CASE REPORT

Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of Stomach: A Case Report

Ramin Shekarriz[1],
Anahita Nosrati[2]

[1] Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Pathology, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 5, 2016 ; Accepted September 17, 2016)

Abstract

Neuroendocrine carcinoma (NEC) of stomach is a rare and highly malignant tumor. It rarely occurs in the gastrointestinal (GI) tract especially in stomach. In this report, an 81-year-old male is presented with chief complaint of epigastric pain and early satiety. Endoscopic examination of the upper GI tract revealed an ulcerative mass measuring 3x4x4 cm in body of stomach, and a biopsy was taken. Accordingly, poorly differentiated neuroendocrine carcinoma was observed on microscopic examinations. On immunohistochemical staining, neuroendocrine carcinoma was confirmed. After six cycles of chemotherapy the primary tumor size declined and also improvement of hepatic metastasis was observed. Due to acceptable responses of these tumors to therapy, clinical and morphological evaluations along with specific staining are necessary.

Keywords: stomach neoplasms, neuroendocrine carcinoma, immunohistochemistry staining, chemotherapy

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (141): 175-181 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۱ مهر سال ۱۳۹۵ (۱۸۱-۱۷۵)

گزارش یک مورد کارسینوم نوروآندوکرین با تمایز ضعیف

رامین شکرریز[۱]
آناهیتا نصرتی[۲]

چکیده

کارسینوم نوروآندوکرین معده نوعی سرطان نادر و بسیار تهاجمی می‌باشد که به ندرت در مجاری گوارشی، به ویژه در معده، ایجاد می‌شود. در این گزارش، آقای ۸۱ ساله‌ای که با شکایت اصلی درد اپیگاستر و سیری زودرس در سال ۱۳۹۳ به بیمارستان امام خمینی (ره) ساری مراجعه کرده بود، معرفی می‌گردد. در طی بررسی آندوسکوپی مجرای گوارشی فوقانی، توده‌ای با سطح زخمی به اندازه ۳×۴×۴ سانتی‌متر در تنه معده مشاهده و چندین بیوپسی نیز از این توده تهیه گردید. بررسی میکروسکوپی توده، دال بر وجود کارسینوم نوروآندوکرین با تمایز ضعیف بود. هم‌چنین در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، کارسینوم نوروآندوکرین تایید شد که پس از ۶ جلسه شیمی درمانی، کاهش سایز توده معده و هم‌چنین بهبود متاستاز کبدی مشاهده گردید. لذا با توجه به پاسخ مناسب این دسته از تومورها به درمان، داشتن شک بالینی و مورفولوژیک به این بیماری و انجام رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی برای اثبات آن ضروری می‌باشد.

واژه های کلیدی: سرطان معده، کارسینوم نوروآندوکرین، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، شیمی درمانی

مقدمه

کارسینوم نوروآندوکرین (NEC) معده نوعی کانسر بسیار نادر می باشد که به عنوان یک نئوپلاسم نوروآندوکرین با درجه بالا در نظر گرفته می‌شود(۲،۱). شیوع این بیماری ۲-۱ در هر ۱۰۰ هزار نفر می‌باشد(۳). کارسینومای نوروآندوکرین به ندرت در مجاری گوارشی شامل مری (۱ درصد)، روده بزرگ (۰/۲ درصد) و معده (۰/۴-۰/۱ درصد) پدیدار می‌شود(۴). اغلب بیماران علامت بالینی خاصی در ارتباط با تومورهای نوروآندوکرین معده ندارند. خونریزی گوارشی و آنمی فقرآهن شایع‌ترین تظاهرات بالینی تومورهای نوروآندوکرین معده در موارد علامت‌دار می‌باشند(۵). تشخیص قطعی معمولاً از طریق بررسی نمونه‌های بیوپسی طی آندوسکوپی می‌باشد. در نمای آندوسکوپیک، تومورها معمولاً به صورت توده‌های زیر مخاطی کوچک و زردرنگ (به علت تجمع کلسترول و چربی در تومور) و زوائد پولیپوئید با زخم یا اروزیون مرکزی دیده می‌شوند(۶). بر اساس قوانین سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۰)، نئوپلاسم‌های نوروآندوکرین معده به صورت نئوپلاسم‌هایی با تمایز نوروآندوکرین شناخته می‌شوند که شامل پنج گروه اصلی تومور نوروآندوکرین G1 (NET G1)، تومور نوروآندوکرین G2 (NET G2)، کارسینومای نوروآندوکرین تیپ سلولی کوچک، کارسینومای نوروآندوکرین تیپ سلولی بزرگ و کارسینومای آدنونوروآندوکرین تیپ سلولی مختلط

