

تومور کارسینوئید ریه: گزارش هفت مورد

دکتر عبدالحمید مقدسی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

Carcinoid Tumor of The Lung: Report of Seven Cases

Key Words : Carcinoid tumor, Well differentiated neuroendocrine carcinoma, Case report

مقدمه

تومور کارسینوئید ریه توموری است نسبتاً غیرشایع، خوش‌خیم، و از منشأ سلول‌های کولشی‌تسکی (نورواکتودرمال) که پتانسیل متاستاز دادن در آن وجود دارد (۱).

تومورهای نورواندوکراین ریه طیف وسیعی را شامل می‌شوند که در یک انتهای آن کارسینوئید تیبیک با پتانسیل متاستازدهی پایین است که در صورت رزکسیون جراحی، پیش‌آگهی عالی دارد و در طرف دیگر Small cell carcinoma قرار دارد که سریعاً متاستاز می‌دهد. این تومور از نظر آسیب‌شناسی در ۵۰٪ موارد اشتباه تشخیص داده می‌شود یا تشخیص داده نمی‌شود.

اولین بار در سال ۱۸۸۸ توسط Luborsh توضیح داده شد. سپس در سال ۱۸۹۷ کولشی‌تسکی منشأ آن را سلول‌های گرانولر موجود در کریتهای لیبرکون، که بعداً سلول‌های آنتروکرومافین نامیده شد، توصیف کرد (۲).

در سال ۱۹۸۴ Rappaport و همکارانش (۳) و بعداً Thorson (۴) پتانسیل آندوکراین تومور را کشف کردند که منجر به سندرم کارسینوئید می‌شود. بیش از ۹۰٪ کارسینوئیدها در دستگاه گوارش ایجاد می‌شوند و ۱/۵٪ تومورهای این دستگاه را تشکیل می‌دهند. بطور کلی رشد تومور آهسته و متوسط زمان، از شروع علائم تا تشخیص ۴/۵ سال می‌باشد. خطر ایجاد متاستاز بستگی به اندازه تومور دارد، بطوریکه در حدود ۲٪ تومورهای کوچکتر از ۱

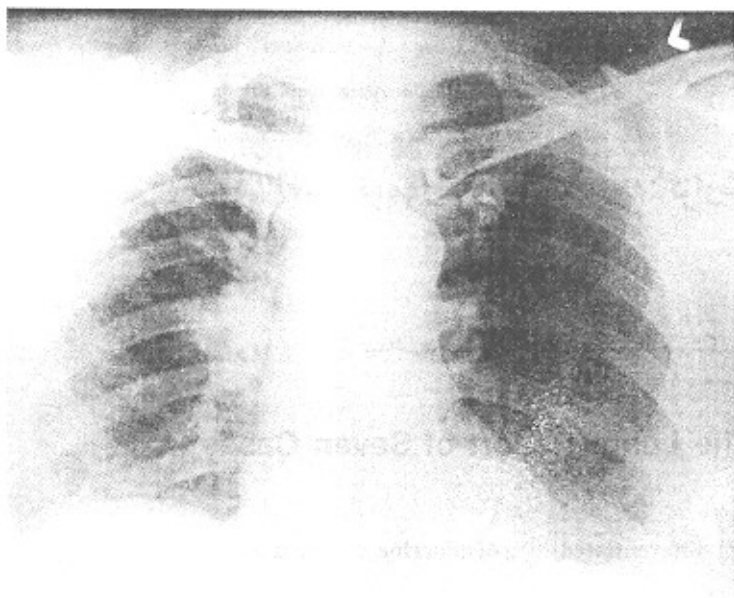
سانتی‌متر و تقریباً در ۱۰۰٪ موارد تومورهای بزرگتر از ۲ سانتی‌متر متاستاز دیده می‌شود. همراهی با یک تومور دیگر در داخل دستگاه گوارش در ۴۵٪ بیماران گزارش شده که شایعترین آنها آدنوکارسینوم است. اخیراً مارکرهایی برای تمایز نورواندوکراین این تومور مشخص شده است. بررسی‌های ایمونوهیستوکیمال نوروآمین‌ها (سروتونین) و نوروپپتیدها (Bambesine, کلسی‌تونین و ACTH) را نشان داده است. اما تعدادی از این موارد فقط در بافت‌های Fresh-Frozen قابل نشان دادن می‌باشند.

