

معرفی یک مورد تومور برنر بدخیم دو طرفه تخمدان

چکیده

مورد معرفی خانم ۴۸ ساله‌ایست که با شکایت تنگی نفس بمدت یکماه قبل از مراجعه، به بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) مراجعه نمود. در بررسیهای بعمل آمده علاوه بر وجود پلورال افیوژن وسیع ریه راست، توده دو طرفه در شکم بیمار مشخص شد. پس از بررسیهای مقدماتی، بیمار تحت عمل جراحی خارج سازی دو طرفه لوله و تخمدان (bilateral salpingo-oophorectomy) قرار گرفت. در بررسی آسیب‌شناسی تشخیص تومور برنر بدخیم مسجل شد. تومور برنر جزو تومورهای اپی‌تلیالی تخمدان می‌باشد و براساس نمای هیستولوژیک به سه نوع خوش‌خیم، بینابینی (proliferating) و بدخیم طبقه‌بندی می‌شود. این سه نما در مجموع ۲-۳ درصد همه نئوپلاسمهای تخمدان را شامل می‌شوند. نوع بدخیم تومور برنر نادر است و کمتر از ۲٪ موارد این تومور را شامل می‌شود. متوسط سن بیماران در زمان تشخیص ۶۰ سال می‌باشد و شایعترین علامت آن نیز توده یکطرفه شکمی است. مبتلایان به این تومور پیش‌آگهی خوبی ندارند و ۵۶٪ بیماران طی سه سال پس از تشخیص فوت می‌شوند.

*دکتر رویا ستاره‌شناس I

دکتر محمدرضا نجاتی II

کلید واژه‌ها: ۱- تومور دو طرفه تخمدان ۲- تومور برنر

مقدمه

خوش‌خیم ندارند و بصورت یک توده توپر با مناطق کیستیک ظاهر می‌شوند. مقطع برش مناطق جامد دارای سطح صاف و برنگ صورتی همراه با نواحی فیبرو می‌باشد (۱ و ۵).

از نظر میکروسکوپی تومور برنر بدخیم از سلولهای شبیه به کارسینوم سلول ترانزیشنال مثانه با هسته‌های هیپرکروم و پلی‌مورف، همراه با تعداد زیادی اشکال میتوزی تشکیل شده است.

مناطق از تمایز سنگفرشی و غددی نیز ممکن است وجود داشته باشند. همچنین فضاهای کیستیک بوسیله اپی‌تلیال بدخیم مفروش شده است و تهاجم استرومایی نیز بوضوح وجود دارد (۱، ۲ و ۵).

تومور برنر بدخیم یک تومور نادر اپی‌تلیالی است. در قطعیت تشخیص اکثر موارد گزارش شده تردید وجود دارد و در مجموع شاید بیشتر از ۵۰ مورد قابل قبول در مقالات موجود نباشد (۱ و ۲). سن شیوع تومورهای خوش‌خیم برنر در دهه چهارم و اوایل دهه پنجم می‌باشد ولی سن شیوع تومورهای بینابینی و بدخیم برنر بطور متوسط یک دهه بالاتر است بطوریکه اکثر موارد آن پس از یائسگی تشخیص داده می‌شوند (۴-۱). در اکثر موارد این تومور بصورت یکطرفه بروز می‌نماید و عموماً الگوی رشد آن نیز گسترش به نواحی مجاور می‌باشد و بندرت ایجاد متاستازهای دور دست می‌نماید. تومورهای برنر بدخیم از نظر ماکروسکوپی چهره مجزایی از انواع بینابینی و

I) استادیار گروه آسیب‌شناسی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسوول)

