

بررسی ایمونوهیستوشیمی یک مورد تومور شبه کارسینوئید کبدی در سگ

سعید حصارکی^{۱*}، پهریز یحیایی^۲، کتابون مؤمنی ازندربانی^۱

(۱) گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران-ایران

(۲) گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود-ایران

(دریافت مقاله: ۲۴ آذر ماه ۱۳۹۴، پذیرش نهایی: ۶ اسفند ماه ۱۳۹۴)

چکیده

سلول‌های نورواندوکراین از سلول‌های ترشح‌کننده پپتیدها و آمین‌ها می‌باشند که با منشأ آندودرمال در بسیاری از ارگان‌ها و بافت‌ها بخصوص دستگاه تنفسی و دستگاه گوارشی حضور دارند. کارسینوئید، توموری برخاسته از سیستم نورواندوکراینی منتشر است که در انسان و حیوانات بسیار نادر می‌باشد. در این گزارش وجود تومور با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی تأیید می‌گردد. مورد گزارش یک قلابه سگ ۱۰ ساله نژاد مخلوط است که بدلیل کاهش وزن شدید، بی‌اشتهایی، استفراغ مکرر، بیحالی و غش ارجاع گردید. سطح سرمی آنزیم‌های ALT و AST بسیار بالاتر از حد طبیعی بود و در عین حال علائمی نظیر کم‌خونی و لوکوسیتوز نیز مشاهده گردید. در رادیولوژی توده‌های کوچک و بزرگ با دانسیته بالا در کبد، نواحی اطراف کبد و نیز محوطه شکمی و سینه‌ای تشخیص داده شد. در کالبد گشایی توده‌های ندولی یا بزرگ چند لوبی متعدد با قوام سخت مشاهده گردید که البته مجاری صفراوی خارج کبدی و کیسه صفرا را تحت تأثیر قرار نداده بود. متاستاز در ریه‌ها، کلیه‌ها، گره‌های لنفاوی مزانتریک و بیضه‌ها نیز مشاهده گردید. در زیر میکروسکوپ نوری توده مورد نظر حاوی تجمعاتی از سلول‌هایی یکدست با هسته‌هایی گرد تا بیضی، هیپرکروماتیک و سیتوپلاسمی دانه دار و انوزینوفیلیک بود که آرایش گل رزی (rosette formation) و ترابکولار داشت. همچنین استرومای فیبرووسکلولار فراوانی این ترابکول‌ها را از یکدیگر جدا نموده بود. در بررسی ایمونوهیستوشیمی سلول‌های نئوپلاستیک با مارکرهای NSE و پروتئین S100، مثبت و توسط سیناپتوفیزین، کروموجرانین CD34، A، CEA، CK20، AE1/AE3 و آنتی ژن هیپاتوسیتی (HA) منفی گردیدند. منفی بودن HA، CEA و CD34 به ترتیب، احتمال هیاتوسکلولار کارسینوما، کولانژیو کارسینوما و ریشه عروقی یا اجداد خونساز بودن تومور مورد مطالعه را به حداقل می‌رساند. منفی بودن CK20، آدنو کارسینوما متاستاتیک را بطور کامل رد می‌کند، درحالی‌که مثبت شدن پروتئین S100 و NSE دال بر شبه کارسینوئید بودن تومور مذکور است. منفی بودن کروموجرانین A نیز نمی‌تواند به تنهایی دلیلی بر رد کارسینوئید باشد. به طور کل بهره‌گیری از روش ایمونوهیستوشیمی در تشخیص تفریقی این تومور مفید می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: شبه کارسینوئید، سگ، ایمونوهیستوشیمی، کبد

سابقه

سیستم آندوکراین، در حقیقت نوعی سیستم ارتباطی است که در آن هورمون‌ها به عنوان پیام‌آوران بیوشیمیایی، برای تنظیم وقایع فیزیولوژیک در بدن عمل می‌کنند. کارسینوم نورواندوکراین از تومورهای نادر در انسان و حیوانات به‌شمار می‌رود و از سلول‌های پراکنده شده در سیستم نورواندوکراین ناشی می‌شود (۱، ۲، ۳).

