

التلويينات المناعية وأورام جهاز الهضم

لينا الحفار*

الملخص

الهدف من البحث: تحديد دور التلويينات المناعية النسيجية في وضع التشخيص الصحيح لأورام جهاز الهضم القليلة التمايز وخاصة اللمفومات. مواد الدراسة وطرائقها: أجريت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي على أكثر من 2600 خزعة هضمية منها قرابة 600 حالة ورمية. درست جميع الحالات بالتلويينات الاعتيادية، الهيماتوكسيلين- إيوزين، ثم أجريت التلويينات المناعية النسيجية على 56 حالة منها أي 10% تقريباً من الحالات. تم الفحص بمجموعة من العلامات المناعية النسيجية لوضع التشخيص و أيضاً لتأكيد المنشأ النسيجي لبعض الأورام. النتائج والخلاصة:

تشخيص اللمفوما هو أهم فائدة لتطبيق التلويينات المناعية. المعدة هي المكان الأكثر إصابة باللمفوما البدئية، والشكل الأكثر شيوعاً لللمفوما الهضمية هو اللمفوما البائية كبيرة الخلايا. التوصيات: من الضروري جداً إجراء التلويينات المناعية على الأورام الهضمية القليلة التمايز لوضع التشخيص الصحيح وأقله إجراء قائمة مختصرة تحوي الواسم الشائع الكريات البيض. من أجل الارتشاحات اللمفاوية المشتبهة، يكون دور التلويينات المناعية متمماً ومساعداً فقط في وضع التشخيص. تشخيص ورم اللحمة المعدي- المعوي يعتمد مؤخراً على المظهر الشكلي والتلويينات المناعية بإظهار إيجابية KIT. كلمات مفتاحية: تلويينات مناعية، كارسينوما غدية قليلة التمايز، لمفوما هضمية بدئية، ورم لحمي معدي-معوي GIST.

* أستاذ مساعد- في قسم التشريح المرضي- كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Immunostaining and Gi Tract Tumors

Lina Al Haffar *

Abstract

Background: The aim of the study is to assess the role of immunostaining in a correct diagnosis of GI tract tumors especially the lymphomas.

Materials and methods: At AL ASSAD University Hospital of Damascus, more than 2600 G.I tract Bxs were reviewed with diagnosis of 600 tumors.

We performed H&E staining for all biopsies, and the immunostaining on about 56 Bxs. We examined with a panel of markers to make the diagnosis as well to confirm the histogenesis of the tumor.

Results & Conclusions: Lymphoma diagnosis is the first benefit of the immunostaining. The stomach is the most common site of involvement in primary GI lymphoma. The most common type of GI lymphoma is a DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma).

Recommendations: It is of vital importance that poorly differentiated tumors should be examined with a panel of markers (at least one :LCA) to make the correct diagnosis.

For suspicious lymphoid infiltrates, the immunostaining can be useful adjuncts in the diagnosis.

The diagnosis of GIST is currently based on morphologic features and immunohistochemical demonstration of KIT (CD-117).

Key words: Immunostaining, Poorly differentiated adenocarcinoma, Gastro-intestinal lymphoma, Gastrointestinal stromal tumor GIST.

* Professor Associate –Department of Pathology- Faculty of Medicine- Damascus University.

مقدمة introduction :

المفومات مما يطرح مشكلة تشخيصية

(1)، يجب التفكير بها.

2- الآفات للمفاوية المشتبهة التي تشاهد فيها رشاحة لمفاوية غزيرة مع شك بوجود آفات لمفاوية بشروية وهنا قد يفيد الاعتماد على ما وصفه WOTHERSPOON 1993 نظام

المجموع النسيجي (جدول 1) (2,3) حيث تشاهد هذه الرشاحات غالباً مع التهابات المعدة الفعالة المزمنة والمترافقة مع الجرثومية الحلزونية البوابية Helicobacter Pylori مع الاشتباه بوجود آفات لمفاوية بشروية LEL (Lympho Epithelial Lesion) مرافقة مما يرجح للمفوما المنخفضة الدرجة نمط (Mucosal Associated Lymphoid Tissue) MALT وأهمية تشخيصها أنها قد تتراجع مع علاج الجرثومة الحلزونية (4,5).

3- الورم اللحمي المعدي- المعوي

GASTROINTESTINAL

STROMAL TUMOR GIST من الأورام الضامة التي تطرح مشكلة تشخيصية مؤخراً، ويعتمد تشخيصه

تُشخَّصُ الأورام الهضمية عادة بالتلويينات الاعتيادية وبعض التلويينات الخاصة ولا تطلب التلويينات المناعية إلا في بعض الحالات التي قمنا بدراستها في هذا البحث ووضعها في 4 مجموعات رئيسية:

1- الأورام قليلة التمايز: أغلب أورام الجهاز الهضمي البشرية الخبيثة هي سرطانات غدية جيدة أو متوسطة التمايز وحتى الأورام القليلة التمايز منها تحوي بعض التشكلات الغدية أو الإفراز المخاطي مما يجعل تشخيصها سهلاً في أغلب الحالات ...

وتبقى التلويينات المناعية ضرورية لبعض الحالات التي تبدي تكاثراً ورمياً بخلايا مفردة منتشرة دون إفراز مخاطي واضح أو أية تشكلات غدية والتشخيص التقريبي هنا بين سرطانية غدية قليلة التمايز أو لمفوما. حتى أن وجود خلايا فص الخاتم مثلاً دون أية تشكلات غدية ورمية قد يشاهد أحياناً في بعض

صماوية واسعة ضمن السرطانة الغدية أيضاً يسيء للإنذار وهو يترافق عادة مع السرطانة الغدية عالية الدرجة⁽⁹⁾ ويمكن أحياناً تسميته بالمختلط⁽¹¹⁾ في مثل هذه الحالات.

