

گزارش یک مورد هیپاتوما با متاستاز به تخمدان (پنجمین مورد گزارش شده)

دکتر همایون واحدی*

خلاصه:

تومورهای متاستاتیک تخمدان بیشتر از همه ناشی از تومورهای اولیه دستگاه گوارش بویژه سرطان روده بزرگ می‌باشند. متاستاز تخمدان ناشی از تومور اولیه (هیپاتوما) بسیار نادر است. هیپاتوماشایعترین تومور اولیه کبد می‌باشد که بیشتر به ریه و استخوان متاستاز می‌دهد. بیماری که در این گزارش معرفی می‌شود پنجمین مورد از متاستاز هیپاتوما به تخمدان می‌باشد پزشکان متخصص بیماری‌های زنان باید در تشخیص افتراقی تومورهای متاستاتیک تخمدان تومورهای اولیه در دستگاه گوارش و کبد را در بررسی‌های خود در نظر بگیرند و متخصصین بیماری‌های گوارش هم باید در بیماران مبتلا به تومورهای اولیه گوارشی به فکر متاستاز به تخمدان باشند.

گزارش بیمار:

فشار خارجی گزارش می‌شود. رکتوسیگموئیدسکوپی و سیستوسکوپی طبیعی بوده است.

Hb = ۱۱/۱ g% ESP = 45
AST = ۱۵۵ U/L ALT = ۱۹۲ U/L ALP = ۵۲۵ U/L
PT = ۱۳ ثانیه T-Bil = ۸ mg/۱۰۰ D-Bil = 6/1 mg/۱۰۰

در عمل جراحی شکم، توده‌ای به ابعاد ۲۵ × ۱۰ سانتیمتر در محل تخمدان چپ که نکروزه بوده است مشاهده می‌شود که به پرده صفاق و چادرینه چسبندگی داشته است. مایع آسیب سبز رنگ مشاهده شد. کبد بزرگ و ندولر بود تخمدان چپ بیمار برداشته می‌شود. تخمدان راست طبیعی بود.

بررسی آسیب‌شناسی نشان داد که توده ظاهر کروی لوبوله دارد و به رنگ کرم سبز با قوام نرم به ابعاد ۸ × ۶ × ۱۸ سانتیمتر است. این توده توسط کیسول همبندی پوشیده شده بود. در ریزینی بافت تخمدان توسط نسج تومورالی اشغال شده بود. بافت مذکور حاوی سلول‌های تومورال آتیپیک با هسته درشت هیپرکروم و هستک مشخص و سیتوپلاسم فراوان ائوزینوفیل با حدود نامشخص بود. برخی از سلول‌ها حاوی بیگمان‌های صفراوی بودند. همچنین بیگمان‌های صفراوی در خارج از سلول‌های کبدی نیز دیده می‌شد. سلول‌های نئوپلاستیک به صورت صفحات سلولی و رشته‌های سلولی قرار گرفته بودند و در بین آنها مجاری صفراوی مملو از بیگمان صفراوی وجود داشت. سلول‌های مزبور در بعضی قسمت‌ها ساختمان‌های مشابه سینوزئوئیدهای کبدی را ایجاد کرده بودند.

زن ۴۳ ساله‌ای از ۳ - ۴ ماه قبل دچار درد شکم بخصوص در ناحیه تحتانی چپ شده بود. این درد به پای چپ و ناحیه پرنه انتشار و با راه رفتن تشدید می‌یافته است. درد کویلیکی نبوده و بدون ارتباط با غذا و اجابت مزاج بوده است. همچنین سابقه خونریزی گوارشی وجود نداشته است. با این علایم و به علت ترشح سفید رنگ و بدبوی مهملی به متخصص زنان مراجعه می‌کند. بیمار از ۱۳ سالگی قاعده شده و سه زایمان طبیعی داشته است. قاعدگی منظم بوده و تکرر و سوزش ادرار داشته است اخیراً متوجه زردی چشم‌ها و پررنگی ادرار شده است بیمار قبلاً سابقه زردی یا بیماری کبدی نداشته است.

در مراجعه به متخصص زنان، پزشک متوجه زردی و شکم برجسته و بزرگی کبد به ارتفاع ۱۴ سانتیمتر می‌شود. همچنین بیمار آسیت داشته و در معاینه دستگاه تناسلی در آدنکس چپ توده‌ای لمس می‌شده است.

