

A Case Report of Small Cell Lung Carcinoma in a Patient with Progressive Diffuse Sclerosis

Hojatolah Ghorbani¹,
Maryam Mobini²,
Ehsan Zabolli³,
Laleh Vahedi Larijani⁴,
Hadi Majidi⁵

¹ Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-Communicable Disease Institute, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Oncology, Gastrointestinal Cancer Research Center, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Pathology, Immunogenetic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Radiology, Orthopedic Research Center, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 28, 2021 ; Accepted November 17, 2021)

Abstract

Connective tissue diseases, including scleroderma, may be associated with an increased risk of lung cancer. The most common type of lung cancer associated with systemic sclerosis is adenocarcinoma or bronchoalveolar carcinoma, and small cell carcinoma is rare. This reports presents a 54-year-old non-smoker woman with a history of scleroderma who was examined due to aggravation of shortness of breath and cough for the last two months. On radiography and CT scan, a mass was seen in the sub pleural area of the upper right lobe of the right lung, and pathological examination showed small cell carcinoma of the lung. Small cell carcinoma is very rare in non-smokers, therefore, it may be associated with interstitial lung tissue disease in scleroderma.

Keywords: scleroderma, small cell lung cancer, dyspnea

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (204): 178-184 (Persian).

* **Corresponding Author:** Maryam Mobini - Diabetes Research Center, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mmobini50@yahoo.com)

گزارش یک مورد کارسینومای سلول کوچک ریه در بیمار مبتلا به اسکروز منتشر پیشرونده

حجت اله قربانی¹مریم مبینی²احسان زابلی³لاله واحدی لاریجانی⁴هادی مجیدی⁵

چکیده

بیماری‌های بافت همبند و از جمله اسکروزدرمی ممکن است با افزایش خطر بدخیمی ریه همراهی داشته باشند. شایع‌ترین نوع سرطان ریه در ارتباط با اسکروز سیستمیک آدنوکارسینوما یا برونکوآلئولار کارسینوما است و کارسینوم سلول کوچک نادر می‌باشد.

در این گزارش مورد، بیمار خانم 54 ساله غیر سیگاری با سابقه اسکروزدرمی بود که به علت تشدید تنگی نفس و سرفه از حدود 2 ماه اخیر، مورد بررسی قرار گرفت. در رادیوگرافی و سی‌تی اسکن، یک توده در ناحیه ساب پلورال لوب فوقانی ریه راست مشاهده شد و بررسی پاتولوژی، سرطان ریه از نوع کارسینومای سلول کوچک را نشان داد. از آن‌جاکه کارسینومای سلول کوچک در افراد غیر سیگاری بسیار نادر است، ممکن است وجود این بدخیمی با بیماری بینایی بافت ریه در اسکروزدرمی ارتباط داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: اسکروزدرمی، سرطان ریه سلول کوچک، تنگی نفس

مقدمه

با این وجود در بسیاری از موارد سرطان ریه در اسکروزدرمی، سابقه مصرف سیگار وجود ندارد (4). در یک مطالعه بین سال‌های 1995 و 2004، از 375 بیمار مبتلا به بیماری‌های بافت همبند، 24 بیمار با تشخیص سرطان ریه شناسایی شدند که از این میان 11 نفر (46 درصد) مبتلا به اسکروزدرمی بوده‌اند. اکثر بیماران، در مرحله پیشرفته تشخیص داده شدند و طول عمر کوتاهی داشتند (5).

در مطالعه دیگری در پکن در بیماران اسکروزدرمی که دچار کانسر ریه شده بودند، 12 بیمار شناسایی شد

مطالعات همگروهی مبتنی بر جمعیت نشان داده است که اسکروز سیستمیک ممکن است با افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه در ارتباط باشد (1). به‌طور کلی گفته می‌شود که شایع‌ترین نوع سرطان ریه در ارتباط با اسکروز سیستمیک آدنوکارسینوما یا برونکوآلئولار کارسینوما است و کارسینوم سلول کوچک نادر است (2). بیماران مبتلا به اسکروزدرمی که سیگار می‌کشند هفت برابر بیش‌تر از افراد غیر سیگاری دچار سرطان ریه می‌شوند (3).

