

## رابطه‌ی پروتئین S-100 با میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان استرومایی دستگاه گوارش\*

دکتر میترا حیدرپور<sup>۱</sup>، دکتر پروین رجبی<sup>۲</sup>، محمد علی رحیم لباف زاده<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** سرطان استرومایی دستگاه گوارش (GIST) شامل یک گروه از تومورهای مزانشیمال می‌باشد. ما در این بررسی قصد داشتیم تا با بررسی نحوه‌ی ارتباط بین پروتئین S-100 و بقای بیماران مبتلا به سرطان استرومایی دستگاه گوارش، روشی جهت پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماری در فرد مبتلا به دست آوریم.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تحلیل بقا (Survival study) جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان استرومایی دستگاه گوارش بود. چهل بیمار به روش سرشماری و از طریق جستجوی برگه‌های پاتولوژی موجود در بایگانی پاتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در مطالعه شرکت داده شدند. پس از تکمیل فرم‌های مربوط به بیماران، اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** ۶۲/۵ درصد بیماران مرد و ۳۷/۵ درصد زن با میانگین سنی  $61/16 \pm 58/4$  سال بودند. پروتئین S100، در ۱۷/۵ درصد مثبت و در ۵/۸۲ درصد منفی بود. در طول مطالعه ۲۰ درصد بیماران فوت کردند و میانگین مدت زمان بقای آنان از بدو تشخیص بیماری  $63 \pm 4/4$  ماه بود. میانگین زمان بقا در بیمارانی که پروتئین S100 داشتند،  $9/86 \pm 54/14$  ماه و در بیماران فاقد این پروتئین،  $4/73 \pm 63/97$  ماه بود که تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** طبق نتایج به دست آمده، با وجود نتایج ضد و نقیض و محدودی که در مورد نقش این پروتئین در بقا و پیش‌آگهی بیماری وجود دارد، این پروتئین همچنان به عنوان یک عامل مؤثر و مظنون در سیر، بقا و پیش‌آگهی بیماری مطرح می‌باشد و لازم است مطالعات وسیع‌تری در مورد آن انجام گیرد.

**واژگان کلیدی:** ایمنوهِیستوشیمی، سرطان استرومایی دستگاه گوارش، پروتئین S-100، CD 117.

### مقدمه

ناشایع است. در مطالعات مختلف شیوع بیماری در مردان بیشتر ذکر شده است (۱-۲).

اکثریت قریب به اتفاق تومورهای GIST، جدای از ویژگی‌های بافتی در رنگ آمیزی ایمنوهِیستوشیمی، از نظر مارکر CD117 نیز مثبت می‌باشند؛ این میزان برای مارکر CD34 ۶۰ تا ۷۰ درصد است. رنگ آمیزی ایمنوهِیستوشیمی Actin نیز ممکن است در برخی زیرمجموعه‌های GIST مثبت گردد، ولی رنگ آمیزی S-100 اغلب منفی است (۳-۴).

میزان بقای ۵ ساله برای این بیماری بین ۷ تا ۵۶

سرطان استرومایی دستگاه گوارش (GIST) یا Gastrointestinal stromal tumors) به تومورهایی گفته می‌شود که نه لیومیوم و نه شوانوم باشند؛ ای گروه شامل بخش عمده‌ای از تومورهای مزانشیمال دستگاه گوارش عبارت از لیومیوم، لیومیوبلاستوم، لیومیوما و لیومیوسارکوم می‌باشد. میزان بروز GIST ۱۰۰۰ تا ۶۰۰۰ نفر در سال، در کشورهای غربی گزارش شده است. بیشترین میزان بروز در بالغین بین دهه‌های ۵ و ۶ زندگی می‌باشد و بروز آن زیر ۴۰ سال

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

<sup>۱</sup> استادیار، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

درصد گزارش شده است. میزان بقا در بیماران که تهاجم اکسترومینال یا متاستاز نداشته، اندازه‌ی تومور آن‌ها بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر باشد، بهتر است (۳). فاکتورهای متعددی جهت تعیین پیش‌آگهی تومور GIST مطرح شده است که شامل اندازه‌ی تومور، بالا بودن میزان میتوز و هسته‌های غیر طبیعی، سلولاریتی بالا و نکروز تومور می‌باشد (۳).

