شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيدا عن الغبار

في درجة حرارة من ١٥-٢٥ مئوية ورطوبة نسبية من ٢٠-٤٠%

To be Kept away from Dust in Dry Cool place of 15-25- c and relative humidity 20-40%

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
@ ASUNET

بعض الوثائق الاصلية تالفة

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
@ ASUNET

بالرسالة صفحات

لم ترد بالاصل

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم التشريح المرضي

٦١١و٢

دراسة كيميائية مناعية نسيجية للأورام السدوية في أنبوب الهضم (GISTS)

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التشريح المرضي

أعد في قسم التشريح المرضي

بإشراف الأستاذ الدكتور
شريف السالم

برئاسة الأستاذ الدكتور
موسى ملحم الموسى

إعداد د. زيد بيطار

٢٠٠٦
ص

2007

كلمة شكر

أقدم آيات الحب والشكر والعرفان إلى أساتذتنا الأكارم الذين زرعوا في نفوسنا العلم والمعرفة وأناروا لنا درب المستقبل وعززوا فينا أن الطب ليس علما فشهادة فمهنة فحسب بل خلقا إنسانياً رفيعاً آمل أن نوازيه يوماً.

وأخص بالذكر

الأستاذ الدكتورشريف السالم

الذي أشاع بنور علمه وفكره وأخلاقه على أجيال من طلاب العلم فكان نبراس هدى ومنارة علم، شكراً لتفضلك بمنحي فكرة البحث والإشراف على تنفيذه وتقديم كل عون ومساعدة. لك مني أطيب التمنيات.

أزاهير شكر عميق إلى أستاذ شامخ أخذ بيدي في طريق الحق والمعرفة وزرع في نفسي الثقة والطموح فكان مثالا أعلى في التفاني والعطاء الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي. هل أفيك حقك بعميق الشكر ربما أفعالي غداً.

كما أود أن أشكر الأستاذ الدكتور مازن مصري زاده لتفضله بمناقشة الرسالة.

كل الشكر والامتنان للأستاذ الدكتور موسى ملحم الموسى رئيس القسم وكافة الأساتذة والمشرفين والمدرسين عهد امتنان الجدول للنبع والنبتة للأرض.

أشكر زملائي طلاب الدراسات والأخوة الفنيين لتقديمهم كل العون والمساعدة.

زيد

مخطط البحث:

1-الدراسة النظرية:

-مقدمة

-تعريف

-مصطلحات

-الوقوع والانتشار

-التوضع

-دراسة الورم حسب مكان التوضع:

المري:

-الوبائيات

-التوضع

-الملامح السريرية

-الفحص العياني

-الهيستوباثولوجيا

-الدرجة

-الإنذار

المعدة:

-اعتبارات هيستولوجية: الملامح المجهرية والمجهرية الالكترونية والمناعية الهيستولوجية الكيميائية والجزيئية.

-المناعيات والتشخيص التفريقي المجهري

-الملامح العامة والسريرية والعيانية

-التصوير التشخيصي ووضع المرحلة

-الانتشار والنقائل

-العلاج

-الإنذار

الأمعاء الدقيقة:

-الوبائيات

-التوضع

-الملامح السريرية

-الفحص العياني

-الهيستوباثولوجيا

الزائدة

القولون

2-الدراسة العملية:

أولاً: هدف الدراسة

ثانياً: مواد وطرق الدراسة

ثالثاً: النتائج

-دراسة توزع العينات وفق تسلسل السنوات

-نتائج التلوينات المناعية

-دراسة الحالات إيجابية CD117

-دراسة الحالات سلبية CD117

-مقارنة المناعيات مع المناعيات المجراة سابقاً

-دراسة مقاطع الريتيكولين

رابعاً: المناقشة ومقارنة النتائج بالدراسات المحلية والعالمية

خامساً: الاستنتاج

سادساً: التوصيات

الـــدّراســـــــــة النّظـــريـــــــــة

*مقدمة(1)

الأورام السدوية في أنبوب الهضم (GISTs) هي خباثات نادرة على حساب اللحمة المتوسطية لأنبوب الهضم تشكل كياناً مرضياً مستقلاً بحد ذاته بناءً على إمراضيته الجزيئية وتطبيق التلوينات المناعية الهيستولوجية الكيميائية واستجابته للمعالجة الهدفية.

إن الوقوع السنوي للـ (GIST) هو 11-15 حالة لكل مليون من السكان وذلك في دراسة شملت السكان القوقازيين وكشفت فيها الحالات بفتح الجثة وتضمنت الحالات منخفضة كمون الخباثة.
تختلف أورام الـ (GISTs) في كمونها الخبيث وتتراوح من أورام صغيرة مكتشفة صدفة ذات نتيجة ممتازة إلى ساركومات عدوانية.

