

## بررسی معیارهای مورفولوژی و کلینیکی در پیش آگهی بیماران با تومورهای اپیتلیالی بینابینی سرو ز تخمدان

\*دکتر کتایون زیاری<sup>۱</sup>، دکتر نرگس ایزدی مود<sup>۲</sup>، دکتر فرید کوثری<sup>۳</sup>، دکتر سهیلا سرمدی<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** تومورهای بینابینی یا با تمایل بدخیمی پایین تخمدان، رفتار بالینی خوبی دارند. شایعترین نوع این تومورها، انواع سروزال هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر عوامل موثر بر زمان بقای کلی و زمان بقای بدون بیماری در مبتلایان به تومورهای بینابینی سروزال است.

**مواد و روشها:** ۱۵ بیمار مبتلا به تومورهای بینابینی سروزال، Serous borderline tumors (SBTs) وارد یک مطالعه بقاء (survival) شدند و از نظر تاثیر الگوهای میکروسکوپی نکروز، التهاب داخل اپی تلیال، الگوی میکروپاپیلری غربالی شکل، تهاجم استرومایی اندک، کارسینوم داخل اپی تلیال، فعالیت میتوتیک در ده میدان میکروسکوپی قوی، FIGO stage و نوع درمان انجام شده برد وضعیت بالینی یعنی زمان بقای کلی و بقای بدون بیماری مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص ۳۵ سال با دامنه (۶۸-۱۶) سال بود از ۱۵ بیمار مبتلا ۶ مورد (۴۰٪) SBTs تیپیکال، ۳ مورد (۲۰٪) SBTs با کارسینوم داخل اپی تلیال (SBTs-IEC)، ۴ مورد (۲۶٪) SBTs با الگوی میکروپاپیلری (SBTs-MP) و ۲ مورد (۱۳/۳٪) SBTs با تهاجم استرومایی اندک (SBTs-Mi) داشتند. تفاوت معنی داری از نظر آماری بین گروههای مختلف تومور از نظر سن ( $P=0/58$ ) و اندازه ( $P=0/68$ ) وجود نداشت. ۱۳ بیمار (۸۷٪)  $stage=1$  داشتند و ۲ بیمار (۱۳٪)  $stage>1$  داشتند میزان عود در این بیماران ۷٪ بود. میزان بقای بدون بیماری در این گروه ۹۳٪ و میزان بقای کلی ۱۰۰٪ بود. Stage بالا، نکروز و میتوز اثر بارزی بر بقای بدون بیماری داشت ( $P=0/016$ ). از نظر تاثیر بر بقای کلی به علت عدم رخداد مرگ این متغیرها در آزمونها آماری وارد نمی شوند.

**نتیجه گیری:** اثر FIGO stage روی بقای بیماران در اکثر مطالعات مورد قبول است که در این مطالعه نیز چنین است. در حالیکه در مورد اثر دیگر الگوهای هیستولوژیک اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد، در این مطالعه نیز این الگوها فاقد اثر بودند.

**کلمات کلیدی:** پیش آگهی، تومورهای بینابینی تخمدان، تومور سرو ز، تهاجم استرومایی اندک، کارسینوم داخل اپی تلیال، میکروپاپیلری

### مقدمه

خوش خیم تا بدخیم قرار دارند، در میانه این طیف تومورهای بینابینی تخمدان (borderline) یا low malignant potential (LMP) جای دارند (۱-۵). واژه تومورهای بینابینی اولین بار در سال ۱۹۲۹

تومورهای اپی تلیوم سطحی ۲/۳ تومورهای تخمدان را تشکیل می دهند. این تومورها از نظر مورفولوژی در دو سر یک طیف از

۱- استادیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، گروه آسیب شناسی، مرکز آموزشی درمانی بعثت (\*نویسنده مسؤل)

تلفن: ۰۹۱۲۲۹۹۳۲۲۶ آدرس الکترونیک: [nana\\_zi2000@yahoo.com](mailto:nana_zi2000@yahoo.com)

۲- دانشیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه آسیب شناسی، بیمارستان میرزا کوچک خان

۳- دانشیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه آسیب شناسی، بیمارستان سینا

۴- استادیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه آسیب شناسی، بیمارستان میرزا کوچک خان

غربالی شکل (micropapillary/cribiform) را در حیطه تومورهای بینابینی تخمدان وارد کردند (۱۵-۱۰).