برخی مطالعات انجام گرفته بر روی بیماران مبتلا به GIST به این نتیجه رسیده است که پروتئین S100 می‌تواند به عنوان یک فاکتور قابل توجه در پیش‌آگهی بیماری مطرح باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ی D'Amato و همکاران، ۳۷ درصد بیماران دارای پروتئین S100 بودند (۵). در بسیاری از مطالعات، میزان بقای بیماران دارای پروتئین S100 کمتر از بیماران فاقد این پروتئین بوده است (۶-۷). این در حالی است که در بعضی دیگر از مطالعات، پیش‌آگهی بیماری در افراد S100 مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری نداشته است (۸). با توجه به ضد و نقیض بودن نتایج به دست آمده و با توجه به این که همچنان تأثیر پروتئین S-100 بر روی میزان بقای این دسته از بیماران مشخص نیست، این مطالعه جهت سنجش ارتباط پروتئین S-100 با میزان بقای بیماران مبتلا به GIST طراحی گردید.

## روش‌ها

در این مطالعه‌ی تحلیل بقا (Survival study) جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان استرومایی دستگاه گوارش (GIST) بود که در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان تشخیص داده شده بودند. یافتن این بیماران از طریق جستجوی کلیه‌ی برگه‌های پاتولوژی موجود در بایگانی بیمارستان انجام شد. تعداد بیماران

در جستجوی اولیه ۵۱ نفر بود که تعداد ۱۱ نفر به علت عدم دسترسی جهت پی‌گیری در اثر نقص اطلاعات پرونده از مطالعه حذف شدند. در مورد اکثر بیماران، رنگ آمیزی‌های لازم بر روی نمونه‌ی پاتولوژی انجام شده بود و در مواردی که نقصی در رنگ آمیزی وجود داشت، بلوک‌های مورد نظر بعد از تهیه‌ی اسلایدهای لازم به روش ایمنوهیستوشیمی دوباره رنگ آمیزی شد. پس از تکمیل فرم‌های مربوط به بیماران، اطلاعات به دست آمده با آزمون‌های آماری Student-t، فیشر، رتبه‌ای لگاریتمی (Log rank) و آنالیز رگرسیون Cox توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته‌ها

از بین ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان استرومایی دستگاه گوارش بررسی شده در این مطالعه، ۲۵ بیمار (۶۲/۵ درصد) مرد و ۱۵ نفر (۳۷/۵ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران  $58/4 \pm 16/6$  با بازه‌ی ۳۰-۹۳ سال به دست آمد. میانگین سنی مردان و زنان به ترتیب  $59/16 \pm 61/5$  و  $4/53 \pm 4/53$  سال بود که طبق آزمون Student-t تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشت ( $P = 0/15$ ). پنج بیمار (۱۲/۵ درصد) کمتر از ۴۰ سال سن داشتند، ۹ نفر (۲۲/۵ درصد) در دامنه‌ی سنی ۴۰-۴۹ سال، ۶ نفر (۱۵ درصد) در گروه سنی ۵۰-۵۹ سال، ۶ نفر (۱۵ درصد) در گروه سنی ۶۰-۶۹ سال، ۵ نفر (۱۲/۵ درصد) در محدوده‌ی سنی ۷۰-۷۹ سال، ۵ نفر (۱۲/۵ درصد) در بازه‌ی سنی ۸۰-۸۹ سال و ۴ نفر (۱۰ درصد) در سنین ۹۰ سال و بالاتر قرار داشتند.

از نظر داشتن پروتئین S100، ۷ بیمار (۱۷/۵ درصد) (۵ مرد و ۲ زن) مثبت و ۳۳ بیمار (۸۲/۵ درصد) منفی بودند. آزمون دقیق فیشر تفاوت معنی‌داری از نظر توزیع فراوانی پروتئین S100 بر حسب جنس نشان نداد ( $P = ۰/۶۹$ ). به علاوه، میانگین سن بیماران S100 مثبت و منفی به ترتیب  $۱۷/۷ \pm ۵۲/۴$  و  $۱۶/۴ \pm ۵۹/۸$  سال بود که طبق آزمون Student-t تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P = ۰/۳$ ).

