

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty Of Medicine



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

**أورام المبيض بمشفى التوليد الجامعي بدمشق - دراسة نسيجية تحليلية إحصائية
وصفية**

**Ovarian tumors at the university obstetrics hospital in
Damascus a histological statistical analytical study**

**بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في التشريح المرضي
أعد في التشريح المرضي**

برئاسة الأستاذ الدكتور

أ.د. فريز الأحمد

بإشراف الأستاذ الدكتور

أ.د. وليد الصالح

إعداد الدكتورة

آلاء محمد صالح الشلاش

٢٠٢٠م / ١٤٤١

الدراسة النظرية

- التكون الجنيني للمبيض
- التشريح الوصفي للمبيض
- البنية النسيجية للمبيض
- الظهارة السطحية للمبيض
- خزعات المبيض
- تصنيف أورام المبيض
- السببيات
- العوامل التي تزيد من خطورة حدوث سرطانة المبيض
- العوامل التي تقلل من خطورة حدوث سرطانة المبيض
- أورام الظهارة السطحية للمبيض
- مبادئ عامة
- الأورام المصلية
- الأورام المخاطية
- الأورام المشبهة بباطن الرحم
- أورام الوريقة المتوسطة المختلطة الخبيثة
- ساركومات الوريقة المتوسطة الغدية
- الساركومات اللحمية المشبهة بباطن الرحم
- أورم الخلية الرائقة
- أورام الخلية الانتقالية
- أورام الخلية الشائكة
- الأورام الظهارية المختلطة
- السرطانة غير المميزة
- السرطانة صغيرة الخلايا النموذج الرئوي
- السرطانة الغدية الصماوية ذات النمط غير صغير الخلايا

الدراسة العملية

- ملخص البحث
- هدف البحث
- تصميم البحث
- المواد والطرائق
- النتائج

❖ التوزع حسب العمر لآفات المبيض السليمة والخبيثة

❖ التوزع حسب المنشأ

❖ نسبة الأورام أحادية الجانب إلى ثنائية الجانب

❖ نسبة الأورام السليمة أحادية الجانب إلى ثنائية الجانب

❖ نسبة الأورام الخبيثة أحادية الجانب إلى ثنائية الجانب

❖ مراحل الأورام الخبيثة

❖ المقارنة بين المرحلة والعمر للأورام الخبيثة

❖ نسبة الأورام المصلية

❖ نسبة الأورام المخاطية

• المقارنة مع الدراسات الأجنبية

• الاستنتاجات

• التوصيات

• المراجع

الدراسة النظرية

المبيض Ovary

التكون الجنيني للمبيض Embryology:

في الأسبوع الخامس تقريبا بعد الإلقاح تتشكل ثخانة في ظهارة الجوف العام (الظهارة المتوسطة).

تتشكل مشابهاة الأفتاد كنتيجة لاستمرار تكاثر هذه الظهارة واللحمة المتوسطة المجاورة^(١).

وبالتوازي تهاجر الخلايا الإنتاشية البدئية إلى الأفتاد من الأديم الباطن للكيس المحي، وتصل

إلى الحرف التناسلي خلال الأسبوعين الخامس والسادس من الحياة الجنينية^(٢).

هذه الخلايا تخضع لفعالية انقسامية و تصبح أكثر عدداً في منتصف الحمل، تلتقي هذه الخلايا

يصيبه رتق في نهاية الحمل^(٣).

في الأسبوع ١٢ إلى الأسبوع ١٥ من الحمل تصبح خلايا بذرة البيضة في طور الانقسام

المنصف وتتوقف في الطور الأول الانتصافي، وتدعى الخلايا البيضية الأولية (Primary

oocytes).

في الشهر الثاني للحمل، تلاحظ الأفتاد البدئية على أنها مبيض، على عكس الخصى فإنها تبقى بشكل أساسي بدون تغيير.

في الأسبوع السابع إلى التاسع من الحمل، تتضخم المنطقة الخارجية من المبيض لتشكل القشرة المحددة، والتي تتألف من صفائح مدمجة من خلايا إنتاشية بدئية تمتزج بشكل عشوائي مع أعداد أقل من الخلايا ما قبل الحبيبية الأصغر^(٤).

في الأسبوع ١٢ إلى الأسبوع ١٥ من الحمل، تبدأ حجب النسيج الضام الوعائي بالتشعب من اللحمية المتوسطة اللبية باتجاه الجزء الداخلي من القشر، وتمتد باتجاه القسم السطحي من القشر في الأسبوع ٢٠^(٥).

وهكذا يصبح القشر مقسماً إلى مجموعات خلوية مؤلفة من خلايا بيضية أولية وخلايا ما قبل حبيبية (الحبال الجنسية). وبالتوازي، تبدأ الخلايا ما قبل الحبيبية بالإحاطة بالخلايا الإنتاشية المفردة لتشكل الجريبات الابتدائية .

يبدأ تشكل الأجربة في القسم الداخلي من القشر من الأسبوع ١٤ إلى الأسبوع ٢٠ من الحمل^(٦).

بالتدريج يمتد إلى القسم الخارجي من القشر في الفترة البكرة بعد الولادة^(٧).

إن الجريبات القليلة التي تتضج إلى الجريبات ما قبل الغازية والجريبات الغازية في نهاية الحمل تصبح محاطة بتكثف من خلايا لحمية متوسطة تصبح الصندوقة الباطنة. توجد الشبكة الضفيرية للمبيض في السرة باكراً في الأسبوع ١٢ من الحمل.

إن منشأ الحبال الجنسية للأقنَاد مختلف عليه. يعتقد بعض الباحثين بأنها تشتق من ظاهرة

الجوف العام^(٨). بينما يرجح البعض بأنها تشتق من اللحمية المتوسطة^(٩).

ولا يزال يعتقد البعض الآخر بأن المادة الأرومية أو الذعية للأقنَاد غير متميزة بشكل كبير

لتصنف كظاهرة أو كلممة متوسطة^(١٠،١١).

تشير الأبحاث الأحدث إلى أن الحبال الجنسية تبدو أنها تنشأ من الكلوة الجنينية^(١٢).

وجد الباحث (ساتو) أن بقايا البنى الشبيهة بالحبال بالرغم من كونها تنشأ من الخلايا الظهارية

للجوف العام، إلا أنها تختفي قبل أن تتابع بتشكيل الحبال الجنسية النهائية، والتي تشتق من

خلايا تنشأ من الكلية الجنينية المتوسطة.

التشريح الوصفي للمبيض :Gross Anatomy:

المبايض عبارة عن زوج من الأعضاء الحوضية تتوضع على كلا طرفي الرحم بالقرب من جدار

الحوض الوحشي خلف الرباط العريض وأمام المستقيم.

كل مبيض يتصل على طول حافته الأمامية (السرية) بالوجه الخلفي للرباط العريض بواسطة ثنية

برتوانية مضاعفة تسمى مسراق المبيض.

يتصل بالقطب الأنسي بالقرن الرحمي ذو الجهة المماثلة بواسطة الرباط المبيضي أو (الرحمي -

المبيضي).

يتصل من الوجه العلوي لقطبه الوحشي بجدار الحوض الوحشي بواسطة الرباط القمعي الحوضي أو (المعلق).

إن توضع المبيض خلف الرباط العريض وتشابه علاقة رباط المبيض بأنبوب فالوب الرحمي في الجهة المماثلة يساعد في تحديد جهة عينة استئصال الملحقات (المبيض والبوق).

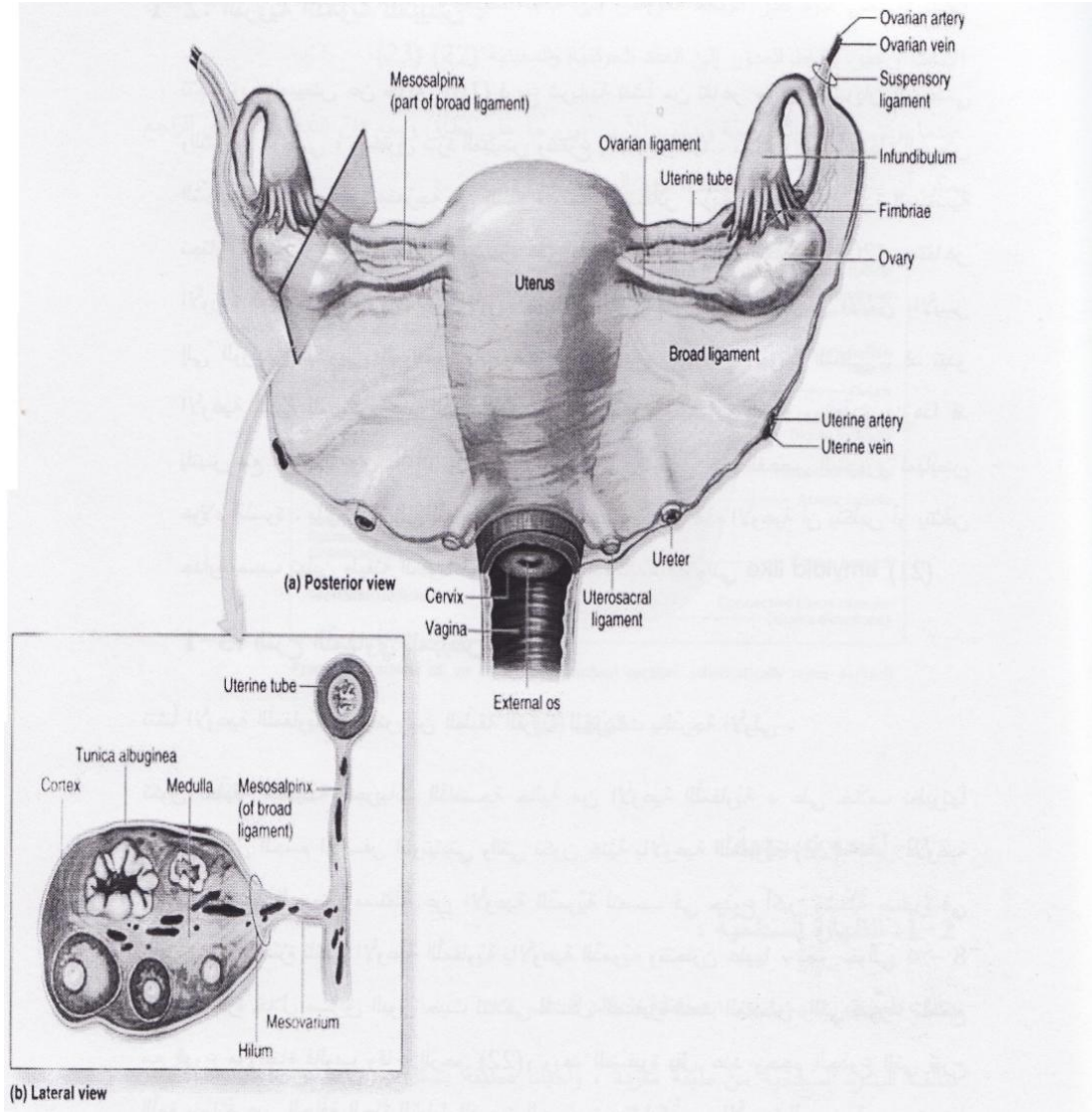
المبيض قبل البلوغ: Prepubertal Ovary

يكون المبيض في الولدان عبارة عن بنية مصطبغة، متطاولة ومسطحة تتوضع فوق الحوض الحقيقي. في بعض الأحيان يكون له مظهر مفصص مع حواف غير منتظمة.

يقيس تقريبا ١,٣ x ٠,٥ x ٠,٣ سم ويزن أقل من ٠,٣ غرام (١٣,١٤,١٥).

خلال فترة الطفولة و الصبا يتضخم المبيض ويزيد وزنه 30 ضعفاً ويتغير شكله، وهكذا في وقت البلوغ يأخذ حجمه ووزنه وشكله و يتوضع ضمن الحوض الحقيقي.

إن تأمل سطح المبيض الخارجي وسطح قطعه، خصوصاً خلال الأشهر الأولى من الحياة وعند البلوغ يمكن أن يبدي جريبات كيسية مسيطرة ^(١٦) مشابهة لتلك المشاهدة في داء المبيض متعدد الكيسات.



الشكل ١: يوضح التوضع التشريحي للمبيض ومقطع عرضي فيه

المبيض البالغ Adult Ovary :

المبيض البالغ يكون بيضوي مع أبعاد تقريباً ٣ إلى ٥ سم $\times$ ١,٥ إلى ٣ سم $\times$ ٠,٦ إلى ١,٥ سم يزن من ٥ إلى ٨ غرامات. حجمه و وزنه على كل حال يتنوع بشكل ملحوظ وذلك اعتماداً على محتواه من مشتقات الأجنة. له مظهر خارجي وردي إلى أبيض، والذي يكون عادة أملس في فترة النشاط التناسلي المبكرة، ولكن بعد ذلك يزيد التقافه و التوائه.

يميز على سطح القطع ثلاث مناطق محددة بشكل غير واضح وهي : القشرة الخارجية و اللب الداخلي و السرة.

البنى الجريبية (الجريبات الكيسية ، الأجسام الصفراء ، الأجسام البيضاء) ترى نموذجياً في القشر واللب.

المبيض بعد سن اليأس Postmenopausal Ovary :

بعد سن اليأس ينكمش المبيض نموذجياً ويصل تقريباً لنصف الحجم الذي كان عليه خلال فترة النشاط التناسلي^(١٧).

يختلف حجمه على كل حال باختلاف أعداد خلايا اللجمة المبيضية والأجسام البيضاء غير الممتصة^(١٨).

معظم المبايض بعد سن اليأس لها مظهر خارجي منكمش و ذو تلافيف، بينما القليل منها يكون أملس ومتماثل الشكل. له قوام صلب ويكون سطح قطعه مصمت وشاحب بشكل مسيطر ، بالرغم و جود بعض الأكياس التي تقيس بضعة ميليمترات قطراً (أكياس احتباسية ضمن القشر).

توجد ندبات صغيرة بيضاء (الأجسام البيضاء) نموذجياً ضمن اللب. يمكن أن تشاهد أوعية دموية ثخينة الجدر ضمن اللب و السرة.

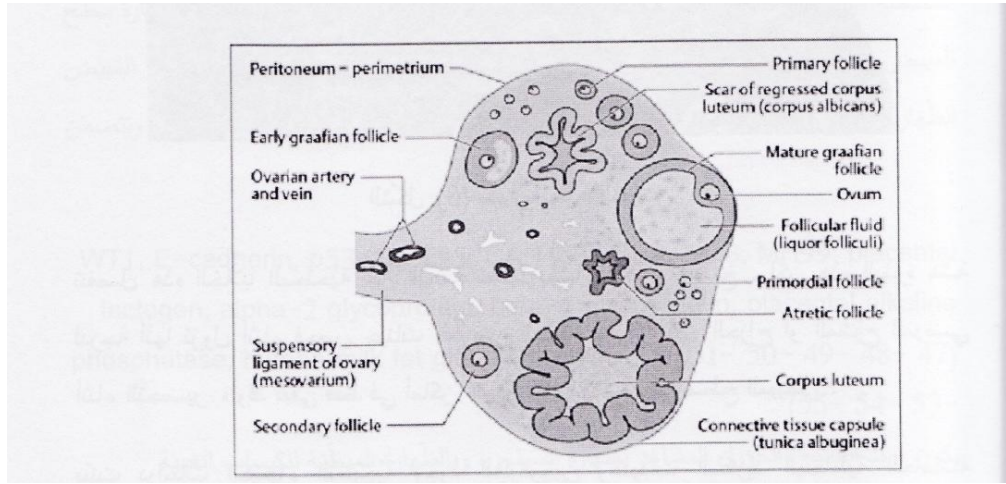
البنية النسيجية للمبيض Histology:

يتألف المبيض نسيجيا من الأقسام التالية:

الظهارة السطحية، اللحمية، الجريبات الابتدائية، الجريبات الناضجة، الأجسام الصفراء، الأجسام

البضاء، جريبات راتقة، خلايا السرة، والشبكة الضفيرية المبيضية (الشكل ٢).

وستتناول هنا بالتفصيل الظهارة السطحية كونها موضوع بحثنا.



الشكل ٢: البنية النسيجية للمبيض

الظهارة السطحية Surface Epithelium:

تتألف الظهارة السطحية للمبيض من طبقة مفردة مطبقة بشكل بؤري ، من خلايا بريتوانية معدلة.

تتنوع الخلايا من مسطحة إلى مكعبة إلى أسطوانية ويمكن أن تشاهد عدة أنماط في مناطق

مختلفة من نفس المبيض (الشكل ٣). تتفصل الخلايا المسطحة عن اللحمية تحتها بغشاء قاعدي

واضح .

هذه الظهارة تكون هشة بشكل كبير وتقريباً دائماً ما تتسلخ في عينات استئصال المبيض بسبب حك السطح من قبل الجراح والمشرح المرضي، بالإضافة إلى عدم التثبيت بشكل مباشر مما يؤدي للجفاف .

الظهارة المحافظ عليها تكون موجودة غالباً في المناطق المحمية بالالتصاقات السطحية أو المبطنة للأثلام.



الشكل ٣:ظهارة المبيض السطحية

بينت الدراسات النسيجية الكيميائية وجود الغلوكوجين بالإضافة لعديدات السكاريد المخاطية والمعتدلة ضمن خلايا الظهارة السطحية (٢٠٠٩).

وأيضاً لوحظ وجود فعالية ١٧-بيتا هيدروكسي سيتروئيد ديهيدروجيناز ، والتي تكون غائبة في الخلايا الميزوتليالية خارج المبيض .

خلايا الظهارة السطحية تبدي ارتكاساً مناعياً للسيتوكيراتين ،Ber-EP4، جينة ورم ويلمس (WT1) ، كالريتينين ، ديزموبلاكين، فيمانتين ، عامل النمو المحمول ألفا ، إنتجرين ، كاتينين ،

ومستقبلات الأستروجين والبرجسترون والهرمون المحرض للأجربة FSH وعامل النمو البشري EGF (٢٦،٢٥،٢٤،٢٣،٢٢،٢١).

تنشأ الغدد الاحتباسية الظهارية من انغمادات قشرة الظهارة السطحية والتي تفقد ارتباطها مع السطح . غالبا ما تصبح كيسية، وينتج عنها الأكياس الاحتباسية الظهارية، والتي يمكن أن تلاحظ بالفحص العياني، واقتراح قطر ١ سم للتفريق بين هذه الأكياس الاحتباسية الظهارية وبين الأدينومات الغدية الكيسية الصغيرة. وجدت الغدد الاحتباسية الظهارية بالفحص المجهرى للمبايض في كل الفئات العمرية بما فيها الأجنة و الأطفال (٢٨،٢٧).

تصبح الغدد والأكياس الاحتباسية الظهارية أكثر عدداً مع التقدم بالعمر، وتكون موجودات شائع تصادفها في سن النشاط التناسلي المتأخر وبعد سن اليأس. تكون بشكل نموذجي متعددة، مبعثرة بشكل مفرد أو بشكل عناقيد صغيرة ضمن القشرة السطحية ، وبشكل أقل شيوعاً تمتد إلى القشرة العميقة أو إلى لحمة اللب. تكون الغدد والأكياس الاحتباسية الظهارية مبطنة بشكل نموذجي بطبقة مفردة من خلايا مهدبة اسطوانية نموذجي أنبوبي ، توجد أحياناً أجسام بساموما ضمن لمعتها أو في اللحمية المجاورة.

إن وجود غدد مشابهة مترافقة أو غير مترافقة مع أجسام بساموما على سطح المبيض أو ضمن الالتصاقات حول المبيض أو ضمن على سطح البريتوان والثرب خارج المبيض تسمى Endosalpingiosis (٢٩).

وبشكل أقل شيوعاً يمكن أن تبطن الغدد والأكياس الاحتباسية الظهارية بظهارة نمط موليريان أخرى (مشبهة بباطن الرحم، مخاطية) ، أو خلايا اسطوانية غير نوعية أو خلايا مسطحة (٣١،٣٠).

من المحتمل أن تكون الغدد والأكياس الاحتباسية الظهارية مكان نشوء معظم الأورام الظهارية السطحية الكيسية. وجدت إحدى الدراسات (٣٢) أن الغدد و الأكياس الاحتباسية الظهارية كانت أكثر شيوعاً في مبيض الجهة الأخرى لسرطان المبيض وحيد الجهة وكانت على الغالب مبطنة بظهارة مصلية أكثر من النساء ذوات نفس العمر ولكن بدون سرطان مبيض.

وصفت أيضاً تغيرات سوء تصنع ضمن الغدد و الأكياس الاحتباسية الظهارية.