از جهت عوامل هیستولوژیک موثر بر پیش آگهی تومورهای بینابینی سرورال بیشترین فاکتورهایی که مطرح شدند، stage و نوع implant بوده است (۲، ۹، ۱۰).

ترم implant بجای متاستاز به فعالیت خارج تخمدانی تومورهای بینابینی اطلاق می شود، زیرا پروگنوز بیماران با تومورهای بینابینی در Stage های پیشرفته بطور قابل توجهی بهتر از کارسینوم با Stage بالا می باشد. همچنین تقسیم بندی انواع implant به invasive و noninvasive کوششی جهت پیش بینی دقیق تر پروگنوز در این بیماران می باشد (۱۱).

برای تشخیص انواع این implant ها کرایتریای تشخیصی فراوان و مفصلی وجود دارد که به دلیل تفصیل زیاد، مراجعه به منابع مربوطه لازم است. در مطالعه حاضر با توجه به کرایتریای جدید مورفولوژیک مطرح شده در متون و مقالات به بازنگری و بررسی مجدد نمونه های تومورهای بینابینی سرورال تخمدان در فایل بیمارستانی و مشاوره ای بیمارستان میرزا کوچک خان پرداخته و سپس نتایج آنرا با اطلاعات follow-up بیماران مورد مقایسه قرار دهد و با توجه به اثر الگوهای شکلی ذکر شده در ذیل بر پروگنوز بیماران گامی در جهت تشخیص و برخورد صحیح کلینیکی با این بیماران برداشته است.

### مواد و روشها

این مطالعه از نوع مطالعات آنالیز بقا (survival) می باشد. جمعیت مورد مطالعه از میان بیماران مبتلا به تومورهای بینابینی سرورال تخمدان در فایل بیمارستانی و مشاوره ای بیمارستان میرزا کوچک خان در فاصله سالهای ۱۳۸۴-۱۳۷۲ که از آن پس تا زمان انجام مطالعه آماری جهت پی گیری مراجعه نمودند انتخاب شدند، بدیهی است بیماران با پی گیری ناکامل و عدم تأیید تشخیص پس از بازبینی لامهای پاتولوژی از مطالعه خارج شدند. بدین ترتیب ۱۵ بیمار مبتلا به تومورهای بینابینی سرورال وارد مطالعه شدند که اثر فاکتورهای هیستولوژیک میکروپاپیلری/ غربالی شکل، کارسینوم داخل اپی تلیال، تهاجم استرومایی اندک، نکروز، التهاب (داخل اپی تلیال)، تعداد اشکال میتوتیک در ۱۰ میدان میکروسکوپی قوی

توسط Taylor شرح داده شد و در اوایل دهه ۱۹۷۰ توسط FIGO و WHO مورد پذیرش قرار گرفت (۶، ۷). این انواع، نئوپلاسمهایی هستند که فعالیت پرولیفراتیو فراتر از انواع خوش خیم دارند لیکن تهاجم استرومایی انواع بدخیم در آنها دیده نمی شود، تومورهای پرولیفراتیو (borderline) تخمدان به طور عمده به انواع سرورال (۶۷٪)، موسینوس (۳۶٪) و انواع با شیوع کمتر اندومترئوئید، سلول روشن و برنر تقسیم می شوند (۶، ۲، ۱).

این تومورهای بینابینی با ریسک عود متغیر ۱۷٪-۱۰٪ و لیکن قطعی در لگن و حفره شکمی همراه هستند و یا در بعضی موارد با گذشت زمان به انواع بدخیم تبدیل می شوند (۷، ۶، ۳، ۲).

بنابراین علیرغم پروگنوز خوب در اکثریت موارد، این تومورها با انواع خوش خیم مطابقت کامل ندارند، لذا نظریه تقسیم بندی این تومور به انواع خوش خیم و بدخیم مورد قبول WHO نمی باشد. مفهوم تومور با تمایل بدخیمی بینابینی باید باقی بماند (۸، ۲، ۱). مطالعات متعدد ثابت کردند که تومورهای بینابینی یک گروه هتروژن هستند و ترکیب انواع زیر گروهها در این طبقه ماهیت واقعی این تومورها را محو کرده است، این موضوع بطور مفصل در ovarian tumor workshop در آگوست ۲۰۰۳ در بتسدا مورد بحث و تجدید نظر قرار گرفت (۷، ۶).

