مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۱، شماره ۲ صفحات ۹۰ تا ۹۴، (۱۳۸۲)

کارسینوماهای نورواندوکرین

بخش ایمونوهیستوشیمی انستیتوکانسر (۷۹ – ۱۳۷۵)

دکتر فرخ تیرگری (دانشیار)، دکتر عیسی جهانزاد (استادیار)، دکتر فرزاد یزدانی ،(دستیار)
گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)

چکیده

مقدمه: سیستم نورواندوکرین پراکنده (D.N.S = Dispersed Neuroendocrine System) شامل طیف وسیعی از سلولهاست که در سیستم عصبی مرکزی و محیطی و در تعداد زیادی از ارگانهای اندوکرین کلاسیک و بافتهای مختلف از جمله دستگاه گوارش و تنفس و پوست و پروستات و پستان یافت می‌شوند و نئوپلاسم‌های مشتق از آنها نیز اشکالی از تمایز نورواندوکرین را توسط میکروسکوپ الکترونی یا ایمونوهیستوشیمی یا تکنیک‌های بیوشیمیایی نشان می‌دهند.

مواد و روشها: مطالعه حاضر به روش case-series به منظور بررسی ویژگیهای انواع کارسینوماهای نورواندوکرین در نقاط آناتومیک مختلف در یک مقطع زمانی ۵ ساله (۷۹-۱۳۷۵) در بخش ایمونوهیستوشیمی انستیتوکانسر صورت گرفت. در این مطالعه ۱۰۹ مورد انواع کارسینوماهای نورواندوکرین مشتمل بر تشخیص‌های کارسینوم نورواندوکرین، کارسینوم سلول کوچک، کارسینوم مدولاری تیروئید، تومور کارسینوئید و کارسینوم سلول مرکل مورد تایید قرار گرفتند.

یافته ها: مابین موارد مطالعه شده، بیشترین فراوانی مربوط به تشخیص کارسینوم نورواندوکرین (۵۰/۵ درصد) بود. به علاوه حداکثر موارد در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال قرار داشتند و ۵۶ درصد کل موارد را مردان و ۴۴ درصد را زنان تشکیل می‌دادند. از نظر توزیع آناتومیک تومور، در حدود ۳۰ درصد موارد کارسینوم متاستاتیک و ۳۰ درصد موارد در تیروئید و دستگاه تنفس و ناحیه سروگردن و مابقی در ارگانهای مختلف گسترده بودند. در بیش از ۵۰ درصد موارد یکی از انواع الگوهای اندوکرینوئید به صورت ترابکولار، ارگانوئید و یا ترکیبی از این دو دیده شد. از نظر مارکرهای ایمونوهیستوشیمی نیز N.S.E با ۹۶ درصد واکنش مثبت حساسیت بالایی نشان می‌داد و مارکرهای نورواندوکرین اختصاصی‌تر کروموگرانین A در ۸۰ درصد موارد و سیناپتوفیزین به دلیل استفاده کمتر در ۲۴ درصد موارد واکنش مثبت داشتند. مارکرهای اپی‌تلیالی سیتوکراتین (CK5, 6, 8, 17, 19) و E.M.A. نیز به ترتیب در ۷۴ درصد و ۶۹ درصد کل موارد مثبت بودند.

نتیجه گیری و توصیه ها: وضعیت بقای ۵ ساله بیماران نشان می‌دهد که میزان بقای متوسط کل موارد کارسینوم‌های نورواندوکرین به ۴/۸ سال می‌رسد و همانطور که انتظار می‌رفت کمترین زمان بقا در بین بیماران کارسینوم سلول کوچک با ۴/۳ سال و طولانی‌ترین بقا در کارسینوم سلول مرکل می باشد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

