

# همراهی غیر معمول تومور برز دو طرفه با آدنوکارسینوم کولون گزارش یک مورد نادر

## چکیده

تومورهای اپیتلیوم سطحی تخدمان، ۶۵٪ کل تومورهای تخدمان را تشکیل می‌دهند. تومورهای برز نوعی تومور اپیتلیوم سطحی تخدمان محسوب می‌گردند و ۱-۳ درصد از کل نئوپلاسم‌های تخدمان را تشکیل می‌دهند. سن متوسط بیماران مبتلا به تومورهای برز ۵۰ سال می‌باشد و ۷۱٪ از آنان بیش از ۴۰ سال سن دارند. اکثر بیماران بدون علامت می‌باشند، لیکن خونریزی غیر طبیعی از رحم شایعترین علامت بالینی این تومور به شمار می‌آید. بروز همزمان تغییراتی در آندومتر، از هیپرپلازی غددی تا آدنوکارسینوم مهاجم گزارش شده است. از نظر میکروسکوپی، این تومورها مشتمل بر دستجاتی توپر و کیستیک از سلول‌های اپیتلیالی شبیه اپیتلیوم ترانزیشنال (بوروتلیوم) می‌باشند که توسط جزء استرومایی فراوان و متراکمی از نوع فیروپلاستیک احاطه شده‌اند. تومورهای برز بهمراه کیست آدنومای موسینوس و بطرور استثنایی، بهمراه struma ovarii نیز مشاهده می‌گردند. بعلاوه، آنها را بهمراه تومورهای ترانزیشنال مثانه نیز یافته‌اند. در مورد همراهی تومور برز یک طرفه با آدنوم کارسینوم آندومتر تنها یک مقاله انتشار یافته است، لیکن تا کنون همراهی تومور دو طرفه برز با آدنوکارسینوم کولون گزارش نشده است. بیمار مورد معرفی خانم ۶۰ ساله‌ای است که با علایم دستگاه گوارشی مراجعه نمود و در بررسیهای عمل آمده، وجود آدنوکارسینوم پیشرفت‌کننده کولون بهمراه تومور دو طرفه برز مشخص گردید.

**کلید واژه‌ها:** ۱- تومورهای برز ۲- آدنوکارسینوم کولون ۳- تومورهای اپیتلیوم سطحی تخدمان

دکتر مریم کدیور<sup>I</sup>

\*دکتر فرزاد نورائی<sup>II</sup>

دکتر دلارام صیادپور<sup>III</sup>

## مقدمه

این تومور رشدی بطیعی و کند دارد، بندرت بصورت آسیت تظاهر می‌کند، بعضی از بیماران در زمان درگیری با درد و بعضی با علایم ناشی از افزایش استروژن -که منجر به هیپرپلازی آندومتر و در نتیجه خونریزی غیرطبیعی رحمی می‌شود،- مراجعه می‌نمایند. اندازه تومور از یک تا سی سانتی‌متر

تومورهای برز (Brenner) حدود ۱-۳ درصد کل تومورهای تخدمان را تشکیل می‌دهند و از سلول‌های اپیتلیال سطح تخدمان منشأ می‌گیرند. سن درگیری در افراد مبتلا حدود ۵۰ سال است. ۷۱٪ بیماران بیشتر از ۴۰ سال سن دارند، نیز در ۹۰٪ موارد تنها یک تخدمان درگیر است.<sup>(۱)</sup>

I) استادیار رشته آسیب‌شناسی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران

II) دستیار رشته آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسئول)

III) دستیار رشته آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران

ارگانها بويژه ارگانهای تناسلی بود. در معاینه مقعد، توده بزرگی که مجرای روده بزرگ را بطور نسبی مسدود کرده بود، لمس گردید. سایر معاینات بالینی بیمار طبیعی بودند. آزمونهای آزمایشگاهی، بجز کم خونی ( $Hb = 8 \text{ g/dl}$ ) نکته غیر طبیعی دیگری را مشخص ننمودند. از بیمار سونوگرافی شکم و لگن بعمل آمد که نکته خاصی مشاهده نگردید. بیمار تحت رکتسیگموئیدوسکوپی قرار گرفت که در نتیجه ضایعه‌ای وزتاتیو در فاصله ۹ سانتی‌متری مقعد شناسایی گردید و از آن بیوپسی به عمل آمد. در نهایت حین انجام عمل جراحی، مشاهده سرطان پیشرفتی کولون موجب گردید تا برای بیمار end colostomy گذارده و عمل Hartman pouch انجام شود. غیر از آن، گرچه در سونوگرافی شکم و لگن وضعیت کبد و هر دو تحمدان طبیعی گزارش شده بود، آسیت، متاستاز کبدی و درگیری هر دو تحمدان نیز مشاهده گردید. بنابراین، مایع آسیت جهت آزمونهای سیتولوژیک ارسال شد و بیمار تحت salpingo - oophorectomy دو طرفه قرار گرفت.

