

بازمانده خند را

طابت هنراست،

هنرماهنکی قلب و اندیشه



سرشناسه	شاهین ورنوسفاد رانی، محدثه، ۱۳۶۸-
عنوان و نام پدیدآور	خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی تا سال ۱۴۰۴ با پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۵ Cancer principles & practice of oncology/ Vincent T. Devita / Lippincott/ 2023/ ترجمه و تلخیص محدثه شاهین ورنوسفاد رانی، پاسخگویی به سوالات ۱۴۰۴: دکتر شایان شیخ میری- دکتر مریم کلانتری خاندانی تهران: کاردیا، ۱۴۰۵.
مشخصات نشر	۱۶۴ ص: مصور، جدول، نمودار.
مشخصات ظاهری	ریال شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۹۸-۶
شابک	ج ۹
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	کتاب حاضر برگرفته از کتاب: "Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology, 12th. ed, 2023" اثر وینست تی. دویتا، تئودور اس. لارنس، استیون روزنبرگ است.
یادداشت	با همکاری شبنم آشفته برگی، شیما جعفری، عاطفه صاحبکاری، اردشیر معطوفی، شهرزاد ابراهیمی.
موضوع	Hodgkin's disease بیماری هاجکین Hodgkin's disease -- Diagnosis تشخیص Neuroendocrinology هورمون شناسی اعصاب Tumors -- Diagnosis تومورها - تشخیص Tumors -- Surgery تومورها - جراحی
شناسه افزوده	آشفته برگی، شبنم، ۱۳۶۷-
شناسه افزوده	دویتا، وینست تی، ۱۹۳۵ - م.
شناسه افزوده	DeVita, Vincent T.
شناسه افزوده	لارنس، تئودور اس.
شناسه افزوده	Lawrence, Theodore S.
شناسه افزوده	روزنبرگ، استیون
شناسه افزوده	Rosenberg, Steven A.
رده بندی کنگره	RC ۶۴۴
رده بندی دیویی	۶۱۶/۹۹۴۴۶
شماره کتابشناسی ملی	۹۶۷۲۶۸۶
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیبا

لنفوم نان هوچکین، نورواندوکربین	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی تا سال ۱۴۰۴ با پاسخ تشریحی ویژه	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵
آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۵	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۹۸-۶
برگرفته از کتاب / Vincent T.Devita / Lippincott / 2023 است.	ریال بهاء:
ترجمه و تلخیص: دکتر محدثه شاهین ورنوسفاد رانی.	
پاسخگویی به سوالات: دکتر شایان شیخ میری- دکتر مریم کلانتری خاندانی	
ناشر: انتشارات کاردیا	
صفحه آرا: رزیدنت یار - صبا درخشان فرد	
طراح و گرافیکست: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۲۱، ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۲۱، شماره تماس ویژه: ۹۱۰۹۵۹۶۷ - ۲۱

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

لنفوم نان هوچکین، نورواندوکرین

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی تا سال ۱۴۰۴ با
پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۵

**Cancer Principles & Practice of Oncology/ Vincent T.
Devita / Lippincott/ 2023**

ترجمه و تلخیص



دکتر محدثه شاهین ورنوسفادرانی

متخصص رادیوآنکولوژی

رتبه نخست آزمون بوردا تخصصی سال ۱۴۰۰

پاسخگویی به سوالات ۱۴۰۴

دکتر شایان شیخ میری

متخصص رادیوآنکولوژی

رتبه برتر بوردا تخصصی سال ۱۴۰۳

دکتر مریم کلانتری خاندانی

رتبه نخست بوردا تخصصی ۱۴۰۲

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش نامحدود و رمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

فدایا از شاگردان درگاهت و محققان جوین راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آنچه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آفرین پیشرفت‌های آموزشی در میانه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به ممتوی بسیار غنی در مباحث رادیوآنکولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت (رزیدنت‌یار) با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم

فهرست مطالب



فصل ۵۵: Parathyroid Tumors	۹
سؤالات و پاسخنامه فصل ۵۵	۱۵
فصل ۵۶: Adrenal Tumors	۱۷
سؤالات و پاسخنامه فصل ۵۶	۳۵
فصل ۵۷: Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms	۳۷
سؤالات و پاسخنامه فصل ۵۷	۶۷
فصل ۵۸: Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome	۷۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۵۸	۸۹
فصل ۶۷: Non-Hodgkin Lymphoma	۹۳
سؤالات و پاسخنامه فصل ۶۷	۱۵۷