مقدمه

نئوپلاسم‌های مشتق از سلولهای نورواندوکرین در هر ارگان از بدن یافت شده و اشکالی از تمایز نورواندوکرین را توسط الکترون میکروسکوپی یا ایمونوهیستوشیمی یا تکنیک‌های بیوشیمیایی نشان می‌دهند و دارای انواع مختلف با پیش‌آگهی‌های متفاوت می‌باشند که متغیر از تومورهای با رشد آهسته و قدرت تهاجمی اندک تا تومورهای با رشد سریع و توانایی دست‌اندازی گسترده به مناطق دوردست می‌باشند. وجود اشکال هیستومرفولوژیک به صورت الگوی اندوکرینوئید مشتمل بر نماهای ارگانوئید یا ترابکولار یا رزت‌های واقعی یا دور عروقی سبب تمایز نورواندوکرین به طریقه هیستومرفولوژیک می‌گردد ولی با این وجود شاه علامت تمایز نورواندوکرین ارائه مارکرهای نورواندوکرین اختصاصی و وجود گرانولهای با هسته متراکم نوروسکرتوری در الکترون میکروسکوپی و ترشح پپتیدهای نوروهورمونال اختصاصی می‌باشد که معمولاً از مارکرهای نورواندوکرین به روش ایمونوهیستوشیمی جهت تایید و تشخیص این تومورها استفاده می‌شود زیرا دارای نتایج قابل پیش‌بینی و تکرارپذیر می‌باشند (١،٢،٣،٤،٥).

در این روش جهت طبقه‌بندی یک تومور با الگوی اندوکرینوئید با درجات متفاوت تمایز به عنوان یک تومور نورواندوکرین وجود حداقل ٢ مارکر نورواندوکرین با روش ایمونوهیستوشیمی در حداقل ٣٠ درصد سلولهای تومورال الزامی است (١،٤،٦).

مطالعه حاضر با هدف بررسی انواع کارسینوماهای نورواندوکرین در نقاط آناتومیک مختلف با تاکید بر تفاوت اشکال هیستومرفولوژیک و ایمونوهیستوشیمی آنها انجام شده است.

مواد و روشها

در این مطالعه کلیه بیمارانی که در فاصله سالهای ١٣٧٥ لغایت ١٣٧٩ با تشخیص انواع کارسینوماهای نورواندوکرین به بخش ایمونوهیستوشیمی انستیتوکانسر ارجاع شده یا نیاز به تایید تشخیص داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت غیر احتمالی بود و حجم نمونه بدون احتساب موارد حذف شده به ١٠٩ مورد رسید. جمع‌آوری اطلاعات اپیدمیولوژیک بیماران و سایر اطلاعات مربوط به تومور از طریق مراجعه به پرونده‌های پزشکی موجود در بایگانی بیمارستان و همینطور اطلاعات موجود در گزارشات بایگانی شده بخش پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی انستیتوکانسر صورت گرفت و اطلاعات مربوط به هیستولوژی و ایمونوهیستوشیمی از طریق بازبینی اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده به طریقه H & E و نیز اسلایدهای مربوط به مارکرهای ایمونوهیستوشیمی آنان بدست آمد. همینطور قسمتی از اطلاعات مربوط به میزان بقا از طریق ارتباط با بیماران مربوطه حاصل گردید و در نهایت کلیه اطلاعات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این مطالعه کل بیماران با کارسینوماهای نورواندوکرین در نقاط آناتومیک مختلف بدن که مورد تایید قرار گرفتند به ١٠٩ مورد می‌رسید که به ترتیب فراوانی مشتمل بر کارسینوم نورواندوکرین (٥٠/٥ درصد)، کارسینوم سلول کوچک (١٣/٨ درصد)، کارسینوم مدولاری تیروئید (١٣/٨ درصد)، تومور کارسینوئید (١١/٩ درصد) و کارسینوم سلول مرکل (١٠/١ درصد) می‌شدند.

بیشترین موارد کارسینوماهای نورواندوکرین بین گروههای سنی ٦٩-٤٠ سال قرار داشتند که بین آنها نیز گروه سنی ٤٩-٤٠ سال بیشترین فراوانی را در بین انواع کارسینوماها داشت و از نظر توزیع جنسی ٦١ نفر (٥٦ درصد) کل موارد را مردان و ٤٨ نفر (٤٤ درصد) را زنان تشکیل می‌دادند. بیشترین فراوانی انواع کارسینوماهای نورواندوکرین بر اساس محل آناتومیک را موارد متاستاتیک (٣٣ درصد) تشکیل می‌دادند و بعد از آن بیشترین موارد در نواحی تیروئید (١١ درصد) و ریدوپلور (٩/٢ درصد) و سروگردن (٩/٢ درصد) قرار داشتند که به ترتیب بواسطه شیوع بالاتر کارسینوم مدولاری تیروئید و کارسینوم سلول کوچک و کارسینوم سلول مرکل در این نواحی بود و مابقی به طور گسترده در نقاط آناتومیک مختلف واقع شده بودند. از لحاظ الگوهای

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

هیستولوژیک نیز آرایش ترابکـــولار (۲۵/۷ درصد) بیشترین موارد را در کل تشکیل می‌دادند و الگوهای اندوکرینوئید ترابکولار و انسولار و ترکیب این دو نزدیک به نیمی از موارد بودند.