مواد الدراسة وطرائقها **Materials** **:And Methods**

أجريت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي على 2642 خزعة هضمية منها 604 خزعة ورمية (خبثية على الأغلب) مدروسة على مدى ثلاث سنوات منذ بداية شهر كانون الثاني 2001 وحتى نهاية شهر كانون الأول 2003.

توزعت الحالات حسب السنوات كما هو مبين في الجدول رقم (2) وذلك لإعطاء خلفية هذه الدراسة دون الدخول في التفاصيل لأنها ليست الهدف من هذه الدراسة.

طلبت التلويينات المناعية من أجل تشخيص 56 حالة ورم هضمي فقط وبلغ عدد التلويينات المناعية المطلوبة أكثر من 250 تلوييناً مناعياً.

بشكل رئيسي على التظاهرات الشكلية النسيجية والتلويينات المناعية خاصة KIT والذي لا تتجاوز سلبيته 4% من الأورام اللحمية المثبتة وراثياً⁽⁶⁾، إضافة إلى CD34 حيث تبلغ نسبة إيجابيتهما معاً قرابة 54%⁽⁷⁾ كما ينصح بإجراء (ACTIN, DESMIN, PS100, VIMENTINE) في جميع الحالات لكشف التمايز العصبي⁽⁸⁾ ويجب حكماً إجراء هذه التلويينات المناعية النسيجية لتمييز هذه الأورام عن الأورام الضامة الأخرى الهضمية مثل الورم العضلي الأملس السليم الصرف الذي يبدي إيجابية مع DESMIN (في حين يكون الورم اللحمي سلبياً مع هذا الواسم المناعي).

4- ثم هناك الأورام العصبية الصماوية أو التمايز العصبي الصماوي وهنا تطلب المناعيات لتأكيد التمايز الصماوي و لنفي تشخيصات تفريقية أخرى مثل اللمفوما. ولتأكيد التمايز العصبي الصماوي أهميته الكبيرة فوجود خلايا مبعثرة فقط ليست له دلالة إنذارية⁽⁹⁾ في حين التكاثر الصماوي الصرف فنذو إنذار سيئ⁽¹⁰⁾، كما أن وجود مكونة عصبية

- درست جميع الخزعات الورمية بالتلوينات الاعتيادية أي الهيماتوكسيلين -ايوزين وأحياناً ببعض التلوينات الخاصة مثل تلوين ال PAS لتأكيد الإفراز المخاطي ثم طلبت التلوينات المناعية للمجموعات الأربع التي قمنا بدراستها:
- 1- الأورام قليلة التمايز المؤلفة من خلايا مفردة دون أي إفراز مخاطي أو أية تشكلات غدية والمناعيات التي أجريت بهذه الحالة هي (LCA,CK, CD3,CD20,) واحتفظ بطلب PS100 لبعض الحالات الخاصة ذات الخلايا الكبيرة والتي يمكن التباسها مع الميلانوما، كما احتفظ بطلب CD30 عند الشك بلمفوما هودجكن وللتكاثرات الكبيرة الخلايا والشاذة والتي لم تبد إيجابية مع أي من الواسمات السابقة حيث تغيب في بعض هذه الحالات إيجابية LCA مع أنها لمفوما كبيرة الخلايا ولكن من نمط غير مصنعة ANAPLASTIC.
- 2- الرشاحات للمفاوية المشتبهة عندما تكون الرشاحة غزيرة مع إمكانية وجود آفات لمفاوية بشروية والمطلوب هنا: LCA,CK,CD20,CD3,CD79,KAPP A, LAMBDA وتطلب واسمات الخلايا المصورية والسلاسل الخفيفة بسبب وجود حصار Restriction على هذه السلاسل وكونها وحيدة النسيلة مما يساعد في وضع التشخيص.
- ففي الحالات الواضحة مع آفات لمفاوية بشروية أكيدة يوضع تشخيص لمفوما MALT وتجرى المناعيات للتأكيد فقط، في حين تبقى الحالات المشتبهة بين درجتى 3 و4 من تصنيف وزرسبون والتي قد تستفيد أحياناً من التلوين المناعي الذي يؤكد الآفات للمفاوية البشرية المشتبهة إلا أن دور المناعيات هنا محدود الفائدة على الأغلب.
- 3- الأورام الضامة الهضمية Mesenchymal Tumors : نظراً لأن أهمها وأكثرها شيوعاً الورم اللحمي Stromal Tumor فالمناعيات التي قمنا بطلبها هي:

مجمّل الحالات الهضمية 2% وإلى مجمّل الحالات الورمية 9%. أعطت التلوينات المناعية على 56 حالة التي طبقت عليها النتائج الآتية:

34 حالة لمفوما، 3 حالات رشاحة لمفاوية مشتبهة على الأغلب سليمة (درجة ثلاثة حسب وازرسبون)، 8 حالات ورم لحمي و9 حالات لتمييز عصبي صماوي مثبت مناعياً وحالتان إحداهما خلايا ورمية قليلة مفردة، أُثبِتَتْ طبيعتها البشرية بإيجابية CK وشخصت كارسينوما غدية قليلة التمايز، وحالة ميلانوما خبيثة تم تأكيد تشخيصها بإيجابية PS100.