II) دستیار آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

معرفی بیمار

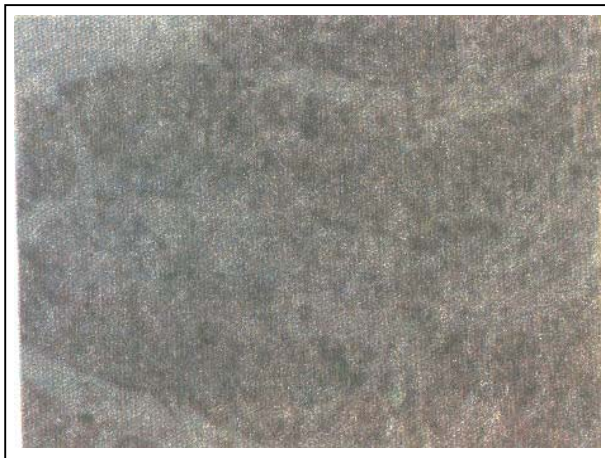
بررسی میکروسکوپی امنتوم درگیری آنرا با بافت تومورال نشان داد (شکل شماره ۳). سیتولوژی مایع آسیت نیز از نظر بدخیمی مثبت بود.

بیمار خانم ۴۸ ساله‌ای است که با سابقه یک ماهه تنگی نفس به بیمارستان مراجعه نمود. در معاینه بیمار توده‌ای با قوام سخت در ناحیه RLQ لمس شد، بیمار دارای آسیت مختصری بود و صداهای تنفسی در قاعده ریه راست کاهش یافته بود. در رادیوگرافی قفسه سینه، افیوژن پلورال وسیع در سمت راست وجود داشت.

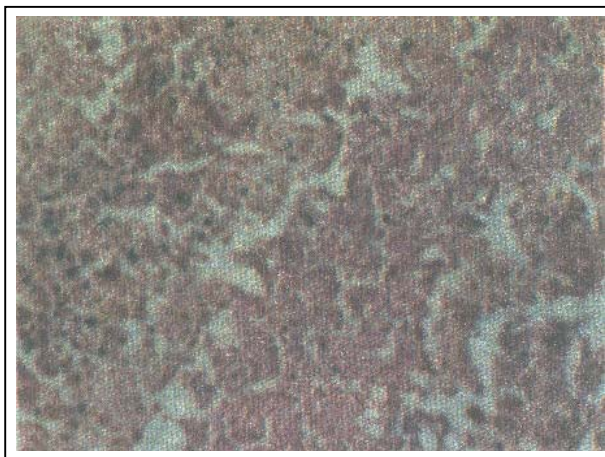
در سونوگرافی، کبد دارای سایز طبیعی ولی لوبولر بود؛ در لوب چپ ضایعه‌ای هیپراکو با حدود مشخص به قطر ۴/۷cm مشاهده شد. طحال دارای سایز و اکوی طبیعی بود. در بررسی لگن بیمار توده دو طرفه دارای مناطق توپر و کیستیک، به اندازه تقریبی ۶/۹×۷/۱cm در ناحیه آدنکسها دیده شد. سی‌تی‌اسکن شکم بیمار وجود دو توده لگنی را تایید نمود و وجود مایع در حدود ساک خلفی را نیز نشان داد که بیشتر مطرح کننده بدخیمی بود.

بیمار بعلت درد شکمی و وجود توده تحت لاپاراتومی قرار گرفت و حین عمل با تشخیص تومور منتشر با منشأ تخمدانی تحت عمل خارج‌سازی لوله‌ها و تخمدانهای دو طرف (bilateral salpingo-oophorectomy) قرار گرفت. همچنین قسمتی از امنتوم بیمار نیز برداشته شد. تومور در سطح روده، کبد و زیر دیافراگم و سطح خلفی و قدامی مثانه انتشار یافته بود. ابعاد توده تخمدانی در هر طرف ۷*۸cm بود. در بررسی ماکروسکوپی هر توده تخمدان، توموری لوبوله، برنگ کرم قهوه‌ای به ابعاد ۷*۱۰cm مشاهده شد که در برش حاوی کیستهای متعدد پر از مایع زردرنگ همراه با مناطق جامد سفیدرنگ بود.

در بررسی میکروسکوپی نئوپلاسمی تشکیل شده از سلولهایی با نسبت بالای هسته به سیتوپلاسم (N/C)، پلی‌مورفیسم شدید و هسته‌های وزیکولار با هستکهای واضح که در صفحات و آشیانه‌هایی تجمع یافته بودند، مشاهده گردید. در برخی مناطق، سلولهای تومورال ساختمانهای پاپیلاری تشکیل داده بودند (شکل شماره ۱). سلولهای غول‌آسای تومورال با اشکال عجیب و غریب و تعداد زیادی میتوز آتیپیک نیز مشاهده شد (شکل شماره ۲).