يمكن أن يختلف مظهر وسلوك أورام الـ (GISTs) تبعاً لموقعها في مناطق أنبوب الهضم المختلفة.
على امتداد العالم يقع تقريباً ثلث هذه الأورام في الفئة عالية الخطورة لكمون الخباثة حيث لوحظت علاقة عكسية بين مستوى الخطر ونسبة البقيا عند المرضى.
إن المفتاح في آلية نشوء وتشكل الورم هو الطفرات الجينية في KIT (CD117) وبشكل أندر في PDGFRA.

أدى استعمال المعيار المبني على التفاعلية المناعية (immunoreactivity) لحاتمة (Epitope) الـ CD117 المعبَر عنها على الـ KIT في تشخيص الـ (GIST) أدى إلى تحسن كبير في دقة تشخيص هذا الورم وقاد إلى بلورة مفهوم الورم ككيان منفصل، وإن واصمات (markers) أخرى من أجل النوعية التشخيصية للورم هي قيد الدراسة.

أدى تحسن وسائل التشخيص إلى زيادة بسيطة في معدل وقوع الورم الذي ترسخ في السنوات الأخيرة.

هذا الورم حرون على العلاج الكيميائي التقليدي حيث كانت الجراحة العلاج الأكثر فعالية قبل تطور المعالجة الهدفية بالإيماتينيب IMATINIB . تبقى الجراحة الخط العلاجي الأول للأورام البدئية، بينما يستطب الإيماتينيب كخط أول في الأورام المنتقلة أو غير القابلة للاستئصال الجراحي.

*تعريف

الأورام السدوية أورام على حساب اللحمة المتوسطية في أنبوب الهضم كانت تعتبر سابقاً أورام عضلات ملساء(2). وهي تحمل سيراً سريرياً ذا كمون قاتل(1).
تؤلف هذه الأورام 80% من أورام اللحمة المتوسطية(3).
يختلف التعريف الدقيق بين المؤلفين فالبعض يستعمل التعبير ليصف أي ورم لحمة في أنبوب الهضم شرط أن يكون ليس من منشأ عضلي(ليوميوساركومة) أو عصبي(شفاني Schwannoma)، والبعض الآخر أكثر تحديداً ويطلق التعبير فقط على أورام اللحمة التي تعبر عن CD117 و/أو CD34(2).

*مصطلحات

أطلق التعبير GIST في البداية كمصطلح محايد على الأورام التي لم تكن عضلية ملساء ولا شفانية(4).
وهو يطلق اليوم على مجموعة خاصة من الأورام تشكل غالبية الأورام الناشئة على حساب اللحمة المتوسطية في أنبوب الهضم وتضم معظم أورام المعدة والأمعاء اللحمية التي كانت تسمى سابقاً بالورم العضلي الأملس أو الورم العضلي الأملس الخلوي أو الورم الأرومي العضلي الأملس أو الساركومة العضلية الملساء(4،5،6).
حالياً ترك التعبيران "ورم عضلي أملس وساركومة عضلية ملساء" لتلك الأورام التي تبدي تمايزاً عضلياً أملس هيستولوجياً أو بالتلوينات المناعية الهيستولوجية الكيميائية مثل الإيجابية الشديدة والمنتشرة للأكتين والديسمين(4).
معظم الأورام التي كانت تشخص سابقاً كساركومة عضلية ملساء تصنف اليوم على أنها GISTs(4).

*الوقوع والانتشار

إن GISTs هي أورام نادرة تؤلف تقريباً 1% من سرطانات أنبوب الهضم. لا تزال وبائيات الـ GISTs غير معروفة بشكل كامل ربما- ولو جزئياً- بسبب كونه مرضاً جديداً(1).
غالباً ما كانت هذه الأورام تصنف كأورام عضلية ملساء أو ساركومات عضلية ملساء أو أورام أرومية عضلية ملساء وذلك حتى عام 2000 تقريباً(7،8)، ولكنها تعتبر اليوم ككيان مرضي منفصل ومستقل عن الساركومة العضلية الملساء تبعاً لوجود اختلافات هامة في الملامح السريرية والإمراضية الجزيئية والاستجابة للعلاج السرطاني. تختلف أيضاً هذه الأورام بشكل كبير في الحجم والمورفولوجيا وكمون الخباثة مما يخلق سلسلة أو طيفاً من التنشؤات ذات كمون غير أكيد للخباثة يتراوح من أورام سليمة عملياً إلى سرطانات خبيثة عدوانية(1).
أما الأورام الأبطأ نمواً فهي نموذجياً أورام أصغر حجماً تكتشف صدفة أحياناً أو يمكن ألا تكتشف خلال الحياة، بينما تتظاهر بعض الحالات الأخرى بانتقالات صريحة وقت التشخيص(1).
وضعت حديثاً ثلاث دراسات مرتبطة بسكان أوروبا الشمالية وتستعمل معايير تشخيصية عصرية وضعت وقوع الـ GIST في السويد عند 14.5 حالة/مليون، وفي آيسلندة عند 11/مليون، وفي