1- الجزء الأول من الدراسة على حالات الأورام قليلة التمايز وهي 19 حالة طلبت لها التلوينات المناعية وتبين أن 16 حالة منها عبارة عن لمفوما كبيرة الخلايا بائية DLBCL، وحالة واحدة شخصت على أنها كارسينوما قليلة التمايز، وحالة واحدة لميلانوما خبيثة تم الاشتباه بها منذ البداية وجاءت إيجابية مع PS100، وحالة لمفوما هودجكن كانت ضمن التشخيص

KIT,CD34,ACTIN,DESMIN,PS10,NSE,0. وقد أُجْرِيتْ لجميع الأورام الضامة الهضمية بسبب أهمية وضع التشخيص وتأثيره في تحديد الإنذار كما ذكرنا.

4- عند الشك بوجود تمايز عصبي صماوي في بعض الأورام بسبب وجود التكاثر بشكل جزر محاطة بلحمة غزيرة النوعية شبيهة بالصماوية أو بحال وجود تكاثر بخلايا صغيرة الحجم متماثلة مجاورة لكارسينوما غدية متميزة حيث طلبت هنا الواسمات العصبية الصماوية الرئيسية المنصوح بها (12) والمتوافرة لدينا وهي

NSE,CHROMOGRANIN A,SYNAPTOPHYSIN. وإذا كان التشخيص التفريقي بين اللمفوما والتمييز العصبي الصماوي الصغير الخلايا ذي الإنذار السيئ عندها يطلب ال LCA.

النتائج RESULTS:

طُبِقَ 250 تلويناً مناعياً على 56 حالة مرضية من أورام الجهاز الهضمي، وبلغت نسبة طلب التلوينات المناعية إلى

البشرية كان من الواجب تصنيف هذه المفوما من أجل العلاج والإنذار، ويتضح من معظم تصنيفات المفوما الحديثة اعتمادها على التلويينات المناعية، ويظهر الجدول رقم (3) أحد هذه التصنيفات واعتماده الواضح على التلويينات المناعية في التصنيف .

وجاءت نتائج التلويينات المناعية لتؤكد تشخيص المفوما ولتقوم بتتميطها، ونجد النتائج في الجدول رقم (4) الذي يظهر الأنماط النسيجية التي تم الحصول عليها بعد تطبيق التلويينات المناعية الآتية: LCA,CD3,CD20,CD79a,KAPPA, (LAMBDA) على هذه الحالات.

في حين لم تُجرَ تلويينات CD5,CD10,BCI2 إلا في الحالات المشتبه بكونها جرابية، أو لمفوما بوركت أو لمفوما خلايا المعطف على التوالي.

وبالخلاصة وكننتائج للجزئين الأول والثاني تبين وجود 14 حالة لمفوما MALT و16 حالة لمفوما DLBCL وحالة واحدة لكل من لمفوما بوركت، لمفوما تائية، لمفوما IPSID، ولمفوما هودجكن.

التفريقي مع المفوما اللامصنعة Anaplastic large Cell Lymphoma وجاء التلوين المناعي CD30 إيجابياً على الخلايا الكبيرة فقط، كما تبين وجود إصابة منصفية مرافقة مرتشحة إلى المري في هذه الحالة.

2- الجزء الثاني من الدراسة هو حالات الرشاحة للمفاوية المشتبهة مع آفات لمفاوية بشرية واضحة أو من دونها: 20 حالة : منها

14 حالة لمفوما مالت مشخصة مبدئياً بالتلويينات الاعتيادية حسب التعريف الرئيسي لهذه المفومات، ثم تم تأكيد التشخيص والتتميط بالتلويينات المناعية، وبقيت بعض الحالات وعددها 3 حالات شخصت على الأغلب ارتكاسية (درجة ثالثة حسب تصنيف وازرسبون) حيث لم يثبت تشخيص المفوما.

فضلاً عن ثلاث حالات متفرقة هي (حالة لكل من لمفوما بوركت ولمفوما تائية معوية ولمفوما IPSID).

بعد وضع تشخيص المفوما بإيجابية LCA وسلبية الواسمات

3-الجزء الثالث من الدراسة: 8 حالات أورام لحمية GIST تؤكد تشخيصها بالتلوينات المناعية التي أبدت إيجابية مع KIT وأو CD34 فضلاً عن الواسمات العضلية والعصبية.

4- الجزء الرابع: 9 حالات مشتبهة بوجود تمايز عصبي صماوي تم أثبت بالتلوينات المناعية مع تحديد نسبة انتشار هذا التمايز لتأثيره في الإنذار كما ذكرنا، وكانت أغلب الحالات بؤرية مع حالة واحدة صغيرة الخلايا ضمن كارسينوما غدية قليلة التمايز أجريت لها التلوينات المناعية للتمييز بين اللمفوما والتمايز العصبي الصماوي نمط صغير الخلايا والذي يعد دليل سوء الإنذار.

المناقشة DISCUSSION:

يلاحظ في الدراسة الزيادة المضطردة لعدد حالات الأورام نسبة لمجمل الخزعات الهضمية ومن تم أيضاً زيادة نسبة إجراء التلوينات المناعية وازدياد تشخيص اللمفوما مع تقدم السنوات وهذا ما يظهره المخطط البياني رقم (1).