تصویر شماره ۱- نمای میکروسکوپی تومور برنر بدخیم



تصویر شماره ۲- نواحی نکروزه در تومور برنر بدخیم



تصویر شماره ۳- درگیری امنتوم در تومور برنر بدخیم

بحث

تومور برنر جزو تومورهای اپی‌تلیال نادر تخمدان بوده و ۲-۳ درصد نئوپلاسمهای تخمدان را شامل می‌شود که از این تعداد کمتر از ۲٪ موارد گزارش شده نوع بینابینی (پرولیفراتیو) یا بدخیم می‌باشند (۱).

اولین مورد تومور برنر بدخیم در سال ۱۹۴۵ توسط Von Numers گزارش شد (۳). متوسط سن شیوع تومورهای بدخیم ۶۰ سالگی است و در اکثر موارد بیماران در سنین قبل از یائسگی با علائم شکمی و توده‌های یکطرفه شکمی - لگنی مراجعه می‌نمایند (۳).

انتشار گسترده صفاقی جزو مشخصات این تومور نمی‌باشد و در اکثر موارد انتشار این تومور بصورت موضعی و گاهی همراه با متاستازهای دوردست می‌باشد (۴ و ۵). پیش‌آگهی این بیماری خوب نمی‌باشد و ۶۵٪ بیماران مبتلا به تومور برنر بدخیم معمولاً در عرض سه سال اول پس از تشخیص فوت خواهند نمود. متوسط طول عمر این بیماران یکسال است (۳ و ۴).

تئوریهای مختلفی جهت منشا پیدایش این تومور ارائه شده است. از جمله منشاگیری آن از اپی‌تلیوم فولیکولار، اپی‌تلیوم سلومیک سطحی، بقایای والتر (Walther rests)، تراتوما، اوروتلیوم و یا reteovari مطرح می‌باشد (۳).

اکثر تومورهای برنر غیرفعال هستند ولی مواردی از فعالیت اندوکرینی نیز گزارش شده است. در نمای ماکروسکوپی، این تومورها می‌توانند با فیبروما و تکوما (thecoma) اشتباه شوند (۱ و ۵).

در نمای میکروسکوپی تومور برنر خوش‌خیم بصورت تیبیک از آشیانه‌هایی شامل سلولهای اپی‌تلیالی گرد و کوچک با حدود مشخص که در استرومای فیبروماتوز فراوان قرار گرفته‌اند تشکیل شده است (۱، ۲ و ۵).

تومورهای برنر بینابینی (بعضی از محققین به سبب اینکه رفتار بالینی بدخیمی در این تومورها گزارش نشده است ترجیح می‌دهند آنها را پرولیفراتیو بنامند) مشخصاً از کیستهای تشکیل شده است که توسط برآمدگیهای پاپی مانند متشکل از پرولیفراسیون سلولهای تیپ ترانزیشنال

پوشیده شده‌اند. سلولهای پوششی شبیه به کارسینوم پاپیلاری درجات اول تا سوم دستگاه ادراری می‌باشند. همچنین ممکن است سلولهای حاوی موسین خصوصاً در لایه داخلی پوشش اپی‌تلیال مشاهده شوند.

تهاجم به استروما وجود ندارد و یک جزء برنر خوش‌خیم نیز در همه موارد دیده می‌شود (۱، ۲ و ۵). در تومور برنر بدخیم آشیانه‌های کارسینوم سلول ترانزیشنال و گاهی کارسینوم سلول سنگفرشی بصورت نامنظم جز استرومائی تومور را انفیلتره می‌نماید و ممکن است جدار کیستها نیز توسط سلولهای تومورال پوشیده شوند. سلولهای موسینوسی ممکن است لابه‌لای سلولهای بدخیم ترانزیشنال یا سنگفرشی پراکنده باشند ولی آدنوکارسینومای موسینوس همراه با تومور برنر باید مدنظر قرار گیرد.

براساس توصیه WHO، برای تشخیص تومور برنر بدخیم نیاز به وجود تهاجم استرومائی مشخص می‌باشد. در مورد معیارهای تشخیصی تومور برنر بدخیم اختلاف نظر وجود دارد (۲).

