

تومور بوردرلاین موسینوس تخمدان هم‌زمان با آدنوکارسینومای سرویکس در یک بیمار: گزارش موردی

چکیده

اعظم السادات موسوی
ستاره اخوان*

گروه زنان و زایمان، دپارتمان انکولوژی
بیمارستان ولی عصر، دانشگاه علوم پزشکی
تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۸/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۲۳

زمینه: تومورهای موسینی بینابینی (بوردرلاین) تخمدان به دو گروه مورفولوژیک تقسیم می‌شوند: نوع شبه اندوسرویکال و نوع روده‌ای. اغلب آدنوکارسینوم‌های اندوسرویکال تمایز موسینی و یا شبه اندومتری از خود نشان می‌دهند. این تومورها به ندرت به تخمدان‌ها متاستاز می‌دهند اما گاهی علایم تومورهای تخمدانی را دارند. در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم موسینی در حفره شکم، در تفسیر این‌که منشأ احتمالی تومور بر پایه پروفایل‌های ایمونوهیستوشیمی کدام نقطه است، باید با احتیاط عمل کرد، به‌علاوه بررسی DNA ویروس پاپیلومای انسانی در شناسایی تومور اولیه از موارد متاستاتیک ارزش دارد. در این مطالعه یک خانم ۳۶ ساله با دو نئوپلاسم هم‌زمان ژنیتال معرفی می‌شود.

معرفی مورد: بیمار خانم ۳۶ ساله‌ای بود که با خون‌ریزی غیرطبیعی رحمی و درد قسمت تحتانی شکم مراجعه نمود. در شرح حال سابقه‌ای از پولیپ دهانه رحم داشت. سونوگرافی لگنی توده‌ای در آدنکس راست نشان داد و اندازه سرویکس بزرگ‌تر از حد طبیعی بود. تشخیص بافت‌شناسی نمونه‌برداری سرویکس، آدنوکارسینوم دهانه رحم را نشان داد. بیمار تحت هیستروکتومی رادیکال تیپ III همراه با سالپنگواووفورکتومی قرار گرفت. آزمایش DNA ویروس HPV در بافت تومورال منفی بود. یافته اخیر نشان داد که این تومور یک آدنوکارسینوم اندوسرویکال متاستاتیک نیست. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد در مواردی که تومور دو عضو مختلف را درگیر کرده باید بررسی‌های تشخیصی دقیق جهت افتراق نوع اولیه از ثانویه انجام شود چرا که شاید عوامل ایجادکننده‌ی رشد غیرطبیعی سلولی روی سلول‌های مشابه اثر هم‌زمان داشته باشند.

کلمات کلیدی: آدنوکارسینوم سرویکس، موسینوس تومور، تومور تخمدان.

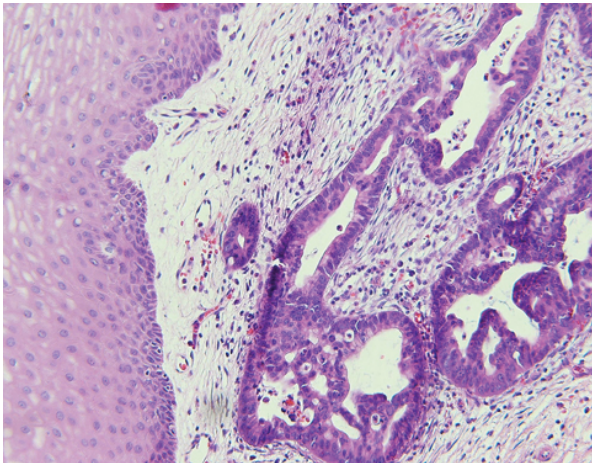
* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع
بیمارستانی امام‌خیمینی، بیمارستان ولی عصر، دپارتمان
انکولوژی، بخش جراحی زنان
تلفن: ۰۲۱-۶۱۹۲۳۶۵
E-mail: setare_akh@yahoo.com

مقدمه

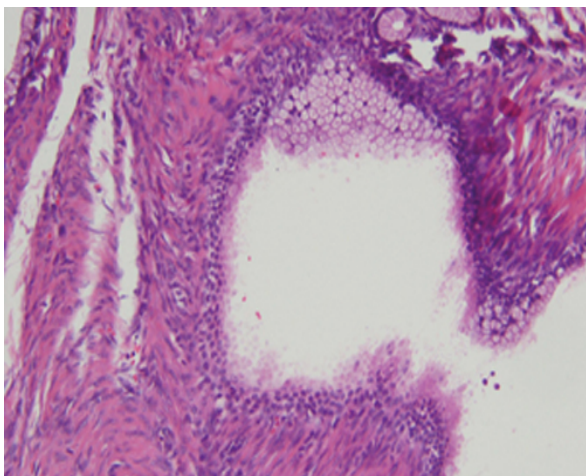
تومور بر پایه پروفایل‌های ایمونوهیستوشیمی کدام نقطه است، باید احتیاط کافی داشت.^۱