بررسی نمونه - نمونه‌های جراحی شامل بیوپسی تومور، بخشی از کولون و هر دو تحمدان، در فرمایین ۱۰٪ تثبیت گردید و به شیوه معمول جهت بررسی بافت پردازش گردیدند. مقاطع تهیه شده به روش هماتوکسیلین - ائوزین (H-E) رنگ آمیزی شدند. پس از سانتریفیوژ نمودن مایع آسیت، رسوب آن بر روی لام کشیده شده و به روشهای گیمسا و پاپانیکولانو رنگ آمیزی گردید.

یافته‌های ماکروسکوپی - نمونه شماره ۱ شامل یک قطعه از کولون به طول ۲۸ سانتی‌متر و به قطر ۲ تا ۷ سانتی‌متر بود. پس از ایجاد شکاف طولی در آن، تودهای بزرگ، نسبتاً سفت و به رنگ کرم مایل به سفید مشاهده گردید که ۱۰ سانتی‌متر طول و ۷ سانتی‌متر قطر داشت. این توده بداخل لومن بر جسته بود (تصویر شماره ۱).

نمونه شماره ۲ شامل هر دو تحمدان و لوله‌های فالوب بود. تحمدان چپ به ابعاد  $1 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$  سانتی‌متر، سطح مقطعی ناهمگون به رنگ کرم داشت و در آن ندول سفید رنگ مشاهده گردید.

متفاوت می‌باشد. اگر چه اصولاً تومورهایی با سایز کوچک و توپر (Solid) می‌باشند و از نظر ماکروسکوپی شباهت زیادی به فیبرومای تحمدان دارند، لیکن وجود فضای سیستیک تاحدی در تمایز این تومور کمک کننده است.<sup>(۸)</sup>

طرح میکروسکوپی تومور کاملاً مشخص می‌باشد و مشکل از زمینه فیبروماتوس است که در آن تجمع سلولهای اپیتلیال چندضلعی با هسته‌های شبیه دانه قهوه (Coffee bean) بصورت پراکنده قرار گرفته‌اند.<sup>(۸)</sup>

از نظر میکروسکوپی علاوه بر نمای مذکور که نمای معمول تومور است نماهای متفاوت زیر دیده می‌شوند:

- برنر متاپلاستیک (Metaplastic Brenner): تومورهایی با فضای سیستیک کاملاً بارز و مشخص می‌باشند که همراه با تغییرات موسینوسی هستند ولی فاقد هر گونه تغییرات آتبیه هسته یا وجود جوانه‌های پاپیلاری می‌باشند.

- Proliferating Brenner: مشابه نمای ذکر شده در رابطه با برنر متاپلاستیک ولی همراه با آتبیه هسته و جوانه‌های پاپیلاری می‌باشند. نمایی مشابه سلول‌های سرطانی ترانزیشنال مثانه درجه I و II را تداعی می‌کند.

- Borderline Brenner: در این نوع، میزان آتبیه از نوع Proliferating بیشتر است. ولی تهاجم به استروم مشاهده نمی‌شود. این تومور معادل سرطان ترانزیشنال مثانه درجه III است.

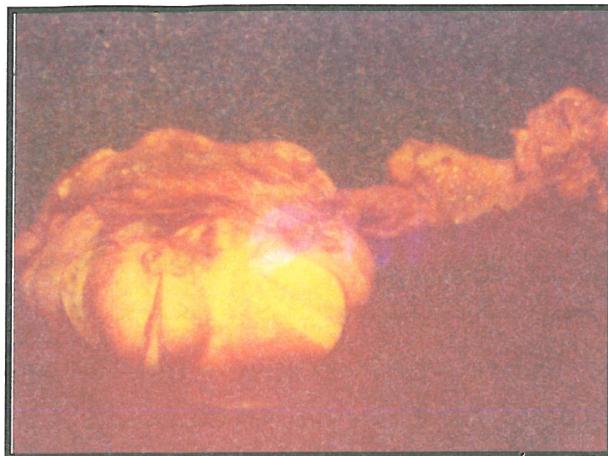
- Malignant Brenner: تهاجم به استروم وجود دارد.