هولندة عند 12.7/مليون(7-9). وضمن هذه السلسلة(7،9) فإن 10% من الحالات كشفت بفتح الجثة بينما كشف تقريباً 20% من الحالات التصادفية أثناء تنظير أو تصوير البطن أو الجراحة عليه لسبب آخر.
واستطراداً لهذه الموجودات فإن دراسة من جنوب فنلندة وضعت الوقوع السنوي بين 10-20 حالة لكل مليون من السكان(10).
إن نسبة أورام GISTs الخبيثة أو مرتفعة الخطر هو 20-45% من كل أورام الـGISTs(7،10)، وهو مايقترح أن الوقوع السنوي للأورام مرتفعة كمون الخباثة هو تقريباً 5/مليون.
هذا مشابه تقريباً لتقرير ورد في دراسة حديثة استعملت سجل الترصد والوبائيات والنتائج النهائية (SEER) من المعهد الوطني للسرطان لجمع كل حالات GIST المشخصة في الولايات المتحدة بين عامي 1992و2000. وقد وجدت الدراسة أن معدل الوقوع السنوي المصحح عمرياً هو 6.8/مليون(11). ربما يحتاج معدل الوقوع السنوي لهذا الورم لتعديل حول العالم بشكل تصاعدي نوعاً ما في المستقبل(8)، حيث ضبطت دراسة مبنية على السكان من جنوب غرب السويد الانتشار عند 129/مليون وانتشار الحالات الخبيثة أو ذات الخطر المرتفع للنكس عند 31/مليون(7).
رغم هذا الحدوث النادر لأورام الـGISTs فإنها تبقى أكثر ساركومات النسج الرخوة مصادفة في أنبوب الهضم. يقارب الوقوع السنوي لكل ساركومات النسج الرخوة 30/مليون تقريباً(12،13) تؤلف منها أورام الـGISTs 6/1 إلى 3/1 تقريباً بحسب احتساب حالات الأورام الصغيرة والعرضية أو لا.
يجب النظر للتقييم السابق بكثير من الحيطة وذلك بسبب شح المعلومات الوبائية المتوفرة من مجموعات السكان غير القوقازية.
أظهرت دراسة وجود ورمين لكل 1000حالة فتح جثة(7) مما يقترح كون الأورام اللاعرضية وذات كمون الخباثة المنخفض أشيع من المتوقع عند المسنين وأن هذه الأورام أشيع بكثير من تلك التي تمتلك كموناً مرتفعاً للخباثة.
كان معدل الوقوع أعلى عند السود في معلومات الـ SEER(11).

*التوضع

يشاهد الـ GIST في أي مكان من أنبوب الهضم وقد يكون بدئياً في الثرب والمساريقا(4).
هذه الأورام أكثر شيوعاً في المعدة 60-70% متبوعة بالمعي الدقيق 20-30% (ومن هذه الأخيرة ينشأ 3/1 في العفج)(2)، الكولون والمستقيم والمري معاً <10%(2،6).
يبين الجدول مواضع GIST البدئي وتواتر وقوعه فيها(1)

الموقع	الوقوع(%)
المري	5>
المعدة	60-39
المعي الدقيق	42-30
القولون والمستقيم	11- 5
الثرب والمساريقا والصفاق وخلفه	7-5

*سندرس الورم حسب توضعه في مناطق أنبوب الهضم:
المري

*الوبائيات
بقي تعبير الورم العضلي الأملس دقيقاً فقط في المري فهو أشيع ورم لحمة متوسطية فيه ويندر فيه GIST والعكس صحيح في المعدة والأمعاء(2).

*التوضع
غالباً في القسم السفلي للمري مثل الورم العضلي الأملس السليم وتبدأ كآفات داخل الجدار، الآفات الأكبر تمتد للمنصف معطية كتلة فيه(4).

*الملامح السريرية
الكثير من هذه الأورام بما فيها الأورام العضلية الملساء السليمة لا عرضية. لكن يمكن مشاهدة عسرة بلع(4).

*الفحص العياني
معظم الساركومات تمثل GISTs خبيثة وتكون نموذجياً عديدة العقد أو أقل شيوعاً ككتل لويحية(4).

