الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــــــــــــــــــــامعة دمشق
كلـــية الطـــــب البشري
قســـــــــم التشريح المرضي

تصنيف ورم القواتم في لب الكظر حسب نظام PASS

دراسة مقطعية مستعرضة في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق

رسالة مُقدَّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التشريح المرضي

إعداد طالبة الدراسات العليا
مها احمد فرمان

بإشراف
الأستاذ الدكتور: وليد الصالح
قسم التشريح المرضي
في كلية الطب البشري – جامعة دمشق

1444 ه/2023 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Approval

نُوقِشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (تصنيف ورم القواتم في لب الكظر حسب نظام PASS دراسة مقطعية مستعرضة في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق) في جلسة علنية بتاريخ / /**2023** م، وبعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **مها احمد فرمان** تبيَّن أنه جرى التقيد بالملاحظات كلها، واُجرِيَتْ التصويبات المطلوبة كلها، **وأُجِيزَت من قبل أعضاء لجنة التحكيم الآتية أسماؤهم:**

الدكتور : الأستاذ الدكتور في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: أ.د. محمد إياد الشطي

الدكتور : الأستاذ الدكتور في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفا

الاسم: أ.د. وليد الصالح

الدكتور : المدرس الدكتور في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: م.د فريز أحمد

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه ليس هناك أيُ جزءٍ من هذه الأطروحة اُقتبس من عمل علمي آخر أو أُنجِزَ للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي في الجمهورية العربية السورية أو خارجها .

الاسم والتوقيع:

مها احمد فرمان

شكر وتقدير Acknowledgment

الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي

الذي تفضَّل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة، وكان طوال هذه السنوات الكتف الداعم لنا في مسارنا الاختصاصي والذي لولاه لما أكملت في هذا الطريق ... أدامك الله لنا ذخراً ولك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

الأستاذ االدكتور وليد الصالح

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز وصاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه كثيراً، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، له مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث، مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية.

المدرس الدكتور فريز أحمد

الذي شرفني بتقييم البحث بإجراء المشاركة في لجنة الحكم، وما قدمه من ملاحظات ونصائح لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

الاهداء

إلى الرجل الذي كان سبباً فيما أنا عليه... الشخص الذي صبر فنلت، تعب فحصلت، كد فأنجزت

الذي لم يتذمر يوماً من تقصيرنا وطلباتنا

الذي علمنا الجهد والثبات على طريق الصدق والصواب

الذي كان ولازال الصخرة الي استند إليها في تعبي وعند جزعي

أبي الغالي

إلى الانسانة الصابرة ذات القلب النقي

إلى مدرستي ومعلمتي منذ صغري

من علمتني الخط بالقلم وأبجدية الحياة

من كانت الملاذ الآمن من براثن الدنيا

من علمتني كيف اعمل بلا كل وملل لأنال

أمي الحبيبة

إلى من كانوا الأنس والأمان في صعوبات الحياة

من كانوا دوماً بهجة الدنيا وجل كنوزها

إلى من حملت أسماءهم في قلبي وكل دعواتي وصلواتي

أخي وأخواتي الغاليين

إلى من آنسوني في غربتي

من كن خير أصدقاء في دربي

من كن السند والدعم في حيرتي وشتات أمري

رفيقات دربي

فهرس المحتويات Table of Contents

القسم	الصفحة
الجزء التمهيدي	
1- المقدمة	1
2- المشكلة البحثية	1
3- تساؤلات البحث	2
4- فرضيات البحث	2
5- مسلمات البحث	2
6- هدف البحث	2
7- أهمية البحث	2
8- حدود البحث	3
9- مناهج البحث وأدواته	3
10- الدراسات المرجعية	4
11- مكونات البحث	5
الجزء الأول: القسم النظري	6
الفصل الأول: الكظر ولمحة تشريحية ، جنينية، فيزيولوجية عنه	7
1-1- مقدمة تاريخية	7
1-2- التطور الجنيني للغدة الكظرية	8
1-3- الدراسة التشريحية	11
1-3-1- التروية الدموية	11
1-4- الدراسة النسيجية	12
1-4-1- الوصف بالمجهر الالكتروني	13
1-5- الدراسة الفيزيولوجية	16
1-6-تصنيف أورام الغدة الكظرية حسب WHO	17
الفصل الثاني : ورم القواتم وتصنيف PASS	19
2-1- ورم القواتم	19
2-1-1- التعريف	19
2-1-2- الوبائيات	20

2-1-3- تفسير آلية المرض	21
2-1-4- جزيئياً	23
2-1-5- سريرياً	27
2-1-6- مخبرياً	27
2-1-6-1- استقلاب الكاتيكولامينات	28
2-1-7 شعاعياً	29
2-1-8 عيانياً	31
2-1-9 مجهرياً	33
2-1-10 التلوينات المناعية	34
2-1- 11 وصف المجهر الالكتروني	34
2-1-12 العلامات السريرية والعيانية والمجهرية الموجهة للخباثة	35
2-2- تصنيف PASS	36
الجزء الثاني: القسم العملي	41
الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق	42
1-1- تمهيد	42
1-2- خلفية البحث	42
1-3- تساؤلات البحث	42
1-4- هدف البحث	43
1-5- عينة الدراسة	43
1-6- مواد الدراسة وطرائقها	43
1-7- المحددات الأخلاقية	44
1-8- حجم العينة	44
1-9- المفاهيم والاعتبارات	45
1-10- طرق التحليل الإحصائي	45
1-11- موجز	46
الفصل الثاني: النتائج Results	47
2-1- تمهيد	47
2-2- النتائج	47
مناقشة النتائج ومقارنتها بدراسة Thompson	58

مقارنة النتائج بدراسة Stenman	65
الخاتمة Conclusion	79
المراجع References	71
الملاحق	77
الملحق رقم (1) : استمارة البحث	78
الملحق رقم (2) : الموافقة المستنيرة	79
Abstract	80

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجزء النظري	
الجدول (2-1): عناصر تخليق الكاتيكولامين الطبيعية المحتملة المشاركة في الفيزيولوجيا المرضية لورم القواتم	22
الجدول (2-2): جدول يوضح العلامات الموجهة للخباثة في ورم القواتم	36
الجدول (2-3): Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring(PASS)	39
الجزء العملي	
الجدول (2-1): توزع العينات حسب نتائج التشريح المرضي	47
الجدول (2-2): توزع عينات ورم القواتم حسب الجنس	49
الجدول (2-3): توزع عينات ورم القواتم حسب الفئة العمرية	50
الجدول (2-4): توزع العينات حسب الجهة المستأصلة	51
الجدول (2-5): توزع العينات حسب قيمة PASS	52
الجدول (2-6): توزع المرضى بين أورام خبيثة وسليمة حسب الجنس	53
الجدول (2-7): توزع المرضى بين الأورام الخبيثة والسليمة حسب جهة الإصابة	54
الجدول (2-8): المظاهر النسيجية لأورام القواتم السليمة والخبيثة	56
الجدول (2-9): الارتباط بين قيمة PASS وعمر المريض	57
الجدول (2-10): الارتباط بين قطر الورم وقيمة PASS	57
الجدول (2-11): الارتباط بين وزن الورم وقيمة PASS	58
الجدول (2-12): جدول يوضح مقارنة بين دراستنا ودراسة Thompson من حيث العمر	58

والجنس وجهة الإصابة	
الجدول (2–13): مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة للعمر والجنس وقطر الورم وجهة الإصابة في الخبيث والسليم	**61**
الجدول (2–14): مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في كل من الأورام السليمة والخبيثة	**63**
الجدول (2–15): مقارنة بين دراسة Stenman ودراستنا بالنسبة للعمر والجنس وقطر الورم في الخبيث والسليم	**66**
الجدول (2–16): مقارنة بين دراسة Stenman ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في كل من الأورام السليمة والخبيثة	**67**

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة
الشكل (1-1): تكون الكظر عند جنين في الأسبوع السابع من الحمل (هجرة خلايا اللب إلى منشم الغدة الكظرية)	8
الشكل (1-2): مرحلة ابتلاع القشر للب واكتمال تكون الكظر	9
الشكل (1-3): تطور الكظر نسيجياً	10
الشكل (1-4): صورة بالمجهر الالكتروني لخلية لب الكظر ،الأسهم تشير إلى سيتوبلاسما خلية شوان محيطة بالخلايا أليفة الكروم وعلى اليمين في الأعلى تظهر خلايا القشر	15
الشكل (1-5): صورة بالمجهر الالكتروني لخلية لب كظر يظهر فيه حبيبات الأدرينالين حيث تظهر الحبيبات دائرية معتمة دون هالة نيرة محيطة بها	15
الشكل (1-6): صورة بالمجهر الالكتروني لخلية لب كظر يظهر فيه حبيبات النورأدرينالين حيث تظهر الحبيبات دائرية معتمة وهالة نيرة محيطة به	15
الشكل (1-7) : آفات قشر الغدة الكظرية	18
الشكل (2-1): المسارات الجزيئية والمورثات لمسارات PPGL للجينات الجديدة	26
الشكل (2-2): A – أطوار الكشف عن ورم القواتم B– استقلاب الكاتيكولامينات	28
الشكل (2-3): صورة CT توضح ورم قواتم ثنائي الجانب كتلتين كرويتين في مسكن الكظر غير متجانسة الكثافة	31
الشكل(2-4): مظهر عياني لورم القواتم	32
الشكل (2-5): صو رة مجهرية لورم القواتم تظهر فيه أعشاش الورم إلى الجهة اليمنى ولب الكظر الطبيعي في اليسار	33
الشكل (2-6): توضح المظاهر النسيجية التي ترى في أورام القواتم مرجحة الخباثة من A إلى H	38

جدول المصطلحات والاختصارات الطبية Table of Abbreviations

الاختصار	الشرح
PCC	pheochromocytoma
H&E	Hematoxylin and Eosin
PASS	Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring
IHC	Immunohistochemistry
VMA	Vinnile mandilic amin
S.td	Standard Deviation الانحراف المعياري

الملخص

خلفية البحث:

تقسم أورام الكظر رغم ندرتها إلى أورام قشر الكظر وأورام لب الكظر والتي تقسم إلى أورام حميدة وخبيثة ، ومن أشيع أورام لب الكظر هو ورم القواتم Pheochromocytoma الذي يتراوح خباثته من المعدوم إلى الشديد حسب معايير وضعت بناء على صفاته النسيجية والتي تسهم إسهاماً مهماً في تحديد إنذار الورم وتحديد خطة العلاج المناسبة للمريض وفقاً لتصنيفات عديدة ، وسنتوجه في هذا البحث إلى التصنيف (PASS score Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale)

أهداف البحث:

- تهدف الدراسة إلى إعادة تصنيف جميع عينات أورام لب الكظر الواردة الى مخبر التشريح المرضي في مشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي وفق معايير التصنيف النسيجي (PASS score) Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale وذلك من بداية عام 2014 وحتى عام 2021.
- كما تهدف إلى التأكيد على أهمية التصنيفات الحديثة في توجيه الطبيب لطبيعة الآفة لدى المرضى من حيث درجة الخطورة والمعالجة والنكس المحتمل والدراسات المتممة .

مواد البحث وطرائقه:

- دراسة مقطعية مستعرضة, تهدف إلى إعادة تصنيف جميع عينات أورام لب الكظر الواردة الى مخبر التشريح المرضي في مشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي وفق معايير التصنيف النسيجي (PASS score) Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale وذلك من بداية عام 2014 وحتى عام 2021.

النتائج:

من بين 286 مريض وجد 50 مريضاً جرى تشخيصهم بورم القواتم pheochromocytoma (متوسط العمر 41.4 عاماً،70% إناثاً و30% ذكوراً). وكانت نسبة إصابة الإناث أكبر من نسبة إصابة الذكور، والجهة اليمنى أشيع بالإصابة بنسبة 54% في حين الجهة اليسرى كانت بنسبة 38% وثنائية الجانب بنسبة 8% .الأورام السليمة التي أظهرت PASS<4 بلغت نسبتها 54% فيما كانت الأورام الخبيثة التي كان PASS ≥4 نسبتها 46% ، الأورام السليمة نسبتها عند الذكور أعلى حيث كانت بنسبة 32% أما ورم القواتم الخبيث فكانت نسبة الإصابة عند الإناث أعلى، وبلغت 28% بعدد مريضات 14 . الأورام السليمة نسبة وجودها في الجانب الأيمن أعلى بزيادة طفيفة حيث كانت بنسبة 28% من كامل عدد المرضى الذين تم تشخيص ورم القواتم لديهم، وبلغ عددهم 14 مريضاً . لا علاقة ارتباط إحصائية بين حجم الورم ووزنه وعمر المريض وبين قيمة PASS.

الاستنتاجات:

أسهم تصنيف PASS في المساعدة على التوجه لتحديد طبيعة الورم ولكن لا يمكن الاعتماد عليه كلياً.

كلمات رئيسة (مفتاحية): ورم القواتم pheochromocytoma، ورم لب الكظر، تصنيف PASS.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة:

- يقسم الكظر تشريحيا إلى قشر الكظر الذي يفرز الكورتيزول و الألدوسترون ولب الكظر الذي يفرز الدوبامين والأدرينالين والنور أدرينالين.(Stacey E. Mills, MD, n.d.)
- تتنوع الأورام في الكظر إلى حميدة، وهي أغلبها وخبيثة ، وتكون إما على حساب القشر وإما اللب.
- أورام لب الكظر (Adrenal Medulla masses) متنوعة ومتعددة الأنماط والأشكال. أشيعها النوروبلاستوما neuroplastoma و ورم القواتم (Pheochromocytoma) . (*Adrenal Cancer* / *American Cancer Society*, n.d.)
- سمي بهذا الاسم من قبل poll عام 1905لوصف اللون الداكن pheo الذي يتلون به سطح قطعه عندما يتعرض لثنائي الكرومات chromo. (Kulkarni et al., 2016)
- تتميز أورام لب الكظر سريريا بإنتاج كمية كبيرة من الكاتيكولامينات (catecholamines) ونادرا ما يفرز الدوبامين. أغلب ما يراجع المريض بأعراض : كفرط ضغط الدم و اضطراب نظم القلب والصداع والخفقان ونوبات القلق والتعرق والرعاش وفقدان الوزن. (*Pheochromocytoma – Update on Disease Management – PMC*, n.d.)
- عادة ما يكون الكشف عنها بمعايرة حمض الفانيليل مانديليك vanillyl mandelic acid والكاتيكولامينات في بول 24 ساعة ومعايرة الميتانفرين (metanephrine) في المصل وتفيد الأشعة في الكشف عنها (CT, MRI, PET scan).(Tatić et al., 2002)

2- المشكلة البحثية:

أورام لب الكظر نادرة وورم القواتم هو أشيع أورام اللب. حتى نتمكن من تحديد نسبة خباثته يجب علينا دراسة متغيرات نسيجية عدة، وذلك يساعدنا في تحسين بقيا المرضى وتحديد خطة علاجية تناسب الحالة اعتمادا على

الصفات الخلوية للنسيج فهذا التصنيف يوفر على المرضى الذين يكون تقييمهم أقل من 3 الخضوع لعلاجات باضعة اضافة إلى ضرورة إخضاع بعضهم الآخر لعلاجات و إبقاءهم تحت المراقبة حتى لا نكلفهم حياتهم.

3- تساؤلات البحث:

ماهي نسبة ورم القواتم بين أورام الكظر الواردة إلينا؟ وما نسبة الأورام الخبيثة نسبة للسليمة منها وعلاقة خباثة الورم بعمر أو جنس المريض أو قطر الورم ووزنه؟ وما نسبة دقة تصنيف PASS score في تحديد خباثته وامكانيته في تحسين البقيا لدى المرضى وتحديد الخطة العلاجية المناسبة؟

4- فرضيات البحث:

نفترض أن تصنيف PASS يساعد في التمييز بين ورم القواتم الحميد والخبيث.

5- مسلمات البحث:

إن ورم القواتم ينشأ على حساب لب الكظر، ويتميز نسيجيا بأعشاش من خلايا أليفة الكروم chromaffin cells تفصلها سدى ليفية وعائية، تتميز الخلايا بأنها مضلعة أو كروية هيولاها محببة أيوزينية ونواتها مركزية مع كروماتين كثيف وفي محيط الورم تتواجد خلايا مغزلية (Jeffrey L. Myers, MD, n.d.) ولا تختلف الحميدة عن الخبيثة في شكل الخلايا لكن ما يؤكد الخباثة النقائل للأعضاء البعيدة.(Almeida et al., 2018)

6- هدف البحث:

- تهدف الدراسة إلى التأكيد على أهمية التصنيفات الحديثة في توجيه الطبيب لطبيعة الآفة لدى المرضى من حيث درجة خطورة تشكيله للنقائل والمعالجة والنكس المحتمل والدراسات المتممة .

7- أهمية البحث:

- إن نظام PASS هو عبارة عن نظام نقاط متعدد العوامل لذا سيكون مفيدا في ورم القواتم الذي يعد في تحديد سلوكه شرخا وتحديا للمشرح المرضي ومنه كي لا يبقى الأمر نسبيا.

- نظام PASS وضع من قبل Thompson عام 2002 والذي صنفنا اعتمادا عليه فيه دراستنا وسيساعدنا في معرفة مدى سلوك الورم إن كان خبيثا وسيكوِّن نقائل ويحتاج إلى علاج متمم ،أو كان حميدا ويكفيه الاستئصال.

8- حدود البحث:

لا يخوض هذا البحث في الاختبارات البيولوجية والمورثية المتممة، التي لها أثر يضاف إلى مجموعات الآثار المستحبة وغير المستحبة في تقييم اختطار نكس المرضى، وذلك بسبب احتياج مثل هذه الاختبارات إلى تجهيزات ومواد من شركات أجنبية غير متوافرة لدى الجامعة أو مكان إجراء الدراسة، ويصعب تأمينها في الظروف الحالية.

9- مناهج البحث وأدواته:

- تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة, تهدف إلى إعادة تصنيف جميع عينات أورام لب الكظر الواردة الى مخبر التشريح المرضي في مشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي وفق معايير التصنيف النسيجي (PASS score) Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale وذلك للأعوام من 2014 إلى 2021 **الذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ توفر بلوكات البارافين والسلايدات لأورام لب الكظر للمرضى المشخص لديهم ورم القواتم Pheochromocytoma.
- ❖ توفر معلومات كافية لوضع التشخيص كالأعراض والعلامات.

معايير الاستبعاد:

- ☒ عدم توفر البلوكات والسلايدات.
- ☒ نقص أو عدم اكتمال البيانات.
- ☒ رفض المشاركة في البحث.
- ☒ كما تستثنى من البحث الأورام المشخصة خارج مكان الدراسة.

المواد والطرائق:

جرت مراجعة أرشيف التشريح المرضي في مشفى الأسد ومشفى المواساة الجامعيين وجمع الحالات والسلايدات المجهرية وقراءتها مجهرياً. وبعدها دراسة المتغيرات النسيجية والمتغيرات الأخرى غير النسيجية بالاعتماد على السجلات الطبية المؤرشفة. بعد الانتهاء من جمع الحالات ودراسة المتغيرات جرى إدخال المخرجات إلى قاعدة بيانات الكترونية خاصة. وإجراء الاختبارات الإحصائية وإتمام الدراسة العملية وإخراج النتائج وتنسيق المخططات والجداول.

10- الدراسات المرجعية:

- في دراسة أجريت في مستشفى عام للرعاية على مدى خمس سنوات قام بها مجموعة من الأطباء نذكر منهم Maithili Mandar Kulkarni. حيث قاموا أولا بمراجعة السجلات السريرية المتوفرة وشرائح التشريح المرضي لجميع المرضى. وقيموا العينات باستخدام نظام (PASS)، ثم قسموا الحالات إلى مجموعتين : أورام تظهر سلوكًا عالي الخطورة (PASS≥4) وأورامًا تظهر سلوكًا حميدًا (PASS <4). وإجراء تحليل IHC فيما بعد باستخدام synaptophysin و chromogranin و S100 و Ki67. وربطوا فعالية S100 والمؤشر التكاثريKi67 بدرجة PASS. ثم ربط كل من درجة PASS و IHC أيضًا بالنتيجة السريرية.(Kulkarni et al., 2016)
- وفي دراسة (شاهد – حالة) قام بها Lester D R Thompson حيث جمع 100 عينة لأورام لب الكظر 50 منها حميدة وال 50 الأخرى خبيثة من ملفات معهد القوات المسلحة لعلم الأمراض. شمل المرضى 43 أنثى و 57 ذكراً، تتراوح أعمارهم بين 3–81 سنة وقام بعدها بتصنيفها حسب نقاط نظام PASS score.(Lester D R Thompson, 2012)
- أما Zhenying Guo, Ricardo V Lloyd فقاموا بدراسة جينية جزيئية لمجموعة من المرضى لمعرفة الطفرات المرافقة لهذا االورم بعد قيامهم بتصنيفها حسب PASS score حيث قاموا بتحليل طفرات الجين الورمي RET، و الطفرة المتورطة في التسبب في الأورام الصماء المتعددة (2A MEN و 2 B)، وجين فون هيبل ليندلو المثبط للورم، وجين الورم العصبي الليفي من النوع 1، ونازعة الهيدروجين السكسينات،

THEM127، والعديد من الجينات الأخرى لدى هؤلاء المرضى ودراسة علاقتها مع هذا الورم.(Eisenhofer G, 2004)

- ❖ وفي دراسة قام بها Stenman وزملاؤه ، تشمل 13 مريضاً مشخصاً لهم ورم القواتم وقاموا بتصنيف الأورام على نظام PASS و GAPP ثم قام فيما بعد بدراسة طفرة MEN2A ودراسة علاقة ظهورها بالقيم المرجحة للخباثة.(Stenman et al., 2018)

11- مكونات البحث: يتكون البحث من ثلاثة أجزاء والمراجع:

الجزء الأول: وهو القسم النظري، يتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا والتعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، **ويتكون هذا الجزء من فصلين:**

- **الفصل الأول:** يحوي لمحة عامة عن الكظر تشريحياً وجنينياً ونسيجياً وفيزيولوجياً وتصنيف أورام الكظر حسب WHO.
- **الفصل الثاني :** يتضمن ورم القواتم نسيجياً ووبائياً ومخبرياً وشعاعياً وتصنيف PASS المخصص لورم القواتم.

الجزء الثاني:

وهو الإطار العملي للدراسة الحالية والخطط المتبعة خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم, **ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** يحوي خلفية البحث، وتساؤلات البحث، وهدف البحث، ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة - عينة الدراسة - معايير الإدخال - معايير الاستبعاد - المواد والطرائق)، المُحدِّدات الأخلاقية، حجم العينة، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، الموافقة المستنيرة، طرق التحليل الإحصائي المُستَخدمة.
- **الفصل الثاني: النتائج:** يحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المقارنة بالدراسات العالمية المشابهة:** يحوي مقارنة نتائج دراستنا بنتائج أشيع دراسة عالمية مشابهة.
- **الفصل الرابع: المناقشة:** يحوي مراجعة لنتائج الدراسة الحالية ومقارنتها مع نتائج الدراسة العالمية المُشَابهة.

الجزء الثالث: الخلاصة Conclusion: تحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: يحوي خلاصة نتائج هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المراجع.