Parathyroid Tumors

اتیولوژی و شیوع:

- * یکی از شایع‌ترین نئوپلاسم‌های اندوکراین‌اند.
- * هایپرپاراتیروئیدیسم می‌تواند اولیه و یا ثانویه و در موارد نادری ثالثیه باشد.
- * PHPT (هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه) در کنار دیابت، استئوپروز و ندول‌های تیروئید، جزء شایع‌ترین اختلالات هورمونی است.
- * همچنین شایع‌ترین علت هایپرکلسمی هم در حالت سرپایی (outpatient setting)، PHPT می‌باشد.
- * به دنبال تولید نابه‌جای غده‌ی پاراتیروئید (که هورمون پاراتیروئید را ترشح می‌کند) به وجود می‌آید. در این شرایط غده بزرگ می‌شود.
- * ۸۰ درصد از مواقع به دنبال آدنوم پاراتیروئید است. ۱۵ درصد به دلیل هایپرپلازی مولتی Gland پاراتیروئید است و کمتر از یک درصد به دنبال کارسینوم پاراتیروئید است.
- * نوع ثانویه‌ی این بیماری زمانی به وجود می‌آید که سطح کلسیم $\downarrow$ و سطح فسفر $\uparrow$ رفته و این غدد در پاسخ به آن‌ها، پاراتیروئید ترشح می‌کنند. در این موارد $\uparrow$ PTH، Ca نرمال و یا پایین است و معمولاً با کمبود ویتامین D و اختلال کلیه همراهی دارند.
- * نوع ثالثیه‌ی این بیماری به دنبال افزایش اتونوم تولید هورمون است که توسط یک یا چند غده‌ی پارتوتید در حال انجام است.
- * PHPT همچنین ممکن است به دنبال بیماری‌های فامیلیال مثل MEN1 و یا MEN2A و یا hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) و یا familial isolated hyperparathyroidism به وجود بیاید.
- * در گذشته باید علائم زیادی بروز می‌کرد تا به تشخیص این بیماری فکر می‌کردیم (منظورمان PHPT است).
- * این بیماری بیشتر در خانم‌های post منوپوز دیده می‌شود (و به ندرت در بچه‌ها).
- * اکثر بیماران بدون علامت و یا با علائم‌اندک باقی می‌مانند و به دنبال چک روتین کلسیم شناسایی می‌شوند.
- * اخیراً دسته‌ای به این گروه اضافه شده‌اند به نام normocalcemic PHPT که کلسیم نرمال است و در بیمارانی که دچار شکستگی استخوان و کاهش تراکم استخوان می‌شوند، به دنبال چک PTH، شناسایی می‌شوند.
- * شیوع این بیماری بالاست و همچنین در حال افزایش است.
- * کارسینوم پاراتیروئید یک علت نادر PHPT و یک بدخیمی نادر است.
- * اکثراً عملکردی‌اند و باعث افزایش هورمون پاراتیروئید می‌شوند ولی مواردی هم داریم که HPT ثانویه ایجاد کنند و یا اصلاً عملکردی نباشند.
- * اکثر بیماران با کارسینوم پاراتیروئید با علائم هایپرکلسمی شدید، عوارض متابولیک ناشی از PHPT (از قبیل اختلال کلیوی و استخوانی) مراجعه می‌کنند.
- * سطح PTH معمولاً بالا است (خیلی بالا).
- * رفتار این تومور معمولاً بسیار تهاجمی است و اکثر بیماران دچار عود لوکورژینوال می‌شوند.



- * متاستاز دوردست به ریه، استخوان و کبد، به طور دیررس اتفاق می‌افتد.
- * هایپرکلسمی در اکثر مواقع غیر قابل کنترل است و ارتباطی با حجم تومور ندارد.
- * برخلاف HPT خوش خیم که در خانم‌ها بیشتر است، نوع کارسینوم آن در هر دو جنس به یک اندازه بروز می‌کند.
- * از ریسک فاکتورهای بروز کارسینوم می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:
- (۱) MEN1 و MEN2A که البته احتمال بروز PHPT در این سندرم‌های خانوادگی بیشتر از احتمال بروز کارسینوم است.
- (۲) HPT-JT ← اتوزومال غالب / فیبروم ossifying در ماگزیلا و مندیبل / ضایعات کیستیک و یا نفوپلاستیک کلیه، تومورهای رحم و نفوپلاسم پاراتیروئید. در این نوع سندرم ژنتیکی، در اکثر مواقع فقط یکی از غدد پاراتیروئید دچار کارسینوم می‌شود ولی سایر غدد هم ریسک بروز کارسینوم در آینده هستند.
- (۳) تعداد کمی از موارد، این کارسینوم در بیمارانی ایجاد می‌شود که سابقه‌ی RT ناحیه‌ی گردنی را داشته‌اند.
- * البته ارتباط بین RT گردن و بروز این کارسینوم، شواهد علمی قوی‌ای ندارد.
- * شواهد کافی برای بروز این نوع کارسینوم از آدنوم پاراتیروئید وجود ندارد.

