

**І.С. Шпонька,
П.О. Гриценко,
В.Р. Скорик**

ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНА СТРОМАЛЬНА ПУХЛИНА ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ ЕКСТРАГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ З РІЗНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Zhovtneva sq., 14, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine
e-mail: skorikvr@gmail.com

Ключові слова: гастроінтестинальні стромальні пухлини, диференційна діагностика, імуногістохімічне дослідження, CD117, DOG1, CD34

Key words: gastrointestinal stromal tumors, differential diagnosis, immunohistochemical study, CD117, DOG1, CD34

Реферат. Гастроінтестинальна стромальна опухоль більших розмірів екстрагастроінтестинальної локалізації з різними морфологічними характеристиками. Шпонька І.С., Гриценко П.А., Скорик В.Р. Проблематика точної верифікації діагнозу гастроінтестинальної стромальної опухолі сьогодні являється актуальною по многим причинам. Так, гистологічну діагностику ускладнює наявність морфологічної подібності з другими мезенхімальними новообразованиями шлунково-кишкового тракту, а также определение гистологічески різних зон в пределах однієї досліджуваної опухолі. Мы представляем ситуацію з вищеуказаною проблематикою: проведення диференціальної діагностики включає аналіз морфологічних критеріїв і отриманих імуногістохімічних реакцій. При порівнянні імунофенотипа гистологічески різних зон принципіальної різниці не виявлено.

Abstract. Gastrointestinal stromal tumor of large size, extragastrointestinal localization and different morphological features. Shpon'ka I.S., Grycenko P.O., Skoryk V.R. The problems of accurate verification of the gastrointestinal stromal tumor are relevant today for many reasons. Thus, the histological diagnosis is complicated by the morphological similarity of other gastrointestinal tract mesenchymal neoplasms and by histologically different zones within the same investigation. We present the situation with the above issues: the differential diagnosis includes an analysis of morphological criteria and received immunohisto-chemical reactions. Between immunophenotypes of histologically different zones principal difference is not revealed.

Серед доброякісних та злоякісних м'якотканинних пухлин черевної порожнини найпоширенішими вважаються лейоміоми та ліпосаркоми відповідно [7, 3]. Проте у травній трубці на першому місці за частотою виникнення серед мезенхімальних новоутворень є гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГСП), які можуть розвиватися також і екстрагастроінтестинально (менше 10% від загальної кількості) [5, 6]. Враховуючи наявність клінічних та морфологічних критеріїв подібності всіх вищезазначених новоутворень та принципово різних підходів до їх лікування та прогнозів життя необхідне проведення ретельної диференційної діагностики з використанням імуногістохімічного дослідження. Проте верифікацію діагнозу може ускладнювати наявність в одній пухлині зон з різними морфологічними варіантами та характером експресії одного й того ж імуногістохімічного маркера [2]. У статті доповідаємо приклад гастроінтестинальної стромальної пух-

лини заочеревинного простору з наявністю зон з різною морфологічною будовою та схожості з іншими мезенхімальними новоутвореннями (лейоміомою, ліпосаркомою).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До Діагностичного центру медичної академії (м. Дніпропетровськ) надійшов операційний матеріал пацієнта 66 років видаленої рецидивуючої гігантської пухлини заочеревинного простору. Вперше до лікаря хворий звернувся півтора роки тому зі скаргами на новоутворення, що візуально визначалось через шкіру передньої черевної стінки, загальну слабкість, втрату ваги. За даними комп'ютерної томограми (КТ): новоутворення заочеревинного простору розмірами 14,9x11,2x14,2см з чіткими рівними контурами та порожнинами розпаду, що щільно прилягає до лівої нирки. Після видалення пухлини встановлено заключний морфологічний діагноз мезенхімома. Через 5 місяців після проведеного оперативного лікування на КТ зліва

візуалізується новоутворення розміром 8,2x6,3x11,2 см з тонкою стінкою, що щільно прилягає до клубової кишки. Після другої операції гістологічна картина відповідає ліпосаркомі. Регіонарних та віддалених метастазів не виявлено. З метою верифікації морфологічного діагнозу матеріал рецидиву новоутворення було направлено на імуногістохімічне дослідження.

