



ثلاثة أورام خبيثة منفصلة في ثلاثة أعضاء مختلفة عند مريض واحد

THREE MALIGNANT TUMORS IN THREE DIFFERENT ORGANS IN ONE PATIENT

Ghazi Baddour⁽¹⁾, Sulafa Eltahir⁽²⁾

(1) Professor, Head of Department of Pathology, Faculty of Medicine, Tichreen University, Latakia – Syria (2) Postgraduate Student, Department of Pathology, 4th Year, Faculty of Medicine, Tichreen University, Latakia – Syria. **Correspondence:** Ghazi Baddour, **E-mail:** Ghazi@scs-net.org

القصة السريرية (Clinical Scenario):

مريض (ع، ١) عمره ٤٢ سنة كان يشكو من إمساك منذ عام ٢٠٠٧، فأجري له تنظير هضمي سفلي للمستقيم (Rectum) مع اخذ خزع (biopsy) خارج مشفى الأسد الجامعي وكانت نتيجة التشريح المرضي (Histopathology) بوليب غدي مع عسر تصنع خفيف الشدة: (*Adenomatous polyp of the Large Intestine (with low-grade dysplasia)*)

راجع مشفى الأسد الجامعي باللاذقية بتاريخ ٢٠٠٨/٣/١٦ بآلام في الخصرة (flank) اليسرى تمتد حتى أسفل البطن مع أعراض بولية سفلية (تعدد بيلات) وتم إجراء موجات فوق صوتية (U/S) وكان التقرير الشعاعي كالتالي:

١- الكلية اليسرى مستسقية بشدة مع ترقق قشري شديد وتوسع في الحويضة والحالب، حتى مستوى الأوعية الحرقفية اليمنى حيث يوجد منطقة قليلة التمايز غير منتظمة قطرها ٤،٥ سم .

٢- لوحظ وجود تسمك غير منتظم في جدار الكولون بمستوى الزاوية الكولونية الطحالية ومنطقة أخرى بمستوى الناحية الخلفية اليمنى (غالباً كولون سيني) مع تبارز بوليب كبير الحجم ضمنها (تنشؤ Malignant).

٣- بقية الأعضاء ضمن الحدود الطبيعية .

٤- ينصح بإجراء تنظير هضمي سفلي.؟..

أجري له تنظير هضمي سفلي (من الكولون النازل) وذلك بتاريخ ٢٠٠٨/٣/٢٠ وأخذت له عشر خزع صغيرة وأرسلت للتشريح المرضي (Histopathology) وكانت النتيجة:

• (التهاب مزمن غير نوعي دون وجود خلايا لانموذجية). (*Chronic inflammation without atypia*)

- في ٢٠٠٨/٥/١ وبسبب الأعراض البولية (أدخل إلى المشفى) وتمت محاولة إجراء قسطرة ولكن تعذر إدخالها بسبب وجود عائق على مسير الحالب (انضغاط؟)

- في سوابق المريض نوبات ربوية (منذ الصغر) مع ارتفاع سكر الدم (٣٥٣ ملغ/دل) .

- العمل الجراحي: (هضمية & بولية) بتاريخ ٢٠٠٨/٥/٢٣ :

العمل الجراحي (Surgical Intervention)
(جراحة هضمية وبولية) بتاريخ ٢٠٠٨/٥/٢٣:

٢) الجراحة الهضمية :

• وجود كتلة تبعد عن الزاوية الكولونية اليسرى حوالي ١٠ سم مع التصاق ورمي بالصائم على بعد ١٥ سم مع كتلة ورمية أخرى ٥×٥ سم في إحدى عرى الصائم (Jejunum) .

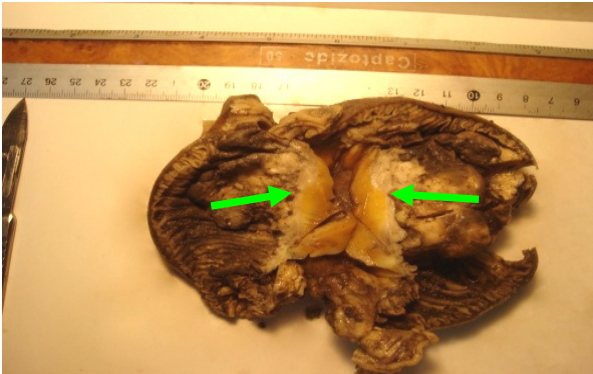




* مقاطع الحالب تبدي وجود تكاثر ورمي شامل له وبجميع طبقاته، مكون من تشكلات عنبية/ حبال خلوية/ و خلايا مفردة ذات سيتوبلاسما غزيرة حامضية التلون مع وجود حبيبات و نويات واضحة مع انقسامات شاذة عديدة.