تشخیص اولیه و افتراق تومورهای LMP تخمدان بر اساس جوانه زدن اپی تلیوم، چند لایه شدن اپی تلیوم پوشاننده، فعالیت میتوتیک و آتی پی هسته از انواع خوش خیم و با نبودن تهاجم واضح و تخریب کننده استروما از کارسینوم داده می شود (۵-۱).

مطالعات متعدد بر روی الگوهای هیستولوژیک در این گروه هتروژن، زیر گروههایی از قبیل تومورهای بینابینی با تهاجم استرومایی اندک، تومورهای بینابینی با کارسینوم اینتر اپی تلیال و یا تومورهای بینابینی با الگوهای میکروپاپیلری/ غربالی شکل بزرگتر از ۵ mm را نشان داده است که اثرات متفاوت روی پروگنوز این بیماران به تنهایی و یا در ارتباط با یکدیگر یا در ارتباط با implant های پری تونن و stage بیماری دارد (۹-۷).

اخیراً به منظور یکسان سازی و بهبود نامگذاری کرایتریای WHO را برای تشخیص انواع بینابینی و بدخیم ضروری می دانند و واریانتهایی از قبیل، تهاجم استرومایی اندک (microinvasion)، کارسینوم داخل اپی تلیال (intraepithelial carcinoma) و یا الگوهای میکروپاپیلری/

شکل (SBTs-MP) الگوی شکلی مثل مورد اول ولی الگوی میکروپاپیلری/ غربالی شکل بزرگتر و یا مساوی ۵mm نشان دهد.

الگوی میکروپاپیلری به این صورت است که پاپی های کوچک با طول حداقل پنج برابر عرض آن اطراف یک پاپی مرکزی ادماتو قرار دارد (medusa head) گاهی اوقات این پاپی های کوچک (filigree) در سطح به هم می پیوندند و الگوی غربالی شکل ایجاد می کنند(۶،۷).

اطلاعات کلینیکی و Follow-up بیماران از پرونده های بیمارستانی بیماران، تماس تلفنی با بیماران، پرونده های ویزیت اول توسط ژنیکولوژیست و از پرونده های پی گیری انکولوژی بیماران و بالاخره تماس با انکولوژیست وی حاصل گردید.

برای تعیین stage نیز طبق توصیه سازمان FIGO عمل شد و به صورت retrospective اطلاعات مورد نیاز از مطالعه پرونده پزشکی اولیه شامل شرح عمل، نتایج عکس برداریها، نمونه های بافتی و گزارشات پاتولوژی استخراج گردید و بیمار در یکی از چهار حالت ممکن stage I-IV طبقه بندی شد.

برای محاسبه تاثیر هر کدام از شاخصهای هیستولوژیک، نوع درمان و stage بیماری روی زمان بقای کلی و بقای بدون بیماری، داده ها در نرم افزار Spss ۱۱/۵ وارد شدند و سپس از طریق روشهای توصیفی نظیر محاسبه شاخصها و توزیع فراوانی و روشهای آمار تحلیلی مثل آزمون کای دو و آزمون دقیق fisher (در صورتی که حجم نمونه کم بوده است) و تحلیل بقا (روش کاپلان مایر و آزمون log-rank) آنالیز شد.

مقدار  $P\text{-value} < 0/05$  به عنوان رابطه معنی دار تلقی شده است. در صورت لزوم آنالیز مولتی فاکتوریال به روش رگرسیونی مد نظر می باشد.

#### یافته ها

بیماران در این مطالعه با توجه به وجود یا عدم وجود الگوهای هیستولوژیک میکروپاپیلری/ غربالی شکل، کارسینوم داخل اپی تلیال و تهاجم استرومایی اندک در چهار گروه عمده قرار داده شدند. میانگین و دامنه سنی در این بیماران به ترتیب ۳۵ و ۶۸-۱۶ سال بود، میانگین و دامنه ی اندازه ی آنها ۸/۵ و ۱۹-۵ سانتی متر و میانگین

در ۳ گروه: ۵-۱، ۹-۶ و ۱۰ عدد بالاتر، stage و نوع روش درمانی برد و وضعیت بالینی زمان بقای کلی (overall survival) و زمان بقای بدون بیماری (disease free survival) بررسی شد.