معیارهای پیشنهادی جهت طبقه‌بندی یک نئوپلاسم تخمدان تحت عنوان تومور برنر بدخیم عبارتند از (۲):

۱- الگوی کلی اپی‌تلیوم مناطق بدخیم تومور باید شبیه به تومور برنر خوش‌خیم باشد.

۲- مناطق تومور برنر خوش‌خیم باید در مجاورت بافت بدخیم دیده شود و ترجیحاً حالتی بینابینی بین این دو نوع وجود داشته باشد.

۳- وجود کارسینوم اولیه دستگاه ادراری باید رد شده باشد.

۴- تشخیص آدنوکارسینومای موسینی و تراتومای نابالغ باید رد شده باشد.

بهر حال نمای کارسینوم سلول ترانزیشنال اولیه ممکن است بوسیله تومورهای متاستاتیک تقلید شود. در موارد مشکل، مطالعات ایمونوهیستوشیمی می‌تواند مفید واقع شود، زیرا تومورهای ترانزیشنال دستگاه ادراری برعکس تومورهای ترانزیشنال تخمدان برای CK20 مثبت

6- Soslow RA., Rouse RV., Silva EG., et al., Transitional cell neoplasms of the ovary and urinary bladder; *Int J Gynecol pathol* 1996 Jul; 15(3): 257-65.

7- Yamamoto R., Fujita M., Kuwabara M., Malignant brenner tumors of the ovary and tumor markers; *Jpn J clin oncol* 1999 Jun; 29(6): 308-13.

8- Ritsu Mamamoto; Miri fujita; Markers of Brenner tumor; *japanese journal of clinical oncology*; 1999 January; 4: 308-313.

می‌باشند(۵ و ۶). مسئله مهم، تشخیص تومور برنر بدخیم از دیگر کارسینومهای سطحی اپیتلیال خصوصاً اشکال تمایز نیافته یا کم تمایز یافته‌تر می‌باشد.

از نظر ایمنو‌هیستوشیمی سلولهای تومورال برای کراتین، CEA (Carcino Embroyonic Antigen) و EMA (Epithelial Membrane Antigen) دارای گیرنده می‌باشند. همچنین Uroplakin III نیز مارکری بسیار اختصاصی (ولی با درجه حساسیت متوسط) برای تومورهای اوروتلیال و افتراق آنها از کارسینومای اوروتلیال متاستاتیک و اولیه می‌باشد(۵ و ۷).

در این تومور، سلولهای آرژروفیلیک در ۳۹٪ موارد وجود دارند که برای کرموگرائین و سرتونین مثبت بوده و در میکروسکوپ الکترونی دارای گرانولهای متراکم مرکزی شبیه به آنچه در اوروتلیوم طبیعی دیده می‌شود، می‌باشند(۵ و ۸).

Yamamoto و همکاران وجود تومور مارکر CA ۷۲-۴ را در سرم دو بیمار مبتلا به تومور برنر بدخیم گزارش نمودند. بهر حال تشخیص تومور برنر بدخیم هنوز براساس معیارهای مورفولوژیک ذکر شده صورت می‌گیرد و تلاش جهت یافتن تومور مارکر یا یک مارکر اختصاصی ایمنو‌هیستوشیمی جهت این تومور همچنان ادامه دارد(۷).

منابع

1- Steven G., Silverberg Ronald A., Delellis, William J. Frable; principles and practice of surgical pathology and cytopathology; 3rd ed; New York, Churchill livingstone; 1997; p: 2544-6.

2- W.St C.Symmers, M.C.Anderson; systemic pathology; 3rd ed; Edinburgh; Mosby 1991; Vol 6, female reproductive system; p:333-5.

3- Lamping JD., Bly the JG., Bilateral brenner tumors; *Hum pathol* 1977 sep; 8(5): 583-5.

4- Chen KT., Hoffmann KD., malignant brenner tumor of the ovary; *J surg oncol*. 1988 Dec; 39(4): 260-3.

5- Juan Rosai; Ackerman's surgical pathology; 8 th ed; Boston, Mosby; 1996, Vol 2, P: 1485-8.