از نظر وضعیت مارکرهای ایمونوهیستوشیمی در مجموع N.S.E به علت حساسیت بالاتر در ۹۶/۳ درصد موارد مثبت بود و به علت اینکه مارکرهای کروموگرانین A و سیناپتوفیزین به عنوان مارکرهای تایید کننده دوم و سوم مورد استفاده قرار گرفته بودند به ترتیب در ۷۹/۸ درصد و ۲۳/۹ درصد موارد مثبت بودند و کلسی‌تونین نیز در تمام موارد کارسینوم مدولاری تیروئید مثبت بود. مارکرهای تمایز اپی‌تلیـــال سنتیوکراتین (CK) و EMA نیز به تـــرتیب در ۷۴/۳ درصد و ۶۸/۸ درصد کل موارد مثبت بودند. میزان بقای متوسط در کل موارد کارسینوماهای نوروآندوکرین ۴/۸ سال با (Confidence Interval) C.I. ۹۵ درصد بین ۴/۳ تا ۵/۳ سال بود که کمترین میزان در کارسینوم سلول کوچک با ۴/۳ سال و CI ۹۵ درصد بین ۳/۵ تا ۵/۲ سال و بیشترین میزان در کارسینوم سلول مرکل با ۵/۵ سال و CI ۹۵٪ بین ۴/۵ تا ۶/۵ سال مشاهده شد.

بحث

در این مطالعه بیشترین فراوانی مربوط به تشخیص کارسینوم نوروآندوکرین بود و بر خلاف انتظار شیوع کارسینوم سلول کوچک در رده دوم به لحاظ فراوانی قرار داشت که احتمالاً علت آن این است که تشخیص کارسینوم سلول کوچک در موارد بیشتری بر اساس مرفولوژی صورت می‌گیرد و نسبت کمتری جهت تایید تشخیص به ایمونوهیستوشیمی فرستاده می‌شوند و این حالت در مورد کارسینوئیدهای تیپیک نیز می‌تواند صادق باشد ولی در مورد سایر انواع حتماً نیاز به تایید تشخیص توسط ایمونوهیستوشیمی وجود دارد و بنابراین فراوانی نسبی آنها در مطالعه با شیوع واقعی آنها مطابقت بیشتری دارد.

جدول شماره ۱- انواع الگوهای هیستولوژیک کارسینوماهای نوروآندوکرین

الگوهای هیستولوژی	تعداد	ترابکولار		ارگانوئید (انسولار)		ترابکولار + ارگانوئید (انسولار)		رزت و پسودورزت		صفحات سلولی		دستجات و جزایر سلولی		مخلوط	
تومور		درصد*	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
نوروآندوکرین کارسینوما	۵۵	۴۰	۲۲	۱۲/۷	۷	۷/۳	۴	—	—	۱۰/۹	۶	۱۶/۴	۹	۱۲/۷	۷
کارسینومای سلول کوچک	۱۵	۶/۷	۱	—	—	—	—	۶/۷	۱	۶/۷	۱	۵۳/۳	۸	۲۶/۷	۴
مدولاری کارسینومای تیروئید	۱۵	۶/۷	۱	۳۳/۳	۵	۶/۷	۱	—	—	۲۰	۳	۱۳/۳	۲	۲۰	۳
کارسینوئید تومور	۱۳	۷/۷	۱	۱۵/۴	۲	۴۶/۲	۶	—	—	۱۵/۴	۲	۷/۷	۱	۷/۷	۱
کارسینومای سلول مرکل	۱۱	۲۷/۳	۳	—	—	۱۸/۲	۲	—	—	۱۸/۲	۲	۱۸/۲	۲	۱۸/۲	۲
جمع	۱۰۹	۲۵/۷	۲۸	۱۲/۸	۱۴	۱۱/۹	۱۳	۰/۹	۱	۱۲/۸	۱۴	۲۰/۲	۲۲	۱۵/۶	۱۷