1- في الأورام القليلة التمايز تلتبس اللمفوما كبيرة الخلايا مع الكارسينوما الغدية القليلة التمايز، كما أنها قد تلتبس مع الميلانوما أيضاً وبعض التشوهات الأخرى غير اللمفاوية لذا كان من الملائم إجراء هذه القائمة من المناعيات في مشفانا (PS100,CD20,CD3,LCA,CK) ولكن يمكن في المخابر الخاصة وتقليلاً للتكلفة إجراء ما يسمى بالقائمة المختصرة (13) وهي (LCA,CK,PS100) وبها نستطيع التمييز بين الكارسينوما الإيجابية مع CK واللمفوما إيجابية الـ LCA والميلانوما الإيجابية مع PS100 .

عند تطبيق التلوينات المناعية على الأورام القليلة التمايز كان التشخيص الأول الذي حصلنا عليه هو اللمفوما البائية الكبيرة الخلايا DLBCL (16) حالة).

في جميع الحالات التي تم الاشتباه بها بتشخيص اللمفوما بسبب وجود تكاثر ورمي بخلايا مفردة منتشرة دون أي

تشكلات غدية أجريت التلويينات المناعية وتأكد تشخيص للمفوما.

2- حالات النكاثرات للمفاوية المشتبهة مع آفات لمفاوية بشروية: شوهدت ثلاث حالات لرشاحة لمفاوية غزيرة مع آفات لمفاوية بشروية ضئيلة غير مؤكدة: الحالات كانت على الأغلب عبارة عن التهاب معدة مزمن فعال شديد مع وجود HP ووجود أجربة لمفاوية ورشاحة غزيرة بينها مع شك بوجود آفات لمفاوية بشروية.

وهنا يذكر الأدب الطبي أنّ المناعيات المطلوبة في هذه الحالة تكون محدودة الفائدة و مكملة للتلويينات الاعتيادية ولانطباع الطبيب المشرح المرضي الفاحص وهي (CD3,CD20,LCA,CK) لمحاولة إيضاح الآفات للمفاوية البشرية وأحياناً (KAPPA, LAMBDA,CD79) للتكاثرات المصورية، وقد أجريت هذه التلويينات المناعية لهذه الحالات فأظهرت الارتشاح ضمن الأرتاج الغدية دون تخرب صريح في البشرة وأعطي تشخيص يرجح السلامة (درجة ثالثة

حسب تصنيف وازرسبون) مع طلب المتابعة.

كما شُخصت 14 حالة لمفوما MALT من ضمن هذه المجموعة كانت فيها الآفات للمفاوية البشرية واضحة منذ التلويينات الاعتيادية إلا أن تأكيد التشخيص يستدعي التلويينات المناعية التي جاءت لتؤكد الطبيعة للمفاوية البائية والوحيدة النسيلة للتكاثر مع إظهار الآفات للمفاوية البشرية بوضوح أكبر .

بينما جاءت إحدى الحالات إيجابية مع CD3 وشخصت على أنها لمفوما تائية وأخرى إيجابية مع CD10 وشخصت لمفوما بوركت وحالة أخيرة شخصت لمفوما IPSID ترافقت مع ضمور زغابي وخلايا مصورية متكاثرة بشدة إيجابية مع CD79a.

ونتيجة لمراجعة نتائج الجزأين الأولين من الدراسة نجد أن المفوما هي التشخيص الرئيسي الذي حصلنا عليه بعد تطبيق التلويينات المناعية ومنه:

توزعت مجمل حالات اللمفوما (34 حالة) التي تم تشخيصها في الجزأين الأولين من الدراسة حسب الجدول رقم (5): الذي يظهر توزع اللمفومات حسب أجزاء جهاز الهضم مكان التوضع والسنوات، إذ تبين أن نسبة إصابة المعدة (19 حالة) تأتي في الدرجة الأولى ثم تلتها الأمعاء الدقيقة (7 حالات) مماثلةً لنسبة إصابة الكولونات مع المستقيم (7 حالات) أيضاً.

شكلت لمفومات المعدة (19 حالة)، أكثر من 50 % من حالات اللمفوما الهضمية مقارنة مع نسبة 40% المذكورة في الأدب الطبي⁽¹⁴⁾ وشكلت هذه الحالات نسبة 10-16 % من مجمل الخباثات المعدية (اختلفت حسب السنوات) وهي نسبة مرتفعة إذا ما قورنت مع نسبة 1-7% المذكورة في الأدب الطبي⁽¹⁵⁾.

وقد لوحظت زيادة بسيطة بتشخيص اللمفوما المعدية عام 2003 في دراستنا. اللمفوما الوحيدة المشخصة في المري هي لمفوما هودجكن وتبين وجود إصابة مرافقة في المنصف مرتشحة إلى المري.

اللمفومات المعوية (على حساب الأمعاء الدقيقة) لم تشاهد بكثرة كما يذكر في الأدب الطبي عن مشاهدتها أكثر من اللمفوما المعدية في بلادنا⁽¹⁶⁾، وقد يعود السبب لصعوبة استقصاء الآفات المعوية وتشخيصها.

أظهرت دراستنا أن النمط النسيجي الأكثر مشاهدة (بشكل بسيط) هو نمط اللمفوما المنتشرة البائية كبيرة الخلايا DLBCL حيث شوهدت 16 حالة وتلتها مباشرة وبنسبة مقاربة جداً (14 حالة) اللمفوما المنخفضة الدرجة نمط MALT حسب التعريف المعتمد لتشخيصها⁽¹⁷⁾، وقد يكون تحول هذه اللمفوما إلى لمفوما كبيرة الخلايا⁽¹⁸⁾ هو السبب في زيادة مشاهدة النمط الأول في دراستنا. ثم شخصت حالة واحدة لكل من IPSID، واللمفوما تائية الخلايا التي أثبتت بإيجابية CD3 (T cells) فقط بسبب عدم توافر بقية الواسمات مثل Bcl1, Cyclin D1⁽¹⁹⁾ وحالة واحدة لمفوما بوركت.