Під час морфологічного вивчення гістологічних препаратів, забарвлених за стандартною методикою (барвники – гематоксилін, еозин) було встановлено, що пухлина мала ознаки лейоміоми та ліпосаркоми. Тому до первинної панелі імуногістохімічних маркерів увійшли первинні антитіла віментин (клон Sp20, розведення (р.) 1:200), SMA (клон ab-1, р. 1:500), MSA Ab-4 (клон HNF-35, р.1:100) S100 Ab-1 (клон 4C4.9, р. 1:150), CD34 (клон ab-1, р. 1:500), CD117 (клон ab-1, р. 1:200), DOG1 (клон Sp21, р.1:100), Ki-67(клон sp6, р.1:150). Також ми відібрали 2 зразки з різною морфологічною будовою для оцінки наявності змін характеру експресії імуногістохімічних маркерів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ

В одній пухлині можуть зустрічатися випадки з різною морфологічною будовою. В деяких полях зору досліджувана пухлина утворена округлими та дещо витягнутими клітинами, які

мають округло-видовжені ядра з рясною світлою цитоплазмою та організовані у групи та гнізда (рис. 1). Така гістологічна картина потрапляє під опис епітеліоїдного варіанту ГІСП. На користь злоякісності процесу в цьому випадку свідчать наявні 8-9 мітотичних фігур на 50 полів зору та помірно виражений поліморфізм, що аргументує проведення диференційної діагностики і з саркомама. Ядра гіперхромні з, переважно, конденсованим гранулярним хроматином, відрізняються одне від одного за формою та розміром, ядерця не виражені. Такі клітини нагадують ліпобласти, для яких характерно одне чи два округлих чи фестончатих, гіперхромних, розташованих по центру чи на периферії ядра та перевага ядерно-цитоплазматичного співвідношення в бік цитоплазми за рахунок наявності значної кількості внутрішньоклітинних крапель жиру. Проте для ліпосаркоми характерна наявність розсіяних поліморфних, часто багатоядерних, стромальних клітин («bizarre» клітин) серед різного ступеня виразності сполучнотканинних септ з гіперхромними веретеноподібними клітинами. Хоча для епітеліоїдного варіанту ГІСП також характерна наявність щільного колагену між пухлинними осередками. Ці дані не дозволяють гістологічно достовірно визначитись з діагнозом.

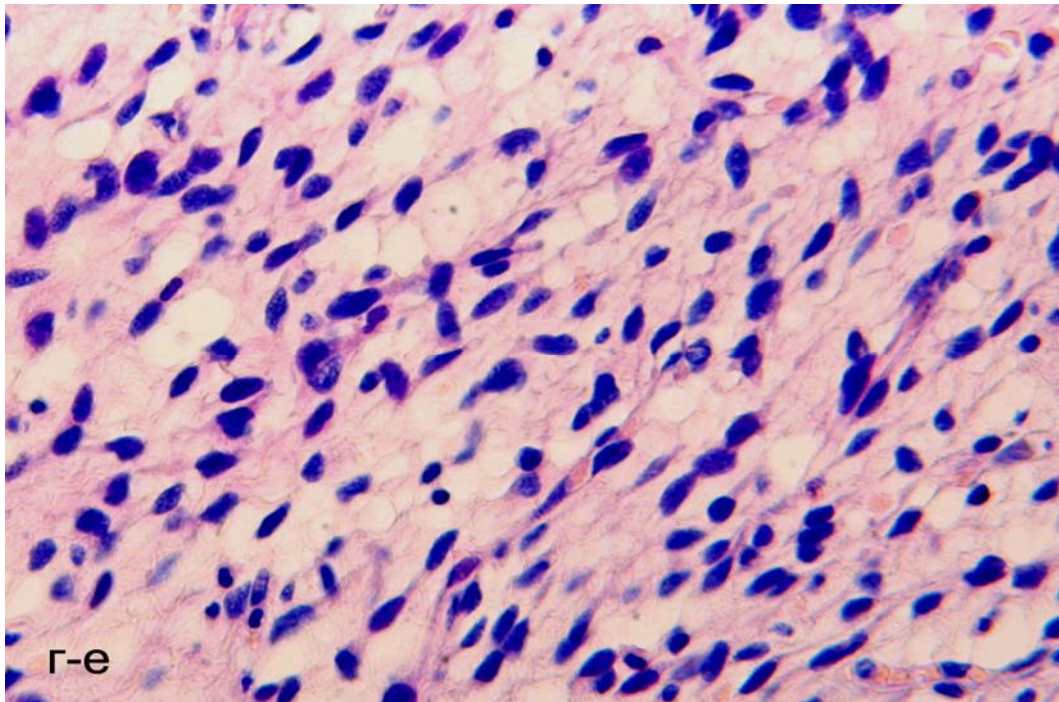


Рис. 1. ГІСП, епітеліоїдний варіант (клітини типу ліпобластів).
Забарвлення гематоксиліном Майєра, еозином, x400