در سیتی اسکن شکم و لگن کبد بزرگتر از طبیعی و مشکوک به داشتن ضایعه فضاگیر گزارش می‌شود. طحال طبیعی بوده و در ناحیه لگن تصویر توده پاتولوژیک بسیار بزرگ که تا حدود ناف گسترش یافته و باعث خوردگی سقف استابولوم و قسمتی از استخوان ایلیاک چپ شده بود، گزارش شده است (شکل ۱ و ۲)

عکس سینه طبیعی بوده است و در عکس ساده شکم دانسیته یکنواخت نسج نرم در لگن دیده شد. در IVP اتساع خفیف در حالب چپ ناشی از

تشخیص:

متاستاز کارسینوم هیپاتوسلولر

در تخمدان چپ.

بعد از عمل زردی بیمار بیشتر شده و آنزیم‌های کبدی افزایش یافتند. حال عمومی بیمار وخیم‌تر می‌شود. در نتیجه بیمار به بخش گوارش منتقل شده و با تنظیم الکتrolیت‌ها حال عمومی بیمار بهتر می‌شود.

Hb = ۱۰/۵ gr% WBC = ۸۱۰۰

T-Bil = ۱۲ mg/۱۰۰

D-Bil = ۸ / ۲ mg / ۱۰۰

ALT = ۲۰۶۰ U/L (۲۶۰ U/L بعد ۵ روز)

ALP = ۴۱۷ U/L (۲۶۰ U/L بعد ۵ روز)

LDH = ۱۲۰۰ U/L

PT = ۱۶ (۵ روز بعد ۱۷ ثانیه) ثانیه

Protein = ۶ / ۱ gr/L

الکترو فورز پروتئین‌های سرم

Alb = ۳۸/۲ % (۵۶ - ۶۸)

α_1 = ۷/۲ % (۲/۵ - ۴/۵)

α_2 = ۵/۶ % (۹ - ۱۴)

β = ۱۷/۲ % (۸ - ۱۳)

γ = ۳۱/۸ % (۱۰ - ۱۸)

HBsAg منفی بود

α -Fetoproteine = ۳۰۰ microgr (۰ - ۲۰)

Ferritine > ۱۰۰ (۱۲ - ۲۵ mg)

از تومور کبد بیوپسی به عمل آمد که نتیجه به شرح زیر بود:

بافت استوانه‌ای سبز رنگ به طول ۱/۵ سانتیمتر به قطر ۰/۲ سانتیمتر بود. که در ریزبینی ساختمان بافت کبد توسط بافت تومورالی اشغال شده بود. سلول‌های تومورال دارای هسته هیپرکروم درشت گرانولر بعضاً با هستک و با سیتوپلاسم آنوزونوفیل بودند. همچنین ماده صفراوی در داخل سلول‌ها و سینوزوئیدها مشهود بود. ارتشاح سلول‌های آماسی تک‌هسته‌ای اطراف فضاهای باب دیده می‌شد. در ضمن بعضی سلولهای کبدی تغییرات چربی را نشان می‌دادند.

تشخیص: کارسینوم هیپاتو سلولر کبد.

بحث:

در بررسی مقالات منتشر شده تا به حال از چهار مورد متاستاز تخمدان با منشأ هیپاتوما اطلاع یافته‌ایم. در گزارش یونگ^(۱۷) زن ۳۸ ساله‌ای برای بستن لوله‌های رحم لاپاراسکوپی می‌شود و در ضمن این کار متوجه بزرگی کبد می‌شوند. ولی تخمدان‌ها طبیعی بوده است. در سیتی‌اسکن کبد توده هیپودانس و در آنژیوگرافی آن توده هیپوواسکولر مشخص می‌شود. چند ماه بعد تومور تخمدان چپ با منشأ کبد پیدا

شکل ۱ و ۲

می‌شود.

بیمار دیگر خانم ۳۱ ساله‌ای بود که به علت درد پشت مراجعه کرده بود. در سیتی‌اسکن تومور دوطرفه آدنکس دیده می‌شد. در لاپاراتومی تومور دوطرفه تخمدان و بزرگی ندولر کبد به نظر می‌رسید. بیوپسی کبد و

تخمندان کارسینوم هیپاتوسلولر را نشان داد.

بیمار بعدی زن ۶۸ ساله‌ای بود که با توده شکمی مراجعه کرده بود. در معاینه لگن، توده لمس می‌شد و در لاپاراتومی کارسینوماتوز صفی و آسیت و گرفتاری کبد و رحم و هر دو تخمدان گزارش شد.