نخستین بار این تومور در روده کوچک انسان توصیف گردید و برای اولین بار به نام کارسینوئید خوانده شد.

اصطلاح کارسینوم نورواندوکراین در حال حاضر برای تمام تومورهای نورواندوکراین استفاده می‌شود، با اذعان به این که تمام تومورهای نورواندوکراین به صورت بالقوه بدخیم هستند (۲، ۳).

به لحاظ جنین‌شناسی سلول‌های نورواندوکراین از آندودرم مشتق شده و متعلق به یکی از دو گروه عملکردی ذیل می‌باشند:

سلول‌های APUD (amino precursor uptake and decarboxylation) که تولیدکننده هورمون‌های سروتونین و کاتکول آمین بوده و سلول‌هایی که قادر به سنتز هورمون‌های پپتیدی یا پروتئینی، با وزن مولکولی کم، از قبیل کروموجرانین، کوله سیستوکینین و سکرترین

می‌باشند (۳، ۷، ۹، ۱۸، ۱۹، ۲۹).

در انسان، تومورهای نورواندوکراین اغلب در دستگاه گوارش و سیستم ریوی دیده می‌شوند (۶، ۹، ۱۰، ۲۹).

در حیوانات اهلی این نوع تومور عمدتاً در سگ‌ها گزارش گردیده اما در گربه، اسب و گاو نیز مشاهده می‌شود و بیشتر حفره بینی، نازوفارنکس، ریه، مری، معده، روده، کبد، مجاری صفراوی و کیسه صفرا را درگیر می‌سازد (۱، ۷، ۸، ۱۱، ۱۳، ۱۴، ۲۹).

در انسان کارسینوم نورواندوکراین اولیه کبد به ندرت گزارش شده، اما به صورت تک مورد، غالباً در افراد میانسال مشاهده می‌شود. بدون شک مارکرهای کروموجرانین NSE، A و سیناپتوفیزین برای تشخیص کارسینوئید کاربرد دارند. البته گاهی مارکرهای سایتوکراتین، سوماتوستاتین، سروتونین و دیگر پپتیدها نیز واکنش مثبت خواهند داشت (۶، ۸، ۱۱، ۲۱، ۲۸).

یافته‌های بالینی

یک سگ ۱۰ ساله با نژاد مخلوط با سابقه بالینی استفراغ، بی‌حالی، از دست دادن وزن و تشنج ارجاع داده شد. در معاینات بالینی توده‌هایی دردناک، در اندازه‌های مختلف، درون



حفره شکمی قابل لمس بود.

آزمایشات تشخیصی

اختلالات هماتولوژیک و بیوشیمیایی شامل آنمی جبران پذیر، لکوسیتوز لنفوسیتی و افزایش سطح AST (۷۴ واحد در لیتر) و ALT (۱۹۳ واحد در لیتر) سرم بود. رادیوگرافی‌های محوطه شکمی وجود ندول‌های چند کانونی در کبد، ریه‌ها، کلیه‌ها، و گره‌های لنفاوی مزاتریک را نشان می‌داد. در طی چند روز بعد، شرایط ضعف بدنی و تشنج‌های مکرر منجر به مرگ حیوان گردید.

کالبد گشایی به طور کامل انجام شد و از محل ضایعات نمونه‌گیری به عمل آمد و سپس نمونه‌ها توسط فرمالین بافر ۱۰٪ فیکس شدند. پس از انجام مراحل هیستوتکنیک، از نمونه‌ها مقاطعی به اندازه پنج میکرون تهیه گردید و رنگ آمیزی با روش هماتوکسیلین-انوزین (E&H) انجام شد.