مولف مسئول:آناهیتا نصرتی-ساری: مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی(ره) E-mail: anahita785@gmail.com
۱. استادیار، گروه انکولوژی و هماتولوژی، مرکز تحقیقات سرطان های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه پاتولوژی، مرکزتحقیقات سرطان های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۳/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۵/۳/۲۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۶/۲۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

(Mixed adenoneuroendocrine carcinoma) می‌باشند(۷). این تقسیم‌بندی بر اساس پلی‌مورفیسم سلولی، ناهنجاری‌های هسته سلول‌ها، تعداد اشکال میتوزی و شاخص نشانه گذاری Ki-67 می‌باشد که توسط آن فعالیت تکثیری تومور تعیین می‌گردد(۹،۸). تشخیص کارسینومای نوروآندوکرین سلول کوچک نیاز به هیچ‌گونه رنگ آمیزی اختصاصی ندارد. اگرچه تایید تمایز نوروآندوکرین به‌طور کلی به رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی وابسته است(۱۰). سه مارکر نوروآندوکرین نظیر سیناپتوفیزین، کروموگرانین A و CD56 معمولاً برای تشخیص به کار می‌روند(۱). این تومورها منجر به متاستاز کبدی زودرس می‌شوند(۱۱) و تومورهای کوچک اولیه قادرند در زمان بروز بیماری، غدد لنفاوی ناحیه ای را درگیر کنند(۶). بنابراین برای تومورهای نوروآندوکرین با درجه بالای معده در هر مرحله‌ای، شیمی درمانی با یا بدون جراحی پیشنهاد می‌شود(۶).کارسینوییدها توسط برش‌مخاطی اندوسکوپیک یا جراحی همزمان با تشخیص درمان می‌شوند(۱۲). تومورهای نوروآندوکرین معده بدون متاستاز دوردست، معمولاً با مداخلات جراحی درمان می‌شوند، در حالی که تومورهای نوروآندوکرین معده با متاستاز دوردست یا موارد عود تومور با شیمی درمانی درمان می‌شوند(۱۳). در این تحقیق یک بیمار با تومور اسپورادیک نوروآندوکرین معده که با نتیجه خوب درمان شده است، معرفی می‌گردد.