3- الأورام اللحمية GISTs 8 حالات:

وجد ورم واحد فقط إيجابي مع العلامات العضلية فقط وسلبى مع CD34 وكان التشخيص ورماً عضلياً أملس صرفاً، مع العلم أن هذه الأورام الصرفة أصبحت تعدُّ نادرة وغالبية هذه الأورام تدخل في تصنيف GIST وحتى الجيدة التمايز منها تعدُّ سليمة وتسمى بالتمايزة نحو نمط خلايا ناظم الخيطى Differentiate toward Pacemaker Cell Phenotype وهنا يكون CD34 سلبياً بسبب النضج الجيد للورم (لأنه علام الخلايا الجذعية). إذاً يبقى الورم العضلي الأملس الصرف شائعاً في المري فقط حسب أغلب المراجع (22).

مكان التوضع: 7 حالات كانت معدية التوضع 5 حالات منها شخصت خبيثة بناءً على التوضع، الحجم، الانقسامات والتمايز العصبي بالتلوينات المناعية (23).

أمكن إثبات التشخيص بإجراء التلوينات المناعية وتبين أن التمايز الثنائي (العصبي والعضلي) ذا الكمون الخبيث شائع في دراستنا.

هناك بعض التلوينات المناعية والواسمات التي تؤثر في سوء السير

نظراً لأنَّ تشخيص الورم العضلي الصرف أصبح نادراً فإن من الواجب محاولة إثبات هل الورم الضام هو ورم لحمي GIST لما لذلك من تأثير مختلف في سير وإنذار هذا النوع من الأورام الضامة حيث يعتمد تصنيف هذه الأورام (20) فيما بعد من أجل تحديد الخباثة على موقعها (وتعدُّ الأمعاء أسوأ إنذاراً من المعدة)، وحجمها وعلى عدد الانقسامات المشاهدة في التكبير الكبير (21) لذا قمنا بإجراء التلوينات المناعية اللازمة لجميع أورام جهاز الهضم الضامة المشتبه بكونها لحمية وقد تمَّ شخصت 9 حالات أورام ضامة إحداهما شخصت ورماً عضلياً بـشرايياً Epithelioid leiomyoma في المعدة ولم يُجر لها تلوينات مناعية و لم تدخل في الدراسة، أما البقية جميعها فقد أظهرت إيجابية مع CD34 و CD117 إضافة إلى إيجابية متفاوتة مع العلامات العضلية والعصبية و في بداية الدراسة كان الواسم المتوافر هو CD34 ثم حصلنا على الواسم النوعي (KIT (CD117 في أثناء الدراسة.

- والإنذار إلا أنها غير متوافرة لدينا مثل: كشف تجانس الفوسفاتاز والنتسين Phosphatase & Tensin أو ما يسمى PTEN⁽²⁴⁾ الذي يعدُّ طريقةً واعدةً في تحديد الإنذار، وهناك مشعر Ki67⁽²⁵⁾ للأورام ذات الكمون الخبيث Potentially Malignant فضلاً عن أن فقدان CD44⁽²⁶⁾ يعدُّ عاملاً إنذارياً في أورام المعدة الحمية و ذو دلالة سير سريري سيئ. وهناك فقدان P16 في الآفات الخبيثة⁽²⁷⁾ وغيرها.
- 4- التمايز العصبي الصماوي 9 حالات: 9 حالات أظهرت إيجابية مع الواسمات الصماوية Chromogranin A Synaptophysin, مما أكد التمايز الصماوي البؤري في أغلب الحالات دون أي تشخيص لكارسينوما عصبية صماوية صرفة. أغلب الحالات كولونية التوضع ومرافقة لسرطانة غدية قليلة التمايز وإحدى الحالات المشخصة كانت صغيرة الخلايا والتبست مع اللمفوما وهي دليل سوء إنذار كما ذكرنا⁽¹⁰⁾.
- الخلاصة Conclusion:**
- الدور الرئيسي للتلويحات المناعية في أورام جهاز الهضم هو وضع تشخيص اللمفوما ومن ثم تمييز هذه اللمفوما.
 - اللمفوما المعدية هي الأكثر مشاهدة ونمط اللمفوما المنتشرة البائية كبيرة الخلايا هو الأكثر شيوعاً بقليل.
 - للتلويحات المناعية دور مساعد في تشخيص التكاثرات اللمفاوية المشتبهة ويبقى الدور الرئيسي للفحص النسيجي الاعتيادي.
 - أمكن بفضل التلويحات المناعية تأكيد تشخيص أورام اللحمية وكشف التمايز العصبي في أغلبها بشكل مقبول.
- التوصيات Recommendations:**
- يجب عدم التردد بطلب التلويحات المناعية أمام ورم قليل التمايز أو بوجود أي شك سريري ويمكن هنا الاكتفاء بقائمة مختصرة من التلويحات المناعية وقليلة التكلفة نسبياً وهي (LCA,CK).
 - الآفات اللمفاوية المشتبهة يجب أن تتابع بدقة لنفي كونها أو تحولها لللمفوما منخفضة الدرجة نمط MALT.