E-mail: mmobini50@yahoo.com

مؤلف مسئول: مریم مبینی - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

1. مرکز تحقیقات سرطان گوارش، انستیتو بیماری‌های غیر واگیر، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات سرطان گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشیار، گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونئوتیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استادیار، گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات اورتوپدی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1400/6/6 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/6/22 تاریخ تصویب: 1400/8/26

که از این تعداد 8 نفر دچار بیماری بینابینی ریه بودند. شایع‌ترین نوع پاتولوژی آدنوکارسینوما و بعد اسکواموسل کارسینوما و کارسینومای سلول کوچک بود. هیچ کدام از بیماران سیگاری نبودند (6).

در این گزارش مورد، یک بیمار مبتلا به اسکرودرمی غیر سیگاری و با سابقه درگیری پارانشیم ریه معرفی می‌شود که با تشدید تنگی نفس مورد بررسی قرار گرفت و تشخیص سرطان ریه از نوع کارسینومای سلول کوچک در بیمار تایید شد.

معرفی بیمار

بیمار خانم 54 ساله با سابقه اسکرودرمی، به علت تشدید تنگی نفس از حدود 2 ماه اخیر مراجعه کرد. تنگی نفس بیمار در حالت استراحت نیز وجود داشت و با فعالیت کم‌تر از معمول تشدید می‌شد. بیمار از سرفه خشک نیز شکایت داشت ولی تب و یا هموپتیزی نداشت. تشخیص اسکرودرمی بیمار از 12 سال قبل بر اساس اسکروز پوستی منتشر اندام‌ها و صورت، رینود و زخم انگشتان، تلائزکتازی و نیز درگیری ریه به صورت فیروز در قواعد ریه‌ها گذاشته شد. در آن زمان با توجه به درگیری ریه به مدت 2 سال تحت درمان با سیکلوفسفامید و سپس مایکوفنولات موفتیل قرار گرفت و به علت افزایش فشار شریان پولمونر تحت درمان با آملودیپین و سیلدنافیل قرار گرفت. در طی سال‌های بیماری چند نوبت دچار زخم‌های ایسکمیک انگشتان شد که برای بیمار آلپروستادیل تجویز شد و به منظور جلوگیری از تکرار زخم‌ها، بوزنتان نیز به درمان اضافه شد. علاوه بر مراقبت روماتولوژیک، بیمار به صورت سالیانه تحت بررسی قلبی و ریوی قرار می‌گرفت و وضعیت نسبتاً پایداری داشت. سه سال قبل در بررسی قلبی ریوی، فیروز دوطرفه ریه همراه با پلورال و پریکاردیال افیوژن خفیف در سی تی اسکن مشاهده شد و فشار شریان پولمونر 55 میلی‌متر جیوه بود. اسپیرومتری به علت

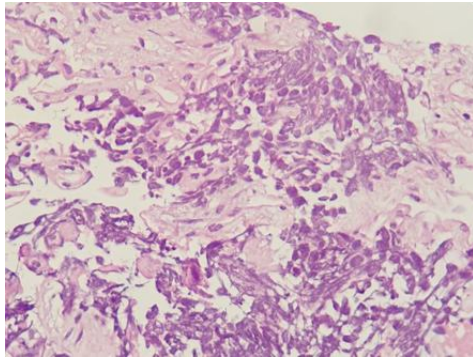
ناتوانی بیمار در همکاری انجام نشد. از 1/5 سال قبل به علت نگرانی از ابتلا به کووید-19، مراجعه حضوری به روماتولوژیست نداشت ولی داروها را مصرف می‌کرد و با انجام آزمایش از نظر عوارض دارویی پایش می‌شد. بیمار سابقه مصرف سیگار را ذکر نمی‌کرد.

سه ماه قبل از شروع علائم اخیر، بیمار دچار عفونت کووید-19 شد و در مرکز دیگری تحت درمان قرار گرفت. به علت تشدید تنگی نفس و سرفه، مورد بررسی ریوی - قلبی قرار گرفت. در زمان مراجعه علائم حیاتی بیمار طبیعی بود ولی به علت تنگی نفس قادر به راه رفتن نبود. اسکروز پوست به صورت منتشر در نواحی صورت و در قسمت‌های دیستال و پروگزیمال اندام‌ها همراه با اسکروداکتیلی و زخم‌های قدیمی انگشتان دیده می‌شد. سمع قلب سوفل نداشت و فربیکشن راب شنیده نشد. در معاینه ریه رال منتشر و کاهش صدا در قاعده ریه راست وجود داشت. در آزمایشات آنمی (هموگلوبین 8/8 تالاسمی منور)، آنزیم‌های کبدی و عملکرد طبیعی کلیه (کراتینین 0/8) دیده شد.