برای روش ایمونوهیستوشیمی نیز مارکرهای نورواندوکرینی زیر به کار گرفته شد:

- ۱) سیناپتوفیزین (SY38)(SNP)، مونوکلونال موش، رقت: ۱/۵۰
- ۲) کروموجرانین A (A)(ChrA)(DAK-A3)، مونوکلونال موش، رقت: ۱/۲۰۰
- ۳) Neuron Specific Enolase (NSE) (BBS/NC/VI-H14)، مونوکلونال موش، رقت: ۱/۵۰
- برای ارزیابی بیشتر و دقیقتر از مارکرهای زیر نیز استفاده گردید:
- ۱) پروتئین S100 (پلی کلونال خرگوش، رقت: ۱/۵۰)
- ۲) AE۳/AE۱
- ۳) CD۳۴ (۱۰)QBEnd، مونوکلونال موش، رقت: ۱/۵
- ۴) آنتی ژن‌های کبدی (۱۰)QBEnd، مونوکلونال موش، رقت: ۱/۵۰
- ۵) CK۲۰ (۲۰/۸)، مونوکلونال موش، رقت: ۱/۱۰۰
- ۶) آنتی ژن LL (CEA)(Carcinoembryonic)، مونوکلونال موش، رقت: ۱/۱۰۰

در کالبد گشایی توده‌های ندولی یا بزرگ چند لوبی متعدد با قوام سخت مشاهده گردید که البته مجاری صفراوی خارج کبدی و کیسه صفرا را تحت تأثیر قرار نداده بود (تصویر ۱). توده‌های مشاهده شده در کبد چندین برابر ندول‌های بقیه اندام‌ها بودند. با بررسی که بر روی یکی از ندول‌های بزرگ تومور صورت گرفت، تومور حالت قرمز مایل به خاکستری با سطحی همورژیک همراه با کانون‌های نکروتیک فراوان داشت.

در مشاهدات میکروسکوپی کبد، سلول‌ها به صورت پراکنده قابل رویت بودند و تکثیر و تزايد زیادی در سلول‌های نئوپلاستیک دیده می‌شد. همچنین چند کانون همورژیک در کبد مشاهده گردید (تصویر ۲). سلول‌های نئوپلاستیک با یک الگوی گل رزی (Rosette formation)

همراه استرومای نازک فیبروسکولار قرار گرفته بودند. سلول‌های نئوپلاستیک به صورت توده‌هایی کوچک و نزدیک به هم دیده می‌شدند. همچنین این سلول‌ها دارای اندازه‌های متوسط و به شکل گرد تا بیضی، با حاشیه‌های مشخص و متغیر و درجاتی از تمایز بودند و سیتوپلاسم آنها حالت انوزینوفیلیک روشن داشت (تصویر ۳). هسته‌ها عمدتاً گرد و دارای یک یا دو هستک نامشخص بودند. نقاط متاستاتیک در ریه‌ها، کلیه‌ها، گره‌های لنفاوی مزاتریک و حتی در شریان‌های تونیکا آلبوزینای بیضه‌ها، مشاهده گردید (تصویر ۴).

تقسیمات میتوزی بطور مکرر قابل رویت بود (با بزرگنمایی ۱۰ حدود ۲۴ میتوز در زمینه میکروسکوپ مشاهده گردید).

در ارزیابی ایمونوهیستوشیمی کارسینوم سلول‌های نورواندوکرین با مارکرهای Neuron Specific Enolase (NSE) و پروتئین S100 بیانی مثبت از خود نشان دادند در حالی که نسبت به CEA، کروموجرانین A، CK۳۴، CK۲۰ و آنتی ژن کبدی (HA) واکنش منفی داشتند (تصاویر ۵، ۶).

ارزیابی نهایی

یک مورد دیگر از کارسینوم سلول‌های نورواندوکرین کبد در سگ (۴) پس از سال ۱۹۸۰، زمانی که برای اولین بار مطالعات انجام گرفته بر روی این تومور منتشر گردید، شرح داده شده است (۱۵، ۱۴).

