizikos GIST buvo skrandyje, o pagal lokalizaciją nė viena rizikos grupė (didelė, vidutinė, maža ir labai maža) ryškiau nedominavo.

Plonojoje žarnoje rasti tik šeši pavieniai GIST. Šis plonosios žarnos navikų kiekis yra per mažas, kad būtų galima daryti kokias nors išvadas dėl šios lokalizacijos GIST piktybiškumo.



9 pav. Pavieniai GIST, operacinė ir biopsinė medžiaga)32 atv.*: CD34 ekspresija

* Iš 46 pavienių GIST (operacinė ir tik biopsinė medžiaga) (1 pav.), 14 atvejų imunohistocheminis CD34 tyrimas neatliktas.

** Naviko imunoprofilio vertinimas – žr. straipsnio dalyje „Medžiaga ir metodai“.

Aprašomi reti šeiminiai dauginių GIST atvejai [16]. Mes diagnozavome keturis dauginius GIST.

Vienas, nustatytas 13 metų mergaitei, dauginis navikas su skirtingais histologiniais požymiais trijuose didžiausiuose mazguose, buvo mažos piktybinės biologinės elgsenos rizikos, tačiau turėjo intravaskulinės invazijos požymių, kurie paprastai būdingi piktybiniam įvairių rūšių navikams.

Vienas iš dažniausių šių navikų tolimo plitimo būdų yra metastazavimas į kepenis, o metastazės limfmazgiuose yra retos [4, 5].

Mūsų tyrimo duomenimis, daugiausia GIST metastazavo į kepenis (4 atvejai iš septynių). Vienam pacientui nustatytos šio naviko metastazės limfmazgiuose.

Dažniausi yra šėivinių ląstelių, retesni mišrūs ir rečiau grynai epitelioidinių ląstelių GIST [19]. Dalis tyrėjų nurodo, kad mišrūs ir epitelioidiniai GIST yra vienodai reti [11, 15]. Kai kurių autorių duomenimis, naviko piešinys pacientų išgyvenamumo rodikliams įtakos neturėjo [20].

Mūsų tyrime mišrių ir šėivinių GIST kiekis beveik nesiskyrė (atitinkamai 46,2% ir 43,6%), rečiau pasitaikė epitelioidinių navikų (10,3%). Didelės rizikos GIST grupėje dauguma navikų (73,3%) buvo mišraus piešinio.

Organoidinės struktūros, primenančios paragangliomą ar karcinoidą [1], dažniau būdingos plonosios žarnos GIST [21]. Tik pavieniuose mūsų tirtuose navikuose buvo šios struktūros, taip pat buvo mažas plonosios žarnos GIST atvejų skaičius, todėl šio histologinio požymio, naviko lokalizacijos ar prognozės rizikos sąsajos buvo nevertintinos.

Naviko ląstelių branduolių ritminės (*palisading*) struktūros yra būdingos neurolemomoms, tačiau gali būti ir virškinimo trakto stromos navikuose [2], todėl būtina imunohistocheminė diferencinė diagnostika. Šias struktūras aptikome 38,1% pavienių GIST.

Anksčiau klaidingai manyta, kad ląstelių perinuklearinė vakuolizacija rodo lygiųjų raumenų diferenciaciją [2]. Vis dėlto perinuklearinė vakuolizacija gali būti kaip papildomas histologinis požymis diagnozuojant GIST. Mūsų duomenimis, šis požymis rastas 26,2% navikų.

Epitelioidiniai GIST su miksoidine stroma yra asocijuoti su PDGFR α (*platelet-derived growth factor re-*

ceptor α) mutacijomis [19]. Mūsų tyrime miksoidinė stroma aptikta viename iš keturių pavienių epitelioidinių ir viename dauginiame epitelioidinio piešinio GIST.

Dalis autorių siūlo skirstyti šiuos navikus į rizikos grupes pagal naviko dydį ir mitozijų kiekį [2]. Didelė dalis į rizikos grupes mūsų suskirstytų pavienių navikų (41,7%) buvo didelės piktybinės biologinės elgsenos rizikos.

Literatūroje minimi ir kiti histologiniai požymiai, galintys lemti piktybinę GIST elgseną: nekrozė [11], išskverbimas į savąjį gleivinės dangalą [11, 18], didelis Ki-67 proliferacinis aktyvumas [12].

Tyrimo rezultatai parodė, kad naviko koaguliacinė nekrozė, plitimas į savąjį gleivinės dangalą, Ki-67 proliferacinis aktyvumas >10% naviko ląstelių populiacijos yra būdingi didelės rizikos GIST, todėl gali būti papildomi histologiniai kriterijai tikslesnei GIST prognozei nustatyti.

Ki-67 proliferacinis aktyvumas \leq 5% nekoreliavo su GIST piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupėmis ir buvo būdingas tiek didelės, tiek vidutinės, tiek mažos rizikos navikams.

CD117 ekspresija GIST siekia iki 95%, CD34 – nuo 60% iki 80%, α -lygiųjų raumenų aktino – nuo 20% iki 40% [1, 2, 7].

