

## کارسینوماهای نورواندوکراین

بخش ایمنوهایستوشیمی 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 نورواندوکراین 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 اندوکراین. کلاسیک و بافتهای مختلف از جمله دستگاه گوارش و تنفس و پوست و پروستات و پستان یافت می‌شوند و نشوونامهای مشتق از آنها نیز اشکالی از تمایز نورواندوکراین را توسط میکروسکوپ الکترونی یا ایمنوهایستوشیمی یا تکنیک‌های بیوشیمیایی نشان می‌دهند.

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

**یافته‌ها:** مابین موارد مطالعه شده، بیشترین فراوانی مربوط به تشخیص کارسینوم نورواندوکراین (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 اندوکراینوئید به صورت ترابکولار، ارگانوئید و یا ترکیبی از این دو دیده شد. از نظر مارکرهای ایمنوهایستوشیمی نیز N.S.E با ۹۶ درصد واکنش مثبت حساسیت بالایی نشان می‌داد و مارکرهای نورواندوکراین اختصاصی تر 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 توصیه‌ها:** وضعیت بقای ۵ ساله بیماران نشان می‌دهد که میزان بقای متوسط کل موارد کارسینومهای نورواندوکراین 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 می‌باشد.

## مقدمه

این مطالعه به صورت غیر احتمالی بود و حجم نمونه بدون احتساب موارد حذف شده به ۱۰۹ 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 نورواندوکراین در نقاط آناتومیک مختلف بدن که مورد تایید قرار گرفتند به ۱۰۹ مورد می‌رسید که به ترتیب فراوانی مشتمل بر کارسینوم نورواندوکراین (۵۰/۵ درصد)، کارسینوم سلول کوچک (۱۳/۸ درصد)، کارسینوم مدولاری تیروئید (۱۳/۸ درصد)، تومور کارسینوئید (۱۱/۹ درصد) و کارسینوم سلول مرکل (۱۰/۱ درصد) می‌شدند.

بیشترین موارد کارسینوماهای نورواندوکراین بین گروه‌های سنی ۶۹-۴۰ سال قرار داشتند که بین آنها نیز گروه سنی ۴۹-۴۰ سال بیشترین فراوانی را در بین انواع کارسینوماها داشت و از نظر توزیع جنسی ۶۱ نفر (۵۶ درصد) کل موارد را مردان و ۴۸ نفر (۴۴ درصد) را زنان تشکیل می‌دادند. بیشترین فراوانی انواع کارسینوماهای نورواندوکراین بر اساس محل آناتومیک را موارد متاستاتیک (۳۳ درصد) تشکیل می‌دادند و بعد از آن بیشترین موارد در نواحی تیروئید (۱۱ درصد) و ریدوپلور (۹/۲ درصد) و سروگردن (۹/۲ 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

نوپلاسم‌های مشتق از سلولهای نورواندوکراین در هر ارگان از بدن یافت شده و اشکالی از تمایز نورواندوکراین 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 اندوکریئوئید مشتمل بر نماهای ارگانوئید یا ترابکولار یا رزت‌های واقعی یا دور عروقی سبب تمایز نورواندوکراین به طریقه هیستومرفولوژیک می‌گردد ولی با این وجود شاه علامت تمایز نورواندوکراین ارائه مارکرهای نورواندوکراین اختصاصی و وجود گرانولهای با هسته متراکم نوروسکرتوری در الکترون میکروسکوپی و ترشح پپتیدهای نورهورمونال اختصاصی می‌باشد که معمولاً از مارکرهای نورواندوکراین به روش ایمونوهیستوشیمی جهت تایید و تشخیص این تومورها استفاده می‌شود زیرا دارای نتایج قابل پیش‌بینی و تکرارپذیر می‌باشند (۱،۲،۳،۴،۵).

در این روش جهت طبقه‌بندی یک تومور با الگوی اندوکریئوئید با درجات متفاوت تمایز به عنوان یک تومور نورواندوکراین وجود حداقل ۲ مارکر نورواندوکراین با روش ایمونوهیستوشیمی در حداقل ۳۰ درصد سلولهای تومورال الزامی است (۱،۴،۶).

مطالعه حاضر با هدف بررسی انواع کارسینوماهای نورواندوکراین 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 ۱۳۷۵ لغایت ۱۳۷۹ با تشخیص انواع کارسینوماهای نورواندوکراین به بخش ایمونوهیستوشیمی انستیتوکانسر ارجاع شده یا نیاز به تایید تشخیص داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری در

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 مرکب 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 نورواندوکراین 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 تپیک 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.