جدول ۱ محل و شیوع متاستاز را در ۲۲۵ مورد هیپاتوما نشان می‌دهد.

Organ and Tissue	No. of Cases	Relative Frequency
Mainly Hematogenous	126 (56.0 %)	87.5%
Lung	116 (51.6%)	80.6%
Adernal	19 (8.4%)	
Bone	12 (5.8%)	
Pancereas	7 (3.1%)	
Kidney	5 (2.2%)	
Thyroid	2 (0.8%)	
Meninx	2 (5.4%)*	
Heart	2 (0.8%)	
Brain	1 (2.7%)*	
Mainly Lymphogenous		
(Lymph Nodes)	60 (26.7%)	41.7%
Hilar	33 (14.7%)	22.9%
Head of Pancreas	24 (10.7%)	16.7%
Around Aorta	18 (8.0%)	
Retroperitonum	13 (5.8%)	
Around Stomach	12 (5.3%)	
Mediastinum	11 (4.9%)	
Around Trachea	11 (4.9%)	
Around Carina	9 (4.0%)	
Neck	7 (3.1%)	
Virchow	5 (2.2%)	
Inguinal	1 (0.4%)	
Mainly Infiltrating and disseminating	49 (21.8%)	34.0%
Diaphragm	23 (10.2%)	16.0%
Douglas' Pouch	14 (6.2%)	
Gallbladder	13 (5.8%)	
Stomach, Intestine	9 (5.8%)	
Peritoneum	9 (5.8%)	
Pancreas Surface	8 (3.6%)	
Heart	3 (1.3%)	
Esophagus	1 (0.4%)	
Ovary	1 (0.4%)	
Total	225 (100%)	144 (100%)

* The cranium was opened in 37 cases.

در گزارش دیگر، زن ۳۶ ساله با درد عمقی در ناحیه چپ تحتانی شکم با انتشار به پشت بود که بزرگی لوپ راست کبد داشت. در بیوپسی معلوم شد که این تومور کارسینوم هیپاتوسلولر است. بیمار پس از یک سال توده‌ای در آدنکس چپ پیدا کرد و بعد از لاپاراتومی و بیوپسی،

توده، هیپاتوما گزارش شد.^(۱۳)

در هر چهار بیمار معرفی شده هرچند مراجعه اولیه به متخصص زنان بوده ولی شکایت‌های بیماران مربوط به دستگاه تناسلی نبوده است. بیمار ما نیز ابتدا به بخش زنان رفته و عمل جراحی می‌شود و سپس به بخش گوارش انتقال می‌یابد.

نکته دیگر متاستاز استخوانی در بیمار ما می‌باشد که به صورت خوردگی سقف استخوان استابولوم و قسمتی از استخوان ایلیاک چپ بوده است و درد پا در طرف چپ را ایجاد کرده بود. متاستاز به استخوان در بیمار فوق احتمالاً مجاورتی و ناشی از تومور لگن بوده است.

بیمار ما دو ماه بعد از مرخص شدن فوت می‌کند.

در اغلب آمارها تومورهای ثانویه کبد را ۸۵ تا ۹۰ درصد کل تومورهای کبد ذکر می‌کنند درحالی که تومور اولیه حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد کل موارد می‌باشد^(۸)

شایعترین تومور اولیه بدخیم کبد هیپاتوما است که در مناطق مختلف جهان با شیوع متفاوت دیده می‌شود. مثلاً میزان بروز این تومور در آمریکا ۲/۵ در ۱۰۰ هزار نفر است و احتمال می‌رود شیوع آن دو برابر بیشتر باشد. شیوع سرطان‌های کولورکتال ۴۵، پستان ۴۱ و ریه ۴۰ در هر ۱۰۰ هزار نفر می‌باشد.

هیپاتوما در آفریقا و جوامع شرق آسیا شایعتر است و اغلب همراه با سیروز است ولی عوامل مساعدکننده دیگری نیز دخالت دارد که از آن جمله آفلاتوکسین و ویروس‌های هیپاتیت B و C می‌باشد. الکل به عنوان یک عامل کوکارسینوزن تلقی شده است.^(۱۰) بیماری‌های مستعدکننده دیگر شامل هموکروماتوز، کمبود α۱ آنتی‌تریپسین و تیپ I بیماری ذخیره‌ای گلیکوژن و پورفیرپاکوتاناردا می‌باشند.