الملاحق.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: الكظر ولمحة تشريحية ، جنينية، فيزيولوجية عنه

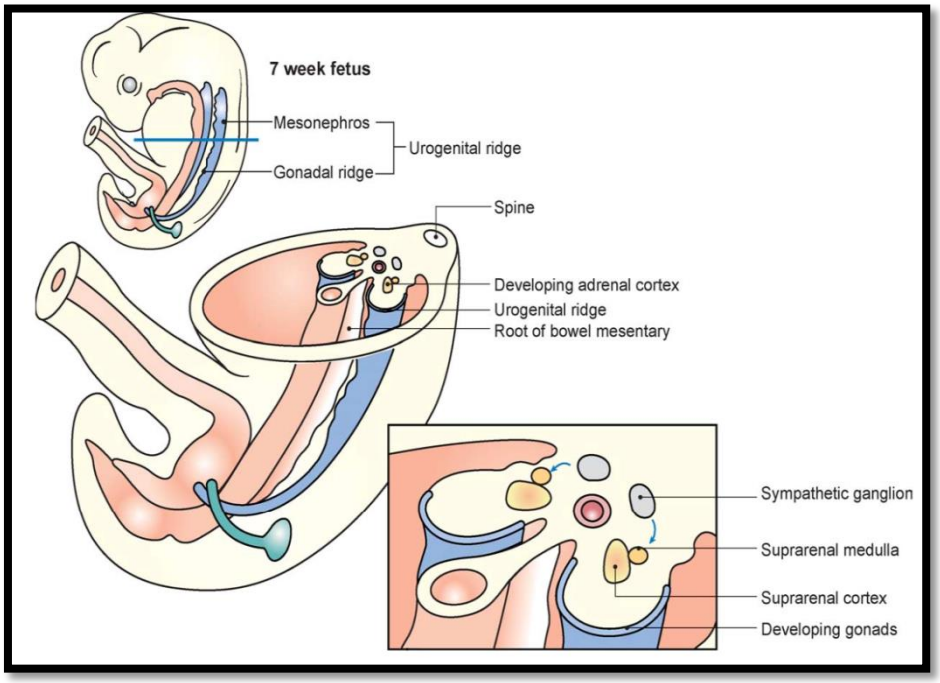
1-1- مقدمة تاريخية:

- وصفت الغدة الكظرية لأول مرة من قبل بارتولميو أوستاتشيBartolomeo Eustachi ، عالم التشريح الإيطالي عام 1563(J. E. Schmidt |, n.d.), (Neville & O'Hare, 2012).
- التعرّف على أهميتها لاحقًا كان من خلال عمل Thomas Addison عام الذي نشر وصفه الكلاسيكي للاكتئاب الكظري عام 1855 و Brown-Sıquard عام 1856الذي أجرى سلسلة من عمليات استئصال الغدة الكظرية الثنائية في الكلاب، مما توصل إلى أن هذه الغدد كانت ضرورية من أجل الحياة. (Aminoff, 2017)
- درس الفيزيولوجي الإنكليزي جورج أوليفر وإدوارد شافر حركة عمل المستخلصات الكظرية ورصدا تأثيراتها الرافعة للضغط .(ISHIDA, 2018) بعد قرون عقد علماء مختلفون تجارب على مستخلصات من القشرة الكظرية لعلاج مرض أديسون.
- فاز كل من إدوارد كندال وفيليب هنش وتاديوس رايخشتاين بجائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب 1950 لاكتشافهم المتعلق ببنية وتأثيرات الهرمونات الكظرية(Herder, 2014)
- في منتصف القرن التاسع عشر ، أظهرت التقنيات النسيجية الكيميائية الناشئة حديثًا أن الغدة الكظرية تتكون من قشر ولب ولها خصائص خلوية ووظيفية متباينة وإن كانت مترابطة. (Willenberg & Bornstein, 2000)
- ويعود سبب تسمية الغدة الكظرية بهذا الاسم بسبب موقعها القريب من الكلى. حيث إن مصطلح " adrenal " مشتق من: (ad- باللاتينية، "قرب" و renes باللاتينية، "الكلى"). (Ajita and Sangma - A Comparative Study on the Growth Rate of the Thym.Pdf, n.d.)
- وأيضا مصطلح "الفوق كلوية suprarenal"، الذي صاغه جان ريولان الأصغر عام 1629، مشتق من اللاتينية) supra لاتينية" :فوق ("وrenes) لاتينية :الكلى .(وذلك نسبة للطبيعة الفوق كلوية للغدة التي لم

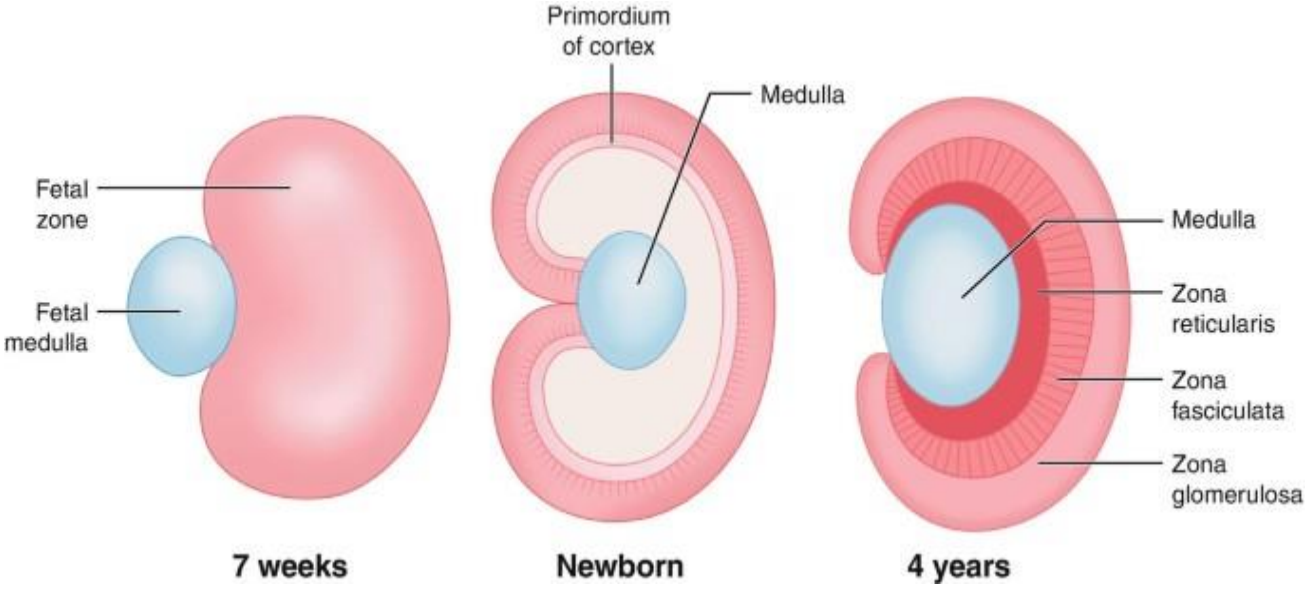
تكن مقبولة فعلياً حتى القرن 19، عندما أوضح علماء التشريح الطبيعة اللامثالية للغدد وأثرها المحتمل – قبل هذا، كان هناك بعض الجدل حول ما إذا كانت الغدد بالفعل فوق الكلى أو جزءاً من الكلية). (Neville & O'Hare, 2012)

1-2- التطور الجنيني للغدة الكظرية:

- إن تفاصيل الغدد الكظرية الجنينية البشرية وانحلالها بعد الولادة لم يجر وصفها حتى عامي 1910 و1911. (THE FETAL ZONE OF THE ADRENAL GLAND Its Developmental Cours, n.d.)
- ينشأ اللب والقشر الجنيني من الأديم المتوسط mesoderm والأديم العصبيneuroectoderm . حيث تظهر كتلة معزولة من الخلايا في النتوء البولي التناسلي ، والمعروفة باسم منشم الغدة الكظرية adrenal–gonadal primordium ينشأ منه قشر الغدة الكظرية الجنينية وخلايا Lyedig. في الأسبوع السابع من الحمل ، تهاجر الخلايا الودية الكظرية التي تشكل اللب لاحقا إلى منشم الغدة الكظرية. في مراحل لاحقة من التطور الجنيني ، تبتلع القشرة و تغلف اللب بأكمله.(Ishimoto & Jaffe, 2011)



شكل(1-1): تشكل الكظر عند جنين في الأسبوع السابع من الحمل (هجرة خلايا اللب إلى منشم الغدة الكظرية) (*Embryology of the Adrenal Glands and Its Relevance to Diagnostic Imaging – ScienceDirect*, n.d.)

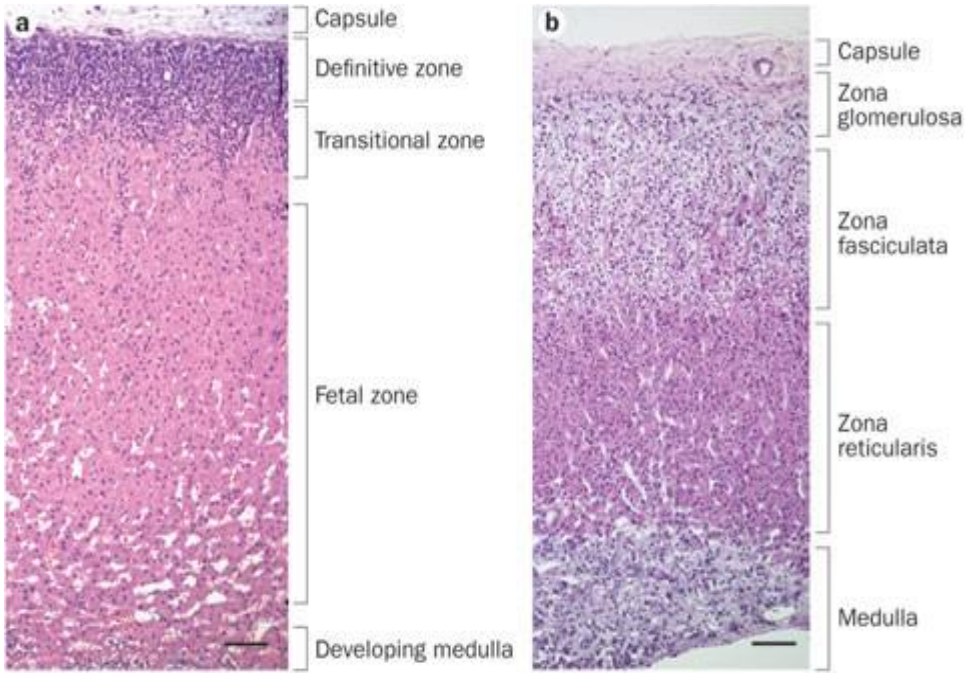


(*Pancreas, Adrenal Glands, and Retroperitoneum | SpringerLink*, n.d.)

الشكل(1-2): مرحلة ابتلاع القشر للب واكتمال تشكل الكظر

- يتكون قشر الغدة الكظرية للجنين من جزئين ، المنطقة الجنينية ومنطقة البالغين النهائية بعد الولادة ، يحدث انكماش في منطقة الجنين بسبب زيادة نشاط موت الخلايا المبرمج. في المقابل ، تنشأ قشرة البالغين النهائية من تضخم خلوي مرتبط بانخفاض موت الخلايا المبرمج.
- وصف عدد من العوامل على أنها ضرورية لتطور الغدة الكظرية على المستوى الجزيئي ، من بينها عامل ستيرويدوجينيك −1 ، CITED−2، وغيرها
- تبدأ أورمات الخلايا المستقتمة pheochromoblasts، التي تنشأ من العرف العصبي، بالهجرة عبر قشر الكظر الجنيني بدءًا من الأسبوع السادس من العمر الجنيني لتكون اللب في مرحلة لاحقة من التطور.
- لا يجري تمييز اللب بشكل هيكل واضح في قشر الكظر الجنيني في معظم فترة الحمل، باستثناء عناقيد أو أعشاش صغيرة من الخلايا أليفة الكروم chromaffin cells مبعثرة في جسم القشر. لا يتمايز اللب على نحوٍ نهائي إلا بعد الولادة.

- تبدأ الخلايا أليفة الكروم باكتساب جزء من صفاتها الظاهرية بدءًا من الأسبوع السادس من الحمل، وذلك من خلال التعبير عن كروموغرانين أ والتايروزين هيدروكسيليز. تم تحديد الدور المفترض للقشرانيات الكظرية في تمايز الخلايا أليفة الكروم.(Ishimoto & Jaffe, 2011).
- التغيرات التنكسية تظهر في المنطقة الجنينية خلال الأيام الأولى بعد الولادة .و في الأسبوع الثاني بعد الولادة يحدث نخر كبير، مع تضخم الأوعية الدموية، ونزفها، وفقدان التفاصيل الخلوية، وتفكك الخلايا .وبعد ذلك، تختفي ببطء بقايا الخلايا المتنكسة .ثم ينهار الهيكل الليفي الداعم للمنطقة الجنينية، مما يؤدي إلى ظهور منطقة ليفية جيدة التحديد بين اللب والقشر البالغ في سن خمسة أو ستة أسابيع .يجري الانتهاء على نحوٍ كبير من انكماش هذه الأنسجة الليفية بحلول الشهر الرابع، ولكن استمرت لمدة عام أو نحو ذلك .في نفس الوقت يحدث امتصاص للأنسجة الليفية، وتختفي المنطقة حوالي نهاية السنة الأولى من الحياة. (THE FETAL ZONE OF THE ADRENAL GLAND Its Developmental Cours, n.d.)



(*Adrenal Disorders in Pregnancy | Nature Reviews Endocrinology*, n.d.)

الشكل (1-3): تطور الكظر نسيجياً

1-3- الدراسة التشريحية:

- الغدة الكظرية، المعروفة أيضاً باسم الغدة فوق الكلية (Adrenal Gland | Definition, Anatomy, & Function | Britannica, n.d.)، تكون ذات شكل نصف قمر مسطح، بطول يتراوح بين 4-6 سم، وعرض يتراوح بين 1-2 سم، وسمك يتراوح بين 4-6 مم في البالغين. وزن الغدد الكظرية معًا يبلغ حوالي 8 جرام، ولكن وزنها وحجمها يختلفان باختلاف العمر والحالة الفيزيولوجية للفرد. تحيط كل غدة كظرية بكبسولة كثيفة من الأنسجة الضامة، ترسل شرائط رقيقة إلى داخل الغدة شرائحَ. تتكون الدعامة الأساسية لهذه الغدد على نحوٍ أساسي من شبكة كثيفة من الألياف الشبكية التي تدعم الخلايا الإفرازية. تتكون الغدة من طبقتين متراكزتين: الطبقة المحيطية الصفراء، وهو االقشر الذي ينتج الهرمونات الستيروئيدية ، والطبقة المركزية البنية الحمراء، وهو اللب الكظري الذي ينتج الأدرينالين والنورأدرينالين (.Anthony L. Mescher, PhD, n.d).

1-3-1- التروية الدموية للغدة الكظرية:

- إمداد الغدد الكظرية يكون بأكثر من شريان يدخلون من نقاط مختلفة حول حافة الغدد . تشكل فروع هذه الشرايين ثلاث مجموعات: مجموعة تروي الكبسولة، ومجموعة الشرايين القشرية، التي تشكل شبكات الأوعية الدقيقة والجيوب الدموية التي تروي جميع خلايا القشرة، وتنضم في النهاية إلى الأوعية الدموية الدقيقة اللبية؛ والشرايين اللبية، التي تمر مباشرة من خلال القشر، وتشكل شبكة واسعة من الأوعية الدقيقة في اللب.(Suprarenal (Adrenal) Gland Anatomy, 2020)
- تشكل الأوعية الدقيقة في القشر واللب الأوردة المركزية الكظرية، التي تنضم لتخرج من الغدة عبر الوريد الكظري أو الوريد الكظري العلوي.(Willenberg & Bornstein, 2000)

1-4 – دراسة نسيجية :

- خلال الفترة الجنينية تبقى مورفولوجيا قشر الغدة الكظرية ثابتة إلى حدٍ ما. تتكون المنطقة الانتهائية DZ definitive zone من حبال من الخلايا الصغيرة (10–20 مم) التي تظهر الخصائص الهيكلية النموذجية للخلايا في حالة تكاثر. تشكل الطبقات الداخلية من المنطقة الانتهائية حبالاً قوسية مع أعمدة خلوية أصبعية الشكل تصل إلى الحافة الخارجية للمنطقة الجنينية FZ fetal zone. تكون الخلايا في الطبقة الانتهائية فقيرة بالدهون الأساسية خلال منتصف فترة الحمل. مع تقدم الحمل، تتراكم الدهون الأساسية في الخلايا. (THE FETAL ZONE OF THE ADRENAL GLAND Its Developmental Cours, n.d.) (Xing et al., 2015)
- تتكون المنطقة الجنينية من خلايا كبيرة (20–50 مم) . في الطبقة الخارجية للمنطقة الجنينية، تترتب الخلايا في حبال مرصوفة. في الجزء المركزي، تشكل المنطقة الجنينية نمطًا شبكيًا، حيث تكون الخلايا متباعدة على نحوٍ أكبر ومفصولة بالعديد من الجيوب الوعائية. كشفت الدراسات الهيكلية النمطية أيضًا عن منطقة ثالثة بين المنطقة الانتهائية والمنطقة الجنينية، التي سميت بالمنطقة الانتقالية TZ transitional zone(Xing et al., 2015). تظهر الخلايا في هذه المنطقة خصائص وسطية. لدى خلايا المنطقة الانتقالية القدرة على تصنيع الكورتيزول، مما يجعلها مماثلة لخلايا الطبقة الانتهائية في قشرة الكظر البالغ. بحلول الأسبوع الثلاثين من الحمل، تظهر قشرة الكظر الجنينية HFA the human fetal cortexعلى شكل بدائي من قشرة الكظر البالغة؛ حيث تبدأ DZ و FZ في التشابه مع المنطقة الكبيرة zona glomerulosa و المنطقة الحزمية zona fasciculata على التوالي. (THE FETAL ZONE OF THE ADRENAL GLAND Its Developmental Cours, n.d.)
- قشر الغدة الكظرية للانسان البالغ يقسم إلى ثلاثة طبقات من خلايا ظهارية متخصصة في إنتاج فئات مختلفة من الهرمونات الستيروئيدية. وترتب على النحو الآتي:

1- الطبقة الكبيبية zona granulosa: وهي الطبقة الأقرب للمحفظة ، وتتألف من سلاسل خلايا ظهارية مستديرة تحيط بها الكثير من الشرايين الدقيقة، وتعد حوالي 15٪ من قشر الغدة الكظرية. وتنتج هذه الخلايا الهرمونات الستيروئيدية المعدنية .(Pathology Outlines – Histology–(.Anthony L. Mescher, PhD, n.d) Adrenal Cortex, n.d.)

2. الطبقة الحزمية zona fasciculata: وتؤلف هذه الطبقة حوالي 65–80٪ من قشر الغدة الكظرية، وتتألف من سلاسل طويلة من الخلايا المضلعة الكبيرة والمتفرعة، تفصلها شرايين دموية مجوفة مثقبة. وتتكون الخلايا على نحوٍ كثيف من قطرات الدهون ونتيجة لذوبان الدهون خلال إعداد أنسجة الغدد الصماء(Anthony L. Mescher, PhD, n.d.). وتفرز هذه الخلايا الهرمونات الستيروئيدية المضادة للالتهابات (الستيروئيدات القشرية السكرية)، وخاصة الكورتيزول. (Pathology Outlines – Histology–Adrenal Cortex, n.d.)

3. الطبقة الشبكية zona reticula: وتؤلف هذه الطبقة حوالي 10٪ من قشر الغدة الكظرية، وتتميز بخلايا أصغر حجمًا موزعة في شبكة من السلاسل غير المنتظمة المتشابكة مع شرايين واسعة مجوفة. وتتميز الخلايا بالتلوين الأكثر كثافة من الخلايا في الطبقات الأخرى، لأنها تحتوي على قطرات دهنية أقل وأكبر كمية من صباغ الليبوفوشين. وتنتج خلايا الطبقة الشبكية الكورتيزول أيضًا، ولكنها تفرز في المقام الأول الأندروجين الضعيف ديهيدروإبياندروستيرون (DHEA)، الذي يتحول إلى التستوستيرون في عدة أنسجة أخرى. (Pathology Outlines – Histology–Adrenal Cortex, n.d.)(Anthony L. Mescher, PhD, n.d.)

- يتكون اللب الكظري من خلايا أليفة للكروم التي تحوي حبيبات سميت بالحبيبات المستقتمة لأنها تصبح سوداء اللون بعد التعرض لأملاح ثنائي الكرومات.(Anthony L. Mescher, PhD, n.d.)

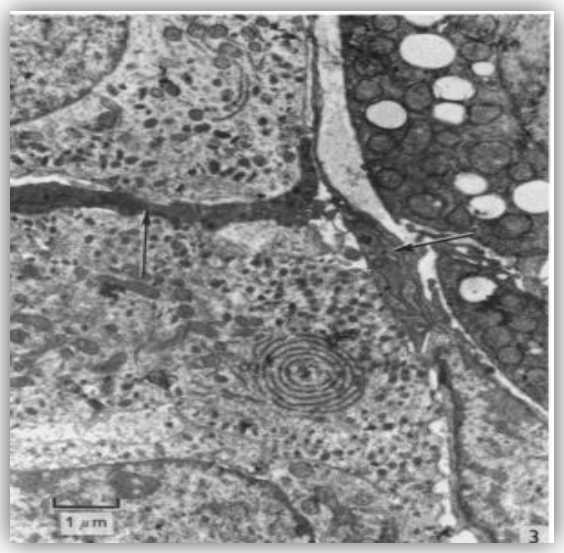
1-4-1- الوصف بالمجهر الإلكتروني:

- الطبقة الكبيبية: شحوم داخل خلوية قليلة، والمتقدرات ذات شكل بيضوي مع أعراف صفائحية ؛ قد يكون لها استطالات زغابية صغيرة ؛ نادرًا ما تتواجد الجسيمات الحالة أو صبغات الليبوفوسين أو الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية الملساء.

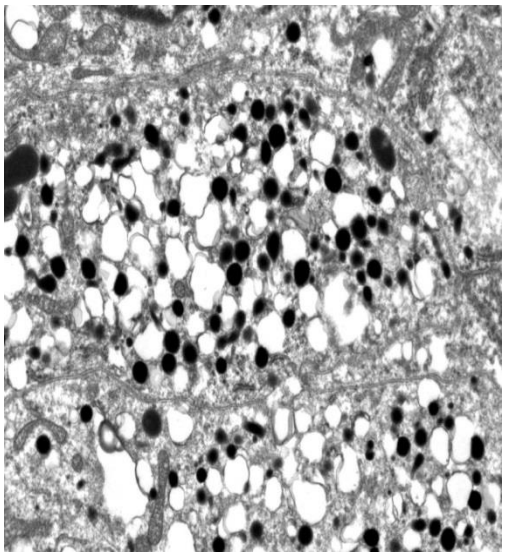
- الطبقة الحزمية: المتقدرات مستديرة أو بيضوية ذات أعراف أنبوبية قصيرة وطويلة ؛ قطرات شحمية بدئية ، والشبكة السيتوبلاسمية الداخلية الملساء ، كميات معتدلة من الشبكة السيتوبلاسمية الخشنة ، استطالات سيتوبلازمية مجهرية ، وكمية الجسيمات الحالة أكثر فيها من الطبقة الكبيبية.

- الطبقة الشبكية الداخلية: المتقدرات كروية أو بيضوية مع انغلافات من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية قصيرة وطويلة. وبها حبيبات ليبوفوسسين وافرة وجسيمات حالة وقطرات شحمية قليلة. (Suprarenal (Adrenal Gland Anatomy, 2020)

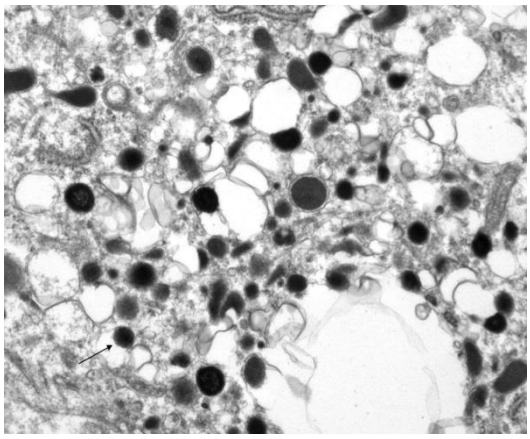
- اللب: تحوي سيتوبلاسما الخلايا أليفة الكروم حبيبات يبلغ متوسط قطرها 108 نانومتر وحجمها يصل حتى 294 نانومتر. تميل إلى أن تكون موزعة محيطيًا. أي ممكن أن تحوي نفس الخلية على حبيبات أدرينالين ونورأدرينالين معا. كما يلاحظ وجود ريبوسومات حرة منفردة أو في مجموعات التي ترتبط أيضًا بشكل شائع بالشبكة السيتوبلاسمية الداخلية. كما أن الخلايا أليفة الكروم Chromaffin cells غالباً تحاط من الخارج بألسنة من سيتوبلازم خلية شوان و قد يحيط أيضاً بألياف عصبية دقيقة.(Coupland & Weakley, 1970)



الشكل (1-4): صورة بالمجهر الالكتروني لخلية لب الكظر ،الأسهم تشير إلى سيتوبلاسما خلية شوان محيطة بالخلايا أليفة الكروم وعلى اليمين في الأعلى تظهر خلايا القشر(Coupland & Weakley, 1970)



الشكل (1-5): صورة بالمجهر الالكتروني لخلية لب كظر يظهر فيه حبيبات الأدرينالين حيث تظهر الحبيبات دائرية معتمة من دون هالة نيرة محيطة بها



الشكل(1-6): صورة بالمجهر الالكتروني لخلية لب كظر يظهر فيه حبيبات النورأدرينالين حيث تظهر الحبيبات دائرية معتمة مع وجود هالة نيرة محيطة به

(*Pathology Outlines – Pheochromocytoma*, n.d.)

1-5-الدراسة الفيزيولوجية:

- الخلايا الأليفة للكروم العصبية الصماوية ، المسؤولة عن التخليق الحيوي للكاتيكولامينات ، موجودة في جميع أنحاء الدماغ وفي الغدد الكظرية. حيث أعلى كثافة لخلايا أليفة الكروم في لب الغدة الكظرية ، وهي المنطقة الأكثر أهمية وظيفيًا لإنتاج الكاتيكولامين. والكلى هي المسؤولة عن إفراز المنتجات الثانوية لتحلل الكاتيكولامين. كما توجد المستقبلات الأدرينالية التي تنشطها الكاتيكولامينات في العضلات الملساء والأنسجة الدهنية متعددة الأنظمة(Paravati et al., 2023).
- تحتوي الحبيبات المستقتمة في خلايا اللب على هرمونات الدوبامين والنورأدرينالين والأدرينالين. عند تحفيز الحبيبات في الفوالق العصبية الودية، يجري إطلاق الحبيبات المستقتمة من الخلايا، وتدخل الهرمونات الدورة الدموية.(Dutt et al., 2022)
- الدوبامين والنورادرينالين والإبينفرين هي جزيئات نشطة من الناحية الفيزيولوجية تعرف باسم الكاتيكولامينات. تعمل الكاتيكولامينات كناقلات عصبية وهرمونات حيوية للحفاظ على التوازن من خلال الجهاز العصبي اللاإرادي و تحدث أغلب إنتاج الدوبامين في الدماغ، وله صلة بالمستقبلات الأدرينالية. (Paravati et al., 2023)
- سريريًا ، للدوبامين تطبيقات لعلاج انخفاض ضغط الدم لدى مرضى الصدمة. وله صلة خاصة بالمستقبلات في الشرايين الكلوية التي تعمل على إرخاء وتوسيع الأوعية الدموية الكلوية.(Paravati et al., 2023)
- استجابة "القتال أو الهروب fight or fly" للجهاز العصبي الودي هي نتيجة مباشرة للعمل متعدد الأنظمة للكاتيكولامينات. حيث يسبق إفراز اللب الكظري تنشيط وظائف الجهاز العصبي الودي لتنظيم ضغط الدم عن طريق تقليص العضلات الملساء في الأوعية الدموية (عبر مستقبلات ألفا -1)كما يؤثر على كل أعضاء الجسم من قلب والأوعية الشعرية والحدقة والجهاز الهضمي والتنفسي والبولي والكبد والبنكرياس وذلك عبر مستقبلات ألفا وبيتا . (Paravati et al., 2023)

– أما بالنسبة للقشر: فيمكن تخليق الكوليسترول في العديد من أنسجة الجسم، إلا أن التعديل اللاحق لتحويله إلى هرمونات ستيرويدئية يحدث فقط في قشر الكظر وأقرانها الجنينية، المبيضين والخصيتين. تقوم خلايا قشر الكظر بتخليق وإفراز مشتقات كيميائية للكوليسترول (الستيروئيدات). تؤلف قشر الكظر حوالي 90٪ من كل غدة كظرية في الإنسان البالغ. وهي تتألف من ثلاث مناطق مختلفة بالبنية (Burford et al., 2017) كما ذكرنا سابقا.