- تأكيد التمايز الصماوي ضمن كارسينوما غدية لا يؤثر في الإنذار إلا في حال كونه واسع الانتشار أو من نمط صغير الخلايا كما أن أهميته تأتي أيضاً من إمكانية التباسه مع المفوما لذا لا مانع من طلب أحد الواسمات الصماوية لوضع التشخيص.

لأن تشخيص الورم اللحمي يختلف في سيره و إنذاره عن الأورام العضلية الصرفة التي أصبحت تعد نادرة. ونذكر بنصيحة عدم ذكر كلمة سليم بعد تشخيص ورم لحمي معدي معوي أقله في الوقت الحاضر حسب بعض المراجع⁽⁹⁾.

- ينصح بإجراء تلوين مناعي KIT من أجل جميع أورام جهاز الهضم الضامة

References

- 1-Zamboni, G, Franzin, G., Scarpa, A., Bonetti, F., Pea, M., Mariuzzi, G.M., and Menestrina, F. Carcinoma-like signet-ring cells in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Am J Surg Pathol* 20: 588-598; 1996.
- 2- Wotherspoon, A.C., Doglioni, C., M., and Isaacson, P.G. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342: 575-577; 1993.
- 3- Wotherspoon A.C. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter Pylori*. *Annual Review of medicine*.1998;49:289-299.
- 4-Torlakovic, E., Cherwitz, D.L., Jessurun, J., Scholes, J., et al. B-cell gene rearrangement in benign and malignant lymphoid proliferations of mucosa-associated lymphoid tissue and lymph nodes. *Hum Pathol* 28: 166-173; 1997.
- 5-Bayerdorfer, E., Neubauer, A., Rudolph, B., Thiede, C., Lehn, N et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 345: 1591-1594; 1995.
- 6-Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM et al. KIT Negative Gastrointestinal Stromal Tumors: Proof of Concept and Therapeutic Implications. *Am J Surg Pathol*. 2004 Jul;28(7):889-894.
- 7-Miettinen M et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, & molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003 May;27(5):625-41
- 8-Debiec-Rychter M et al. Complex genetic alterations in gastrointestinal stromal tumors with autonomic nerve differentiation. *Mod Pathol* 2002 Jul;15(7):692-8
- 9-Foley E F ,Gaffey MJ ,Frierson H F Jr.Frequency and clinical significance of neuroendocrine cells within stage III adenocarcinoma of the colon. *Archives of Patholo & Laboratory Medicine*, Oct 1998;122;912-914
- 10-Saclarides TJ , Szeluga D, and Staren ED. Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1994;37(7): 635-42

- 11-Van Eden S, Nederlof PM ,Toal B G.A tumor with a neuroendocrine and papillary serous component :Two or a pair?Jour of Clin Pathol 2002;55:710-714
- 12- Wick M R.; Vitsky J L., Ritter J H., Swanson P E., Stacey E. Sporadic Medullary Carcinoma of the Colon.A Clinicopathologic Comparison With Nonhereditary Poorly Differentiated Enteric-Type Adenocarcinoma and Neuroendocrine Colorectal Carcinoma. Am J Clin Pathol 123(1):56-65, 2005.
- 13 -Chan, J.K.C. Gastrointestinal lymphomas: an overview with emphasis on new findings and diagnostic problems. Semin Diagn Pathol 13: 260-296; 1996.
- 14-Isaacson, P.G. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. Am J Surg Pathol 20(Suppl 1): S1-S7; 1996.
- 15-Songur Y,Tezel A,Ensari A et al .Endoscopic features of patients with gastric MALT lymphoma.The Turkish Journal of Gastroenterology,2000,Vol 11,No4
- 16-Isaacson, P.G. Gastrointestinal lymphoma. Hum Pathol 25: 1020-1029; 1994.
- 17-Hong Cheng et al . Clinicopathologic study of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in gastroscopic biopsy.World J Gastroenterol 2003 Jun;9(6):1270-72
- 18-Yoskino T et al.Clinicopathologic features of MALT lymphoma:High grade transformation and comparison with DLBCL without MALT lymphoma features.J Clin Pathol 2000;53:187-190
- 19- Kumar S., Krenacs L., Otsuki T, Kumar D, Harris C.A, Wellmann A, Jaffe E.S, and Raffeld M . *bcl-1* rearrangement and cyclin D1 protein expression in multiple lymphomatous polyposis. Am J Clin Pathol 105: 737-743; 1996.
- 20- Gunawan B, Bergmann F, Hoer J, Langer C, Schumpelick V. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors.Hum Pathol 2002 Mar;33(3):316-21
- 21-Lasota J, Kopczynski J, Sarlomo-Rikala M, Schneider-Stock R.KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin.Hum Pathol. 2003 Dec;34(12):1306-12.

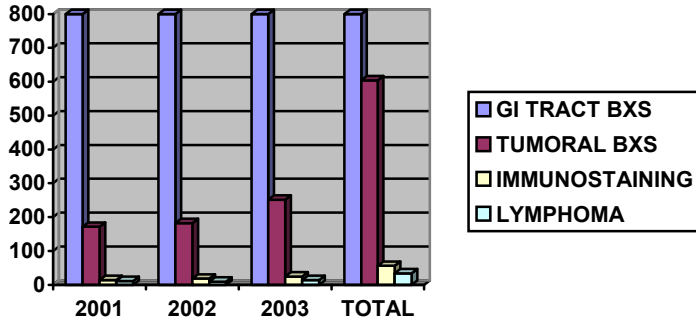
- 22- Stelow E B., Stanley M W. Mallery S, Lai R. Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration Findings of Gastrointestinal Leiomyomas and Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Clin Pathol* 2003;119:703-708
- 23-Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 1765 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jan;29(1):52-68.
- 24-Ricci R, Maggiano N, Castri F, Rinelli A, Murazio M, Pacelli F, Potenza AE, Vecchio FM, Larocca LM. Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Apr;128(4):421-5.
- 25-Miettinen M, El-Rifai W. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002 May;33(5):478-83
- 26-Montgomery E ; Abraham S C; Fisher C . CD44 Loss in Gastric Stromal Tumors as a Prognostic Marker. *American Journal of Surg Pathol* : Volume 28(2) February 2004 pp 168-177
- 27- Sabah M, Cummins R, Leader M. Loss of heterozygosity of chromosome 9p and loss of p16(INK4A) expression are associated with malignant gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2004 Nov;17(11):1364-71.

