

گزارش مورد همزمانی کارسینوم مدولاری و پاپیلاری تیروئید با متاستاز غدد لنفاوی دو طرفه

دکتر محمدتقی صالحیان*، دکتر پیمان بخشایی*، دکتر حسین پارسا***

دکتر سعادت مولانایی****، دکتر کمال الدین رهوری****

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان تیروئید پاپیلاری و سرطان تیروئید مدولاری دو نوع متفاوت از سرطان‌های تیروئید هستند که منشأ متفاوتی دارند. ارتباط بین سرطان تیروئید پاپیلاری و مدولاری نادر است و به صورت ضایعات جدا از هم یا ضایعات مختلط اتفاق می‌افتند. ما یک بیمار مبتلا به سندروم مدولاری و به صورت همزمان سرطان پاپیلاری همراه با متاستاز غدد لنفاوی دو طرفه را معرفی خواهیم کرد.

معرفی بیمار: بیمار آقای 36 ساله‌ای بود که به دلیل بالا بودن میزان آنتی ژن کارسینوما بریونیک سرم (CEA) طی یک سال گذشته تحت پیگیری قرار گرفت. در طی بررسی تیروئید، ندول‌ها در هر دو لوب غده تیروئید قابل لمس بود. بررسی FNA زیر گاید سونوگرافی، سرطان پاپیلاری لوب راست تیروئید را نشان داد، اما بررسی تشخیصی برای نمونه لوب چپ امکان‌پذیر نبود. به همین دلیل تیروئیدکتومی به صورت کامل انجام شد و بعد از جراحی، تشخیص همزمان سرطان مدولاری و سرطان پاپیلاری با استفاده از یافته‌های پاتولوژیک تأیید گردید.

نتیجه‌گیری: از یافته‌های پاتولوژی بعد از جراحی در بیمار، وجود همزمان سرطان مدولاری و سرطان پاپیلاری به همراه متاستاز گره لنفاوی دو طرفه می‌باشد. ما توصیه می‌کنیم برای جلوگیری از تشخیص نادرست، به ظهور همزمان این تومورهای تیروئیدی در مردان توجه بیشتری شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان تیروئید پاپیلاری، سرطان تیروئید مدولاری، متاستاز

نویسنده پاسخگو: دکتر پیمان بخشایی

تلفن: 02123031313

E-mail: dr.bakhshaei@gmail.com

* دانشیار گروه جراحی عمومی و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان آیت الله طالقانی

** دستیار فوق تخصصی گروه جراحی عمومی و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان آیت الله طالقانی

*** دانشیار گروه جراحی عمومی و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان ایرانمهر

**** پاتولوژیست، بیمارستان ایرانمهر

تاریخ وصول: 1399/05/09

تاریخ پذیرش: 1399/10/03

زمینه و هدف

سرطان تیروئید پاپیلاری (سرطان پاپیلاری) و سرطان تیروئید مدولاری (سرطان مدولاری) دو نوع متفاوت از سرطان تیروئید بوده که تفاوت قابل توجه از نظر منشأ سلولی، ظاهر هیستوپاتولوژیک، دوره بالینی و شیوع دارند. از نظر شیوع، سرطان مدولاری نامعمول است و فقط شامل 5 تا 10 درصد همه بدخیمی‌های تیروئیدی می‌باشد.¹ درحالیکه سرطان پاپیلاری معمول‌ترین بدخیمی غده تیروئید می‌باشد و 70 تا 80 درصد همه سرطان‌های تیروئید، سرطان پاپیلاری می‌باشد.^{2,3}

از نظر منشأ، سرطان پاپیلاری از سلول‌های فولیکولی تیروئید نشأت شده است، در مقایسه، سرطان مدولاری از سلول‌های C پارافولیکولی منشأ می‌گیرد.⁴ از نظر هیستوپاتولوژیک، سرطان پاپیلاری توسط انکولوژن‌ها هسته‌ای چشمی (Orphan Annie) (هسته‌های با رنگ‌آمیزی یکسان که به دلیل کروماتین پودری و میکروهسته‌های حاشیه‌ای خالی به نظر می‌رسند) و اجسام پساموما شناسایی می‌شوند.⁵ سرطان پاپیلاری معمولاً بین سن 30 تا 60 سال تشخیص داده می‌شود، اگرچه در هر سنی می‌تواند اتفاق بیافتد، رشد و پیشرفت تومور، به در معرض پرتو یونیزان قرار گرفتن، بستگی دارد، به طور مثل بیمارانی که با پرتوهای یونیزان برای درمان آکنه یا بیماری‌های آدنوئید در کودکان تحت درمان بوده‌اند.⁶