– تنتج المنطقة الكبيبية الألدوستيرون الذي يكون تأثيره على الكلى حيث يقوم بالحفاظ على الملح والماء. أما المنطقتان الداخليتان للقشرة الكظرية – المنطقة الحزمية والمنطقة الشبكية – فتعملان وحدةً فيزيولوجية لإنتاج الكورتيزول والأندروجينات الكظرية (الهرمونات الذكرية)، ويكون ديهيدرو إيبي آندروستيرون dehydroepiandrosterone، الذي يعد أندروجين ضعيفاً، هو المنتج الرئيسي.

– تنظيم إفراز الكورتيزول بطريق التلقيم الراجع الوطاء – النخامى – الكظر. ويعد العامل الرئيسي الذي يتحكم في إفراز الكورتيزول هو الكورتيكوتروبين corticotropin (الأدرينوكورتيكوتروبين adrenocorticotropin؛ ACTH) (Smith & Vale, 2006).

1-6- تصنيف أورام الغدة الكظرية حسب منظمة الصحة العالمية لعام 2017:

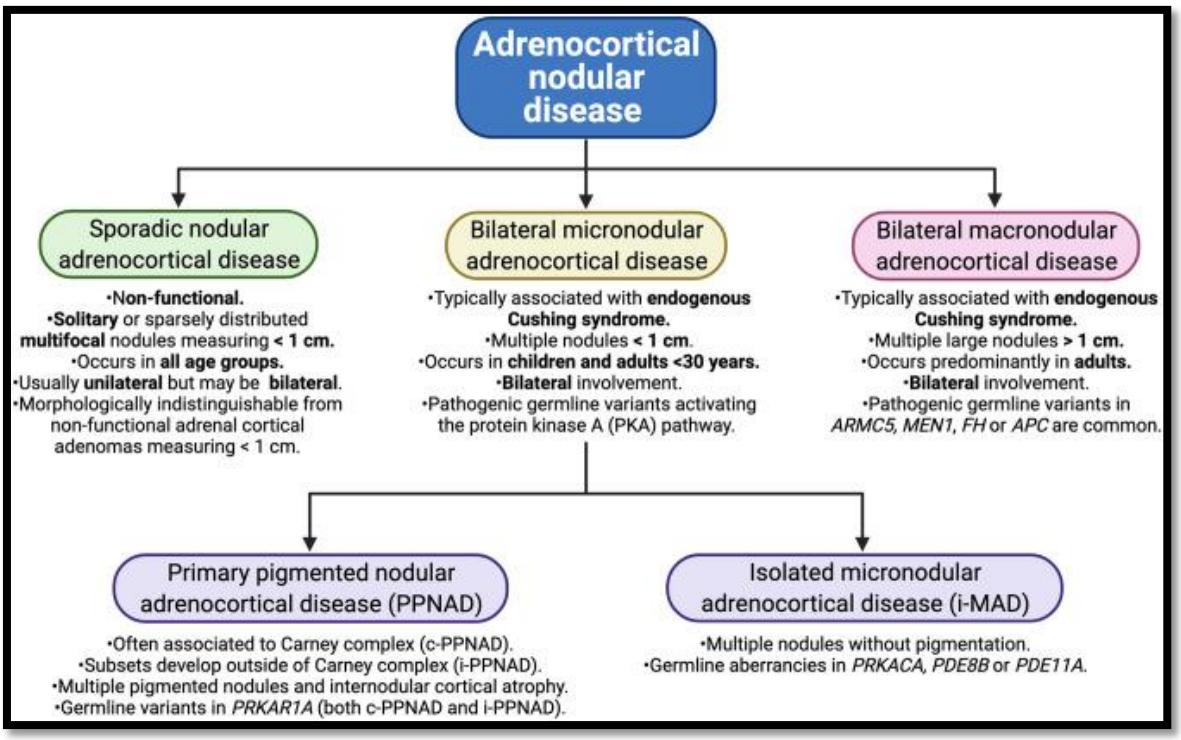
- Tumors of the adrenal cortex
  - Adrenal cortical carcinoma
  - Adrenal cortical adenoma
  - Sex cord stromal tumors
  - Adenomatoid tumor
  - Mesenchymal and stromal tumors
    - Myelolipoma
    - Schwannoma
  - Hematolymphoid tumors
  - Secondary tumors
- Tumors of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia
  - **Pheochromocytoma**
  - Extra-adrenal paragangliomas
    - Head and neck paragangliomas
      - Carotid body paraganglioma
      - Jugulotympanic paraganglioma

- Vagal paraganglioma
- Laryngeal paraganglioma
- Sympathetic paraganglioma

❖ Neuroblastic tumors of the adrenal gland
- Neuroblastoma
- Ganglioneuroblastoma, nodular
- Ganglioneuroblastoma, intermixed
- Ganglioneuroma

❖ Composite pheochromocytoma
❖ Composite paraganglioma

(*WHO Classification*, n.d.)



(Mete et al., 2022

الشكل 1-7: آفات قشر الغدة الكظرية

الفصل الثاني : ورم القواتم وتصنيف PASS

إن أورام غدة الكظر كثيرة منها ما ينشأعلى حساب القشر، ومنها ما ينشأ على حساب اللب وأشيع ورم يتشكل على حساب اللب هو ورم القواتم pheocromocytoma الذي سنتوسع في الحديث عنه.

2-1- ورم القواتم:

2-1-1- التعريف:

هو تكاثر يطرأ على حساب خلايا المستقتمة في اللب ويعد ثاني أشيع نمط يؤدي إلى استئصال الكظر بسببه ويمكن أن تحدث خارج الكظر في العقد الودية أو في أي مكان في الجسم وعندها تدعى بورم المستقتمات خارج الكظر paraganglioma ، ويتميز هذا الورم بافرازه للكاتيكولامينات. (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.). حيث إن حوالي نصف أورام الغدة الكظرية تنتج مزيجًا من النورادرينالين والأدرينالين والنصف الآخر تقريبًا النورأدرينالين أو في حالات عرضية بإفراز الدوبامين. على النقيض من ذلك ، نادرًا ما ينتج أورام المستقتمات في الصدر والبطن والحوض كميات كبيرة من الإبينفرين ، حيث ينتج معظمها النورإبينفرين فقط ، بينما ينتج بعضها الآخر مزيجًا من النورإبينفرين والدوبامين ، وبعض الدوبامين على وجه الحصر .(Eisenhofer & Peitzsch, 2014) يحدث بنسبة 6% على نحوٍ بدئي في الكظر.

كان يدعى سابقا بورم ال 10% ، لأنه:

- بنسبة 10% يكون ثنائي الجانب.
- بنسبة 10% خارج الكظر
- بنسبة 10% خبيث
- بنسبة 10% في مرحلة الطفولة. (Pheochromocytoma – Histopathology., n.d.)

وقد دحضت هذه النظرية في العقد الماضي بتطور الطب الجزيئي.

أنواعه :

- ورم القواتم الحميد
- ورم القواتم الخبيث
- ورم قواتم مركب complex pheochromocytoma حيث يصاحب ورمَ القواتم ورمٌ عصبي عقدي ganglioneuroma ، أو ورم أرومي عصبي عقديganglioneuroblastoma أو الورم الأرومي العصبي neuroblastoma أو أورام الأغماد العصبية المحيطية peripheral nerve sheath tumors.(Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)

2-1-2- الوبائيات:

- معظم الأورام تكون معزولة، وتظهر في العقد الرابع والخامس من العمر. (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)
- يتراوح انتشار ورم القواتم لدى البالغين المصابين بارتفاع ضغط الدم من 0.1٪ إلى0.6٪.(Al Subhi et al., 2022)
- ورم القواتم لديه ميل طفيف للإناث ، حيث تبلغ نسبة الإناث إلى الذكور 1.4: 1 .(Al Subhi et al., 2022)
- متوسط عمر المرضى عند ظهور الأعراض متغير. عادةً ما يكون المرضى الذين يعانون من ورم القواتم المعزول أكبر سناً عند ظهور العرض من أولئك الذين لديهم استعداد وراثي ، ويبلغ متوسط أعمارهم حوالي 44 عامًا . عادةً ما يظهر عند المرضى الذين لديهم استعداد وراثي بمتوسط عمر يقارب 25 عامًا.(Pheochromocytoma and Paraganglioma – Statistics, 2019)

- تعد أورام القواتم نادرة على نحوٍ استثنائي في مجموعة الأطفال ، ولم يُبلّغ عن بيانات عدد كبير من الأطفال على حد علمنا. ومع ذلك ، فإن مرضى الأطفال المصابين بورم القواتم الصبغي لديهم معدل أعلى للإصابة بالأورام الخبيثة (47٪ مقابل 10٪ لدى البالغين).(Liu et al., 2021)

2-1-3- تفسير آلية المرض:

- تعتمد وظيفة الخلية الأليفة للكروم الطبيعية على وجود 4 إنزيمات رئيسية: (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)

✓ تيروزين هيدروكسيلاز tyrosine hydroxylase (المحدد الأساسي للسرعة)

✓ ديكربوكسيلاز الأحماض الأمينية الأروماتية aromatic L amino acid decarboxylase

✓ دوبامين بيتا هيدروكسيلاز dopamine B hydroxylase (الذي ينتج النورأدرينالين)

✓ فينيل إيثانول أمين N–ميثيل ترانسفيراز phenylethanolamine N methyltransferase (الذي يحول النورأدرينالين إلى الأدرينالين).

- كما يعتمد على تخزين ونقل الكاتيكولامينات عبر ناقلات المونوامين الحويصلاتية والإفراج عنها من الحويصلات التخزينية بعد التحفيز العصبي الودي والإشارة الهرمونية المحفزة في الخلايا الأليفة للكروم رداً على الإجهاد. ويأتي ضبط هذه العملية على نحوٍ صارم من طريق التحفيز العصبي (الأستيل كولين، وببتيد تنشيط الأدينيلات البيتوسية) وعدة ببتيدات يعتقد أنها تشارك في التحكم الردود السلبية والتنظيم الذاتي / الهرموني.

- يمكن أن تدفع التحولات في مكونات تخليق الكاتيكولامينات الطبيعية إلى تكاثر الخلايا أليفة الكروم وزيادة إفراز الكاتيكولامينات وعدم تنظيم تقسيم الخلايا أليفة الكروم. ويفرز خلايا ورم الخلايا الأليفة للكروم الكاتيكولامينات دون التحفيز العصبي التعاطفي أو التحفيز العصبي. وثمّةَ أدلة على اختلافات في مستويات

بعض الجزيئات / الإنزيمات التنظيمية في اللب الكظري الطبيعـــي مقابـــل الأورام الخبيثـــة . (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)

الجدول 2–1 عناصر تخليق الكاتيكولامين الطبيعية المحتملة المشاركة في الفيزيولوجيا المرضية لورم القواتم: (Berends et al., 2019)

Element	Role in normal catecholamine biosynthesis	Alterations in pheochromocytoma versus normal adrenal medulla
Neuropeptide Y	Increases tyrosine hydroxylase expression, intracellular calcium and neoangiogenesis	Increased plasma levels, increased adrenal mRNA expression
Adrenomedullin	Increases adrenal blood flow and catecholamine release	Increased plasma levels
Pituitary adenylate cyclase activating peptide	Increases transcription, stimulates activity of synthetic enzymes, increased expression of regulatory peptides	High mRNA expression
Chromogranin	Protein sorting, vesicle stability and hormone storage	Increased plasma levels, increased mRNA expression
Tyrosine hydroxylase (rate limiting), aromatic L amino acid decarboxylase, dopamine β hydroxylase	Enzymes required for catecholamine synthesis	Upregulation and increased activity
Carboxypeptidase E	Peptide sorting, activation of prosurvival genes and increased survival of chromaffin cells in hypoxia and nutrient deprivation	Increased mRNA expression, correlation with rapid growth and malignancy
Galanin	Stimulates catecholamine and glucocorticoid secretion	Increased levels

وقد وصفت مؤخرًا 3 مجموعات من التحولات التي يعتقد أنها تحفز المرض:(Cascón et al., 2023)

- المجموعة الأولى: تحفيز استجابة نقص الأكسجين من الخلايا في غياب نقص الأكسجين الحقيقي، مما يـــؤدي إلى زيادة التثبيط لـــ فينيل إيثانول أمين N–ميثيل ترانسفيراز على نحوٍ زائد. وهذه الطفرات غالبًا ما تكـــون طفرات في الخلايا الجنسية، وتتميز بحدوث الأورام داخل الكظر أو خارجها؛ وتنـــتج علـــى نحـــوٍ رئيســـي

النورأدرينالين والأدرينالين بكميات قليلة. ومن أمثلة هذه الطفرات: عدم تنظيم دورة حمض الستريك (طفرات SDH) أو الأورام المرتبطة بـــ VHL.

- المجموعة الثانية: زيادة نشاط مسارات MAP kinase و P13K–AKT، مما يزيد من تكاثر الخلايا وتخليق الكاتيكولامينات. وتكون هذه التحولات في حوالي 20٪ من الطفرات الجنسية الأساسية وتكون أغلب طفرات جسمية. وتتميز أورام هذه المجموعة بأنها داخل الكظر وتنتج الأدرينالين على نحوٍ رئيسي. ومن أمثلة هـــذه الطفرات: RET و NF1 و TMEM–127 و MAX و HRAS.

- المجموعة الثالثة: تغير اشارات مسار Wnt وليس لدينا الكثير من المعلومات حولها وتقليـــل تعبيـــر فينيـــل إيثانول أمين N–ميثيل ترانسفيراز. وتكون كل التحولات المعروفة بطبيعتها بعـــد الـــولادة، وتتميـــز الأورام الناتجة عنها في الكظر وإنتاج الأدرينالين بكميات متوسطة بين المجموعة الأولى والثانية. ومن أمثلـــة هـــذه التحولات: CSDE1 و MAML3.

في دراسة سابقة جرى استنتاج أن تعبير نشاط التيلوميراز في ورم القواتم يوجـــه إلـــى خباثـــة الكتلـــة بشـــكل واضح.(Kubota et al., 1998)

2-1-4- جزيئياً:

- حوالي 30٪ من الحالات مرتبطة بمتلازمات وراثية بسبب طفرات لأكثر من 14 جينة قابلية للورم حددت حتى الآن، وتظهر أبكر من المعزولة بعقد أو اثنين.(Eisenhofer & Peitzsch, 2014)
- وتشمل الطفرات السائدة الآتية:

- متلازمة فون هيبل–ليندو(Von Hippel–Lindau syndrome)
- أورام الغدد الصماء المتعددة النمط 2((Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2)
- الورام الليفي العصبي النمط 1((Neurofibromatosis type 1 (NF1)

- ورم المستقتمات العائلي (Familial paraganglioma) – (Pheochromocytoma Histopathology., n.d.) بسبب طفرات في الوحدات الفرعية لنازعة هيدروجيناز السكسينات B و D و SDHB) و SDHD) تمثل 5 متلازمات وراثية رئيسية تسبب PPGLs بين مجموعة متنوعة من الأورام الأخرى(Eisenhofer & Peitzsch, 2014)

- **داء فون هيبل لينداو (VHL):**

- هو اضطراب وراثي سائد ناتج عن طفرة في الجين الكابت للورم VHL. يؤدي إلى العديد من الأورام الحميدة والخبيثة بما في ذلك الأورام الأرومية الوعائية ، والخراجات الكلوية وسرطان الخلايا الكلوية ، وورم القواتم ، والورم الغدي الكيسي الحليمي في البربخ ، وأكياس وأورام البنكرياس بما في ذلك الأورام المصلية وأورام جزر لانغرهانس. يظهر ورم القواتم في 10–26٪ من مرضى VHL الذين يبلغ متوسط أعمارهم عند التقديم حوالي 30عامًا .

- **متلازمات الغدد الصماء المتعددة من النوع الثاني MEN2 :**

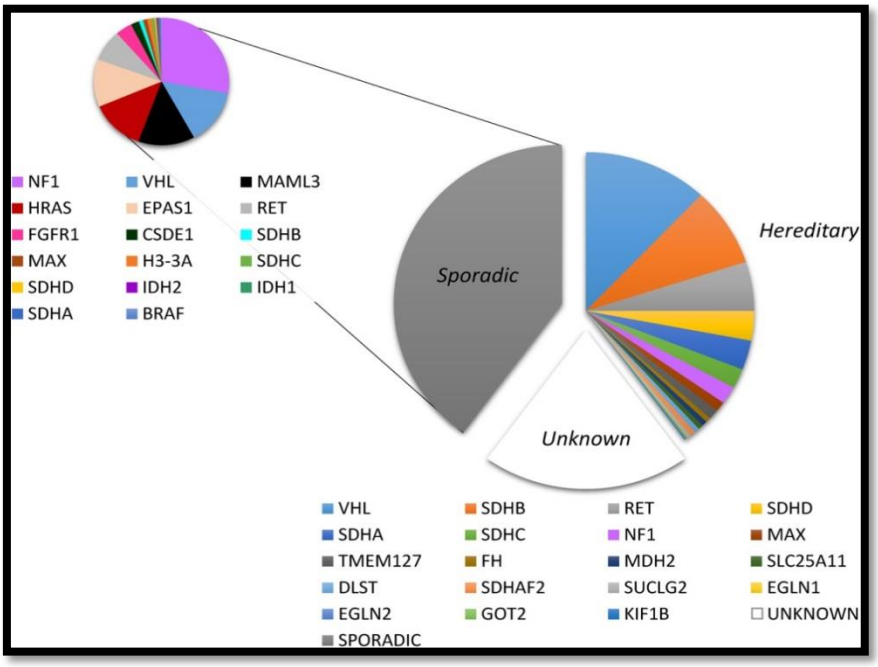
- تعد من الاضطرابات الصبغية السائدة في طفرة الجين MEN2. المرضى الذين يعانون من متلازمات MEN2 هم أكثر عرضة للإصابة بورم القواتم ، وهو أكثر شيوعًا في المرضى الذين يعانون من MEN2A منه في مرضى MEN2B. تشمل السمات السريرية الأخرى المرتبطة بمتلازمات MEN2 سرطان الغدة الدرقية اللبي (MEN2A و B2) وفرط نشاط جارات الدرقية (MEN2A) ، والأورام العصبية (MEN2B). يظهر ورم القواتم في حوالي 50٪ من المرضى المصابين بالورم الصماوي المتعدد من النوع 2.

- **الورم العصبي الليفي من النوع الأول (NF1) :**

- هو اضطراب جسمي سائد يظهر مع عدد من الأورام الحميدة والخبيثة بما في ذلك الأورام الليفية العصبية الجلدية والضفيرية والأورام الدبقية للعصب البصري وأورام غمد الأعصاب المحيطية وأورام اللحمة المعدية المعوية. NF1 هو سبب نادر نسبيًا لورم القواتم الذي يحدث في حوالي 1 ٪ من المرضى.

- **متلازمات ورم القواتم – ورم المستقتمات المرتبطة بطفرات SDHB و SDHD :**

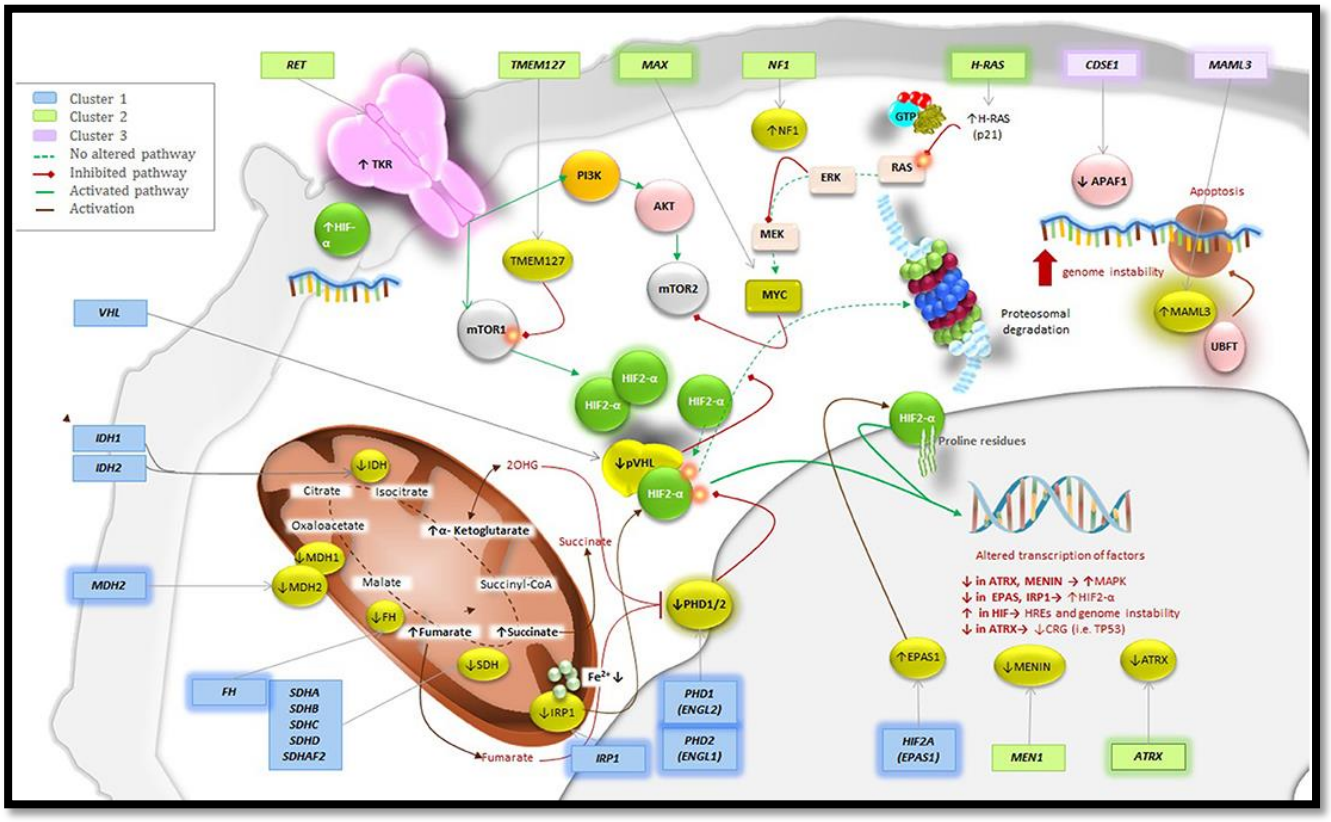
- تُعرف الآن الطفرات الجينية لعائلة جين نازعة هيدروجين السكسينات (SDHB و SDHD) بأنها من المساهمين الرئيسيين في متلازمات ورم القواتم ورم المستقتمات. هذه الطفرات الجينية تكون في حوالي 10٪ من مرضى ورم القواتم . المرضى الذين يعانون من طفرة SDHB هم أكثر عرضة للإصابة بأورام خارج الغدة الكظرية وأورام المستقتمات في الرأس والرقبة. بالإضافة إلى ذلك ، فإن المرضى الذين يعانون من طفرة SDHB لديهم ما يصل إلى 50٪ من خطر الإصابة بورم القواتم الخبيث.



المخطط 2-1: مخطط يوضح وبائيات ورم القواتم (Cascón et al., 2023)

عثرت في دراسات أخرى أن ورم القواتم ثنائي الجانب كان في 10٪ من الحالات المتفرقة ، و 50–80٪ من حالات الأورام الصماء المتعددة من النوع الثاني (MEN2) ، و 40–80٪ من حالات VHL.(Liu et al., 2021)

- يجب الاشتباه في الأسباب الوراثية عندما(Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.). :
  - وجود تاريخ عائلي أو أعراض لمتلازمة معينة
  - تظهر الأورام بشكل ثنائي الجانب
  - يحدث في الأعمار الأصغر من 45 عامًا
  - ترافق ورم المستقتمات مع ورم القواتم في لب الكظر.