جدول رقم (1) يظهر النظام الموصوف من قبل 1993 wotherspoon للرشاحات المعدية للمفاوية والذي ما زال من الممكن الإفادة منه

الدرجة	الوصف النسجي
0	طبيعي
1	التهاب معدة مزمن فعال
2	التهاب معدة مزمن فعال مع أجربة لمفاوية مزدهرة
3	رشاحة لمفاوية مشتبهة بالصفحة الخاصة على الأغلب ارتكاسية
4	رشاحة لمفاوية مشتبهة بالصفحة الخاصة على الأغلب لمفوما
5	لمفوما بائية منخفضة الدرجة نمط MALT

جدول رقم (2) يظهر توزع الخزعات حسب السنوات ونسبة إجراء التلويينات المناعية

السنوات				
المجموع	2003	2002	2001	
2642	859	919	864	الخزعات الهضمية
604	251	182	171	الخزعات الورمية
%23	%29	%22.5	% 15.5	% للخباثة
34	14	9	11	المفوما
56	24	18	14	التلويينات المناعية



مخطط بياني رقم (1) يظهر الزيادة المضطردة بالخزعات الورمية ونسبة إجراء التلويينات المناعية ومن تمَّ تشخيص اللقوما مع تقدم السنوات
جدول رقم (3) تصنيف مبسط لأنماط النسيجية لللقوما الهضمية: نلاحظ فيه أهمية التلويينات المناعية في التتميط:

التلويينات المناعية	تتميز بكونها	أنواع اللقومات الهضمية
إيجابية CD 79a و CD20 وسلبية CD5	لقوما منخفضة الدرجة على حساب الخلايا البائية للمنطقة الهامشية Marginal Zone	لقوما MALT على حساب الخلايا اللقومية المرافقة للمخاطيات
إيجابية علام الخلايا التائية النوعي CD3 .	تتميز بوجود أورام صانمية متعددة+متلازمة سوء امتصاص +حمضات	اعتلال أمعاء نمط لقوما تائية الخلايا Enteropathy Assotiated T Cell Lymphoma
تتميز مناعياً بإيجابية علام الخلايا البائية النوعي CD20 وبتحول مورثي خاص هو إعادة ترتيب في ال c-myc	تحدث إما على حساب تحول اللقوما المنخفضة الدرجة MALT أو من جديد	لقوما منتشرة بائية كبيرة الخلايا Diffuse Large B Cell Lymphoma
وتتميز بإيجابية CD20 , CD5 و CYCLIN D1 و bcl1		لقوما خلايا المعطف mantle (الداء المرجلي اللقومي) Lymphomatous Polyposis
وهي إيجابية مع Bcl2	نادرة	اللقوما الجرابية
إيجابية مع CD20 و CD10	نادرة	لقوما بوركت

جدول رقم (4): الأنماط النسيجية المختلفة للمفوما الهضمية وتوزعها حسب العضو المصاب

TOTAL	H.D	IPSID	T LYMPHOMA	BURKITT	DLBCL	MALT	نوع المفوما
19	-	-	-	-	10	9	المعدة
4	-	-	-	1	2	1	الكولون
3	-	-	-	-	2	1	المستقيم
7	-	1	1	-	2	3	أمعاء دقيقة
1	1	-	-	-	-	-	المرى
34	1	1	1	1	16	14	المجموع

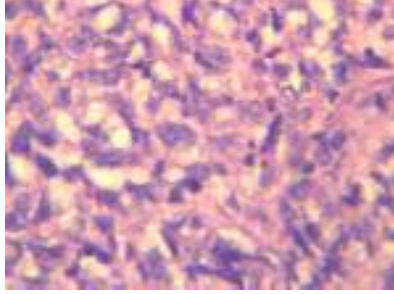
جدول رقم (5) يظهر توزع المفومات حسب مكان التوضع والسنوات

المجموع	2003	2002	2001	
19	8	5	6	المعدة
4	2	-	2	الكولون
3	2	1	-	المستقيم
7	1	3	3	الأمعاء الدقيقة
1	1	-	-	المرى
34	14	9	11	المجموع

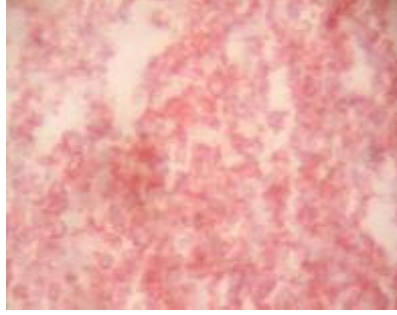
يرافق البحث ثلاثون شريحة (سلايد) اخترنا منها ما يأتي:

صورة رقم 1- لمفوما منتشرة بائية كبيرة الخلايا:

أ- تلوين اعتيادي بالهيماتوكسيلين - إيوزين H&E يظهر وجود ارتشاح بخلايا مفردة كبيرة الحجم والتشخيص التفريقي بين كارسينوما غدية قليلة التمايز أو لمفوما.