الشكل (١): صورة عيانية للحالب الأيسر نلاحظ امتلاء لمعة الحالب بالورم بلون أبيض مصفر.



الشكل (٢): الصائم (jejunum) يقاس ١٢ سم ضم في منتصفه كتلة ورمية نامية تحتل معظم المعة بقطر ٥ سم مرتشحة بكل طبقات الجدار ذات لون رمادي .



الشكل (٣) : صورة عيانية لورم القولون مع جزء من الصائم- الأسهم تشير إلى الورم بلون أبيض

* المقاطع المجراة على الورم الصائمي تبدي وجود تكاثر خلوي ورمي مكون من خلايا غير متميزة، تبدي تشوهات

• تم استئصال الكتلة الكولونية مع الكتلة الصائمية بكاملها ، والزاوية الكولونية اليسرى مع ثلث الكولون المعترض الأيسر .

(٢) الجراحة البولية :

- تم عزل الحالب الأيسر حيث تبين وجود كتلة تسد الحالب كلياً متبازرة ضمن لمعته على حساب القسم المتوسط للحالب مع وجود ضخامات عقد لمفية حول السرة الكلوية، وتم استئصال الكلية اليسرى مع الحالب كاملاً، والعقد حول السرة الكلوية اليسرى.
- تم إرسال كل من الكلية والحالب الأيسر، قطعة الصائم، الكولون النازل لقسم التشريح المرضي وذلك بتاريخ ٢٤/٥/٢٠٠٨.
- وبعد العمل الجراحي بتاريخ ٢٦/٥/٢٠٠٨ شكى المريض من دوخة عند محاولته المشي (بعد جهد خفيف) استمرت ١٠ دقائق ثم دخل بطور شخيري استمر حوالي ٥-١٠ دقائق مع تعرق غزير .

التوجه :

غالباً نوبة اختلاجية ، وتبين بعد الفحص المخبري أنها بسبب زيادة اضطراب الشوارد (Na) ، ولم يجر التصوير المقطعي لعدم تعاون المريض .
لم نستطع متابعة المريض بعد ذلك لوجوده خارج القطر

تقرير التشريح المرضي (Pathology Report)

الوصف العياني:

- * أبدى تقطيع الكلية وجود تشكلات كيسية تشمل معظم النسيج الكلوي .
- * الحالب أبدى وجود كتلة قاسية بالتقطيع مائلة للابيضاض تحتل كل الحالب .

الوصف المجهرى:

* مقاطع الكلية أبدت علامات التهاب مزمن لا نوعي واسع يحتل معظم نسيج الكلية مع توسعات كيسية عديدة.

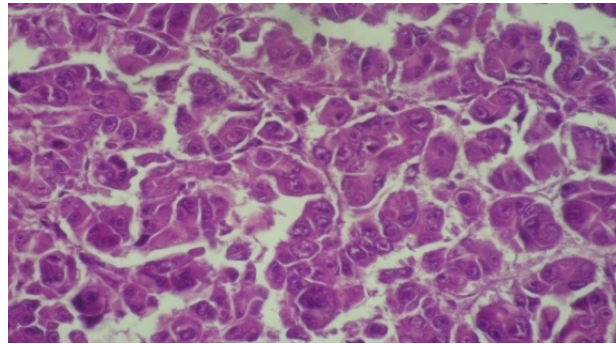




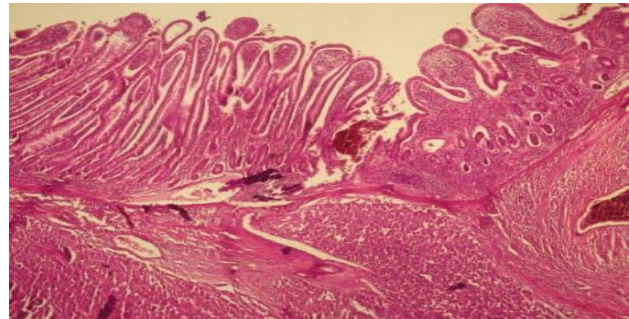
غزيرة وانقسامات شاذة عديدة، ترتشح تحت الطبقة المخاطية وضمن الجدار العضلي .