Daugumoje mūsų imunotipuotų GIST buvo teigiami CD117 ir CD34 žymenys, o pusėje navikų – teigiamas α -lygiųjų raumenų aktinas. Dėl įvairių priešasčių GIST navikai nebuvo tipuoti vienodu imunohistocheminiu rinkiniu. C117(–) GIST navikai turėtų būti tiriami molekuliniais metodais KIT ir PDGFR α mutacijoms nustatyti [13].

Šis tyrimas yra gana subjektyvus ir dalinis, nes dėl trumpo pacientų stebėjimo laiko tik pavieniais atvejais buvo galima įvertinti tikrą naviko piktybinę elgseną. Koreliacija tarp subjektyvios GIST piktybinės biologinės elgsenos „rizikos“ kategorijos ir naviko histologinių požymių yra tik apytikslė. Daug tikslesnis šių navikų retrospektyvusis tyrimas gali būti atliktas tik po ilgesnio pacientų stebėjimo laiko. Taip pat nebuvo prienami GIST duomenys iš visos šalies patologijos skyrių ir ne visuomet buvo prieinama medžiaga peržiūrai. Dėl to kai kurie požymiai (dydis, mitozinis aktyvumas, kt.) negalėjo būti vertinami.

Išvados

Tolesnis sistemingas pacientų, sergančių GIST navikais, stebėjimas, vieno GIST navikų registro sukūrimas Lietuvoje ir pacientų išgyvenamumo nustatymas, GIST navikų diagnostikos ir gydymo standarto sukūrimas leistų iš esmės pagerinti šių navikų diagnostiką ir gydymą, patikimiau įvertinti, kiek dabartinė pik-

tybinės elgsenos tikimybės (sutarimo) schema leidžia nuspėti šios retos navikų rūšies prognozę ir koks tikras šių navikų dažnis šalyje. Šie tikslai, žinoma, yra labiau ateities mokslinių tyrimų nei šio straipsnio. Šiuo atveju buvo svarbiau išanalizuoti dabartinę GIST navikų diagnostikos padėtį viename didžiausių patologijos centrų Lietuvoje ir išsiaiškinti pagrindines diagnostikos kliūtis.

LITERATŪRA

1. Chandu de Silva MV, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD 117 expression, differential diagnosis and target cancer therapy with Imatinib. *Pathology Oncology Research* 2003; 9 (1): 13–19.
2. Fletcher Christopher DM, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33 (5): 459–465.
3. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Rosai J. 2004; p. 674–680.
4. Atlas of tumor pathology, Tumors of the esophagus and stomach. Levin KJ, Appelman HD. AFIP 1996; p. 405–456.
5. Atlas of tumor pathology, Tumors of intestines. Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. AFIP 2003; p. 325–341.
6. WHO Classification of tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the Digestive System. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). IARC Press 2000; p. 28–29, 62–65, 90, 143–143.
7. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4 ed. Weiss SW, Goldbloom JR. Mosby, 2001; p. 749–768.
8. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003; 65: 187–197.
9. Lunevičius R. Upper gastrointestinal stromal tumors: changes in definition and terms. *Lietuvos chirurgija (Lithuanian Surgery)* 2003; 1 (1): 6–11.
10. Judson I. Gastrointestinal stromal tumours (GIST): biology and treatment. *Annals of Oncology* 2002; 13 (Suppl 4): 287–289.
11. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International Journal of Cancer* 2005; 117: 289–293.
12. Nilson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103(4): 821–829.
13. Madeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors, proof of concept and therapeutic implications. *American Journal of Surgical Pathology* 2004; 28–7: 889–894.
14. Plečkaitis M, Mickys U, Rimkevičius A. Gastrointestinalinės stromos navikai: dabartinis požiūris ir diagnostika. *Lietuvos chirurgija (Lithuanian Surgery)* 2005; 3 (3): 176–183.
15. Li Ch-F, Chuang Sh-S, Lu Ch-l, Lin Ch-N. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) in southern Taiwan: A clinicopathologic study of 93 resected cases. *Pathology – Research and Practice* 2005; 201: 1–9.
16. Handra-Luca A, Flejou J-F, Molas G, et al. Familial multiple gastrointestinal stromal tumours with associated abnormalities of the myenteric plexus layer and skeinoid fibres. *Histopathology* 2001; 39: 359–363.
17. Tazava K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathology International* 1999; 49: 786–798.
18. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of Gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human Pathology* 2002; 33(5): 478–483.
19. Sakurai Sh, Hasegawa T, Sakuma Y, Takazawa Y, Motegi A, Nakajima T, Saito K, Fukayama M, Shimoda T. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Human Pathology* 2004; 35 (10): 1223–1230.
20. Yan H, Marchettini P, Acherman YIZ, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH. Prognostic Assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(3): 221–228.
21. Dei Tos AP. The reappraisal OFM gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003; 442: 421–428.

Gauta: 2006-03-01

Priimta spaudai: 2006-04-20