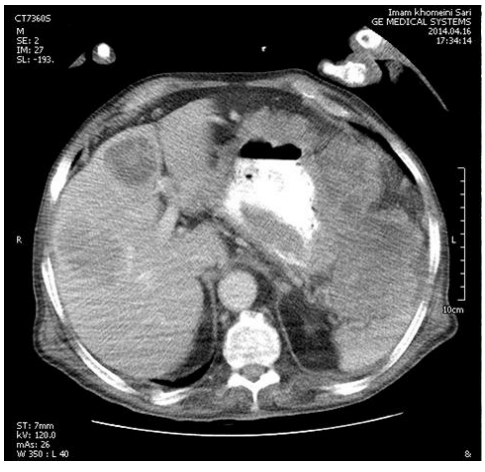
معرفی بیمار

بیمار آقای ۸۱ ساله‌ای است که هیچ‌گونه سابقه بیماری ژنتیکی قبلی نداشته است وبا شکایت درد اپیگاستر و سیری زودرس درسال۱۳۹۳ به بیمارستان امام خمینی(ره) ساری مراجعه کرد. در معاینات بالینی به جز رنگ پریدگی در ملتحمه هیچ‌گونه نکته غیرطبیعی از جمله توده شکمی یا بزرگی غدد لنفاوی سطحی یافت نشد. آزمایشات بالینی گویای آنمی هیپوکروم میکروسیتیک (هموگلوبین: ۷/۵گرم در دسی‌لیتر) بود. درسایر آزمایشات نکته خاصی وجود نداشت. در بررسی اندوسکوپیک مجرای گوارشی فوقانی، یک توده با سطح زخمی به اندازه ۳×۴ سانتی‌متر در تنه معده مشاهده گردید که بیوپسی‌های متعددی از آن تهیه شد (تصویر شماره ۱).

در سی تی اسکن شکم و لگن، توده بزرگی در کاویته معده و دو توده در لوب راست کبدی ملاحظه شد (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۱: تصویر آندوسکوپی معده. توده با سطح زخمی به اندازه ۳×۴ سانتی متر در تنه معده



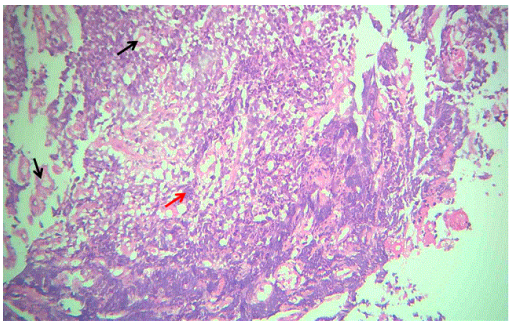
تصویر شماره ۲: تصویر CT scan شکم، نشان دهنده وجود توده بزرگ در معده (فلش سیاه) و هم چنین متاستاز کبدی (فلش قرمز) می باشد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

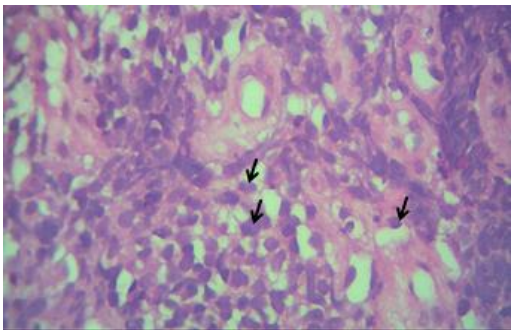
در بررسی‌های میکروسکوپیک (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین)، یک توده نفوذپذیر تشخیص داده شد که از سلول‌های یک شکل با سایز کوچک تا متوسط تشکیل شده بود و در ساختمان‌های میکروتوبولار کوچک (با آرایش شبیه گل) و آشیانه‌های توپر (solid) قرار گرفته بودند (تصویر شماره ۳). سلول‌ها دارای هسته‌های هایپرکروماتیک گرد تا مکعبی، هسته‌های واضح و سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک روشن بودند. فعالیت‌های میتوزی و نکروز سلول‌های تومورال نیز تا حدودی مشهود بود (تصویر شماره ۴).

تشخیص‌های افتراقی برای کارسینوم نوروآندوکرین و کارسینوم با تمایز ضعیف پیشنهاد گردید و جهت تشخیص دقیق از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی استفاده گردید. نتایج نشان داد که سلول‌های توموری شدیداً برای سیناپتوفیزین مثبت بودند، در حالی که برای کروموگرانین وCD56 کم‌تر مثبت بودند وبرای سیتوکراتین و هم‌چنین آنتی‌ژن‌های غشاء اپی تلیالی (EMA) منفی بودند. شاخص نشانه‌گذاری Ki-67، ۸۰ درصد بود (تصویر شماره ۵). این یافته‌ها منجر به تشخیص کارسینوم نوروآندوکرین با تمایز ضعیف و درجه ۳ گردید.