کمترین احتمال ایجاد هیپاتوما به علت سیروز کبدی در بیماری ویلسون^(۱۱) و هیپاتیت مزمن اتوایمون^(۱۲) می‌باشد.

در گزارشی از ژاپن^(۱) نسبت مرد به زن در هیپاتوما ۱ به ۱/۷ می‌باشد از ۲۳۲ مورد هیپاتوما در ۱۸۲ مورد بیماران از نظر HBV بررسی شدند که در ۶۶ مورد (۳۶/۳٪) مثبت بوده است. در ۲۰۴ مورد بیمار با سابقه مصرف الکل در ۲۴ نفر (۱۱/۸٪) آنان میزان مصرف الکل بالا بوده است و در ۴۳ نفر (۲۱/۱٪) مصرف الکل متوسط داشتند. دو بیمار نیز که متعاقب عفونت با Clonorchias Sinensis هیپاتوما پیدا کردند، گزارش شده است^(۱)

از نظر مورفولوژی هیپاتوما به صورت تهاجمی یا گسترش‌یابنده (Expanding)، انفیلتراتیو یا (Spreading) و چند کانونی (Multi Focal) می‌باشد^(۲) و^(۹)

نوع گسترش‌یابنده اغلب در کبدهای غیرسیروتیک دیده می‌شود. در آفریقا و غرب، اغلب تومورها از نوع انفیلتراتیو یا چندکانونی می‌باشند. هیپاتوما ممکن است در کبد در یک لوپ یا هر دو لوپ واقع باشد و از راه عروق خونی یا لنفاتیک یا انتشار مستقیم بخش شود. متاستازهای کبدی ممکن است گرفتاری در وریدهای کوچک یا بزرگ

خارج کبد در ورید باب و یا اجوف تحتانی ایجاد کند. حتی ممکن است در واریس‌های مری که قبلاً اسکلوترابی شده است و اسکروزه شده‌اند پیدا شود در اعضای دیگری مثل ریه، استخوان، مغز، آدرنال، طحال، کیسه صفرا، داخل صفاق، قلب و حتی جمجمه، فک، حدقه چشم و غدد لنفاوی نیز متاستاز ایجاد می‌شود ولی شایعترین محل در ریه و بعد در استخوان است.

محل اولیه و منشأ ۳۵۷ تومور متاستاتیک به تخمدان (جدول ۲)

محل	تعداد	درصد
پستان	۱۰۹	٪۳۱
دستگاه گوارش	۱۶۹	٪۴۷
معد	۲۹	٪۸
کولون	۱۰۴	٪۲۹
رکتوم	۳۲	٪۹
غیرمشخص	۴	٪۱
دستگاه ژنیتال	۶۴	٪۱۸
رحم	۴۴	٪۱۲
سرویکس	۱۰	٪۳
واژن	۱	-
مهبلی	-	-
لوله فالوپ	۹	٪۳
غیره	۱۵	٪۴

در گزارشی از ژاپن از ۲۲۵ مورد بیمار، ۱۴۴ نفر متاستاز خارج کبدی داشته‌اند (٪۶۴). تهاجم و رشد تومور می‌تواند از راه مجاری صفراوی داخل کبدی در ۲ تا ۶ درصد موارد دیده شود. که با علائم یرقان انسدادی مراجعه می‌کنند (۱). Kojiro^(۴) در مورد رشد هیپاتوما در مجاری داخل کبدی در کالبدشکافی ۴۳۹ نفر، در ۲۷ نفر (٪۶/۱) تهاجم تومور را در کلدوک و مجرای مشترک کبدی نشان داده است. رشد داخل شریانی غیرشایع نیست و باعث انتشار تومور به قلب می‌شود که در یک مقاله از ۱۰۰ مورد اتوپسی شده هیپاتوما توسط مک دونالد^(۵) شرح داده شده است. در گزارش ۴۳۹ بیمار در ۴۸ نفر (٪۱۰/۹) تومور به ورید اجوف تحتانی توسعه پیدا کرده و در ۱۸ نفر (٪۴/۸) در دهلیز راست دیده شده بود.