آناتومی:

- * افتراق آدنوم از کارسینوم پاراتیروئید دشوار است.
- * ضایعات بدخیم معمولاً بزرگتر از ۳ سانتی متر هستند و وزن بالاتری دارند (2-10 g) و توجه شود که وزن هر ۴ تا غده‌ی نرمال پاراتیروئید روی هم 150 mg است).
- * سفت، firm و به ارگان‌های اطراف از قبیل عضله‌ی strap، غده‌ی تیروئید و عصب ریکارنت لارنژیال، تراشه و یا مری گسترش پیدا می‌کنند.
- * حتی با وجود هیستوپاتولوژی هم کارسینوم پاراتیروئید به سختی تشخیص گذاشته می‌شود.
- * اگر قصد داریم که تشخیص قطعی را برای این بیماری مطرح کنیم، نیاز به وجود local invasion و یا بروز متاستاز است (یعنی فقط در این صورت می‌شود گفت که قطعی کارسینوم است و نه آدنوم).
- * کارسینوم برخلاف آدنوم احتمال بیشتری دارد که آنپلوئیدی باشد (برای افتراق این دو می‌توان از مارکرهای دیگر نیز استفاده کرد).
- * در کارسینوم میزان telomerase expression ۱۰۰ درصد مواقع بالاست (برخلاف آدنوم که در ۶ درصد از مواقع بالاست).
- * TERT در کارسینوم + است پس علت افزایش telomerase expression چیز دیگری است.
- * اگر از همه‌ی این اطلاعات استفاده کنیم، احتمال افتراق آدنوم از کارسینوم افزایش می‌یابد.

غربالگری و ویژگی‌های بالینی:

- * ۹۰ درصد اکثر کارسینوم‌ها از نظر هورمونی فعال هستند و علائمی از قبیل هایپرکلسمی ایجاد می‌کنند ولی از طرف دیگر آدنوم‌ها معمولاً بدون علامت‌اند. برخی از بیماران مبتلا به کارسینوم ممکن است با عوارضی از قبیل عوارض کلیوی (شامل پلی اور، کولیک رنال، نفروکلسینوز، سنگ کلیه، اختلال عملکرد کلیوی) و عوارض استخوانی (درد استخوان، کاهش تراکم استخوان و شکستگی‌های پاتولوژیک) مراجعه کنند.
- * از علائم و عوارض دیگر هایپرکلسمی می‌توان به تهوع، درد شکم، اولسر معده، پانکراتیت، اختلالات روانی، افسردگی و خستگی اشاره کرد.



- * باز هم چالش بر سر این است که علائم ذکر شده به دلیل کارسینوم است و یا مسائل خوش خیم.
- * کلسیم به میزان زیادی افزایش می‌یابد در کارسینوم (> 14) و عدد PTH بین ۱۰ الی ۱۵ برابر حالت نرمال می‌رسد.
- * ولی در بیماری خوش خیم عدد کلسیم و PTH به میزان کمتری بالا می‌رود.
- * در معاینه‌ی بالینی در ۴۰٪ مواقع لنف نود گردنی قابل لمس است. در بیماری خوش خیم هم این احتمال وجود دارد ولی بسیار کم.
- * در ۴۰٪ مواقع احتمال انوازیون لوکال وجود دارد و شایع‌ترین مکان، لوب‌های تیروئید است.
- * ۳۰-۱۵ درصد احتمال درگیری لنفاوی وجود دارد (دو خط بالاتر وقتی که احتمال لنف نود قابل لمس را گزارش می‌کند، قطعاً به معنی + بود و پاتولوژیک بودن لنف نود مورد نظر نیست).
- * اگر اختلال صدا وجود داشت، احتمال درگیری عصب راجعه‌ی لارنژیال وجود دارد، بنابراین لارنگوسکوپي توصیه می‌شود تا قبل از انجام عمل جراحی، این احتمال بررسی شود.
- * احتمال متاستاز در بدو مراجعه ۱/۸ درصد است و به دنبال عود به ۴۰-۱۰ درصد افزایش می‌یابد.