این گروه از تومورهای کبدی، در مطالعه سال ۱۹۸۰، تنها حدود ۱۴ درصد از انواع نئوپلاسم‌های کبدی را تشکیل می‌دادند که البته ممکن است کمتر مورد گزارش قرار گرفته و یا کمتر شناخته شده باشند و شاید این نئوپلاسم به عنوان کولانژی کارسینوما و کارسینوم سلول‌های کبدی تشخیص داده شده باشد.

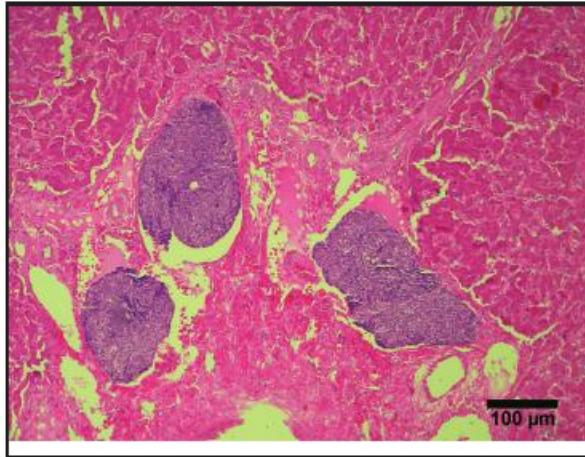
با این حال، ویژگی‌های مورفولوژیکی متفاوت کارسینوم نورواندوکرین آن را از نئوپلاسم‌های اپیتلیالی دیگر کبد متمایز می‌سازد (۲۵).

مطالعات ایمونوهیستوشیمی بر روی کارسینوم نورواندوکرین کبدی در سگ انجام نشده است، به جز گزارش یک تک مورد، که در آن هیچ یک از آنتی بادی مورد استفاده NSE، VIP، ACTH، و گاسترین مثبت نشدند. مارکرهای نورواندوکرین سیناپتوفیزین، NSE، و کروموجرانین A که به طور معمول برای انسان مورد استفاده قرار می‌گیرند برای تشخیص این نوع تومورها در سگ نیز مفید می‌باشند (۴). در یک بررسی که در ۱۰ قلاده سگ انجام گرفته بود، تمامی ۱۰ مورد نئوپلاسم برای حداقل یکی از این سه مارکر مثبت شدند. هشت مورد از آنها با NSE و پنج مورد نیز با سیناپتوفیزین واکنش مثبت داشتند و تنها سه مورد از آنها با کروموجرانین A مثبت شدند. همچنین فقط سه مورد از آنها با سروتونین، واکنش مثبت داشتند. ممکن است بیان انسولین و سروتونین در درصد اندکی از تومورها به این دلیل باشد که این تومورها نماینده‌ای از تومورهای متاستاتیک نئوپلاسم‌های اولیه پانکراس بوده‌اند که با بررسی سوابق جراحی و نمونه‌های هیستوپاتولوژیک