* درصدها از تعداد کل محاسبه شده است.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

جدول شماره ٢- مارکرهای ایمنوهیستوشیمی کارسینوماهای نورواندوکرین

مارکرهای IHC / تومور	تعداد کل	N.S.E		Chg. A		Syn.		E.M.A		C.K.		Calcitonin		S100	
		درصد*	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
نورواندوکرین کارسینوما	٥٥	١٠٠	٥٥	٧٨/٣	٤٣	٢٩/١	١٦	٦٧/٣	٣٧	٧٦/٤	٤٢	—	—	٧/٣	٤
کارسینومای سلول کوچک	١٥	١٠٠	١٥	٩٣/٣	١٤	٢٠	٣	٨٠	١٢	٦٠	٩	—	—	١٣/٤	٢
کارسینومای مدولاری تیروئید	١٥	٨٦/٧	١٣	٥٣/٣	٨	—	—	٤٦/٧	٧	٦٠	٩	١٠٠	١٥	—	—
کارسینوئید تومور	١٣	٨٤/٦	١١	١٠٠	١٣	٣٠/٨	٤	٨٤/٦	١١	١٠٠	١٣	—	—	٧/٧	١
کارسینومای سلول مرکل	١١	١٠٠	١١	٨١/٨	٩	٢٧/٣	٣	٧٢/٧	٨	٧٢/٧	٨	—	—	—	—
جمع	١٠٩	٩٦/٣	١٠٥	٧٩/٨	٨٧	٢٣/٩	٢٦	٦٨/٨	٧٥	٧٤/٣	٨١	١٣/٨	١٥	٦/٤	٧

* درصدها از تعداد کل محاسبه شده است.

با توجه به اینکه اکثر این کارسینوم‌ها دارای رشد سریع و توانایی تهاجم و دست‌اندازی گسترده به مناطق دوردست می‌باشند (٤) بنابراین کارسینوم نورواندوکرین متاستاتیک به تنهایی در نزدیک به یک سوم موارد دیده می‌شود که در این مورد انواع کارسینوم نورواندوکرین و سلول کوچک بیشترین درصد را تشکیل می‌دادند. همینطور فراوانی کارسینوم‌های نورواندوکرین در تیروئید و ریه و پلور و سروگردن نیز مجموعاً حدود یک سوم دیگر موارد را تشکیل می‌داد که علت آن به ترتیب به واسطه افزایش موارد کارسینوم مدولاری تیروئید و کارسینوم سلول کوچک و کارسینوم سلول مرکل در این نواحی بود. علاوه بر این یک سوم دیگر موارد نیز پراکندگی گسترده در بسیاری از ارگانها را نشان می‌دادند که مطابقت با توزیع سیستم نورواندوکرین پراکنده (D.N.S) دارد و با توجه به ماهیت متفاوت این تومورها از اهمیت تشخیصی برخوردار می‌باشند (١،٣،٥).

بررسی الگوهای اندوکرینوئید در هیستوپاتولوژی می‌تواند در تشخیص کارسینوم‌های نورواندوکرین راهگشا باشد (٣،٥) که در بیش از ٥٠ درصد موارد یکی از انواع الگوهای ترابکولار یا انسولار یا ترکیبی از این دو وجود داشت و تنها اختلاف موجود با منابع در مورد آرایش به صورت رزت و پسودورزت می‌باشد. با توجه به اینکه منابع موجود، این نوع آرایش سلولی را به طور غالب در کارسینوم سلول کوچک ذکر می‌کنند (٣،٧) و اینکه بسیار از موارد کارسینوم سلول کوچک به لحاظ تشخیص هیستومرفولوژیک به ایمونوهیستوشیمی ارجاع نمی‌گردند و همینطور موارد ارجاعی نیز اکثراً شامل قطعات کوچک بیوپسی ریه و مری بود که نمی‌تواند نشان دهنده آرایش در کل بافت مورد نظر باشد که مجموع عوامل فوق‌الذکر سبب می‌گردد تا این آرایش سلولی را کمتر از حد انتظار مشاهده کنیم. به علاوه الگوی اندوکرینوئید غالب در کارسینوم نورواندوکرین و کارسینوم سلول مرکل به صورت آرایش ترابکولار و در کارسینوم مدولاری تیروئید به صورت ارگانوئید و در کارسینوئید مخلوطی از آرایش‌های ترابکولار و ارگانوئید بود و در کارسینوم سلول کوچک هیچیک از الگوهای اندوکرینوئید نمای غالب نبود و برعکس آرایش غیر اختصاصی به صورت صفحات و جزایر سلولی اکثریت موارد را تشکیل می‌دادند ولی با این وجود به علت ویژگی خاص سیتومرفولوژیک تومور و محل‌های شایع آن می‌توان به ماهیت نورواندوکرین آنها پی برد.