إن وجود علاقة نسيجية بين ظهارة المبيض السطحية، والغدد و الأكياس الاحتباسية الظهارية وأورام المبيض الظهارية أثبت بوجود واسمات مترافقة مع أورام المبيض الظهارية وضمن الخلايا الظهارية السطحية الطبيعية و/أو الخلايا المبطنة للغدد الاحتباسية الظهارية. هذه الواسمات

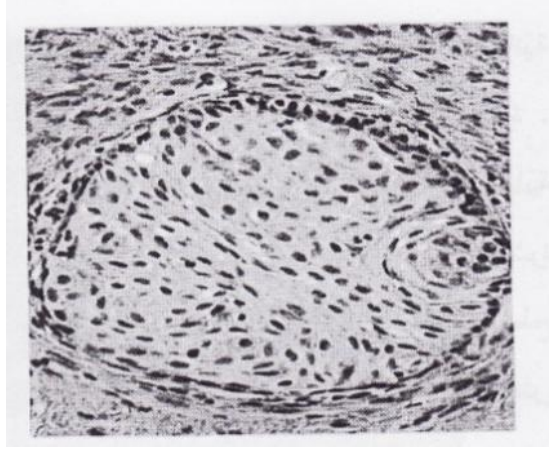
تتضمن WT1,E-cadherin,p53,CA125,Ca19-9,CEA,HCG,MH99

بالإضافة للاكتوجين المشيمي ، ألفا-٢ غليكوبروتين ، بيتا-١ غليكوبروتين، الفوسفاتاز القلوي المشيمي ، بروتين كريات شحم الحليب البشري ، ال intergrin/vitronectin (٣٣،٣٤) .

إن فرط تصنع وحؤول الظهارة السطحية ، وذلك الذي يحدث ضمن الغدد الاحتباسية الظهارية ، يكون أكثر شيوعاً في النساء اللواتي لديهن مبيض متعدد الكيسات وسرطانة باطن رحم، مما يقترح احتمال السبب الهرموني في بعض الحالات.

يوجد أيضاً تمايز بولي ضمن الأشكال الحؤولية لظهارة المبيض السطحية وبريتوان الحوض. مثل هذا التمايز يأخذ نموذجياً شكل أعشاش والنارد (Walthard nests) ذات الخلايا الانتقالية (الشكل ٤)، وتعتبر موجودات شائعة بالفحص المجهرى لمصلية البوق أو اللحمية المجاورة ، مسراق البوق، مسراق المبيض ، وبشكل أقل شيوعاً في سرّة المبيض (٣٥،٣٦). الأعشاش الأكبر

غالبا ماتصبح كيسية ويمكن أن تبطن بخلايا اسطوانية مخاطية. تتميز أورام برنر أيضاً بتمايز بولي ، وتقريباً نصف هذه الأورام المشاهدة من قبل المشرحين المرضيين تكون ذات حجوم مجهرية.



الشكل ٤: أعشاش والتارد

إن فرط تصنع الخلايا الميزوتليالية والذي يكون عادة استجابة لالتهاب الحوض المزمن ، يمكن أن يشمل سطح المبيض ويستبدل بورياً ظاهرة المبيض السطحي .

تبدي الأشكال المتوردة (Florid) منها نماذج حللمية أنبوبية ومرتشحة بشكل كاذب، بالإضافة

لوجود درجات متنوعة من الشذوذ النووي، لذلك يجب أن نميزها عن الميزوتليوما الخبيثة أو

سرطانات المبيض البدئية أو الانتقالية.



الشكل ٥: فرط تصنع ميزوتليالي على

سطح المبيض

البنية المستدقة Ultrastructure :

إن مظهر البنية المستدقة لظهارة المبيض السطحية مشابه لذلك الذي للبريتوان خارج المبيض (٣٧،٣٨،٣٩). الخلايا السطحية بالمسح بالمجهر الإلكتروني لها ذرى قبية الشكل مغطاة بالعديد من الزغابات الدقيقة ، وغالبا ما تكون متغصنة ،وأحيانا بهذب وحيد وحوصلات ماصة. الهيولى تحوي بوليزومات عديدة و ريبوزومات حرة وميتوكوندريا غزيرة و حزم من خييطات متوسطة الحجم وخيوط متوترة. توجد أحيانا قطيرات شحم في الهيولى القاعدية. النوى لها غشاء نووي مسنن ونوية محيطية. الأغشية البلاسمية الجانبية المستوية أو المتعرجة تتقوى بمعقدات اتصال باللمعة، ديزموزومات متفرقة ، ومعقدات ديزموزومات - خيوط متوترة. الأغشية ممكن أن تكون متباعدة بشكل عريض في مناطق تبدي مسافات بين خلوية متسعة. صفيحة قاعدية متطورة تفصل الظهارة السطحية عن اللحمه تحتها.

خزعات المبيض :

هناك طيف واسع من خزعات المبيض التي يمكن إجراؤها منها :

١. الرشافة بالإبرة الدقيقة F.N.A

٢. الخزعات الإسفينية Wedge

٣. استئصال كامل المبيض أحادي الجانب أو بالجهتين

٤. استئصال البوق والمبيض أحادي الجانب أو بالجهتين

٥. استئصال الرحم مع الملحقات (بما فيها المبيض)

تصنيف أورام المبيض :

التصنيف النسيجي لأورام المبيض حسب منظمة الصحة العالمية (WHO) لعام ٢٠٠٣ هو

كالتالي:

أورام الظهارة السطحية : Surface Epithelial–Stromal Tumors :

١. الأورام المصلية Serous Tumors :

a. السليمة Benign :

i. Cystadenoma

ii. Papillary cystadenoma

iii. Surface papilloma

iv. Adenofibroma and cystadenofibroma

b. الحدية Borderline Tumors :

i. Papillary cystic tumor

ii. Surface papillary tumor

iii. Adenofibroma and cystadenofibroma

c. الخبيثة Malignant :

i. Adenocarcinoma

ii. Surface papillary adenocarcinoma

iii. Adenocarcinofibroma(malignant adenofibroma)

٢. الأورام المخاطية Mucinous Tumors :

a. السليمة Benign :

i. Cystadenoma

ii. Adenofibroma and cystadenofibroma

iii. Mucinous cystic tumor with mural nodules

iv. Mucinous cystic tumor with pseudomyxoma peritonei

b. الحدية Borderline Tumors :

i. Intestinal type

ii. Endocervical-like

c. الخبيثة Malignant :

i. Adenocarcinoma

ii. Adenocarcinofibroma(malignant adenofibroma)

٣. الأورام المشبهة بباطن الرحم Endometrioid Tumor Including Variants with

: Squamous Differentiation

a. السليمة Benign :

i. Cystadenoma

ii. Adenofibroma and cystadenofibroma

b. لحدية Borderline Tumors

i. Cystic tumor

Adenofibroma and cystadenofibroma .ii

c. الخبيثة Malignant

Adenocarcinoma , not otherwise specified .i

Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma) .ii

Malignant mullerian mixed tumor (carcinosarcoma) .iii

Adenosarcoma .iv

Endometrioid stromal sarcoma (low grade) .v

Undifferentiated ovarian sarcoma .vi

٤. الأورام رقيقة الخلايا Clear Cell Tumors :

a. السليمة Benign

i. Cystadenoma

ii. Adenofibroma and cystadenofibroma

b. الحدية Borderline tumors

i. Cystic tumor

ii. Adenofibroma and cystadenofibroma

c. الخبيثة Malignant

i. Adenocarcinoma

ii. Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)

٥. الأورام انتقالية الخلايا Transitional Cell Tumors :

a. السليمة Benign

i. Brenner tumor

ii. Metaplastic variant

b. الحدية Borderline tumors

Borderline Brenner tumor .i

Proliferating variant .ii

Malignant الخبيثة .c

Transitional cell carcinoma (non-Brenner type) .i

Malignant Brenner tumor .ii

٦. الأورام شائكة الخلايا Squamous Cell Tumors :

Squamous cell carcinoma

Epidermoid cyst

٧. الأورام الظهارية المختلطة Mixed Epithelial Tumors :

a. السليمة Benign

b. الحدية Borderline tumors

c. الخبيثة Malignant

٨. الأورام غير المتميزة Undifferentiated and Unclassified Tumors :

a. Undifferentiated carcinoma

i. Small-cell carcinoma , pulmonary type

ii. Neuroendocrine carcinoma , non-small-cell type

b. Adenocarcinoma , not otherwise specified

أورام الحبل الجنسي و اللحمية Sex-Cord-Stromal Tumors :

١. أورام الخلايا الحبيبية

(a) مجموعة الأورام الحبيبية

(b) مجموعة الأورام الصندوقية-الليفية

٢. أورام خلايا سيرتولي

(a) مجموعة أورام خلية سيرتولي-لايديغ

(b) أورام خلية سيرتولي

(c) أورام خلية لايديغ

٣. أورام الحبل الجنسي و اللحمية المختلطة أو غير مصنفة الخلايا

Sex-Cord-Stromal Tumor of Mixed or Unclassified Cell Types

Sex cord tumor with annular tubules (a

Gynandroblastoma (specify component) (b

Sex-cord-stromal tumor , unclassified (c

٤. أورام الخلايا الستيرويدية Steroid Cell Tumor

(a) الورم اللوتيني

(b) مجموعة أورام خلايا لايديغ

(c) أورام الخلايا الستيرويدية غير المحددة

أورام الخلية الإنتاشية Germ Cell Tumor

(١) أورام الخلية الإنتاشية البدئية

(٢) الورم العجائبي ثنائي أو ثلاثي الطور

(٣) الورم العجائبي وحيد الأدمة

أورام الخلية الإنتاشية – الحبل الجنسي :Germ cell sex cord-stromal Tumors

Gonadoblastoma(١)

Variant with malignant germ cell tumor(٢)

Mixed germ cell–sex cord stromal tumor(٣)

Variant with malignant germ cell tumor (٤)

أورام الشبكية المبيضية

1. Adenocarcinoma

2. Adenoma

3. Cystadenoma

4. Cystadenofibroma

أورام متفرقة

الحالات المشبهة بالأورام

الأورام اللمفاوية والدموية

الأورام الثانوية

السبببات Etiology

بسبب غياب الأعراض الباكرة لسرطانة المبيض، فإن أكثر من ٧٠% من المريضات يشخصن

بمراحل متقدمة. إن ازدياد تواتر حدوث سرطانة المبيض بالاقتراب من سن الضهي يمكن أن

يكون له صلة بنقص الخلايا الببيضية أو الخلايا المنتشة، وبقلة مستويات الأستروجين الدورانية

أو بالازدياد المهم في انتاج الغدة النخامية من هرمونات موجهات الغدد التناسلية (FSH-LH).

و ربما تلعب الإباضة وعوامل النمو والسايتوكينات والعوامل المحيطة دوراً في بدء تطور

سرطانة المبيض. تبدأ سرطانة المبيض بتحول يحدث على الخلايا المكونة للمبيض وتتضمن

الخلايا الظهارية السطحية والخلايا المنتشة وخلايا الحبال الجنسية أو خلايا السدى.

إن خلايا ظهارة سطح المبيض هي المكان البدئي للسرطانات، فحوالي ٩٠% منها تشتق من

الظهارة السطحية. إن الآلية المرضية لسرطانة المبيض غير مفهومة بشكل كامل. هناك عدة

آراء وفرضيات حول الآلية المرضية لأورام المبيض الظهارية، ففرضية الإباضة المستمرة ترى أن

عمليات التكاثر والترميم لخلايا الظهارة السطحية للمبيض التالية للإباضة قد تزيد من فرصة

حدوث إصلاح أو ترميم معيب، فتقود إلى تحول خبيث في هذه الخلايا مما يؤدي بالنتيجة إلى

ظهور سرطانات. وعلى ضوء هذه الفرضية فإن أي عامل يثبط أو يمنع حدوث الإباضة قد يقلل

من خطورة الإصابة بسرطانات المبيض. وترى فرضية هرمونات موجهة الغدد التناسلية أن

المستويات العالية منها يمكن بشكل مباشر أو غير مباشر أن تعرض خلايا الظهارة السطحية

في الكيسات الاحتباسية (عن طريق زيادة تصنيع الأستروجين) مما يؤدي إلى تحول خبيث،

وبالتالي فإن أي عامل يزيد من هذه الهرمونات يزيد من الخطورة.

العوامل التي تزيد من خطورة حدوث سرطانة المبيض:

١. القصة العائلية: تشير الدراسات الوبائية إلى أن أقوى عامل خطورة لسرطانة المبيض هو

القصة العائلية و قد قدر معدل حدوث سرطانة المبيض المنسوبة للعوامل الجينية بحوالي ٥-

١٠%. تقدر خطورة الإصابة عند النساء اللاتي لديهن قريبة واحدة من الدرجة الأولى مصابة

بسرطانة المبيض ٥%. واللاتي لديهن قريبتان أو أكثر من الدرجة الأولى ٧%، وتكون الخطورة

أعلى عند الأخت أو الإبنة منها عند الأم. والنساء اللواتي لديهن قصة عائلية لثلاث حالات أو أكثر هن أكثر احتمالاً للإصابة بأعمار أصغر.

يبدو أن المكون الوراثي لسرطانة المبيض هو المكون في جينات BRCA، وثلاثاً هذه الحالات تقريباً مرتبط بطفرات جينة BRCA1، ويطرفق الثلث الباقي مع طفرات BRCA2. فإمرأة من كل ٨٠٠ تقريباً من مجمل النساء عموماً تحمل طفرات BRCA1/2. يجب أن تدرس العوامل الوراثية لسرطانة المبيض بتعمق أكثر لأن احتمال حدوث سرطانة المبيض عند النساء اللواتي لديهن طفرات BRCA1/2 أكبر بـ ١٠ مرات من اللواتي ليس لديهن هذه الطفرات.

٢. العوامل التناسلية (العقم و تأخر سن الضهي): هناك دليل وبائي على أن تأخر سن

الضهي قد يزيد من خطورة الإصابة بسرطانة المبيض. و يبدو أن هناك علاقة بين تواتر الإباضة و تطور سرطانة مبيض ظهارية. إن الإباضة المستمرة هي محدد هام في خطورة سرطانة المبيض، وهناك توافق بأن عدم الولادة يترافق مع ازدياد الخطورة، والنساء العقيمات اللواتي تلقين أدوية الإخصاب لمدة طويلة هن في خطر أعلى.

٣. المعالجة الهرمونية المعیضة: تصنع المبايض الأستروجين بشكل طبيعي قبل الضهي

وتتناقص تدريجياً مستويات الأستروجين والبروجستيرون والتستوستيرون مع تطور الضهي. وتتضمن المعالجة الهرمونية المعیضة إما الأستروجين وحده أو يشارك مع البروجسترون لمعاوضة نقص الهرمونات عند الضهي. وبالرغم من أن الارتباط بين هذه المعالجة وسرطانة المبيض غير واضحة تماماً، إلا أن العديد من الدراسات الحديثة التي وجدت أن ازدياد خطورة السرطانة الظهارية يتعلق بهذه المعالجة. فبعض الدراسات لاحظت ارتباط مهم بين المعالجة

الهرمونية المبيضة و سرطانة المبيض عند النساء المواتي استخدمنها لمدة 10 سنوات أو أكثر، ولكن ليس هناك أهمية إذا استخدمت المعالجة لفترة قصيرة من الوقت.

وبينت بعض الدراسات أن المعالجة المبيض بالأستروجين وحده لا يزيد من الخطورة. ودراسات أخرى توصلت إلى أن المعالجة الهرمونية المبيضة بعد سن الضهي لمدة 10 سنوات أو أكثر تضاعف خطورة الوفاة بسبب سرطانة المبيض. لذلك فإم المعمومات والبيانات الإضافية حول الاستخدام المديد للمعالجة بالأستروجين مشاركته مع البروجستيرون، والتي تتضمن الجرعات ونظام أخذها لفترة الاستخدام ضرورية لإثبات النتائج المختلفة لتلك الدراسات.

٤. السمنة وقلة النشاط الفيزيائي: تعدل السمنة من الهرمونات داخلية المنشأ بسبب زيادة الدسم، حيث تعمل على تحويل الأندروجين إلى أستروجينات في النسيج الشحمي، حيث يمكن لهذه العملية أن تزيد من نسبة العقم والذي مرتبط بدوره بزيادة خطورة حدوث سرطانة المبيض. حيث بينت بعض الدراسات أن لمشعر كتلة الجسم BMI وتغيرات الوزن علاقة بسرطانة المبيض. ومن جهة أخرى فإن مشعر كتلة الجسم الأعلى عند الشابات يترافق مع ازدياد خطورة الإصابة قبل الضهي إلى الضعفين.

٥. الحمية (الغنية بالدسم المشبعة والمشتقات الحيوانية): تتضمن عوامل الخطورة الغذائية المحتملة لسرطانة المبيض والتي جذبت الانتباه حتى الآن : الغالاكتوز، الدسم، البيض. قد تزيد الأغذية المشتقة من الحيوانات مثل اللحم الأحمر والحليب والبيض من مستويات موجبات الغدد التناسلية في المصل (FSH – LH) والتي يحتمل أن تزيد الخطورة بالتحريض المباشر للتكاثر الخلوي وتنشيط الموت الخلوي المبرمج في ظهارة سطح المبيض. وقد اقترحت بعض الدراسات أن استهلاك الدسم المشبعة يمكن أن يؤدي لزيادة خطورة سرطانة المبيض الظهارية.

٦. **التدخين:** بينت الدراسات أن تدخين التبغ يضعف وظيفة المبيض ويؤثر بتركيز الهرمونات

الستيروئيدية، ويؤدي إلى اضطرابات تناسلية. يحتوي التبغ على أكثر من 60 مادة مسرطنة معروفة. لقد تم تمييز النيكوتين ومستقلباته في خلايا المبيض الحبيبية واللوتينينية. إن مستقبلات ال benzo pyrene الموجودة في دخان التبغ تشكل معقدات DNA في الخلايا الحبيبية واللوتينينية والبويضات، وبذلك يتعزز خطر حدوث أذية ال DNA. إن هذه الآلية السامة جينياً تمثل آلية بيولوجية معقولة للتدخين يؤثر من خلالها التبغ على زيادة خطر حدوث سرطانة المبيض. ارتبط التدخين طويل الأمد مع ازدياد خطر الأورام الظهارية إذ أصبحت النساء اللواتي يدخن لعدة سنوات في خطر على مقارنة مع اللواتي لا يدخن أبداً. بينما اقترحت دراسات أخرى أن التدخين هو عامل خطر لسرطانة المبيض المخاطية (الموسينية) خصوصاً.

٧. **العوامل البيئية:** بما أن السبيل التناسلي الأنثوي يسمح للمواد صغيرة الجزيئات بالمرور من المبيض عبر الرحم ونفير فالوب إلى سطح المبيض، فإن من المحتمل أن تلعب المواد المسرطنة خارجية المنشأ دوراً في تحريض تسرطن المبيض. إذ يمكن لسرطانة المبيض أن تتأثر بالتعرض لعوامل مهنية وبيئية، ولكن المعلومات الموجودة والمتوفرة غير كافية لاعتماد الدور الإمبراضي لمثل هذه العوامل. إن نتائج الدراسات المهنية عموماً متناقضة وغير كافية لوضع استنتاجات حول ارتباطها بسرطانة المبيض. والدراسات المتوفرة عي بيئية أو دراسات لنسب الوفيات ولم تأخذ بالحسبان الأسباب الكامنة. تتوافق بعض المهن مثل: التنظيف الجاف، عمال الهاتف والبرق، التغليف الورقي، الطباعة والتخطيط، مع معدلات حدوث عالية لسرطانة المبيض. فقد اكتشف أن التعرض للغبار العضوي وغبار الأوراق والأمينات العطرية والهيدروكربونات العطرية والأليفاتية (مركبات هيدروكربونية ذات سلسل مفتوحة) والمذيبات solvents والألياف الزجاجية الصناعية والمستويات العالية من الأسبستوز والديزل والغازوليف في أماكن العمل قد

يزيد من خطر حدوث سرطانة المبيض. ويرى العديد من الباحثين أن التعرض للكيماويات البيئية مثل المبيدات الحشرية ومبيدات الأعشاب يمكن أن يكون مرتبطاً بسرطانة المبيض فال atrazine هو مركب سام للجينات، يحرض أذيات الـ DNA في بعض الخلايا ويزيد من حدوث سرطانة المبيض والثدي عند الجرذان بعد التعرض الفموي له. وترى الدراسات السريرية والوبائية أن هناك ارتباطاً بين استخدام بودرة التالك وسرطانة المبيض الظهارية، حيث يمكن لجزيئات التالك أن تمر عبر الجهاز التناسلي الأنثوي وتلتصق على ظهارة المبيض وتبقى هناك لفترة طويلة كافية لإحداث سرطانة مبيض، فقد وجدت هذه الجزيئات في أورام المبيض ووجد أن المصابات بسرطانة المبيض كن أكثر استخداماً لبودرة التالك في المناطق التناسلية من النساء السليمات.

العوامل التي تقلل من خطورة حدوث سرطانة المبيض

- **العوامل التناسلية (الحمل والولادة والإرضاع):** كما ذكر سابقاً في فقرة العوامل التناسلية

التي تزيد من خطورة حدوث سرطانة المبيض وبآلية عكسية فإن العوامل التي تثبط الإباضة مثل الحمل والولادة والإرضاع تقلل من الخطورة ، فعديدات الولادة لديهن خطر أقل ب 70 - 30% مقارنة مع عديمات الولادة.