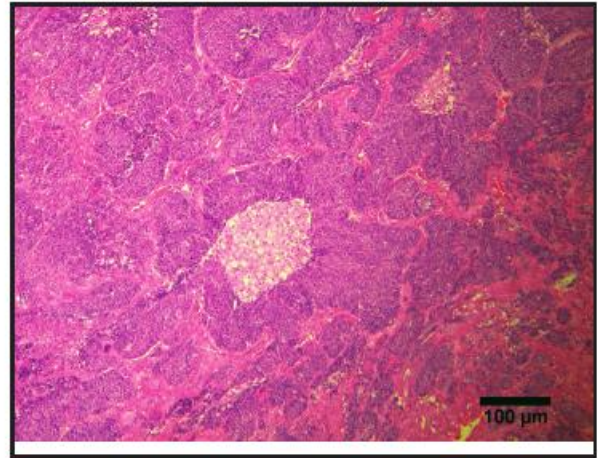




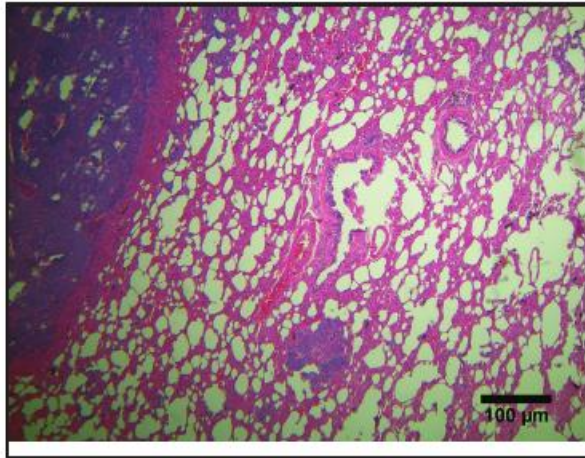
تصویر ۱. تومور کارسینوئید کبد سگ. ندول‌های متعدد توموری بصورت منتشر مشاهده می‌گردد.



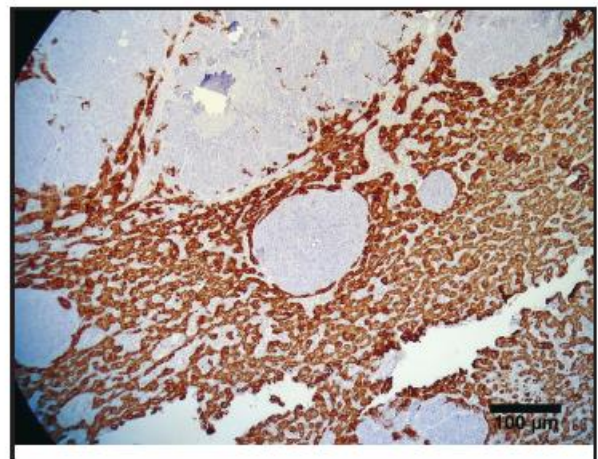
تصویر ۴. تومور کارسینوئید سگ. متاستاز سلول‌های توموری به پارانشیم ریه درگیر مشاهده می‌گردد (Scale bar $\times 100 = 100 \mu\text{m}$; H&E).



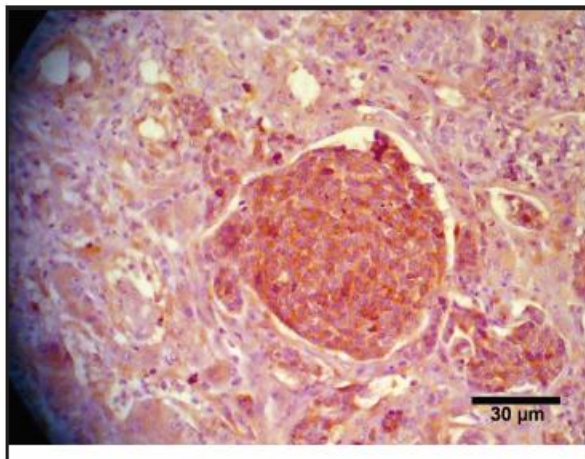
تصویر ۲. تومور کارسینوئید سگ. توده‌های متعدد و بزرگ توموری در پارانشیم کبد و درون عروق بزرگ شده لنفی بیانگر متاستاز دوردست هستند. به شکل گرد تا بیضی و سیتوبلاسم انوزینوفیلیک سلول‌ها توجه کنید (Scale bar $\times 100 = 100 \mu\text{m}$; H&E).



تصویر ۵. تومور کارسینوئید کبد سگ. کارسینوم سلول‌های نورواندوکراین با آنتی ژن کبدی HA هیچ واکنشی از خود نشان نمی‌دهند (Scale bar $\times 100 = 100 \mu\text{m}$; Origin).



تصویر ۳. تومور کارسینوئید سگ. سلول‌های نئوپلاستیک با یک الگوی گل رزی همراه استرومای نازک فیبرووسکلوز قرار گرفته‌اند (Scale bar $\times 100 = 100 \mu\text{m}$; H&E).