تمامی تومورهای ذکر شده غیر از نوع آخر، Malignant Brenner) با برداشتن تحمدان مربوطه درمان می‌شوند.<sup>(۸)</sup>

## معرفی بیمار

مورد گزارش خانمی ۶۰ ساله است که بعلت درد ناحیه مقعد، وجود خون روشن در مدفوع و تغییر در قطر مدفوع مراجعه نمود. وی زمان آغاز این علایم را چهار ماه پیش از مراجعته ذکر می‌نمود. در طول این مدت بیمار از بی‌اشتهای و کاهش وزنی در حدود ۳ کیلوگرم نیز رنج می‌برد. غیر از علایم مذکور، وی فاقد هر گونه علامت یا نشانه‌ای از درگیری سایر

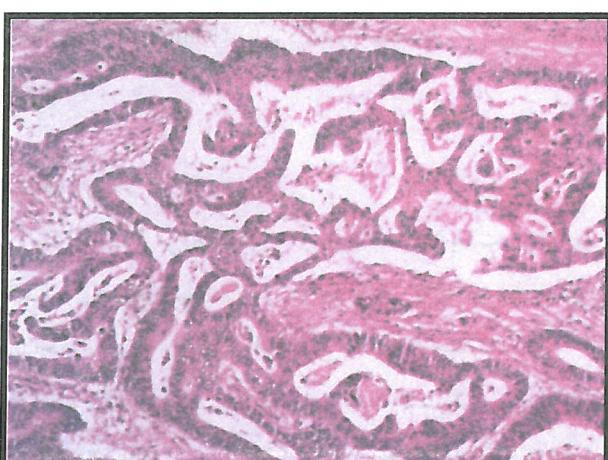
(Coelomic) که سطح تخدمانها را پوشانده منشأ می‌گیرند. بنظر می‌رسد که مزوتلیوم مزبور پس از نوپلاستیک شدن، خاصیت ایجاد اجزاء اپیتلیالی مجاری مولرین را مجدداً بدست



تصویر شماره ۲- نمای ماکروسکوپی تخدمان راست بیمار، سطح مقطع تومور برزئ مشهود است.



تصویر شماره ۳- نمای ماکروسکوپی تخدمان چپ بیمار، سطح مقطع تومور برزئ مشهود است.



تصویر شماره ۴- نمای میکروسکوپی آدنوکارسینوم کولون بیمار

لوله فالوب چپ بطول ۵ سانتی‌متر و دارای یک کیست پاراتوبال بود. تخدمان راست به ابعاد  $4 \times 3 \times 2$  سانتی‌متر سطحی نامنظم و قوامی سفت داشت و به رنگ کرم مایل به سفید بود. این تخدمان در برش، سطح مقطعی سفید رنگ و همگن داشت. لوله فالوب راست بطول ۷ سانتی‌متر و ظاهری طبیعی مشاهده گردید ( تصاویر شماره ۲ و ۳).



تصویر شماره ۱- نمای ماکروسکوپی کولون بیمار، پیکان سفید نمایانگر محل تومور می‌باشد

یافته‌های میکروسکوپی - مقاطع تهیه شده از نمونه بیوپسی کولون، تهاجم سلولهای نوپلاستیک بزرگ و پلی‌مورف به مخاط کولون را نشان دادند. این سلولها هسته‌هایی هیپرکروم و سیتوپلاسمی روشن داشتند و در برخی از نقاط، ساختمانهای شبیه غددی تشکیل داده بودند. یافته‌های فوق مشخصه آدنوکارسینوم کولون با تمایز اندک بود و با بررسی مقاطع تهیه شده از قسمتهای خارج شده کولون، مورد تایید قرار گرفتند درگیری کولون شامل تمامی لایه‌های آن بود و در غدد لنفاوی ناحیه‌ای نیز، متاستاز مشاهده شد ( تصویر شماره ۴). در مقاطع تهیه شده از تخدمانها تجمعی از سلولهایی گرد با سیتوپلاسم فراوان و هسته‌هایی برجسته، بیضوی تا گرد و زیکولار که گهگاه دارای شکافی طولی بودند (هسته‌های شبیه دانه قهوه) مشاهده گردید. ساختمانهای فوق در استرومایی فیبروتیک قرار داشتند ( تصویر شماره ۵).