تومورهای موسینی نوع اندوسرویکال تخمدان (مولرین) و تومورهای متشکل از مخلوط موسینی گونه اندوسرویکال، اندومترئوئید سروز، اسکواموس و سلول‌های متحدالشکل و همسان غنی از سیتوپلاسم ائوزینوفیلی، تاکنون به عنوان تومورهایی که به‌طور اولیه به شکل بینابینی و با تهاجم کم (Micro invasive) عمل کرده‌اند، گزارش شده‌اند.^۲ اغلب آدنوکارسینوم‌های اندوسرویکال (تقریباً ۹۰٪)

تومورهای موسینی بینابینی تخمدان Ovarian mucinous borderline tumors به دو گروه مورفولوژیک تقسیم می‌شوند: نوع شبه اندوسرویکال و نوع روده‌ای.^۱ این دو زیر گروه خصوصیات بالینی متفاوتی را از خود به نمایش می‌گذارند و فنوتیپ ایمونولوژیک آن‌ها به میزان کافی مورد بحث قرار نگرفته است. در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم موسینی در حفره شکم، در تفسیر این‌که منشأ احتمالی



شکل ۱: آدنوکارسینوم سرویکس. غدد نامنظم پوشیده شده با سلول‌های مکعبی مشابه سلول‌های آدنوکارسینوم مشاهده می‌شود. آتیپی هستک‌ها و میتوز هم‌چنین مشاهده می‌شود. اپیتلیوم اسکواموس در حاشیه‌ها مشاهده می‌شود.



شکل ۲: تومور موسینوس بینابینی تخمدان. اپیتلیوم داخلی طبقه‌ای با آتیپی و هسته‌های نامنظم و هیپوکروم و هستک‌های بزرگ مشهود است. تهاجم به استروما دیده نمی‌شود.

بحث

تومورهای موسینی نوع اندوسرویکال (مولرین) در تخمدان دارای سلول‌های متحدالشکل و همسان غنی از سیتوپلاسم ائوزینوفیلی، تاکنون به عنوان تومورهایی که به‌طور اولیه به شکل

به ویروس پاپیلومای انسانی (انواع پرخطر) مربوط هستند در حالی که در ۱۰٪ موارد ارتباطی به HPV ندارند. هر دو تیپ به ندرت به تخمدان‌ها متاستاز می‌دهند.^۴ در این مطالعه خانم ۳۶ ساله‌ای با آدنوکارسینوم دهانه رحم گزارش می‌شود که به‌طور هم‌زمان تومور بینابینی موسینی تخمدان داشت.

معرفی بیمار

بیمار یک خانم ۳۶ ساله G2P2 بود که به دلیل خون‌ریزی بعد از مقاربت و درد قسمت تحتانی شکم به بیمارستان ما ارجاع شد. در معاینه واژینال پولیپ در دهانه رحم مشهود بود.

معاینه لگنی یک رحم رو به جلو (Anteverted) را که مختصری بزرگ شده بود همراه با یک توده به ابعاد ۶۵×۸۰ میلی‌متر در آدنکس راست نشان داد. پاپ‌اسمیر شامل چندین سلول آتیپیک متاپلاستیک بود. بافت‌برداری از سرویکس انجام شد و تشخیص بافت‌شناسی آدنوکارسینوم دهانه رحم با درجه بالینی Ib₁ (شکل ۱) را آشکار کرد. سونوگرافی لگنی توده کیستیک در آدنکس راست به ابعاد ۱۳۰×۱۱۵×۹۰ میلی‌متر را تایید کرد. اندازه جسم رحم در اولترا-اکوی هتروژنیک داشت.

هیستریکتومی رادیکال تیپ III با سالپنگوآووفورکتومی دو طرفه و اومتکتومی انجام شد و از آن نمونه منجمد (Frozen section) برای تایید تومورهای موسینی تهیه شد.