الشكل (2-1):المسارات الجزيئية والمورثات لمسارات PPGL للجينات الجديدة

- اكتشفت طفرات الجينات التي جرى إبرازها في التسبب في PPGL. يمكن تصنيف هذه الجينات في المجموعة 1 أو 2 أو 3:

- **المجموعة 1** :يتم باستخدام FH و MDH2 و (EGLN2 PHD1) و EPAS1 / HIF2A والمكتشفة مؤخراً IRP1 الذي يتحكم في استقلاب الحديد الخلوي، وينظم على نحوٍ سلبي ترجمة HIF2α mRNA.
- **المجموعة 2:** تشمل H-RAS و ATRX ، التي تنتمي إلى عائلة SWI / SNF لبروتينات إعادة تشكيل الكروماتين ، حيث سيؤدي تنظيمها إلى تنشيط مسار إشارات RAS / RAF / ERK مما يؤدي إلى تكوين الورم.
- **المجموعة 3** :يجري بدمج كل من CSDE1 و UBFT في MAML3. إذ تؤدي التغييرات في أي من هذه الجينات إلى زيادة الجينات المستهدفة المشاركة في مستقبلات Wnt ومسارات إشارات hedgehog (مسار الإشارات الذي ينقل المعلومات إلى الخلايا الجنينية المطلوبة للتمايز الصحيح بين الخلايا). (Alrezk et al., 2018)

2-1-5- سريرياً:

- يعاني مريض ورم القواتم من تأثيرات ارتفاع الكاتيكولامينات فيتميز بالثالوث العرضي التعرق الغزير و الصداع و ارتفاع الضغط الانتيابي، إذا كان ارتفاع الضغط ثابتاً فالورم مفرز للنورأدرينالين أما إن كان نوبياً فالورم يكون مفرزا للأدرينالين و النورأرينالين معاً و إذا كان الضغط سوياً فهو مفرز للدوبامين. (Pheochromocytoma – Histopathology., n.d.) ومن الأعراض الأخرى الخفقان وتسارع القلب والقلق.(Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)

2-1-6- مخبرياً:

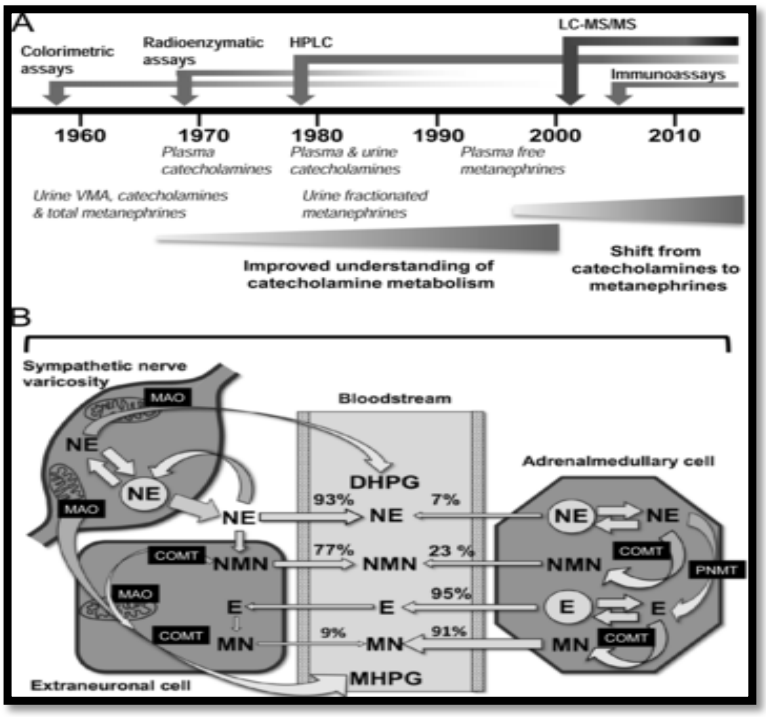
- يعد اختيار أنسب الاختبارات المعملية وإجراءات الاختبار أمرًا بالغ الأهمية للكشف عن الورم أو استبعاده على نحوٍ موثوق.
- اعتمدت الاختبارات الكيميائية الحيوية التقليدية لورم القواتم إلى حد كبير على قياس الكاتيكولامينات في البول ، وأغلب ما يكون إجراؤها بالتزامن مع قياس مستقلبات الكاتيكولامين ، مثل حمض الفانيليل ماندليك (VMA) والميتانيفرينات . (Eisenhofer & Peitzsch, 2014)
- كما أن قياس الكروموغرانين أ chromogranin a يفيد في تشخيص 91% من الحالات. (*The Role of Chromogranin A in the Management of Patients with Phaeochromocytoma – Grossrubatscher – 2006 – Clinical Endocrinology – Wiley Online Library*, n.d.)
- بينما يفضل آخرون قياس الكاتيكولامينات في البلازما عنه في البول حيث إنه في الآونة الأخيرة كان هناك تركيز على قياس الميتانفرين في البول والمصل ، بما في ذلك نورميتانيفرين والميتانيفرين ، والمستقلبات O–methylated من norepinephrine و epinephrine. تسمح بعض الطرق أيضًا بقياس الميثوكسيترامين .(Eisenhofer & Peitzsch, 2014) لذا من المهم فهم آلية استقلاب الكاتيكولامينات .

2-1-6-1-استقلاب الكاتيكولامينات:

- يجري التحكم في تخليق الكاتيكولامين في اللب الكظري من طريق تركيز الحمض الأميني التيروزين في المصل.(Paravati et al., 2023)

- يخضع التيروزين للهيدروكسيل عبر التيروزين هيدروكسيلاز لتشكيل DOPA ، وبعد ذلك يحدث نزع الكربوكسيل ليتحول إلى الدوبامين. يمكن إفراز الدوبامين في مجرى الدم أو يتعرض لمزيد من الهيدروكسيل، ويتحول إلى النوربينفرين (النورأدرينالين). يمكن إفراز النوربينفرين في مجرى الدم أو تعديله على نحوٍ إضافي بوساطة ميثيل ترانسفيراز إلى الإبينفرين (الأدرينالين) ثم إفرازه.(Paravati et al., 2023)

- تعمل القشرانيات السكرية على نحوٍ خاص على تنظيم نشاط ميثيل ترانسفيراز لزيادة إنتاج الإبينفرين. كما يحدث تحلل الكاتيكولامينات إلى نواتجها إما عن طريق أوكسيديز أحادي الأمين (MAO) في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا للخلية و / وإما عن طريق الكاتيكول – أو – ميثيل ترانسفيراز (COMT) الموجود داخل العصارة الخلوية للخلية. يعمل MAO و COMT على تقويض النوربينفرين والإبينفرين إلى حمض الفانيلي ألماندليك (VMA) والدوبامين إلى حمض الهوموفانيليك (HVA).يجري إفراز VMA و HVAفي البول.(Paravati et al., 2023)



الشكل (2-2):A-تطور مراحل الكشف عن ورم القوائم B-استقلاب الكاتيكولامينات

كما هو موضح في (B) : (Eisenhofer & Peitzsch, 2014)

- يحدث معظم استقلاب النورأدرينالين (NE) عن طريق نزع الأمينات المحفز بوساطة مونوامين أوكسيداز (MAO) في الأعصاب الودية لتكوين ثنائي هيدروكسي فينيل غليكول (DHPG) ، ويتكون معظمه من تسريب NE من حويصلات التخزين إلى السيتوبلازما في العقد الودية.
- وبالمثل ، في خلايا لب الكظر ومشتقات ورم chromaffin ، يحدث التمثيل الغذائي في الخلايا من NE و E (epinephrine) التي تتسرب من حويصلات التخزين إلى السيتوبلازما ، حيث يؤدي وجود COMT إلى تكوين نورميتانيفرين (NMN) و MN (metanephrine).
- لا COMT في الأعصاب الودية ، ولكنه موجود في الخلايا الخارجية ، حيث يقوم باستقلاب DHPG إلى (MHPG–3 (methoxy–4–hydroxyphenylglycol ، وهو السلائف الرئيسية لـــ VMA.
- إن COMT في الأنسجة خارج العصبونات مسؤول أيضًا عن إنتاج نسبة صغيرة من MN المنتشر (9٪) ، مشتق من E المستقلب بعد إطلاقه من خلايا chromaffin ، بالإضافة إلى نسبة أكبر من NMN المنتشر (77٪) المستمدة أساسًا من NE المُطلق من طريق الأعصاب الودية.
- لذا فإن التركيز على metanephrines لتشخيص PPGLs يتبع من التقدم في تكنولوجيا الفحص ، مما يسمح بقياس التراكيز المنخفضة من metanephrines الحرة في البلازما ، وكذلك تحسين فهم استقلاب الكاتيكولامين الذي أعقب تلك التطورات التقنية.
- من المفهوم الآن أن الميتانيفرينات الحرة يجري إنتاجها في خلايا الورم الكظرية أو PPGL بعد تسرب الكاتيكولامينات من حويصلات التخزين إلى السيتوبلازم ، حيث يؤدي حضور ناقل الكاتيكول– O– ميثيل المرتبط بالغشاء (COMT) إلى التمثيل الغذائي الفوري.
- تعمل هذه العملية على نحوٍ مستمر ومستقل عن إطلاق الكاتيكولامين الخارج للخلايا، كما يجري تشكيل VMA ومستقلبات الكاتيكولامين الأخرى مثل 3–ميثوكسي–4–هيدروكسي فينيل غليكول على نحوٍ أساسي من مستقلب ثنائي هيدروكسي فينيل غليكول منزوع الأمين ، والذي يتشكل على نحوٍ أساسي في الأعصاب الودية.
- إن عدم ظهور COMT في الأعصاب الودية ، حيث استقلاب معظم النورأدرينالين في البداية، يعني أن الميتانيفرينات هي علامات محددة نسبيًا للكاتيكولامينات المنتجة في خلايا اللب ومشتقاتها الورمية.

2-1-7- شعاعياً:

- الكشف عن 29–58٪ من ورم القواتم يكون عرضياً كتلاً كظرية في التصوير المقطعي المستعرض الذي كان إجراؤه لأسباب أخرى في المرضى الذين لا يعانون من أعراض فرط الأدرينالين .(Leung et al., 2013)

- يعتمد التشخيص السريري لورم القواتم على تأكيد زيادة الكاتيكولامين ورؤية كتلة على حساب الغدة الكظرية في التصوير ، مما يبرز مهام أخصائي الأشعة في التشخيص(Chung et al., 2022)

- التصوير الطبقي المحوسب (CT) هي وسيلة التصوير الأفضل لتصوير الأورام التي يكون حجمها ≤ 0.5 سم.(Leung et al., 2013)

- الرنين المغناطيسي (MRI) هو الخيار الثاني إذا كان المريض يعاني من نقائل أو لديه موانع للإشعاع. حيث تظهر الآفة ساطعة "بصيلة ضوئية" على التصوير الموزون T2 مماثلة لشدة إشارة 44] CSF] يكون هذا المظهر الكلاسيكي متغيرًا في الانتشار، وهذا التباين بسبب زيادة محتوى الماء إما في الورم الكيسي وإما في الورم النخر السائل .حيث يتراوح من 11٪ إلى 65٪ من ورم القواتم. في حوالي 35٪ من الحالات ، قد يكون لورم القواتم شدة إشارة منخفضة على التصوير الموزون T2. في التصوير الموزون T1 ، يكون ورم القواتم عادة متماثلًا للعضلات وناقصًا عن الكبد. تكون المظاهر في التصوير الموزون T1 متغيرة تمامًا في حالة نخر أو نزيف.(Leung et al., 2013)

- العلامات التي تشاهد على CT والتي تشير إلى الخبيثة مقارنةً بالعقيدات السليمة:

- درجة امتصاص الأشعة ≥ 10 HU (Unenhanced attenuation: يشير إلى درجة امتصاص الأشعة السينية التي جرى تصويرها قبل حقن مادة التباين المستخدمة في الحاسب الطبي أو الرنين المغناطيسي. يعد هذا المصطلح مهمًا في تقييم الأورام الكظرية، حيث يمكن استخدام درجة امتصاص الأشعة السينية غير المحسّنة للتمييز بين الأورام الخبيثة والأورام الحميدة. ويشار إلى أن الأورام الخبيثة عادةً ما تكون أقل كثافة في درجة امتصاص الأشعة السينية غير المحسّنة، في حين تكون الأورام الحميدة أكثر كثافة).

- الشكل الكروي و تعزيز الأشعة في محيط الورم والحدود النخرية الغير منتظمة هي أكثر شيوعاً في ورم القواتم (pheochromocytomas) مقارنةً بالأورام الكظرية الأخرى. (Pheochromocytoma – Histopathology., n.d.)

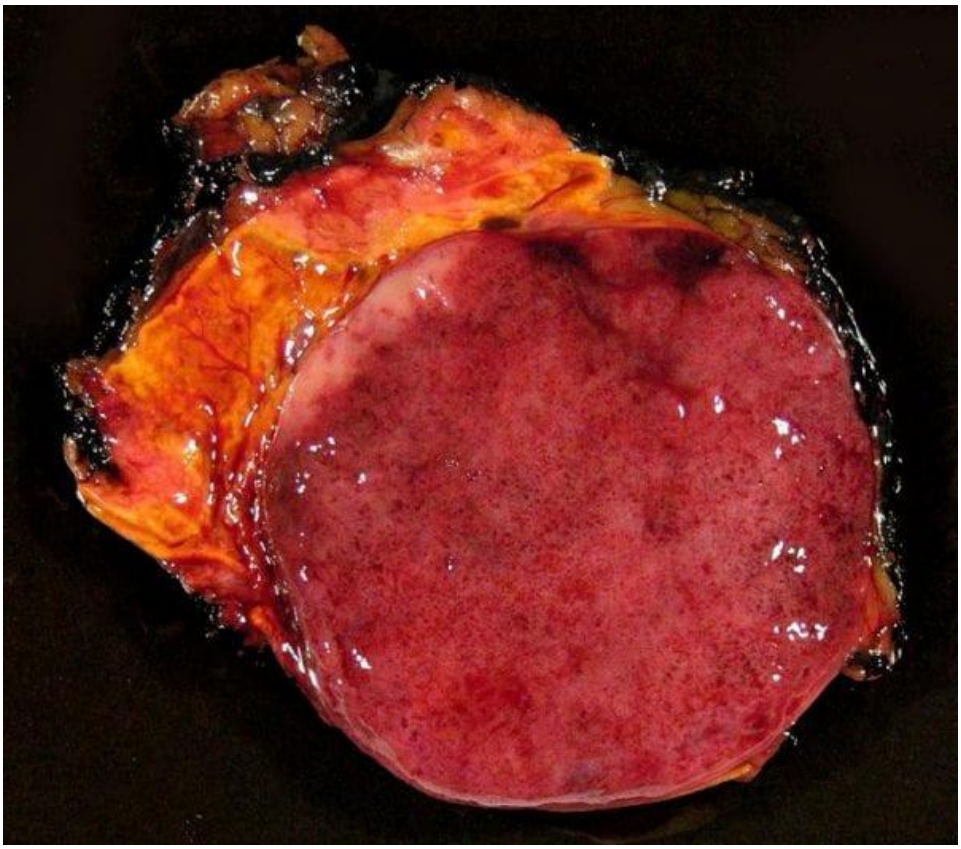
الشكل (2-3): صورة CT توضح ورم قواتم ثنائي الجانب كتلتين كرويتين في مسكن الكظر غير متجانسة الكثافة

(*Bilateral Pheochromocytoma– a Diagnostic Dilemma | Eurorad*, n.d.)

2-1-8- عيانياً:

- يظهر الورم على شكل كتلة مستديرة محددة الحدود وغير مكتنزة ومركزية و طبقة رقيقة محيطة من الغدة الكظرية الطبيعية.(Pheochromocytoma – Histopathology., n.d.)
- الحجم يتراوح بين 1 و 10 سم. الحميدة 4–6.5 سم والخبيثة حوالي حوالي 7 إلى 9 سم
- الأورام الخبيثة أكبر حجماً من الأورام الحميدة. حوالي 150 جرام للأورام الحميدة و 280 جرام للأورام الخبيثة

- عند القطع، يظهر الورم بشكل واضح في محفظة كاذبة. يكون اللون يتراوح بين الأبيض الصـــلب والأحمـــر البني النزفي (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.) مع مناطق احتقان ونزف ونخـــر وتليف و تشكلات كيسية. كما يمكن ملاحظة تكلسات تنكسية.

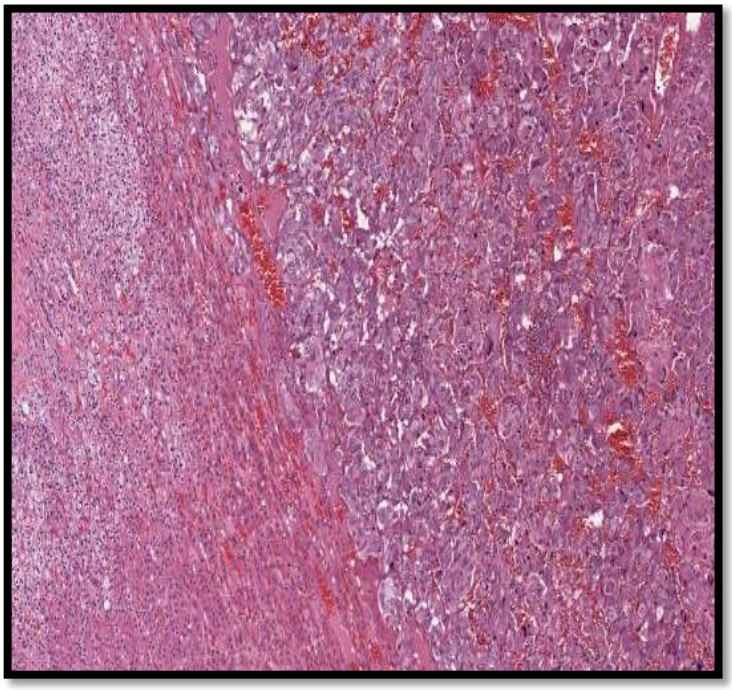


الشكل(2-4): مظهر عياني لورم القواتم

- يمكن أن ينتشر إلى الأعضاء المجاورة مثل الكلية والكبد وأن يمتد إلى الوريد الأجوف السفلي والأذين الأيمن وذلك يشير إلى الخباثة.(Pheochromocytoma –Histopathology., n.d.)

2-1-9- مجهرياً:

- هناك عدة أنماط تشاهد في هذا الورم : النمط السنخي alveolar pattern ، النمط الترابيقي trabecular pattern ، نمط أعشاش خلوية Zell–ballen pattern (ومعناها كرات خلوية باللغة الألمانية)، نمط الخلايا المغزلية spindle cell pattern. (Pheochromocytoma – Histopathology., n.d.)
- الخلايا تكون مضلعة كبيرة ذات سيتوبلاسما وفيرة رمادية أو ارجوانية مع حبيبات دقيقة.
- النوى تكون متفاوتة الحجم مستديرة أو بيضوية مع نوية واضحة ضمنها.
- يمكن رؤية الحدود بين الخلايا باستخدام التلوين المناعي S100
- كما يمكن رؤية كتل هيالينية داخل السيتوبلاسما أو أصبغة كصبغة الميلانين أوالهيموسيدرين أو الليبوفوسين. (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)



الشكل (2-5): صورة مجهرية لورم القواتم تظهر فيه أعشاش الورم إلى الجهة اليمنى ولب الكظر الطبيعي في اليسار

(*LMP83781*, n.d.)

2-1-10- التلوينات المناعية:

- تكون ايجابية على: (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)
  - Synaptophisin, chromogranin A : تعطي ايجابية عالية في السيتوبلاسما
  - S100 تعبر في النوى والسيتوبلازما في الخلايا المعلقة sustentacular cells التي تتواجد بين الخلايا الورمية.
  - GATA3 تعبر في النوى على نحوٍ منتشر بنسبة 70%.
  - CD10, Vimentin
- وتكون سلبية على :
  - , calretinin, MelanA and HMB45Inhibin A
  - , CK7, CK20Cytokeratin AE1 / AE3
  - PAX8 CAIX

2-1-11- وصف المجهر الإلكتروني:

- العديد من الحبيبات الإفرازية السيتوبلازمية الكثيفة 200 – 300 نانومتر التي تحتوي على الكاتيكولامينات
- تحتوي معظمها على حبيبات النورأدرينالين
- حبيبات الأدرينالين: نواة كثيفة موضوعة في الوسط، وتفتقر إلى هالة فارغة حولها.
- حبيبات النورأدرينالين: نواة كثيفة موضوعة على نحوٍ غير مركزي ومحاطة بهالة فارغة.

12-1-2- العلامات السريرية و العيانية و المجهرية التي توجه للخباثة:

- لا علامات نسيجية أو جزيئية محددة للتمييز بين الأورام الحميدة والخبيثة.
- هناك نظام تصنيف TNM يعتمد على حجم الورم (≤ 5 سم أو > 5 سم) وعمق الغزو.
- يتميز الانذار الأسوأ بـــ: (Liu et al., 2021)
  - العرق الاسباني
  - وزن أكبر (بوزن وسطي 280 غرام)
  - حجم أكبر (بقطر ~ 7 – 9 سم)
  - النقائل البعيدة.
- يتميز الانذار الأفضل بـــ : (Liu et al., 2021)
  - قصة عائلية
  - عدم وجود أعراض / الكشف العرضي
  - الأعمار الأصغر
  - ثنائية الجانب
- يعرف الخبيث بالنقائل حيث عادة ما ينتشر إلى العقد اللمفية والرئة والكبد والعظـــام (Chrisoulidou et al., 2007)
- تبلغ نسبة أورام القواتم الخبيثة التي تعطي نقائل حوالي 10٪ (Choi et al., 2015)
- نسبة البقيا ل 5 سنوات و 10 سنوات حوالي 65٪ و 35٪ ، على التوالي (Choi et al., 2015)
- تبلغ نسبة النكس الموضعي للأورام المستأصلة حوالي 6–9٪ (Press et al., 2014)
- المدة الزمنية المتوسطة للعودة حوالي 35 شهرًا (Press et al., 2014)
- 25٪ من حالات النكس لا تظهر ارتفاعًا في مستوى الميتانيفرين ، لذلك يجب أن يتضمن المراقبة تصوير CT سنويًا (Press et al., 2014)

العلامات السريرية	Younger age الأعمار الصغيرة
	Secretion of norepinephrine افراز النورأدرينالين
العلامات العيانية	Tumor size حجم الورم
	Tumor weight وزن الورم
العلامات النسيجية	Periadrenal adipose tissue invasion غزو الشحم المحيط بالكظر
	Mitotic rate نسبة الانقسامات
	Atypical mitoses الانقسامات الشاذة
	Necrosis النخر
	Cellular spindling الخلايا المغزلية
	Marked nuclear pleomorphism تباين نووي واضح
	Cellular monotony نمط خلايا وحيد
	Large nests or diffuse growth أعشاش خلوية كبيرة أو نمو منتشر
	High cellularity زيادة خلوية
	Capsular invasion غزو محفظة
	Vascular invasion غزو وعائي
	Hyperchromasia فرط كروماتين الخلايا
دراسات مساعدة	Ki67
	SDHB, VHL, RET mutations

الجدول 2-2 : جدول يوضح العلامات الموجهة للخباثة في ورم القواتم

2-2- تصنيف PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale):

- إن تقييم مدى خباثة ورم القواتم يعد في الحقيقة تحدياً كبيراً للمشرحين المرضيين. ولا تختلف الحميدة عن الخبيثة في شكل الخلايا لكن ما يؤكد الخباثة النقائل للأعضاء البعيدة و أشيع أماكن نقائل ورم القواتم العقد اللمفية والكبد والعظم(Almeida et al., 2018).
- لذا تصنيفات و دراسات عديدة وضعت سابقا لمحاولة تقييم و دراسة هذه الأورام نسيجيا.
- وأهم ما وصلوا إليه كان نظام ال (PASS) الذي يفيد في وضع تقييم مبدئي لتحديد نسبة ما يحمله الـــورم من خباثة ومدى قابليته لإحداث النقائل إلى الأعضاء الأخرى.
- المعيار الذهبي العلاجي هو الاستئصال الجراحي(Ana Cerqueira, 2020)

- واستكمال العلاج اعتماداً على عدة نقاط نذكر منها:

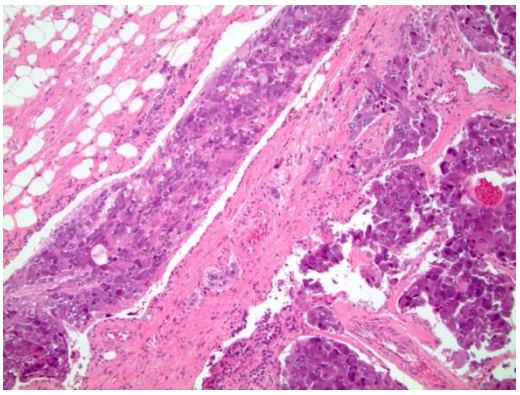
- إن كان أحادي الجانب أم ثنائي الجانب؟ - وهل هذه النقائل قابلة للاستئصال أم لا

- إن كان لدى المريض نقائل - ؟

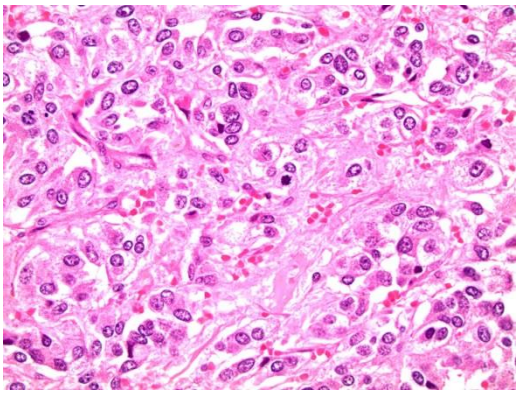
- فإن كان ثنائي الجانب فعلينا أن نقوم باستئصال ثنائي الجانب والتعويض الهرموني خلال وبعد العملية، أما إن كان لديه نقائل، وكانت قابلة للاستئصال فإن استئصالها تحسن البقيا ، أما إن لم تكن قابلة للاستئصال فيجري اخضاع المريض للعلاج الكيماوي. (Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)