در این مطالعه در بیماران میانگین سنی، سایز تومور، تعداد برش، شایعترین علامت کلینیکی پوزانته کننده، شایعترین یافته ژنیکولوژیک همراه، تعداد بارداری بر حسب کمتر از ۴ و یا بزرگتر/ مساوی ۴ و بالاخره روش staging نیز بررسی گردید. در این تومورها با توجه به اهمیت فراوان تعداد برش کافی از هر نمونه، تعداد برش از فرمول زیر محاسبه گردید:

#### عدد صحیح = تعداد برش - اندازه تومور

در صورتی که حاصل این تفاضل صفر یا منفی بود تعداد برش کافی و در صورت مثبت شدن تعداد برش ناکافی بوده است. در صورتیکه سایز تومور کمتر از ۱۰ cm بود برای هر سانتیمتر یک برش کافی و در صورتی که سایز بزرگتر از ۱۰ cm داشت برای هر سانتیمتر دو برش کافی در نظر گرفته شد. بیماران بر اساس الگوهای میکروسکوپی در چهار گروه زیر قرار داده شدند (۱، ۲، ۶، ۷، ۱۶، ۱۷).

۱- تومورهای بینابینی آتی پیکال: (Atypical proliferative tumor) فعالیت پرولیفراتیو فراتر از تومورهای خوش خیم سرورال و آتی پی خفیف تا متوسط ولی بدون تهاجم استرومایی را دارند.

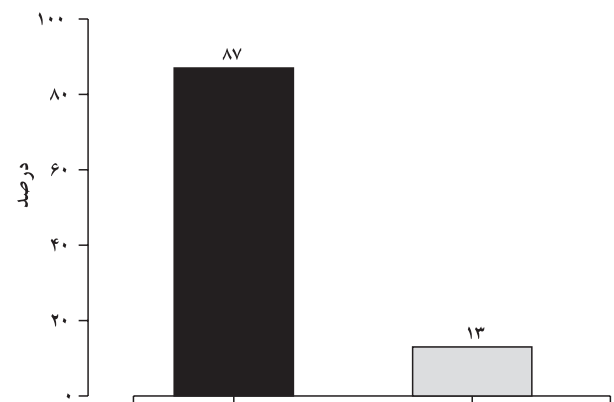
۲- تومورهای بینابینی سرورال با کارسینوم داخل اپی تلیال: (SBTs-IEC) خصوصیات شکلی و پوشش اپی تلیال مورد بالا ولی آتی پی سیتولوژیک شدید مشاهده می شود آتی پی وقتی شدید در نظر گرفته شد که هسته بزرگ شده، اندازه آنها سه برابر سایز هسته سلول استرومایی شود همچنین هسته ها هایپرکروم و وزیکولار با کروماتین خشن شده و هستک واضح نشان دهند.

۳- تومورهای بینابینی سرورال با تهاجم استرومایی اندک: (SBTs-Mi) الگوی شکلی مثل مورد اول ولی تهاجم استرومال اندک نشان می دهند اندازه این تهاجم استرومای طبق منابع مختلف از ۵-۲ mm فرق می کند (۲، ۶، ۷) ولی در مطالعه ما این مقدار نباید از ۳ mm در حداکثر طول و ۲ mm در سطح فراتر رود.

۴- تومورهای بینابینی سرورال با الگوهای میکروپاپیلری/ غربالی

و دامنه‌ی تعداد برش ۱۱ و ۳۰-۶ عدد بود. تعداد برش در دو نمونه با کمبود حداکثر دو برش ناکافی بود. تفاوت معنی داری از نظر آماری بین سن  $P\text{-value} = ۰/۵۸$  و ساین  $P\text{-value} = ۰/۶۸$  بین گروههای مختلف تومور وجود نداشت. از میان علایم کلینیکی شایعترین علامت مشاهده شده در بیماران مجموعه درد و تورم شکمی در ۵ مورد (۳۳/۳٪) بود. و از میان یافته‌های ژنیکولوژیک همراه، در ۵ بیماری که این مورد را داشتند شایعترین یافته لیومیوم در ۲ بیمار (۴۰٪) بود. اطلاعات بارداری در ۱۵ بیمار موجود بود که از این میان در ۸۰٪ بیماران کمتر از ۴ و در ۲۰٪ بیماران بزرگتر یا مساوی ۴ بود. اطلاعات مربوط به stage-grouping در دو گروه  $\text{stage}=1$  و  $\text{stage}>1$  در نمودار ۱ نشان داده شده است. اطلاعات روش staging در ۴ بیمار (۲۶/۷٪) کامل و در ۵ مورد