تصویر ۶. تومور کارسینوئید کبد سگ. سلول‌های نورواندوکراین کارسینوم با مارکر Neuron Specific Enolase (NSE) بیانی مثبت از خود نشان می‌دهند (Scale bar $\times 30 = 30 \mu\text{m}$; Origin).

اما در سگ و گربه کارایی کمتری نسبت به سیناپتوفیزین و NSE دارد (۱۳، ۱۶، ۱۷). به طور کل ترکیبی از مارکرهاي نورواندوکراین می‌تواند

از مطالعه حذف گردیده‌اند. در انسان کروموجرانین A یکی از رایج‌ترین آنتی‌بادی‌های مورد استفاده به عنوان مارکر آندوکرینی می‌باشد (۳، ۹، ۲۱).



References

1. Alison, MR., Poulson, R., Forbes, SJ. (2001) Update on hepatic stem cells. *Liver*. 21: 367–373.
2. Andreola, S., Lombardi, L., Audisio, RA., Mazzaferro, V., Koukouras, D., Doci, R., Gennari, L., Makowka, L., Starzl, TE., van Thiel, DH. (1990) A clinicopathologic study of primary hepatic carcinoid tumors. *Cancer*. 65: 1211–1218.
3. Arnold, R. (2001) Diagnosis and management of neuroendocrine tumors. *United Eur Gastroenterol Week-Neuroendocrine Tumors*. 8: 1–12.
4. Churcher, R.K. (1999) Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog. *Aust Vet J*. 77: 641–643.
5. Forbes, S., Vig, P., Poulson, R., Thomas, H., Alison, M. (2002) Hepatic stem cells. *J Pathol*. 197: 510–518.
6. Fukunaga, M. (1998) Neuroendocrine carcinoma of the liver: an autopsy case. *Pathol Int*. 48: 481–485.
7. Iwao, M., Nakamura, M., Enjoji, M., Kubo, H., Fukutomi, T., Tanabe, Y., Nishi, H., Taguchi, KI., Kotoh, K., Nawata, H. (2001) Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit*. 7: 746–750.
8. Kim, SR., Imoto, S., Maekawa, Y., Matsuoka, T., Hayashi, Y., Ando, K., Mita, K., Shintani, S., Kim, HB., Ku, K., Koterazawa, T., Fukuda, K., Yano, Y., Nakaji, M., Ikawa, H., Ninomiya, T., Kudo, M., Kim, KI., Hirai, M. (2002) CEA producing primary hepatic carcinoid. *Hepatol Res*. 22: 313–321.
9. Kulve, MH., Mayer, RJ. (1999) Carcinoid tumors. *N Engl J Med*. 340: 858–868.
10. Karen Oyama, M.D., Colleen Embi, M.D., and Anne E. Rader, M.D. (1999) Aspiration cytology and core biopsy of a carcinoid tumor arising in a retrorectal cyst. A case report. *Diagn Cytopathol*. 22: 376–378.
11. Patnaik, A.K. (1983) Canine and feline nasal and paranasal neoplasms. In: *Morphology and Origin in Nasal Tumors in Animals and Man*. Reznik, G. (ed.). (2nd ed.) CRC Press, Boca Raton, FL, USA. p. 199–228.
12. Patnaik, A.K. (1992) A morphologic and immu-

انتخاب بهتری از کرومورگرانین A به تنهایی، در این گونه موارد باشد. در این قبیل موارد پانلی از NSE، کرومورگرانین A و سیناپتوفیزین می‌تواند منجر به شناسایی ۱۰۰٪ تومورها گردد، در حالی که ترکیبی از NSE و سیناپتوفیزین یا NSE و کرومورگرانین A ۹۰٪ از موارد را تشخیص می‌دهد. در نمونه مورد مطالعه، کارسینوم نورواندوکراین بیانی مثبت با NSE و ۸۱۰۰ و بیانی منفی با CEA، کرومورگرانین A، CD۳۴، CK۲۰ و آنتی ژن کبدی (HA) را نشان داد.