- يتم التقييم من قبل المشرح المرضي بناء على موجودات نسيجية :

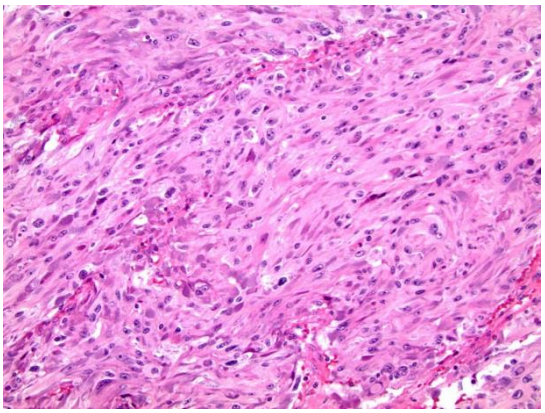
1. الغزو للشحم المحيط
2. النشاط الانقسامي
3. الانقسامات الشاذة
4. النخر
5. التغاير في أشكال الخلايا
6. خلايا مغزلية
7. توضع الخلايا أعشاشاً أو تكاثراً منتشراً
8. غزو محفظة الكظر
9. الغزو الوعائي
10. فرط الكروماتين النووي



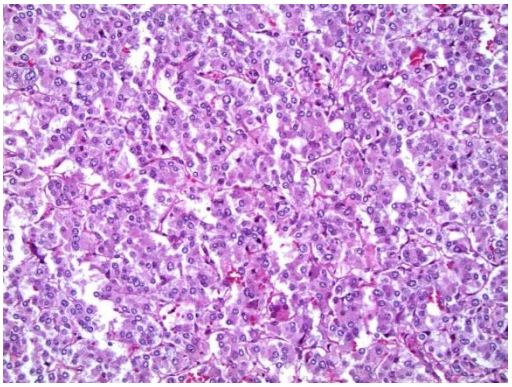
A غزو وعائي



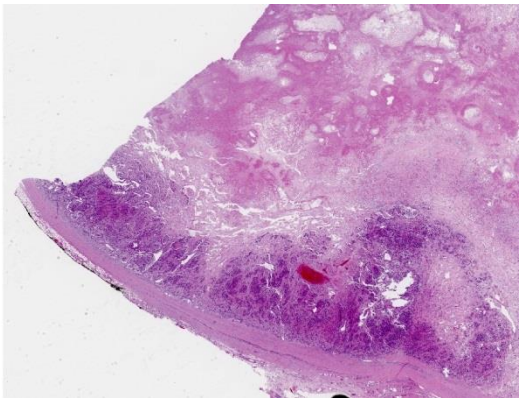
B انقسامات شاذة



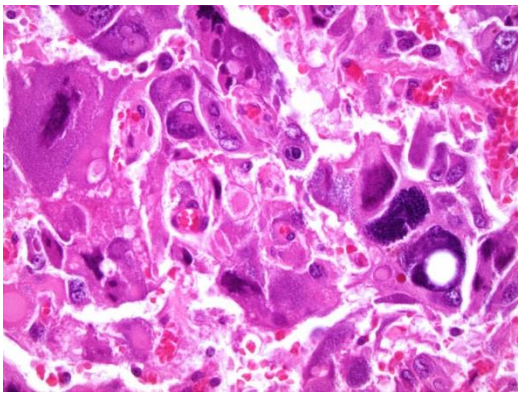
C خلايا مغزلية



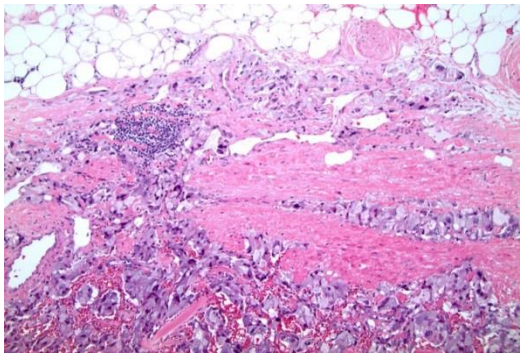
D تكاثر بشكل أعشاش



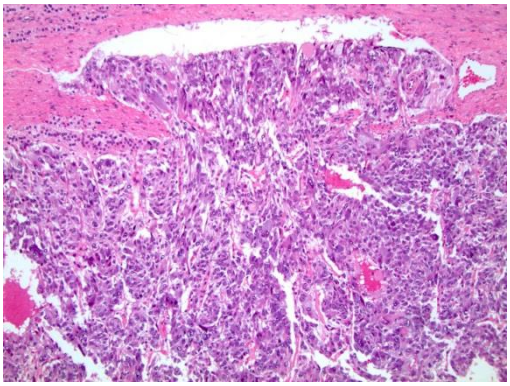
E نخر منتشر



F تغاير بأشكال النوى



G غزو الشحم المجاور



H غزو المحفظة

الشكل 2-6: توضح المظاهر النسيجية التي ترى في أورام القواتم مرجحة الخباثة من A إلى H

- ويعطى لكل موجودة درجة معينة وفق الجدول المرفق وتجمع المحصلة للوصول للتقييم النهائي.
- اذا كان التقييم أقل من 3 فهذا يعني أن الورم في الأغلب ليس خبيثاً ونكتفي بالاستئصال الجراحي ، أما إذا كان أكثر من 4 فهذا يشير إلى خباثة الورم و علينا توقع انتشاره إلى بـــاقي الأعضـــاء والمتابعة.(Pheochromocytoma, 2022)

Histologic feature	Score (total ≥ 4 is concerning for malignancy)
Periadrenal adipose invasion	+2
> 3 mitoses / 10 high power fields	+2
Atypical mitoses	+2
Necrosis	+2
Cellular spindling	+2
Marked nuclear pleomorphism	+2
Cellular monotony	+2
Large nests or diffuse growth	+2
High cellularity	+2
Capsular invasion	+1
Vascular invasion	+1
Hyperchromasia	+1

(Pathology Outlines – Pheochromocytoma, n.d.)

الجدول 2-3: Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring (PASS)

- وقد وجد Mlika في دراسة أجراها أن درجة PASS، رغم حساسيتها المنخفضة، إلا أنها تساعد في الاحتفاظ بالعلاج الباضع وتضييق المتابعة للأورام الخبيثة المحتملة. حيث إنّ هذه النتائج مع البيانات السريرية الكاملة تساعد على التحقق منها، وإضافة عوامل تشخيصية أخرى ذات قيمة يمكن أن تكون جزءًا من التقييم مثل التلوينات المناعية التي يجري تطبيقها على الأنسجة. (Mlika et al., 2013)

- وبالمقابل فإن درسات عدة قامت باختبار نظام PASS لتقييم مدة حساسيتها ونوعيتها لكشف حدوث النقائل عند المرضى فلم تجدها جيدة على نحوٍ كاف وإنما ذكرت بأنها تحتاج للصقل والتعديل، لأنها وجدت تبايناً بين قيمها المعتمدة عليها من مشخص إلى آخر.(Wu et al., 2009)

- لذا قمت في هذا البحث بدراسة مجموعة من العينات المشخصة بورم القواتم ودراستها إحصائياً ، ثم قمت بإجراء مقارنة بين نتائجي ونتائج دراسة سابقة قام بها Thompson العالم الذي وضع نظام PASS، ومع دراسة Stenman و كما قمت بدراسة العلاقة بين قطر الورم وقيمة PASS ووزن الورم وعمر المريض وقيمتها.

- ولم أتمكن من دراسة مدى ظهور النقائل لدى المرضى مستقبلاً بسبب قلة المعلومات المتوفرة في أرشيف المرضى حيث إن المرضى الذين قمت بوضعهم في هذه الدراسة لم يراجعوا المشفى بعد استئصال الكتل عدا اثنين منهم راجعوا بنقائل وكانت قيم ال PASS عندهم أكبر من 4.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

Objective, Design, Materials and Methods of the Research

1-1- تمهيد:

- يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة في الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1-2- خلفية البحث:

- تقسم أورام الكظر رغم ندرتها إلى أورام قشر الكظر وأورام لب الكظر التي تقسم إلى أورام حميدة وخبيثة .
- ومن أشيع أورام لب الكظر هو ورم القواتم Pheochromocytoma الذي ينشأ بسبب تكاثر يطرأ على الخلايا أليفة الكروم في لب الكظر، ويتظاهر بأعراض فرط الكاتيكولامينات.
- يتراوح خباثته من المعدوم إلى الشديد، وذلك حسب معايير وضعت بناء على صفاته النسيجية والتي تسهم إسهاماً مهماً في تحديد انذار الورم وتحديد خطة العلاج المناسبة للمريض وفقا لتصنيفات عديدة ، وسنتوجه في هذا البحث إلى التصنيف (PASS score) Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale

1-3- تساؤلات البحث:

- ماهي نسبة ورم القواتم بين أورام الكظر الواردة إلينا؟ وما نسبة دقة تصنيف PASS score في تحديد خباثته وامكانيته في تحسين البقيا لدى المرضى وتحديد الخطة العلاجية المناسبة؟

1-4- هدف البحث:

- تهدف الدراسة إلى تأكيد أهمية التصنيفات الحديثة في توجيه الطبيب لطبيعة الآفة لدى المرضى من حيث درجة خطورة تشكيله للنقائل والمعالجة والنكس المحتمل والدراسات المتممة

1-5-عينة الدراسة:

- جميع أورام الكظر الواردة الى مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي المصنفة حسب PASS وذلك بإعادة تقييم السلايدات النسيجية للحالات المدروسة، في المدة ما بين 2014/1/1 إلى 2021/1/1. **الذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ توفر بلوكات البارافين والسلايدات لعينات الأورام للمرضى المشخص لديهم ورم القواتم.
- ❖ توفر معلومات كافية لوضع التشخيص كالأعراض والعلامات .

معايير الاستبعاد:

- ☒ عدم توفر البلوكات والسلايدات.
- ☒ نقص أو عدم اكتمال البيانات.
- ☒ رفض المشاركة في البحث.

1-6- مواد الدراسة وطرائقها:

نمط الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة Cross-Sectional Study

مكان الدراسة: مخبر التشريح المرضي في مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي بدمشق/سورية.

زمان الدراسة: المدة الممتدة من 2014/1/1 إلى 2021/1/1.

متغيرات الدراسة:

1- العمر.

2- الجنس.

3- قطر الورم

4- وزن الورم.

5- جهة الاصابة.

6- قيمة PASS score مع قيم متغيراتها الاثني عشر المبنية عليها.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

تمت مراجعة أرشيف التشريح المرضي في مشفى الأسد ومشفى المواساة الجامعيين واختيار جميع عينات الكظر الواردة للمخبر ثم جرى استبعاد جميع العينات التي ليست مشخصة ورم القواتم وبعد أخذ موافقة المريض على الاشتراك في البحث أُجرِيَ الآتي:

- ❖ مراجعة أضابير المرضى واستخلاص المعلومات والبيانات اللازمة.
- ❖ إجراء قراءة ثانية للعينات من قبل الباحثة.
- ❖ تحديد قيمة PASS متضمنة جميع متغيراتها الاثني عشر.
- ❖ بعد جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى الحاسوب ودُرِسَتْ إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) واستخلاص النتائج.
- ❖ قُورِنَتْ نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة مشابهة.
- ❖ وُضِعَتْ الاستنتاجات والتوصيات.

1-7- المُحدِّدات الأخلاقية:

لن تُذكَر أي معلومات شخصية حساسة، وحُصِلَ على الموافقة المستنيرة من المشاركين في البحث مع شرح للإجراءات المتخذة خلال البحث.

1-8- حجم العينة:

- حساب العينة بالحد الأدنى اعتماداً على الموقع الالكتروني (Sample Size Calculator) (*Anon.* n.d. *"Sample Size Calculator." Retrieved September 17, 2021*, n.d.) باعتماد نسبة وثوقية 95% وهامش خطأ 5% ونسبة الجمهرة الخاصة بالحالة المدروسة 50% بسبب غياب إحصاءات رسمية عن معدل وقوع ورم القواتم لدى وزارة الصحة. وبعد إدخال الجمهرة المقدرة ب 80مريض، ينتج عنه العينة التي ينبغي دراستها بالحد الأدنى 50 مريضاً.

1-9- المفاهيم والاعتبارات:

❖ **تشخيص ورم القواتم:** التشخيص بظهور أعراض سريرية مع المظهر المجهري ومع وجود ايجابية في مستقلبات الكاتيكولامينات في المصل أو البول

- **المعايير النسيجية:**

لورم القواتم أنماط نسيجية عديدة، ولا يمكن الحكم الدقيق بسلامتها وخباثتها لذا جرى تحديد قيمة pass لكل عينة منها

- فإذا كانت أصغر من 4 فهي توجه للسلامة
- أما إن كانت 4 أو أكبر منها فهي توجه للخباثة

- **المعايير المصلية:** الاعتماد على زيادة مستقلبات الكاتيكولامينات في المصل أو البول وثياس تراكيز كروموغرانين أ أو VMA أو ميتانفرين و النورميتانفرين .
- **المعايير السريرية:** أعراض فرط الكاتيكولامينات من صداع وارتفاع ضغط وسرعة الانفعال والقلق جميعها كانت موجهة.

1-10- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَتْ دورياً جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي اعتُمِدَ في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية:

- **المتوسط الحسابي** $\overline{X}$:

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات

- **الانحراف المعياري** σ: ويحسب بالعلاقة الآتية:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

حيث σ : الانحراف المعياري.

Xi: مفردات العينة.

n :عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

- مُثِّلَتْ القيم الإحصائية المستمرة بـــ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).
- حُسِبَ المتوسط الحسابي والتكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها.
- اعتُمِدَ الاختبار الإحصائي test Chi-square X2 (لدراسة المتغيرات الفئوية) و Mann-Whitney U test (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، واعتُمِدَت قيمة $P \leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم.

1-11- موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف مُفصَّل بآلية العمل والطرق الإحصائية المُتَّبعة في البحث للوصول إلى إجابة عن السؤال البحثي.

الفصل الثاني: النتائج Results

2-1- تمهيد:

- في نهاية البحث جُمِعَت بيانات 50 مريضاً مشخصاً لهم ورم القواتم حققوا معايير الدراسة، **وبدراسة هذه البيانات كانت النتائج الآتية.**

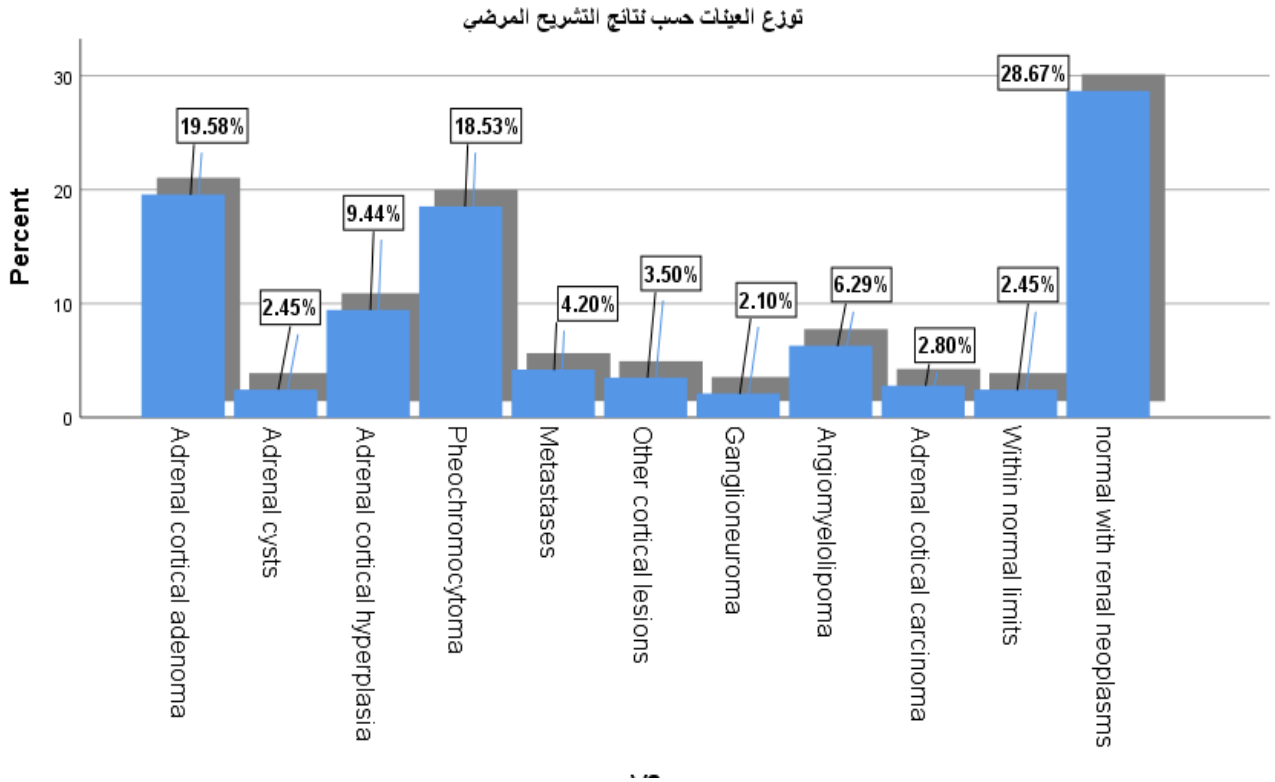
2-2- النتائج:

➲ المرضى المصابين بآفة في الغدة الكظرية:

- بالرجوع إلى الأرشيف من بداية عام 2014 حتى نهاية عام 2021 جرى جمع 286 عينة تشمل جميع المرضى الذين أجروا استئصالاً في الغدة الكظرية وكانت النتائج كالآتي:

الجدول 2-1: توزع العينات حسب نتائج التشريح المرضي

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Adrenal cortical adenoma	56	19.6	19.6	19.6
	Adrenal cysts	7	2.4	2.4	22.0
	Adrenal cortical hyperplasia	27	9.4	9.4	31.5
	Pheochromocytoma	53	18.5	18.5	50.0
	Metastases	12	4.2	4.2	54.2
	Other cortical lesions	10	3.5	3.5	57.7
	Ganglioneuroma	6	2.1	2.1	59.8
	Angiomyelolipoma	18	6.3	6.3	66.1
	Adrenal cotical carcinoma	8	2.8	2.8	68.9
	Within normal limits	7	2.4	2.4	71.3
	normal with renal neoplasms	82	28.7	28.7	100.0
	Total	286	100.0	100.0	



الشكل 2-1: مخطط يوضح توزع عينات الكظر حسب تقارير التشريح المرضي

- حيث وجد أن النسبة الأكثر لاستئصالات الكظر كانت مرافقة لاستئصالات الكلية الورمية بنسبة 28.67% وكان الكظر خالياً من أي اصابة. ويليه بالنسبة أدينومات قشر الكظر ثم تليها ورم القواتم بنسبة 18.53%.

➲ مرضى ورم القواتم:

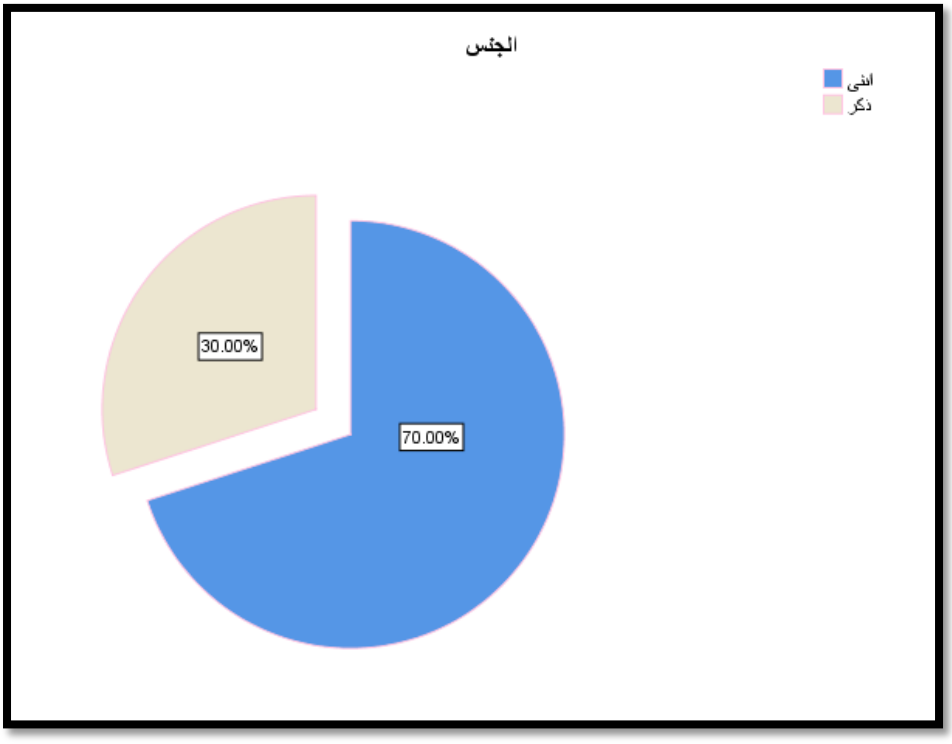
- من بين 286 مريض وجد 50 مريضاً جرى تشخيصهم بورم القواتم pheochromocytoma
- الحالات التي وردت مع أعراض سريرية كانت 24 حالة لم يجرِ الرجوع فيها إلى الأضابير فيما جرى مراجعة أضابير باقي المرضى، وكان العرض الأشيع المشترك الصداع وارتفاع الضغط.

توزع عينات ورم القواتم حسب الجنس:

- قمنا بتوزيع المرضى الذين جُمِعت بياناتهم وسلايدات عيناتهم وبلغ عددهم 50 مريضا بين ذكور وإناث، وكانت نسبة إصابة الإناث أكبر من نسبة إصابة الذكور، حيث بلغت نسبة إصابة الإناث 70% في حين كانت نسبة إصابة الذكور 30%، وذلك وفق الجدول2-2 والمخطط2-2 .