یافته‌های آسیب‌شناسی: رحم ابعاد ۱۱×۶×۵ سانتی‌متر و وزن تقریبی ۲۰۰ گرم داشت. اندوسرویکس رحمی توده توپر موسینی به ابعاد ۲×۱ سانتی‌متر را نشان داد. اندازه سرویکس ۵×۲ سانتی‌متر بود. تخمدان راست ابعاد ۸×۷×۱۰ سانتی‌متر و وزن ۳۸۰ گرم داشت. ابعاد تخمدان چپ ۳×۴×۳ سانتی‌متر و وزن آن ۱۵/۵ گرم بود. در بافت‌شناسی سرویکس یک آدنوکارسینوم موسینی خوب تمایز یافته با ارتشاح عمیق و بدون تهاجم عروقی یافت شد. غدد لنفاوی لگن در هر دو سمت تغییرات واکنشی داشت.

تخمدان راست واجد تومور موسینی با بدخیمی حد واسط بود (شکل ۲). تخمدان چپ و امتوم درگیر نبودند و سایر یافته‌ها طبیعی بود.

مرتبط بود. طیف سنی بیماران از ۲۵ تا ۷۰ (متوسط ۴۴ سال) متغیر بود و دو نفر از آن‌ها سندرم پوتز جگر داشتند. شکایت هشت بیمار از تورم شکمی بود و اغلب بیماران باقیمانده علائمی با منشا رحمی داشتند. ۱۲ بیمار تومور دو طرفه و چهار بیمار تومور یک‌طرفه در تخمدان داشتند که به‌طور تیبیک بزرگ و کیستیک بود. بررسی میکروسکوپی اغلب تومورهای تخمدان، ترکیب‌های متنوعی از ظاهر خوش‌خیم، حد واسط یا کارسینوماتوز از اپیتلیوم موسینی را در داخل یک نمونه نشان می‌داد.^{۱۰}

Elishaev^{۱۰} مورد آدنوکارسینوم متاستاز داده به تخمدان را گزارش کرد که در آن تومور تخمدان ظاهری شبیه به نئوپلاسم‌های اپیتلیال سطحی اولیه تخمدان داشت. وجود DNA ویروس HPV مورد ارزیابی قرار گرفت تا مشخص شود آیا نئوپلاسم‌های تخمدان متاستاز هستند یا نئوپلاسم‌های مستقل می‌باشند. در پنج مورد متاستازهای تخمدان به طور هم‌زمان با تومور اندوسرویکال اولیه وجود داشتند و در دو مورد متعاقب آن به‌وجود آمده بودند. در همه بیماران، تومورها ابتدا به عنوان تومورهای اپیتلیالی سطحی اولیه و مستقل (شامل ارتشاحی آتیپیک (حد واسط) یا کارسینوم‌های خوب تمایز یافته با تیپ شبه اندومتری یا موسینی) تشخیص داده شدند. تمامی تومورهای قابل ارزیابی به‌طور گسترده‌ای برای P16 مثبت بودند و در هشت بیمار بیان رسپتورهای هورمونی محدود بود یا وجود نداشت. دو تومور کم‌تهاجم اندوسرویکال ابتدا به عنوان آدنوکارسینوم In situ تفسیر شده بودند و به روشنی به عنوان تهاجمی تشخیص داده نشده بود، حتی وقتی در بررسی بافت‌شناسی با نمای تومورهای تخمدانی به طور عینی مطابقت داشتند.

استخراج DNA ویروس HPV در تومور تخمدانی دو نفر از بیماران بدون بیماری شناخته شده سرویکس، به کشف آدنوکارسینوم مخفی سرویکس در آن‌ها منتهی شد. آدنوکارسینوم‌های اندوسرویکال شامل آن‌هایی که به‌عنوان کم‌تهاجم شناسایی شده‌اند، می‌توانند به تخمدان‌ها متاستاز دهند و نمای نئوپلاسم‌های اولیه اپیتلیال سطحی در تخمدان را بروز دهند.^{۱۱}

در نقطه مقابل نتایج مطالعات فوق، بیمار ما از نظر DNA ویروس HPV منفی بود که تایید می‌کند تومورهای بیمار آدنوکارسینوم اندوسرویکال متاستاتیک نبودند. با اطلاعاتی که در اختیار داریم، این اولین گزارش مبنی بر وجود هم‌زمان تومور اولیه موسینی بینابینی در