- **حبوب منع الحمل الفموية:** مانعات الحمل الفموية هي نسخ صناعية من الهرمونات

الطبيعية للأنثى، وتمائل الهرمونات المصنعة في المبايض وتحتوي الأستروجين والبروجستيرون معاً أو البروجستيرون لوحده. وقد درست العلاقة بين سرطانات الأنثى التناسلية واستخدام هذه المانعات لعقود عدة، وبينت أنها تنقص من خطورة الإصابة بسرطانة المبيض حوالي 50 - 40% بالمقارنة مع عدم الاستخدام. وتظهر هذه النتيجة بشكل أفضل بعد الاستخدام لأكثر من 10 سنوات، وهناك بعض الدلائل على

أن الجرعات المنخفضة من هذه المانعات لها تأثير واق من سرطانة المبيض، بالإضافة لذلك فإن النساء ذوات القصة العائلية لسرطانة المبيض لديهن خطورة منخفضة بحال الاستخدام الطويل لهذه المانعات.

- **الحمية (الغنية بالدهن غير المشبعة والخضروات والفواكه):** فقد بينت الدراسات التأثير

الواقى للحموض الدسمة غير المشبعة وزيت الزيتون والزيوت النباتية الأخرى من السرطانة وكذلك الخضروات والفواكه والبذور النباتية. وسنتناول فيما يلي أورام الظهارة السطحية للمبيض ولا سيما الخبيثة منها بتفصيل أكثر.

أورام الظهارة السطحية للمبيض Surface Epithelial Stromal Tumors of the Ovary

مبادئ عامة :General Features

هذه الأورام ^(٤٠) يشار لها بأورام الظهارة السطحية أو الأورام الظهارية عندما تكون المركبة اللحمية المشاركة قليلة الكمية، تشكل حوالي ثلثي تنشؤات المبيض، وأشكالها الخبيثة تشكل حوالي 90% من سرطانات المبيض في العالم الغربي . على كل حال، فإنها تكون أقل بشكل ملحوظ في الشرق الأقصى، وذلك بسبب قلة حدوثها فعلا من جهة وبسبب ازدياد انتشار أورام الأجهزة الأخرى من جهة ثانية. معظم الأورام الظهارية تشتق بشكل أساسي من ظهارة المبيض السطحية والتي تُشتق من الظهارة الجوفية للورقة المتوسطة المغطية لأقناد الجنين. هذه الظهارة تتصل وتتتابع بالظهارة الجوفية المجاورة والتي تخترق الميزانشيم تحتها لتشكل قناة مولر . هذا التقارب الجنيني ينعكس بمختلف اتجاهات التمايز الموليرياني والذي تبديه ظهارة المبيض السطحية عندما تخضع لآلية تنشؤية، مثل الظهارة ذات النمط الأنبوبي في التنشؤات المصلية،

ظهارة بطانة الرحم في الأورام المشبهة بباطن الرحم، وظهارة باطن عنق الرحم في بعض التنشؤات المخاطية. كلما اقتربت المرأة من سن اليأس، فإن ظهارة المبيض السطحية غالباً ما تمتد إلى الداخل باتجاه المحمة لتشكل غدد احتباسية، والتي تصبح كيسية. هذه العملية تحدث بشكل أقل تواتراً في عمر النشاط التناسلي المبكر ونادراً ما تحدث قبل البلوغ. بالرغم من أن الأورام الظهارية يمكن أن تنشأ مباشرة من الظهارة السطحية وتنمو للخارج، لكنها غالباً ما تنشأ من الغدد الاحتباسية، وهذا ما يشكل الطبيعة الكيسية (endophytic) لمعظم هذه الأورام. بالرغم من أن منشأ هذه الاحتباسات اقترح بأنه بسبب نمو الظهارة السطحية للأسفل في مكان الإباضة، لكنو يوجد أدلة قليلة لصالح هذا الافتراض، وهناك أدلة أكثر على أن العملية تشمل تفاعل الظهارة السطحية وتكاثر اللحمية. الأورام الظهارية تصبح صلدة عندما تحوي كمية كبيرة من مركب اللحمية أو عندما تتكاثر الخلايا الخبيثة ضمناً لتشكل ظهارة صلدة أو كتل ظهارية - لحمية. بعض تحت الأنماط المتضمنة ضف فئة الظهارة السطحية، خصوصاً الأورام المخاطية وأورام برنر، يمكن أن لا تُشتق من الظهارة السطحية في كل الحالات. بالرغم من هذه المشكلة نسيجية المنشأ، فإن هذه الأورام لا تزال تصنف بفئة الظهارة السطحية وذلك للحفاظ على بساطة التصنيف.

الدراسة الدقيقة للأورام الظهارية غالباً تبدي نوعين أو ثلاثة أنواع أو أكثر من أنماط الخلايا. عندما يكون نمط أو أنماط الخلايا الإضافية يشكل أقل من 10% من التنشؤ، فإنه يصنف على أساس النمط الخلوي المسيطر، والا يسمى الورم الظهاري المختلط Mixed Epithelial Tumor. إن رقم ال 10% اختير بشكل اعتباطي وذلك لغايات التصنيف، لكن وجود مركب قليل الكمية يجب أن يدون كملاحظة جانبية، خصوصاً عندما يكون أكثر خباثة من المركب الأصلي المسيطر. بالإضافة لكونها تقسم بحسب نمط الخلي، فإن الأورام الظهارية تصنف

بحسب أربعة معايير أخرى، اثنان منها بنيوية والباقي متعلقة بدرجة تكاثر خلايا الورم، ودرجة الشذوذ النووي، ووجود أو غياب غزو اللحمية. بعض الأورام، خصوصاً الأنماط المصلية، يمكن أن تكون متبرعمة للخارج ، exophytic أو للداخل، endophytic أو الاثنان معاً . عندما يكون النمو متبرعماً للخارج ، فإن كلمة سطحية تضاف للاسم ، مثلاً ، السرطانة الحليمية السطحية المصلية . ما عدا ورم برنر ، والذي تقريباً دائماً ما يكون ذو مركبة لحمية مسيطرة ، فإن معظم التشوهات الظهارية السطحية ذات أنماط الخلايا الأخرى يكون مسيطر فيها المركبة الظهارية ، مع مركبة قليلة جداً مشتقة من لحمية المبيض . عندما تملك الأورام المشكلة للغدد مركبة لحمية مسيطرة ، فإنه يستخدم مصطلح أدينوفيروما والأدينوفيروما الكيسية (إذا وجدت أكياس ملحوظة عيانياً). إحدى مجموعات الأورام الظهارية تكون متوسطة بين السليمة بشكل واضح والخبيثة بشكل واضح في كل من مظاهرها النسيجية وأداءها السريري . لذلك فإن تصنيف

FIGO

(International Federation of Gynecology and Obstetrics) استعمل مصطلح

ذات الميل المنخفض للخباثة لمثل هذه التشوهات ، لكن مصطلح الخباثات الحدية اختير أيضاً

كاسم مفضل وبقي مستعملاً من قبل منظمة الصحة العالمية WHO عند التصنيف والتنميط

النسيجي لأورام المبيض .

تعريف مخطط تصنيف FIGO لمراحل سرطان المبيض البطني (مأخوذ من Jones, 2000)

المرحلة	التعريف
المرحلة I	النمو محدد في المبيضين
المرحلة Ia	النمو محدد في مبيض واحد ، لا يوجد حين ، لا يوجد ورم على السطح الخارجي ، المحفظة سليمة .
المرحلة Ib	النمو محدد في المبيضين ، لا يوجد حين ، لا يوجد ورم على السطح الخارجي ، المحفظة سليمة .
المرحلة Ic	الورم إما في المرحلة Ia أو Ib ، لكن مع تمزق المحفظة ، أو مع وجود حين يحوي خلايا شاذة ، أو مع غسالة بريتوانية إيجابية .
المرحلة II	النمو يشمل مبيض أو مبيضين مع امتداد حوضي .
المرحلة IIa	امتداد و/أو نقائل إلى الرحم و/أو أنابيب فالوب .
المرحلة IIb	امتداد للنسجة الحوضية الأخرى .
المرحلة IIc	الورم إما في المرحلة IIa أو IIb ، لكن مع تمزق المحفظة ، أو مع وجود حين يحوي خلايا شاذة ، أو مع غسالة بريتوانية إيجابية .
المرحلة III	الورم يشمل المبيض أو المبيضين مع انزراعات بريتوانية خارج الحوض و/أو عقد خلف بريتوان أو مخبئية إيجابية . نقائل الكبد السطحية تساوي المرحلة III . الورم محدد في الحوض الحقيقي لكن مثبت نسيجياً امتداد خبيث إلى الأمعاء الدقيقة أو التراب .
المرحلة IIIa	الورم عياناً محدد في الحوض الحقيقي مع عقد سلبية لكن مع انزراعات مجهرياً مثبتة نسيجياً على السطوح البريتوانية البطنية .
المرحلة IIIb	الورم يشمل مبيض أو مبيضين مع انزراعات مثبتة نسيجياً على السطوح البريتوانية البطنية ، لا تتجاوز 2 سم قطراً . العقد سلبية .
المرحلة IIIc	الانزراعات البطنية أكبر من 2 سم قطراً و/أو عقد خلف بريتوان أو مخبئية إيجابية .
المرحلة IV	النمو يشمل مبيض أو مبيضين مع نقائل بعيدة .

تتميز الأورام في مجموعة الخباثات الحدية بدرجة من التكاثر الظهاري أكثر من تلك المشاهدة

في الأورام السليمة لنفس نمط الخلية ، وشذوذ نووي متنوع ، وغياب غزو اللحمية الواضح أو

المدمر . الأورام الحدية، على كل حال يمكن أن تتوافق مع انزراعات بريتوانية، والتي أحياناً

تكون غازية . وأكثر من ذلك، في حوالي 20% من حالات الأورام المصلية الحدية، تبدي العقد

اللمفاوية الناحية نقائل ورمية، ولكن هناك أدلة على أن النقائل الحقيقية أقل شيوعاً من تلك

النسبة المذكورة . نادراً، الأورام الحدية تنتقل بعيداً، لكن تشخيص الخباثات الحدية يعتمد على

فحص الورم الأصلي دون الأخذ بالاعتبار وجود أو غياب امتداد خارج المبيض . إن المقاربة

التشخيصية للأورام الحدية تُبرر ليس فقط بسبب الممارسة المثالية لتسمية الورم على أساس

مظهره المجهرى في مكان حدوثه ، لكن أيضاً بسبب نسبة البقيا للمرضى (حتى تلك الأورام ذات المرحلة II و III) تكون بشكل نموذجي ذات بقيا أطول وأفضل من مرضى سرطانات المبيض . بعض الأورام الحدية مميت غالباً بعد عدة سنوات.

نسبة البقيا لسرطان المبيض حسب مرحلة المرض (مأخوذ من Jones, 2000)

رقم المرحلة	المرضى المعالجين	البقيا 3 سنوات (%)	البقيا 5 سنوات (%)
I	5559	87,5	82,1
II	3364	72,1	64,5
III	2530	47,0	38,1
IV	492	20,7	14,0
الإجمالي	11945	71,6	65,4

إن درجة سرطانات المبيض الظهارية تعتبر مشعر إنذاري هام في كل أنماط هذه المجموعة (٤٦،٤٥،٤٤،٤٣،٤٢،٤١) . إن تطبيق المعايير المشابهة لتلك المستعملة في الأورام الظهارية في أنحاء الجسم الأخرى يعتبر بشكل عام جيد لتقدير الإنذار، ما عدا بالنسبة لسرطانة الخلية الراققة. حاولت إحدى الدراسات وضع نظام لدرجات سرطانات المبيض الظهارية مشابه لذلك المستعمل في الثدي وذلك اعتماداً على البنية النسيجية والمظاهر النووية ووجد تطابق ممتاز بين الدرجة والإنذار، ما عدا كارسينوما الخلية الراققة ولاقى قبول عالمي واسع، وتبعتها دراستان أخرتان لنفس الموضوع.

نظام الدرجات المستخدم عالمياً في سرطانات المبيض

الانقسامات / 10 ساحات تكبير قوي *	الشذوذ الخلوي	البنية	العلامة
9 - 0	خفيف	عدية	1
24 - 10	متوسط	حليمية	2
أكثر من أو يساوي 25	شديد	صلدة	3

* الأشكال الانقسامية تُعد في أكثر الساحات فعالية .

العلامة الاجمالية من 3 - 5 = الدرجة الأولى Grade I

العلامة الاجمالية من 6 - 7 = الدرجة الثانية Grade II

العلامة الاجمالية من 8 - 9 = الدرجة الثالثة Grade III

تشير البنية architecture إلى نموذج النمو الورمي المسيطر ، تقيم اللانموجية الخلوية في أكثر المناطق لانموجية .

في الدرجة I: تكون النوى الورمية منتظمة ومتماثلة بحيث لا يتجاوز التفاوت في الحجم أكثر

من ضعفي قطر النواة، ولا يشاهد تكتل كروماتين أو نويات واضحة. في الدرجة II: اختلافات

أكبر بالحجم النووي (حتى 4 أضعاف حجم النواة) وربما توجد نويات صغيرة وبعض التكتل

الكروماتيني. في الدرجة III: اختلافات ملحوظة بالحجم النووي أكثر من 4 أضعاف حجم

النواة، وكذلك بالأشكال مع ارتفاع النسبة النووية الهيولية ونويات واضحة. يقدر عدد الانقسامات

في المناطق الأكثر فعالية انقسامية، نموذجياً في محيط الورم، ويجب أن يتم العد في 30 ساحة

عمى الأقل. وتستثنى السرطانة رائقة الخلايا من التقييم بهذا النظام لعدم وجود قيمة إنذارية لذلك.

الأورام المصلية Serous Tumors:

تشكل التنتشوات المصلية 20% إلى 50% من أورام المبيض، وذلك بالتتالي اعتماداً فيما إذا

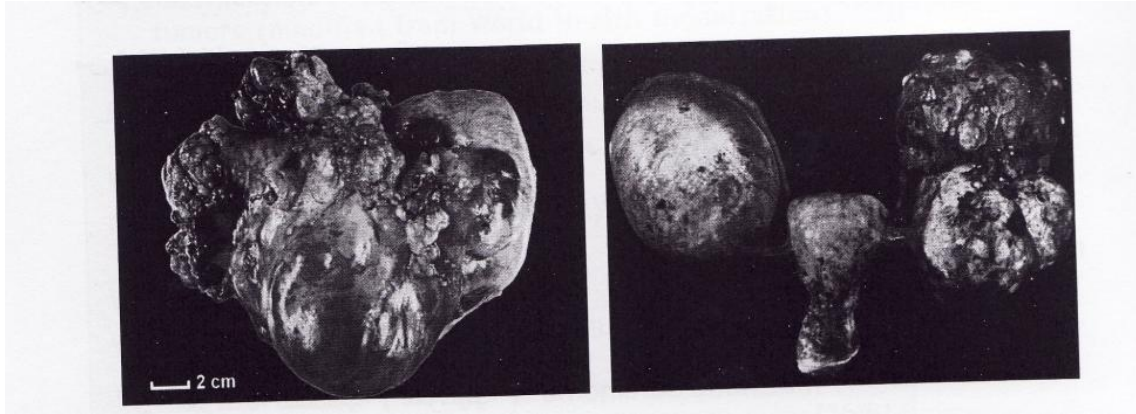
كانت النسبة مأخوذة من الشرق الأقصى أو من البلدان الغربية. تقريباً 70 % من الأورام

المصلية سليمة، 5% إلى 10% حدية الخباثة، و 20% إلى 25% سرطانية. الأورام

المصلية الحدية والغازية تشكل معاً حوالي 35% إلى 40% من كل سرطانات المبيض.
الأورام المصلية السليمة يمكن أن تحدث في أي عمر لكنها أكثر شيوعاً في العقد الخامس.
الأورام الحدية تنشأ غالباً بين عمر ال 30 وال 60 سنة ، بينما السرطانات أكثر شيوعاً بين
عمر ال 40 وال 70 سنة.

المظاهر العيانية للسرطانة المصلية:

السرطانات المصلية يمكن أن تكون بشكل مسيطر كيسية وحليمية ، صلبة وطرية أو قاسية
بشكل كامل، أو الاثنان كيسية وصلدة (الشكل ٦). الهشاشة والنخر والنزف تعتبر مظاهر شائعة
. تظهر بعض السرطانات المصلية نادراً بشكل حليمات أو عقيدات سطحية متراصة بجانب
بعضها البعض، طرية إلى قاسية، وأحياناً نازفة، وتتطلب فحص مجهري لتمييزها عن الأورام
المصلية السطحية الحدية أو الآفات الأخرى. السرطانات المصلية تكون ثنائية الجانب في حوالي
ثلثي الحالات المتقدمة ، لكن هذا يشاهد فقط في حوالي ربع حالات المرحلة I



الشكل ٦: صورة عيانية للسرطانة المصلية مع غزو سطح المبيض

المظاهر المجهرية للسرطانة المصلية:

السرطانات المصلية بشكل عام تصنف إلى عالية الدرجة أو منخفضة الدرجة . الأورام منخفضة
الدرجة أقل شيوعاً، وتميل لأن تحدث في نساء أصغر عمراً، ويكون لها فترة بقيا طويلة (٤٧).

هناك دراسة وضعت نظام درجات للسرطانات المصلية ذو درجتين يعتمد بشكل أساسي على الدرجة النووية ، مع الفعالية الانقسامية كمظهر ثانوي ^(٤٨). إن كل من الموجودات الباثولوجية والمسح بالأمواج فوق الصوتية ^(٥٠،٤٩) اقترح أن العديد، إذا لم يكن معظم، السرطانات المصلية عالية الدرجة تنشأ بشكل مباشر (de novo) من الظهارة السطحية أو من انغماداتها الكيسية وتنتشر بسرعة باكراً في سيرها ، بالرغم من أن بعض الحالات يبدو أنها تنشأ من أورام مصلية سابقة سليمة أو حدية ^(٥٢،٥١). وبالعكس، السرطانات المصلية منخفضة الدرجة تنشأ نموذجياً ضمن الأورام المصلية الحدية أو الأدينوفيبرومات، فقط القليل منها ينشأ بشكل مباشر (de novo) من الظهارة السطحية ^(٥٤،٥٣). السرطانات المصلية عالية الدرجة تبدي تعبير عالي لل **c-kit , HER2/neu , bcl2 , MIB1 , P53** بالمقارنة مع الأورام منخفضة الدرجة ^(٥٥) .

أيضاً السرطانات المصلية منخفضة الدرجة وعالية الدرجة كل منها له نمط جيني محدد ^(٦٠،٥٩،٥٨،٥٧،٥٦). فهناك دراسة وجدت أن طفرات ال **BRAF** و ال **KRAS** والتي تكون شائعة في الأورام المصلية الحدية والسرطانات المصلية منخفضة الدرجة تكوّن غائبة في السرطانات المصلية عالية الدرجة باستثناء تلك الناشئة من الأورام المصلية الحدية. السرطانات المصلية عالية الدرجة عادة تبدي **غزو لحمية** واضح . هناك استثناءات نادرة لا يمكن فيها كشف غزو لحمي وتتضمن الحالات التي يكون لها نمو نحو الخارج فقط (مثل في بعض السرطانات المصلية السطحية) أو في بعض السرطانات المصلية المحددة في بطانة الكيسة، لكن في مثل هذه الحالات يكون للنسيج الورمي مظهر مميز للسرطانة المصلية . معظم السرطانات المصلية لها درجة نووية عالية وتتميز بحليمات ناعمة غير مرتبة مع لحمية قليلة داعمة أو بدونها، ولمعات غدية غير منتظمة، غالباً بشكل شقوق أو مدورة، أو بشكل أكياس مجهريّة ضمن المناطق الصلدة ^(٦١). ونادراً ما تبدي بعض الأورام بؤر من تمايز شائك ^(٦٢).

تتميز السرطانات المصلية منخفضة الدرجة عادة بارتشاح غير منتظم لأعشاش صغيرة متماسكة من خلايا ورمية ضمن كمية متفاوتة من لحمية ليفية ورمية أو هياينية، والتي غالباً ما تحوي أجسام بساموما أو توضعات كلسية أكبر. بعض الأورام لها نموذج حلبي مجهرى يمكن أن يكون متبرع للخارج (تشبه تلك المشاهدة في الأورام المصلية الحدية الحليمية المجهرية) أو متبرعة للداخل، حيث تلتح الحليمة المجهرية بشبكة معقدة من فراغات غير منتظمة. ونادراً تتميز بعض السرطانات المصلية جيدة التمايز بوجود حلبيات لحمية ضمن اللحمية الليفية مبطنة بخلايا ورمية متوضعة في الفراغات التي تعوزها الخلايا البطانية (نموذج كبير الحليمات) (٦٣) الفراغات يمكن أن تنشأ نتيجة إفراز السائل المصلي من قبل الخلايا الورمية. هناك شكل نادر من السرطانات المصلية منخفضة الدرجة مع إنذار أفضل يسمى Psammocarcinoma (٦٤).