* الورم الكولوني بدا مكونا من تكاثر غدي لانموزجي ، ذي بشرة متعددة الطبقات و نوى مفرطة التصبغ ترتشح أيضاً بجميع طبقات الجدار .

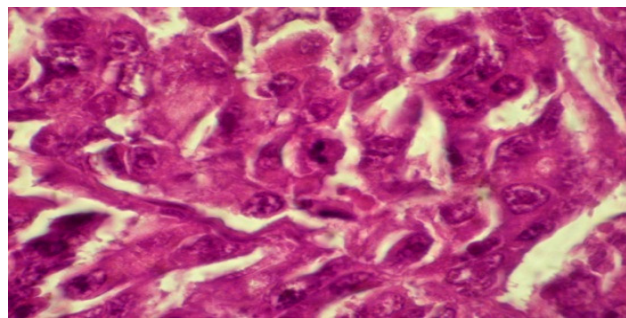
* اثنتي عشرة عقدة بلغمية في النسيج الشحمي المحيط بمنطقة الصائم والكولون، بدت جميعها دون علامات لنقائل ورمية فيها.



الشكل (٤): صورة الحالب (10x) توضح تشكيلات غدية مع خلايا ذات هيولى أيزينية ، مع كشم خلوي واضح للخلايا و نوية واضحة



الشكل (٥): صورة ورم الصائم (4x) توضح وجود تشكيلات ورمية تحت المخاطية.



الشكل (٦): (40x) خلايا ورمية في الصائم (jejunum) ذات نوى ضخمة و نويات حمراء واضحة مع انقسامات شاذة و هيولى أيزينية تحوي حبيبات صغيرة

التشخيص المبدئي (Preliminary Diagnosis) :

كان موجهاً نحو كارسينوما مختلفة التميز في الكولون والصائم والحالب دون نقائل لأي عقدة بلغمية مترافقة مع حواف قطع

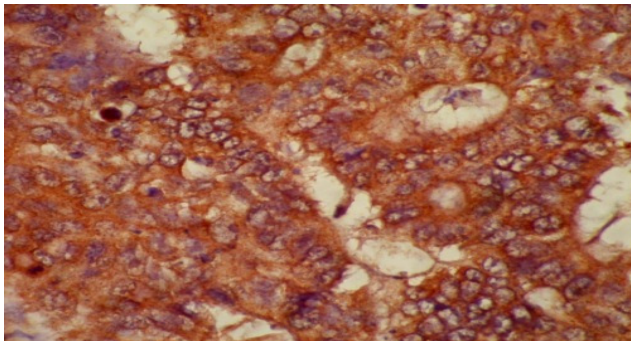
ملاحظة :

نظراً لوجود بعض المظاهر السريرية مثل النوب الربوية و السكري و خاصةً بعد تراجع سكر الدم للطبيعي بعد استئصال الأورام و أيضاً لاحتواء الورم على بعض المظاهر النسيجية المشابهة للأورام الغدية الصماوية مثل الوريدات Rosettes، الحبال الغدية Trabeculae وجود حبيبات ضمن الهيولى ، و لذلك فقد تم إجراء بعض الملونات المناعية وهي الكروموجرانين CHROMOGRANIN ، Ck ، CEA ، وذلك للأورام الثلاثة، حيث لوحظت إيجابية واضحة عند التلوين بالكروموجرانين كما هو مبين في الأشكال: (١٢) (١٣) (١٥) (١٦) (١٨) (١٩) .

الملونات المناعية (Immune-stain) :

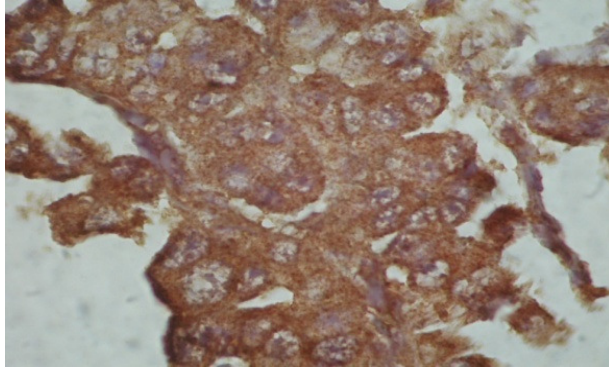
أجري ملون (CHROMOGRANIN) للورم الصائم، الكولون والحالب وكانت ايجابية للأورام الثلاثة في توضعاتها المختلفة .

