

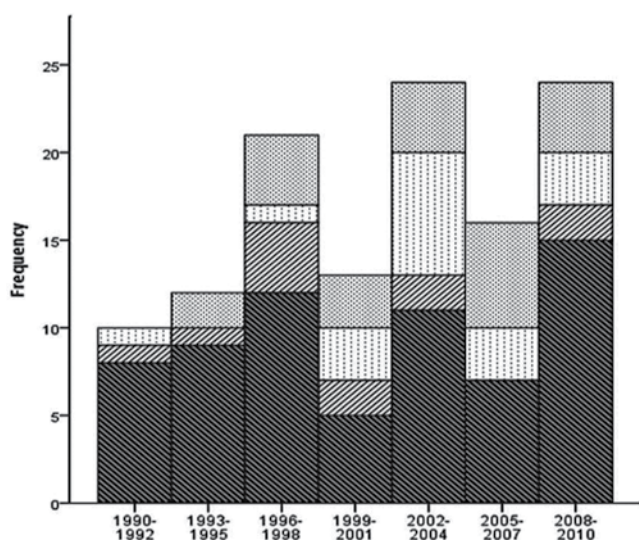
عاطفه محرابی^۱، MSt - داریوش دانشور فرهود^{۱، ۲}، M.D. PhD. MSt

۱- کلینیک ژنتیک، میدان ولیعصر

۲. دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. گروه علوم پایه / اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران

مروری بر روش های تشخیصی کارسینومای مدولاری تیروئید



نمودار (۱) فراوانی کارسینومای مدولاری تیروئید
از سال ۱۹۹۰ الی ۲۰۱۰ [۲]

کارسینومای مدولاری تیروئید (MTC) یک نوع تومور بدخیم نادر است که از سلول های پارافولیکولار ترشح کننده کلسیتونین به نام سلول های C مشتق شده از ستیغ عصبی ایجاد می شود. این سرطان حدود ۱٪ از بدخیمی های تیروئید را شامل می شود، که ۷۵٪ آن به صورت تک گیر و ۲۵٪ دیگر به فرم ارثی است. نوع ارثی مربوط به سندرم های نادری مانند سندرم نئوپلازی اندوکراین چندگانه نوع ۲A و ۲B (MEN 2A/2B) و FMTC است. الگوی وراثت این سرطان اتوزومی غالب است [۳]. در نوع ارثی کارسینومای مدولاری تیروئید به غیر از تیروئید، برخی از ارگان های دیگر مانند غدد پاراتیروئید و آدرنال نیز درگیر می شوند. تقریباً همه موارد تک گیر به صورت تومور تکی و در سنین میانسالی ظاهر می شوند درحالیکه فرم ارثی دارای تومورهای متعدد دوطرفه است و در سنین جوان تر پیدا می شود. شانس بقا در ۱۰ سال

سرطان مدولاری تیروئید (MTC) یک نوع تومور بدخیم تیروئید و برخاسته از سلول های پارافولیکولار ترشح کننده کلسیتونین است. ۷۵٪ موارد به صورت تک گیر و ۲۵٪ به صورت ارثی است. از آنجایی که تومور MTC معمولاً به شیمی درمانی یا پرتودرمانی پاسخگو نیست و جراحی تنها روش درمانی موثر است تشخیص به موقع این بیماری از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. در دو دهه گذشته، شناسایی اساس ژنتیکی ایجاد سرطان ها، ابزار غربالگری سودمندی را برای بیماران و اعضای خانواده آنان فراهم آورده است. با بررسی موارد مختلف از جمله سطح کلسیم، سطح کلسیتونین و بعضی شاخص های تشخیصی در خون، وضعیت و عملکرد غده تیروئید قابل بررسی است. روش دیگر برای تشخیص برداشت سلول های تیروئیدی با فرو بردن سوزن های بسیار نازک و بلند در ندول های تیروئیدی و سپس مشاهده سلول های مشکوک زیر میکروسکوپ می باشد. همچنین از روش های مختلف تصویربرداری مانند سونوگرافی و سی تی اسکن نیز برای مشاهده تومور و تعیین چگونگی پخش شدن سرطان استفاده می شود.