هذا الورم، والذي يمكن أن يكون أيضاً بدئياً في البريتوان، يبدو أنه يسلك سريراً بشكل شبيه للورم المصلي الحدي أكثر من السرطانات المصلية، لكنه يختلف بمظاهره المجهرية عن الأورام الحدية وذلك بارتشاحه في لحمية المبيض أو أعضاء البريتوان الأخرى. هناك أربعة معايير ينصح بها لتشخيص ال Psammocarcinoma وهي:

١. غزو لحمية المبيض أو فراغاتها الوعائية اللمفاوية (أو، في الأورام خارج المبيض، غزو أي نسيج داخل البريتوان أو فراغاته الوعائية اللمفاوية.
٢. لا يوجد هناك أكثر من شذوذ نووي خفيف إلى متوسط.
٣. أعشاش ظهارية ليست أكثر من 15 خلية في بعدها الكبير.
٤. وجود أجسام بساموما على الأقل في 75% من الحليمات أو الأعشاش .



الشكل ٧: صور مجهرية للسرطانة المصلية والسرطانة الرملية

التلوينات المناعية:

السرطانات المصلية تأخذ تلوينات مناعية مثل نظيرتها السليمة والحدية أي إيجابية ل CK7 ,
CD15 (Leu-M1) , Ber-EP4 , WT1 وسلبية ل CK20.

الدراسات الجزيئية:

السرطانات المصلية عالية الدرجة تبدي عادة طفرات في ال P53 وطفرات في الخط الصبغي ل
BRCA1 و/أو BRCA2 . يوجد هناك عدم ثبات جيني ملحوظ ، مع تغيرات معقدة واختلال
في الصيغة الصبغية . السرطانات المصلية منخفضة الدرجة (الدرجة 1) تبدي تغيرات جينية
تشبه تلك المشاهدة في الأورام المصلية الحدية (مثل طفرات BRAF أو K-RAS).

العلاج والإنذار :

معظم المرضى يوجد لديهم نقائل خارج المبيض وقت التشخيص لذلك يكون الإنذار عادة سيء
ونسبة البقاء لخمس سنوات 40 - 30% وذلك اعتماداً على المرحلة .
العلاج يكون كما في السرطانات الظهارية الأخرى للمبيض باستئصال الرحم التام مع الملحقات
والبريتوان المصاب يتلو ذلك العلاج الكيميائي الداعم . وبالرغم من الاستجابة الجيدة للعلاج
الكيميائي إلا أنها ليست دائمة ومعظم المرضى يموتون بعد ذلك .

الأورام المخاطية Mucinous Tumors:

أورام المبيض المخاطية تتميز بغدد وأكياس ، التي يمكن أن يكون لها حليمات ، مبطنة بدرجة مختلفة بخلايا ظهارية تحوي مخاط . هذه الأورام تشكل حوالي 12% إلى 15% من أورام المبيض في البلدان الغربية ونسبة أعلى في بلدان الشرق الأقصى، على الأقل جزئياً بسبب نقص انتشار الأورام الأخرى ، مثل الأورام المصلية ، في آسيا . تقريباً 5% من تنشؤات المبيض المخاطية تكون سرطانات غازية، 20% حدية ، 75% سليمة . المنشأ المحتمل لهذه الأورام يتضمن الظهارة السطحية ، الخلايا الإنتاشية ، الغدد المخاطية في مناطق السرة اللبية، وأعشاش الخلايا الانتقالية في نفس الموقع .

الأورام المخاطية تميل لأن تكون أكبر من كل أورام المبيض . العديد منها يقاس 15س أو أكثر قطراً ، وبعضها يتجاوز 30س ويمكن أن تزن حتى 4000غ أو أكثر . الأورام الحدية ذات النمط المعوي لا تختلف عيانياً عن الأدينومات الكيسية . السرطانة الغدية الكيسية المخاطية يمكن أن يكون لها مظاهر تقليدية تقترح عيانياً الخباثة ، مثل النخر والنزف ، لكن العديد منها لا يميز

عيانياً عن الأورام المخاطية السليمة والحدية . بالإضافة لذلك ، بعض الأورام السليمة يمكن أن تبدي نخر احتشائي مما يستدعي توخي الحذر بالفحص العياني.

إن منشأ الأورام المخاطية الفردية غامض في معظم الحالات ، وليس مثل بعض نماذج الخلايا الورمية الأخرى في فئة الأورام الظهارية ، فإن الخلايا المخاطية نادراً ما تشاهد مبطنة لغدد الظهارة السطحية الاحتباسية ، وأكثر من ذلك نادراً ما تستبدل الظهارة السطحية نفسها . هناك دليل، على كل حال ، بأن بعض الأورام المخاطية، خصوصاً تلك ذات النموذج المخاطي

المشبه بباطن عنق الرحم ومجموعة الأورام الموليبريانية المختلطة الحدية ، من المحتمل أن تكون ذات منشأ ظهاري سطحي لأن النمط المختلط يمكن أن يتضمن خلايا أخرى نموذج موليريان ، والأكياس والفجوات ي كلا الورمين يمكن أن تكون استمرار لأكياس الإندومتريوز .

بالرغم من أن فقط حوالي 5% من الأورام المخاطية تنشأ في جدار الأكياس الجلدية (dermoid cyst) ، إلا أن هذا الترافق نوعاً ما أكثر حدوثاً بالنسبة للأنواع الأخرى في فئة الأورام الظهارية السطحية . بالإضافة لذلك ، فإن الغدد المخاطية تشاهد بشكل شائع في الأكياس الجلدية . هذا الدليل يقترح إمكانية أن بعض الأورام المخاطية الصافية يمكن أن تكون أورام عجائبية وحيدة الأدمة . معظم الأورام المخاطية الحدية تتميز بظاهرة نموذج معوي ، حيث غالباً

ما نجد خلايا غوبلت ، وأحياناً تشاهد خلايا أليفة للفضة وخلايا بانيت . الخلايا الغدية الصماوية يمكن أن تشاهد بنسبة عالية في الأورام المخاطية وذلك بالتلوينات الخاصة (٦٥) . وبشكل مفاجئ التلوين المناعي والفحص بالمجهر الإلكتروني أيضاً أبدى أنه حتى الظهارة المبطننة للأدينوما المخاطية الكيسية النموذجية ، والتي بشكل عام اعتبرت أنها مشبهة بباطن عنق الرحم ، لها مظاهر بواب المعدة أكثر من ظهارة باطن عنق الرحم (٦٦) . وجود العناصر المعدية المعوية على كل حال لا يشير بالضرورة إلى منشأ من خلايا إنتاشية للأورام المخاطية التي تحويها . ونادراً ما تشاهد استمرارية لبطانة كيسة الإندومتريوز ، والأدينومات الكيسية المخاطية ، وظهارة النموذج المعوي مع خلايا غوبلت ، مما يقترح المنشأ الحؤولي لهذا الأخير . البحث عن ورم مبيضي مخاطي باكر اقترح أن بعضها ينشأ من الانغمادات المخاطية في المنطقة السرية اللبية للمبيض أو

من أعشاش الخلايا الانتقالية المشابهة لتلك الموجودة في ورم برنر في نفس المواقع ^(٦٧) إن الأورام المخاطية نادراً ما توجد مع مظاهر غدية صماوية بدلاً من وجودها مع أعراض أو أدلة سريرية لكتلة مبيض في الحوض أو البطن . إن وجود الخلايا الغدية الصماوية يشكل مصدر استثنائي لمتلازمة الكارسينويد ويتعلق ذلك بمحتواها من الخلايا المفرزة للسيروتونين ، وأحياناً تبدي متلازمة زولينجر - أليسوف بسبب الخلايا المفرزة للغاسترين^(٦٨) . الأورام الكيسية المخاطية هي من بين أشيع الأسباب التي تحرض لحمة المبيض لتتولد وتنتج تأثيرات هرمونية ستيروئيدية مشابهة لتلك التي للأورام الوظيفية النموذجية للمبيض، وهذه الأورام من أشيع أسباب الترجل عند النساء اليافعات خلال الحمل.

المظاهر المجهرية للأورام المخاطية الخبيثة :

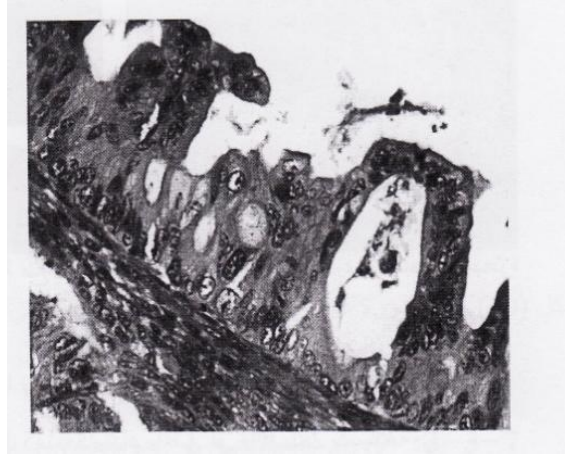
الأورام المخاطية التي تحوي ظهارة سرطانية واضحة ^(٦٩،٧٠،٧١،٧٢،٧٣،٧٤،٧٥،٧٦،٧٧) يمكن أن تقسم إلى ما يلي :

- 1) سرطانة داخل الظهارة (أيضاً تدعى السرطانة داخل الغدية أو غير الغازية)، مثل هذه البؤر عادة تنشأ على خلفية الأورام المخاطية الحدية ذات النموذج المعوي (ورم مخاطي حدي ذو نموذج معوي مع كارسينوما داخل الظهارة).
- 2) سرطانة مع غزو مجهري (أي ورم مع بؤر من سرطانة غازية أقل من 10 مم^٢) (البؤر الغازية تنشأ عادة من السرطانة داخل الظهارة).
- 3) السرطانة الغازية حيث بؤر الغزو تتجاوز الحد المسموح به للسرطانة ذات الغزو المجهري) الغزو يمكن أن يكون بشكل امتداد سطحي أو بشكل مرتشح (. تقريباً كل السرطانات المخاطية الغازية ذات نموذج معوي وعادة تنشأ من بؤر سرطانة داخل الظهارة ، غالباً على خلفية ورم

مخاطي حدي ذو نموذج معوي ، هذه الموجودات تقترح منشأ هذه السرطانات من آفات موجودة مسبقاً أقل خباثة .

وكما ذكر سابقاً ، بعض السرطانات المخاطية النادرة جداً تكون ذات نموذج مشبه بباطن عنق الرحم أو نموذج موليريان المختلط ، ثلاثة من كل أربعة حالات من هذه الأورام كانت مترافقة مع إندومتريوز في المبيض المقابل وواحدة من كل أربعة كانت مترافقة مع ورم مخاطي حدي ذو نموذج مشبه بباطن عنق الرحم في المبيض المقابل ^(٧٨) نحن نشخص السرطانة داخل الظهارة في الورم المخاطي الحدي ذو النموذج المعوي إذا كام الشذوذ النووي واضح (الشكل ٨).

في مثل هذه الحالات، تبدي الخلايا السرطانية عادة تطبيق خلوي واضح ، حليمات خالية من اللحمية، نموذج غربالي، أو نموذج مشترك من الاثنين . الأورام المخاطية الحدية ذات النموذج المعوي مع سرطانة داخل الظهارة تتطلب فحص دقيق ومقاطع متعددة من الورم لنفي وجود بؤر غزو. معظم هذه الأورام يكون في المرحلة I ، بالرغم من أن بعض الأورام النادرة تنكس .



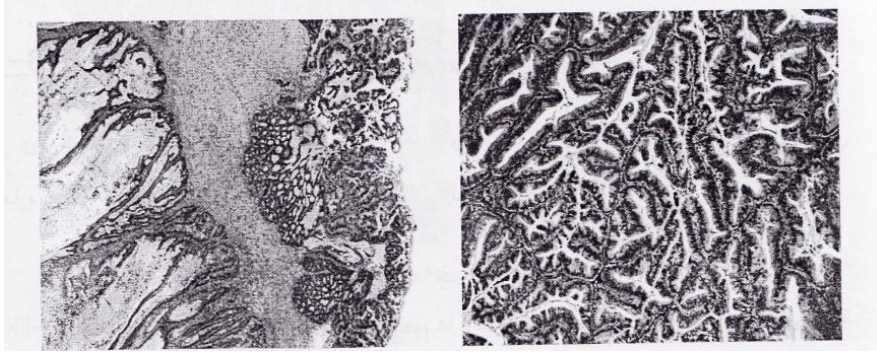
الشكل ٨: سرطانة داخل ظهارية في ورم مخاطي حدي

الغزو ذو الامتداد السطحي في السرطانات المخاطية يتميز بنمو واسع لغدد بجانب بعضها البعض back-to-back أو أكياس مبطنة بظهارة خبيثة تحتل مساحة أكثر من 10 مم². الغزو المرتشح يشخص عندما يكون هناك اختراق للحمة غير منتظم بغدد مشوهة ، عناقيد ،

حبال، أو أعشاش من خلايا ، عادة تحرض ارتكاس اللحمية . السرطانات المخاطية ذات الغزو ذو الامتداد السطحي

تكون بمعظمها في المرحلة اوتتنكس فقط في حوالي 5% من الحالات ، خطر النكس مماثل لذلك الذي للأورام المخاطية الحدية ذات النموذج المعوي مع مركبة سرطانة داخل الظهارة أو سرطانة غازية بشكل مجهري. وبالعكس، حوالي نصف السرطانات المخاطية ذات الغزو الارتشاحي تكون في المرحلة III أو أعلى، مثل هذه الأورام تكون عادة قاتلة . حتى السرطانات المخاطية في المرحلة I ذات الغزو الارتشاحي تترافق عادة بخطر نكس حوالي 20 % (الشكل ٩).

إن أخذ مقاطع كافية من أورام المبيض المخاطية ذات النموذج المعوي يعتبر مهم جداً لأن كل المركبات السليمة والحدية والخبیثة يمكن أن تترافق ضمن نفس العينة . كل حجية يجب أن تفتح وتفحص ، ويجب أن يتم البحث عن مناطق صلدة أو متتخرة أو حلیمية. ومن المفيد أخذ مقاطع من كل 2 - 1 سم من قطر الورم ، لكن عدد المقاطع يعتمد بشكل أساسي على المناطق المشكوك فيها عيانياً . من الضروري أخذ مقاطع إضافية إذا وجدنا مظاهر مقلقة في السلايدات الأولى ، خصوصاً في الحالات الحدية مع مركبة سرطانة داخل الظهارة أو سرطانة ذات غزو مجهري . التشخيص الدقيق بالمقاطع المجمدة يكون صعباً غالباً لأنه لا يمكن دائماً أخذ مقاطع كافية من الورم وقت الجراحة. عندما يوضع تشخيص ورم مخاطي حدي ذو نموذج معوي بالمقاطع المجمدة، يجب أن يأخذ الجراح في الاعتبار بأن المقاطع اللاحقة الروتينية يمكن أن تظهر مناطق سرطانية.



الشكل ٩: سرطانة مخاطية مرحلة ١

التلوينات المناعية:

السرطانات الغدية المخاطية تبدي تمايز معوي وتكون إيجابية لـ CK20 , CK7 , CEA ,
CDX2 وسلبية لـ CA125 . هناك اختلاف بنسبة التلوين المناعي بين السرطانات الغدية
المخاطية البدئية والانتقالية ، لكن هذا غير كاف للتمييز بشكل دقيق بين بعض الحالات .

الدراسات الجزيئية :

السرطانات المخاطية تبدي بشكل شائع طفرات في الـ KRAS . وهذه الأورام تعتبر وحيدة بين
سرطانات الظهارة السطحية بكونها لا تترافق مع تغيرات جينية في الـ BRCA1 و/أو BRCA2.

العلاج والإنذار :

تعتبر المرحلة أهم مشعر إنذاري في مرضى السرطانات الغدية المخاطية. معظم الأورام تكون
في المرحلة اعندما تكشف وهؤلاء المرضى إنذارهم ممتاز . أقل من 5% من المرضى ذوي
المرحلة او ما دون يبدون نكس، وهكذا لا داعي للعلاج الكيميائي بالنسبة لهؤلاء المرضى.
وبشكل هام ،عندما يظهر هؤلاء المرضى نكس فإنه يحدث باكراً (خلال 3سنوات من التشخيص)
ولا يبدو أنه يستجيب جيداً للعلاج الشعاعي أو الكيميائي ، ويؤدي عادة إلى الموت. على كل

حال، يبدو أن العلاج الكيميائي أقل فعالية في السرطانات المخاطية منها في السرطانات المصلية .

الأورام المشبهة بباطن الرحم Endometrioid Tumors:

معظم هذه الأورام تشتق بشكل أساسي من الظهارة السطحية، ومن المحتمل أن تنشأ بشكل غير مباشر من أدينوفيروما سليمة أو حدية ، أو من إندومتريوز ، والذي يعتبر غير نموذجي .

حالات فرط الأستروجين يبدو أن لها دور في التحول الخبيث للإندومتريوز.

السرطانات المشبهة بباطن الرحم ، والتي تشكل أكثر من 15 % من سرطانات المبيض ، تعرف كورم يشبه بشكل كبير أحد الأشكال العديدة لسرطانة باطن الرحم الغدية . إن المنشأ من

الإندومتريوز ، والذي يمكن أن يثبت نسيجياً باكتشاف التحول المباشر في 5% إلى 10%

من الحالات، غير مطلوب للتشخيص . يعتبر الإندومتريوز بشكل عام من قبل المشرحين

المرضى كحؤول أو نتيجة انزراعات ، أكثر من كونه ورماً حقيقياً. الأورام المشبهة بباطن الرحم

السليمة ، باستثناء الأدينوفيروما ، نادرة جداً ^(٧٩). الأورام المشبهة بباطن الرحم ذات الخباثة

الحدية أيضاً غير شائعة ^(٨٠،٨١،٨٢). تحدث السرطانة المشبهة بباطن الرحم بشكلاً أساسياً في

العقد الخامس وما بعد ، حيث يكون متوسط العمر 52 سنة ^(٨٣،٨٤).

المظاهر العيانية:

الأدينوفيروما المشبهة بباطن الرحم ، بما فيها تملك ذات الخباثة الحدية ، تكون أورام مصمتة

بشكل رئيسي ، ويمكن أن تحوي أعداداً متنوعة من الأكياس (أدينوفيروما كيسية) . السرطانة

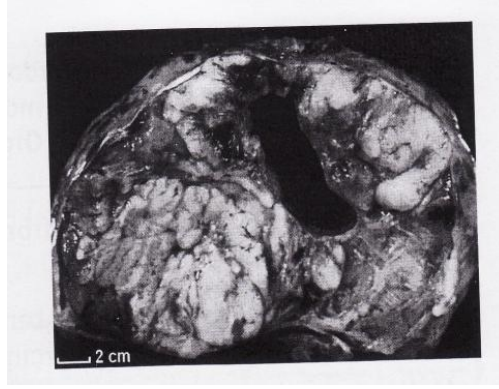
المشبهة بباطن الرحم يمكن أن تكون كيسية أو مصمتة ، ولا يوجد مظاهر عيانية تميزها عن

السرطانات المصلية ما عدا ترافقها بالصدفة أو نشوئياً ضمن كيسة إندومتريوز . في مثل هذه

الحالات ، نشاهد كيسة شوكلاتية نموذجية تحوي نمو بوليبي داخل اللمعة، والذي يمكن أن

يترافق مع غزو للنسيج المجاور . إت تحدد الورم داخل لمعة الكيسة يجب أن يذكر لأن له قيمة إنذارية

أفضل. السرطانة المشبهة بباطن الرحم غالباً ما يكون لها مركبة من أدينوفيبروما ، والتي يمكن أن تشكل معظم المظهر العياني للورم . أكثر من ثلث سرطانات المبيض المشبهة بباطن الرحم تترافق مع سرطانة غدية في باطن الرحم (الشكل ١٠).



الشكل ١٠: صورة عيانية لسرطانة غدية مشبهة بباطن الرحم

المظاهر المجهرية :

الأورام المشبهة بباطن الرحم تتميز بغدد أنبوبية متنوعة تشبه تلك التي للطور التكاثري ، أو للطور الإفرازي ، أو لفرط التصنع ، أو لأدينوكارسينوما بطانة الرحم . يمكن أن يشاهد ترافقها مع الإندومتريوز . الأشكال السليمة للتنشؤات المشبهة بباطن الرحم تتضمن آفات نادرة تشبه بوليبيات

باطن الرحم ، والتي يمكن أم تنشأ مم أكياس إندومتريوز ، وبعضها يكوم بشكل أدينوفيبروما ، يبدي بعضها بؤراً من حوّل شائك فتسمى adenoacanthofibroma ^(٨٥). وهذه الأخيرة يمكن أن تؤدي إلى ارتكاس ليفي تكاثري في اللحمية يجب أن نميزه عن الارتكاس الورمي للغزو . في الأورام المشبهة بباطن الرحم ذات الخباثة الحدية، تكون ظهارة الغدد غير نموذجية بشكل شديد أو يكون لها مظهر السرطانات منخفضة الدرجة ، لكنها لا تغزو اللحمية بشكل غير منتظم.

الدرجات المختلفة مم فرط التصنع اللانموذجي ضمن بؤرة إندومتريوز، والتي غالباً ما تكون موجودة ، يجب أن تصنف كأفة ما قبل سرطانية حسب المصطلحات المستعملة في آفات الرحم المشابهة ، وليس كنتشؤات . تتميز السرطانة الغدية المشبهة بباطن الرحم النموذجية بوجود غدد أنبوبية مميزة مبطنة بظهارة مطبقة خالية من المخاط. الغدد ممكن أن تكون متسعة بشكل كيسي ، وتشاهد حليمات زغابية أحياناً ضمن لمعة الكيسة.