Інші фрагменти досліджуваного новоутворення, що відповідають веретеноподібному варіанту ГСП (рис. 2), мають схожі морфологічні ознаки з пухлинами гладком'язового походження: витягнуті клітини з рясною світло-забарвленою цитоплазмою та овоїдним центрально розташованим ядром, які утворюють пересічні пучки. Проте для лейоміом та лейоміосарком більш характерні клітини з видовженим ядром з тупим кінцем («blunt-ended») чи у формі сигари, тоді як у досліджуваному випадку

мають місце видовжені, переважно увігнуті з боків та загострені на кінцях ядра, що характерно для ГСП. Для лейоміом та високодиференційованих сарком характерні довгі правильно орієнтовані пучки, що перехрещуються, переважно, під кутом 90°, тоді як пухлині клітини ГСП утворюють короткі нечітко визначені в напрямленні завитки. Проте в такому випадку цей критерій свідчить у бік верифікації гладком'язової пухлини.

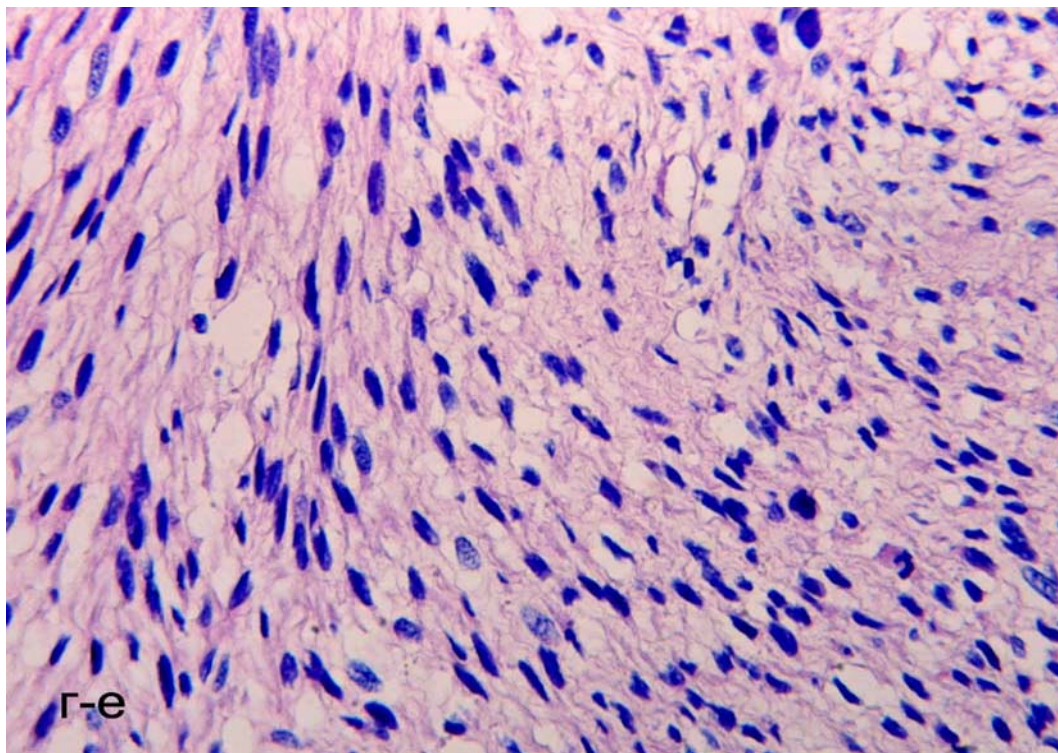


Рис. 2. ГСП, веретеноподібний варіант з помірно вираженим поліморфізмом, фігурами мітозу. Забарвлення гематоксилином Майєра, еозином, x400

Також схожу мікроскопічну картину може мати дедиференційована ліпосаркома, що є найчастішою злоякісною мезенхімальною пухлиною заочеревинного простору серед веретеноподібних та плеоморфних сарком [8]. Хоча для цього типу новоутворень характерна наявність двох чітко відокремлених компонентів: високодиференційованої ліпосаркоми, утвореної з відносно зрілих одновакуольних адипоцитів різного розміру та форми, та злоякісного неліпогенного компоненту, утвореного веретеноподібними клітинами. Проте є випадки, коли ліпогенна частина пропускається, тому що не розцінюється як злоякісна. Щодо неліпогенного компоненту: він не має специфічного гістологічного диференціювання, та іноді може

експресувати маркер міофібробластичного походження – десмін. Морфологічну схожість з ГСП виявляє наявність витягнутих клітин з овальним ядром, що формують структури, схожі на пучки та «завихрення», визначення невеликих вакуолей біля ядра. Проте останні є ознакою дегенеративних та атрофічних змін пухлинної клітини, а не наслідком етапів фіксації операційного матеріалу, що характерно для ГСП.