در زمان مطالعه، ۳۲ نفر (۸۰ درصد) از بیماران در قید حیات بوده، ۸ نفر (۲۰ درصد) فوت کرده بودند. میانگین مدت زمان بقای بیماران مورد مطالعه از بدو تشخیص بیماری  $۴/۴ \pm ۶۳$  ماه بود. مطابق منحنی بقای کاپلان میر، در یک ماه پس از تشخیص، یک نفر از بیماران فوت نموده و ۳۹ بیمار (۹۷/۵ درصد) زنده مانده بودند. پس از ۵ ماه از تشخیص بیماری، یک نفر دیگر فوت نموده و میزان بقا به ۹۵ درصد رسیده بود. در ماه نهم، نفر سوم فوت نمود و بقا به ۹۲ درصد رسید. در نهایت، در ۵۵ ماه بعد از تشخیص، ۸ بیمار فوت نموده و میزان بقای بعد از ۵۵ ماه، ۷۳ درصد بوده است. طبق نتایج به دست آمده، میانگین زمان بقا در بیماران دارای پروتئین S100،  $۹/۸۶ \pm ۵۴/۱۴$  ماه و در بیماران فاقد این پروتئین  $۴/۷۳ \pm ۶۳/۹۷$  ماه بود که طبق آزمون رتبه‌ای لگاریتمی (Log rank) میانگین زمان بقا در بیماران S100 مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۶۴$ ).

در زمان انجام مطالعه، هیچ یک از زنان S100 مثبت فوت نکردند؛ در صورتی که در مردان، از ۵ بیمار S100 مثبت دو مورد فوت کرده بودند؛ طبق آزمون Log rank در گروه مردان، تفاوت معنی‌داری بین میانگین زمان بقای بیماران S100 مثبت و منفی

وجود نداشت ( $P = ۰/۵۸$ ). تحلیل داده‌های به دست آمده با استفاده از آنالیز رگرسیون Cox نشان داد که شانس مرگ و میر برای بیمارانی که میانگین سن آنها برابر یا کمتر از میانگین (۵۸/۴ سال) است با شانس مرگ برای بیمارانی که در سن بالاتر از میانگین قرار دارند، برابر بود ( $OR = ۰/۹۹$ ) و شانس مرگ در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ( $P = ۰/۹۸$ ). دامنه‌ی اطمینان نسبت شانس (۹۵ CI) نیز در این بیماران  $۰/۹۷۵-۱/۰۴۴$  بود و چون این دامنه در برگیرنده‌ی عدد ۱ است، شانس مرگ در بیماران جوان و مسن تفاوت معنی‌دار ندارد.

### بحث

با وجود این که سن یک عامل خطر ساز مؤثر در بروز بیماری محسوب می‌گردد، در این مطالعه، درصد قابل توجهی از بیماران در سنین جوانی و میان‌سالی قرار داشتند و ۱۲/۵ درصد بیماران در سن زیر ۴۰ سال بودند. از نظر توزیع جنسی، ۶۲/۵ درصد را مردان تشکیل می‌دادند که این یافته نیز با یافته‌های دیگر مطالعات که شیوع این بیماری را در مردان بالاتر از زنان می‌دانند، هم‌خوانی دارد (۹).

از نظر وضعیت پروتئین S100، تنها ۱۷/۵ درصد مثبت بودند. برخی مطالعات انجام گرفته بر روی بیماران مبتلا به GIST به این نتیجه رسیده است که پروتئین S100 می‌تواند به عنوان یک فاکتور قابل توجه در پیش‌آگهی بیماری مطرح باشد. در یک مطالعه‌ی مشابه، ۳۷ درصد بیماران دارای پروتئین S100 بوده‌اند (۶).

در طول این مطالعه، ۲۰ درصد فوت کردند و میانگین مدت زمان بقای بیماران از بدو تشخیص

نداشته است (۸). به هر حال، با وجود نتایج ضد و نقیض و محدودی که در مورد نقش این پروتئین در بقا و پیش آگهی بیماری وجود دارد، این پروتئین همچنان به عنوان یک عامل مؤثر و مظنون در سیر، بقا و پیش آگهی بیماری مطرح می‌باشد و لازم است مطالعات وسیع‌تری در مورد آن انجام گیرد.