علائم بالینی ناشی از خود تومور عبارتند از: سرفه، هموپتیزی، کلاپس ریه که می‌تواند منجر به تنگی نفس شود. عفونت ثانویه مثل پنومونی راجعه، برونشکتازی، آبسه ریه یا آمپیم، علائم ناشی از مواد تولید شده تومور، شامل سندرم کارسینوئید و سایر سندرم‌های ناشی از ترشح هورمون‌های اکتوپیک مختلف مثل کوشینگ.

گزارش بیماران

۷ مورد (۴ زن و ۳ مرد، ۱۲ تا ۶۱ ساله) تومور کارسینوئید طی سالهای ۷۰ الی ۷۳ در این مرکز بررسی و تشخیص داده شدند.

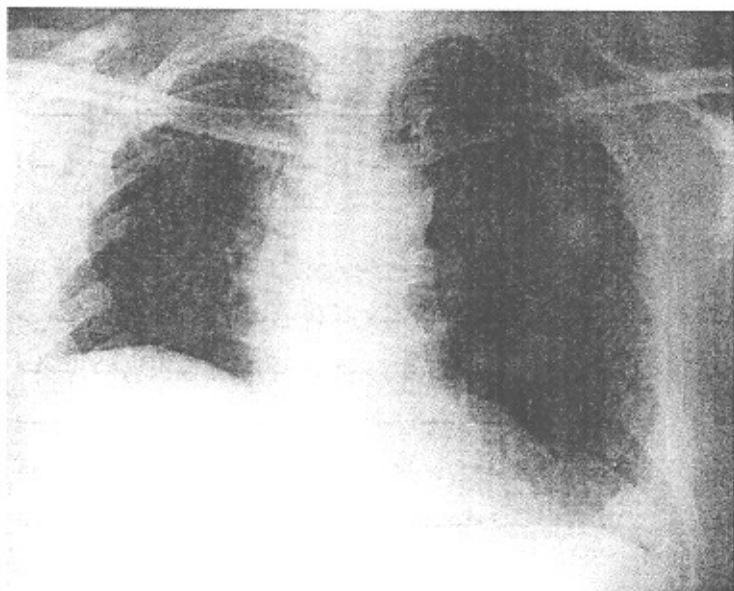
روش تشخیص شامل رادیوگرافی، سی‌تی‌اسکن، برونکوسکوپی، (BAL) Broncho alveolar lavage، بیوپسی و نهایتاً توراکتومی بوده است. همگی تحت عمل



شکل ۱ - رادیوگرافی قفسه سینه مورد

سوم قبل (بالا) و بعد (پایین) از عمل

جراحی



جراحی قرار گرفته و رزکسیون ریه شده‌اند، بجز یک مورد که جراحی را نپذیرفت. حال همگی بعد از عمل جراحی خوب بود و تا زمان پیگیری سالم بودند.

مورد اول: خانم ۱۸ ساله در تاریخ ۷۰/۳/۲۳ به علت سرفه و دفع خلط فراوان از ۴ سال قبل بستری و طی این مدت دچار تب و لرز، سرفه، هموپتیزی (۲ بار)، کاهش وزن، عرق شبانه و درد پلورتیک شده با تشخیص برونشکتازی بستری شد. در سابقه‌اش ابتلاء به سرخک، آبله مرغان و اریون را در کودکی ذکر می‌کرد. بیست روز قبل از بستری زایمان داشته کودکی سالم دنیا آورده است. در معاینه فیزیکی، در قسمت