و دامنه‌ی تعداد برش ۱۱ و ۳۰-۶ عدد بود. تعداد برش در دو نمونه با کمبود حداکثر دو برش ناکافی بود. تفاوت معنی داری از نظر آماری بین سن  $P\text{-value} = ۰/۵۸$  و ساین  $P\text{-value} = ۰/۶۸$  بین گروههای مختلف تومور وجود نداشت. از میان علایم کلینیکی شایعترین علامت مشاهده شده در بیماران مجموعه درد و تورم شکمی در ۵ مورد (۳۳/۳٪) بود. و از میان یافته‌های ژنیکولوژیک همراه، در ۵ بیماری که این مورد را داشتند شایعترین یافته لیومیوم در ۲ بیمار (۴۰٪) بود. اطلاعات بارداری در ۱۵ بیمار موجود بود که از این میان در ۸۰٪ بیماران کمتر از ۴ و در ۲۰٪ بیماران بزرگتر یا مساوی ۴ بود. اطلاعات مربوط به stage-grouping در دو گروه  $\text{stage}=1$  و  $\text{stage}>1$  در نمودار ۱ نشان داده شده است. اطلاعات روش staging در ۴ بیمار (۲۶/۷٪) کامل و در ۵ مورد



نمودار ۱- توزیع فراوانی stage-grouping در مبتلایان به تومورهای بینابینی سرور

جدول ۱- آمارهای توصیفی برای طول مدت بقای کلی و بقای بدون بیماری در بیماران مبتلا به تومورهای بینابینی سرور

طول عمر	میانگین بقا (ماه)	حداقل (ماه) مدت follow-up	حداکثر (ماه) مدت follow-up
بقای کلی	۳۷/۱۳	۷	۸۱
بقای بدون بیماری	۳۶/۷	۷	۸۱

هیچکدام از بیماران مطالعه ما متحمل مرگ نشدند و یک نفر از موارد High-stage، ۱۴ ماه بعد از تشخیص اولیه دچار عود گردید و در زمان آخرین follow-up با بیماری زنده بود. این بیمار، یک بیمار با روش staging ناکامل، درمان کنسرواتو، دارای الگوی میکروپاپیلری/ غربالی شکل و نکروز و میتوز  $MI < 9$  بود که stage بالا نیز داشت.

در جدول ۲، رابطه stage-grouping و اطلاعات طول عمر برای گروههای مختلف تومور آمده است.

جدول ۲- رابطه stage و اطلاعات طول عمر برای گروههای مختلف تومورهای بینابینی سرور

تشخیص (تعداد افراد با پی گیری)	میانگین پی گیری (ماه)	بقای بیماران در $\text{STAGE}=1$	بقای بیماران در $\text{STAGE}>1$
تومور بینابینی سرورزی تیبیکال ( $N=۶۰$ ; ۴۰٪)	۴۵ (۷-۸۱)	۶ (۱۰۰٪) بدون بیماری	۰
SBTs-IEC ( $n=۳$ ; ۲۰٪)	۱۷/۵ (۹-۳۴)	۳ (۱۰۰٪) بدون بیماری	۰
SBTs-MP ( $n=۴$ ; ۲۶.۷٪)	۲۶ (۱۳-۴۵)	۲ (۵۰٪) بدون بیماری	۲ (۵۰٪) بدون بیماری
SBTs-Mi ( $n=۲$ ; ۱۳.۳٪)	۵۷/۵ (۴۰-۷۵)	۲ (۱۰۰٪) بدون بیماری	۰
( $n=۱۵$ ; ۱۰۰٪) تعداد کل	۳۷/۱۳ (۷-۸۱)	۱۳ (۸۷٪) بدون بیماری	۲ (۱۳٪) بدون بیماری
		(۱۰۰٪)	۲ (۱۰٪) زنده با بیماری

میانگین سنی ۳۵ سال و بروز بیشتر موارد در سنین قبل از یائسگی با منابع و مطالعات دیگر همخوانی دارد (۱،۲،۳،۱۸).