در باقی موارد نیز وجود شک بالینی و هیستولوژیک در وضعیتی که کارسینوم دارای درجه تمایز اندک یا بدون تمایز مشخص بوده و فاقد آرایش اندوکرینوئید در کل تومور یا تنها در بخش کوچکی از برشها می‌باشد منجر به بررسی دقیق از لحاظ ایمونوهیستوشیمی شده و تشخیص صحیح حاصل می‌گردد. وضعیت مارکرهای ایمونوهیستوشیمی کارسینوم‌های نورواندوکرین نیز وجود واکنش مثبت NSE در ٩٦ درصد موارد را نشان می‌داد که موید حساسیت بالای این مارکر بود. همینطور مشخص گردید که کروموگرانین A به عنوان مارکر نورواندوکرین اختصاصی تاییدکننده دوم در نزدیک به ٨٠ درصد موارد واکنش مثبت نشان

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

داده بود و در مواردی که یکی از دو مارکر قبلی به طور ضعیف مثبت شده و یا در کمتر از ۳۰ درصد بافت تومورال واکنش نشان داده بود حتماً با مارکر اختصاصی نوروآندوکرین سومی که در بررسی ما سیناپتوفیزین بود مورد تایید قرار گرفته بودند و بدین علت واکنش مثبت برای این مارکر تنها در ۲٤ درصد موارد وجود داشت.

وضعیت بقای ۵ ساله بیماران که به صورت یکی از اهداف فرعی در فاصله ۱ تا ٦/۵ سال بعد از تشخیص صورت گرفت نشان می‌دهد که میزان بقای متوسط کل موارد کارسینوم‌های نورواندوکرین به ٤/۸ سال می‌رسد و همانطور که انتظار می‌رفت کمترین زمان بقا در بین بیماران کارسینوم سلول کوچک بود و طولانی‌ترین بقا در کارسینوم سلول مرکل بود که احتمالاً به خاطر تشخیص زودتر و درمانهای موثرتر آن می‌باشد (۸) همینطور اختلافات در مورد تومورکارسینوئید نیز که سیر آهسته‌تری نسبت به بقیه انواع دارد چندان زیاد نیست که می‌تواند به عدم دخالت فاکتورهایی مثل stage تومور و نیز اثرات جراحی و رادیاسیون و شیمی درمانی و مسائل مرتبط با عود و متاستاز و عدم پیگیری مربوط شود که در نتیجه نهایی تاثیر گذاشته باشند.

منابع

1.Sternberg S.: Diagnostic surgical pathology. 3 rd edition, Lipincott Williams and Wilkins. 1999, p: 483-493.

2. Silverberg S.: Principles and Practice of surgical pathology, Churchill livingstone Inc. 1997, p: 1981-1991, 1627.

3. Rosai J.: Ackerman's surgical pathology. St. Louis, Mosby Inc. 1996, p: 1613-1615, 605.

4. Cotran R. Kumar V. Collins T.: Robbin's pathologic basis of disease, Philadelphia, Saunders.1999, p: 747-748, 1244.

5. Damjanov I.: Anderson's pathology. 10 th edition Mosby Inc. 1996, p: 2758-2469.

6. Raab S.: Pathology and Laboratory medicine, Mosby Inc. 2000, p: 54-79.

7. Cagle Ph.: Diagnostic pulmonary pathology, Marcel Dekker Inc. 2000, p: 483-516.

8. Ott-MJ. Tanabe-Kk.: Multimolity management of Merkel cell Ca. Arch-surgical. 1999, AP 134(4): 388-92.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]