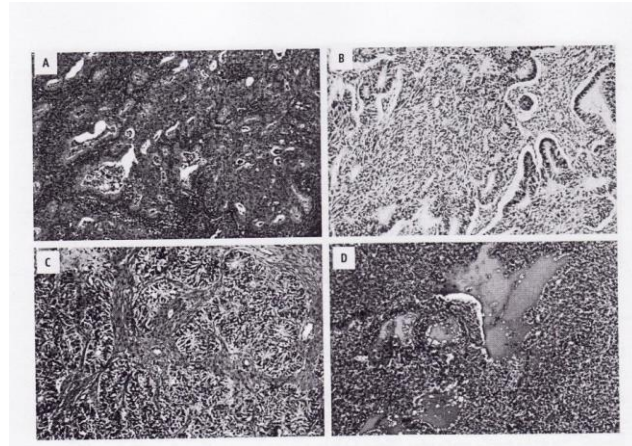
ونادراً تتبثق حليمات صغيرة غير زغابية من الغدد أو من الحليمات الزغابية تماماً مثل تلك المشاهدة في سرطانات باطن الرحم الغدية . في ربع إلى ثلث حالات السرطانات المشبهة بباطن الرحم ، تتمايز خلايا الغدد بؤرياً إلى خلايا شائكة، وهذا يتراوح من مظهر سليم لكرات قرنين مدورة

إلى بيضوية إلى خلايا شائكة خبيثة بشكل واضح ^(٨٦).

يمكن أن تشاهد خلايا مغزلية في السرطانات المشبهة بباطن الرحم ، وأحياناً تندمج مع بؤر من تمايز شائك مجهض، وهذا يقترح بأنه على الأقل بعض حالات الخلايا المغزلية مؤلفة من خلايا متميزة بشكا شائك مجهضة ^(٨٧). أحياناً تشاهد في سرطانات المبيض المشبهة بباطن الرحم

فجوات حويصلية قاعدية مشابهة لتلك المشاهدة في الخلايا البطانية في اليوم 16 من الدورة الطمثية (السرطانات الإفرازية) ، مثلما يشاهد في نسبة قليلة من السرطانات الغدية لباطن الرحم . أحياناً ، يمكن أن تشاهد خلايا رائقة غير تلك المشاهدة في النموذج الإفرازي في السرطانات المشبهة بباطن الرحم ^(٨٨). يمكن أن يشاهد إفراز مخاطي غزير في السرطانات المشبهة بباطن الرحم ، لكن نموذجياً المخاط يفرز من سطوح الخلايا أو يتجمع فقط في الجزء العلوي للهيولى . أحياناً السرطانات الغدية المشبهة بباطن الرحم تكون ذات خلايا مهدبة أو حامضية التلون. ونادراً ما تحوي السرطانات الغدية المشبهة بباطن الرحم مركبة من ورم الكيس المحي ^(٨٩)

السرطانات المشبهة بباطن الرحم لها نماذج غير اعتيادية تشبه أورام لحمة الحبل الجنسي. غدد صغيرة، بنى أنبوبية مصمتة، حبال قصيرة من خلايا ورمية يمكن أن لا نميزها بالتلوين الروتيني عن التجاويف أو الأنابيب المصمتة أو التشكلات المشبهة بالحبال الجنسية لورم خلايا سيرتولي أو ورم خلايا سيرتولي- لايدغ. الجزر والترايق الظهارية، خصوصاً عندما تكون مثقبة بعنابات صغيرة، يمكن أن تشبه النموذج الجزيري أو الترايقي أو ذو الجريبات الصغيرة لورم الخلايا الحبيبية. السرطانات المشبهة بباطن الرحم ، مثل باقي أنماط أورام المبيض، يمكن أن تحوي خلايا لوتئينية في لحمتها، وعندما تفصل هذه الخلايا الغدد الأنبوبية الصغيرة، يكون التشابه كبير مع ورم خلايا سيرتولي - لايدغ جيد التمايز.



الشكل ١١: صور مجهرية لسرطانة غدية مشبهة بباطن الرحم نموذج غريالي-مغزلي-أنبوبي صلد-جربي (يشبه ورم الخلايا الحبيبية)

التلوينات المناعية:

الأورام المشبهة بباطن الرحم تبدي الواسمات الظهارية ، بما في ذلك السيتوكيراتين وال EMA ، ومعظمها يبدي إيجابية ال CK7 وسلبية ال CK20. أيضاً تكون الخلايا الورمية إيجابية ل PR ER , B72.3 وسلبية للألفا-إنهبين والكالريتينين .

الدراسات الجزيئية:

معظم سرطانات المبيض الغدية المشبهة بباطن الرحم تكون فردية، لكن نسبة قليلة منها تحدث في مرضى لديهم طفرات في الخط الصبغي لإصلاح خلل التصالب الجيني لل DNA وتترافق مع متلازمة سرطان الكولون والمستقيم غير البوليبي الوراثي . الطفرات الجسمية في ال PTEN وال

beta-catenin تعتبر أكثر التغيرات الجينية شيوعاً في سرطانات المبيض المشبهة بباطن الرحم الفردية، يتبع ذلك بعد ثبات التتابع الدقيقة (microsatellite instability) بسبب MLH1 promotor methylation.

العلاج والإنذار:

الأدينوفيرومات المشبهة بباطن الرحم والأورام الحدية لها سير سريري سليم . الاستئصال الكامل (استئصال الملحقات وحيد الجانب أو استئصال الرحم التام والملحقات ثنائي الجانب) يعتبر شافياً. السرطانات الغدية المشبهة بباطن الرحم تكون عادة محددة في المبيض ، ويكون لدى المرضى نسبة بقيا لخمس سنوات أكثر من 90% . عندما يكوف هناك انتشار خارج مبيضي يسوء الإنذار ويقدم علاج كيميائي داعم . الاستئصال الجراحي لكارسينومات المبيض الغدية المشبهة بباطن الرحم مشابه لذاك الذي لسرطانات الظهارة السطحية للمبيض الأخرى .

أورام الوريقة المتوسطة المختلطة الخبيثة Malignant Mesodermal

:Mixed Tumors

إن أورام الوريقة المتوسطة المختلطة الخبيثة للمبيض (كارسينوساركوما) (٩٤،٩٣،٩٢،٩١،٩٠) متضمنة ضمن فئة الأورام المشبهة بباطن الرحم لأنها تشبه الأورام ذات نفس الوصف المتضمنة بشكل

شائع في باطن الرحم. إن هذه الأورام تحوي عناصر ظهارية وميزانشيمية (وكلاهما خبيث)، والتلوين المناعي والدراسات الجينية أثبتت المنشأ من كلا المركبين. هذه الأورام تتطور عند النساء غالباً بعد سن اليأس وتعتبر عالية الخباثة.

المظاهر العيانية:

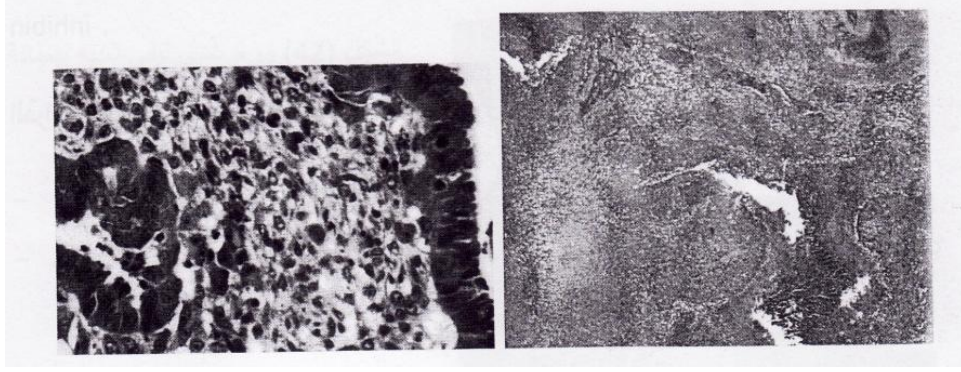
هذه الأورام تتألف من نسيج طري إلى قاسي ، أصفر إلى بني ، مصمت ، وغالباً ما يبدي نزف ونخر وتتكس كيسي. يمكن أن يكون كيسياً بشكل مسيطر . أحياناً يمكن أن يكون هناك غضروف أو عظم واضح بالجبس.

المظاهر المجهرية:

المركبة الظهارية عادة تكون عالية الدرجة وغالباً تشبه السرطانة المصلية أو المشبهة بباطن الرحم (الشكل ١٢)، لكن يمكن أن نشاهد أيضاً عناصر خبيثة مخاطية أو شائكة أو رائقة الخلايا أو سرطانة غير متميزة بما فيها السرطانة صغيرة الخلايا ذات النموذج الرئوي . المركبة الميزانشيمية يمكن أن

يكون لها مظاهر الفيبروساركوما ، الساركوما العضلية الملساء ، الساركوما اللحمية المشبهة بباطن الرحم، أو ساركوما غير محددة، أو في الأورام المتغايرة، الساركوما العضلية المخططة، الساركوما الغضروفية أو الساركوما العظمية . قطيرات الهياطين داخل الخلوية وخارج الخلوية، والتي تكون إيجابية التلون لل PAS، يمكن أن توجد في مركبة الساركوما وأحياناً في مركبة الكارسينوما . يمكن أن نشاهد في بعض الأورام النادرة أنماط من الأنسجة غير المشتقة من الوريقة المتوسطة مثل التمايز الدبقي والعصبي (بما فيها بؤر تشبه ورم الوريقة الخارجية العصبي المحيطي) ، الخلايا ذات النموذج الكبدي جيدة التمايز، وتمايز الأرومات المغذية السديمية.

بعض الأورام النادرة تترافق بارتفاع مستوى الألفا فيتوبروتين في المصل. تترافق مع إنذار سيء جداً، بالرغم من وجود ناجين بين المرضى المحدد الورم لديهم داخل المبيض وقت التشخيص .



الشكل ١٢: ورم الوريقة المتوسطة المختلط الخبيث

ساركومات الوريقة المتوسطة الغدية (موليريان)

:Mesodermal (Mullerian) Adenosarcomas

هذه الأورام ، والتي ذكر منها أكثر من 50 حالة^(٩٥) معظمها صلبة وتحتوي العديد من الأكياس

الصغيرة . تحدث في الأعمار المتقدمة (متوسط العمر 54 سنة) وانذارها أسوأ من مثيلاتها

المجهرية الأشيع منها والموجودة في الرحم، تقريباً نصف المرضى يموتون من الورم بعد 5

سنوات . الفحص المجهرى يبدي مركبة لحمية خبيثة ومركبة غدية عادة مشبهة بباطن الرحم،

لكن يمكن أن تبدي أنماط مختلفة أخرى من التمايز المولييرياني (الشكل ١٣). الظهارة تبدو سليمة

أو شاذة بشكل خفيف، وأحياناً تشبه الكارسينوما الغدية في الموضع In-Situ. المركبة اللحمية

تبدو بشكل وصفي كأطواق حول الغدد وتشكل اندفاعات بوليبيدية داخل الغدد . أحياناً تشاهد

عناصر متغايرة، تشكلات تشبه الحبل الجنسي ، وفرط نمو ساركومي . الإنذار سيء جداً مع

حدوث نكس في ثلثي المرضى (بشكل وسطي بعد 2,6 سنة من الجراحة) بالرغم من أن معظم

المرضى يشخصون بالمرحلة I



الشكل ١٣: ساركوما الوريقة المتوسطة الغدية (موليريان)

الساركومات اللحمية المشبهة بباطن الرحم

:Endometrioid Stromal Sarcomas

مظاهر عامة :

المشكلة الأساسية في تشخيص الساركومات اللحمية المشبهة بباطن الرحم البدئية في المبيض هو تمييزها عن نقائل الساركوما اللحمية المشبهة بباطن الرحم ، وهي نوع من الساركوما ينتقل غالباً إلى المبيض (٩٧،٩٦). في إحدى الدراسات لـ 23 ساركوما لحمية مشبهة بباطن الرحم في المبيض 9 أورام منها شملت الرحم أيضاً ، وعلى الأقل في 5 حالات من هذه الحالات التسع، كان هناك دليل قوي على انتقال الورم من الرحم إلى المبيضين. وهكذا، قبل تشخيص الساركوما اللحمية المشبهة بباطن الرحم البدئية في المبيض، يجب أخذ قصة دقيقة وخصوصاً التدقيق على الرحم ، ومراجعة الفحص المجهرى إذا كان بالإمكان لعينة استئصال الرحم السابق لنفي إمكانية وجود ورم مشابه غير مشخص . في بعض حالات ساركوما المبيض اللحمية المشبهة بباطن الرحم حيث يوجد قصة ورم رحمي قديم ، يكون من المستحيل التأكد فيما إذا كان ورم المبيض بدئي أو منتقل من الرحم . المنشأ من إندومتريوز المبيض يثبت الطبيعة البدئية للورم في

المبيض . في دراسة شاهد ل 14 مريضة بدون قصة مرض داخل الرحم كان متوسط العمر 52 سنة.

الأعراض السريرية كانت مشابهة للمريضات ذوات أورام المبيض الأخرى . فقط 4 من 14 ورم كان بالمرحلة I . الأورام مع عدد انقسامات أكثر من 10 لكل 10 ساحات تكبير قوي ترافقت مع بقيا أسوأ من الأورام ذوات عدد الانقسامات الأقل من ذلك.

المظاهر العيانية:

هذه الأورام غالباً كبيرة ويمكن أن تكون مصمتة، مصمتة وكيسية، أو نادراً كيسية بشكل مسيطر . سطح قطع المناطق المصمتة عادة مصطبغ إلى أصفر وطري إلى قاسٍ . توجد بؤر نخر ونزف في ثلثي الحالات تقريباً.

المظاهر المجهرية :

الشكل الأشيع هو نسق منتشر من خلايا صغيرة . نموذج النمو ذو الامتداد المشبه باللسان خارج الأوعية وداخل الأوعية والمشاهد في الأورام الرحمية المماثلة نادراً ما يشاهد في المبيض ، لكنه يشاهد عندما يمتد الورم إلى الحوض أو البطن . شريانات صغيرة تشبه الشريانات الحلزونية لبطانة الرحم غالباً ما تكون منتشرة بشكل متماثل ضمن الورم . الخلايا الورمية تكون عادة صغيرة وبيضوية إلى مغزلية الشكل قليلاً ذات هيولى قليلة . أحياناً الورم يحوي بؤر من نموذج يشبه الحبل الجنسي مشابه لذلك الموجود في أورام بطانة الرحم اللحمية المماثلة . المكونات الكبيرة لا تميز عن فيبروما المبيض ، وغالباً ما نجد تجمع لخلايا رغوية وصفائح هيالين . في نصف الحالات تقريباً، يحدد وجود إندومتريوز مجاور للورم.

تكون هذه الأورام غالباً عالية المرحلة عند التشخيص (25% ثنائية الجانب ، 30% تترافق مع ورم مشابه في الرحم) لكنها تميل لأن تأخذ سير بطيء مع حدوث الوفاة بعد 10 سنوات أو أكثر من التشخيص. تستعمل المركبات البروجستينية لعلاج البقايا أو النكس.

أورام الخلية الرائقة Clear Cell Tumors:

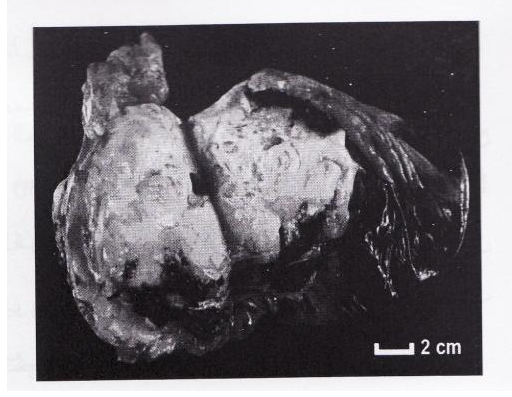
تشكل سرطانات الخلية الرائقة حوالي 5% من كل سرطانات المبيض ، وتحدث غالباً بين عمر ال 40 وال 70 سنة (٩٨،٩٩،١٠٠). هذه الأورام تترافق مع إندومتريوز المبيض والحوض أكثر من أي ورم ظهاري سطحي آخر ، بما في ذلك السرطانات المشبهة بباطن الرحم . تترافق سرطانات الخلية الرائقة بمظهر غدي صماوي هو فرط كلس الدم بنسبة عالية أكثر من أي ورم آخر ، ما عدا السرطانة النادرة صغيرة الخلايا ذات النموذج مفرط الكلس .

المظاهر العيانية :

الأدينوفيبرومات رائقة الخلايا لا تميز بالفحص العياني عن أي شكل من أشكال الأدينوفيبروما الأخرى ، على كل حال ، الوجود الوصفي لأكياس صغيرة متعددة متراسة بجانب بعضها يقترح التشخيص .

سرطانات الخلية الرائقة (١٠١،١٠٢،١٠٣) يمكن أن تكون مصمتة لكنها غالباً ما تكون كيسية بشكل مسيطر (الشكل ١٤) وتظهر نموذجياً ككيسة وحيدة الجوف تحوي عقيدة واحدة أو أكثر مصمتة تنبثق داخل اللعنة، الأكياس متعددة الأجواف توجد بشكل أقل . أجزاء متنوعة من العينات التي تحوي سرطانة الخلية الرائقة يمكن أن تكون أدينوفيبروما سليمة أو حدية (١٠٤) . نسيج

الكارسينوما يمكن أن يكون أبيض، أصفر، أو بني فاتح اللون، مع كمية متنوعة من النزف والنخر . سرطانات الخلية الرائقة نادراً ما تكون ثنائية الجانب .



الشكل ١٤ : صورة عيانية للسرطانة رقيقة الخلايا

المظاهر المجهرية :

أدينوفيرومات الخلية الرقيقة تحوي غدد وأكياس مبطنة بخلايا مسطحة ، مكعبة إلى أسطوانية وأحياناً تأخذ شكل خلايا مسمار النعل ، أو خلايا رقيقة . هذه الأورام تقسم إلى سليمة ، و حدية ، وخبثية وذلك حسب المعايير المستعملة لمثل هذه الأورام في المجموعة المشبهة بباطن الرحم . قبل تشخيص الأدينوفيروما رقيقة الخلايا السليمة أو الحدية يجب أخذ مقاطع كافية من عينة الورم وذلك بسبب ترافق هذه الموجودات مع سرطانة الخلية الرقيقة. وجدت إحدى الدراسات أن سرطانات الخلية الرقيقة المترافقة مع أدينوفيروما رقيقة الخلايا ذات إنذار أفضل من تلك غير المترافقة مع مركبة أدينوفيروما تتميز السرطانة رقيقة الخلايا بنموذج منتشر ، أنبوبي كيسى، حلیمى، وبشكل غير شائع ترابيقي . أكثر نماذج الخلايا شيوعاً هي الرقيقة والمسمارية والمسطحة.

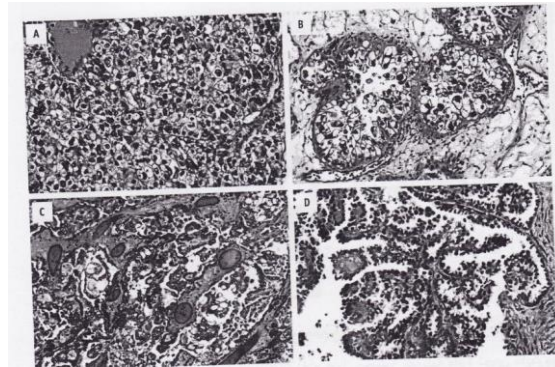
الخلايا الرقيقة توجد في معظم الحالات وتعد النموذج الخلوي الأكثر شيوعاً في الأورام ذات النمط المنتشر .

الخلايا الرقيقة تكون نموذجياً متعددة الأضلاع ، لها غشاء خلوي واضح وتحوي هيولى وافرة فارغة ونوى خارج المركز . الهيولى غنية بالغليكوجين ويمكن أيضاً أن تحوي كمية متنوعة من

الشحم. خلايا مسمار النعل، والتي توجد في معظم الأورام ، تتميز بنوى فقاعية تتبثق داخل لمعة الأنابيب والأكياس وتبطن الحليمات . أحياناً ، الخلايا في الأكياس المتسعة تصبح مسطحة بشكل ملحوظ، وينتج عن ذلك مظهر يبدو سليم . تتنوع حليمات سرطانات الخلية الرائقة في مظهرها، وليس مثل تلك التي لسرطانات الظهارة السطحية الأخرى ، فهي غالباً ما تحوي لب مركزي هيايني يتألف من مواد غشاء قاعدي، ويعتبر علامة تشخيصية هامة.

تحوي لمعة الأنابيب والأكياس عادة مخاط ، لكن ، كما في الأورام المصلية المشبهة بباطن الرحم، المخاط داخل الخلوي محدد في الجزء العلوي من الهيولى . وهناك استثناء يحدث ، وهو وجود لتجمع خلايا تحوي مخاط نموذج فص الخاتم، والتي غالباً ما تأخذ مظهر عيني الثور المميز .