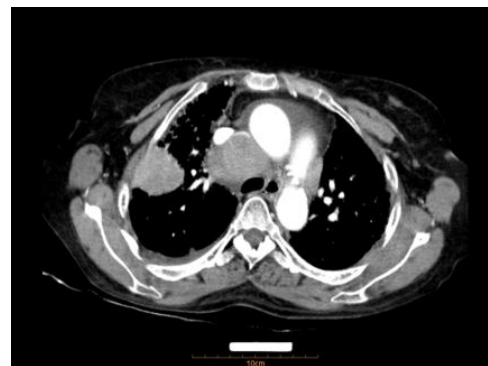
در اکوکاردیوگرافی، کسر تخلیه 45 درصد، همراه با پریکاردیال افیوژن متوسط و فشار شریان پولمونری معادل 100 میلی‌متر جیوه گزارش شد. در سی تی اسکن ریه و مدیاستن، کدورت‌های شیشه مات و آسینار همراه با طرح Honey combing و traction bronchiectasis به‌طور پراکنده در هر دو ریه به ویژه در نواحی میانی و تحتانی ریه دیده شد. علاوه بر آن، توده نسج نرم تومورال به قطر تقریبی 37×31 میلی‌متر در لوب میانی ریه راست و ضخیم شدگی سپتاهای بین لوبولی در زون فوقانی هر دو ریه با ارجحیت سمت راست دیده شد. آدنوپاتی‌های متعدد در مدیاستن میانی با اثر فشاری روی ورید وناکاواای فوقانی و نیز پلورال افیوژن سمت راست و پریکاردیال افیوژن رویت شد. فیروز ریه در تصویر شماره 1 و توده در تصویر شماره 2 دیده می‌شود.



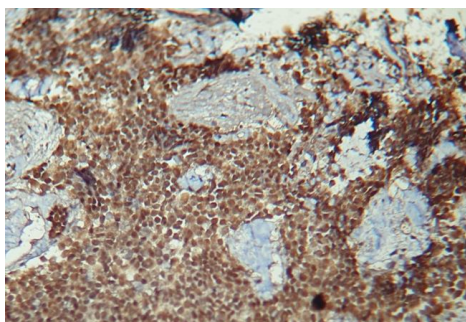
تصویر شماره 1: نمای سی تی اسکن فیروز منتشر ریه در نواحی میانی و تحتانی ریه.



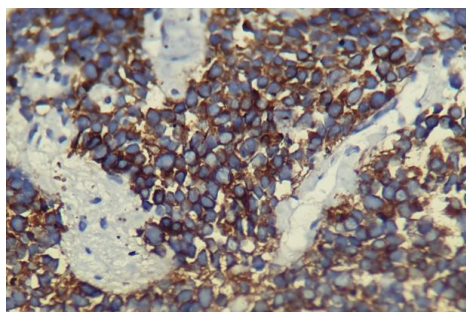
تصویر شماره 3: رنگ آمیزی H&E: نمای مورفولوژیک سلول‌ها شامل هسته‌های گرد تا بیضی هیپرکروم، هستک نامشخص و نیز وجود molding هسته‌ها در کنار هم.



تصویر شماره 2: نمای سی تی اسکن توده نسج نرم در زون فوقانی ریه راست.



تصویر شماره 4: TTF1 در هسته‌ها



تصویر شماره 5: مارکر سیناپتوفیزین در نمونه بافت ریه

با هدایت سی تی اسکن از ضایعه فوق نمونه برداری شد. در پاتولوژی ضایعه، نمای مورفولوژیک سلول‌ها شامل هسته‌های گرد تا بیضی هیپرکروم، هستک نامشخص و نیز وجود molding هسته‌ها در کنار هم و آرتیفکت crush در آن‌ها، تومورهای نورواندوکراین و در راس آن‌ها small cell carcinoma در تشخیص افتراقی پاتولوژی قرار می‌گیرد. این تشخیص با مثبت شدن مارکرهای نورواندوکراین شامل سیناپتوفیزین، NSE و TTF1 و CK 7 در سلول‌ها تایید شد. پاتولوژی نمونه در تصویر شماره 3 (رنگ آمیزی H&E) و تصویر شماره 4 (مارکر TTF1) و تصویر شماره 5 (مارکر سیناپتوفیزین) دیده می‌شود.