هیستولوژیک نیز آرایش ترابکولار (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 ایپیتلیال سنتیوکراتین (CK) و EMA نیز به ترتیب در ۷۴/۳ درصد و ۶۸/۸ درصد کل موارد مثبت بودند. میزان بقای متوسط در کل موارد کارسینوماهای نورواندوکراین ۴/۸ سال با ۹۵ C.I. (Confidence Interval)

جدول شماره ۱- انواع الگوهای هیستولوژیک کارسینوماهای نورواندوکراین

الگوهای هیستولوژی	تعداد	ترابکولار		ارگانوئید (انسولار)		ترابکولار + ارگانوئید (انسولار)		رزت و پسودورزت	صفحات سلولی		دستجات و جزایر سلولی	مخلوط
		تعداد	درصد*	تعداد	درصد*	تعداد	درصد*		تعداد	درصد*		
نورواندوکراین کارسینوما	۵۵	۴۰	۷۲/۷	۷	۱۲/۷	۴	۷/۳	—	—	—	—	۷
کارسینومای سلول کوچک	۱۵	۶۷	۱۰۰	—	—	—	—	—	—	—	—	۴
مدولاری کارسینومای تیروئید	۱۵	۶۷	۱۰۰	۱	۶/۷	۱	۶/۷	—	—	—	—	۳
کارسینوئید تومور	۱۳	۷/۷	۵۵/۴	۲	۱۵/۴	۶	۴۶/۲	—	—	—	—	۱
کارسینومای سلول مرکب	۱۱	۲۷/۳	۱۰۰	—	—	۲	۱۸/۲	—	—	—	—	۲
جمع	۱۰۹	۲۵/۷	۲۳/۸	۱۴	۱۲/۸	۱۳	۱۱/۹	۱	۰/۹	۱۴	۲۰/۲	۱۷

\* درصدها از تعداد کل محاسبه شده است.

جدول شماره ۲- مارکرهای ایمنو هیستوشیمی کارسینوماهای نورواندوکراین

تعداد کل	IHC	N.S.E		Chg. A		Syn.		E.M.A		C.K.		Calcitonin		S100	
		۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴	۳۳۴
۵۵	نورواندوکراین کارسینوما	۱۰۰	۵۵	۷۸/۳	۴۳	۲۹/۱	۱۶	۶۷/۳	۳۷	۷۷/۴	۴۲	—	—	۷/۳	۴
۱۵	کارسینوما سلول کوچک	۱۰۰	۱۵	۹۳/۳	۱۴	۲۰	۳	۸۰	۱۲	۶۰	۹	—	—	۱۳/۴	۲
۱۵	کارسینوما سلولاری تیروئید	۸۶/۷	۱۵	۵۲/۳	۸	—	—	۴۶/۷	۷	۶۰	۹	۱۰۰	۱۰	—	—
۱۳	کارسینوئید تومور	۸۴/۶	۱۳	۱۰۰	۱۳	۳۰/۸	۴	۸۴/۶	۱۱	۱۰۰	۱۳	—	—	۷/۷	۱
۱۱	کارسینوما سلول مرکل	۱۰۰	۱۱	۸۱/۸	۹	۲۷/۳	۳	۷۲/۷	۸	۷۲/۷	۸	—	—	—	—
۱۰۹	جمع	۹۶/۳	۱۰۵	۷۹/۸	۸۷	۲۳/۹	۲۶	۶۸/۸	۷۵	۷۴/۳	۸۱	۱۳/۸	۱۵	۶/۴	۷

\* درصدها از تعداد کل محاسبه شده است.

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 نورواندوکراین 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 نورواندوکراین 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 ایمنو هیستوشیمی شده و تشخیص صحیح حاصل می‌گردد. وضعیت مارکرهای ایمنو هیستوشیمی کارسینوم‌های نورواندوکراین نیز وجود واکنش مثبت NSE در ۹۶ درصد موارد را نشان می‌داد که مویده حساسیت بالای این مارکر بود. همینطور مشخص گردید که کروماتین A به عنوان مارکر نورواندوکراین اختصاصی تاییدکننده دوم در نزدیک به ۸۰ درصد موارد واکنش مثبت نشان

با توجه به اینکه اکثر این کارسینوم‌ها دارای رشد سریع و توانایی تهاجم و دست‌اندازی گسترده به مناطق دوردست می‌باشند (۴) بنابراین کارسینوم نورواندوکراین متاستاتیک به تنهایی در نزدیک به یک سوم موارد دیده می‌شود که در این مورد انواع کارسینوم نورواندوکراین و سلول کوچک بیشترین درصد را تشکیل می‌دادند. همینطور فراوانی کارسینوم‌های نورواندوکراین در تیروئید و ریه و پلور و سرگردن 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 نورواندوکراین پراکنده (D.N.S) دارد و با توجه به ماهیت متفاوت این تومورها از اهمیت تشخیصی برخوردار می‌باشند (۱،۳،۵).

بررسی الگوهای اندوکرینوئید در هیستوپاتولوژی می‌تواند در تشخیص کارسینوم‌های نورواندوکراین راهگشا باشد (۳،۵) که در بیش از ۵۰ 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 (۳،۷) و اینکه بسیار از موارد کارسینوم سلول کوچک به لحاظ تشخیص هیستومرفولوژیک به ایمنو هیستوشیمی ارجاع نمی‌گردند و

نورواندوکراین به ۴/۸ 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 تومور کارسینوئید 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.

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 نورواندوکراین سومی که در بررسی ما سیناپتوفیزین بود مورد تایید قرار گرفته بودند و بدین علت واکنش مثبت برای این مارکر تنها در ۲۴ درصد موارد وجود داشت.

وضعیت بقای ۵ ساله بیماران که به صورت یکی از اهداف فرعی در فاصله ۱ تا ۶/۵ سال بعد از تشخیص صورت گرفت نشان می‌دهد که میزان بقای متوسط کل موارد کارسینومهای

## منابع

1. Sternberg S.: Diagnostic surgical pathology. 3rd 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. 10th 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.