سرطان مدولاری با یک توده تیروئیدی بدون درد که در اسکن هسته‌ای سرد می‌باشد، مشخص می‌شود. 75 درصد بیماران مبتلا به سرطان مدولاری متاستاز گره‌ای دارند که اکثراً شامل درگیری زنجیره مرکزی، زنجیره‌های همان طرف، زنجیره‌های طرف مقابل و زنجیره‌های ژوگلوکاروتید می‌شود.⁷

از نظر هیستوپاتولوژیک، سرطان مدولاری با سلول‌های گرد، پلاسما سیتوئید، چند ضلعی یا دوکی در بندها (طناب‌ها) یا فولیکول‌ها، غالباً با ترکیب متنوعی از این سلول‌ها مشخص می‌شود. استروما رسوب‌های آمیلوئیدی از کلسی تونین دارد و رگ‌های برجسته‌ای با پیکربندی گلودرولوئیدی یا طناب‌های طولانی از رگ‌های خونی، کلسیفیکاسیون درشت و اجسام مشابه پساموما وجود دارد.⁶ سطح افزایش یافته رفته کلسی تونین می‌تواند نشان دهنده سرطان مدولاری باشد و بهترین مارکر زیستی برای سرطان مدولاری میزان CEA است.⁶

یک نوع خانوادگی سرطان مدولاری در سندروم نئوپلازی چند غده درون ریز دیده می‌شود. سرطان مدولاری و سرطان پاپیلاری هر دو در زنان معمول‌تر هستند و جراحی درمان استاندارد برای هر بیمار دارای سرطان مدولاری و سرطان پاپیلاری است (معمولاً به شکل تیروئیدکتومی کامل).^{8,9}

وجود رابطه بین سرطان تیروئید مدولاری و پاپیلاری نادر است و به صورت ضایعات جدا از هم یا ضایعات مختلط اتفاق می‌افتد. موارد معدودی از سرطان مختلط گزارش شده است.² ما در این مطالعه به معرفی یک بیمار مبتلا به سرطان تیروئید مدولاری و به صورت همزمان سرطان پاپیلاری با متاستاز غده لنفاوی دو طرفه می‌پردازیم.

معرفی بیمار

بیمار یک مرد 36 ساله بود که در آزمایشات روتین شغلی CEA بالا رفته در سال گذشته داشت (CEA = 12/8 ng/ml، دامنه نرمال: بین 0 تا 5). در معاینات انجام شده، ندول‌های قابل لمس در هر دو طرف غده تیروئید یافت شد. بیمار شکایتی در بلعیدن غذا یا هیچ نشانه دیگری نداشت. بیمار سابقه رادیوتراپی و هیچ بیماری خاصی مثل دیابت یا فشار خون را نداشت.

ارزیابی سونوگرافی، یک گره هایپواکو قابل توجه را در اندازه‌های 9 × 10 × 10 میلی‌متر با مقداری کلسیفیکاسیون کوچک در قسمت فوقانی قطب میانی نشان داد، که نشانگر حمله کپسولی (مشکوک به سرطان پاپیلاری) در لوب راست تیروئید بود. همچنین گره هایپواکو در اندازه‌های 9 × 10 × 10 میلی‌متر با کلسیفیکاسیون‌های ریز و درشت در موقعیت نزدیک کپسولی روی قطب میانی (مشکوک به سرطان مدولاری) در لوب چپ تیروئید به خوبی شناسایی شد. تعدادی لنفادنوپاتی در نواحی 3، 4 و 5 گردن مشاهده شد.

بیوپسی سوزنی تحت هدایت سونوگرافی (FNA) زیر گاید سونوگرافی) از گره قطب میانی راست تعداد کمی سلول‌های فولیکولی غیر معمول (بی‌قائده) و تعداد زیادی خوشه از سلول‌های فولیکولی غیرعادی با پیکربندی‌های پاپیلاری موقعیتی را نشان داد. سلول‌های غیر معمول در اطرافشان هسته‌های بیضوی داشتند (یک الگوی کروماتین نرم با تعداد کمی شیارهای ریز و انکلوژن‌های نادر). تعداد

بررسی و درمان

بیمار برای شناسایی متاستاز تحت تصویربرداری قرار گرفت. تصویربرداری اشعه ایکس از قفسه سینه و سی تی اسکن شکم و سینه با و بدون کنتراست وریدی طبیعی و نرمال بود. سی تی اسکن محوری از گردن با و بدون کنتراست وریدی، گره‌های کوچکی در تیروئید بدون هیچ نشانه‌ای از گره‌های لنف بزرگ شده را نشان داد. بیمار تحت تیروئیدکتومی کامل به همراه برداشتن گره‌های لنفی مرکزی دو طرفه و خلفی - طرفی به همراه برداشتن تیموس به صورت ناقص قرار گرفت. نمونه‌ها بعد به پاتولوژی فرستاده شدند. پاتولوژی سرطان پاپیلاری را در لوب راست و سرطان مدولاری را در لوب چپ گزارش داد، بدون حمله عروقی. همچنین پاتولوژی درگیر شدن گره‌های لنفی مرکزی و خلفی - طرفی را تأیید کرد.