*الهيستوباثولوجيا
تكون الأورام العضلية الملساء نموذجياً إيجابية بشكل شامل للـ Desmin وسلبية للـ CD34 و CD117(14).
تكون أورام GISTs نادرة في المري وتؤلف 20-30% من أورام اللحمة المتوسطية مجتمعة.
تحدث الغالبية عند البالغين في العقد 6-8 مع رجحان عند الذكور(4).
أغلب حالات المري ذات خلايا مغزلية وقلة منها ذات نمط شبيه الظهارة.
تشبه هذه الأورام نظائرها في المعدة من حيث إيجابيتها للـ KIT/CD34 وتفاعليتها المتبدلة لأكتين العضلات الملساء وسلبيتها عموماً للـ Desmin(14).
معظمها خبيث سريرياً مع نقائل كبدية شائعة.
جزيئياً مشابهة لنظائرها في المعدة والأمعاء (طفرات KIT exon 11).
أظهرت دراسات التهجين المجيني أن الأورام المرينية العضلية الملساء لا تملك ضياعاً في الصبغي 14 كما هو الحال مع GIST ولكنها تملك كسباً في الصبغي 5(4).
الملامح الباثولوجية مذكورة مع المعدة.

*الدرجة
المعيار الأهم هو الفعالية الانقسامية فالأورام ذات >10 انقسامات /50 ساحة تكبير كبير تعتبر عالية الدرجة(4).

*الإنذار
يعتمد على الحجم وعمق الغزو ووجود الانتقالات(4).

المعدة

اعتبارات هيستولوجية؛ الملامح المجهرية والمجهرية الالكترونية والمناعية الهيستولوجية الكيميائية والجزيئية

تشابه أورام GIST الأورام العضلية الملساء هيستولوجياً وعيانياً(15).
هيستولوجياً تقع معظم الأورام ضمن واحدة من ثلاث مجموعات:
70% نمط مغزلي الخلايا.
20% نمط ذو خلايا شبيهة الظهارة.
10% نمط مختلط.
تبدي بعض الأورام نمطاً ذا أعشاش Nested-Organized(2).

يتألف النمط مغزلي الخلايا من خلايا مغزلية وحيدة الشكل نسبياً ضمن حزم أو مغازل whorls قصيرة ذات هيولى يوزينية شاحبة ونوى وحيدة الشكل بيضوية ذات كروماتين حويصلي(2).
تختلط الأورام من النمط الثاني بالآفات ذات المظهر شبيه الظهارة خاصة بالخزعات التنظيرية الصغيرة(2). كان يطلق على هذا النمط اسم الورم الأرومي العضلي الأملس أو الساركومة العضلية الملساء نمط شبيه الظهارة. يبدي بعض الأورام شبيهة الظهارة تعددية أشكال pleomorphism خفيفة. تعددية الأشكال الواضحة نادرة(4).
تبدي الأورام الواقعة ضمن النمط العضواني Organoid شعريات تفصل خلايا الورم إلى مجموعات أو أعشاش(2). كما يمكن للمرء أن يرى أليافاً خصلية (Skinoid أوSkeinoid) أو نجمية Steroid في اللحمة بهيئة بنى هيالينية أو ليفية يوزينية لماعة تبدي إيجابية لماعة مع تلوين PAS(2).
البعض من هذه الأورام خاصة الصغيرة منها غني بالكولاجين وقليل الخلوية Paucicellular.
النمط الحامل لفجوات حول النواة شائع. الأورام ذات الخلوية المعتدلة واصطفاف النوى السياجي البؤري يمكن أن تقلد أورام أغماد الأعصاب(4).
يبدي حوالي 5% من الحالات لحمة مخاطية الشكل ونادراً ملامح شبيهة بالخاتم ذي الفص ناجمة عن تجمع الغليكوجين أكثر من تراكم المخاط(2).
يمكن أن يصاحب التنكس الزجاجي حول الأوعية hyalinization التبدلات مخاطية الشكل myxoid(4).
تبدي الأورام السدوية في أنبوب الهضم اختلافات ملحوظة في سبل تمايزها وتقسم إلى أربع مجموعات بالاعتماد على ملامحها الظاهرية:

1-أورام تبدي تمايزاً باتجاه العضلات الملساء مثبت بالمناعيات الهيستولوجية الكيميائية بالتعبير عن أكتين العضلات الملساء، الديسمين، الكالبونين، الكالديسمون و/أو الميوزين؛ وبفحوصات البنية المستدقة بوجود حويصلات الاحتساء واللويحات الكثيفة تحت الغشاء البلازمي والليفات الدقيقة الهيولية مع الكثافات البؤرية.
تؤلف هذه الأورام أكبر مجموعة وتنشأ نظرياً من العضلية بالخاصة أو العضلية المخاطية أو الخلايا العضلية الملساء المرتبطة بالأوعية(16).