Імуногістохімічна панель маркерів включала: віментин, CD117, CD34, DOG1, S100, α -SMA, MSA, Ki-67. Дослідженню підлягали два фрагменти новоутворення з різними морфологічними варіантами – веретеноподібним та епітеліоїдно-клітинним.

З первинним антитілом віментином отримана позитивна реакція – визначалось дифузне вираженого ступеня інтенсивності коричневе, переважно, мембранне забарвлення майже всіх пухлинних клітин, однакове у зразках з різними морфологічними варіантами будови новоутворення.

Реакція з маркером CD117 визначалась як позитивна за наявності дифузного низького та помірно вираженого цитоплазматичного та мем-

бранного забарвлення, а також реакцією «dot like» (гранулярне забарвлення цитоплазми, що визначає ендоплазматичний ретикулум) більшості пухлинних клітин (рис. 3). Залежно від гістологічного варіанту ступінь та вираженість забарвлення суттєво не змінювались. Наявність мембранного забарвлення вираженого ступеня інтенсивності дифузного характеру переважної більшості клітин в обох зразках маркером CD34 розцінювалась як позитивна реакція.

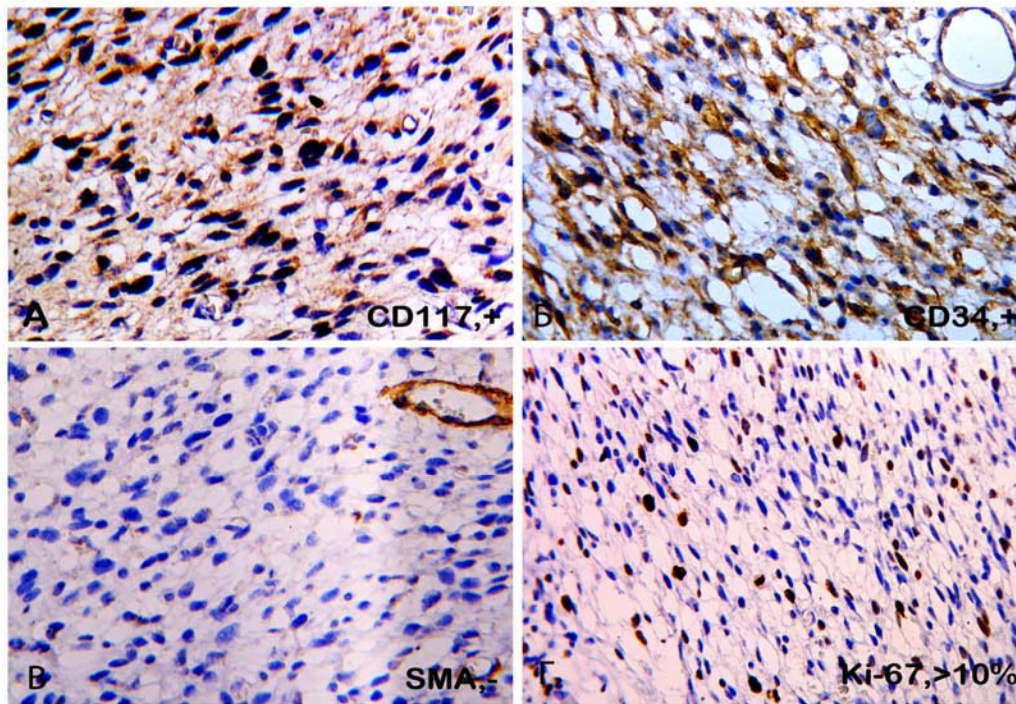


Рис. 3. ГІСП, епітеліоїдний варіант.

А. позитивна (+) дифузна цитоплазматична та мембранна реакція з маркером CD117.

Б. Вираженого ступеня коричневе мембранне та цитоплазматичне забарвлення – позитивна реакція з первинним антитілом CD34.

В. Відсутність забарвлення маркером SMA з внутрішнім контролем (позитивна реакція у стінці судини).

Г. Ядерне забарвлення понад 10 % пухлинних клітин маркером Ki-67

Антигенів до первинного антитіла DOG1 у досліджуваному новоутворенні не виявлено, про що свідчить відсутність коричневого забарвлення у всіх зразках пухлини. Це розцінювалось як негативна реакція. Також не визначалась експресія маркерів м'язового та нейроектодермального походження α -SMA, MSA та S100 відповідно в обох зразках новоутворення, що виключає походження пухлини з вищезазначених тканин, незважаючи на наявність схожих морфологічних ознак.