بحث و نتیجه‌گیری

ابتلای همزمان به سرطان مدولاری و سرطان پاپیلاری غیر معمول است،⁴ اما در چندین مطالعه در سال‌های اخیر گزارش شده است.^{1-9,12} اولین گزارش توسط لامبرگ در سال 1981 منتشر شد.³ منشأ هیستولوژیک و مکانیسم‌های مولکولی مسئول پیشرفت سرطان سرطان مختلط مدولاری - پاپیلاری تیروئید هنوز نامشخص است.¹ در بعضی مطالعات، مکانیسم این همزمانی بررسی شده است، مثل مطالعه گورکان که فرضیه‌هایی که مورد قبول واقع شده‌اند با توجه به همزمانی سرطان مدولاری و سرطان پاپیلاری، تئوری سلول‌های بنیادی، تئوری اثر برخورد و تئوری گروگانگیری می‌باشد.¹ در مطالعه چئونگ، این همزمانی با هایپرپاراتیروئیدیسم ارتباط دارد.¹⁰ در مطالعه ما به دلیل اینکه فئوکروموسیتوما و هایپرپاراتیروئیدیسم موجود نبودند، نوع خانوادگی سرطان مدولاری (سندروم MENI) رد شد، اما علت همزمانی نامعلوم بود.

در اکثر گزارشات در سال‌های اخیر، بیشتر بیماران زن بوده‌اند،^{12-9,4-1} اما در گزارش ما، بیمار یک مرد است، که به نظر می‌آید یک اتفاق خیلی نادر باشد. توسط یافته‌های پاتولوژی بعد از جراحی، بیمار با همزمانی سرطان مدولاری و سرطان پاپیلاری به همراه متاستاز گره لنفی دو طرفه تشخیص داده شد. ما پیشنهاد می‌کنیم توجه بیشتری برای وجود همزمان این تومورهای تیروئیدی در مردان به منظور جلوگیری از تشخیص اشتباه شود.

کمی سلول‌های فولیکولی پر کار و تعدادی سلول التهابی و تعداد اندکی سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای دیده شدند که مطرح کننده تشخیص سرطان پاپیلاری بود.

نمونه‌ای از گره قطب میانی چپ تعدادی سلول‌های ناقص دژنره شده جدا از هم و به هم پیوسته شامل تغییرات سلولی هرتل را همراه با تعدادی سلول التهابی اکثراً تشکیل شده از سلول‌های لنفوئید در پس زمینه خونی و کلونیدی نشان داد. همچنین دسته‌های اندکی از سلول‌های فولیکولی دژنره شده با هسته‌های غیرعادی ناقص بزرگ شده وجود داشت. سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای به ندرت همچنین دیده شدند. این نمونه مطرح کننده تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن بود ولی امکان رد کردن سرطان مدولاری وجود نداشت. نمونه دوباره توسط پاتولوژیست‌های دیگر بررسی شد و تشخیص سرطان پاپیلاری در لوب راست تیروئید تأیید گردید، اما تشخیص نمونه در لوب چپ تیروئید تأیید نشد.

سنجش کلسی تونین برای تشخیص پیشنهاد گردید. کلسی تونین بیمار چک گردید و بالا بود (کلسی تونین: 298 pg/ml، دامنه نرمال: 0-18/2). بیمار با تشخیص اولیه سرطان مدولاری پاپیلاری همزمان، تحت بررسی‌های بیشتر قرار گرفت.

یافته‌های آزمایشگاه

برای R/O نوع خانوادگی سرطان مدولاری (سندروم MENI)، تست‌های تشخیصی برای شناسایی فئوکروموسیتوما و هایپرپاراتیروئیدیسم انجام شد. سطح وانیل مندلیک اسید (VMA) نرمال بود (VMA = 6 mg/24 hrs، NL < 13/6). متانفرین ادرار 24 ساعته: 84 mg/24hrs (NL < 350)، نورومتانفرین 24 ساعته: 121 mg/24hrs (NL < 600) و سطح هورمون پاراتیروئید (PTH) نرمال بود (PTH = 64/5 Pg/ml، دامنه نرمال: 15-68/3). بنابراین در نبود فئوکروموسیتوما و هایپرپاراتیروئیدیسم نوع خانوادگی سرطان مدولاری (سندروم MENII) رد شد. تست‌های تیروئید بیمار بررسی شد که یوتیروئید بود: T3 = 1/3 ng/ml، (NL: 5/1 - 14/1) T4 = 7/5 µg/dl و TSH = 3/31 µIU/ml، (NL=0.7-2) و تیروگلوبولین (Tg) > 0/040 ng/ml، آنتی - تیروگلوبولین > 4000 IU/ml (NL: 10-115)، آنتی تیروئید پراکسیداز (Anti-TPO) 344/5 IU/ml = (NL: 5-34).