الجدول 2-2: توزع عينات ورم القواتم حسب الجنس

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	انثى	35	70.0	70.0	70.0
	ذكر	15	30.0	30.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	



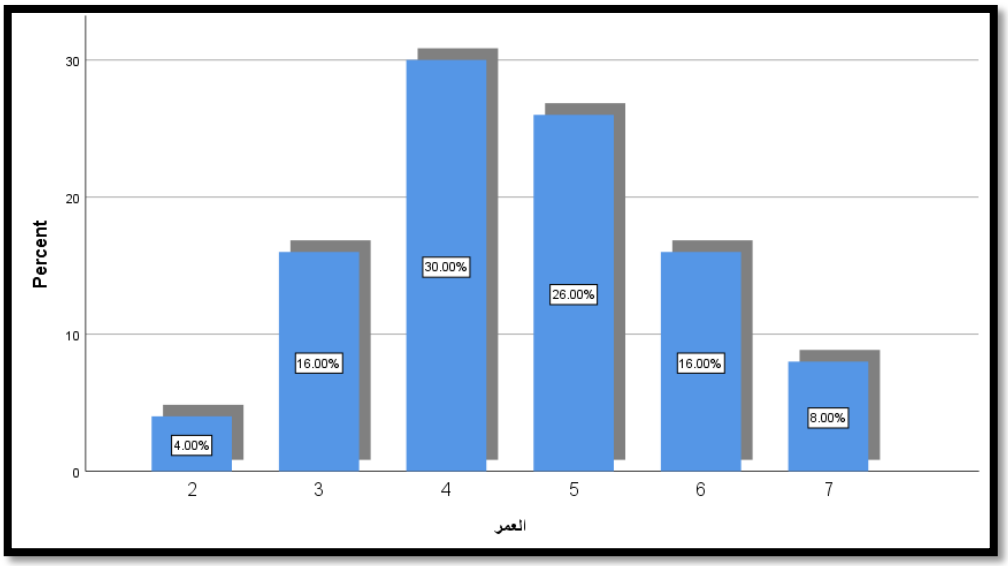
المخطط 2-2: مخطط يوضح توزع عينات ورم القواتم حسب الجنس

توزع عينات ورم القواتم حسب الفئات العمرية:

- توزيع العينات حسب الفئات العمرية بعد توزيع الأعمار للعقود فكان العمر الوسطي للإصابة هو العقد الرابع من 41-50 سنة حيث كان العمر الوسطي للاصابة عند الجنسين 41.4 سنة، وكانت النتائج كما الجدول 2-3 و المخطط 2-3 :

الجدول 2-3 توزع عينات ورم القواتم حسب الفئة العمرية

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	21-30	2	4.0	4.0	4.0
	31-40	8	16.0	16.0	20.0
	41-50	15	30.0	30.0	50.0
	51-60	13	26.0	26.0	76.0
	61-70	8	16.0	16.0	92.0
	71-80	4	8.0	8.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	



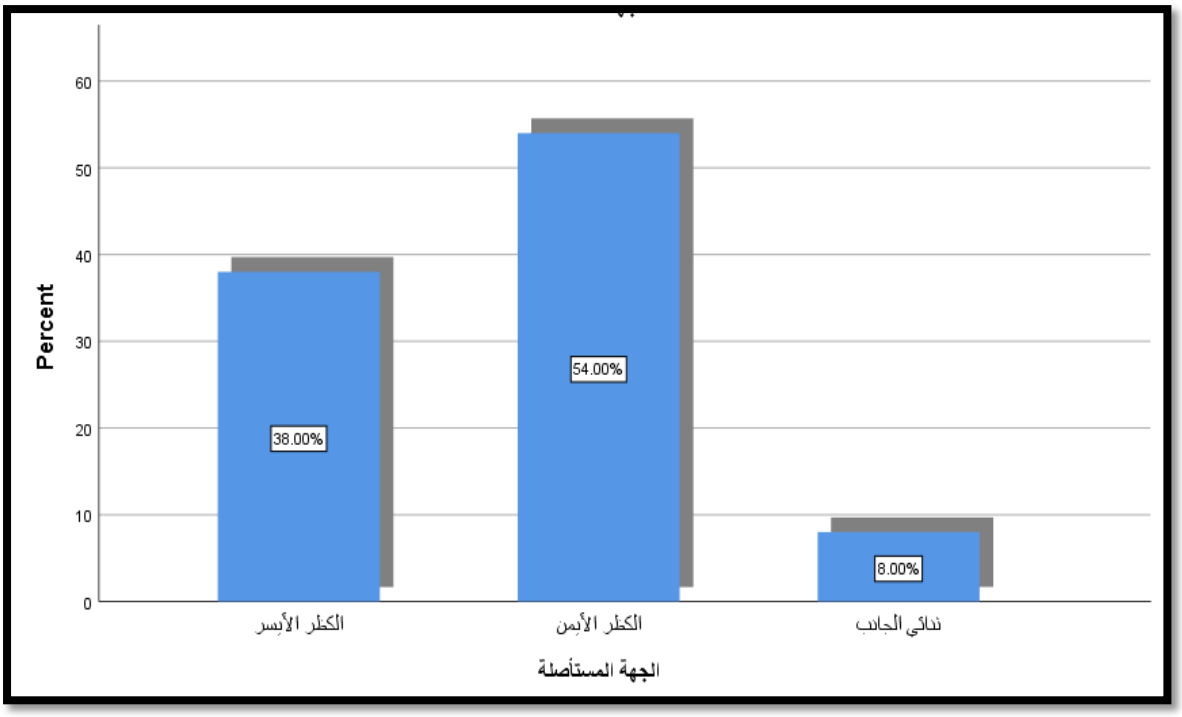
المخطط 2-3: مخطط يوضح توزع عينات ورم القواتم حسب الفئات العمرية

- توزع عينات ورم القواتم حسب جهة الإصابة:

- توزيع العينات حسب جهة الإصابة فكانت الجهة اليمنى أشيع بالإصابة بنسبة 54% في حين الجهة اليسرى كانت بنسبة 38% وثنائية الجانب بنسبة 8% وذلك وفق الجدول2-4 والمخطط2-4

الجدول 2-4: توزع العينات حسب الجهة المستأصلة

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	الكظر الأيسر	19	38.0	38.0	38.0
	الكظر الأيمن	27	54.0	54.0	92.0
	ثنائي الجانب	4	8.0	8.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	



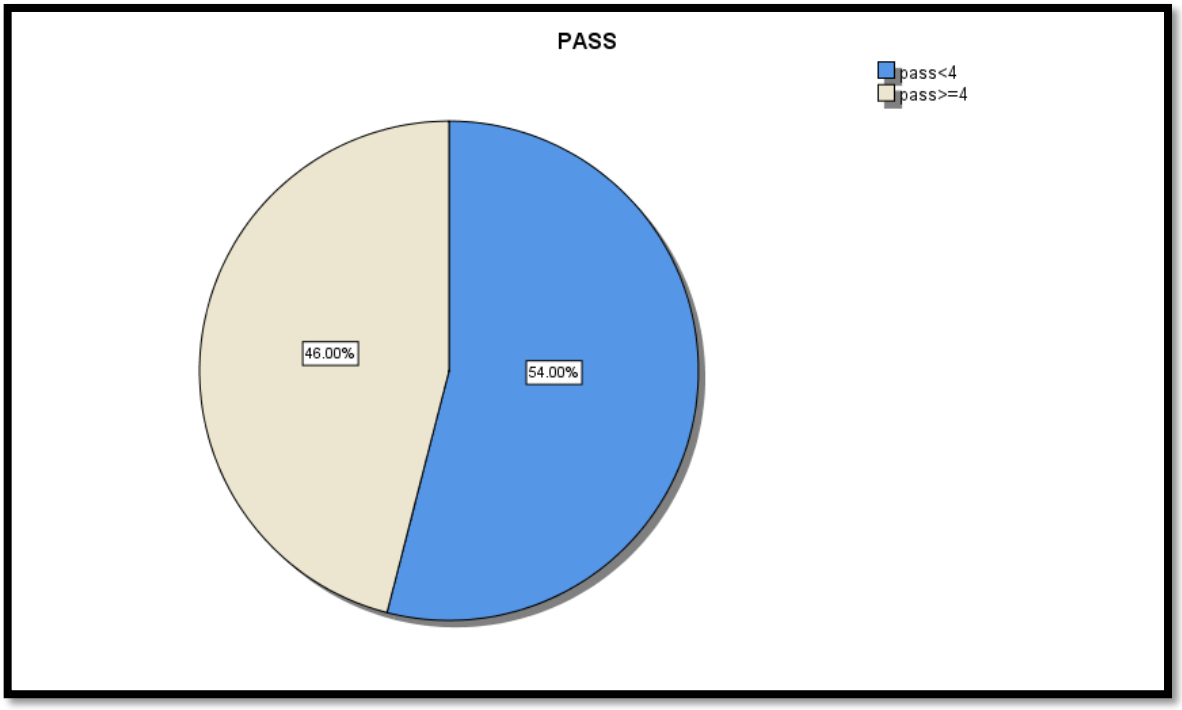
المخطط 2-4: مخطط يوضح توزع العينات حسب جهة الإصابة

- توزع العينات بين السلامة والخباثة حسب التصنيف النسيجي PASS :

- بعد اعادة تقييم حالات ورم القواتم جرى تصنيفها بين السليم والخبيث، وذلك اعتماداً على معايير PASS score حيث إن الأورام السليمة التي أظهرت PASS<4 بلغت نسبتها 54% فيما كانت الأورام الخبيثة التي كان PASS ≥ 4نسبتها 46%، وذلك وفق الجدول 2-5 والمخطط 2-5

الجدول 2-5: توزع العينات حسب قيمة PASS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	pass<4	27	54.0	54.0	54.0
	pass≥4	23	46.0	46.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	



المخطط 2-5: مخطط يضح توزع العينات حسب قيم PASS

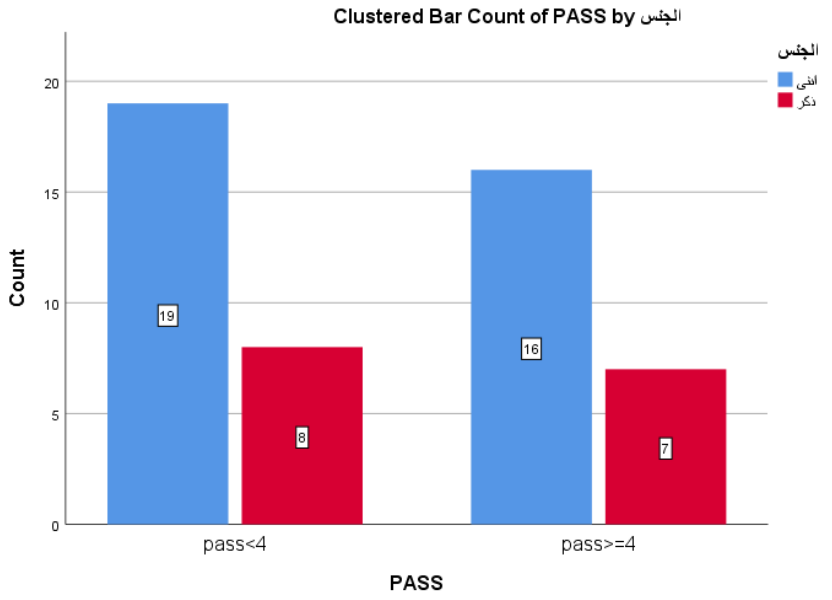
نتائج الدراسة للأورام السليمة والخبيثة:

- توزع العينات حسب الجنس:

- توزيع المرضى بين من لديهم أورام سليمة وأورام خبيثة و تصنيف كل مجموعة منهم إلى إناث وذكور، فكانت النتائج كالآتي: الأورام السليمة نسبتها عند الاناث أعلى حيث كانت بنسبة 70.4% من

كامل عدد المرضى الذين جرى تشخيص ورم القوائم لديهم، وبلغ عددهن 19 مريضة، في حين أن نسبة إصابة الذكور بورم القوائم السليم كان 29.6% بعدد بلغ 8 مرضى. وورم القوائم الخبيث كانت نسبة الإصابة عند الإناث أعلى أيضاً وبلغت 69.6% بعدد مريضات 16 في حين كانت نسبة إصابة الذكور 30.4% بعدد بلغ 7 مرضى وذلك وفق الجدول 2-6 والمخطط 2-6:

الجدول 2-6: توزع المرضى بين أورام خبيثة وسليمة حسب الجنس						
الجنس						
PASS			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
pass<4	Valid	انثى	19	70.4	70.4	70.4
		ذكر	8	29.6	29.6	100.0
		Total	27	100.0	100.0	
pass>=4	Valid	انثى	16	69.6	69.6	69.6
		ذكر	7	30.4	30.4	100.0
		Total	23	100.0	100.0	



المخطط 2-6: توزع المرضى بين أورام خبيثة وسليمة حسب PASS

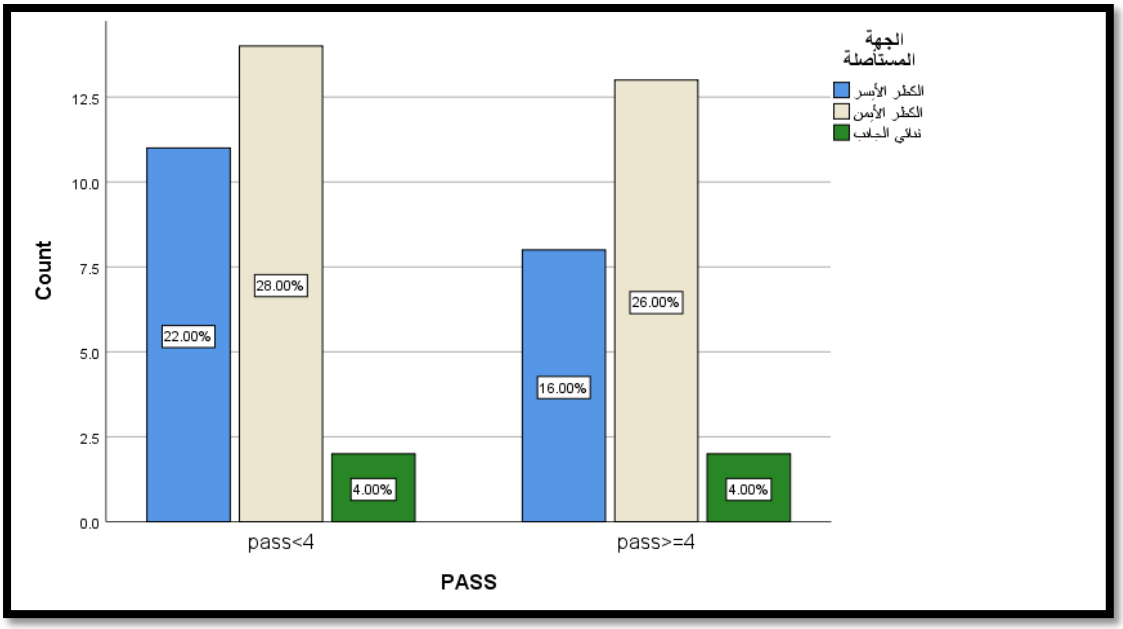
- توزع العينات حسب مكان الإصابة:

- توزيع المرضى بين من لديهم أورام سليمة وأورام خبيثة و تصنيف كل مجموعة منهم إلى إصابة الكظر الأيمن أو الأيسر أو ثنائي الجانب، فكانت النتائج كالآتي: الأورام السليمة نسبتها في الجانب الأيمن أعلى بزيادة طفيفة حيث كانت بنسبة 28% من كامل عدد المرضى الذين جرى تشخيص ورم القوائم لديهم وبلغ عددهم 14 مريضاً، في حين أن نسبة إصابة الجانب الأيسر بورم القوائم السليم

كان22% بعدد بلغ 11 مريضاً في حين كانت الاصابة ثنائية الجانب بنسبة 4% أي مريضين. أما ورم القواتم الخبيث فكانت نسبة إصابة الجانب الأيمن أعلى أيضاً وبلغت 26% بعدد مرضى 13 في حين كانت نسبة إصابة الجانب الأيسر 16% بعدد بلغ 8 مرضى في حين نسبة الإصابة ثنائية الجانب 4% بعدد مريضين، وذلك وفق الجدول 2-7 والمخطط 2-7 :

الجدول 2-7: توزع المرضى بين الأورام الخبيثة والسليمة حسب جهة الإصابة

		الجهة المستأصلة						
		الكظر الأيسر	النسبة	الكظر الأيمن	النسبة	ثنائي الجانب	النسبة	Total
PASS	pass<4	11	0.22	14	0.28	2	0.04	27
	pass≥4	8	0.16	13	0.26	2	0.04	23
Total		19		27		4		50



المخطط 2-7: مخطط يوضح توزع العينات بين أورام سليمة وخبيثة حسب جهة الإصابة

- الفحص العياني للأورام السليمة:

- كانت في الأغلب عبارة عن كتلة ممحفظة محددة جيداً سطح القطع لايبدي نخراً ولكن بعضها تظهر تبدلات تنكسية أو كيسية. كما يلاحظ بقايا نسيج كظر في جدار الكتلة.

- الفحص العياني للأورام الخبيثة:

- بعضها كان يبدي كتلة غير منتظمة الحدود سطح قطعها غير متجانس مع مناطق نخرية ونزفية وبعضها كان استلامها مفتتة غير كاملة مع بقايا نسيج كظر في المحيط.

- الفحص المجهري للأورام السليمة:

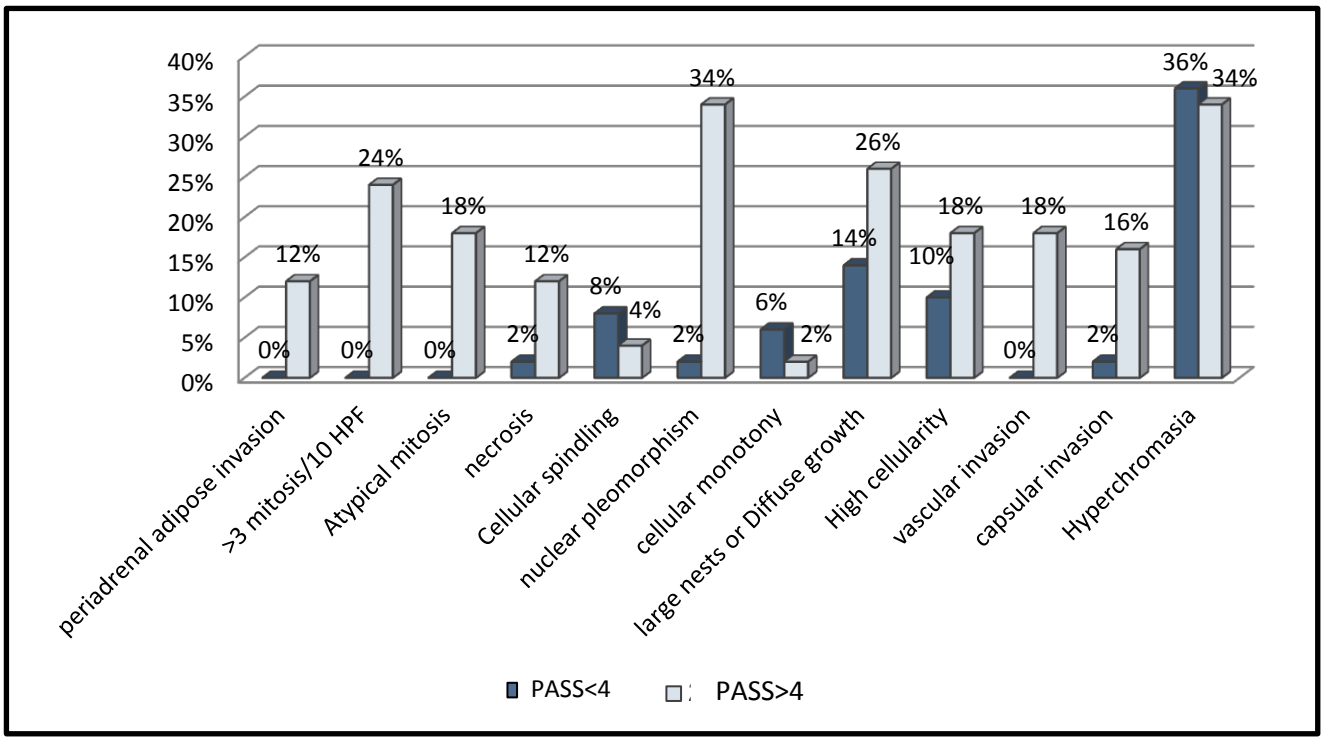
- أورام محددة جيداً محاطة بمحفظة متكاملة غير مخترقة بخلايا ورمية إلا في واحدة منها، ولم تشاهد غزو أوعية أو غزو للنسيج الشحمي المحيط أو أي انقسامات شاذة أو مظاهر انقسامية.
- في حين ظهر نخر بؤري في إحداها، وخلايا مغزلية الشكل في 4 حالات وكما أبدت إحداها تغايراً في أشكال النوى و 3 حالات أبدت تكاثراً خلوياً من نمط وحيد، في حين كان تكاثر الخلايا في 7 حالات من نمط الأعشاش الكبيرة، وأبدت 18 حالة فرط كروماتين في الخلايا، ووجدت زيادة خلوية في 5 حالات.

- الفحص المجهري للأورام الخبيثة:

- الأورام أظهرت بالفحص المجهري غزو الشحم المحيط في 6 حالات في حين وجدت الأشكال الانقسامية >3 في 10 ساحات على التكبير العالي في 12 حالة.
- الانقسامات الشاذة شوهدت في 9 حالات.
- النخر المنتشر شوهد في 4 حالات بينما النخر في مركز الورم شوهد في حالتين.
- الخلايا الورمية المغزلية الشكل وجدت في حالتين.
- التغاير في شكل النوى وفرط الكروماتين النووي وجدتا 17 حالة.
- الغزو الوعائي شوهد في 9 حالات بينما الغزو المحفظي في 8 حالات.
- الخلوية العالية وجدت في 9 حالات، والتكاثر بشكل أعشاش كبيرة في 5 حالات أما التكاثر بشكل منتشر في 8 حالات.

PASS>=4	PASS<4	
12% (6)	0%	periadrenal adipose invasion
24% (12)	0%	>3 mitosis/10 HPF
18% (9)	0%	Atypical mitosis
12% (6)	2% (1)	Necrosis
4% (2)	8% (4)	Cellular spindling
34% (17)	2% (1)	nuclear pleomorphism
2% (1)	6% (3)	cellular monotony
26% (13)	14% (7)	large nests or Diffuse growth
18% (9)	10% (5)	High cellularity
18% (9)	0%	vascular invasion
16% (8)	2%(1)	capsular invasion
34% (17)	36% (18)	Hyperchromasia

الجدول 2-8: المظاهر النسيجية لأورام القواتم السليمة والخبيثة



المخطط 2-8: مخطط يوضح نسبة المظاهر النسيجية في الأورام السليمة والخبيثة

- وجدت حالتان جرى كشفها بعد تشكيلها للنقائل، أما بقية الحالات لم تذكر أي قصة نقائل أو نكس بعد قصة ورم سابقة وذلك وفقاً لما ورد في الأضابير.

دراسة العلاقة والارتباط بين قيمة PASS وقطره وجنس المريض وعمره احصائياً:

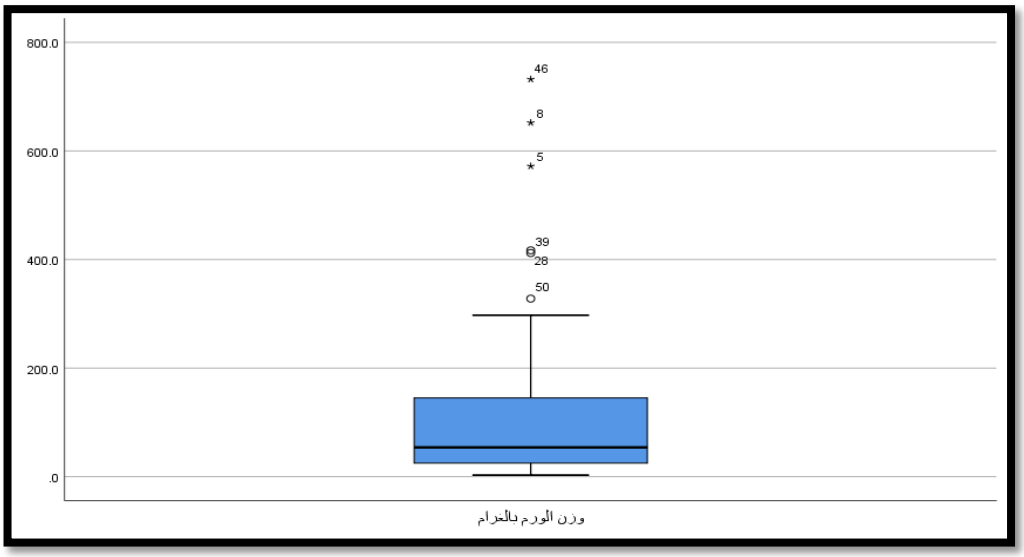
- الارتباط بين قيمة PASS وعمر المريض: (الجدول 2-9)

		العمر	PASS
العمر	Pearson Correlation	1	-.130
	Sig. (2-tailed)		.369
	N	50	50
PASS	Pearson Correlation	-.130	1
	Sig. (2-tailed)	.369	
	N	50	50

- الارتباط بين قطر الورم وقيمة PASS : (الجدول 2-10)

		PASS	قطر الورم
PASS	Pearson Correlation	1	.278
	Sig. (2-tailed)		.051
	N	50	50
قطر الورم	Pearson Correlation	.278	1
	Sig. (2-tailed)	.051	
	N	50	50

- الارتباط بين وزن الورم وقيمة PASS : (الجدول 2-11) و(المخطط 2-9)



- عند دراسة الوزن وجدنا أن البيانات فيها قيم منعزلة، ويجب حذفها للوصول الى نتائج صحيحة إحصائياً وذلك بالحالات 46 و 8 و 5 حيث وجدنا أن هذه الأوزان بعيدة عن أوزان العينة وبعد الحذف قمنا بدراسة الارتباط بين الوزن وقيمة PASS

-

		PASS	وزن الورم بالغرام
PASS	Pearson Correlation	1	.230
	Sig. (2-tailed)		.119
	N	47	47
وزن الورم بالغرام	Pearson Correlation	.230	1
	Sig. (2-tailed)	.119	
	N	47	47

- من الجداول 2-9، 2-10، 2-11، نجد أنه هناك ارتباط بين كل من وزن وقطر الورم وعمر المريض وبين قيمة PASS وقيمه بالترتيب 0.11 و 0.551 و 0.36 ولكن ذلك الارتباط غير معنوي إحصائياً وذلك باحتمال 95% اي انه لا ارتباطاً معنوياً احصائياً و العلاقة التي تربط بين المتغيرات ليست لها قيمة احصائية.
- حيث إنه في الارتباط المعنوي يجب أن تكون قيمة .Sig أقل من 0.05.

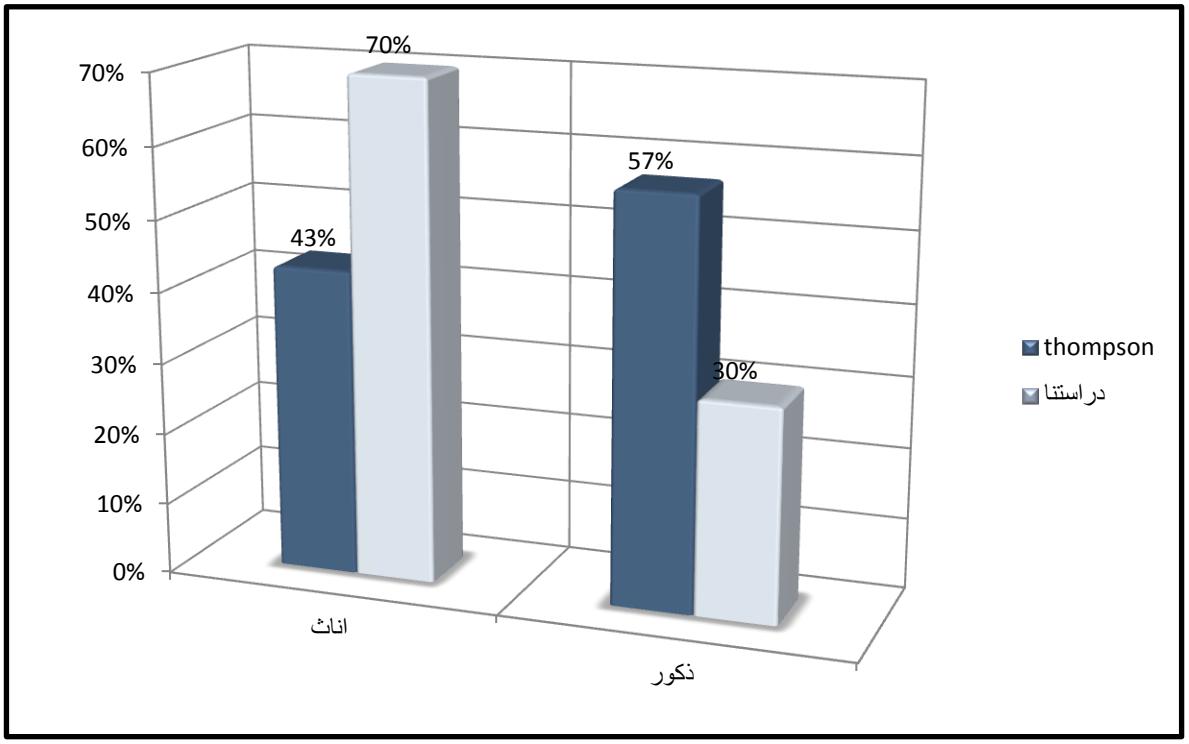
مناقشة النتائج والمقارنة بدراسة Thompson :

- تمت مقارنة دراستنا بدراسة Thompson (مقترح نظام PASS) التي أجراها في واشنطن حيث جمع 100 عينة لأورام لب الكظر 50 منها حميدة وال 50 الأخرى خبيثة من ملفات معهد القوات المسلحة لعلم الأمراض. شمل المرضى 43 أنثى و 57 ذكر، تتراوح أعمارهم بين 3-81 سنة وقام بعدها بتصنيفها حسب نقاط أطلق عليها نظام PASS score.