با توجه به درگیری پلور و پلورال افیوژن و نیز بیماری زمینه‌ای بیمار کاندید رادیوتراپی نبود و کموتراپی با رژیم سیس پلاتین و اتوپوزاید قرار گرفت و پس از دریافت 2 جلسه کموتراپی، سائز توده ریه به 25×30 میلی‌متر رسید و در حال طی کردن سیکل‌های کموتراپی می‌باشد.

بحث

در مطالعات بیان شده ریسک کانسر ریه در بیماران مبتلا به اسکلروderمی نسبت به جمعیت عادی بیش تر می باشد (1). با این وجود در طی سال ها بیماران محدودی از اسکلروderمی با کانسر ریه از نوع سلول کوچک معرفی شده اند.

در سال 1985 Sarma و همکاران، یک مرد 64 ساله مبتلا به اسکلروderمی سیستمیک به مدت یک سال را معرفی کردند که با علائم تنگی نفس، دیسفاژی و کاهش وزن تحت بررسی قرار گرفت و در تصویربرداری یک توده در ناف ریه چپ داشت. در بیوپسی، سرطان سلول کوچک ریه تایید شد.

Sarma و همکاران، اطلاعات 6 بیمار دیگر مبتلا به اسکلروderمی که قبلاً معرفی شده بودند را نیز مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که در بیماران اسکلروderمی، کانسر سلول کوچک ریه در هر دو جنس و در هر زمانی از شروع اسکلروderمی (از یک سال تا 20-30 سال) می تواند تشخیص داده شود (7). بیمار معرفی شده در اینجا، 12 سال سابقه ابتلا به اسکلروderمی داشت. در سال 1988 Winkelmann و همکاران، 14 بیمار مبتلا به سرطان ریه و اسکلروderمی را بررسی کردند. از این تعداد، 9 نفر سابقه سیگار کشیدن نداشتند و شایع ترین نوع سرطان، کارسینوم سلول کوچک بود که 5 مورد از 14 مورد را تشکیل می داد (4).

Kanaji و همکاران، بیمار 51 ساله مبتلا به اسکلروderمی و بیماری بینابینی ریه را معرفی کردند که بدون سابقه مصرف سیگار، مبتلا به سرطان ریه سلول کوچک شده بود (8). عدم سابقه مصرف سیگار و ابتلا به سرطان ریه از نوع سلول کوچک در بیمار مبتلا به اسکلروderمی، موارد مشابه بیمار ما با گزارشات قبلی بود.

Katsura و همکاران نیز در اتوپسی بیمار مبتلا به اسکلروderمی که به علت نارسایی تنفسی فوت کرده بود، سرطان ریه کارسینوم سلول کوچک ریه و پنومونی بینابینی معمول را نشان دادند (2).

Saha و همکاران نیز یک زن 55 ساله غیر سیگاری با تشخیص اسکلروderمی را که با سرفه خشک، تنگی نفس و ادم پیشرفته صورت و اندام فوقانی راست مراجعه کرده بود را معرفی کردند که در لوب فوقانی راست، یک توده با مشخصات بافت شناسی سرطان سلول کوچک داشت (9). بیمار ما نیز با علائم سرفه و تشدید تنگی نفس مواجه شد. در مروری بر 19 بیمار مبتلا به اسکلروderمی که دچار کانسر ریه از نوع سلول کوچک شده بودند، 11 بیمار زن بودند و دامنه سنی بیماران 30-74 سال گزارش گردید و 5 بیمار سیگاری بودند. بیش تر سرطان های ریه در بیماران با پنومونی بینابینی، در بخش محیطی آن هستند (8). در بیمار مورد معرفی ما نیز توده در بخش محیطی وجود داشت.

در مطالعه حاضر، بیمار یک خانم 54 ساله با سابقه 12 ساله اسکلروderمی همراه با درگیری پیشرفته ریه به صورت فیبروز و فشار بالای شریان پولمونر بود که با تشدید تنگی نفس به صورت پیشرونده تظاهر کرد و در بررسی ها، سرطان ریه از نوع سلول کوچک تشخیص داده شد. با توجه به این که بیمار سیگاری نبود و ضایعه در بخش محیطی ریه وجود داشت، قبل از بیوپسی کم تر احتمال کانسر ریه از نوع سلول کوچک وجود داشت. ولی با در نظر گرفتن بیماری زمینه ای و گزارشات قبلی و تایید پاتولوژی، این تشخیص برای بیمار قطعی و درمان شروع شد.