١- الملونات المناعية لورم الكولون (CHROMOGRANINE – CEA)

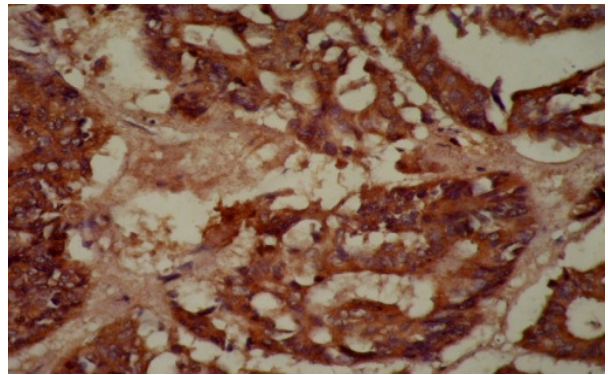


الشكل (١٢): الملون المناعي (CHROMOGRANINE) لورم الكولون مع ايجابية واضحة

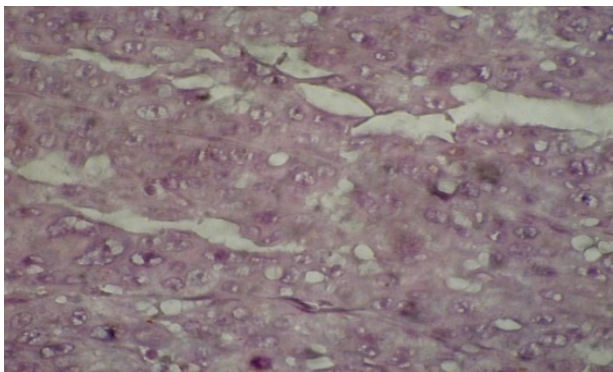




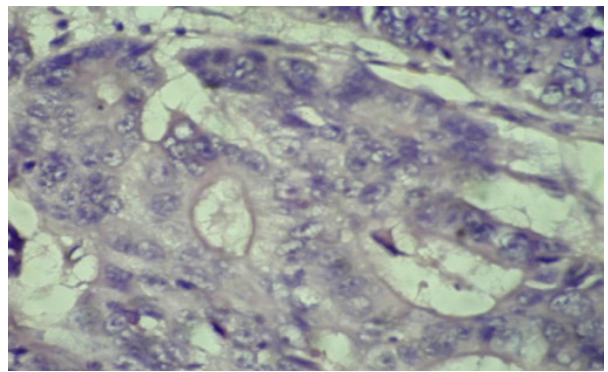
الشكل (١٦): الملون المناعي (Chromogranin) لورم الصائم مع ايجابية واضحة



الشكل(١٣): الملون المناعي (CHROMOGRANINE) لورم الكولون مع ايجابية واضحة

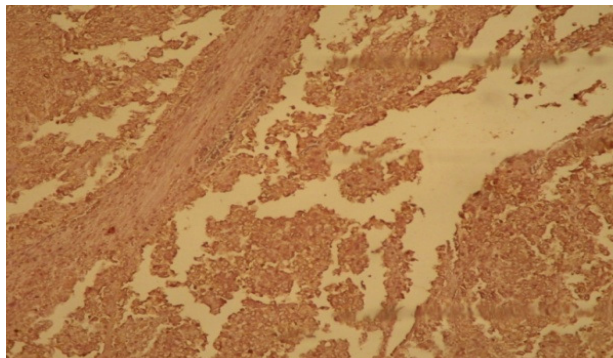


الشكل (١٧) : الملون المناعي (CEA) لورم الصائم مع سلبية واضحة.