۸۰٪ بیماران در مطالعه ما تعداد بارداری کمتر از چهار و ۲۰٪ بارداری بزرگتر یا مساوی چهار داشتند که این موضوع شاید به علت سن شیوع تومورهای low malignant potential تخمدان باشد که بیماران در سنین پایین قرار دارند.

بیشتر مطالعات از بین فاکتورهای دارای اهمیت پروگنوستیک تاکید قابل توجهی به stage بیماران دارند (۱،۲،۶،۷،۸،۱۱،۱۸).

بیشتر تومورهای بینابینی تخمدان در stage-I نمایان می شود (تا ۹۰٪)، بقیه موارد (۱۵-۲۰٪) در stage بالاتر ظاهر می یابند (۲). مطالعه ما از این نظر با منابع و مطالعات دیگر همخوانی دارد (۱۰، ۱۲). از ۱۵ بیمار مورد مطالعه ۱۳ بیمار، (۸۷٪) stage = ۱ و ۲ بیمار، (۱۳٪) stage > ۱ دارند که یکی از این دو مورد stage IIIa و دیگری stage IIIb داشت.

هر چند اکثریت منابع پروگنوز بسیار خوب (تقریباً ۱۰۰٪) برای موارد SBTs محدود به تخمدان را ذکر می کنند (۱، ۲، ۳، ۱۶). ولی بعضی مطالعات ذکر می کنند که رفتار STBs می تواند غیر قابل پیش بینی و یا حتی در موارد نادری با تبدیل شدن به کارسینوم با درجه بدخیمی بالا همراه باشد (۸).

در این مطالعه بقای کلی با میانگین زمان پی گیری ۳۷/۱۳ ماه و دامنه ۷-۸۱ ماه (۱۰۰٪) و بقای بدون بیماری در همین زمان پی گیری (۹۳٪) بود. و نتایج این مطالعه، از این نظر با نتایج مطالعات متعدد دیگر از جمله نتایج مطالعه KURMAN & SEIDMAN همخوانی دارد (۱۲).

بقای بدون بیماری در بیماران مبتلا به STBs طبق مطالعه اخیر تحت تاثیر Stage و منطبق بر نتایج مطالعات دیگر می باشد (۷، ۸، ۱۱، ۱۶، ۱۸). بقای بدون بیماری در ۱۰۰٪، stage = ۱ در حالیکه از بیماران با stage > ۱ یکی از آنها در طول ۱۴ ماه از زمان تشخیص ابتدایی دچار عود بیماری شد و در آنالیز کاپلان-مایر و آزمون log-rank تفاوت بقای بدون بیماری در دو گروه بر حسب stage معنی دار شد (P-value = ۰/۰۱۶).

منطقاً به نظر می رسد که این موضوع در مورد بقای کلی نیز صادق باشد لیکن در این گروه از بیماران رخداد مرگ نداریم لذا اطلاعات در آزمونهای آماری وارد نمی شود.

در گام نهایی رابطه بین متغیرهای مختلف بافت شناسی، stage و نوع درمان، با میزان بقای بدون بیماری و بقای کلی در افراد نمونه به کمک آنالیز کاپلان-مایر و آزمون log-rank مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج در جدول ۳ نمایش داده شده اند بدیهی است چون رخداد مرگ نداریم میزان بقای کلی با این آزمون در مورد تومورهای بینابینی سرورال مقدور نمی باشد.