Abstract:**A Case Report of Synchronous Medullary and Papillary Thyroid Carcinoma with Bilateral Lymph Node Metastasis**

Salehian M. T. MD^{*}, *Pakhshaie P. MD*^{**}, *Parsa H. MD*^{***}, *Molanaie S. MD*^{****}
Rahrvie K. MD^{*****}

(Received: 30 July 2020 Accepted: 23 Dec 2020)

Introduction & Objective: Papillary thyroid carcinoma (PTC) and medullary thyroid carcinoma (MTC) are two distinct types of thyroid carcinoma that have different origins. An association between medullary and papillary thyroid cancer is rare and occurs as either discrete lesions or as a mixed lesion. We present the case of a patient diagnosed with synchronous medullary and PTC with bilateral lymph node metastasis.

Materials & Methods: A 36-year-old man had a follow-up checkup because over the last year his serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels had been elevated. During a thyroid examination, nodules were palpable on both sides of his thyroid gland. Ultrasound-guided fine needle aspiration showed PTC of the right lobe of the thyroid but a diagnosis could not be made for the sample from the left lobe. Total thyroidectomy was performed and after surgery, the synchronous MTC and PTC diagnosis was confirmed using the pathologic findings.

Conclusions: From the pathology findings after surgery, the patient was diagnosed with synchronous MTC and PTC with bilateral lymph node metastasis. We recommend paying more attention to the synchronous emergence of these thyroid tumors in men in order to avoid misdiagnoses.

Key Words: Papillary Thyroid Carcinoma, Medullary Thyroid Carcinoma, Metastasis

* Associate Professor of General & Vascular Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Taleghani Hospital, Tehran, Iran

** Resident of General & Vascular Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Taleghani Hospital, Tehran, Iran

*** Associate Professor of General & Vascular Surgery, Qazvin University of Medical Sciences and Health Services, Iranmehr Hospital, Tehran, Iran

**** Pathologist, Iranmehr Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Gurkan E, Gurbuz Y, Tarkun I, Canturk Z, Cetinarslan B. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: report of two cases and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014; 57(4): 598-602.
2. Costanzo M, Marziani A, Papa V, Arcerito MC, Cannizzaro MA. Synchronous medullary carcinoma and differentiated thyroid cancer. Case report. *Ann Ital Chir.* 2010; 81(5): 357-60.
3. Lamberg BA, Reissel P, Stenman S, Koivuniemi A, Ekholm M, Makinen J, et al. Concurrent medullary and papillary thyroid carcinoma in the same thyroid lobe and in siblings. *Acta Med Scand.* 1981; 209(1-6): 421-4.
4. Tang PY, Khor LY, Takano A. Synchronous papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma—a pitfall waiting to happen. *Malays J Pathol.* 2017; 39(2): 171-4.
5. Bogdanova TI, Saenko VA, Hirokawa M, Ito M, Zurnadzhy LY, Hayashi T, Rogounovitch TI, Miyauchi A, Tronko MD, Yamashita S. Comparative histopathological analysis of sporadic pediatric papillary thyroid carcinoma from Japan and Ukraine. *Endocr J.* 2017 28; 64(10): 977-93.
6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran review of pathology. 9th ed. Sanders publisher; 2015.
7. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am.* 2009; 89(5): 1193-204.
8. Brunicaudi FC, Schwartz SI. *Schwartz's principles of surgery.* 10th ed. New York MC: Graw Hill; 2015.
9. Younes N, Shomaf M, Al Hassan L. Simultaneous medullary and papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis in the same patient: case report and review of the literature. *Asian J Surg.* 2005; 28(3): 223-6.
10. Cheung L, Howlett D, El Teraifi H, Kirkland P. Association of synchronous medullary and papillary thyroid carcinomas with primary hyperparathyroidism: first case report and literature review. *J Laryngol Otol.* 2014; 128(6): 565-8.
11. Alath P, Ahmed IN, Al-Jassar A, Hussein S, Amir T, Al-Waheeb S, Al-Abdulghani R, George SS, Kapila K. Metastatic medullary thyroid carcinoma to the breast in a patient with combined medullary and papillary carcinoma of thyroid—a case report. *Diagn Cytopathol.* 2015; 43(4): 343-8.
12. Atespare A, Calls. AB, Celik O, Yener N, Vural Concurrent medullary and papillary carcinoma of thyroid. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2015; 25(3): 170-3.