در گزارش‌های پیشین مشاهداتی مشابه از کارسینوم نورواندوکراین در سگ و گربه بیان گردیده است (۱۷، ۱۶، ۱۳). AE۳/AE۱ احتمالاً می‌تواند برای افتراق آدنوکارسینوما از کارسینوم نورواندوکراین در سگ و گربه مورد استفاده قرار گیرند (۶). در تومور مورد مطالعه ما نیز هیچ واکنش مثبتی با AE۳/AE۱ دیده نشد.

در انسان کارسینوم نورواندوکراین کبدی با پیتیدهایبی از قبیل کرومورگرانین A، کرومورگرانین B، سیناپتوفیزین، سروتونین، گاسترین و انسولین نیز آزمایش می‌شوند (۲۱، ۸، ۶، ۲). بالا بودن غلظت سرمی NSE، کرومورگرانین و ۵ هیدروکسی اندول اسید استیک برای تشخیص کارسینوم نورواندوکراین هم در انسان و هم در سگ‌ها نیز قابل انجام است (۲۱، ۸، ۲). جالب اینکه کانال هرینگ در لیول کبدی به عنوان منبع سلول‌های بنیادی منشأ کارسینوم نورواندوکراین به شمار می‌رود (۲۷، ۲۶، ۱). سلول‌های بنیادی مختلف از یک طرف به سلول‌های کبدی و از طرف دیگر به سلول‌های بیضی شکل کوچک تبدیل می‌شوند. سلول‌های اخیر منشأ تومور نورواندوکراین خواهند بود (۲۴، ۲۳، ۲۰، ۵).

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از جناب آقای مهندس عابدی که در تهیه مقاطع میکروسکوپی تلاش نمودند، سپاسگزاری می‌نمایند.

13. Patnaik, A.K., Erlandson, R.A., Lieberman, PH. (1990) Esophageal neuroendocrine carcinoma in a cat. *Vet Pathol*. 27: 128–130.
14. Patnaik, A.K., Hurvitz, A.I., Lieberman, PH. (1980) Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. *Vet Pathol*. 17: 553–564.
15. Patnaik, A.K., Lieberman, PH., Hurvitz, A.I., Johnson, GF. (1981) Canine hepatic carcinoids. *Vet Pathol*. 18: 445–453.
16. Patnaik, A.K., Ludwig, L.L., Erlandson, R.A. (2002) Neuroendocrine carcinoma of the naso-



- pharynx in a dog. *Vet Pathol.* 39: 496–500.
17. Patnaik, A.K., Post, G.S., Erlandson, R.A. (2001) Clinicopathologic and electron microscopic study of a cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma in a cat with comparison to human and canine tumors. *Vet Pathol.* 38: 553–556.
 18. Pearse, AGE. (1974) The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Ann.* 9: 27–30.
 19. Pearse, AGE., Takor-Takor, T. (1979) Embryology of diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc.* 38: 2288–2294.
 20. Petersen, B.E. (2001) Hepatic “stem” cells: coming full circle. *Blood Cells Mol Dis.* 27: 590–600.
 21. Pilichowska, M., Kimura, N., Ouchi, A., Lin, H., Mizuno, Y., Nagura, H. (1999) Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Int.* 49: 318–324.
 22. Rawdon, B.B., Andrew, A. (1993) Origin and differentiation of gut endocrine cells. *Histol Histopathol.* 8: 567–580.
 23. Roskams, T., De Vos, R., Van Den Oord, JJ., Desmet, V. (1991) Cells with neuroendocrine features in regenerating human liver. *APMIS Suppl.* 23: 32–39.
 24. Roskams, T., Van Den Oord, J.J., De Vos, R., Desmet, V.J. (1990) Neuroendocrine features of reactive bile ductules in cholestatic liver disease. *Am J Pathol.* 137: 1019–1025.
 25. Soliccia, E., Kloppel, G., Sobin, L.H. (2000) *Histological Typing of Endocrine Tumors. WHO, International Histological Classification of Endocrine Tumors, (2nd ed.) Springer-Verlag, New York, USA.*
 26. Theise, N.D., Saxena, R., Portmann, B.C., Thung, S.N., Yee, H., Chiriboga, L., Kumar, A., Crawford, J.M. (1999) The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology.* 30: 1425–1433.
 27. Vessey, C.J., De la Hall, P.M. (2001) Hepatic stem cells: a review. *Pathology.* 33: 130–141.
 28. Wilander, E., Grimelius, L. (1993) Identification, characterization and classification of endocrine tumours. *Zentralbl Pathol.* 139: 95–100.
 29. Willard, M.D., Dunstan, R.W., Faulkner, J. (1998) Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 192: 926–928.