ب- إيجابية التلوين المناعي مع (CD20(B CELLS) يؤكد تشخيص اللمفوما البائية.

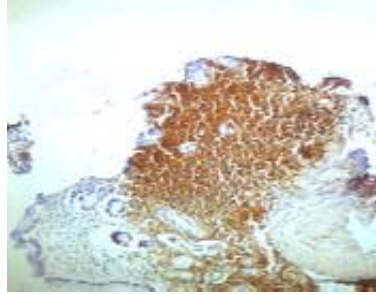


صورة رقم 2 - لمفوما معدية منخفضة الدرجة نمط MALT :

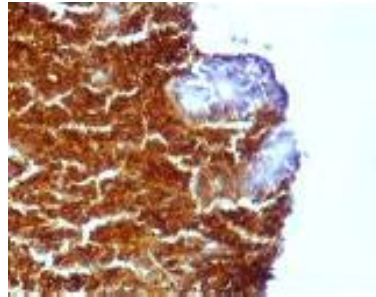
أ- تلوين اعتيادي بالهيماتوكسيلين - إيوزين يظهر الارتشاح للمفاوي.



ب- تلوين مناعي ايجابي لل LCA يؤكد الطبيعة للمفاوية للارتشاح والآفات للمفاوية البشرية تكبير صغير، ثم تكبير كبير للحالة نفسها.

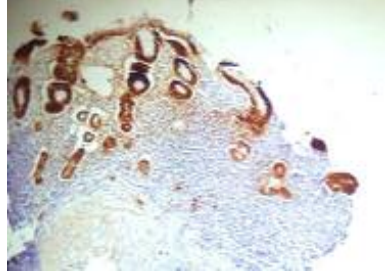


- ب 1 -

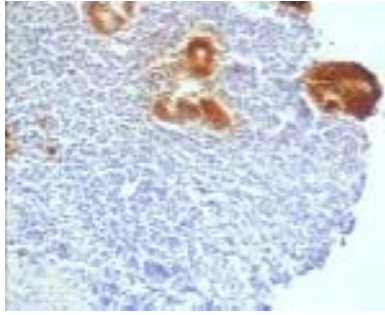


- ب 2 -

ج- تلوين مناعي إيجابي مع ال EMA تكبير صغير ثم تكبير كبير للحالة نفسها.



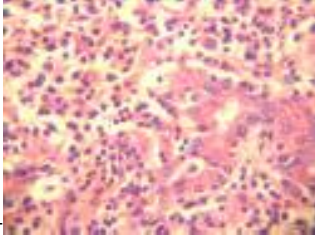
- ج 1 -



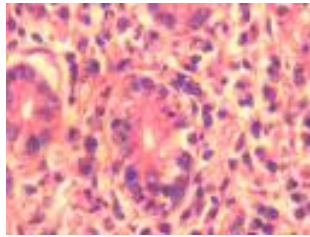
- ج 2 -

صورة رقم 3 - رشاحة لمفاوية مشتبهة يغلب أن تكون سليمة (للمراقبة):

أ - تلوين اعتيادي بال H&E رشاحة التهابية شبيهة بالتهاب المعدة المزمن الفعال ب
- بالتلوين الاعتيادي: بؤر أخرى تظهر وجود آفات شبيهة بالآفات اللمفاوية البشرية
LEL (التلوينات المناعية لم تقدم أي فائدة هنا من حيث ترجيح اللمفوما).



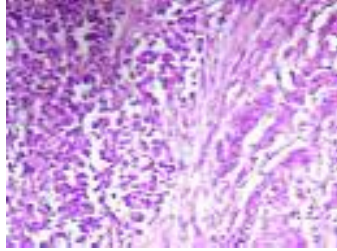
- 2 -



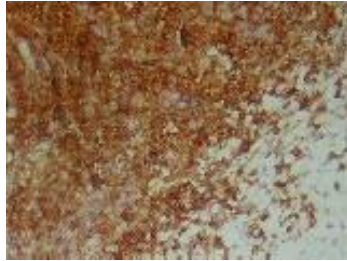
- 1 -

صورة رقم 4: التمايز العصبي الصماوي :

أ- تلوين اعتيادي بال H&E يظهر وجود كارسينوما غدية متوسطة التمايز وبجوارها مكونة غير متميزة صغيرة الخلايا والتشخيص التفريقي بين لمفوما أو كارسينوما عصبية صماوية.



ب- التلوين المناعي الإيجابي مع CHROMOGRANIN A يؤكد التمايز العصبي الصماوي (في حين كان LCA سلبياً).



صورة رقم 5 ورم لحمي معدي-معوي :

أ - صورة عيانية لورم لحمي STROMAL TUMOR على حساب جدار الأمعاء.



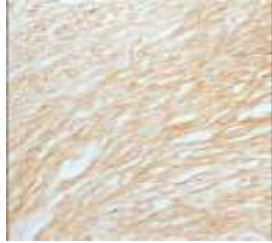
ب- تلوين اعتيادي H&E يظهر انقسام : تكبير صغير .



ج- ثم تكبير كبير .



د- تلوين مناعي واسم ايجابي هو CD117(KIT) للحالة نفسها مما يؤكد التشخيص .



تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2005/9/14.

تاريخ قبوله للنشر: 2006/8/8.