ونادراً جداً تكون هذه الخلايا مسيطرة في سرطانات الخلية الرائقة . أحياناً حالات من سرطانة الخلية الرائقة تحوي صفائح ، حبال ، أو أعشاش من خلايا ذات هيولى إيوزينية وفيرة (خلايا oxyphilic)، ونادراً ما تكون هذه الخلايا مسيطرة ^(١٠٥). في حالات نادرة ، كميات ضخمة من مواد الغشاء القاعدي تحتل اللحمية. سرطانات الخلية الرائقة يمكن أن تحوي أجساماً هياينية، والتي كانت موجودة في 25 % من حالات إحدى الدراسات ^(١٠٦). أحياناً تمتزج سرطانة الخلية الرائقة مع السرطانات المشبهة بباطن الرحم، حيث يوجد تقارب بين هذين الورمين.



الشكل ١٥: سرطانة الخلية الرائقة، صلدة، كيسية أنبوبية، حليمية أنبوبية، حليمية

التلوين المناعي:

تبدي أورام الخلية الراققة الواسمات الظهارية بما فيها السيتوكيراتين وال EMA. معظمها يبدي إيجابية ل CK7 وسلبية ل CK20. تبدي أيضاً إيجابية ل CEA , CD15 , B72.3 , CA125 ، (Leu-M1) ، ونادراً AFP.

الدراسات الجزيئية:

تبدي تغيرات جينية مشابهة لتلك الملاحظة في السرطانات الغدية المشبهة بباطن الرحم، لكن بشكل عام، التغيرات الجزيئية في سرطانة الخلية الراققة لا تزال غير محددة بشكل دقيق.

العلاج والإنذار:

أدينوفيبرومات الخلية الراققة والأورام الحدية لها سير سريري سليم. الاستئصال الكامل (استئصال الملحقات وحيد الجانب أو استئصال الرحم التام مع الملحقات ثنائية الجانب) يعتبر دائماً شافي. سرطانة الخلية الراققة تتوافق بفترة بقيا لخمس سنوات بنسبة 70% في المرحلة او 15% في المرحلة III. نسبة البقايا هذه تعتبر بشكل عام أسوأ من تلك التي للأنواع الأخرى لسرطانات الظهارة السطحية.

علاج سرطانة الخلية الراققة هو جراحي مثل بقية سرطانات الظهارة السطحية الأخرى، حيث تعتبر معندة للعلاج الكيميائي .

أورام الخلية الانتقالية Transitional Cell Tumors:

هذه تتضمن أورام برنر ، والتي يمكن أن تكون سليمة ، حدية (تكاثرية)، أو خبيثة ، وسرطانة الخلية الانتقالية ، والتي يعوزها مركب ورم برنر (١٠٧).

أورام برنر Brenner Tumors:

المظاهر العامة :

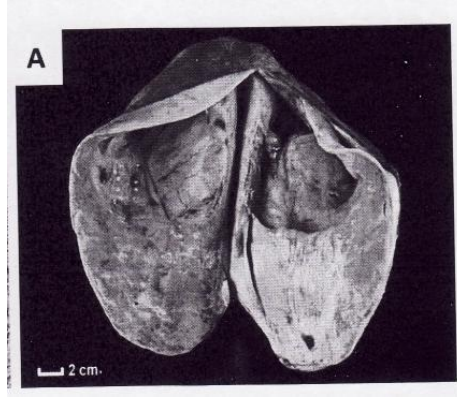
هذه الأورام تشكل 2% إلى 3% من كل تنشؤات المبيض، لكن معظمها يكتشف بالصدفة أثناء العمل الجراحي أو أثناء الفحص الباثولوجي (١٠٨، ١٠٩، ١١٠). أقل من 2% من الحالات المسجلة كانت حدية تكاثرية أو خبيثة، لكن نسبة التغيرات الحدية أو الخبيثة في أورام برنر المكتشفة سريريًا أكثر من 5%. معظم هذه التنشؤات السليمة تشاهد من العقد الرابع إلى العقد الثامن، مع ذروة حدوث في أواخر الأربعينات وأوائل الخمسينات من العمر. أورام برنر الحدية والخبيثة تحدث لدى النساء بعمر وسطي أكبر بعشر سنوات من تلك التي للأورام السليمة. أورام برنر، مثل الأورام المخاطية، متضمنة في فئة أورام الظهارة السطحية، بالرغم من أنه غير واضح كم منها ينشأ من الظهارة السطحية، أو كشكل من أورام الخلية الإنتاشية، أو ضمن الشبكة المبيضية (rete ovarii). ثلث أورام برنر يمكن أن تحوي مركبات مخاطية، والتي تتراوح من غدد مخاطية أو أكياس إلى أورام كيسية مخاطية واضحة عيانيًا.

المظاهر العيانية:

أورام برنر السليمة عادة تكون أقل من 2س قطراً، تقريباً 6% منها تكون ثنائية الجانب . معظم أورام برنر صلبة ، 10% إلى 25% تظهر كعقيدات قاسية صغيرة في جدار الورم الغدي الكيسي المخاطي السليم. أحياناً تترافق مع الأكياس الجلدية ونادراً مع كارسينويد لحمية المبيض (الشكل ١٦).

الأورام السليمة تكون محددة جيداً مع سطح قطع قاسي أو ليفي، رمادي أو أبيض أو أصفر قليلاً . أحياناً يكون النسيج ذو قوام رملي بسبب وجود توضعات كلسية، ونادراً ما يكون متكلس بشكل كبير. يمكن أن تشاهد أكياس دقيقة بالمكبرة أو بالعين المجردة . بعض أورام برنر السليمة النادرة تكون كبيرة وكيسية بشكل مسيطر. تتميز الأورام الحدية بكونها كيسية وحيدة الجوف أو متعددة الأجواف، مع كتل حليمية تشبه زهرة القرنبيط تنبثق داخل إحدى الفجوات أو داخل العديد من

الفجوات، لكن بعض الأورام تكون مصمتة . أورام برنر الخبيثة يمكن أن تكون مصمتة أو كيسية مع عقيدات جدارية، ليس لها مظاهر مميزة، ما عدا، على عكس سرطانات الخلايا الانتقالية، يمكن أن تشبه أو تملك مركبة مختلفة الحجم تشبه ورم برنر السليم ويمكن أن تتكلس .



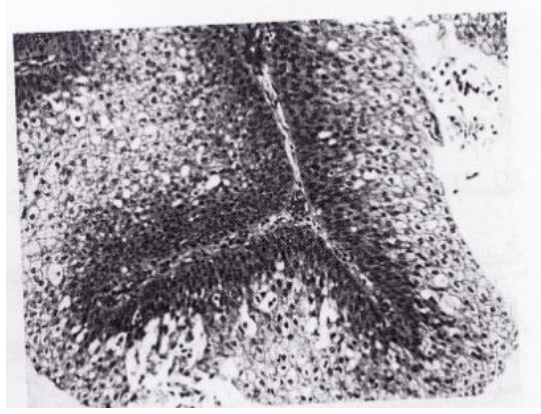
الشكل ١٦: صورة عيانية لورم برنر سليم

المظاهر المجهرية:

ورم برنر السليم النموذجي يتألف من أعشاش صغيرة مدورة إلى متطاولة من خلايا ظهارية متوضعة ضمن لحمة وافرة ليفية، أو نادراً، صندوقية أو لوتثينية صندوقية. الأعشاش يمكن أن تكون مصمتة أو لها لمعة مركزية تحوي مواد إيوزينية كثيفة أو مخاط. معظم الخلايا الورمية تكون مضلعة إلى بيضوية ولها هيولى شاحبة ونوى بيضوية، بعضها لديه ثلم مركزي طولي. الخلايا المبطننة لللمعة تتراوح من مسطحة إلى أسطوانية، وغالباً ما تحوي مخاط، وأحياناً أهداب واضحة. تشاهد أحياناً أكياس متنوعة الحجم مبطننة بالكامل بظهارة مخاطية أو انتقالية وأحياناً تكون ملفتة للنظر^(١١). مركبة اللحمية يمكن أن تكون هيلينية بشكل بؤري ويمكن أن توجد صفائح كلسية.

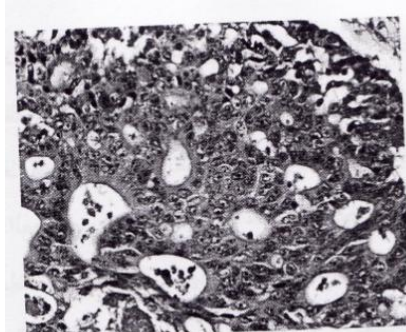
أورام برنر الحدية (الشكل ١٧)، والتي يسميها بعض المؤلفين بالتكاثرية تتميز عادة بأكياس ينبثق ضمنها حليمات مبطننة بخلايا متكاثرية تكون بشكل أساسي من نموذج الخلايا الانتقالية. الخلايا المبطننة تشبه تلك التي للكارسينوما الحليمية للسبيل البولي درجة 1 إلى 3. يمكن أيضاً مشاهدة

خلايا تحوي مخاط ، عادة في الطبقة الداخلية من الظهارة المبطنة. لا يوجد غزو واضح للحمية،
وأيضاً تشاهد مركبة ورم برنر السليم بشكل واضح.



الشكل ١٧: صورة مجهرية لورم برنر الحدي

أورام برنر الخبيثة أيضاً تحوي مركبة ورم برنر السليم بالإضافة إلى أعشاش من كارسينوما خلية
انتقالية درجة 1 إلى 3، أو أحياناً ، كارسينوما شائكة الخلايا (والتي تكون عادة بؤرية)، هذه
الأعشاش تغزو المركبة اللحمية لمورم بشكل عشوائي (الشكل ١٨) ويمكن أيضاً للخلايا الورمية
أن تبطن الأكياس. الخلايا المخاطية يمكن أيضاً أن توجد بين الخلايا الخبيثة الشائكة أو
الانتقالية ، لكن الكارسينوما الغدية المخاطية الصافية المرافقة لورم برنر يجب أن تشخص بشكل
مستقل . إن معايير ورم برنر الخبيث مختلف عليها، وباتباع توصيات منظمة الصحة العالمية
WHO، يُطلب ارتشاح عشوائي غازي للحمية للنشخيص.



الشكل ١٨: صورة مجهرية لورم برنر الخبيث

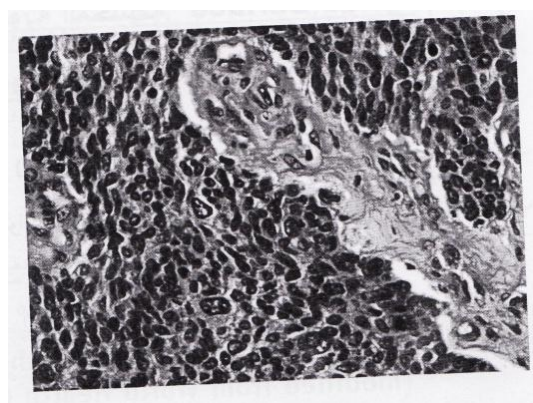
أيضاً تقس أورام برنر الحدية إلى تلك المؤلفة من خلايا انتقالية خبيثة درجة 1، والتي تسمى أورام حدية (غير مخصصة)، وتلك التي تكون فيها الخلايا الانتقالية درجة 2 أو 3، وتسمى أورام حدية مع سرطانة داخل الظهارة. بعض أورام برنر لها أعشاش من خلايا ورمية قريبة جداً من بعضها أكثر من المعتاد، ويمكن أن تحوي خلايا انتقالية شاذة أو خبيثة المظهر . ما لم تبدي مثل هذه الأورام غزو عشوائي للحممة، فإنها تبقى تسمى أورام برنر مع سرطانة داخل الظهارة .

سرطانة الخلية الانتقالية Transitional Cell Carcinoma :

إن سرطانة الخلية الانتقالية لا تختلف في التوزع العمري أو في الأعراض السريرية عن الأنماط الأخرى للسرطانات الظهارية ^(١١٢، ١١٣، ١١٤، ١١٥) (الشكل ١٩). الشكل الصافي من سرطانة الخلية الانتقالية يشكل فقط 1% من سرطانات الظهارة السطحية، السرطانات المختلطة مع مركبة خلايا انتقالية مسيطرة تشكل نسبة 5%، وتلك التي مع مركبة خلايا انتقالية صغيرة تشكل نسبة 3% ^(١١٦) . إن الأهمية السريرية الأكبر لقبول مصطلح سرطان الخلية الانتقالية البدئي في المبيض هو كون هذه الأورام تستجيب بشكل أفضل للعلاج الكيميائي من معظم سرطانات الظهارة السطحية الأخرى.

سرطانة الخلية الانتقالية يمكن أن تكون مصمتة أو مصمتة وكيسية بالفحص العياني. في دراسة ل 100 حالة وجد تنوع في المظاهر النسيجية، والتي بالمجمل تعطي منظر مميز. النماذج تتضمن، وذلك بالترتيب من الأشيع، متموجة، منتشرة، جزيرية، وترابيقية . من الشائع أيضاً مشاهدة فراغات مجهرية بشكل ثقب، فراغات كيسية كبيرة، وحميمات كبيرة كمية . ويمكن أن نشاهد بشكل غير شائع ما يلي : ثقب شريطية الشكل ، خلايا كبيرة غريبة ، حليمات صغيرة خيطية ، أنابيب تشبه الغدد ، يؤر شائكة ، وأجسام بساموما . توجد مركبات من سرطانة مصلية

أو مشبهة بباطن الرحم أو رائقة الخلايا أو مخاطية في حوالي 25 % من الأورام ، وهذه تضع هذا الورم في فئة سرطانات الظهارة السطحية المختلطة . الخلايا الورمية تميل لأن تكون نسبياً متماثلة الشكل مع هيولى نموذجية شاحبة وحبيبية ، بالرغم من أنه أحياناً تكون رائقة أو حامضية . النوى المدورة أو المستطيلة لها نوية وحيدة كبيرة أو ثلم طولي . أكثر من 90% من الأورام في إحدى الدراسات كانت درجة 2 أو 3 .



الشكل ١٩ : صورة مجهرية لسرطانة خلية انتقالية

التلوينات المناعية:

التلوين المناعي لسرطانة الخلية الانتقالية مشابه لذلك الذي لسرطانات الظهارة السطحية الأخرى . معظم الأورام تكون إيجابية لـ WT1 والـ EMA والـ CK7، وبعكس ورم برنر والأورام البولية خارج المبيض ، فإن سرطانة الخلية الانتقالية في المبيض لا تأخذ إيجابية لـ CK20 والـ uroplakin والـ thrombomodulin.

العلاج والإنذار :

أدينوفيرومات الخلية الانتقالية (برنر) والأورام الحدية لها سير سريري سليم . الاستئصال الكامل (استئصال الملحقات وحيد الجانب أو استئصال الرحم التام مع الملحقات ثنائية الجانب) يكون شافياً . سرطانة الخلية الانتقالية غالباً ما تكون في مراحل متقدمة عند التشخيص وهي أكثر

عدوانية من أورام برنر الخبيثة ، وتبدي استجابة وتحسن للعلاج الكيميائي وانذار أفضل بالمقارنة مع السرطانات الأخرى .

أورام الخلية الشائكة :Squamous Cell Carcinoma

بالرغم من أن المركبات الشائكة تشاهد غالباً في الأورام المشبهة بباطن الرحم وبشكل أقل في الأورام المصلية والمخاطية وأورام برنر ، إلا أن وجود تنشؤ شائك الخلايا بشكل صافي يعتبر قليلاً نسبياً في المبيض . بعضها يكون أكياس بشرانية (epidermoid)^(١١٧،١١٨). توجد أعشاش من الظهارة الانتقالية في جدار العديد من هذه الأورام، وهذا يقترح منشأها من أعشاش Walthard. الأكياس البشرانية الأخرى تحوي بؤر تيراتوما بالإضافة لأعشاش Walthard ، على كل حال، مثل هذه الأورام تنتمي لفئة الخلية الإنتاشية. سرطانات المبيض شائكة الخلايا^(١١٩،١٢٠) عادة تنشأ في الأكياس الجلدية، وبشكل أقل من الإندومتريوز، ونادراً في أورام برنر . في الحالتين الأخيرتين تكون الأورام محددة بشكل واضح في فئة الظهارة السطحية . في إحدى الدراسات لسرطانات المبيض شائكة الخلايا ذات المنشأ غير المحدد، شخّصت سرطانات عنق رحم في الموضع (in situ) في نصف الحالات ، مما يطرح التساؤل هل أورام المبيض هذه بدئية المنشأ، أم انتقالية إلى المبيض من بؤر غازية غير مكتشفة لسرطانة عنق رحم .

السرطانات شائكة الخلايا الناشئة في الإندومتريوز يمكن أن تشكل كتل محددة تتنبق داخل اللعنة أو تغزو جدار كيسة الإندومتريوز ، في كلتا الحالتين ، يكون الورم بشكل مسيطر مصمت أو كيسى بدون مظاهر مميزة . يبدي الفحص المجهرى أعشاش من خلايا شائكة تغزو اللحمية بالإضافة إلى أكياس مبطنة بظهارة شائكة خبيثة ، أحياناً مع نمو بوليبي داخل اللعنة . الخلايا الورمية عادة لها المظهر لنموذجي لتلك التي للسرطانات شائكة الخلايا، لكن في إحدى الدراسات تقريباً 15% من الأورام أبدت نموذج خلايا مغزلية بشكل مسيطر^(١٢١). الأنماط النسيجية

الأخرى في تلك الدراسة كانت حليمية أو بوليبيية، كيسية ، جزيرية ، مرتشحة غازية ، وثلولوية الشكل . في بعض الحالات ، كانت بؤر التمايز الشائك المميزة غير واضحة ، خصوصاً عندما تكون الأورام عالية الدرجة .

الأورام الظهارية المختلطة :Mixed Epithelial Tumors

مزيج مختلط متنوع من أنماط الخلايا الظهارية يوجد ضمن هذه الفئة من الأورام . إن أنماطاً عديدة من الأورام المختلطة تكون شائعة نسبياً ، وتتضمن ما يلي : مزيج ورم برنر والأورام الكيسية المخاطية ، الأورام الحدية ذات نمط موليريان المختلط ، والتي يمكن أن تحوي خلايا مسمارية لشكل (أحياناً تقود إلى تشخيصها بشكل خاطئ كسرطانة رقيقة الخلايا) ، أو تبدي مركبة شائكة ملفتة لمنظر (١٢٢،١٢٣) ، السرطانة المشبهة بباطن الرحم تمتزج مع السرطانة رقيقة الخلايا، سرطانة الخلية الانتقالية تترافق مع أنماط السرطانات الأخرى والسرطانة المشبهة بباطن الرحم مع مركبة مصلية أو غير مميزة (١٢٤) في حالات تشارك ورم برنر مع التنتشوات المخاطية ، فإننا نضع الورم في فئة الأورام الظهارية المختلطة إذا كان كلا الورمين ملحوظين بالفحص العياني ، أو إذا كانت المركبة الأصغر (ورم برنر أو الورم المخاطي الصافي) تشكل على الأقل 10% من التنتشؤ بالفحص المجهرى . إن وجود ظهارة مخاطية ضمن الأعشاش الظهارية أو ضمن أكياس ورم برنر ، حتى إذا كانت وافرة ، غير كاف لوضع تشخيص ورم ظهاري مختلط . الورم الحدي ذو نمط موليريان المختلط له إنذار مشابه لذلك الذي للورم الحدي ذو النمط المشبه بباطن عنق الرحم الصافي . ولأن سرطانات الخلية الرقيقة تترافق مع إنذار أسوأ من ذلك الذي للسرطانات المشبهة بباطن الرحم ، فإن ترفاق الورمين يترافق نظرياً بإنذار أسوأ من السرطانة المشبهة بباطن الرحم الصافية . إن وجود مركبة السرطانة المصلية أو

غير المميزة في السرطانة المشبهة بباطن الرحم يبدو أنها تنقص من نسبة البقيا. إن أهمية امتزاج سرطانة الخلية الانتقالية مع أشكال التتشؤات الظهارية الخبيثة الأخرى قد نوقش سابقاً .

السرطانة غير المميزة :Undifferentiated Carcinoma

حددت منظمة الصحة العالمية WHO السرطانة غير المتمايضة كسرطانة لا تبدي تمايز أبداً أو فقط بؤر نادرة وقليلة جداً من التمايز ، باحثون آخرون حددوها كسرطانة أكثر من نصف عناصرها ينقصه تمايز ^(١٢٥) . إذا استعملنا تصنيف منظمة الصحة العالمية فإن أقل من 5% من السرطانات تكون غير متمايضة. معظم السرطانات غير المتمايضة لا تملك مظاهر مميزة ، لكن توجد بعض الأنواع القليلة غير الاعتيادية. تشبه المظاهر السريرية لمعظم السرطانات غير المتمايضة تلك التي للسرطانات المصلية عالية الدرجة. تقريباً نصف الأورام تكون ثنائية الجانب والانتشارات البطنية تكون شائعة . النسيج الورمي يكون مصمت بشكل مسيطر وغالباً ما توجد مناطق نزف ونخر وتشكلات كيسية.