Hepatic varcinoid-like in dogs: report of one case with immunohistochemical description

Hesaraki, S.^{1*}, Yahyaei, B.², Momeni Azandaryani, K.¹

¹Department of Pathobiology, College of Veterinary medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran-Iran

²Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood-Iran

(Received 15 December 2014, Accepted 25 February 2015)

Abstract:

Neuroendocrine cells are of the peptide and amine secreting cells and because of endodermal origin, exist in respiratory and gastrointestinal system. The report confirms the presence of a tumor using immunohistochemical methods. A hepatic mass was detected in a 10-year-old male mixed-breed dog which was referred with clinical history of frequent vomiting, anorexia, lethargy and syncope. Biochemical and hematological abnormalities included elevation of ALT and AST levels, leukocytosis and anemia. Radiographically the large hepatic mass and multifocal metastatic nodular areas in the other organs were observed. At necropsy the liver had a multilobulated firm mass involving whole caudate lobe of the liver. On the cut section, the tumor was grey sanguineous with hemorrhagic surface and numerous necrotic foci. Microscopically, there were unencapsulated, highly cellular neoplastic proliferations with few hemorrhagic foci in the liver that had a trabecular pattern to Rosette formation which were separated by a fibrovascularstroma. The neoplastic cells were round to oval, with granular eosinophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei. Metastases were observed in lungs, kidneys, mesenteric lymph nodes and even in the arteries of the tunica albuginea of the testes. Immunohistochemically, neoplastic cells were immunoreactive for NSE and S100 protein. They were negative for CEA, Chromogranine A, CD34, AE1/AE3, CK20 and Hepatic Antigen (HA). Negative CEA, CK20, CD34 and HA disproved the probability for collangiocarcinoma, metastatic carcinoma, hematopoietic and vascular origin and hepatocellular carcinoma of this tumor respectively. Immunohistochemical demonstration of NSE and S100 protein supported the diagnosis of the Carcinoid like. However, negative reaction for Chromogranine A does not disprove neuroendocrine carcinoma diagnosis.

Keyword: carcinoid like, dog, immunohistochemistry, liver

Figure Legends and Table Captions

Figure 1. Carcinoid like tumor in the liver of dogs. Multiple diffuse tumor nodules scattered throughout the liver (100× Scale bar = 100 μm; H & E).

Figure 2. Carcinoid like tumor in the liver of dogs. Multiple large tumor masses in the parenchyma and dilated lumen of lymphatic vessels revealed distant metastases. The cells are round to ovoid with eosinophilic cytoplasm (100× Scale bar = 100 μm; H & E).

Figure 3. Carcinoid like tumor in the liver of dogs. The neoplastic cells formed rosette arrangements. They are round to ovoid with eosinophilic cytoplasm (100× Scale bar = 100 μm; H & E).

Figure 4. Carcinoid like tumor in the dogs. Tumor cells have metastasized to the lung (100× Scale bar = 100 μm; H & E).

Figure 5. Carcinoid like tumor in the liver of dogs. Tumor cells have no reaction against HA (hepatocyte antigen) (100× Scale bar = 100 μm).

Figure 6. Carcinoid like tumor in the liver of dogs. The tumor cells react positively with antibodies against NSE (Neuron Specific Enolase) (400× Scale bar = 30 μm).

*Corresponding author's em ail: hesarakisaeed@yahoo.com, Tel: 021-65295125, Fax: 021-65295125