سرطان تیروئید شایع ترین تومور بدخیم سیستم اندوکراین است که حدود ۴٪ تشخیص های سرطان را در بر می گیرد. میزان شیوع این بیماری در همه جمعیت ها به طور متوسط حدود ۵۸٪ افزایش داشته است (نمودار ۱). طبق بررسی ها، افزایش در میزان شیوع سرطان های تیروئید در واقع به علت کشف زودتر تومورها نسبت به گذشته، با استفاده از روش های تشخیصی پیشرفته تر است. همچنین میزان شیوع سرطان تیروئید در سطح بین الملل در زنان حدود ۳ برابر بیشتر از مردان است [۱].

پس از تشخیص بیماری حدود ۶۰٪ است و در مواردی که تومور دچار متاستاز شده است این مقدار به ۴۰٪ کاهش پیدا می کند. تشخیص به هنگام بیماری در مراحل اولیه آن، در روند درمان و بهبودی بیماران بسیار ارزشمند است. همچنین شانس درمان تومورهای مدولاری تیروئید در هنگام تشخیص پیش از رخ دادن متاستاز وجود دارد، اما اگر متاستاز رخ داده باشد شانس بهبودی به میزان چشمگیری کاهش می یابد. جراحی شرط اولیه درمان و تقریباً تنها راه شفا بخش است، اگرچه هنگام تشخیص داده شود [۴].

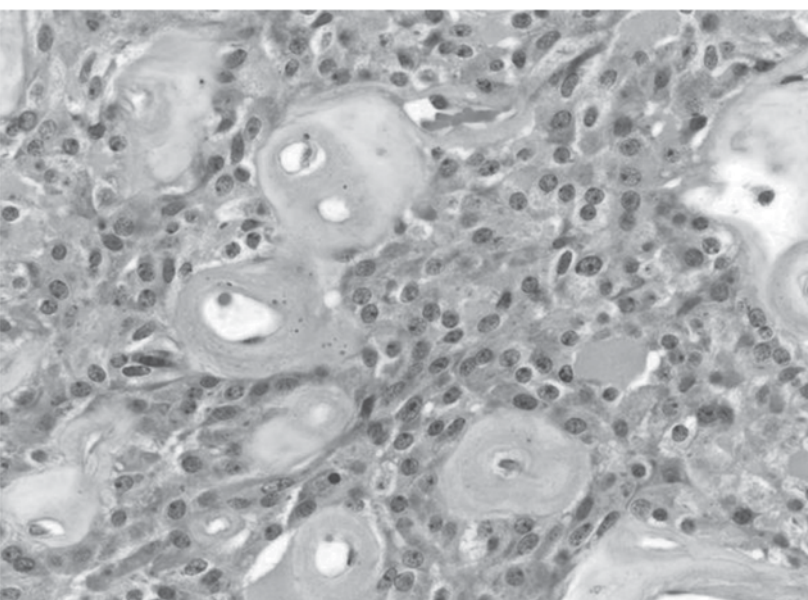
بحث و نتیجه گیری

بیماران دارای سرطان تیروئید علائمی ندارند. بیشتر، بیماران هنگامی ندول تیروئید نمایان می شود، فرآیند تشخیص آغاز می شود. مثل همه بیماری های تیروئید داشتن یک تاریخچه کامل، مثل داشتن سابقه خانوادگی سرطان تیروئید، قرار گرفتن در معرض پرتو رادیو اکتیو یا بزرگ شدن لنف نود ها بسیار مهم است. وجود درد، ورم در گردن، اشکال در بلع، کوتاه شدن تنفس، مشکل شدن تنفس و یا تغییر در صدا باید توسط پزشک بررسی شود. اگر غده بزرگ باشد ممکن است ایجاد علائمی مثل مشکل شدن عمل بلع، احساس خفگی یا توده بزرگ در گردن کند. در موارد نادری سرطان می تواند در اعصاب رشد کند که جعبه صدا را تحت تاثیر قرار می دهد و گرفتگی صدا را ایجاد می کند. در صورتیکه بیماری پیشرفته باشد، بعضی از بیماران ممکن است علائمی مانند گرگرفتگی و اسهال داشته باشند که به علت سطح بالای کلسیتونین و هرمون های تولید شده توسط سلول های MTC در خون است [۵].