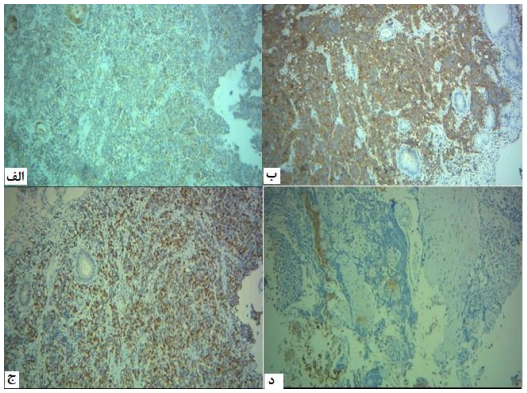
بیمار به دپارتمان انکولوژی ارجاع یافت و سه دوره سیس پلاتین و اتوپوزاید دریافت کرد. بعد از سه جلسه شیمی درمانی، سی‌تی اسکن شکم و لگن کاهش قابل ملاحظه ای را در اندازه توده های معده و کبد نشان داد (تصویر شماره ۶).



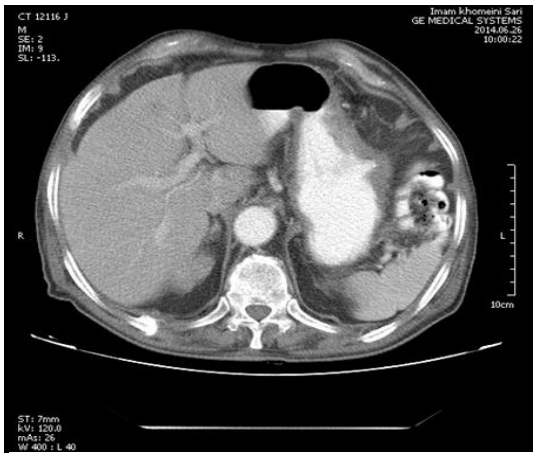
تصویر شماره ۳: کارسینومای نوروآندوکرین معده. توده نفوذپذیر در ساختمان های میکروتوبولار کوچک (با آرایش شبیه‌گل، فلش سیاه) و آشیانه‌های توپر (solid، فلش قرمز) قرار گرفته بودند (رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی 100x)



تصویر شماره ۴: کارسینومای نوروآندوکرین معده. سلول های نئوپلاستیک دارای هسته های هایپرکروماتیک گرد تا مکعبی، هستک های واضح و سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک روشن بودند (رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی 400x)



تصویر شماره ۵: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی. سلول های توموری شدیداً برای سیناپتوفیزین مثبت بودند (الف)، در حالی که برای کروموگرانین (ب) کم تر مثبت بودند. شاخص نشانه‌گذاری Ki-67، ۸۰ درصد بود (ج) سلول های توموری برای سیتوکراتین منفی بودند (د).



تصویر شماره ۶: تصویر CT scan شکم و لگن بعد از شیمی درمانی. تصویر نشان دهنده کاهش چشمگیری در اندازه توده های معده و کبد می باشد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

شیمی درمانی با رژیم قبلی برای سه دوره دیگر ادامه یافت. در طی درمان، عوارض جانبی قابل توجه ای آشکار نشد. با این که بیمار حاضر به انجام آندوسکوپی برای بررسی مجدد توده معده نشد، پس از ۱۸ ماه پیگیری حال عمومی وی خوب بوده و به جز ضعف مختصر شکایت خاصی نداشت.