تشخیص:

- * قبل از عمل، باید احتمال وجود benign familial hypocalciuric hypercalcemia را رد کنیم (Ca بالا / PTH نرمال / کلسیم ادرار کاهش یافته) در این بیماران دیده می‌شود.
- * چندین بار در کتاب اعلام می‌کند که احتمال افتراق آدنوم و کارسینوم قبل از عمل جراحی بسیار دشوار است.
- * علاوه بر نکات گفته شده در بالا که برای این افتراق کمک کننده بود (لنف نود قابل لمس، PTH و کلسیم خیلی بالا)، بیماران مبتلا به کارسینوم پاراتیروئید، اغلب ALP بالا و فسفر سرم پایینی دارند.
- * HCG و N-terminal PTH هم در کارسینوم بالا می‌روند که البته ممکن است در آدنوم هم افزایش یابند.
- * تصویربرداری قبل از عمل هم، محل تومور را مشخص می‌کند ولی نمی‌تواند به خوبی افتراق بین آدنوم و کارسینوم را مشخص کند (هتروژن و با بوردرهای نامنظم احتمال کارسینوم را افزایش می‌دهد).
- * FNA با توجه به احتمال seeding در مسیر نیدل توصیه نمی‌شود.
- * در هنگام جراحی رؤیت انوازیون لوکال بسیار در تشخیص کمک کننده است و تقریباً تشخیص کارسینوم را مسجل می‌کند.
- * گاهی اوقات تشخیص آتیپیکال پاراتیروئید نفوپلاسم مطرح می‌شود، این دسته از تومورهای آتیپیک، در مقایسه با کارسینوم بقای بهتر، RFS بهتر و سطح سرمی PTH پایین‌تری دارند (پس به نظر می‌رسد که این تومورها جزء دسته‌ی جداگانه‌ای تلقی می‌شوند).
- * صفحه‌ی ۱۰۳۴ جلد پنجم از کتاب دویتا دو نوع جدول staging دارد. لطفاً به کتاب مراجعه شود.
- * جدول ۲-۵۵ توسط Shah و Shaha گزارش شده و جدول ۳-۵۵ توسط AJCC گزارش شده است که اطلاعات کافی وجود ندارد، premature است ولی به پیشرفت‌های آتی در staging کمک می‌کند.



درمان کارسینوم پاراتیروئید:

درمان جراحی:

- * جراحی درمان choice است.
- * لازم است که قبل از جراحی، درصد بالایی از suspicion برای وجود کارسینوم وجود داشته باشد چرا که در این صورت جراحی به صورت اونکولوژیک و در جهت نداشتن مارژین + انجام می‌شود ولی بیماران معمولاً به خوبی از نظر امکان کارسینوم پاراتیروئید ارزیابی نمی‌شوند، بنابراین جراحی انجام شده به صورت اونکولوژیک انجام نمی‌شود.
- * اگر در حین جراحی متوجه شواهد بدخیم بودن ضایعه شدیم، جراحی en bloc شامل برداشتن یک طرفه‌ی لوب تیروئید و مارژین gross منفی انجام می‌شود.
- * جراحی en bloc انتخاب choice است و باعث بهبود نتایج درمانی می‌شود.
- * در این جراحی غده‌ی پاراتیروئید بدون آسیب به کپسول (چرا که آسیب به کپسول باعث پخش شدن تومور و پاراتیروماتوز (parathyromatosis) می‌شود).
- * برداشتن همه‌ی نواحی درگیر شامل تراشه، یک لوب تیروئید و دیواره‌ی مری (در صورت درگیری) می‌شود.
- * لنف نوده‌های مشکوک یک طرفه هم باید جراحی شوند.
- * اگر بیماری متاستاتیک diffuse وجود داشته باشد، سود زیادی از جراحی لوکال وجود ندارد.
- * آسیب به عصب RLN جزء عوارض جراحی است.
- * در صورتی که تهاجم به این عصب وجود داشته باشد و یا احتمال تهاجم به آن بالا باشد، باید در حین جراحی برداشته شود.
- * جراحی ناکامل، مارژین‌های +، seeding تومور و سابقه‌ی عود، نتایج درمان را بد می‌کند.
- * جراحی لوکال در مقایسه با جراحی en bloc، نتایج درمان را ضعیف می‌کند.
- * در مواقع عود لوکالیزه، اکسپلور (explore) ناحیه گردن و / یا مدیاستن + جراحی wide توصیه می‌شود.
- * اگر درگیری لنفاوی وجود داشته باشد، modified neck dissection باید انجام شود.
- * بعد از جراحی کافی است سطح سرمی کلسیم و فسفر به طور دقیق مانیتور شود، چرا که این بیماران در ریسک بالای hungry bone syndrome هستند.