کم‌تر تهاجمی عمل کرده‌اند، گزارش شده‌اند.^۳ تنها یک مورد مرگ وابسته به بیماری گزارش شده است.^۵ Shappeld^۵ ماه‌های کلینیکوپاتولوژیک ۵۴ تومور موسینی تیپ اندوسرویکال و تیپ سلول مخلوط را که به عنوان تومورهای با ساختار پایپلاری مشابه تومورهای سرورز تعریف شده‌اند اما شامل اپیتلیوم موسینی تیپ اندوسرویکال هستند، مورد ارزیابی قرار دادند. ۳۴ تومور (۶۴٪) به عنوان تومورهای پرولیفراتیو آتیپیک (بینابینی) طبقه‌بندی شدند که بر اساس فقدان تهاجم به استروما و فقدان ساختار میکروپاپیلری به اندازه بیش از پنج میلی‌متر بود. در همه نمونه‌ها، تومور مشتمل بر جمعیت هتروژنی از سلول‌ها بودند که به طور عمده متشکل از سرورز و سلول‌های موسینی تیپ اندوسرویکال بود.^۶

مروری بر مقالات انتشار یافته مشخص کرد که میزان بروز متاستازهای تخمدانی ناشی از سرطان دهانه رحم، کم‌تر از ۰/۵٪ در SCC و ۱/۴٪ در آدنوکارسینوم می‌باشد.^۷ Toki^۷ گزارش نمود که از ۵۲۵ بیمار مبتلا به SCC تنها یک نفر (۰/۱۹٪) متاستاز به تخمدان داشت. بروز متاستاز تخمدانی از آدنوکارسینوما (۵/۳۱٪) به میزان قابل توجهی بالاتر از متاستاز ناشی از SCC (کارسینوم سلول سنگفرشی) بود،^۸ اما جزییات آن به دلیل حجم کم نمونه مورد مطالعه شفاف نبود. تومورهای اپیتلیال موسینی تخمدان در بیماران با سندرم پوتز جگرز Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) به میزان بیش‌تری دیده می‌شوند. آدنوکارسینوم دهانه رحم با انحراف حداقل (آدنوما مالینگنوم) یک نوع خوب تمایز یافته از آدنوکارسینوم است که در آن الگوی غددی انشعابی به میزان زیادی از غدد طبیعی اندوسرویکال تقلید می‌کنند. Song^۹ اولین مورد را گزارش کرد که در او سندرم پوتز جگر با تومور موسینی بینابینی تخمدان، تومور طناب جنسی (Sex cord) تخمدان با توبول‌های حلقوی (SCTAT)، آدنوما مالینگنوم سرویکس، متاپلازی موسینی هر دو لوله فالوپ، مخاط توبولی در آندومتر و کارسینوم داکتال ارتشاحی در پستان عارضه‌دار شده بود.^۹ در بیمار ما بر اساس معاینات بالینی و تست‌های آزمایشگاهی سندرم پوتز جگرز تشخیص داده نشده بود. بیمار، پولیپ‌های متعدد هامارتومی در روده کوچک و پیگمانتاسیون اطراف لب‌ها نداشت و دیگر علائم و نشانه‌ها نیز در او یافت نشده بود.

Young^{۱۶} گزارشی از ۱۶ بیمار منتشر کرد که در آن‌ها آدنوکارسینوم موسینی دهانه رحم با یک تومور موسینی در یک یا هر دو تخمدان

ضمن در این بیمار هیچ سابقه‌ای از نازایی و یا مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری وجود نداشت هر چند اخیراً در یک متآنالیز انجام شده توسط Li این رابطه ذکر نشده است.^{۱۵} نکته قابل توجه دیگر آن است که پاپ‌اسمیر سالانه در بیمار انجام شده بود و نتایج آن هم طبیعی ذکر شده بود، معاینه دو دستی صورت نگرفته بود، انجام آن در بیمار بی‌علامت ما شاید تغییری در وضعیت ایجاد نمی‌کرد که Henderson هم در مطالعه خود به این امر اشاره نموده است.^{۱۶}

تخمندان و آدنوکارسینوم سرویکس می‌باشد. با این حال بیمار هیچ عامل خطر خاصی که در اتیولوژی هر دو نوع سرطان دخالت داشته باشد، نداشت و نتیجه‌ی آزمایش وی از نظر HIV هم منفی بود که خود یکی از عوامل خطر مهم محسوب می‌شود.^{۱۲} از سوی دیگر مطالعات نشان می‌دهد که در شرایط سنی بیمار ما، امکان متاستاز از آدنوکارسینوم سرویکس به تخمدان ناچیز است^{۱۳} و باز بر طبق بررسی‌های انجام‌شده عوامل عفونی مشترک در اتیولوژی هر دو سرطان تخمدان و سرویکس شناخته نشده‌اند.^{۱۴} در