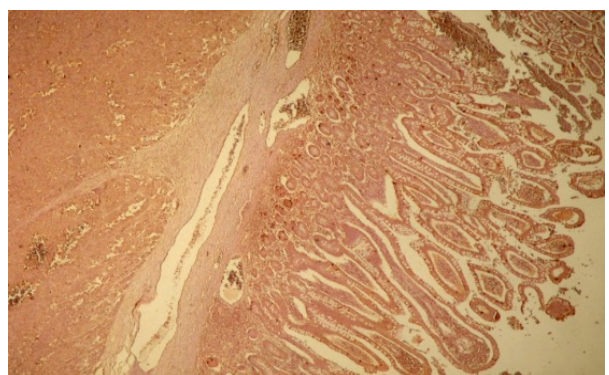
الشكل(١٤): الملون المناعي(CEA) لورم الكولون مع سلبية واضحة

٣- الملونات المناعية لورم الحالب الأيسر (Ck20-)
(Chromogranin).



- الشكل(١٨): الملون المناعي (Chromogranin) لورم الحالب ايجابي

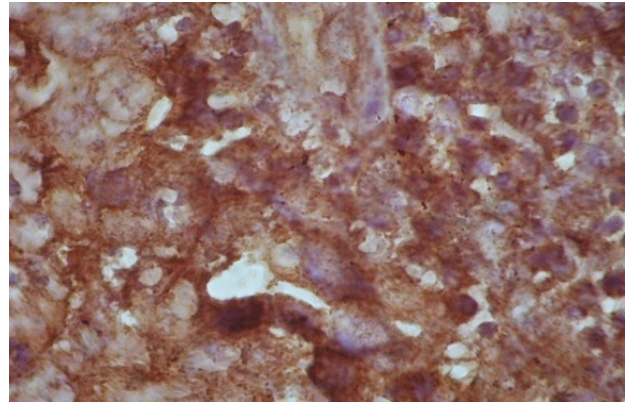
٢- الملونات المناعية لورم الصائم (-CEA
(CHROMOGRANINE).



- الشكل (١٥): الملون المناعي (Chromogranin) لورم الصائم مع ايجابية واضحة

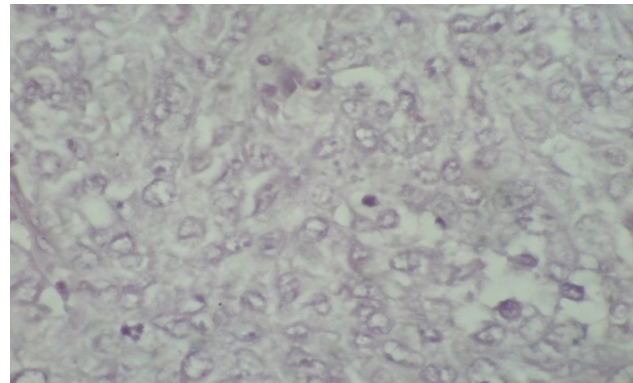


يمكن أن يتظاهر بشكل غير متميز ، حيث يمكن أن ينحصر ضمن المخاطية أو الطبقة تحت المخاطية (وكما لوحظ توضع في هذه الحالة تحت المخاطية.) (1).
يمكن أن يسلك سلوك الورم الكشمي (Anaplastic) و يرتشح حتى الأعضاء المجاورة⁽²⁾، ٩٠% من حالات الورم السرطاوي ضمن المعدة والكولون تخترق الجدار العضلي ويمكن أن تغزو الكبد كناقيل بعيدة خاصة في الأورام التي تقيس أكثر من ٢ سم.⁽³⁾



الشكل (١٩): الملون المناعي (Chromogranin) لورم الحالب ايجابي

وصف Fenoglio-Presion (4) حالات نادرة قليلة جداً أطلق عليها اسم (-Pleomorphic giant cell neuro-endocrine carcinoma). لها خواص كشمية عالية، تتكون من خلايا متعددة الأشكال مع هيولى غزيرة بلون أيوزيني، تظهر النواة واضحة وكبيرة مع تكثف للكروماتين ونويات أكثر وضوحاً مع العديد من الانقسامات الشاذة .