میانی و تحتانی ریه راست زال داشت. بررسی‌های پاراکلینیک از جمله اسپرومتری، اسمیر و کشت خلط، C3 و C4 در حد طبیعی بود. در برونکوسکوپی، برونش انترمدیوس توسط توده‌ای سفید رنگ و مدور مسدود شده بود که با بیوپسی خونریزی زیادی داشت. با جواب پاتولوژی آدنوم برونش (کارسینوئید)، جراحی و لیکترمی لیه‌های تحتانی و میانی ریه راست انجام گرفت. جواب پاتولوژی نمونه جراحی شده تومور کارسینوئید ریه به‌علاوه برونشکتازی ریه راست و هیپرپلازی واکنشی غده لنفاوی ناف ریه راست گزارش شد. مورد دوم: آقای ۳۰ ساله اهل بروجن، کارمند که به علت

در ناحیه ناف ریه راست مشاهده می شد که سی تی اسکن آن را تایید نمود. در برونکوسکوپی، توده پولیپوئیدی در مدخل لب فوقانی ریه راست وجود داشت که از آن بیوپسی بعمل آمد. بیوپسی با خونریزی متوسط همراه بود. سیتولوژی BAL و بیوپسی تشخیصی تومور کارسینوئید را مطرح می نمود.

بیمار در مهر ماه ۷۱ تحت عمل جراحی Bilobectomy ریه راست قرار گرفت و توده ای سخت با قطر بیش از چهار سانتیمتر همراه با آدنوپاتیهای ناف ریه و پارائتراکئال خارج گردید. تشخیص پاتولوژی تومور کارسینوئید لب فوقانی ریه با متاستاز به دو غده لنفاوی ناف بود.

بررسی تومور مارکرها به ترتیب ذیل بود:

Keratin = Positive

NSE = weak blash

Chromonin = strongly positive

EMA = Negative

CEA = focally positive

در پیگیریهای بعدی، بیمار از سلامت کامل برخوردار بوده و هیچگونه نشانه ای دال بر متاستاز نداشته است.

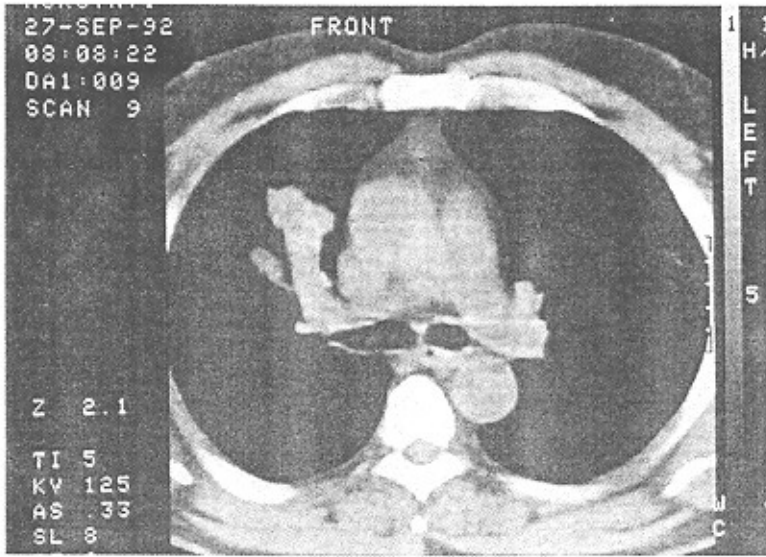
مورد چهارم: آقای ۲۵ ساله، دبیر و اهل تهران، با شکایت کمردرد، احساس ضعف و درد در پاها مراجعه نمود. این علائم از یک ماه قبل شروع شده بود. از یک سال قبل دچار علائم سندرم کوشینگ و استروئیدوز ناشی از آن شده بود. بیمار در بخش غدد این بیمارستان بستری و مورد بررسی قرار گرفت. رادیوگرافی ستون فقرات کلاپس مهره‌ها از T10 تا L2 و رادیوگرافی قفسه سینه یک ندول در قسمت محیطی زون فوقانی ریه چپ را نشان می داد.