References

- Rodriguez IM, Irving JA, Prat J. Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28(10):1311-8.
- Lin X, Lindner JL, Silverman JF, Liu Y. Intestinal type and endocervical-like ovarian mucinous neoplasms are immunophenotypically distinct entities. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16(5):453-8.
- Vang R, Gown AM, Farinola M, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, et al. p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007;31(5):653-63.
- Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, Gilks CB, Miller D, Gravitt PE, et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008;32(12):1835-53.
- Aida H, Kodama S, Aoki Y, Shimizu K, Honma S, Kanazawa K, et al. The study of ovarian metastasis in uterine cancer. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992;44(3):315-22.
- Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1529-41.
- Singleton HM, Orr JW. Primary surgical treatment of invasive cancer. In: Singleton HM, Orr JW, editors. *Cancer of the Cervix*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1995. p. 174.
- Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Sevin BU, Creasman WT, Major FJ, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(1 Pt 1):50-3.
- Song SH, Lee JK, Saw HS, Choi SY, Koo BH, Kim A, et al. Peutz-Jeghers Syndrome with multiple genital tract tumors and breast cancer: a case report with a review of literatures. *J Korean Med Sci* 2006;21(4):752-7.
- Young RH, Scully RE. Mucinous ovarian tumors associated with mucinous adenocarcinomas of the cervix. A clinicopathological analysis of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1988;7(2):99-111.
- Elishaev E, Gilks CB, Miller D, Srodon M, Kurman RJ, Ronnett BM. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):281-94.
- Weiderpass E, Labreche F. Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf Health Work* 2012;3(3):166-80.
- Ngamcherttakul V, Ruengkachorn I. Ovarian metastasis and other ovarian neoplasms in women with cervical cancer stage IA-IIA. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(9):4525-9.
- Alibek K, Karatayeva N, Bekniyazov I. The role of infectious agents in urogenital cancers. *Infect Agent Cancer* 2012;7(1):35.
- Li LL, Zhou J, Qian XJ, Chen YD. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(1):16-24.
- Henderson JT, Harper CC, Gutin S, Saraiya M, Chapman J, Sawaya GF. Routine bimanual pelvic examinations: practices and beliefs of US obstetrician-gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):109.e1-7.

Concomitant mucin-producing tumors of ovary and adenocarcinoma of cervix: *a case report*

Azamsadat Mousavi M.D.
Setare Akhavan M.D.*

Gynecologist Oncologist, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Department of
Gynecology, oncology, Vail-e-Asr
Hospital, Imam Khomeini Hospital,
Keshavarz Blvd., P.O.Box: 13185-1678,
Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 61192365
E-mail: setare_akh@yahoo.com

Abstract

Received: November 11, 2012 Accepted: January 12, 2013

Background: Ovarian mucinous borderline tumors are divided into two morphologic groups: endocervical-like and intestinal type. Most endocervical adenocarcinomas exhibit mucinous and/or endometrioid differentiation, they infrequently metastasize to the ovaries but may simulate primary ovarian tumors (both atypical proliferative or borderline and carcinoma). In patients with mucinous adenocarcinoma in the abdominal cavity, caution should be exercised in interpreting the possible primary site of the tumor on the basis of the immunohistochemical profiles. The presence of human papillomavirus (HPV) DNA is assessed to determine whether the ovarian neoplasms were metastases or primary independent neoplasm. Approximately 90% of endocervical adenocarcinomas are related to high-risk human papillomavirus (hr-HPV) with the remainder being unrelated to HPV. Both types metastasize to the ovaries very infrequently. Ovarian endocervical-type (mullerian) mucinous tumors and tumors composed of a mixture of endocervical-type mucinous, serous endometrioid, squamous, and indifferent cells with abundant eosinophilic cytoplasm reported to date have been primarily limited to borderline and micro invasive types. We report a 36-yr old woman with adenocarcinomas of uterine cervix who also had ovarian mucinous borderline tumor.

Case presentation: The patient presented with abnormal uterine bleeding and lower abdominal pain. She had a history of uterine cervix polyps. Pelvic ultrasound showed a right adnexal mass and a large cervical size. Histological diagnosis in uterine cervix biopsy revealed adenocarcinoma of cervix. Radical hysterectomy type III with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. Histological finding in adnexal mass revealed borderline mucinous tissue of ovarian tumor. Testing for HPV DNA in the tumoral tissue was negative. This confirms that the ovarian tumor is not metastatic from endocervical adenocarcinoma.

Conclusion: We conclude that in a patient with tumors that involve two organs, complete diagnostic investigation should be done to distinguish the primary origin. The factors that affect cell proliferation, can probably have synchronous effects on the two similar cells.

Keywords: Cervical adenocarcinoma, mucinous tumor, ovarian tumor.