أولاً: قمنا بمقارنة نسب جميع الأورام السليمة والخبيثة من حيث العمر و الجنس ومكان الإصابة، فكانت النتائج كالآتي:

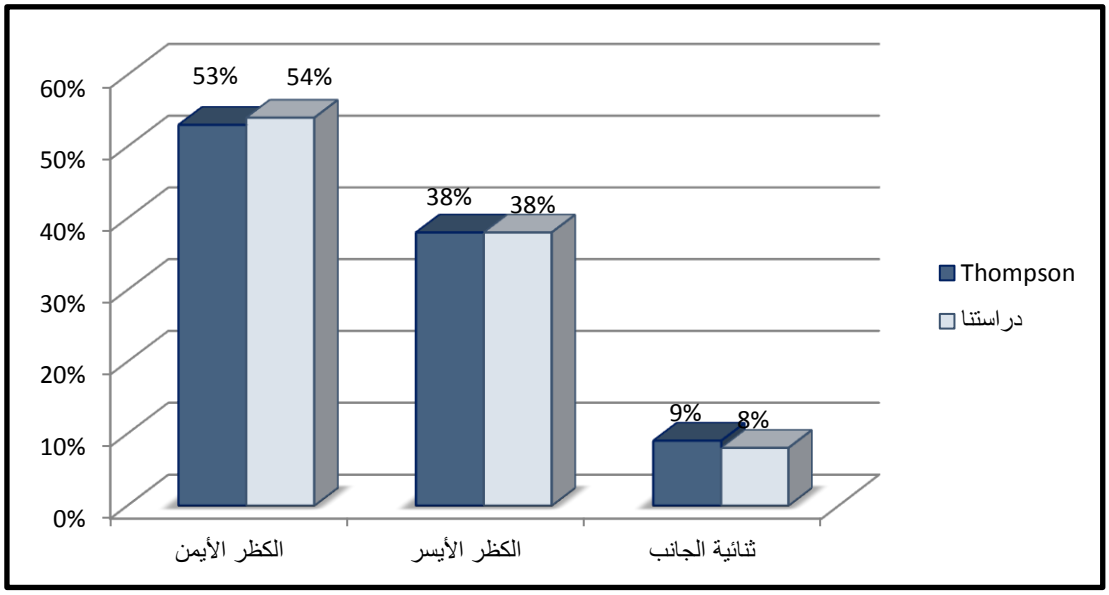
	Thompson	دراستنا
العمر الوسطي للإصابة	46.7	41.4
نسبة إصابة الذكور: الاناث	%43 :%57	%70 :%30
نسبة إصابة الكظر الأيمن	%53	%54
نسبة إصابة الكظر الأيسر	%38	%38
نسبة الإصابة ثنائية الجانب	%9	%8

الجدول 2-12: جدول يوضح مقارنة بين دراستنا ودراسة Thompson من حيث العمر والجنس وجهة الإصابة



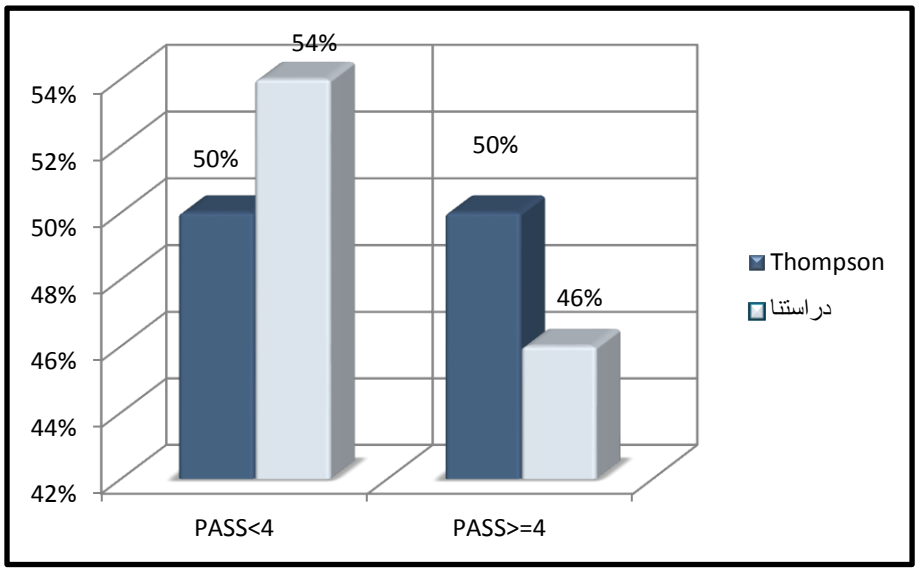
المخطط 2-10: مخطط يوضح مقارنة بين دراسة thompson ودراستنا بالنسبة لجنس المريض

- نلاحظ من الجدول 2-13 والمخطط 2 -10 أنه في دراسة Thompson فإن نسبة الإصابة عند الذكور أعلى حيث بلغت 57% و نسبة إصابة الاناث 43% ، في حين أبدت دراستنا عكس النتائج حيث بلغت نسبة إصابة الاناث 70% وكانت أعلى من نسبة إصابة الذكور التي بلغت 30%.



المخطط 2-11: **مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة لتوضع الإصابة**

- بالنسبة لتوضع الإصابة نلاحظ من المخطط السابق تقارب النسب بين الدراستين في الكظر الأيمن وثنائي الجانب بفارق 1% لكل منهما ، وتطابق النسبة في الجانب الأيسر بنسبة 38%.
- عدد الحالات المصنفة خبيثةً في دراسة Thompson بلغت 50 حالة و 50 حالة سليمة، أما في دراستنا كانت النسب كالآتي: 27 حالة سليمة و 23 حالة خبيثة، وكانت النسب وفق المخطط 2-12.



المخطط 2-12: **مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة لنسبة السلامة والخباثة**

ثانياً: جرت المقارنة بين الأورام السليمة والخبيثة من حيث عمر الإصابة وجنس المرضى وحجم الأورام و جهة الإصابة و المظاهر النسيجية مجهرياً اعتماداً على متغيرات PASS وذلك حسب الآتي:

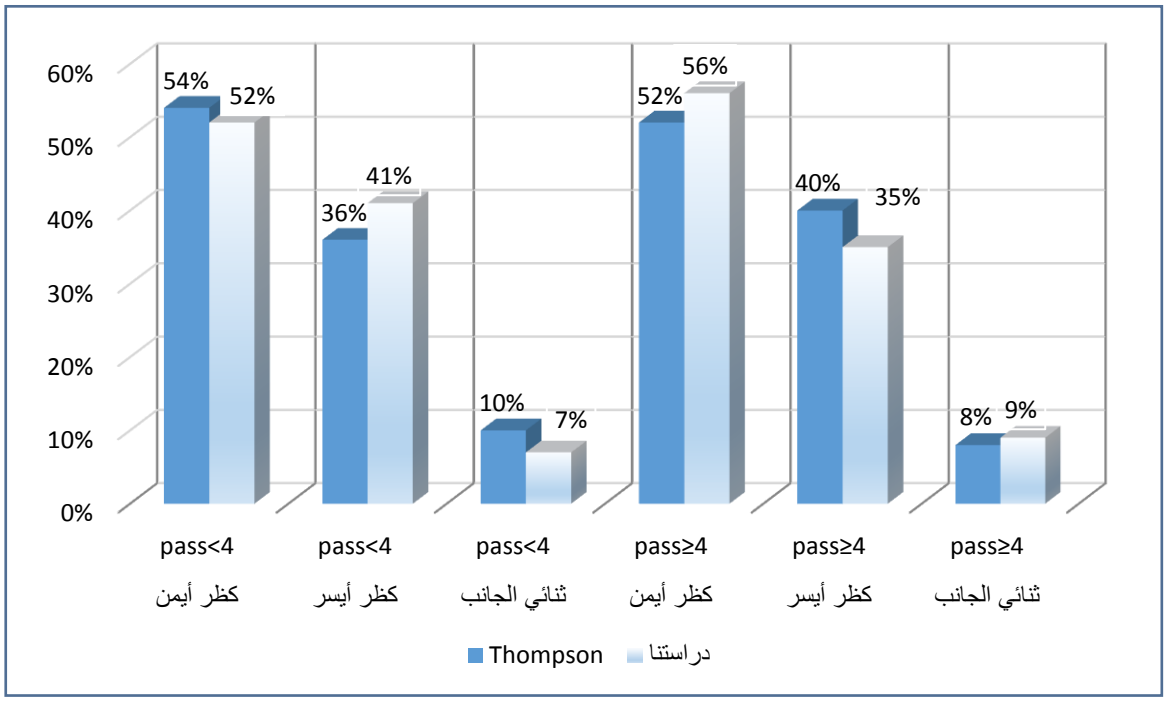
	Thompson		دراستنا	
	PASS<4	PASS ≥ 4	PASS<4	PASS ≥ 4
العمر الوسطي للإصابة عند الجنسين	48.3	45.1	43.59	38.83
العمر الوسطي للإصابة عند الذكور	47.5	42.6	41.63	42.86
العمر الوسطي للإصابة عند الإناث	49.5	48.1	44.42	37.06
نسبة إصابة الذكور : الاناث	%40:%60	%46:%54	%70:%30	%70:%30
نسبة إصابة الكظر الأيمن	%54	%52	%52	%56
نسبة إصابة الكظر الأيسر	%36	%40	%41	%35
نسبة الإصابة ثنائية الجانب	%10	%8	%7	%9
قطر الورم الوسطي	6.5 cm	7.9cm	cm 7.8	8.9 cm

الجدول 2-13: مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة للعمر والجنس وقطر الورم وجهة الإصابة في الخبيث والسليم

من الجدول 2–10 نجد أن:

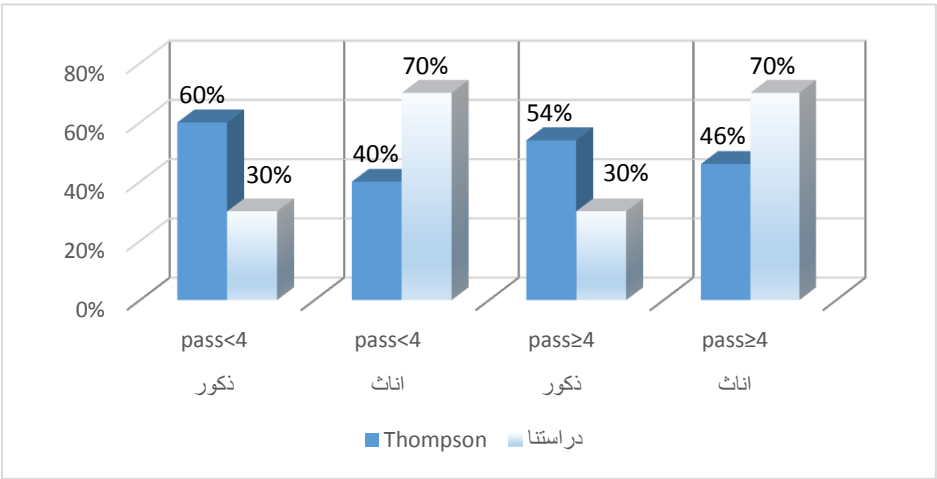
- العمر الوسطي في الدراستين للأورام الخبيثة أقل من العمر الوسطي للأورام السليمة عند كلا الجنسين.
- القطر الوسطي للأورام في دراستنا 7.8 cm للسليمة و 8.9 cm للخبيثة في حين كانت في دراسة Thompson 6.5 cm للسليمة و 7.9 cm للخبيثة.

- وكانت إصابة الجهة اليسرى للخبيثة أعلى في دراسة Thompson في حين في دراستنا كانت الجهة اليمنى نسبتها أعلى.



المخطط 2-13: مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة لجهة توضع الإصابة في كل من الأورام السليمة والخبيثة

من المخطط 2-13: نجد أن في الأورام السليمة النسب مختلفة ففي دراستنا الإصابة اليمنى أشيع من اليسرى على عكس دراسة Thompson، وهناك اختلاف بسيط في قيمنا في الأورام الخبيثة إلا أنه في الدراستين فإن اليمنى أشيع من اليسرى وبالنسبة لثنائي الجانب هناك تقارب في القيم.



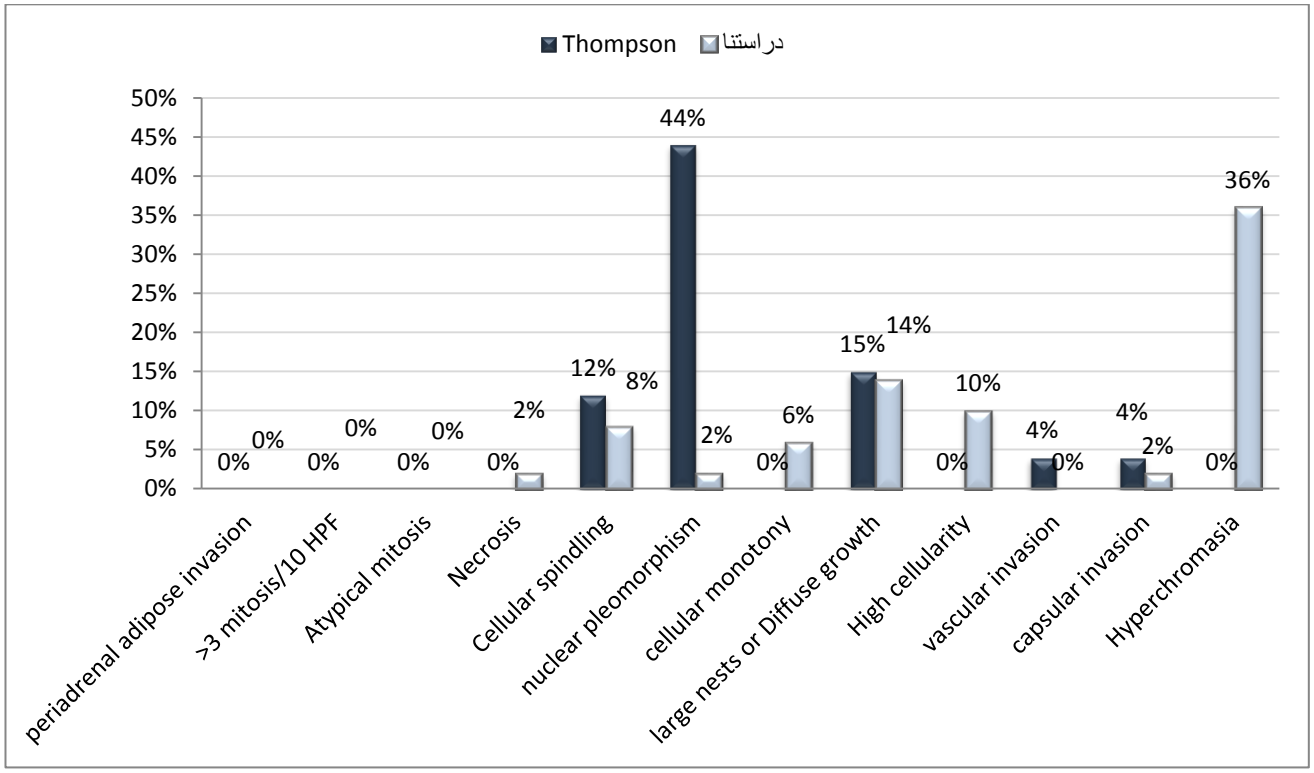
المخطط 2-14: مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة لإصابة الذكور والاناث في الأورام السليمة والخبيثة

- من المخطط 2- 14 والجدول 2-13 : نجد أن نسبة الإصابة في دراسة Thompson عند الذكور أعلى منها عند الاناث في السليم والخبيث في حين في دراستنا كانت عند الاناث أعلى في الأورام السليمة و الخبيثة.

- قمنا فيما بعد بمقارنة نسب تواجد المظاهر النسيجية في كل من الأورام السليمة والخبيثة فكانت نتائج المقارنة كالآتي:

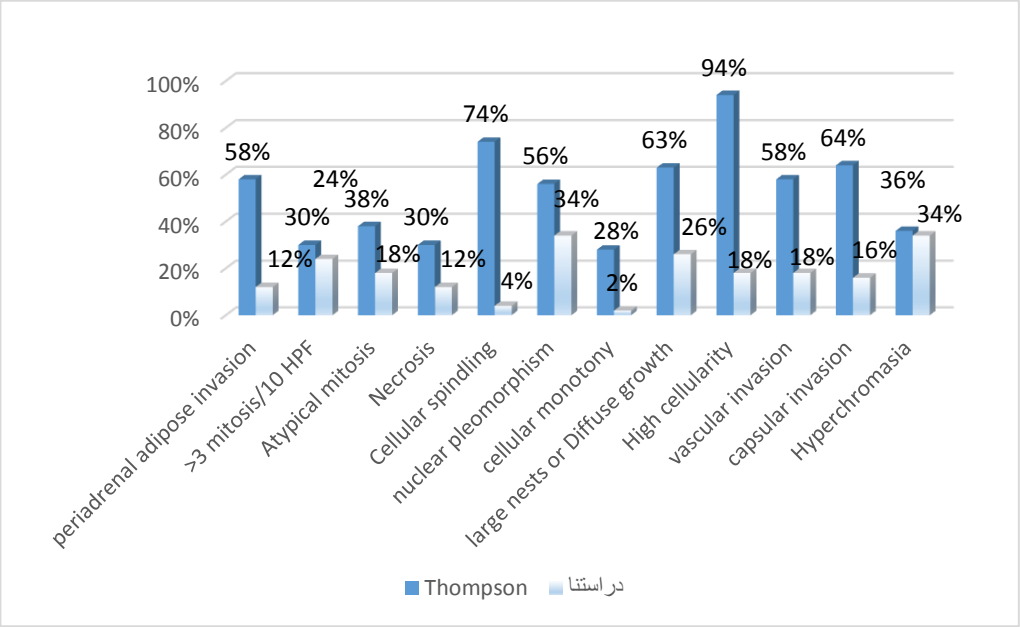
المظاهر النسيجية	Thompson	دراستنا	Thompson	دراستنا
	PASS<4	PASS<4	PASS ≥ 4	PASS ≥ 4
periadrenal adipose invasion	%0	%0	%58	%12
>3 mitosis/10 HPF	%0	%0	%30	%24
Atypical mitosis	%0	%0	%38	%18
Necrosis	%2	%0	%30	%12
Cellular spindling	%8	%12	%74	%4
nuclear pleomorphism	%2	%44	%56	%34
cellular monotony	%6	%0	%28	%2
large nests or Diffuse growth	%14	%15	%63	%26
High cellularity	%10	%0	%94	%18
vascular invasion	%0	%4	%58	%18
capsular invasion	%2	%4	%64	%16
Hyperchromasia	%36	%0	%36	%34

الجدول 2-14: مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في كل من الأورام السليمة والخبيثة



المخطط 2-15: : مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في الأورام السليمة

من الجدول 2-14 والمخطط 2-15 بالنسبة للأورام السليمة: نجد أن هناك مظاهر مشتركة، ففي الدراستين لم نشاهد غزواً للشحم المحيط أو انقسامات شاذة أو زيادةً في النشاط الانقسامي، ولكن نلاحظ أنه في دراسة Thompson لا نخر أو فرط كروماتين النوى أو زيادة خلوية وكانت في دراستنا بنسب متفاوتة في حين لم نشاهد في دراستنا غزواً وعائياً بينما وجدت في الدراسة الأخرى، وباقي المظاهر وجدت في الدراستين ولكن بنسب متفاوتة.



المخطط 2-16 : مقارنة بين دراسة Thompson ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في الأورام الخبيثة

- بالمقارنة بين الدراستين بالنسبة للمظاهر النسيجية في الأورام الخبيثة كان هناك تقارب في بعض النسب كفرط الكروماتينية و النشاط الانقسامي وتغاير أشكال النوى في حين وجد تفارق في نمو خلايا من نمط واحد وغزو الشحم المحيط و المحفظة والأوعية و تكاثر الخلايا المغزلية حيث كانت النسب هذه أعلى في دراسة Thompson .
- يمكن أن نعزو الاختلاف الذي طرأ بين الدراستين هو أن تقييم المظاهر النسيجية يعود إلى رؤية شخصية حيث تختلف من فاحص إلى آخر.
- كما نعزوها أيضاً إلى حجم عيناتنا الصغير مقارنة بحجم عينات الدراسة الأخرى.

مقارنة نتائج دراستنا بدراسة Stenman :

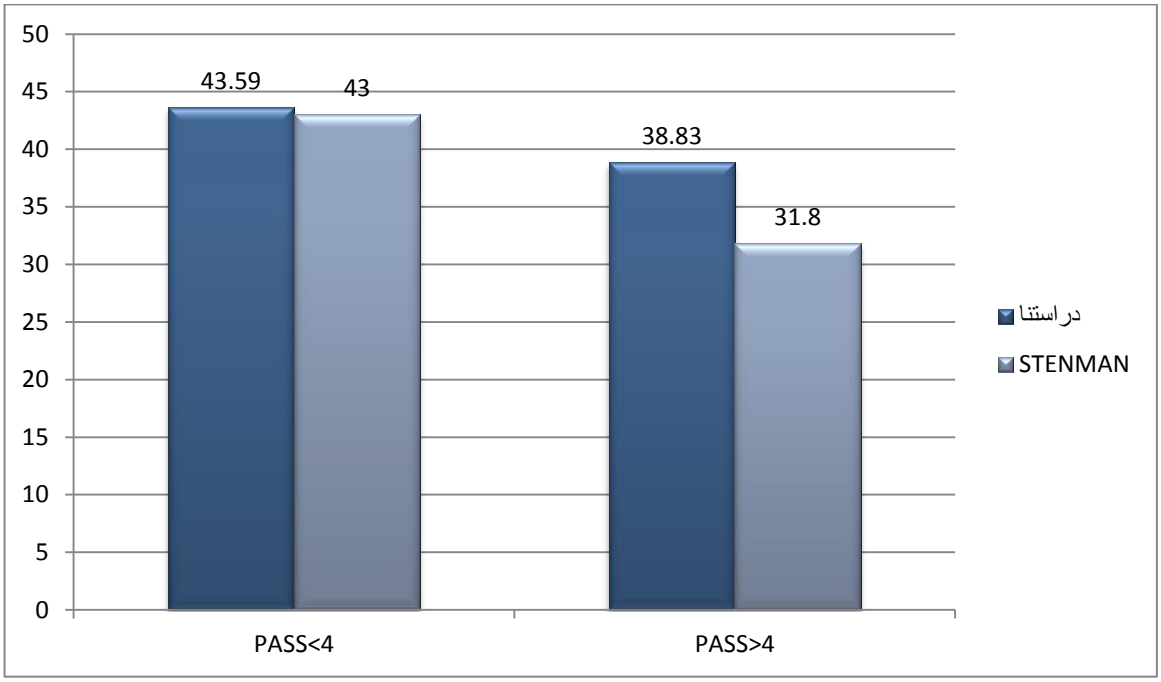
- حيث قام Stenman وزملاؤه بإجراء دراسة تشمل 13 مريضاً مشخصاً لهم ورم القواتم وقاموا بتصنيف الأورام على نظام PASS و GAPP ثم قام فيما بعد بدراسة طفرة MEN2A ودراسة علاقتها بالقيم المرجحة للخباثة.
- أخذ القيم المشتركة بين دراستنا و دراسة Stenman ومقارنة النتائج معاً، فكانت النتائج كالآتي:

	Stenman		دراستنا	
	PASS<4	PASS ≥ 4	PASS<4	PASS ≥ 4
العمر الوسطي للإصابة عند الجنسين	43	31.8	43.59	38.83
العمر الوسطي للإصابة عند الذكور	53	31.2	41.63	42.86
العمر الوسطي للإصابة عند الإناث	41	33.5	44.42	37.06
نسبة إصابة الذكور : الاناث	%83.3:%16.7	%28.64:%71.4	%70:%30	%70:%30
قطر الورم الوسطي	4.1 cm	3.5 cm	cm 7.8	8.9 cm

الجدول 2-15: مقارنة بين دراسة Stenman ودراستنا بالنسبة للعمر والجنس وقطر الورم في الخبيث والسليم

من الجدول 2– 15 نجد أن:

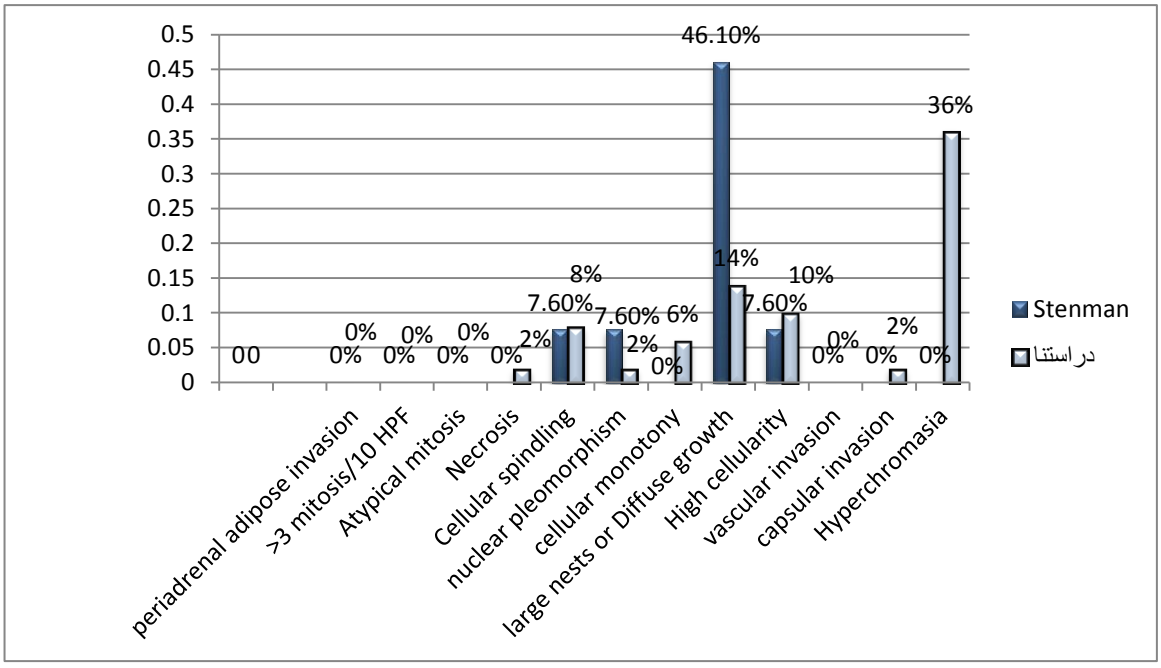
- العمر الوسطي في الدراستين للأورام الخبيثة أقل من العمر الوسطي للأورام السليمة عند كلا الجنسين.
- القطر الوسطي للأورام في دراستنا 7.8 cm للسليمة و 8.9 cm للخبيثة في حين كانت في دراسة Stenman 4.1 cm للسليمة و 3.5 cm للخبيثة.