## بحث

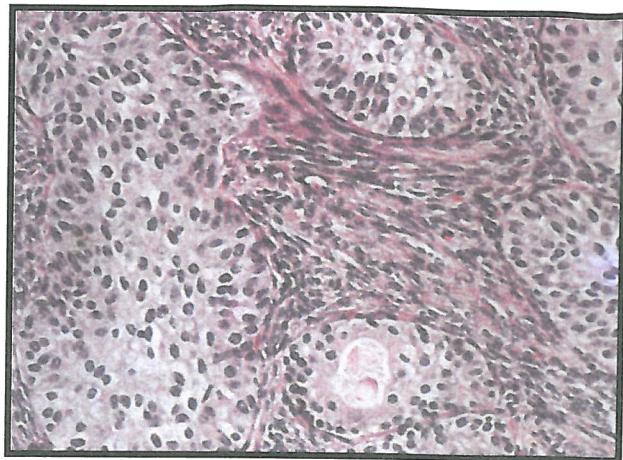
تومورهای اپیتلیوم سطحی تخدمان، ۷/۶۵٪ از کل تومورهای تخدمانی را تشکیل می‌دهند<sup>(۱)</sup>. آنها از مزوتلیوم سلومیکی

بیماران بدون علامت هستند، اما بر طبق نتایج تحقیق Yoonessi و همکارانش بر روی ۲۴ مورد تومور برنر، خونریزی غیرطبیعی رحم، شایعترین نشانه بالینی آنان می‌باشد. در این تحقیق، همچنین بروز همزمان تغییراتی در اندومرت، از هیپرپلازی غددی گرفته تا آدنوکارسینوم مهاجم، در ۵ بیمار گزارش شده است<sup>(۸)</sup>. این تغییرات، بر اثر افزایش استروژن (hyperstrinism) روی می‌دهند<sup>(۹)</sup>. اما بین ظاهر تکوماتوز (Thecomatosis) استرومای تومور و تغییرات اندومرت هیچ رابطه پایداری که نمایانگر تحریک استروژنی باشد، یافت نشده است<sup>(۸)</sup>.

از لحاظ میکروسکوپی، این تومورها اندازه‌های متنوعی دارند، معمولاً یکطرفه می‌باشند (۹۰٪ موارد)، قوامی نسبتاً سفت دارند و به رنگ سفید تا زرد مایل به سفید می‌باشند<sup>(۱۰)</sup>. گرچه JD Lamping و همکارانش، میزان دو طرفه بودن تومور برنر را بین ۳/۷٪ تا ۸٪ گزارش نمودند (این میزان احتمالاً بالاست)، Yoonessi و همکارانش اظهار داشته‌اند که در تحقیق آنان، ۴ مورد از ۲۴ مورد (۱۶٪) تومور برنر مورد بررسی، دو طرفه بوده‌اند<sup>(۸)</sup>.

تومورهای برنر در موارد استثنایی در تخدمانهای فرعی و یا سایر اعضای دستگاه تناسلی زنانه نظیر دهانه رحم نیز، روی می‌دهند<sup>(۱۱)</sup>.

از لحاظ میکروسکوپی، تومور برنر از تجمع توپر و کیستیک سلولهایی اپیتلیالی که شبیه اپیتلیوم ترانزیشنال (یورتیلیوم) می‌باشند، تشکیل شده است. این تجمع توسط جزء استرومایی فراوانی احاطه گشته است که فیبروبلاستیک و متراکم می‌باشد. سلولهای اپیتلیالی حدود کاملاً مشخصی داشته و در صورتیکه لایه داخلی کیستها را مفروش سازند، ظاهری مسطح، مکعبی و یا استوانه‌ای بخود می‌گیرند. واکنش آنها در برابر کراتین، آنتی ژن غشاء اپیتلیال (EMA) و آنتی ژن کوریونیک امبریوژنیک (CEA) مثبت است. مورد اخیر در لومن کیستها نیز مشاهده می‌شود. سلولهای مزبور ممکن است حاوی گلیکوژن، موسین (hyperstrinism) و لپید باشند. در مواردی که با افزایش استروژن (hyperstrinism) همراه می‌باشند، لپید به مقادیر بیشتر در درون سلولهای استرومایی مشاهده می‌شود<sup>(۱۲)</sup>.