رادیوتراپی:

- این نوع از کارسینوم‌ها معمولاً مقاوم به رادیوتراپی‌اند.
- * درمان اولیه با RT بی‌فایده است.
- * Adj RT فایده‌ای ندارد مگر فقط در بیماران با ریسک بالا و یا مارژین +

کموتراپی:

- * رژیم استاندارد در این زمینه وجود ندارد.
- * چند تا رژیم در مطالعات کوچک ارزیابی شده‌اند که سود بقا هم نداشته‌اند.
- * داکاربازین تنها / داکاربازین + Cyclo + 5FU + MTX، دوکسوروبیسین + Cyclo + لوموستین ← در مطالعات کوچک داده شده‌اند.



سایر مودالیتی‌های درمانی برای کارسینوم پاراتیروئید:

- * در موارد متاستاتیک، هدف اولیه کاهش هایپرکلسمی ناشی از PTH $\uparrow$ است.
- * مایع درمانی زیاد و همودیلایز اهداف درمان هستند (متناسب با شدت درگیری).
- * در مواقع کلسیم بالا، اقدامات سریع و اورژانسی برای کاهش سریع کلسیم، کورتون و کلسی تونین است ولی این داروها بعد از چند روز اثر خود را از دست می‌دهند.
- * داروهای بیس فسفاتاز از قبیل pamidronate و zoledronate می‌توانند پاسخ‌های بسیار خوبی را در کاهش کلسیم داشته باشند ولی در نهایت این داروها هم در کوتاه مدت اثربخشی خود را از دست می‌دهند.
- * cinacalcet در کاهش میزان کلسیم، بیشتر مؤثر است (نسبت به بیس فسفاتازها) و عوارض محدودی دارد. این دارو باعث کاهش تولید PTH شده و سپس باعث کاهش سطح کلسیم می‌شود (در ۲-۳ بیمار غیر قابل جراحی، به خوبی سطح کلسیم را کاهش می‌دهد).
- * اگر بیمار به cinacalcet و بیس فسفاتاز مقاوم شد در قدم بعدی از denosumab استفاده می‌شود.
- * سایر داروها از قبیل mithramycin، plicamycin و gallium nitride، به دلیل داشتن عوارض زیاد استفاده نمی‌شوند.
- * روش‌های پالیتیو دیگری از قبیل RF، آمبولیزاسیون شریانی و یا anti PTH antibody به خوبی مطالعه نشده‌اند و به صورت موردی باید استفاده شوند.

Follow up and natural history:

- * فالوآپ طولانی مورد نیاز است، چرا که بعضی از آن‌ها دچار عود می‌شوند (اکثراً در گردن).
- * Ca و PTH در سال اول هر ۶ ماه و سپس سالانه باید بررسی شود.
- * اگر بعد از جراحی، از نظر بیوکمیkal احتمال بیماری مقاوم و persistent وجود داشت، سونوگرافی با رزولوشن بالا مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- * برای ارزیابی متاستاز می‌توان از CT کامل، MRI کامل و یا اسکن سستامینی استفاده کرد (قفسه سینه، شکم و گردن).
- * حساسیت سونو، CT، MRI و اسکن سستامینی برای گردن به ترتیب برابر ۷۰٪، ۷۹٪، ۶۷٪ و ۹۳٪ است.
- * اگر این اقدامات برای ارزیابی متاستاز غیرتشخیصی بودند در مرحله‌ی بعدی selective venous sampling باید در جهت پیدا کردن محل ضایعه انجام شود.
- * اگر متاستاز ایزوله وجود داشت، می‌توان با برداشتن آن ضایعه بیماری را از نظر بالینی و بیوشیمیایی کنترل کرد.

پروگنوز:

- * در یک مطالعه در فالوآپ ۶/۱ ساله، ۳۵ درصد از بیماران فوت کردند و ۶۴ درصد عود را تجربه کردند.
- * در صورت وجود انوازیون عروقی، احتمال عود بسیار بیشتر می‌شود.
- * در صورت جراحی کامل میزان بقا معمولاً در حد ۹۰ درصد در طی ۵ سال و یا ۶۷ درصد در طی ۱۰ سال است.
- * باز هم در انتها ذکر می‌کند که مانیتورینگ طولانی مدت بعد از درمان باید انجام شود.