یافته های بافت شناسی

در بررسی بافت شناسی، MTC شامل سلول هایی است که در ویژگی مورفولوژیکی و بازآرایی متفاوت اند. استرومای آمیلوئیدی معمولاً وجود دارد. تهاجم لنفاوی و عروقی ممکن است دیده شود. تشخیص نهایی می تواند از طریق رنگ آمیزی ایمنی مثبت بافت توموری برای آنتی ژن کارسینوما بریونیک و کلسیتونین تأیید شود. از نظر ماکروسکوپی، MTC "سفت، سفید یا خاکستری، برنزه یا قرمز قهوه ای، بیشتر دارای حدودی مشخص، اما در تومورهای کوچکتر از هفت میلی متر، بیشتر حدودش نا مشخص و تهاجمی است.

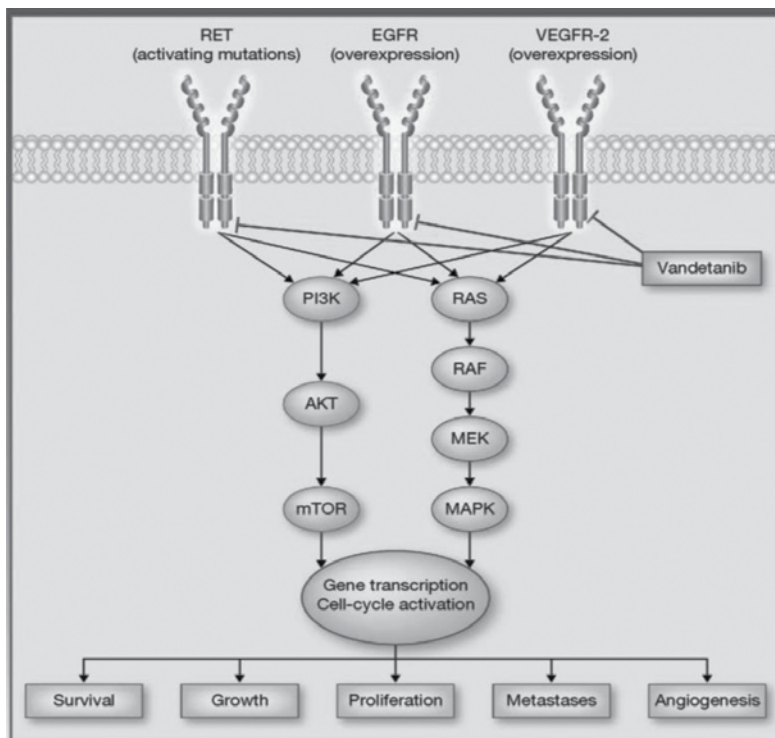
در آزمایش هیستولوژیکی MTC کلاسیک شامل سطوح دوکی شکل، سلول های گرد یا چند وجهی، جدا شده با دیواره های ظریفی از بافت فیبروواسکولار، است. هسته ها معمولاً دارای شکل یکسان و اشکال میتوزی نادر هستند. سیتوپلاسم، اتوزینوفیلیک دارای ظاهر گرانولار ظریف است. هسته سلول ها گرد تا بیضی با کروماتین منقط ظریف و هستک نا مشخص است. رسوبات آمیلوئید در بین سلول های تومور در ۶۱-۸۱٪ تومورها دیده شده اند. تشخیص MTC باید از طریق رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی تأیید شود (نگاره ۱) [۵].



نگاره ۱) تصویر سلول های MTC زیر میکروسکوپ. صفحه ها و بسته های جامد سلول های توموری توسط یک دیوار فیروواسکولار جدا شده اند. تجمع آمیلوئید در اطراف رگ های کوچک وجود دارد. سلول های توموری سیتوپلاسم آمفوفیل گرانولی و هسته گرد کوچک که در آن کروماتین به خوبی گرانوله شده است وجود دارد [۶].

آسپیراسیون سوزن ظریف

تشخیص MTC معمولاً از آسپیراسیون سوزن ظریف FNA ندول های جدید تیروئید بدست می آید. دقت FNA ۵۰-۸۰٪ است و با وجود آمیلوئید در زمینه و نبود فولیکول های تیروئید شناسایی می شود. با این حال FNA همیشه نمی تواند MTC را به تنهایی بر اساس ظاهر سلول ها تشخیص دهد. دقت بالاتر می تواند با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی اضافی کلسیتونین، کروموگرانین A یا آنتی ژن کارسینوما بریونیک زمانیکه حدسیات بالینی MTC وجود دارد حاصل شود [۷].