المظاهر المجهرية :

تشاهد أنماط متنوعة، تتضمن كتل منتشرة وأعشاش غير منتظمة وحبال من خلايا ظهارية منفصلة عن بعضها بلحمة يمكن أن تكون ورمية ليفية . أجسام بساموما، غدد، حليمات، أو بحيرات مخاط وقطيرات مخاطية يمكن أن توجد بأعداد قليلة جداً . يمكن أن تتنوع الخلايا الورمية

بشكل كبير من تماثلة الشكل إلى متعددة الأشكال، وتوجد غالباً خلايا ورمية عرطلة . نادراً ، السرطانات غير المتمايضة أو المركبات غير المتمايضة لأنماط محددة من الأورام الظهارية تتحول بؤرياً إلى كوريوكارسينوما ^(١٢٦) . بعض الخلايا متماثلة الشكل للسرطانات غير المتمايضة تشبه

بشكل كبير أورام الخلايا الحبيبية المنتشرة عند البالغين. ونحتاج فقط للتموين المناعي بال EMA وال a-inhibin لتفريق هذه الأورام، والتي تختلف بشكل ملحوظ بمظاهرها المجهرية في معظم الحالات .

السرطانة صغيرة الخلايا ، النموذج الرئوي

:Small-Cell Carcinoma , Pulmonary Type

يترافق نمط محدد من السرطانة غير المتميزة بفرط كلس الدم في حوالي ثلثي الحالات لذلك يسمى السرطانة صغيرة الخلايا، نمط مفرط الكلس. السرطانات المشابهة للسرطانات صغيرة الخلايا الرئوية يمكن أيضاً أن تكون بدئية في المبيض وتسمى السرطانة صغيرة الخلايا، النمط الرئوي. 11 حالة من الأورام الأخيرة سجلت لدى نساء أعمارهن من 28 إلى 85 سنة ولديهم أعراض سريرية نموذجية لسرطان المبيض بشكل عام. ستة أورام كانت وحيدة الجانب وخمسة أورام كانت ثنائية الجانب، سبعة منها كانت منتشرة خارج المبيض . يبدي الفحص المجهرى سيطرة خلايا صغيرة ذات هيولى قليلة ونوى ذات كروماتين منقط ونوية غير واضحة ، النوى تبدي علامة molding المميزة . وجدت مركبة من السرطانة المشبهة بباطن الرحم في أربعة أورام ، وأحد الأورام أبدى تمايز شائك ، وواحد منها ترافق بكيسة مبطنة بخلايا مخاطية غير نموذجية ، ورمز امتزجا بؤرياً مع ورم برنر، مما يقترح بشدة المنشأ من الظهارة السطحية . إن العمر الأكبر لمرضى هذه الأورام يعاكس العمر الصغير لتقريباً كل مرضى السرطانات صغيرة الخلايا ذات النمط مفرط الكلس . وأكثر من ذلك، فرط كلس الدم بالرغم من أنه يرافق أحياناً السرطانات صغيرة الخلايا الرئوية، لم يسجل أبداً ترافقه مع أورام المبيض ذات النمط المماثل. إن السرطانات صغيرة الخلايا ذات النموذج الرئوي لا تحوي جريبات مثل تلك المشاهدة في معظم السرطانات صغيرة الخلايا، ولا تحوي خلايا كبيرة ذات هيولى وافرة والتي توجد تقريباً

في 40% من السرطانات صغيرة الخلايا . نوى الأورام ذات النمط مفرط الكلس تحوي نويات تتميز بوضوح، وتكون مختلفة الحجم، وليس مثل نوى السرطانات صغيرة الخلايا ذات النمط الرئوي . إن ال Flow Cytometry يبدى بشكل مميز نموذج ثنائي الصيغة الصبغية (diploid) في السرطانات صغيرة الخلايا مفرطة الكلس و نموذج خلل الصيغة الصبغية (aneuploidy) في النمط الرئوي.

السرطانات الغدية الصماوية ذات النمط غير صغير الخلايا

:Neuroendocrine Carcinoma of the Non-Small-Cell Type

ذُكرت دراستين لسرطانات مبيض غير متميزة مع مظاهر غدية صماوية بالتلوين المناعي ودراسة البنى المستدقة، لكن دون وجود مظاهر بالمجهر الضوئي لسرطانة صغيرة الخلايا. هذه الأورام كانت مركبة من خلايا كبيرة، في بعض الحالات مع هيولى وافرة، وتشبه السرطانة الغدية الصماوية كبيرة الخلايا في الرئة . وكانت أيضاً مترافقة مع مركبة من ورم ظهاري سطحي ، غالباً ذو نمط مخاطي ، أحد الأورام كان له مركبة لسرطانة غدية مشبهة بباطن الرحم .

الدراسة العملية

ملخص البحث

تكمن أهمية البحث في كشف تواتر حدوث أورام المبيض الحميدة والخبیثة.

يهدف البحث لحساب معدل وقوع أورام المبيض الحميدة والخبیثة في مشفى التوليد الجامعي بدمشق و إجراء المقارنة بينها.

هدف البحث

دراسة إحصائية للعينات و تحديد معدل وقوع أورام المبيض الحميدة والخبیثة في مشفى التوليد الجامعي بدمشق و تحديد توزع الوقوع حسب العمر و توضع الورم و نوع الورم.

تصميم البحث

أجريت دراسة وصفية راجعة ل ٥٤٣٧ مريضة مشخص لديهم ورم مبيضي، والتي وردت إلى مخبر التشريح المرضي في مشفى التوليد الجامعي بين عامي ٢٠٠٠ إلى ٢٠١٧ مع دراسة المقاطع الملونة بتلوين هيماتوكسيلين إيوزين والعودة لأضابير المرضى عند الضرورة بحثا عن معلومات سريرية.

مراحل الدراسة:

١. الرجوع لأرشيف مخبر التشريح المرضي في مشفى التوليد الجامعي لدراسة تقارير والمعلومات السريرية والعيانية والمقاطع الهيستولوجية الملونة بتلوين هيماتوكسين إيوزين لجميع الحالات المشخصة على أنها أورام مبيض بين عامي ٢٠٠٠ إلى ٢٠١٧.

٢. دراسة تحليلية إحصائية للنتائج الأولية لجميع الحالات المشخصة بين عامي ٢٠٠٠ إلى

٢٠١٧.

٣. تحديد العلاقة التي تربط الأورام بالعمر و توزيع الورم أحادي / ثنائي الجانب و نوع

الورم سليم / خبيث.

٤. وضع الجداول والمخططات البيانية.

٥. تقييم النتائج و مقارنتها بالدراسات العالمية.

٦. وضع الاستنتاجات والتوصيات.

المواد و الطرائق

- مكان الدراسة: مخبر التشريح المرضي، في مشفى التوليد الجامعي بدمشق.
- طرق الدراسة: دراسة وصفية.
- مواد الدراسة: كافة عينات أورام المبيض في مشفى التوليد الجامعي بين عامي ٢٠٠٠ و٢٠١٧.
- عدد العينات: تشمل الدراسة ٥٤٣٧ حالات من الأورام المبيضية المستأصلة في مشفى التوليد الجامعي.

النتائج

❖ التوزيع حسب العمر لآفات المبيض السليمة والخبثية:

من أصل ٥٤٣٧ مريضة كان لدينا ٣٧٠١ (٦٨%) آفة سليمة و ١٧٣٦ (٣٢%) آفة خبيثة.

الأورام السليمة كانت بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية ٢١-٤٠ سنة (٥٢%)، و أقل نسبة ضمن

الفئة العمرية >٦٠ سنة. أما الآفات الخبيثة كانت بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية ٥١-٦٠ سنة

(٤٦%) (الشكل ١)، وأقل نسبة ضمن الفئة العمرية <٢٠ سنة علما أن أصغر المريضات كانت

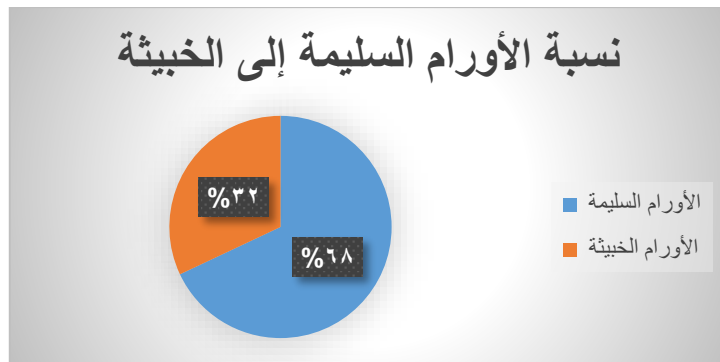
بعمر ١١ سنة و أكبرهن بعمر ٧٣ سنة كما في الجدول رقم ١.

الجدول رقم ١: التوزيع العمري لآفات المبيض السليمة والخبثية

الأورام السليمة ٣٧٠١	النسبة المئوية ٦٨%	الأورام الخبيثة ١٧٣٦	النسبة المئوية ٣٢%
<٢٠ سنة	٢٩٦	٨%	٨٧
٢١-٤٠ سنة	١٩٢٥	٥٢%	٢٠٨
٤١-٥٠ سنة	٩٢٥	٢٥%	٤٠٠
٥١-٦٠ سنة	٣٧٠	١٠%	٧٩٨
>٦٠ سنة	١٨٥	٥%	٢٤٣

تمت دراسة ٥٤٣٧ حالة ورم مبيضي، كانت الأورام السليمة ٣٧٠١ (٦٨%)، و الأورام الخبيثة

١٧٣٦ (٣٢%) (الشكل ٢)



الشكل ٢: مخطط دائري نسبة الأورام السليمة إلى الخبيثة

❖ التوزيع حسب المنشأ: توزعت على الشكل التالي (الشكل ٣):

١. أورام الظهارة السطحية عددها ٣٨٠٦ (٧٠%) :

• أورام الظهارة السطحية السليمة ٢٥٤٦ (٦٧%)

المصلية ١٦٨٠ (٦٦%)

مخاطية ٣٥٦ (١٤%)

اندومتریوید ٥١٠ (٢٠%)

• أورام الظهارة السطحية الخبيثة ١٢٦٠ (٣٣%)

حدية ٨٨ (٧%)

مصلية ٧٦٩ (٦١%)

مخاطية ٢٧٧ (٢٢%)

اندومتریوید ٩٠ (٧%)

رائقة ٢٥ (٢%)

ورم برنر ٤ و سرطانة غير متمایزة ٧ (١%)

٢. أورام الخلية الإنتاشية عددها ١٠٨٧ (٢٠%) :

السليمة ٨٦٣ (٧٩%)

الخبيثة ٢٢٤ (٢١%)

٣. أورام الحبل الجنسي واللحمة عددها ٤٣٥ (٨%) :

السليمة ٢٩٢ (٦٧%)

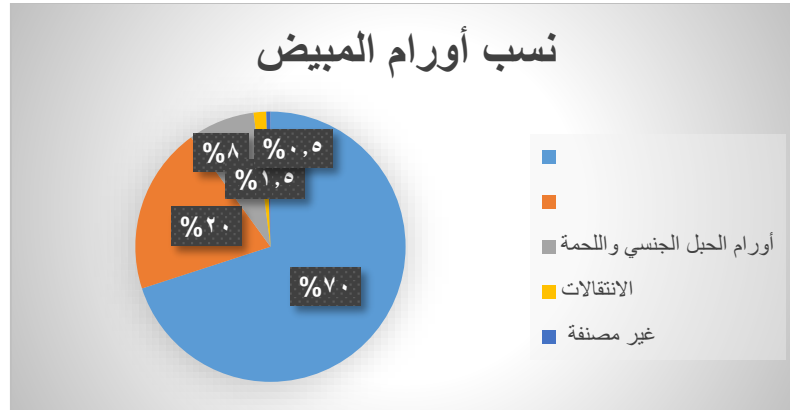
الخبيثة ١٤٣ (٣٣%)

٤. الانتقالات ٨٣ (١,٥%) :

نقائل من الثدي ٣١ (٣٨%)

من السبيل الهضمي ٥٢ (٦٢%)

٥. غير مصنفة ٢٦ (٠,٥%)



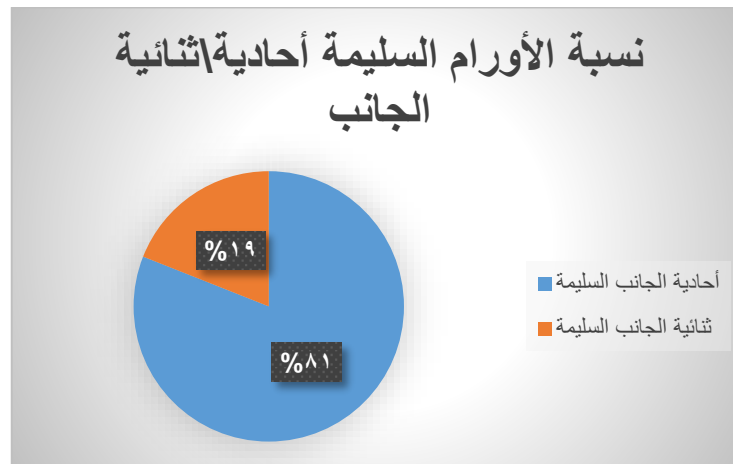
الشكل ٣: مخطط دائري يبين نسب توزع أورام المبيض

❖ نسبة الأورام أحادية الجانب إلى ثنائية الجانب:

كانت الأورام أحادية الجانب أعلى من ثنائية الجانب (الشكل ٤)

• أحادية الجانب ٣٥٣٤ (٦٥%)

• ثنائية الجانب ١٩٠٣ (٣٥%)



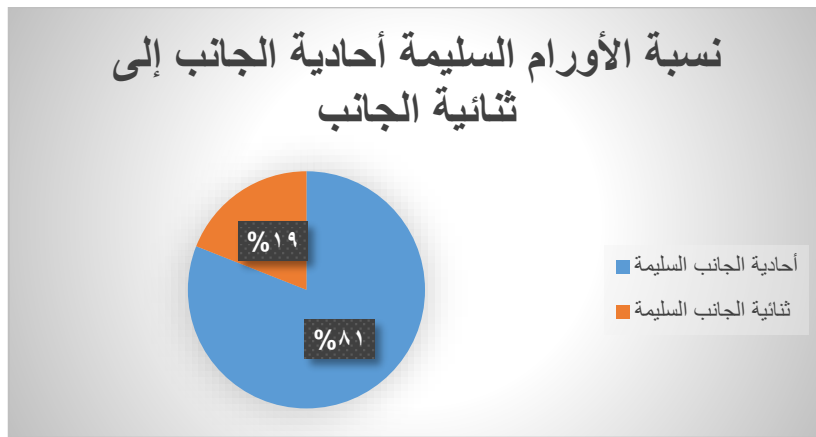
الشكل ٤ : نسبة الأورام السليمة أحادية الجانب إلى ثنائية الجانب

❖ نسبة الأورام السليمة أحادية الجانب إلى ثنائية الجانب

كانت الأورام أحادية الجانب السليمة أعلى من ثنائية الجانب (الشكل ٥)

أحادية الجانب السليمة ٢٩٩٨ (٨١%)

ثنائية الجانب السليمة ٧٠٣ (١٩%)



الشكل ٥ : مخطط دائري يوضح نسبة الأورام أحادية الجانب السليمة أعلى.

❖ نسبة الأورام الخبيثة أحادية الجانب إلى ثنائية الجانب

أحادية الجانب الخبيثة ٩٧٢ (٥٦%)

ثنائية الجانب الخبيثة ٧٦٤ (٤٤%)

❖ مراحل الأورام الخبيثة

معظم الأورام الخبيثة اكتشفت في المرحلة الثالثة والرابعة

❖ المقارنة بين المرحلة والعمر للأورام الخبيثة

(١) أورام الظهارة السطحية:

كانت أعمار المرضى فوق الـ ٣٥ سنة بشكل عام.

٢) أورام الخلية الإنتاشية :

تراوحت الأعمار بين ١١ سنة إلى ٣٠ سنة، وكان الورم أحادي الجانب في معظم الحالات.

٣) أورام الحبل الجنسي واللحمة:

بالنسبة لأعمار المرضى أخذت طيف واسع وشملت كل الأعمار و معظمها كان أحادي الجانب.

❖ نسبة الأورام المصلية

كان عدد الأورام المصلية ٢٤٤٩ من أصل ٥٤٣٧ أي ما نسبته (٤٥%) من مجموع الأورام.
من أصل ٢٤٤٩ ورم مصلي كانت الأورام المصلية السليمة ١٦٨٠ (٦٩%) و الأورام المصلية الخبيثة ٧٦٩ (٣١%).

❖ نسبة الأورام المخاطية

كان عدد الأورام المخاطية ٦٣٣ من أصل ٥٤٣٧ أي ما نسبته (١٢%) من مجموع الأورام.
من أصل ٦٣٣ ورم مخاطي كانت الأورام المخاطية السليمة ٣٥٦ (٥٦%) و الأورام المخاطية الخبيثة ٢٧٧ (٤٤%).

المقارنة مع الدراسات الأجنبية

مقارنة نسبة السلامة و الخباثة في أورام المبيض مع النسب الواردة في دراسة Pilli

نجد (١٢٧):

دراسة Pilli		الدراسة الحالية		الحالة
النسبة	العدد	النسبة	العدد	
%٧٥	٢١٢	%٦٨	٣٧٠١	ورم سليم
%٣	٨	%٢	٨٨	ورم حدي
%٢٢	٦٢	%٣٠	١٦٤٨	ورم خبيث
%١٠٠	٢٨٢	%١٠٠	٥٤٣٧	المجموع

توزع الأورام المبيضية حسب نمطها النسيجي بالمقارنة مع دراسة Pilli :

دراسة Pilli	الدراسة الحالية		الورم
	النسبة	العدد	
%٧١	%٧٠	٣٨٠٦	الأورام الظهارية
%٢١	%٢٠	١٠٨٧	أورام الخلية الانتاشية
%٧	%٨	٤٣٥	أورام اللحمية الجنسية
%١	%١,٥	٨٣	أورام انتقالية

مقارنة الأنماط النسيجية المختلفة لسرطان المبيض الظهاري في دراستنا مع النسب

الواردة في دراسة Scully (١٢٨):

نوع الورم	الدراسة الحالية	دراسة Scully
أورام مصلية	%٦٥	%٧٥
أورام مخاطية	%١٧	%٢٠
أورام مشبهة ببطانة الرحم	%١٦	%٢
سرطانة رائية	<%١	<%١
ورم برنر الخبيث	<%١	<%١
أورام غير متمايزة	<%١	<%١

النسب متقاربة مع دراسة Scully ماعدا الأورام المشبهة بباطن الرحم أعلى في

دراستنا.

الاستنتاجات

كانت الأورام السليمة بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية ٢١-٤٠ سنة (٥٢%)، و أقل نسبة ضمن الفئة العمرية ٦٠ > سنة.

كانت الأورام الخبيثة بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية ٥١-٦٠ سنة وأقل نسبة ضمن الفئة العمرية ٢٠ < سنة.

أورام المبيض السليمة هي الأشيع. و أشيع أورام المبيض هي أورام الظهارة السطحية حوالي ٧٠% تليها أورام الخلية الإنتاشية.

أشيع أورام الظهارة السطحية هي الأورام السليمة (٦٧%) وأشيع الأورام الظهارية السليمة هي المصلية (٦٦%).

كانت حوالي ٦٥% من أورام المبيض أحادية الجانب.

معظم الأورام الخبيثة اكتشفت في المرحلة الثالثة والرابعة.

الأعراض غير النوعية لسرطان المبيض من الصعب ملاحظتها و هكذا يبقى تشخيص سرطان المبيض هو التحدي الأكبر لأن الموقع التشريحي للمبيض يجعل الأعراض متأخرة.

التوصيات

تحديد المريضات عاليات الخطورة و إجراء مراقبة دورية لهن للكشف المبكر عن آفات المبيض
السليمة والخبيثة.

ضرورة إجراء دراسات مستقبلية لتحديد مشعرات ورمية تساعد في الكشف المبكر عن سرطان
المبيض بالإضافة إلى المشعرات الحالية.

المراجع

- 1- Development of the ovary and oogenesis . Baker TG, Sum W.Clin Obstet Gynaecol 1976,3:3- 26
- 2- Etude histologique de la gonade a differentiation ovarienne au cours de l'organogenese . Hoang-Ngoc M, Smadja A, Herve De Sigalony JP, Orcel L. Arch Anat Cytol Pathol 1989 , 37 : 201 – 207 .
- 3- Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries . Gondos B, Bhiraleus P, Hobel CJ. Am J Obstet Gynecol 1971 , 110 : 644 – 652 .
- 4- Cellular interrelationships in the human fetal ovary and testis . Gondos B . In : Federoff S, ed. Prog Clin Biol Res. Volume 59B. Eleventh International Congress of Anatomy : Advances in the Morphology of Cells and Tissues . New York : Alan R. Liss Inc , 1981 , 373 – 381 .
- 5-Development of interstitial cells and ovigerous cords in the human fetal ovary, an ultrastructural study. Konishi I, Fujii S, Okamura H, Parmley T, Mori T. J Anat 1986, 148: 121 – 135 .
- 6- Development and regulation of growth and differentiated function in human and subhuman primate fetal gonads. Rabinovici J, Jaffe RB. Endocr Rev 1990, 11: 532-557 .
- 7- Embryology of the Ovary and Testis in Homo Sapiens and Macaca Mulatta. Van Wagenen G, Simpson ME. New Haven: Yale University Press, 1965 .
- 8 - Electron microscopic study of the gonadal development in early human embryos. Fukuda O, Miyayama Y, Fujimoto T, et al. Prog Clin Biol Res 1989, 296: 23 – 29 .
- 9 - Development of the human ovary, a study using histochemical techniques. Pinkerton JH, Mckay DG, Adams EC, Hertig AT. Obstet Gynecol 1961, 18: 152-181.