تصویر شماره ۵ - نمای میکروسکوپی تومور برنر بیمار می‌آورد<sup>(۱۳)</sup>. تومورهای برنر نوعی از تومورهای اپیتلیال سطحی هستند که ۱-۳ درصد از تمامی نئوپلاسمهای تخدمانی را تشکیل می‌دهند<sup>(۱۴)</sup>. گرچه تومور برنر اولین بار در سال ۱۸۹۸ MacNaughton-Jones Fritz Brenner آن را توصیف نمود و نام سال ۱۹۰۷<sup>(۱۵)</sup> که Von Numes در سال ۱۹۴۵<sup>(۱۶)</sup>، اولین مورد تومور بدخیم برنر را گزارش نمود، تردید پیرامون قابلیت تبدیل این تومور به بدخیمی، مورد توجه قرار گرفت<sup>(۱۷)</sup>. عموماً کمتر از ۲٪ از تومورهای برنر، بینایی (پرولیفراتیو) و یا بدخیم می‌باشند<sup>(۱۸)</sup>. در این مورد دو گزارش وجود دارد که در یکی از آنها تومور برنر دو طرفه بود، به کبد و امتنوم متاستاز داده بود و از نظر بافتی به کارسینوم درجه سه مثانه شباهت داشت و در دیگری، گرچه تومور ذو طرفه بود، ولی بجایی متاستاز نداده بود و بیمار بعلت احساس پری در لگن، درد در ناحیه هپیوگاستر، بی‌اشتهاای، ضعف و کاهش وزن از یکسال پیش، مراجعه نموده بود<sup>(۱۹)</sup>. گرچه منشأ بافتی تومور برنر همچنان مورد بحث است، اکثر محققان منشأ آن را اپیتلیوم سطحی و یا کیستهایی مشتق از آن می‌دانند. کیستهای مزبور طی فرآیند متاپلازی سلول ترانزیشنال ایجاد می‌شوند<sup>(۲۰)</sup>. موارد دیگری مانند اپیتلیوم سطحی سلومیک، بقاوی‌ای rete ovarii نیز بعنوان منشأ این تومور پیشنهاد شده‌اند<sup>(۲۱)</sup>. سن متوسط بیماران مبتلا به تومور برنر، حدود ۵۰ سال می‌باشد و ۷۱٪ از بیماران بالای ۴۰ سال سن دارند<sup>(۲۲)</sup>. اکثر

## منابع

- 1- Maheshwari V, Tyagi SP, Saxena K, et al. Surface epithelial tumors of ovary; Indian J Pathol Microbiol; 1994 Jan; 37(1); PP: 75-85.
- 2- Damjanov I, Linder J, Anderson's pathology; tenth edition; Mosby Company; 1996; P: 2289.
- 3- Rosai Juan, Ackerman's surgical pathology; eleventh ed; Mosby company; 1996; PP: 1473-1488.
- 4- Lamping JD, Blythe JG, Bilateral Brenner tumors: a case report and review of literature; Hum Pathol; 1977; Sep. 8(5); PP: 583-585.
- 5- Hayden MT, Bilateral malignant Brenner tumor: report of a case with ultrastructural study; Hum Pathol; 1981; Jan; 12(1); PP: 89-92.
- 6- Boguna Ponsao JM, Medina Fernandez M, Garcia Simon MA, et al. Bilateral malignant Brenner tumor. Apropos of a case, Rev Esp Oncol; 1984; 31(4); PP: 631-638.
- 7- Shevchuk MM, Fenoglio CM, Richard RM, Histogenesis of Brenner tumor I. Histology and ultrastructure, Cancer; 1980; 46; PP: 2607-2616.
- 8- Yoonessi M, Abell MR, Brenner tumors of the ovary; Obstet Gynecol; 1979; Jul; 54(1); PP: 90-96.
- 9- Travis LB, Curtis RE, Boice JD Jr, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer; Cancer Res; 1996; Apr. 1: 56(7); PP: 1564-1570.
- 10- Bouda J, Hes O, An unusual case of malignant Brenner tumor in association with low-grade urothelial carcinoma of urinary bladder. A case report; Eur J Gynaecol Oncol; 1999; 20(4); PP: 318-320.
- 11- Belloni AR, Germani G, Neoplastic associations of Brenner tumor, apropos of a case associated with adenocarcinoma of the sigmoid; Pathologica; 1990; Jan-Feb. 82(1077); PP: 101-108.