برونکوسکوپی طبیعی و واشینگ آن جهت سیتولوژی منفی بود. در سی تی اسکن ریه ضایعه مشکوک به آدنوم مشاهده شد. جهت رد ضایعه عروقی، سی تی اسکن High-Resolution با مقاطع چهار میلیمتری انجام و ندول منفرد یکنواخت سگمان فوقانی لب تحتانی ریه چپ با حدود مشخص و دانسیته نسج نرم محدود به ساب کوستال جدار توراکس وجود داشت. در تاریخ ۷۳/۷/۱۹ تحت عمل توراکتومی قرار گرفت و یک ندول ۲×۱/۵ سانتیمتری خارج شد که تشخیص پاتولوژی آدنوم بدخیم با تیپ سلولی تولید کننده ACTH برای آن داده شد. بعد از جراحی سطح ACTH

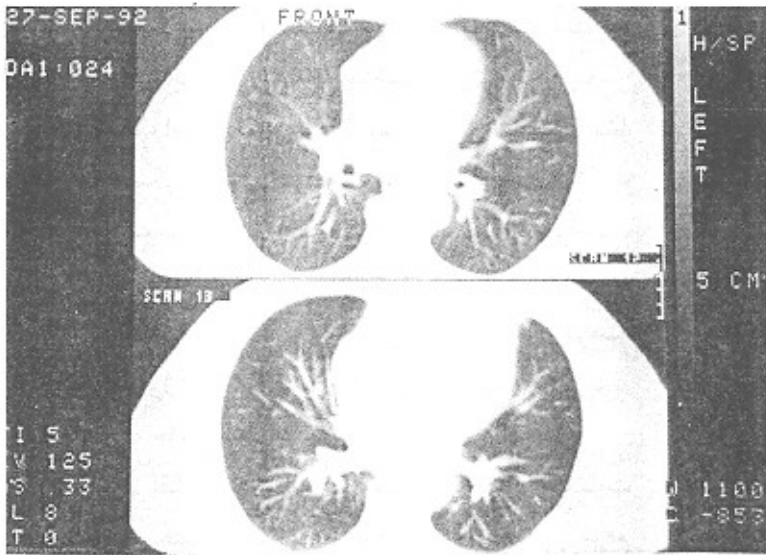
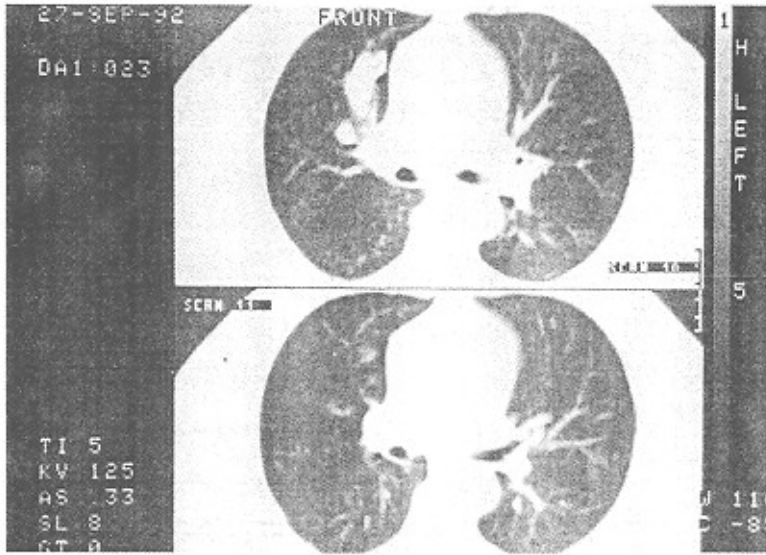
سرفه زیاد همراه خلط خونی در تاریخ ۷۱/۱/۲۵ بستری شد. شروع بیماری را از سه سال قبل ذکر نموده که متعاقب سرماخوردگی دچار تب، تعریق و سرفه همراه خلط می شود. این عارضه ۲۰ روز طول می کشد. بعد از سیر بیماری خود لااقل سه نوبت دچار هموپتیزی ماسیو شده است. یکبار نیز در تاریخ ۷۰/۱۲/۲۰ به علت پنومونی در بیمارستان دیگری بستری و با دریافت آنتی بیوتیک مرخص می گردد. بعد از آن از تنگی نفس و تنفس صدادار هنگام خوابیدن به پهلوی چپ و درد پلوریتیک در دم عمیق رنج می برده است. در معاینه فیزیکی، علائم حیاتی طبیعی و قفسه سینه funnel chest داشت. رال های درشت در قسمت تحتانی ریه چپ و ویزینگ گهگاهی در همین ناحیه شنیده می شد. سایر معاینات و آزمایش ها طبیعی بود. تست مانتو مثبت (۱۵ میلیمتر) و آزمایش 5-HIAA ادرار منفی بود. اسپرومتری طبیعی و اسمیر و کشت خلط منفی بود در رادیوگرافی لب تحتانی ریه چپ و سی تی اسکن قفسه سینه، در خلف ناف ریه چپ واکنش ریوی و کلاپس سگماتر و ضخامت پلور و توده مدیاستن گزارش شد (شکل های ۱ و ۲). در برونکوسکوپی توده ای به قطر تقریبی ۱۰×۱۰ mm در دیستال برونش اصلی چپ دیده می شد که تا حدود ۷۰٪ مدخل لبهای فوقانی و تحتانی را مسدود نموده بود. BAL از نظر سیتولوژی و اسمیر و کشت BAL منفی بود. در مطالعه ایمونوهیستوکمیکال بیوپسی برونکوسکوپی تشخیص کارسینوم اندیفرانسیه با سلول کوچک داده شد.