مراجع:

- 1- Nakagishi T. Pathology of Hepatocellular Carcinoma in Japan. Cancer 1983;5 : 863-877.
- 2- Ishikura H. Hepatoid Carcinoma of the Ovary. Cancer 1987; 60: 2775-2784.
- 3- Young RH., Gersell DJ. Clement Ph. Hepatocellular Carcinoma Metastatic to the Ovary. Hum Pathol. 1992 ; 23 : 574 - 580.
- 4- Kojiro - Hepatocellular Carcinoma as Intraductal Tumor. Cancer 1982; 40 : 2144-2150.
- 5- Mac Donald - Hepatocellular Carcinoma of Liver. Arch. Inter. Med. 1957; 99 : 266-270
- 6- Webb MJ Decker. Metastatic Cancer of Ovary. Obstet. Gyn 1975; 45: 391-396.
- 7- Leon Shiff. Disease. of the Liver 1993; 1255-1256.
- 8- Wright. Liver and Biliary Disease 1985; 1171-1175.
- 9- Sheila Sherlock. Disease of the Liver and Biliary System. 1993; 507-508.
- 10- Hardell L., Bengtsson, No, Jonsson V. et al. Aetiological Aspects of Primary Liver Cancer with Special Regard to Alcohol, Organic Solvents and Acute Intermittent Porphria. an Epidemiological Investigation. Br. J. Cancer 1984; 50 : 389
- 11- Wilkinson ML, Portmans B, Williams R., Wilson's Disease and Hepatocellular Carcinoma, Possible Protective Role of Copper. Gut 1993; 24 : 767-772
- 12- Burroughs AK, Bassendime MF, Thomas HC. et al. Primary Liver Cell Cancer in Autoimmune Chronic Hepatitis. BMJ 1981; 273-282.
- 13- Oortman EH, Elliott JP. Hepatocellular Carcinoma Metastatic to Ovary : A Case Report. AMJ Obstet Gynecol 1983; 146: 715-717

متاستاز هماتوژن در ۱۲۶ مورد (٪۵۶) و از راه لنفاتیک در ۶۰ مورد (٪۲۷/۶) وجود داشت و در ۴۹ مورد (٪۲۱/۸) تومور به صورت انفیلتره و منتشر بوده است

ریه شایعترین محل متاستاز هیپاتوما می‌باشد و هر دو ریه به یک نسبت گرفتار می‌شوند. محل‌های هماتوژن متاستاز بعد از ریه غدد فوق کلیه و استخوان، مننژ، لوزالمعده، کلیه، صفاق و قلب می‌باشد. در ۳۷ مورد مغز گرفتار بوده است. متاستاز استخوانی اغلب در مهره‌ها و سپس در استخوان جناغ، دنده‌ها و جمجمه می‌باشد.

متاستاز متعدد در ناف کبد و پانکراس و مدیاستن، دور آنورت و معده و خلف صفاق می‌باشد. متاستاز دوردست در گردن به ندرت اتفاق می‌افتد. متاستاز به غده لنفاوی فوق ترقوه سمت چپ (ویرشو) در ۲/۲٪ موارد رخ می‌دهد. انفیلتراسیون مستقیم تومور به دیافراگم نیز نسبتاً شایع است. متاستاز دوردست منتشر به Douglas Pouch در ۶/۲٪ بوده و گرفتاری صفاقی به صورت کارسینوماتوز صفاقی ممکن است دیده شود. جدول ۱ محل و شیوع متاستاز را در ۲۲۵ مورد هیپاتوما نشان می‌دهد.

از طرف دیگر تومورهای اولیه تخمدان اغلب از نوع Cystadencarcinoma می‌باشند و متاستاز ناشی از تومورهای دیگر اعضاء در تخمدان نادر است. یک بررسی نشان داده است که فقط ۵ تا ۷ درصد تومورهای تخمدان متاستاتیک هستند. غالباً این تومورها دوطرفه می‌باشند. گاهی نمی‌توان منشأ آنرا پیدا کرد ولی اغلب منشأ از روده بزرگ، آپاندیس، پستان و رحم دارند. به برخی از این تومورها، تومور Krukenberg می‌گویند و این نام را برای تومورهای متاستاتیک با مشخصات بافتی Signet Ring Cell به کار می‌برند. این تومورها دارای نکروز ژلاتینی و حفرات کیستیک به اندازه‌های متغیر پر شده از موسین می‌باشند. از نظر بالینی به صورت توده لگنی بزرگ و آسیت ظاهر می‌شوند. متاستاز از سرطان لوزالمعده نیز نادر است. در کالبدشکافی ۱۱۹ مورد سرطان پانکراس فقط ۷ مورد متاستاز به تخمدان مشاهده شده بود.^(۶)

* استادیار علوم پزشکی دانشگاه تهران - بیمارستان دکترشریعتی