الشكل (٢٠): الملون المناعي (CK20) لورم الحالب الأيسر سلبي

ضمن تصنيف (WHO) للأورام السرطاوية جاءت تسمية:

الورم المعروف باسم (Large cell neuroendocrine carcinoma) ويتألف من خلايا كبيرة ويمكن أن تتوضع بشكل أعشاش (nest)، ترابيق (trabecular)، ووريدات (rosette)، ونمط سياج (palisading) حيث يرجح أن التشخيص الصماوي يجب أن يدعم بواسطة التلوين المناعي، والمجهر الالكتروني يساهم في تشخيص الخلايا من حيث شكل وحجم وعدد الحبيبات الغدية الصماوية.⁽⁵⁾

ومقارنة مع السرطانة صغيرة الخلايا ، نجد أن الهيولى غزيرة ووفيرة ، النواة أكثر وضوحا وحوصلية مع نوية واضحة . هذا النمط أقل مشاهدة في الجهاز الهضمي وغير مألوف.⁽⁶⁾

أبدت المراجع وجود أكثر من ثلاثين نوع من الخلايا الغدية الصماوية في الجهاز الهضمي، وتكون الأورام

التشخيص النهائي (Final Diagnosis):

بعد إجراء الملونات المناعية خلصنا إلى تشخيص: كارسينويد (في الكولون والصائم والحالب الأيسر) من نموذج عديد الأشكال والخبيث .

Pleomorphic giant cell neuro- endocrine (carcinoma.)

المناقشة (Discussion)

يمكن أن يحدث الورم السرطاوي في أي عمر ، ويشاهد في الأمعاء الدقيقة بنسبة ٥٠% ، وهو مثار جدل، بينما في الأمعاء الغليظة أكثر جزء مشاهدة فيه هو الأعور وتقل هذه النسبة في بقية أقسام الكولون الأخرى .(1)



- معدل البقيا: (٥ سنوات) في حوالي (٢٥% - ٤٢%) .
١٠% من المرضى كانت نسبة البقيا لديهم (١٠ سنوات).^(١١)

- الأورام التي تقيس اسم أو أقل وتتوضع ضمن المخاطية أو تحت المخاطية وبدون وجود غزو وعائي تكون ذات إنذار أفضل ويكون العمل الجراحي شافياً وكافياً ، وذلك علي عكس الأورام التي تقيس أكبر من ٢سم ومصحوبة بغزو وعائي، فلها سلوك الأورام الخبيثة الشرسة .^(٧)

الخلاصة (Conclusion):

حالة خاصة لمريض (ع-١) بعمر ٤٢ سنة كان يشكو من أعراض هضمية وتنفسية . راجع المشفى وأجري له تنظير هضمي سفلي عدة مرات . دخل المشفى بتاريخ ٢٠٠٨/٣/١٦، وتم إجراء عمل جراحي هضمي وبولي، تبين وجود ثلاثة أورام منفصلة في (الصائم ، الكولون المعترض ، والحالب الأيسر) تم استئصالها جميعاً، وإرسالها إلى التشريح المرضي مرفقة بعقد بلغمية عدد^(١٢) من منطقة الصائم و الكولون .

كان التشخيص المبدئي لتلك الأورام الثلاثة المنفصلة سرطاناً قليلة التمايز (Poorly differentiated carcinoma) ، وبعد إجراء الملونات المناعية توصلنا للتشخيص التالي :

(Large cell neuroendocrine carcinoma - carcinoid) .
(carcinoma) .

لم نستطع تحديد فيما إذا كان الورم عبارة عن ثلاثة أورام منفصلة لا علاقة لأحدها بالآخر أو عبارة عن توضع بدئي للورم في عضو مخصوص من الأعضاء ويشكل التوضعان الآخران نقائل له .

تجدر الإشارة إلى وجود غياب تام للنقائل في جميع العقد للمفاوية المرسله مع هذه الأورام (ولكن هناك بعض الصمات الوعائية ضمن جدار الصائم)، كما أن الكبد بدا

السرطاوية المتوضعة في الصائم (jejunum) عادة مفرزة للسيروتونين (serotonin) ونمط الخلايا (EC-cell ، Glucagon –like peptide).^(٧)

تمثل الأورام السرطاوية في الصائم من حيث الوبائية ٢٣%-٢٨% مقارنةً مع بقية أجزاء الهضمي، ويأتي الصائم في المرتبة الثانية بعد الزائدة من حيث نسبة التوضع . عادة ترجع أسباب الإصابة بتكاثر لانموذجي مجهري للخلايا EC- cell في حالات البؤر الورمية المتعددة .^(٧)

يعتبر توضع الكارسينويد ضمن الحالب كورم بدئي أو انتقالي من الأمور النادرة جداً وغير الشائعة .