[illegible]



سوالات و پاسخنامه فصل ۵۵

۱- آقای ۵۰ ساله‌ای به علت کارسینوم پاراتیروئید با درگیری تیروئید تحت عمل جراحی قرار گرفته و تومور به صورت کامل برداشته شده است. اقدام مناسب بعدی چیست؟ (ارتقا ۱۴۰۳ قطب شیراز)

- الف) درمان دیگری لازم نیست.
 ب) پرتودرمانی به تنهایی
 ج) شیمی درمانی به تنهایی
 د) شیمی درمانی و پرتودرمانی

پاسخ: گزینه الف

دوینتا ۲۰۲۳ فصل ۵۵ تومورهای پاراتیروئید
 ✓ درمان choice کارسینوما پاراتیروئید جراحی است.
 ✓ کارسینوما پاراتیروئید به رادیوتراپی مقاوم است و در مطالعات که کتاب به آن‌ها اشاره کرده adj RT سود بقا نداشته البته موجب کاهش پروگرس لوکورژیونال بیماری شده. ← adj EBRT ممکن است در مارجین جراحی ⊕ در نظر گرفته شود.
 ✓ رژیم کموتراپی استاندارد برای کارسینوما پاراتیروئید وجود دارد. در تعدادی case report کموتراپی‌های زیر مورد استفاده قرار گرفته و هیچ سود بقایی را نشان ندادند.

dacarbazine as monotherapy
 fluorouracil, cyclophosphamide, dacarbazine combination
 MTX, doxorubicin, cyclophosphamide, lomustine

[illegible]

Adrenal Tumors

مقدمه:

- غدد آدرنال یک جفت ارگان اندوکراین هستند که بالای هر کلیه قرار گرفته‌اند و طیف وسیعی از هورمون‌های کریتیکال برای زندگی را تولید می‌کنند.

- هر غده آدرنال از یک کورتکس خارجی و مدولای داخلی تشکیل شده است که به ترتیب هورمون‌های استروئیدی (مثل آلدوسترون، کورتیزول و اندروژن‌ها) و کاتکول آمین‌ها (مثل نوراپی نفرین و اپی نفرین) را ترشح می‌کنند.

- تومورهای آدرنال کورتیکال ← منشأ گرفته از کورتکس (ACTS)	- نئوپلاسم‌های اولیه آدرنال مثل
- فئوکروموسیتوم ← منشأ گرفته از مدولا (PCS)	

که اغلب به صورت تصادفی حین تصویربرداری شکمی (Adrenal Incidentalomas) یافت می‌شوند.

- علاوه بر این بیماران با تومورهای آدرنال ممکن است نیاز به توجه مدیکال به دلیل علائم و نشانه‌های مربوط به سندرم افزایش ترشح هورمون یا tumor mass داشته باشند که پیچیدگی تشخیص و مدیریت بالینی را افزایش می‌دهد.

اگرچه تخمین زده می‌شود که شیوع کلی تومورهای آدرنال در افراد بالای ۵۰ سال ۳٪ و در افراد بالای ۶۰ سال ۶٪ باشد، بدخیمی‌های اولیه غدد آدرنال به شدت نادر هستند.

شیوع و اتیولوژی:

آدرنال کورتیکال کارسینوم ACT: یا ACC

- بروز جهانی تخمین ACC 0.5-2 نفر در هر میلیون نفر در سال است.

- ACC مقداری در زنان بیشتر است (نسبت زن به مرد $\frac{1.5}{1}$)

- توزیع سنی bimodal دارد	پیک اول ← اوایل کودکی
	پیک دوم ← دهه پنجم زندگی

* هیچ ریسک فاکتور اثبات شده‌ای بر ACC اسپورادیک وجود ندارد.

اما تا ۱۵٪ بیماران بالغ با ACC، موتاسیون‌های ژرم لاین همراه با سندرم‌های خانوادگی دارند مثل سندرم لی فرامنی (LFS)، سندرم لینچ، MEN1، FAP (پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال)، سندرم بک ویت ویدمن و carney complex در میان کودکان با ACC موتاسیون ژرم لاین TP53 تا ۸۰٪ است.



بروز ACC اطفال در جنوب غربی برزیل ۱۵ برابر بیشتر از ثانویه به متغیر ژرم لاین در گردش p. R337HTP53 در این جمعیت مقدار جهانی گزارش شده است.