- 10- The development of the sex cords in the gonads of man and mammals. Gruenwald P. *Am J Anat* 1942, 70: 359 – 389.
- 11- Development of the genital system in human embryos and fetuses. Jirasek JE. In: Jirasek J. *Development of the Genital System and Male Pseudohermaphroditism*. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1971: 3 – 41.
- 12- Differentiation of mammalian embryonic gonad. Byskov AG. *Physiol Rev* 1986, 66: 71 – 117 .
- 13-Morphological changes in the human ovary throughout life. Nicosia SV. In: Serra GB, ed. *The Ovary*. New York: Raven Press, 1983: 57 – 81.
- 14- The development, structure and function of the female pelvic organs in childhood. Pryse-Davies J. *Clin Obstet Gynaecol* 1974, 1: 483 – 508.
- 15- The normal ovary of childhood. Valdes-Dapena MA. *Ann N Y Acad Sci* 1967, 142: 597 – 613.
- 16.The morphology of the prepubertal ovary: relationship to the polycystic ovary syndrome. Merrill JA. *South Med J* 1963, 56: 225 – 231.
- 17- Ovarian volume related to age. Pavlik EJ, Depriest PD, Gallion HH, et al. *Gynecol Oncol* 2000, 77: 410 – 412.
- 18- Structural variations in the adult ovary. Clinical significance. Boss JH, Scully RE, Wegner KH, Cohen RB. *Obstet Gynecol* 1965, 25: 747 – 764.
- 19 - Surface cells of the ovary and pelvic peritoneum: a histochemical and ultrastructural comparison. Blaustein A, Lee H. *Gynecol Oncol* 1979, 8: 34-43.
- 20- The adult human ovary: a histochemical study. Mckay DG, Pinkerton JH, Hertig AT, Danzinger S. *Obstet Gynecol* 1961, 18: 13 – 39.
- 21 - Intermediate filaments cytokeratin and vimentin in ovarian sex cord-stromal tumors with correlative studies in adult and fetal ovaries. Benjamin E, Law S, Bobrow LG. *J Pathol* 1987, 152: 253 – 263.
- 22 - Steroid receptors and Ki-67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary: correlation with DNA flow cytometry, biochemical receptor assay, and patient survival. Isola J, Kallioniemi OP, Korte JM, et al. *J Pathol* 1990, 162: 295-301.

- 23 – Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelial. Latza U, Niedobitek G, Schwarting R, Nekarda H, Stein H. *J Clin Pathol* 1990, 43: 213 – 219.
- 24– Expression and localization of integrins and their ligand vitronectin in normal ovarian epithelium and in ovarian carcinoma. Carreiras F, Denoux Y, Staedel C, Sichel F, Gauduchon P. *Gynecol Oncol* 1996, 62: 260 – 267.
- 25– Follicle-stimulating hormone receptor is expressed in human ovarian surface epithelium and fallopian tube. Zheng W, Magid MS, Kramer EE, Chen YT. *Am J Pathol* 1996, 148: 47 – 53.
- 26 – Expression of E-cadherin and catenin in normal ovarian surface epithelium and epithelial ovarian cancers. Davies BR, Worsley SD, Ponder BA. *Histopathology* 1998, 32: 69 – 80.
- 27 – Surface cells and inclusion cysts in fetal ovaries. Blaustein A. *Gynecol Oncol* 1982, 12: 222 – 233.
- 28 – Inclusions in ovaries of females aged 1 – 30 years. Blaustein A, Kantius M, Kaganowicz A, Pervez N, Wells J. *Int J Gynecol Pathol* 1982, 1: 145 – 153.
- 29 – Endosalpingiosis in the omentum: a study of autopsy and surgical material. Zinsser KR, Wheeler JE. *Am J Surg Pathol* 1982, 6: 109 – 117.
- 30 – A survey of epithelial inclusions in the ovarian cortex of 470 patients. Mulligan RM. *J Surg Oncol* 1976, 8: 61 – 66.
- 31 – Observations on metaplastic changes in the germinal epithelium of the ovary and on the aetiology of ovarian endometriosis. Von Numers C. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1965, 44: 107-116.
- 32 – Contralateral ovary in unilateral ovarian carcinoma: a search for preneoplastic lesions. Mittal KR, Zeleniuch-Jacquotte A, Cooper JL, Demopoulos RI. *Int J Gynecol Pathol* 1993, 12: 59-63.
- 33 – Tumor markers in inclusion cysts of the ovary. Blaustein A, Kaganowicz A, Wells J. *Cancer* 1982, 49: 722-726.
- 34 – Tumor markers in the human ovary and its neoplasms. A comparative immunohistochemical study. Nouwen EJ, Hendrix PG, Dauwe S, Eerdekens MW, De Broe ME. *Am J Pathol* 1982, 116: 230-242.

- 35 – Brenner tumors and Walthard cell nests. Bransilver BR, Ferenczy A, Richart RM. Arch Pathol 1974, 98: 76-86.
- 36 – The Brenner tumor and the Walthard cell nest. An electron microscopic study. Roth LM. Lab Invest 1974, 31: 15 – 23.
- 37 – The fine structure of the surface epithelium of the human ovary. Papadaki L, Beilby JO. J Cell Sci 1971, 8: 445-465.
- 38 – Female Reproductive System: Dynamics of Scan and Transmission Electron Microscopy. Ferenczy A, Richart RM. New York: John Wiley & Sons, 1974.
- 39 – Peritoneal mesothelium and ovarian surface cells shared characteristics. Blaustein A. Int J Gynecol Pathol 1984, 3: 361-375.
- 40 – International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Ovarian Tumors. Scully RE. 2nd edition. Heidelberg: Springer-Verlag, 1998.
- 41 – Standardized histologic grading of epithelial ovarian cancer: elusive after all these years. Silva EG, Gershenson DM. Gynecol Oncol 1998, 70: 1.
- 42 – Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. Silverberg SG. Int J Gynecol Pathol 2000, 19: 7 – 15.
- 43 – Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, et al. Cancer 1998, 82: 893-901.
- 44 – Grading of ovarian carcinomas. Mayr D, Diebold J. Int J Gynecol Pathol 2000, 19: 348-353.
- 45 – Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. Sato Y, Shimamoto T, Amada S, et al. Int J Gynecol Pathol 2003, 22: 52-56.
- 46 – Comparison of the usefulness between a new universal grading system for epithelial ovarian cancer and the FIGO staging system. Ishioka S, Sagae S, Terasawa K, et al. Gynecol Oncol 2003, 89: 447-452.
- 47 – Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Obstet Gynecol 2006, 108: 361-368.
- 48 – Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Am J Surg Pathol 2004, 28: 496-504.

- 49 – Pathology of ovarian cancer precursors. Scully RE. J Cell Biochem 1995, 23: 208- 218.
- 50 – The Pathology of Incipient Neoplasia. Bell DA, Scully RE. Ovary. In Henson DE, Albores-Saavedra J, eds. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 419-440.
- 51 – Ovarian serous neoplasms of low malignant potential associated with focal areas of serous carcinoma. Silva EG, Tornos CS, Malpica A, et al. Mod Pathol 1997, 10: 663-667.
- 52 – Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinicopathological approach. Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M, et al. Gynecol Oncol 2003, 88: 309-317.
- 53 – Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases.
Smith Sehdev AE, Sehdev PS, Kurman RJ. Am J Surg Pathol 2003, 27: 725-736.
- 54 – Pathologic findings in eight cases of ovarian serous borderline tumors, three with foci of serous carcinoma, that preceded death or morbidity from invasive carcinoma. Lee KR, Castrillon DH, Nucci MR. Int J Gynecol Pathol 2001, 20: 329-334.
- 55 – The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma. A morphologic and molecular genetic analysis.
Dehari R, Kurman RJ, Logani S, et al. Am J Surg Pathol 2007, 31: 1007-1012.
- 56 – An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas. O'Neill CJ, Deavers MT, Malpica A, et al. Am J Surg Pathol 2005, 29: 1034-1041.
- 57 – Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma.
Singer G, Kurman RJ, Chang HW, et al. Am J Pathol 2002, 160: 1223-1228.
- 58 – Mutational analysis of k-ras segregates ovarian serous carcinomas into two types: invasive mpsc (low-grade tumor) and conventional serous carcinoma (high-grade tumor).
Singer G, Shih IM, Truskinovsky A, et al. Int J Gynecol Pathol 2003, 22: 37-41.
- 59 – Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. Singer G, Oldt R III, Cohen Y, et al. JNCI 2003, 95: 484-486.
- 60 – Patterns of p53 mutations separate ovarian serous border-line tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian

carcinogenesis. Singer G, Stohr R, Cope L, et al. *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 218-224.

61 – Ovarian mixed-epithelial carcinomas with a microcystic pattern and signet-ring cells. Che M, Tornos C, Deavers MT, et al. *Int J Gynecol Pathol* 2001, 20: 323-328.

62 – Papillary serous carcinoma of the ovary with squamous differentiation. Ulbright TM, Roth LM, Sutton GP. *Int J Gynecol Pathol* 1990, 9: 86-94.

63 – Low-grade serous carcinoma of the ovary displaying a macropapillary pattern of invasion.

Yemelyanova A, Mao T, Nakayma N, et al. *Am J Surg Pathol* 2008, 32: 1800-1806.

64 – Serous psammocarcinoma of the ovary and peritoneum.

Gilks CB, Bell DA, Scully RE. *Int J Gynecol Pathol* 1990, 9: 110-121.

65 – Mucinous tumors of the ovary with argyrophil cells: an immunohistochemical analysis. Aguirre P, Scully RE, Dayal Y, et al. *Am J Surg Pathol* 1984, 8: 345-356.

66 – Ovarian mucinous tumors frequently express markers of gastric, intestinal, and pancreatobiliary epithelial cells. Tenti P, Aguzzi A, Riva C, et al. *Cancer* 1992, 69: 2131-2142.

67 – On the site of origin of epithelial tumors of the ovary. Karseladze AI. *Eur J Gynecol Oncol* 2001, 22: 110-115.

68 – Ovarian mucinous cystadenocarcinoma as a cause of Zollinger-Ellison syndrome: report of a case and review of the literature.

Hirasawa K, Yamada M, Kitagawa M, et al. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 1348-1351.

69 – Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 border-line tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomyxoma peritonei". Lee KR, Scully RE. *Am J Surg Pathol* 2000, 24: 1447-1464.

70 – Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary: a clinicopathologic and DNA ploidy study of 92 cases. Guerrieri C, Hogberg T, Wingren S, et al. *Cancer* 1994, 74: 2329-2340.

71 – Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. *Am J Surg Pathol* 1999, 23: 617-635.

- 72 – Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. Rodriguez IM, Prat J. Am J Surg Pathol 2002, 26: 139-152.
- 73 – Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. Hoerl HD, Hart WR. Am J Surg Pathol 1998, 22: 1449-1462.
- 74 – Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary. A clinicopathological analysis of 40 cases. Nomura K, Aizawa S. Cancer 2000, 89: 1541-1546.
- 75 – Mucinous carcinoma of the ovary. Pathologic prognostic factors. Watkin W, Silva EG, Gershenson DM. Cancer 1992, 69: 208-212.
- 76 – Aggressive behavior of stage I ovarian mucinous tumors lacking extensive infiltrative invasion: a report of four cases and review of the literature. Ludwick C, Gilks CB, Miller D, et al. Int J Gynecol Pathol 2005, 24: 205-217.
- 77 – The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary. Gross and histologic findings in 50 cases. Lee KR, Young RH. Am J Surg Pathol 2003, 27: 281-292.
- 78 – Ovarian mucinous and mixed epithelial carcinomas of mullerian (endocervical-like) type: a clinicopathologic analysis of 4 cases of an uncommon variant associated with endometriosis. Lee KR, Nucci MR. Int J Gynecol Pathol 2003, 22: 42-51.
- 79 – Unusual cystadenofibromas: endometrioid, mucinous, and clear cell types. Kao GF, Norris HJ. Obstet Gynecol 1979, 54: 729-736.
- 80 – Atypical and borderline endometrioid adenofibromas of the ovary: a report of 27 cases. Bell DA, Scully RE. Am J Surg Pathol 1985, 9: 205-214.
- 81 – A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. Bell KA, Kurman RJ. Am J Surg Pathol 2000, 24: 1465-1479.
- 82 – Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 46 cases. Snyder RR, Norris HJ, Tavassoli F. Am J Surg Pathol 1988, 12: 661-671.
- 83 – Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. Kline RC, Wharton JT, Atkinson EN, et al. Gynecol Oncol 1990, 39: 337-346.
- 84 – Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary. Kurman RJ, Craig JM. Cancer 1972, 29: 1653-1664.

- 85 – Ovarian endometrioid adenofibromatous and cystadenofibromatous tumors: benign, proliferating, and malignant. Roth LM, Czernobilsky B, Langley FA. *Cancer* 1981, 48: 1838-1845.
- 86 – Significance of squamous components in endometrioid carcinoma of the ovary. Fu YS, Stock RJ, Reagan JW, et al. *Cancer* 1979, 44: 614-621.
- 87 – Endometrioid carcinoma of the ovary with a prominent spindle-cell component, a source of diagnostic confusion: a report of 14 cases. Tornos C, Silva EG, Ordonez NG, et al. *Am J Surg Pathol* 1995, 19: 1343-1353.
- 88 – Endometrioid neoplasms with clear cells. A report of 21 cases in which the alteration is not of typical secretory type. Silva EG, Young RH. *Am J Surg Pathol* 2007, 31: 1203-1208.
- 89 – Ovarian yolk sac tumor arising from an endometrioid carcinoma. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. *Hum Pathol* 1987, 18: 1296-1299.
- 90 – Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, et al. *Histopathology* 2000, 37: 427-436.
- 91 – Survival of women diagnosed with malignant mixed müllerian tumors of the ovary. Barnholtz-Sloan JS, Morris R, Malone JM Jr, et al. *Gynecol Oncol* 2004, 93: 506-512.
- 92 – Carcinosarcoma of the ovary. 19 years of prospective data from a single center. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. *Cancer* 2004, 100: 2148-2153.
- 93 – Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian [mesodermal] tumor) of the female genital tract: immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. DeBrito PA, Silverberg SG, Orenstein JM. *Hum Pathol* 1993, 24: 132-142.
- 94 – Carcinosarcoma of the ovary. Harris MA, Delap LM, Sengupta PS, et al. *Br J Cancer* 2003, 88: 654-657.
- 95 – Mesodermal (müllerian) adenosarcoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. Eichhorn JH, Young RH, Clement PB, et al. *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 1243-1258.
- 96 – Primary extrauterine endometrial stromal neoplasms: a clinicopathological study of 20 cases and a review of the literature. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, et al. *Int J Gynecol Pathol* 1993, 12: 282-286.
- 97 – Endometrioid stromal sarcomas of the ovary. A clinicopathologic analysis of 23 cases. Young RH, Prat J, Scully RE. *Cancer* 1984, 53: 1143-1155.

- 98 – Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases. Crozier MA, Copeland LJ, Silva EG, et al. *Gynecol Oncol* 1989, 35: 199-203.
- 99 – Ovarian clear cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 44 cases. Montag AG, Jenison EL, Griffiths CT, et al. *Int J Gynecol Pathol* 1989, 8: 85-96.
- 100 – Ovarian clear cell adenocarcinoma. Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, et al. *Gynecol Oncol* 1989, 32: 342-349.
- 101 – Ovarian clear cell carcinoma with papillary features: a potential mimic of serous tumor of low malignant potential. Sangoi AR, Soslow RA, Teng NN, et al. *Am J Surg Pathol* 2008, 32(2): 269-274.
- 102 – Clinical and biological characteristics of clear cell carcinomas of the ovary in FIGO stages I-II. Skirnisdottir S, Seidal T, Karlsson MG, et al. *Int J Oncol* 2005, 26: 177-183.
- 103 – Clear cell adenocarcinoma associated with clear cell adenofibromatous components: a subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma with distinct clinicopathological characteristics.
Yamamoto S, Tsuda H, Yoshikawa T, et al. *Am J Surg Pathol* 2007, 31: 999-1006.
- 104 – Ovarian clear cell adenofibromatous tumors: benign, of low malignant potential, and associated with invasive clear cell carcinoma. Roth LM, Langley FA, Fox H, et al. *Cancer* 1984, 53: 1156-1163.
- 105– Oxyphilic clear cell carcinoma of the ovary: a report of nine cases.
Young RH, Scully RE. *Am J Surg Pathol* 1987, 11: 661-667.
- 106– Clear cell (mesonephroid) tumors of the ovary with characteristics resembling endodermal sinus tumor. Klemi PJ, Meurman L, Gronroos M, et al. *Int J Gynecol Pathol* 1982, 1: 95-100.
- 107 – Malignant Brenner tumor and transitional cell carcinoma of the ovary: a comparison. Austin JP, Norris HJ. *Int J Gynecol Pathol* 1987, 6: 29-39.
- 108 – The Brenner tumor: a clinicopathologic study of 57 cases. Ehrlich CE, Roth LM. *Cancer* 1971, 27: 332-342.
- 109 – The Brenner tumor of the ovary: a clinicopathological study of 54 cases. Fox H, Agrawal K, Langley FA. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1972, 79: 661-665.
- 110 – Brenner tumor of the ovary: a clinicopathologic study of 60 tumors in 54 women. Silverberg SG. *Cancer* 1971, 28: 588-596.
- 111 – Brenner tumor of the ovary with striking microcystic change.
Baker PM, Young RH. *Int J Gynecol Pathol* 2003, 22: 185-188.

- 112 – Transitional cell carcinoma of the ovary: a matched control study of advanced-stage patients treated with cisplatin-based chemotherapy. Gershenson DM, Silva EG, Mitchell MF, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168: 1178-1185.
- 113 – Advanced stage transitional cell carcinoma of the ovary. Hollingsworth HC, Steinberg SM, Silverberg SG, et al. *Hum Pathol* 1996, 27: 1267-1272.
- 114 – Transitional cell carcinoma in high-grade high-stage ovarian carcinoma: an indicator of favorable response to chemotherapy. Robey SS, Silva EG, Gershenson DM, et al. *Cancer* 1989, 63: 839-847.
- 115 – Transitional cell carcinoma of the ovary. A morphologic study with emphasis on differential diagnosis. Eichhorn JH, Young RH. *Am J Surg Pathol* 2004, 28: 453-463.
- 116 – Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. Silva EG, Robey-Cafferty SS, Smith TL, et al. *Am J Clin Pathol* 1990, 93: 457-465.
- 117 – Ovarian epidermoid cyst: report of eight cases.
Fan LD, Zang HY, Zhang XS. *Int J Gynecol Pathol* 1996, 15: 69-71.
- 118 – Epidermoid cyst of the ovary: a report of three cases with comments on histogenesis. Young RH, Prat J, Scully RE. *Am J Clin Pathol* 1980, 73: 272-276.
- 119 – Clinicopathologic study of squamous cell carcinoma of the ovary.
Kashimura M, Shinohara M, Hirakawa T, et al. *Gynecol Oncol* 1989, 34: 75-79.
- 120 – Bilateral primary ovarian squamous cell carcinoma associated with human papilloma virus infection and vulvar and cervical intraepithelial neoplasia: a case report with review of the literature.
Mai KT, Yazdi HM, Bertrand MA, et al. *Am J Surg Pathol* 1996, 20: 767-772.
- 121 – Primary squamous cell carcinoma of the ovary: report of 37 cases.
Pins MR, Young RH, Daly WJ, et al. *Am J Surg Pathol* 1996, 20: 823-833.
- 122 – Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type: a clinicopathologic analysis. Rutgers JL, Scully RE. *Cancer* 1988, 61: 546-554.
- 123 – Squamous predominance in mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type arising in endometriotic cysts.
Naagai Y, Kishimoto T, Nikaido T, et al. *Am J Surg Pathol* 2003, 27: 242-247.
- 124 – Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma?
Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, et al. *Int J Gynecol Pathol* 2006, 25: 52-58.

125 - Undifferentiated carcinoma of the ovary. Silva EG, Tornos C, Bailey MA, et al. Arch Pathol Lab Med 1991, 115: 377-381.

126 . Ovarian carcinomas with choriocarcinomatous differentiation.

Oliva E, Andrada E, Pezzica E, et al. Cancer 1993, 72: 2441-2446.

127- Pilli GS, Suneeta KP, Yenni JN, Medical college of Belgium Med Assoc 2002. Jul; 100:420 423 .

128-Scully RE, Young RH, Clement PB, Tumours of the ovary. Washington Armed Forces Institute of Pathology 1998, Fascicle 23, 3rd series .