المظاهر السريرية (Clinical features):

تسبب هذه الأورام إذا كانت مفرزة ما يسمى بالمتلازمة السرطاوية (Carcinoid syndrome) تتصف باضطرابات هضمية مع وجود نوبات ربوية والخ...) حيث نجد أن المريض كان يشكو من اضطرابات هضمية ((إسهالات)) علماً بأنه مريض ربو).^(١)

الدراسة الجينية (Genetic studies):

-عادةً هذا النمط من الأورام ضمن الكولون يبين فقدان في الجين MEN-1 وقد وجد في حالتين لورم سرطاوي ضمن الكولون وكذلك في موضع آخر من الكولون في المستقيم .^(٨)

- أما في الصائم فقد وجد تحول (EGF) ، (PDGF) . ويعتبر زيادة التعبير في (NCAM) (حيث لا يوجد في الخلايا الصماوية الطبيعية للقناة الهضمية) له أهمية من حيث النمو الورمي أو النقائل الورمية .^(٩)

الإنذار Prognosis:

- يشابه إنذاره الأورام الخبيثة الأخرى وله انتشار موضعي في (٣٦%-٤٤%) من المرضى وحوالي ٣٨% ذو نقائل بعيدة .^(١٠)





of pathology, 1990 Atlas of tumor pathology : volume Fascicle 27.

5-Travis WD ,LinnoilaRI, Tsokos MG, Hichcock CL, Cutler GB, Neiman L,ChrousosG,Pass H ,Doppman J(1991). Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. An Ultrastructural , immunohistochemical, and flow cytometric study of 35cases .Am J surg patho/15:529-553.

6- Chaudhry A, Papnicolaou v,Obergk, HeldIn CH,Funak(1992). Expression of platelet – derined. Growth factor and its receptors in neuroendocrine tumorof Digastive system. Cancer Res52:1006-1012.

7-Hamilton S.R.,Aalltonen L.A.(Eds) : World Health organization classification of tumors. Pathology and Genetic of Tumors of Digastive system. IARC Press:lyon 2000.

8- PadbergB, schroders, Ca.PellaC , Frilling A,kLoppELG,Heitz Pul(1995). Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) revisited virchows Arch 426:541-548.

9-Ahlman H, Wangberg B, Nilsson O(1993).Growth regulation in Carcinoid tumor .Endocrine Metab clin North Am22:889-915.

10-Modlin IM, Sandor A(1997) . Ananalysis of 8305 cases of carcinoid tumor . Cancer 79:813-829.

11-Rosenberg JM,Welch JP (1985). Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. Am J Surg 149:775-779.

طبيعياً بالتصوير الشعاعي ولم ترسل عينات منه للتشريح المرضي كما لم ترسل عينات من أجهزة أخرى .
لم نستطع متابعة المريض بعد ذلك لوجوده خارج القطر

Case Summary

- A 42-years old man (A-A), known to have asthma and Gastric Disturbances(Diarrhea) , was referred to our hospital on 16th of march 2008 .after a Lower endoscopy was performed for him , thus admitted to our hospital at 1/5/2008.
- **Operation (Urology- Gastroenterology)** was performed, which revealed that three separated tumors; at Jejunum- transverse colon & left ureter, these were completely removed, and sent to Histopathology lab with 12 regional lymph nodes (jejunum and transverse colon).
- **Histologically**, first diagnosis by H&E of all three tumors was "*Poorly differentiated Carcinoma*". But after doing immune-histochemistry, tumors were found to be positive for Chromogranin and negative for CEM, CK, so tumors were diagnosed as: "*Carcinoid - Large cell neuroendocrine carcinoma*". On the other hand, all regional lymph nodes were free from metastatic tumor, but some venous emboli were found in the muscular layer of Jejunum.
- **The Liver** was examined by a CT-scan, it was normal, so we didn't take a sample.
- Our main objective was to determine the primary organ that the tumor arose from and then spread to the other two organs.

المراجع References:

- 1- RosAI J. ,AKermans Surgical Pathology,2004.
- 2-Lechago J. Gastrointestinal neuroendocrine cell Proliferations, Human pathol 1994,25:1114-1122.
- 3-ModlinIM,Sandor,A.An analysis of 8305 Cases Carcinoid tumor . Cancer1997 ,79:813-829.
- 4-Fenoglio-presionCM,pascal RP, Perzin KH. 1990Tumor of the intestine, 2nd edn.Washington:Armed forces institute