فئوکروموسیتوم (PC):

- شیوع کلی PC در جمعیت عمومی ۰/۰۵ درصد است. تا ۳۰ درصد بیماران با PC، موتاسیون ژرم لاین مرتبط با سندرم‌های خانوادگی متفاوت دارند شامل MEN2، فون هیلپ لاندو (VHL)، NF1 و سندرم فئوکروموسیتوم پارانگلیوما تایپ ۱ تا ۵ (PGL1 to PGL5).
- موارد سندرمیک اغلب به وسیله تومورهای مولتی فوکال و تومورهای اکسترا آدرنال درگیر کننده پاراگانگلیا (پاراگانگلیوما نامیده می‌شود PGLs) و استعداد به چندین بدخیمی خارج آدرنال دیگر مشخص می‌شوند.
- میانگین سنی در زمان بروز PC در موارد اسپورادیک ۴۴ سال است در مقایسه موارد همراه با موتاسیون‌های ژرم لاین که ۲۵ سال است.
- تا ۲۵٪ از کل PCها بدخیم هستند. تا ۵۰٪ بیماران با موتاسیون SDBH که PGL تایپ ۴ تعریف می‌شوند، بیماری بدخیم دارند.

آناتومی و فیزیولوژی:

آناتومی و هیستولوژی غده آدرنال:

- غدد آدرنال یک جفت ارگان اندوکراین رتروپیتوئن هستند که داخل فاسیای کلیه، بالای هر کلیه قرار می‌گیرند. تقریباً ۶-۴ گرم وزن و ۵ cm طول و ۳ cm عرض دارند.
- هر غده آدرنال با یک کپسول از بافت همبند احاطه شده است و از دو نوع بافت امبریولوژیک متفاوت تشکیل شده است و یک ناحیه خارجی کورتکس و یک ناحیه مرکزی به نام مدولا.
- کورتکس آدرنال بالغ از ۳ زون مجزای هیستولوژیک و متحدالمرکز (concentric) تشکیل شده است.
- ✓ خارجی‌ترین زون = zona glomerulosa ← درست زیر کپسول قرار دارد. سلول‌های این زون به صورت ویژه به شکل Rosettes‌های کروی قرار گرفتند. ← ترشح آلدسترون
- ✓ زون میانی = zona fasciculata ← با کوردهای شعاعی از سلول‌های غنی از چربی که فاسیکل‌ها را تشکیل می‌دهند، مشخص می‌شود. ← ترشح کورتیزول
- ✓ زون داخلی = zona reticularis ← درست کنار مدولا قرار دارد و سلول‌های با چربی کم در این ناحیه به صورت نامنظم به شکل یک الگوی net-like آرایش یافتند. ← ترشح اندروژن
- کورتکس آدرنال هورمون‌های استروئیدی با استفاده از آنزیم‌های zone-specific تولید می‌کند. این هورمون‌ها تحت یک پروسه به نام استروئیزیس، تغییرات کووالانسی متوالی را به کلسترول کاتالیزه می‌کند.
- زون گرانولوزا ← مینرالوکورتیکوئید آلدوسترون را تحت کنترل سیستم RAAS (رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون سیستم) در پاسخ به تحریک آنژیوتانسین II تولید می‌کند.
- زون فاسیکولوزا ← گلوکوکورتیکوئید کورتیزول را تحت کنترل ACTH از طریق محور هیپوتالاموس - هیپوفیز آدرنال (HPA) تولید می‌کند.



- زون رتیکولاریس ← اندروژن دی هیدرواپی اندروسترون سولفات را تحت کنترل ACTH هیپوفیز تولید می کند.

- مدولای آدرنال از سلول های کلاستر و ترابکول نورال کرسست کرومافین منشأ می گیرد که به وسیله سینوزوئیدهای وریدی از یکدیگر جدا شده اند.

شبهه نورون های سمپاتیک، post گانگلیونیک محیطی، سلول های کرومافین مدولای آدرنال نوراپی نفرین را سنتز و ذخیره می کند که برای این کار از سوبسترای تیروزین و فنیل آلانین استفاده می کنند.

سیناپس های نورون های سمپاتیک به صورت مستقیم روی سلول های کرومافین هستند، به محض تحریک سمپاتیک، سلول های کرومافین نوراپی نفرین و اپی نفرین را از طریق سینوزوئیدهای وریدی مجاور به داخل جریان خون sys آزاد می کنند.

پاتولوژی تومور آدرنال:

- در غیاب علامت واضح تهاجم / یا متاستاز ← افتراق آدرنوکورتیکال کارسینوم (ACC) لوکالیزه از آدنوم های آدرنوکورتیکال (ACAs) می تواند چالش برانگیز باشد.