جدول ۳- تحلیل بقا برای بررسی رابطه میان متغیرهای مختلف بافت شناسی و میزان بقای بدون بیماری

متغیر	گروه	بقای بیماران	STD error	P-Value
میکروپاپیلری / غربالی شکل	خیر			۰/۱
	بلی	۳۵	۸	
کارسینوم داخل اپی تلیال	خیر			۰/۷۵
	بلی	۷۴	۶	
تهاجم استرومای اندک	خیر			۰/۶۳
	بلی	۷۴	۷	
نکروز	خیر			۰/۰۱۶
	بلی	۱۴	۰	
التهاب داخل اپی تلیالی	خیر			۰/۱
	بلی	۳۰	۷	
تعداد میتوز در lo/hpf	≤ ۵ میتوز			۰/۰۱۶
	< ۹ میتوز < ۶			
	۱۴	۰		
مرحله بیماری	= ۱			۰/۰۱۶
	> ۱	۱۴	۰	
درمان تهاجمی / محافظه کارانه	محافظه کارانه			۰/۴۴
	تهاجمی	۷۱	۹	

## بحث و نتیجه گیری

تومورهای بینابینی تخمدان بطور قابل توجهی رفتار بهتر از کارسینومهای اپی تلیالی این عضو دارند.

از میان تومورهای بینابینی انواع سرورال با شیوع بیشتر در دهه چهارم و پنجم با متوسط سنی ۴۶ سال دیده می شوند (۲). بنابراین درصد بالایی از بیماران در سنین قبل از یائسگی هستند. در مطالعه اخیر

مطالعه ما از این جهت نیز منطبق با مطالعات دیگر می‌باشد. شیوع SBTs-Mi در مطالعه ما (۱۳/۳٪) تفاوت معنی داری با مطالعات دیگر ندارد، در عین حال بیشتر مطالعات، این الگورا دارای اثرات بد بر پروگنوز نمی دانند (۱،۲،۶،۱۰،۱۳،۱۴). در حالیکه دیگران این موضوع را قبول ندارند (۱۲).

در این مطالعه نیز هیچکدام از دو بیمار دارای الگوی میکروسکوپی تهاجم استرومایی اندک متحمل عود یا مرگ نشدند، زمان follow-up این دو بیمار به ترتیب ۴۰ و ۷۵ ماه از زمان تشخیص ابتدایی بود. در مورد الگوی IEC در تومورهای بینابینی سرورزال در مطالعه حاضر از ۳ بیمار دارای این الگو با زمان Follow-UP به ترتیب ۹ و ۱۰ و ۳۴ ماه هیچ موردی از مرگ مشاهده نشد، شاید زمان Follow-UP در مورد IEC به قدر کافی طولانی برای نتیجه گیری قطعی نباشد.

بطور کلی بیماران مبتلا به تومورهای سرورزال با الگوی میکروپاپیلری در مطالعه ما در مقایسه با تومورهای سرورزال تی پیکال، ارتباط بالاتری با Implant، دو طرفه بودن، رشد آگروفیتیک داشتند و لیکن پیش آگهی بیماران با این الگو در مطالعه ما مستقل از stage نبوده در واقع در آنالیز تک متغیره، اثر معنی دار روی بقا نداشت. این موضوع در مورد کارسینوم داخل اپی تلیالی، تهاجم استرومایی اندک و التهاب داخل اپی تلیالی نیز صادق بود.

در مورد انتخاب روتین درمانی کنسرواتو برای مبتلایان به تومورهای بینابینی از نظر بقای بدون بیماری تفاوت معنی داری از نظر آماری بین دو گروه درمان شده با درمان کنسراتیو و یا تهاجمی وجود ندارد پس شاید بهتر باشد برای خانمهای جوان در سنین باروری که تمایل به حفظ باروری خود دارند درمان کنسرواتو سیستمیک می و یا برداشتن یکطرفه تخمدان انجام شود، ولی نیاز به مطالعات تکمیلی دارد.

مطالعه حاضر از این نظر با نتیجه مطالعات دیگر همخوانی دارد (۱۸). در نهایت وجود یا عدم وجود stage بالا، نکروز و میتوز از نظر آماری تاثیر بارزی در بقای بدون بیماری و در نتیجه بقای کلی دارد (P-value = ۰/۰۱۶). در حالیکه بقیه فاکتورها هیچکدام تاثیر معنی دار نداشت ولی برای نتیجه گیری قطعی احتیاج به مطالعه با حجم نمونه بالاتر و زمان طولانی پی گیری می‌باشد

البته بیماری که در این مطالعه متحمل عود شد علاوه بر stage بالا، نکروز و میتوز (۹-۶) نیز داشت و چون عود در همین فرد می‌باشد بدیهی است که میزان بقای بیماری بر حسب نکروز و فعالیت میتوتیک نیز تفاوت معنی داری پیدا کرده است (P-value = ۰/۰۱۶).