الشكل 2-17: مخطط يوضح مقارنة بين الدراستين توضح توزع العينات حسب العمر الوسطي في الأورام الخبيثة والسليمة

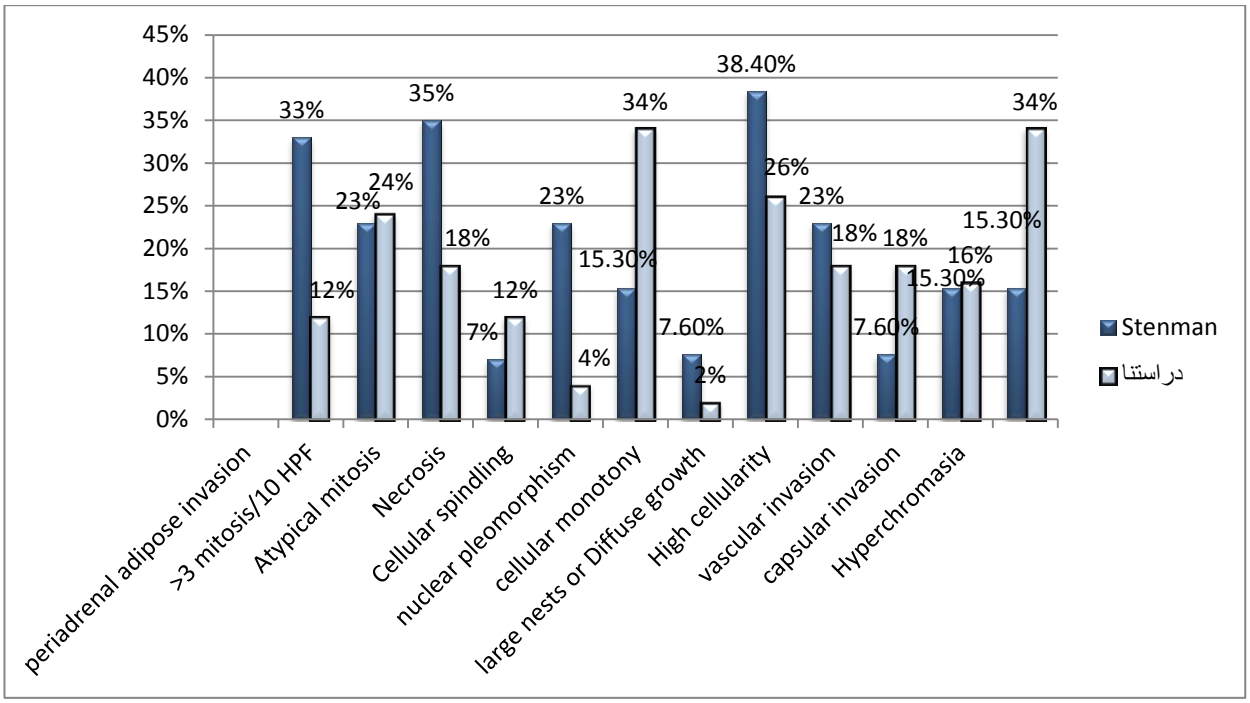
دراستنا	Stenman	دراستنا	Stenman	المظاهر النسيجية
PASS ≥ 4	PASS ≥ 4	PASS<4	PASS<4	
%12	%33	%0	%0	periadrenal adipose invasion
%24	%23	%0	%0	>3 mitosis/10 HPF
%18	%35	%0	%0	Atypical mitosis
%12	%7	%2	%0	Necrosis
%4	%23	%8	%7.6	Cellular spindling
%34	%15.3	%2	%7.6	nuclear pleomorphism
%2	%7.6	%6	%0	cellular monotony
%26	%38.4	%14	%46.1	large nests or Diffuse growth
%18	%23	%10	%7.6	High cellularity
%18	%7.6	%0	%0	vascular invasion
%16	%15.3	%2	%0	capsular invasion
%34	%15.3	%36	%0	Hyperchromasia

الجدول 2-16: مقارنة بين دراسة Stenman ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في كل من الأورام السليمة والخبيثة



المخطط 2-17: : مقارنة بين دراسة Stenman ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في الأورام السليمة

- من الجدول 2- 16 والمخطط 2-17 بالنسبة للأورام السليمة: نجد أن هناك مظاهر مشتركة، ففي الدراستين لم نشاهد غزواً للشحم المحيط أو انقسامات شاذة أو زيادة في النشاط الانقسامي أو غزو أوعية ولكن نلاحظ أنه في دراسة stenman لا نخر أو فرط كروماتين النوى أو زيادة خلوية ووجدت في دراستنا بنسب متفاوتة ، وباقي المظاهر موجودة في الدراستين ولكن بنسب متفاوتة.



المخطط 2-18 : مقارنة بين دراسة Stenman ودراستنا بالنسبة للمظاهر النسيجية في الأورام الخبيثة

- بالمقارنة بين الدراستين بالنسبة للمظاهر النسيجية في الأورام الخبيثة كان هناك تقارب في بعض النسب كفرط الكروماتينية و النشاط الانقسامي وغزو المحفظة في حين وجد تفارق في نمو خلايا من نمط واحد وغزو الشحم المحيط و الأوعية و تكاثر الخلايا المغزلية و زيادة الخلوية.

الخاتمة Conclusion

1-1- تمهيد:

تمت دراسة تصنيف ورم القواتم في لب الكظر حسب نظام PASS، وخلصت للاستنتاجات الآتية.

2-1- الاستنتاجات:

- بلغت نسبة ورم القواتم بالنسبة لعينات الكظر 18.5%.
- بلغت نسبة الأورام السليمة للخبيثة حسب تصنيف PASS (46:54%).
- بلغ العمر الوسطي للإصابة 41.4.
- أسهم تصنيف PASS في المساعدة على التوجه لتحديد طبيعة الورم ولكن لا يمكن الاعتماد عليه كلياً.

3-1- صعوبات البحث:

- حجم العينة صغيرة نسبياً نسبة للدراسة الأخرى التي تمت المقارنة معها.
- بعض العينات لم تعط موثوقية تامة، وذلك لأن عدداً لا بأس به من العينات التي جرى تشخيصها بالخباثة كانت مفتتة وصغيرة و لم نتمكن من التأكد من سلامة المحفظة أو التأكد من وجود العينة بكاملها لدينا
- تمت الدراسة النسيجية من قبل مشخص واحد، ويفضل في الدراسات القادمة مقارنة النتائج عبر أكثر من مشخص لتجنب الفروقات الشخصية التي قد تكون موجودة.
- لا يخوض هذا البحث في الاختبارات البيولوجية والمورثية المتممة، التي لها أثر في تقييم اختطار نكس المرضى، وذلك بسبب احتياج مثل هذه الاختبارات إلى تجهيزات ومواد من شركات أجنبية غير متوافرة لدى مكان إجراء الدراسة، ويصعب تأمينها في الظروف الحالية.

4-1- التوصيات:

- الاعتماد على تصنيف PASS يساعد الطبيب في التوجه، ولكن ليس من الصواب الاعتماد عليه كلياً فهناك فحوصات أخرى إذا جمعناها معاً سنحصل على الصورة الكاملة للمرض.
- عند الشك بطبيعة الأورام الخبيثة يمكن الاستعانة بتلوينات مناعية كال Ki67 ، P 53 ، COX2.

- في حال إصابة المرضى بأعمار صغيرة يفضل استكمال إجراء فحوص جينية للتأكد من عدم وجود طفرات تكسب الورم الخباثة أو قد تكون السبب لإحداث أورام أخرى.

المراجع References :

Adrenal Cancer | American Cancer Society. (n.d.). Retrieved May 29, 2023, from https://www.cancer.org/cancer/types/adrenal-cancer.html

Adrenal disorders in pregnancy | Nature Reviews Endocrinology. (n.d.). Retrieved May 29, 2023, from https://www.nature.com/articles/nrendo.2012.155

Adrenal gland | Definition, Anatomy, & Function | Britannica. (n.d.). Retrieved July 25, 2022, from https://www.britannica.com/science/adrenal-gland

Ajita and Sangma—A comparative study on the growth rate of the thym.pdf. (n.d.). Retrieved May 7, 2023, from https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol14-issue12/Version-3/C0141231623.pdf

Al Subhi, A. R., Boyle, V., & Elston, M. S. (2022). Systematic Review: Incidence of Pheochromocytoma and Paraganglioma Over 70 Years. *Journal of the Endocrine Society*, *6*(9), bvac105. https://doi.org/10.1210/jendso/bvac105

Almeida, M. Q., Bezerra-Neto, J. E., Mendonça, B. B., Latronico, A. C., & Fragoso, M. C. B. V. (2018). Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics*, *73*, e756s. https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e756s

Alrezk, R., Suarez, A., Tena, I., & Pacak, K. (2018). Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging. *Frontiers in Endocrinology*, *9*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00515

Aminoff, M. J. (2017). The life and legacy of Brown-Séquard. *Brain*, *140*(5), 1525–1532. https://doi.org/10.1093/brain/awx071

Ana Cerqueira. (2020). *Cureus | Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Review of Diagnosis, Management and Treatment of Rare Causes of Hypertension | Article*.

https://www.cureus.com/articles/30669-pheochromocytoma-and-paraganglioma-a-review-of-diagnosis-management-and-treatment-of-rare-causes-of-hypertension#!/

Anon. N.d. "Sample Size Calculator." Retrieved September 17, 2021. (n.d.).

Anthony L. Mescher, PhD. (n.d.). *Junqueira's Basic Histology* (12th ed.).

Bilateral Pheochromocytoma- a Diagnostic Dilemma | Eurorad. (n.d.). Retrieved May 29, 2023, from https://www.eurorad.org/case/14203

Burford, N. G., Webster, N. A., & Cruz-Topete, D. (2017). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(10), 2150. https://doi.org/10.3390/ijms18102150

Cascón, A., Calsina, B., Monteagudo, M., Mellid, S., Díaz-Talavera, A., Currás-Freixes, M., & Robledo, M. (2023). Genetic bases of pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Molecular Endocrinology*, *70*(3). https://doi.org/10.1530/JME-22-0167

Choi, Y. M., Sung, T.-Y., Kim, W. G., Lee, J. J., Ryu, J.-S., Kim, T. Y., Kim, W. B., Hong, S. J., Song, D. E., & Shong, Y. K. (2015). Clinical course and prognostic factors in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: A single institution experience. *Journal of Surgical Oncology*, *112*(8), 815–821. https://doi.org/10.1002/jso.24063

Chrisoulidou, A., Kaltsas, G., Ilias, I., & Grossman, A. B. (2007). The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer*, *14*(3), 569–585. https://doi.org/10.1677/ERC-07-0074

Chung, R., O'Shea, A., Sweeney, A. T., Mercaldo, N. D., McDermott, S., & Blake, M. A. (2022). Hereditary and Sporadic Pheochromocytoma: Comparison of Imaging, Clinical, and Laboratory Features. *American Journal of Roentgenology*, *219*(1), 97–109. https://doi.org/10.2214/AJR.21.26918

Coupland, R. E., & Weakley, B. S. (1970). Electron microscopic observation on the adrenal medulla and extra-adrenal chromaffin tissue of the postnatal rabbit. *Journal of Anatomy*, *106*(Pt 2), 213–231.

Dutt, M., Wehrle, C. J., & Jialal, I. (2022). Physiology, Adrenal Gland. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537260/

Eisenhofer G, H. T. (2004). Distinct gene expression profiles in norepinephrine- and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: Activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel-Lindau syndrome. *Endocr Relat Cancer*, *11*(4), 897–911. https://doi.org/10.1677/erc.1.00838

Eisenhofer, G., & Peitzsch, M. (2014). Laboratory Evaluation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical Chemistry*, *60*(12), 1486–1499. https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224832

Herder, W. W. de. (2014). Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocrine Connections*, *3*(3), R94–R104. https://doi.org/10.1530/EC-14-0070

ISHIDA, M. (2018). *Hormone Hunters: The Discovery of Adrenaline*. Kyoto University Press. https://doi.org/10.14989/234214

Ishimoto, H., & Jaffe, R. B. (2011). Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex. *Endocrine Reviews*, *32*(3), 317–355. https://doi.org/10.1210/er.2010-0001

J. E. Schmidt |. (n.d.). *Medical discoveries: Who and when*. Retrieved May 7, 2023, from https://onlinebooks.library.upenn.edu/webbin/book/lookupid?key=ha001557037

Jeffrey L. Myers, MD, J. R. G., MD. (n.d.). *Rosai_and_Ackerman's surgical pathology* (11th ed.).

Kubota, Y., Nakada, T., Sasagawa, I., Yanai, H., & Itoh, K. (1998). Elevated levels of telomerase activity in malignant pheochromocytoma. *Cancer*, *82*(1), 176–179.

Kulkarni, M. M., Khandeparkar, S. G. S., Deshmukh, S. D., Karekar, R. R., Gaopande, V. L., Joshi, A. R., Kesari, M. V., & Shelke, R. R. (2016). Risk Stratification in Paragangliomas with PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score) and Immunohistochemical Markers. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, *10*(9), EC01–EC04. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20565.8419

Lester D R Thompson. (2012). *Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases*.

Leung, K., Stamm, M., Raja, A., & Low, G. (2013). Pheochromocytoma: The Range of Appearances on Ultrasound, CT, MRI, and Functional Imaging. *American Journal of Roentgenology*, *200*(2), 370–378. https://doi.org/10.2214/AJR.12.9126

Liu, Z., Ma, J., Jimenez, C., & Zhang, M. (2021). Pheochromocytoma: A Clinicopathologic and Molecular Study of 390 Cases From a Single Center. *The American Journal of Surgical Pathology*, *45*(9), 1155–1165. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001768

LMP83781. (n.d.). Retrieved May 29, 2023, from https://lmpimg.med.utoronto.ca/LMP83781.htm?utm_campaign=Full&utm_medium=referral&utm_source=dlml

Mete, O., Erickson, L. A., Juhlin, C. C., de Krijger, R. R., Sasano, H., Volante, M., & Papotti, M. G. (2022). Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocrine Pathology*, *33*(1), 155–196. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8

Mlika, M., Kourda, N., Zorgati, M. M., Bahri, S., Ben Ammar, S., & Zermani, R. (2013). Prognostic value of Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (Pass score) tests to separate benign from malignant neoplasms. *La Tunisie Medicale*, *91*(3), 209–215.

Neville, A. M., & O'Hare, M. J. (2012). *The Human Adrenal Cortex: Pathology and Biology — An Integrated Approach*. Springer Science & Business Media.

Pancreas, Adrenal Glands, and Retroperitoneum | SpringerLink. (n.d.). Retrieved May 26, 2023, from https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-56802-3_14

Paravati, S., Rosani, A., & Warrington, S. J. (2023). Physiology, Catecholamines. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/

Pathology Outlines—Histology-adrenal cortex. (n.d.). Retrieved July 25, 2022, from https://www.pathologyoutlines.com/topic/adrenalglandcortex.html

Pathology Outlines—Pheochromocytoma. (n.d.). Retrieved August 5, 2022, from https://www.pathologyoutlines.com/topic/adrenalpheochromocytoma.html

Pheochromocytoma – Histopathology. (n.d.). Retrieved August 5, 2022, from http://www.histopathology.guru/pathology-atlas/systemic-pathology/the-endocrine-system/adrenal-gland/pheochromocytoma/

Pheochromocytoma – update on disease management—PMC. (n.d.). Retrieved May 29, 2023, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474647/

Pheochromocytoma and Paraganglioma—Statistics. (2019, March 27). Cancer.Net. https://www.cancer.net/cancer-types/pheochromocytoma-and-paraganglioma/statistics

Pheochromocytoma: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. (2022). https://emedicine.medscape.com/article/124059-overview

Press, D., Akyuz, M., Dural, C., Aliyev, S., Monteiro, R., Mino, J., Mitchell, J., Hamrahian, A., Siperstein, A., & Berber, E. (2014). Predictors of recurrence in pheochromocytoma. *Surgery*, *156*(6), 1523–1527; discussion 1527-1528. https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.044

Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *8*(4), 383–395.

Stacey E. Mills, MD. (n.d.). *Histology for Pathologists* (4th ed.).

Stenman, A., Zedenius, J., & Juhlin, C. C. (2018). Over-diagnosis of potential malignant behavior in MEN 2A-associated pheochromocytomas using the PASS and GAPP algorithms. *Langenbeck's Archives of Surgery*, *403*(6), 785–790. https://doi.org/10.1007/s00423-018-1679-9

Suprarenal (Adrenal) Gland Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Pathophysiologic Variants. (2020). https://emedicine.medscape.com/article/1898785-overview?ecd=ppc_google_rlsa-traf_mscp_drug_diseases_md_englang-de-int&gclid=Cj0KCQjw_viWBhD8ARIsAH1mCd50S2DxA1ErgFQyqW4FQt72r9jhbLTCatIxahLla4QI7pZKbP4aUz4aAhDZEALw_wcB#a3

Tatić, S., Havelka, M., Paunović, I., Bozić, V., Diklic, A., Brasanac, D., Janković, R., & Jancić-Zguricas, M. (2002). [Pheochromocytoma—Pathohistologic and immunohistochemical aspects]. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, *130 Suppl 2*, 7–13.

THE FETAL ZONE OF THE ADRENAL GLAND Its Developmental Cours. (n.d.). Retrieved July 25, 2022, from https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1953/12000/THE_FETAL_ZONE_OF_THE_ADRENAL_GLAND__Its.1.aspx

The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma—Grossrubatscher—2006—Clinical Endocrinology—Wiley Online Library. (n.d.). Retrieved May 13, 2023, from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2265.2006.02591.x

WHO classification. (n.d.). Retrieved May 11, 2023, from https://www.pathologyoutlines.com/topic/adrenalwho.html

Willenberg, H. S., & Bornstein, S. R. (2000). Adrenal Cortex; Development, Anatomy, Physiology. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, … D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278945/

Wu, D., Tischler, A. S., Lloyd, R. V., DeLellis, R. A., de Krijger, R., van Nederveen, F., & Nosé, V. (2009). Observer Variation in the Application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *The American Journal of Surgical Pathology*, *33*(4), 599. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318190d12e

Xing, Y., Lerario, A., Rainey, W., & Hammer, G. D. (2015). Development of Adrenal Cortex Zonation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *44*(2), 243. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.001

الملاحق

الملحق رقم (1) : استمارة البحث

استمارة بحث: تصنيف ورم القواتم في لب الكظر حسب نظام PASS			
رقم العينة		**رقم الاستمارة**	
العمر:	**الجنس**	**هاتف:**	
نوع العينة المرسلة		**القسم المرسل:**	
المعلومات السريرية المتوفرة:			
المعلومات المخبرية:	**chromogranin A:**	**VMA:**	**MN:**
دراسة العينة عيانياً:	**وزن العينة:**	**قطر العينة:**	
دراسة الخزعة بتلوين H&E	الغزو للشحم المحيط 0_ 2	تطاول الخلايا 0-2	
	النشاط الانقسامي(3<) 0- 2	توضع الخلايا كأعشاش أو تكاثر منتشر 0-2	
	الانقسامات الشاذة 0- 2	غزو محفظة الكظر 0-1	
	النخر 0- 2	الغزو الوعائي 0-1	
	التغاير في أشكال الخلايا 0-2	فرط الكروماتين النووي 0-1	
	قيمة PASS:		
التشخيص			
التشخيص وملاحظات			
ملاحظات:			

منظمة الاستمارة
مها احمد فرمان

الملحق رقم (2) : الموافقة المستنيرة

الموافقة المستنيرة على المشاركة في البحث الذي عنوانه

(تصنيف ورم القواتم في لب الكظر حسب نظام PASS

دراسة مقطعية مستعرضة في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق)

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن (تصنيف ورم القواتم في لب الكظر حسب نظام PASS

دراسة مقطعية مستعرضة في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق) ، وبناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول ذلك أو رفضه.

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات الآتية:

- ✓ سيُطَّلَعْ على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- ✓ لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
- ✓ في حال الموافقة على الدخول في الدراسة ستُتَابَع حالتكم وتُستَخدَمْ المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة وقد يتم سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف، كما ستُجرَى تحاليل مخبرية ودراسة نسيجية لخزعات الأمعاء.
- ✓ إن رفض الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر في تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وستُعتَمَدْ الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة؛ لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم المشترك وتوقيعه: **اسم الطبيبة وتوقيعها:**

مها احمد فرمان

Abstract

Background: Tumors of the adrenal gland, despite their rarity, are classified into cortical and medullary tumors, which are further classified into benign and malignant tumors. One of the most common tumors of the adrenal medulla is Pheochromocytoma, which ranges from being non-cancerous to highly malignant based on criteria developed according to its tissue characteristics, which play a crucial role in determining the tumor's prognosis and the appropriate treatment plan for the patient according to various classifications. In this study, we will focus on the PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale) classification.

Objective: The study aims to reclassify all adrenal medulla tumor samples received by the pathological anatomy laboratory at Al-Assad University Hospital and Al-Mouwasat University Hospital according to the tissue classification criteria of the PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale) classification, starting from 2014 until 2021. It also aims to emphasize the importance of modern classifications in guiding the physician to the nature of the lesion in terms of risk level, treatment, possible relapse, and complementary studies.

Materials and methods: Study design: **A retrospective cross-sectional study** aimed at reclassifying all adrenal medulla tumor samples received by the pathological anatomy laboratory at Al-Assad University Hospital and Al-Mouwasat University Hospital according to the tissue classification criteria of the PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale) classification for the years 2014 to 2021**.**

Results: Out of 286 patients, 50 patients were diagnosed with Pheochromocytoma (with an average age of 41.4 years, 70% females, and 30% males). The incidence rate of females was higher than that of males. The right side was more commonly affected, accounting for 54%, while the left side accounted for 38%, and bilateral tumors accounted for 8%. The percentage of benign tumors with PASS<4 was 54%, while the percentage of malignant tumors with PASS ≥4 was 46%. The incidence of benign tumors was higher in males, accounting for 32%, while the incidence of malignant Pheochromocytoma was higher in females, accounting for 28% with a total of 14 patients. The percentage of benign tumors was slightly higher on the right side, accounting for 28% of all patients diagnosed with Pheochromocytoma, with a total of 14 patients. There was no statistically significant relationship between tumor size, weight, patient age, and PASS value.

Conclusions: The study showed that pheochromocytoma isn`t rare The percentage of its incidence was 18.5%. The ratio of benign to malignant tumors according to the PASS classification was 46:54%. The median age of onset was 41.4 years. The PASS classification contributed to guiding the diagnosis but cannot be relied on completely

Key words: Pheochromocytoma, PASS score, adrenal medulla tumor.

Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Histopathology Department

Pheochromocytoma Of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS Score) Cross-Sectional Study in Alassad And Almouasat Hospitals in Damascus

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Histopathology

by

Dr. Maha Ahmad Faraman

Supervisor

Prof. Dr. Walid Alsaleh

2023