- اخیراً تشخیص قطعی ACC به وسیله سنجش پاتولوژیک تومور آدرنال اثبات شده است. ابزار تشخیصی که بیشتر مورد قبول است یک سیستم scoring است که توسط Weiss ارائه شده است.

- این سیستم scoring از ۹ کرایتریای هیستولوژیک که هر کدام یک امتیاز می گیرند تشکیل شده است:

میتوز آتیپیکال / گرید هسته ای بالا (۴ یا ۳ Fuhrmann) / $5 < \text{میتوز در } 50 \text{ HPF}$ / ساختار منتشر در بیش از $\frac{1}{3}$ تومور (diffuse architecture) / سلول های clear cell کمتر از ۲۵٪ / تومور را تشکیل دهند / نکروز میکروسکوپی / تهاجم به سینوزوئیدها، ورید و ساختار کپسول

← تشخیص ACC وقتی اثبات می شود که $\text{Weiss score} \geq 3$ داشته باشند.

نکته مهم: این است که کرایتریای Weiss در ارزیابی پتانسیل بدخیمی ACT و اطفال قابل استفاده نیست.

- علاوه بر این میزان پرولیفراسیون، بر اساس شمارش میتوتیک (mitotic count) یا اندکس Ki67 که به صورت روتین برای پیش بینی نتایج بالینی در ACC استفاده می شود، سنجیده می شود.

- تعداد میتوز < 20 در 50 یا $10\% \geq \text{Ki67}$ به عنوان بیماری high گرید شناخته می شود که همراه با نتایج بسیار بد است.

باید توجه کرد که زیرگروه های oncocytic نیز همچنین به وسیله سیستم Weiss بررسی و ارزیابی نمی شوند اما پتانسیل بدخیمی به وسیله اسکورهای اختصاصی، تشخیص داده می شود.

- چون PC و PGL هر دو از منشأ نورال کرسست هستند ← هیستولوژی، پاتوژنز مولکولار و رفتار بیولوژیک مشابه دارند. آنها اغلب یک طیف از یک entity مشابه در نظر گرفته می شوند.

- افتراق بین PC ها و PGL های خوش خیم از آنهایی که پتانسیل بدخیمی دارند یک اشکال بالینی چالش برانگیز است. اگرچه سائز تومور اولیه ($5 \text{ cm} <$ در مقابل $5 \text{ cm} \geq$)، محل تومور (آدرنال در مقابل خارج آدرنال) و وجود موتاسیون ژرم لاین SDHB به عنوان پردیکتورهای بالینی بدخیمی شناخته شده اند. هیچ ملاک هیستولوژیک به تنهایی مثل invasion لوکال وسیع، پردیکتور بدخیمی نیستند.



- سیستم اسکورینگ مورفولوژیک و بیوکمیکال برای دسته‌بندی PC با توجه به پتانسیل بدخیمی ارائه شده است شامل:

(۱) کرایتریاهای هیستوپاتولوژیک PASS = Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score

(۲) Grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma = GAPP

(۳) ایندکس Ki67

(۴) پترن ترشح کاتکول آمین

- اما با این حال، این سیستم‌های اسکورینگ به طور کامل تأیید نشده‌اند. به همین خاطر تنها کرایتریای تأیید شده توسط WHO برای PC یا PGL بدخیم، وجود متاستاز است.

پاتولوژی مولکولار تومور آدرنال:

- مطالعات سندرم‌های فامیلی که خوش‌خیم و بدخیم بودن ACTها را شکل می‌دهند، در درک ما از پاتوژنز مولکولی ACT نقش دارند.
- مشخص کردن تغییرات اساسی ژرم لاین مولکولی carney complex، FAP، سندروم لی فرامنی، هایپرآلدوسترونیزم فامیلیال، سندرم بکویت ویدمن، مطالعات بعدی را پایه‌گذاری کردند که نقش مسیرهای انتقال سیگنال نامنظم از طریق پروتئین کیناز (PKA)، calcium WNT، calmodulin، P53، IGF2 را در پاتوژنز موارد اسپورادیک ACT مشخص می‌کند.
- اخیراً مطالعات پروفایل مولکولی بر روی ACT نه تنها این مشاهدات اولیه را تأیید کرده‌اند، بلکه همچنین یک چشم‌انداز کامل از تغییرات سوماتیک عود کننده در این تومورها را روشن کردند (جدول ۲-۵۶).