Travis LB و همکارانش طی یک تحقیق آینده‌نگر، بروز نوپلاسم‌های بدخیم دوم در ۳۲۲۵۱ زن مبتلا به سرطان تخدمان را بررسی نمودند. در این میان تعداد ۴۴۰۲ زن مبتلا نیز وجود داشتند که ۱۰ سال از زمان تشخیص سرطان آنها گذشته و هنوز زنده بودند. تحقیق مزبور در غالب برنامه ثبت بقاء اپیدمیولوژی جمعیتی اجرا شده توسط مؤسسه ملی سرطان (۱۹۷۳ الی ۱۹۹۲) و اداره ثبت تومورهای کنتی کات (۱۹۷۲ الی ۱۹۳۵)، صورت گرفت. بطور کل، ۱۲۹۶ مورد سرطان دوم کشف گردید در حالیکه محققان انتظار بروز ۱۰۱۴ مورد را داشتند. آنها عنوان نمودند که ممکن است آن دسته از عوامل ژنتیکی که شخص را مستعد سرطان تخدمان تخدمان می‌سازند در افزایش خطر بروز نوپلاسم‌های پستانی و کولورکتال و احتمالاً ملانوم چشمی، دخالت دارند.<sup>(۴)</sup>

تومورهای برزئر را بهمراه کیست آدنومای موسینوس و در موارد استثنایی، struma ovarii نیز می‌توان مشاهده نمود.<sup>(۵)</sup> بعلاوه، همراهی آنان با تومورهای سلول ترانزیشنال مثانه نیز یافته شده است، نظری موردی که J Bouda و همکارانش گزارش نموده‌اند. مورد مذکور خانمی ۴۵ ساله بود که ۲۱ سال پس از خارج نمودن آدنکس سمت راست بعلت حاملگی خارج رحمی، با تومور برزئر در محل تخدمان راست مراجعت نمود و چند ماه بعد، وجود کارسینوم یوروتیال از درجه پایین در مثانه وی کشف گردید.<sup>(۶)</sup> در بررسی‌های بعمل آمده در مورد همراهی تومور برزئر یک طرفه با آدنوکارسینوم کولون، تنها یک مورد گزارش مشاهده شد (اگر چه در این مقاله نیز به محدود مقالاتی در این زمینه اشاره شده است).<sup>(۷)</sup> اما براساس بررسی مقالات و متون، همراهی آدنوکارسینوم کولون با تومور دو طرفه برزئر، تا به حال گزارش نشده است.

## تقدیر و تشکر

از استاد گرامی سرکار خانم دکتر فروغ هاشمی، رئیس بخش پاتولوژی بیمارستان فیروزگر جهت فراهم آوردن تسهیلات لازم و ارائه راهنماییهای مؤثر، کمال امتنان را داریم.

# AN UNUSUAL CASE OF BILATERAL BRENNER TUMOR IN ASSOCIATION WITH ADENOCARCINOMA OF COLON: A RAER CASE REPORT

\*M. Kadiyar MD<sup>I</sup>      F.Nooraie MD<sup>II</sup>      D. Sayaad Pour MD<sup>III</sup>

## ABSTRACT

Surface epithelial tumors constituted 65.7% of all the ovarian tumors. Brenner tumors are a type of surface epithelial tumors that constitute 1% to 3% of all ovarian neoplasms. The average age of presentation of Brenner tumors is about age 50 and 71% of the patients are over 40. Most patients are asymptomatic but abnormal uterine bleeding is the most common presenting symptom. Associated endometrial changes ranging from glandular hyperplasia to invasive adenocarcinoma were reported. Microscopically, they consist of solid and cystic nests of epithelial cells resembling transitional epithelium (urothelium) surrounded by an abundant stromal component of dense fibroblastic nature. Brenner tumors can be seen in association with mucinous cystadenoma and exceptionally, struma ovarii. They have also been found to coexist with transitional cell tumors of urinary bladder. We have found only one paper dealing with coexistence of Brenner tumor with adenocarcinoma of colon, has not been published previously.