مطالعه مجدد لام های آسیب شناسی تشخیص کارسینوئید یا آدنوم بدخیم برونش را مطرح ساخت. سی تی اسکن بعمل آمده از شکم، اسکن تمام بدن، اسپیراسیون و بیوشیمی مغز استخوان همگی طبیعی بودند. بیمار در تاریخ ۷۱/۲/۲۸ تحت عمل پنومونکتومی چپ قرار گرفت و بعد از جراحی، پس از مشاوره انکولوژی تحت شیمی - درمانی با 5-FU و آدریامایسین هر ماه یک نوبت و مجموعاً ۶ دوره قرار گرفت. تشخیص پاتولوژی بعد از عمل تومور کارسینوئید برونش بود. بیمار در حال حاضر سالم می باشد.

مورد سوم: آقای ۶۱ ساله غیر سیگاری که با شکایت اصلی سرفه مختصر همراه با بازدم صدادار، بخصوص موقع دراز کشیدن، مراجعه کرده بود. در رادیوگرافی ریه توده گردی



شکل ۲ - سی‌تی اسکن مورد سوم



و کورتیزول سرم کاهش یافت و علائم سندرم کوشینگ بتدریج از بین رفت. بیمار جهت استئوپوروز ناشی از سندرم کوشینگ تحت درمان با کلیم و ویتامین D قرار گرفت و تا آخرین پی گیری که در ۷۳/۸/۱۵ بوده است سالم می باشد.