نگاره ۲. مسیر عملکرد ژن RET در ابتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید [۹]

دیگر ضایعات تیروئیدی یا لنف نود های مشکوک و برای انجام FNA برای تشخیص قطعی MTC تصویربرداری مقطعی (محاسبه توموگرافی CT یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی MRI) قفسه سینه و گردن توصیه می شود زیرا درگیری لنف نودها ممکن است در عمق یا مدیاستین باشد که با U/S به تنهایی دیده نشود. اگر میزان کلسیتونین پایه 400 pg/mL باشد یا متاستاز موضعی لنف نود رخ داده باشد، این بیماران باید تحت سه مرحله CT افزایش کنتراست یا MRI افزایش کنتراست کبد قرار گیرند. در بیماران مشکوک به متاستاز استخوان، MRI بر انواع تصویر برداری های دیگر ارجح است [۷].

آزمایشات ژنتیکی

آزمایشات ژنتیکی بخش مهمی را در مدیریت اساسی ایفا می کند. زیرا بیماری ارثی و طبقه بندی میزان خطر در بیماران دارای نوع ارثی را مشخص می کند. فرم ارثی با یک نوع جهش رده زایا در ژن RET شناخته شده است (نگاره ۲). درصد کوچکی از بیماران دارای نوع تک گیر نیز دارای جهش سوماتیک در ژن RET هستند.

شاخص تشخیصی کلسیتونین

اخیرا اندازه گیری میزان کلسیتونین مایع شستشوی FNA به عنوان روشی بسیار حساس برای تشخیص و پیش آگهی MTC توصیف شده است. اگر FNA، MTC را تشخیص دهد و یا ایجاد شک شده باشد تعیین میزان کلسیتونین پیش از جراحی می تواند برای تشخیص و تعیین مرحله بیماری بسیار مفید باشد. در صورت ایجاد متاستاز، میزان پایه کلسیتونین می تواند در بازه $10-40 \text{ pg/mL}$ (میزان طبیعی $> 10 \text{ pg/mL}$) باشد و در صورت متاستاز در دوردست می تواند حدود 150 pg/mL و اغلب 1000 pg/mL باشد [۸].

شاخص تشخیصی آنتی ژن کارسینو امبریونیک

آنتی ژن کارسینو امبریونیک شاخص تومور مفید دیگری است که در بیش از ۵۰٪ بیماران دارای MTC، به خصوص هنگامی که سطح کلسیتونین سرم منفی باشد یافت شده است. سطح CEA پیش از جراحی در سرم بیش از 30 ng/mL پیش آگهی ضعیفی را به دست می دهد و نشان می دهد که جراحی تقریبا بیماری را درمان نکرده است. سطح CEA بیش از 100 ng/mL درگیری شدید لنف نودها و متاستاز دوردست را نشان می دهد. افزایش در میزان CEA به همراه سطح ثابت کلسیتونین می تواند نشانه بازگشت تومور باشد، و پیش آگهی بدی خواهد داشت. برعکس، کاهش سریع سطح CEA در سرم درمان با جراحی را پیش بینی می کند [۸].

ارزیابی رادیولوژی (U/S, CT, MRI)

سونوگرافی تیروئید یک روش مطالعه تصویری غیر تهاجمی است که برای دیدن تصویر دقیق تیروئید و همچنین لنف نود های بزرگ شده است. مطالعات تصویر برداری برای تشخیص و پیگیری بیماران دارای MTC به خصوص نوع تک گیر بسیار مهم است. بیشتر بیماران دارای نوع تک گیر MTC با یک توده در تیروئید یا لنفادنوپاتی گردن ظاهر می شوند که با امواج اولتراسوند قابل شناسایی هستند. U/S می تواند برای تعیین خصوصیات توده، برای تعیین

of medullary thyroid carcinoma followed up in a single institution." Oncology letters 11, no. 3874-3870 : (2016) 6.