در این گونه مطالعات، لازم است بیماران مورد مطالعه حداقل طی یک دوره‌ی پنج ساله تحت پی‌گیری قرار گیرند تا بتوان میزان بقای واقعی و متوسط عمر ۵ ساله را در آن‌ها محاسبه نمود که با توجه به امکانات و توان این مطالعه چنین فرصتی مهیا نشد. برای به دست آوردن میزان بقای واقعی پیشنهاد می‌گردد، در مطالعه‌ی دیگری همین بیماران تحت پی‌گیری قرار گیرند.

بیماری  $4/4 \pm 63$  ماه بود. این میانگین در بیمارانی دارای پروتئین S100،  $9/86 \pm 54/14$  ماه و در بیماران فاقد این پروتئین  $4/73 \pm 63/97$  ماه به دست آمد و تفاوت معنی‌دار نداشت. در مطالعه‌ی Gunawan و همکاران بر روی بیماران مبتلا به GIST نیز میزان بقای بیماران دارای پروتئین S100 کمتر از بیماران فاقد این پروتئین بود ولی تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نشد (۷). در بررسی Perez و همکاران بر روی بیماران مبتلا به این نوع سرطان، پیش آگهی بیماری در افراد S100 مثبت، وخیم‌تر و میانگین بقا نیز پایین‌تر بوده است (۶). در مطالعه‌ی Miettinen و همکاران نیز مانند این مطالعه، پیش آگهی بیماری در افراد S100 مثبت و S100 منفی تفاوت معنی‌داری

## References

1. Rubin BP. Recent progress in the classification of soft tissue tumors: role of genetics and clinical implications. *Curr Opin Oncol* 2001; 13(4): 256-60.
2. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(9): 705-12.
3. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4<sup>th</sup> ed. Oxeord, UK: Churchill Livingstone; 2005. p. 677-84, 1443-5.
4. Patel SR, Benjamin RS. Management of peritoneal and hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol* 2000; 9(2): 67-70.
5. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12(1): 44-56.
6. Perez D, Demartines N, Meier K, Clavien PA, Jungbluth A, Jaeger D. Protein Protein S100 as prognostic marker for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological risk factor analysis. *J Invest Surg* 2007; 20(3): 181-6.
7. Gunawan B, Bergmann F, Höer J, Langer C, Schumpelick V, Becker H, et al. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2002; 33(3): 316-21.
8. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(10): 1373-81.
9. Nilsson B, Bümning P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103(4): 821-9.

## S-100 Protein Relationship with the Survival Rate of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors\*

Mitra Heidarpour MD<sup>1</sup>, Parvin Rajabi MD<sup>2</sup>, Mohamadali Rahim Labafzadeh<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) includes a group of mesenchymal tumors. One of the studied issues is the relation between the survival of the patient and protein S-100. We intended to study these types of tumors to understand whether there is any relationship between protein S-100 and survival rate.

**Methods:** In this survival study, 40 patients who with stromal cancer of gastrointestinal tract admitted in AL-Zahra hospital, Isfahan were assessed. These patients were found by studying all the pathological reports recorded in hospital archives.

**Finding:** Forty patients (62.5% male vs 37.5% female) with the mean age of  $58.4 \pm 16.6$  enrolled in study. 12.5% of patients were younger than 40 years old. Protein S-100 was positive just in 17.5% of these patients. 80% of patients have been alive since the end of the study and 20% were dead. The average time of survival from the beginning of diagnosis was  $63 \pm 4.4$  months.

**Conclusion:** Although there are different results about the effect of this protein on prognosis and survival of patients, but protein S-100 is yet considered to be an effective factor on survival and prognosis of these types of tumors and more studies should be carried out to in this field.

**Key words:** Immunohistochemistry, CD117, Protein S-100, Gastrointestinal stromal tumors.

\* This paper derived from a Medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Professor, Department of pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Student of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mitra HeidarpourMD, Email: heidarpour@med.mui.ac.ir