مورد پنجم: خانم ۴۳ ساله ای در مورخ ۷۲/۷/۴ به علت سرفه و هموپتیزی در بخش ریه بستری شد. سابقه بیماری را از ۴ سال قبل ذکر می کرد. از پنج ماه قبل از بستری شدن چند بار گرفتار تب و لرز و عرق شبانه شده گاهی خس خس سینه و تنگی نفس پیدا می کرده است. در معاینه، کاهش صداهای تنفسی در قاعده ریه چپ و در رادیوگرافی ریه، آتلکتازی لوب تحتانی ریه چپ، توده مشکوک در ناف چپ و پرهوایی قسمت فوقانی ریه داشت. در سی تی اسکن علاوه بر آتلکتازی لوب تحتانی چپ توده ای در ناف و همچنین واکنش پلورال مشخص بود. در برونکوسکوپی توده ای تخم مرغی شکل و قرمز رنگ، از بدنه بداخل برنش اصلی چپ بفاصله ۶ سانتیمتری کارینا چسبیده بود. بیوپسی از آن عارضه گرانولوماتوز تشخیص داده شد. در برونکوسکوپی و بیوپسی مجدد، متاپلازی اسکوامو در مخاط برنش دیده شد. سیتولوژی ها منفی بودند. با تشخیص احتمالی آدنوم برونش لیکنومی صورت گرفت. گزارش پاتولوژی از نمونه بیوپسی عقده های لنفاوی مدیاستن شرح زیر است:

در آزمایش ریزینی برشهای تهیه شده از نمونه ارسالی، ظرف اول نمای بافت نشو فرمه ای دیده می شود که متشکل از پرولیفراسیون سلولهای مونومرف با هسته های منظم و کروماتین منقوط و سیتوپلاسم انوزیتوفیل می باشد. سلول های فوق با طرح ارگانوئید و با کوردهای آناستوموزه در یک داربست همبندی عروقی ظرف واقع شده اند. آتی بیسم، میتوز و نکروز واضحی وجود ندارد. در بافت ریه مجاور سیتومهای آلوئولی پاره شده و داخل آنها آگزودای فیبرینولکوسیت و نیز تغییرات آمفیژم، آتلکتازی و برونشکتازی دیده می شود. در برشهای مربوط به غدد لنفاوی که از طرف برنش در آزمایشگاه تشریح شده است، تغییرات هیپرپلازی واکنشی مشاهده می شود.

مورد ششم: دختر ۱۲ ساله اهل تهران که به علت سرفه های شدید همراه هموپتیزی کم مراجعه نمود. ۴ سال بوده است که مکرراً دچار حملات سرفه و تب شدید می شده که با درمانهای تجویز شده تخفیف پیدا نموده ولی برطرف نشده

است. در سمع ریه در لب تحتانی ریه راست ویزینگ و رال شنیده می شد. در بررسی های پاراکلینیک فقط هموگلوبین در حد پایین طبیعی، سدیمان بالا و CRP مثبت داشت. در رادیوگرافی کدورتی در قاعده ریه راست (پارا کار دیاک) مشهود بود که با کلاپس سگمانتر بیشتر تطابق داشت. در سی تی اسکن دانسیته پاتولوژیکی در قسمت پاراهیلر و میانی ریه راست، با احتمال ضایعه التهابی قدیمی یا نئوپلازیک گزارش شد.

در برونکوسکوپی فیبریتیک توده مدوری (بولبویید) در مدخل برونش لب تحتانی ریه راست دیده شد که از آن بیوپسی بعمل آمد. گزارش پاتولوژی، آدنوم برنش (کارسینوئید) بود. در ۷۳/۵/۶ لیکنومی شد. تشخیص پاتولوژیست تومور کارسینوئید بود. در پیگیری پس از جراحی حال عمومی بیمار خوب و رضایت بخش بوده علائم تنفسی به کلی از بین رفته است.