3. Yasir, M., and A. Kasi. "Multiple Endocrine Neoplasias, Type 2 (MEN II, Pheochromocytoma and Amyloid Producing Medullary Thyroid Carcinoma, Sipple Syndrome)." (2018).

4. Sippel, Rebecca S., Muthusamy Kunnimalaiyaan, and Herbert Chen. "Current management of medullary thyroid cancer." The oncologist 13, no. 547-539 : (2008) 5.

5. Pacini, F., M. G. Castagna, C. Cipri, and M. Schlumberger. "Medullary thyroid carcinoma." Clinical oncology 22, no. 485-475 : (2010) 6.

6. <http://www.webpathology.com/image.asp?case=266&n=13>.

7. Chen, Herbert, Rebecca S. Sippel, M. Sue O'dorisio, Aaron I. Vinik, Ricardo V. Lloyd, and Karel Pacak. "The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer." Pancreas 39, no. 783-775 : (2010) 6.

8. Giovanella, L., S. Crippa, and L. Ceriani. "Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: role of CgA and CEA as complementary markers." The International journal of biological markers 23, no. 131-129 : (2008) 2.

9. Chau, Nicole G., and Robert I. Haddad. "Vandetanib for the treatment of medullary thyroid cancer." Clinical Cancer Research 19, no. 3 (2013): 524-529.

10. Kitamura, Yutaka, Paul J. Goodfellow, Kazuo Shimizu, Mistuji Nagahama, Kunihiko Ito, Wataru Kitagawa, Hiroki Akasu, et al. "Novel germline RET proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC." Oncogene 14, no. 25 3103 : (1997).

آزمایشات از طریق انجام تکثیر PCR روی DNA گلبول های سفید خون بیماران انجام می شود تنها کمتر از ۵٪ بیماران مبتلا به MEN 2A جهش RET در آگزون های ۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۴ و ۱۶ ندارند. MEN ۲ ۹۵٪ فامیلی در آگزون های ۱۰ و ۱۱ جهش دارند، و بیش از ۹۰٪ خانواده های MEN 2A و FMTC دارای جهش های بد معنی در یکی از توالی های سیستمی حفاظت شده در کدون های ۶۰۹، ۶۱۱، ۶۱۸، ۶۲۰ (در آگزون ۱۰)، ۶۳۰ یا ۶۳۴ (در آگزون ۱۱) هستند. برای بیمارانی که حامل جهش RET هستند جراحی باید پیش از ایجاد حالت سرطانی انجام شود [۱۰].

در حال حاضر راهنمایی هایی برای جراحی بر اساس نوع جهش در سنین خاص و طبیعت تهاجمی بیماری وجود دارد. شناسایی به موقع افراد در معرض خطری که هنوز علایمی از بیماری را نشان نداده اند و به دنبال آن انجام تیروئیدکتومی پیشگیرانه و شروع به موقع درمان سهم مهمی در افزایش سطح سلامت بیماران و خانواده آنان داشته است.

منابع

1. Kilfoy, Briseis A., Tongzhang Zheng, Theodore R. Holford, Xuesong Han, Mary H. Ward, Andreas Sjodin, Yaqun Zhang, et al. "International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002." Cancer Causes & Control 20, no. 531-525 : (2009) 5.
2. SimõesPereira, Joana, Maria João Bugalho, Edward Limbert, and Valeriano Leite. "Retrospective analysis of 140 cases

فرم اشتراک ماهنامه **سفرهای پزشکی** ۱۳۹۷

نام و نام خانوادگی: رشته / تخصص: کد ملی:
 نام محل کار: مسئولیت:
 نشانی:
 کدپستی: تلفن: فاکس:
 موبایل: ایمیل:

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

اشتراک ۶ ماهه (با پست عادی) ۶۶۰,۰۰۰ ریال
 اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۷۲۰,۰۰۰ ریال

اشتراک یکساله (با پست عادی) ۱,۳۲۰,۰۰۰ ریال
 اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۱,۴۵۰,۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۳۶۰ دلار است.

لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر فاکس نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۵۰۲۲-۲۹۱-۴۰۷۲-۹۱۵۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی

ایمیل: matashkhis@gmail.com تلفن: ۰۹۱۲۷۳۳۳۴۰۷-۸۸۹۸۷۵۰۱ نامبر: ۸۹۷۷۶۷۶۹