در خصوص دلایل وجود ریسک بالاتر کانسر ریه در اسکلروderمی دلایل متفاوتی مطرح می باشد. در برخی مطالعات ارتباط بین فیبروز ریه و بدخیمی نشان داده شده است (10، 11). بیماران اسکلروderمی سیگاری در مقایسه با بیماران غیر سیگاری، هفت برابر بیش تر در معرض کانسر ریه هستند (3). فاکتورهای رشد و سیتو کین های التهابی از عوامل دیگر ایجاد کانسر ریه در این بیماران هستند. عواملی شامل فیبرونکتین، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد مشتق از ماکروفاژهای آلئولی و فاکتور رشد شبیه انسولین منجر به پیش بردن التهاب،

می‌باشند. یکی از این دلایل، ایجاد کانسر ریه در زمینه فیروز ریه می‌باشد که ممکن است با تشخیص زودرس و درمان به موقع بتوان از پیشرفت بیماری جلوگیری کرد و یا علایم بیمار را کنترل کرد. ممکن است تابلوی بالینی و رادیوگرافیک بیمار و نیز عدم مصرف سیگار، منجر به سردرگمی پزشک شود، ولی توجه به وجود تفاوت‌های فوق در بیمار مبتلا به اسکلوئودرمی با درگیری قبلی ریه می‌تواند کمک‌کننده باشد. این مقاله دارای کد اخلاق به شماره IR.MAZUMS.REC.1400.11472 می‌باشد.

تخریب و سپس فیروز پارانشیسم ریه و آسیب دائمی می‌شوند (12). علاوه بر آن سیتوکین‌هایی مانند فاکتور رشد تغییر فرم‌دهنده (TGF) ممکن است میتوزن باشد (13). از طرف دیگر عدم تعادل ایمنی در بیماران اسکلوئودرمی به علت بلوک کانال‌های لنفاتیک ناشی از فیروز طولانی‌تر نیز می‌شود (14).

بیماران اسکلوئودرمی به دلایل متفاوتی دچار تشدید تنگی نفس می‌شوند که شامل پیشرفت درگیری پارانشیسم ریه و در زمینه بیماری اینترستیشیل ریه، افزایش فشار شریان پولمونر، عفونت‌ها، درگیری قلب و یا پلور

References

- Peng H, Wu X, Wen Y, Li C, Lin J, Li J, et al. Association between systemic sclerosis and risk of lung cancer: results from a pool of cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Autoimmun Rev* 2020; 19(10): 102633.
- Katsura T, Tanaka K, Yoshida F, Kasahara K, Shimizu M, Adachi M. An autopsy case of systemic sclerosis with small cell carcinoma of the lung. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000; 38(10): 788-791.
- Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4): 551-553.
- Winkelmann RK, Flach DB, Unni KK. Lung cancer and scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1988; 280(Suppl): S15-18.
- Adzić TN, Pesut DP, Nagorni-Obradović LM, Stojić JM, Vasiljević MD, Bouros D. Clinical features of lung cancer in patients with connective tissue diseases: a 10-year hospital-based study. *Respir Med* 2008; 102(4): 620-624.
- Chen M, Liu X, Xu Y, Zhou Q, Shi Y, Zhang D, et al. Clinicopathological characteristics of lung cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Respir J* 2020; 14(12): 1131-1136.
- Sarma DP, Weibaecher TG. Systemic scleroderma and small cell carcinoma of the lung. *J Surg Oncol* 1985; 29(1): 28-30.
- Kanaji N, Fujita J, Bandoh S, Fukumoto T, Ishikawa M, Haba R, et al. small cell lung cancer associated with systemic sclerosis. *Intern Med* 2005; 44(4): 315-318.
- Saha K, Saha A, Panchadhyayee P, Mitra M, Malik TS, Barma P, et al. small cell lung carcinoma associated with progressive systemic sclerosis. *Maedica* 2013; 8(4): 351-354.
- Kawai T, Yakumaru K, Suzuki M, Kageyama K. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37(1): 11-19.
- Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(4): 460-464.
- Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002; 121(4): 1278-1289.
- Leroy E, Smith E, Kahaleh M, Trojanowska M, Silver R. A strategy for determining the

pathogenesis of systemic sclerosis. Is transforming growth factor beta the answer? Arthritis Rheum 1989; 32(7): 817-825.

14. Jin T, Park M, Shin D, Jang Y, Shun D. Bronchioloalveolar carcinoma in progressive systemic sclerosis. Korean J Intern Med 1987; 2(1): 52-55.