مورد هفتم: خانم ۴۲ ساله، دیر اهل و ساکن تهران در مورخه ۷۳/۲/۱۱ به علت سرفه، تنگی نفس و هموپتیزی در بخش ریه بستری گردید. سابقه سرفه را از ۲ سال قبل و تنگی نفس را از دو هفته قبل ذکر می کرد. طی این ۲ سال سه دفعه دچار هموپتیزی خفیف شده بود. در معاینه فیزیکی ویزینگ یک طرفه در سرتاسر ریه چپ شنیده می شد. در رادیوگرافی، ریه طبیعی، اسپرومتری انسداد خفیف و سایر تستها طبیعی بودند. در برونکوسکی فیبروتیک در مدخل برنش اصلی چپ بلافاصله بعد از کارینا توده ای پولیوئید تقریباً ۴۰٪ لومن را مسدود و حدود ۱۰ میلیتر در طول برنش امتداد داشت. برونکوسکوپ به زحمت عبور داده شد. مجاری هوایی بعد از توده اشکالی نداشت. بیوپسی بعمل آمده که نتیجه آن منفی بود. در سی تی اسکن توده کوچکی در برنش اصلی چپ گزارش شد. در بیوپسی مجددی که در بیمارستان دیگر بعمل آمد نتیجه پاتولوژی مجدداً منفی بود.

بحث

از موارد فوق یک مورد کارسینوئید آتپیک و بقیه از نوع تپیک بودند. همه بیماران جراحی شده تا این تاریخ سالم و هیچگونه عارضه بیماری یا جراحی در آنها مشاهده نشده است. در

حدود ۴۵ سال ذکر کرده‌اند. این در حالی است که یکی از بیماران ما دختر ۱۲ ساله‌ای است و چنین سنی به نظر نمی‌رسد گزارش شده باشد. اکثر بیماران ما جوان بودند (سن ۱۲، ۱۸، ۲۵، ۳۸ و ۴۳ ساله) و فقط یک مورد ۶۱ ساله بود که بیماری او در ۵۹ سالگی تشخیص داده شده بود. در افراد جوانی که با سابقه سرفه، هموپتیزی مکرر مراجعه می‌نمایند و بخصوص در بررسی‌های کلینیکی و پاراکلینیکی Wheezing یک طرفه دارند، ضرورت دارد تومور کارسینوئید هم در تشخیص افتراقی قرار گیرد و از بیماران برونکوسکوپی فیبروپتیک بعمل آید.

منابع

مطالعه‌ای که روی ۳۲ مورد بین سالهای ۱۹۶۵ تا ۱۹۸۹ در ژاپن صورت گرفته میانگین سنی بروز کارسینوئید را ۴۸/۵ سالگی و نسبت ابتلا مرد به زن را ۳/۶ به یک ذکر کرده است. بقای ۵ ساله موارد تیپیک ۱۰۰٪ و در فرم آتیپیک ۲۵٪ گزارش شده است. در این مطالعه ۲ مورد از کارسینوئیدهای تیپیک پس از متاستاز کبدی دچار سندرم کارسینوئید شده‌اند. Racci و همکارانش پس از مطالعه متون دریافتند که در ۲ تا ۷٪ تومورهای کارسینوئید ریه، سندرم کارسینوئید دیده می‌شود. در بیماران ما هیچگونه نشانه‌ای از سندرم فوق وجود نداشت. ولی یکی از موارد دچار سندرم کوشینگ شده بود که بعد از درمان جراحی علایم به سرعت رو به خاموشی گذاشت. از نظر سنی، در اکثر مطالعات بزرگ میانگین سنی را

- 1- Pearse AGE, Polak JN. Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastro-intestinal tract and pancreas. *Gut* 1971; 12: 783-6.
- 2- Check RC, Sherman RT, Storer EH, Wilson II. Carcinoid tumor. *Curr Probl Surg* 1970; 7: 34-4.
- 3- Green AA, Page IH, Rappaport MM. Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. *J Biol Chem* 1948; 174: 735-41.
- 4- Kaplan LM. Endocrine tumors of the gastro intestinal tract and pancreas. in: Harrison principles of internal medicine. 1994. p. 1535-42.
- 5- Buchana S, Feldman JM, Harppole DM, Wolf WG, Young WG. Bronchial carcinoid tumors: A retrospective analysis of 126 patients. *An thoracic Surg* 1992 Jul; 54(1): 50-4.
- 6- Arrigoni MG, Bernatz PE, Woolner LB. Atypical Carcinoid Tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc surg* 1972; 64: 413-70.