Коричнєве ядерне забарвлення, характерне для маркеру проліферативної активності Ki-67, виявлялось у 21% пухлинних клітин, що свідчить

про високу проліферативну активність (критерій оцінки: понад 10% забарвлених неопластичних клітин), що пояснює виникнення рецидиву в пацієнта [7].

Отриманий імунофенотип: позитивні реакції з маркерами віментином, CD117, CD34 та негативні - α -SMA, MSA та S100, відповідає ГІСП. Проте для більшості досліджуваних новоутворень характерна наявність позитивної реакції з маркером DOG1 [1], тоді як ми отримали негативну. Цей факт не виключає діагноз ГІСП, тому що близько 5% цих новоутворень не експресують DOG1 [4]. Враховуючи цей факт та особливості імунофенотипу, які підтверджують наявність

мутації гена C-Kit (позитивна реакція з маркером CD117) та виключають м'язове та нейроектодермальне походження, ми встановили діагноз ГІСП.

ВИСНОВКИ

Під час верифікації діагнозу ГІСП та аналізу отриманих імуногістохімічних реакцій було зроблено такі висновки:

1. Верифікація ГІСП супроводжується важким діагностичним пошуком та потребує проведення диференційної діагностики з великою кількістю м'якотканинних новоутворень.

2. Встановлення вищезазначеного діагнозу потребує використання комплексної оцінки клінічних, гістологічних та імуноморфологічних даних.

3. Залежно від зміни морфологічного варіанту в різних зонах ГІСП може мімікрувати пухлина гладком'язового та нейроектодермального диференціювання, проте імунофенотип у цій залежності суттєво не змінюється.

4. Виникнення рецидиву можна пояснити, спираючись на комплекс показників: гістологічних (поліморфізм, понад 5 мітозів у 50 полях зору) та імуноморфологічних (маркер Ki-67 забарвлює більше 10% клітин пухлини), а також припустити виникнення вторинного розповсюдження та/чи нового рецидиву.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Diagnostic significance of DOG-1 and PKC- θ expression and c-Kit/PDGFR α mutations in gastrointestinal stromal tumours / C. Wang, M.S. Jin, Y.B. Zou, J.N. Gao [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, N 9. – P. 1055-65.

2. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management / E. Fülöp, S. Marcu, D. Milutin [et al.] // *Romanian J. Morphology Embryology.* – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 319 – 326.

3. Fletcher C.D.M. Diagnostic histopathology of tumors / C.D.M. Fletcher – 4th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2013. – 2167 p.

4. Miettinen M. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases / M. Miettinen, Z. F. Wang, J. Lasota // *Am. J. Surgical Pathology.* – 2009. – Vol. 33, N 9. – P. 1401-1408.

5. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites / M. Miettinen, J. Lasota // *Seminars Diagnostic Pathology.* – 2006. – Vol. 23, N 2. – P. 70 – 83.

6. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis / M. Miettinen, J. Lasota // *Arch. Pathol. Laboratory Medicine.* – 2006. – Vol. 130, N 10. – P. 1466–1478.

7. Odze R.D. Surgical pathology of GI tract, liver, biliary tract and pancreas / R.D. Odze, Goldblum J.R. – 3rd ed. – Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2015. – 1612 p.

8. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas / E. Fabre-Guillevin, J.M. Coindre, N. D. S. Sainthousen [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106, N 12. – P. 2725 – 33.

9. World Health Organisation classificatoin of tumors. pathology and genetic of tumors of the digestive system / S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen, C. Capella [et al.]; editors S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen. – Lyon: IARC Press, 2000. – 314 p.

REFERENCES

1. Wang C, Jin MS, Zou YB, Gao JN, Li XB, Peng F, Wang HY, Wu ZD, Wang YP, Duan XM. Diagnostic significance of DOG-1 and PKC- θ expression and c-Kit/PDGFR α mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(9):1055-65.

2. Fülöp E, Marcu S, Milutin D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management. *Rom J Morphol Embryol.* 2009;50(3):319-326.

3. Fletcher CDM, author: Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013;2167.

4. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *The American journal of surgical pathology.* 2009;33(9):1401-8.

5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.

6. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2006;130(10):1466-78.

7. Odze RD, Goldblum JR, authors: Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015;1067.

8. Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Sainthousen NDS, et al. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas. *Cancer.* 2006;106(12):2725-2733.

9. Hamilton SR, Aaltonen LA World Health Organisation classificatoin of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000;314.

Стаття надійшла до редакції
19.05.2015