بحث

بر اساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی، بیمار مورد مطالعه ما مبتلا به کارسینومای نوروآندوکرین معده از نوع سلول کوچک بوده است. نسبت قابل توجهی از کانسرهای نوروآندوکرین معده با الگوی رشد توبولار ممکن است به اشتباه به عنوان آدنوکارسینوما با تمایز ضعیف تشخیص داده شوند، ولی متاسفانه بررسی خصوصیات ساختاری کمکی به تشخیص بیماری نمی‌کند. بنابراین، بررسی ویژگی‌های سیتولوژیک بسیار دقیق برای تشخیص این انواع ضروری می‌باشد. خصوصیات مورفولوژیک ضروری برای تشخیص شامل هسته‌های هایپرکروماتیک، کروماتین ظریف گرانولر و سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک گرانولر می‌باشند(۱۴). تومورهای نوروآندوکرین در مجرای گوارشی به ندرت تمایز چند جانبه را نشان می‌دهند.

Miguchi و همکاران یک تومور نوروآندوکرین پیشرفته معده را به همراه یک جزو آدنوکارسینومایی گزارش کردند، ولی این مورد در بیمار ما وجود نداشت(۴). در بیماران با تومورهای با درجه تمایز ضعیف و منشاء نوروآندوکرین یا مورفولوژی متفاوت، بررسی های ایمونوهیستوشیمیایی از قبیل کروموگرانین A، سیناپتوفیزین، انولاز اختصاصی نورون (NSE) و رنگ‌آمیزی CD56 ممکن است ضروری باشد(۱۵). مطالعات نشان داده که شاخص نشانه‌گذاری Ki-67 بالا (۶۰ درصد) نیز می‌تواند به عنوان یک مارکر تشخیصی برای کارسینومای نوروآندوکرین تهاجمی معده درکنار طبقه‌بندی پاتولوژیکی استفاده شود(۱۷،۱۶). در بیمار مورد مطالعه ما، میزان Ki-67، ۸۰ درصد بود. در مطالعه مشابهی که توسط Seshimo و همکاران (سال ۲۰۱۰) بر روی یک بیمار ۴۵ ساله مبتلا به کارسینوم نوروآندوکرین انجام شد، نشان دادند که شاخص Ki-67 حدود ۷۰ درصد بوده است(۱۸). در مطالعه دیگر توسط Kubota و همکاران (سال ۲۰۱۱)، بر روی یک بیمار ۷۵ ساله مبتلا به کارسینوم نوروآندوکرین نشان دادند که شاخص Ki-67 حدود ۸۰-۷۰ درصد بوده است(۱۹).

درمان استاندارد بیماران با کارسینویید محدود به معده شامل برش آندوسکوپیک یا جراحی می‌باشد(۲۰). برای بیمارانی که دارای متاستاز می‌باشند، مدیریت درمان به خوبی تعریف نشده است و در نتیجه این گروه با استراتژی‌های مختلفی از جمله جراحی، بیوتراپی و شیمی درمانی، درمان می‌شوند. انواع مختلفی از شیمی درمانی برای درمان کارسینوم نوروآندوکرینی اولیه (PNEC) یا کارسینومای سلول کوچک خارج ریوی پیشنهاد شده است. هرچند در حال حاضر رژیم استانداردی برای درمان متاستاز یا عود نئوپلاسم‌های نوروآندوکرین معده وجود ندارد(۱۳).

Noda و همکاران گزارش کردند که بیمارانی که با سیس پلاتین و ایرینوتکان درمان شدند، نتایج بهتری نسبت به بیمارانی که با سیس پلاتین و اتوپوزاید درمان شدند، داشتند. میانگین بقاء در دو گروه نیز به ترتیب ۱۲/۸ درصد و ۹/۴ درصد ماه بود(۲۱). در مقابل، مقالات کمی گزارش کردند که رژیم درمانی شامل سیس پلاتین و اتوپوزاید، پاسخ به درمان مناسبی (۶۷ درصد) در کارسینومای نوروآندوکرین ایجاد می‌کند(۱۳). به نظر می‌رسد تمامی بیماران با تومورهای نوروآندوکرین معده، نیاز به پیگیری منظم طولانی مدت دارند که بر اساس درمان اولیه ممکن است متفاوت باشد. پیگیری می‌تواند شامل اندوسکوپی، اندوسونوگرافی، اندازه‌گیری سطح پلاسمایی مارکرهای فعالیت بیماری و طیفی از روش‌های تصویر برداری باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

References

1. Solcia E, Arnold R, Capella C. Neuroendocrine neoplasms of the stomach. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press 2010: 64-68.
2. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer 2011; 18(suppl): S1–16.
3. Ishida M, Sekine S, Fukagawa T, Ohashi M, Morita S, Taniguchi H, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis. Am J Surg Pathol 2013; 37(7): 949-959.
4. Miguchi M, Iseki M, Shimatani K. Advanced gastric neuroendocrine carcinoma with an adenocarcinoma component. Case Rep Gastroenterol 2012; 6(1): 52-57.
5. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM, Sobin LH. Gastric carcinoids. An immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. Cancer 1994; 73(8): 2053-2058.
6. Christopoulos C, Papavassiliou E. Gastric neuroendocrine tumors: Biology and management. Annals of Gastroenterology 2005; 18(2): 127-140.
7. Kubota K, Okada A, Kuroda J, Yoshida M, Ohta K, Adachi M, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: a case study.Case Rep Med 2011; 2011: 948328.
8. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, Herder WW, Goldsmith JS, Klimstra SD, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. 2010; 39(6): 735-752.
9. Tang L, Shia J, Vakiani E, et al. High grade transformation of differentiated neuroendocrine neoplasms (NENs) of the enteropancreatic system-a unique entity distinct from de novo high grade neuroendocrine carcinoma (HGNECa) in pathogenesis and clinical behavior. Mod Pathol. 2008; 21:137A.
10. Erickson LA, Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of endocrine tumors. Adv Anat Pathol 2004; 11(4): 175-189.
11. Wu FS, Yu XF, Teng LS, Ma ZM. Malignant gastric carcinoids with liver metastasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004; 3: 406-410.
12. Fukuda T, Ohnishi Y, Nishimaki T, Ohtani H, Tachikawa S. Early gastric cancer of the small cell type. Am J Gastroenterol 1988; 83 (10): 1176-1179.
13. Okita NT, Kato K, Takahari D, Hirashima Y, Nakajima TE, Matsubara J, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. Gastric Cancer 2011; 14(2): 161-165.
14. Namikawa T, Kobayashi M, Okabayashi T, Ozaki S, NakamuraK, Yamashita K, et al. Primary gastric small cell carcinoma: report of a case and review of the literature. Med Mol Morphol 2005; 38(4): 256-261.
15. Fujiyoshi Y, Eimoto T .Chromogranin A expression correlates with tumour cell type and prognosis in signet ring cell carcinoma of the stomach. Histopathology 2008; 52(3): 305-313.
16. Namikawa T, Oki T, Kitagawa H, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: clinicopathological and immunohistochemical evaluation. Med Mol Morphol 2013; 46(1): 34-40.
17. Boo YJ, Park SS, Kim JH, Mok YJ, Kim SJ, Kim CS. Gastric neuroendocrine

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

carcinoma: clinicopathologic review and immunohistochemical study of E-cadherin and Ki-67 as prognostic markers. J Surg Oncol 2007; 95: 110-117.

18. Seshimo K, Tanaka N, Yamashita Y, Oishi M, Kodera M, Yamamura M, et al. A case of early poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma of stomach. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(2): 319-321.
19. Kubota K, Okada A, Kuroda J, Yoshida M, Ohta K, Adachi M, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach: A Case Study. Case Reports in Medicine 2011; (2011), http://dx.doi.org/10.1155/2011/948328.
20. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19(4): 491-505.
21. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346(2): 85-91.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]