یک محدودیت مهم در مطالعات متعدد عدم انجام complete surgical staging است که در نتیجه آن موارد عود یا حتی مرگ در بیماران low-stage مشاهده می‌شود که در واقع اشکال اولیه staging بیمار در این مسئله دخیل است.

در این مطالعه، ۴ بیمار (۲۶/۷٪)، روش staging کامل، ۵ بیمار (۳۳/۳٪)، روش staging ناکامل و بقیه موارد (۴۰٪) جستجوی حفره پریتونن موقع عمل توسط جراح بدون انجام staging روتین را داشتند.

شاید این اشکال به مطالعه حاضر وارد نباشد زیرا هیچکدام از موارد low-stage در این مطالعه متحمل عود یا مرگ نشدند.

در این مطالعه مبتلایان به SBTs تیپیکال، تعداد کمتری نسبت به دیگر مطالعات انجام شده در مقایسه‌ی با گروههای SBTs با کارسینوم داخل اپی تلیالی، SBTs با تهاجم استرومایی اندک و SBTs با الگوی میکروپاپیلری دارد، این مسئله شاید بیانگر Selection bias به علت ارجاع تومورهای دارای مشکل تشخیص به فایل مشاوره‌ای بیمارستان میرزا کوچک خان باشد، زیرا اکثر پاتولوژیست‌ها در تشخیص SBTs تی پیکال مشکل ندارند. تعداد زیادی از مطالعاتی که در مورد SBTs-MP انجام شده است اتفاق نظر بر روی درصد بالاتر دو طرفه بودن، رشد آگروفیتیک، همراهی با implant پریتون و در نتیجه عود دارند (بعضی‌ها نوع این implant را نیز invasive می‌دانند ولی همگان بر آن اتفاق نظر ندارند) (۶،۷،۱۰،۱۲).

در مطالعه حاضر نیز از ۴ بیمار SBTs-MP، دو بیمار High-stage، تومور دو طرفه و رشد آگروفیتیک داشتند که یکی از آنها متحمل عود و بیمار دیگر تا زمان آخرین پی گیری که ۱۳ ماه از زمان تشخیص ابتدایی بوده هنوز هیچ شواهدی از عود بیماری نداشت، شاید زمان follow-up این بیمار برای نشان دادن عود هنوز کوتاه می‌باشد و

## References

- 1- Kurman RJ. Blaustein's pathology of female genital tract. 5th edition. New York: springer, 2001. P: 800-842
- 2- Prat J. pathology of the ovary. First edition. Philadelphia: Saunders, 2004. P: 83-130
- 3- Stacey E. Millis. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. 4th edition Philadelphia: Lippincott williams and wilkins, 2004. P: 2544-2560
- 4- Fox H, Wells M. obstetrical and Gynecological Pathology. 5th edition. London: churchill Livingstone; 2003. P: 715-725
- 5- Rosai J: Ackerman's surgical pathology. 9th edition. New York: Mosby; 2004, P: 1659-1966
- 6- Awatif AL-Nafussi. Ovarian epithelial tumors: Common problems in diagnosis. current diagnostic pathology 2004, 10: 473-499
- 7- Seidman JD, Soslow RA, Russell Vang, et al. Borderline ovarian tumors: Diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with Illustrative images. Human pathology 2004, 35(8): 918-933
- 8- Parker RL, clement PB, chercover DJ. Early recurrence of ovarian serous borderline tumor as high-grade carcinoma: a report of two cases. Int J Gynecol Pathol July 2004; 23(3): 265-272
- 9- Slomovitz BM, caputo TA, Gretz HF, et al. A comparative Analysis of 57 serous borderline tumors with and without a non invasive micropapillary component. Am J Surg Pathol May 2002; 26(5): 592-600
- 10- Prat J, De Nictolis M. serous borderline tumors of the ovary: A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with micropapillary pattern and 20 with microinvasion. Am Journal of surg pathol 2002; 26(9): 1111-1128
- 11- Bell. KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined Diagnostic criteria for implants Associated with ovarian Atypical proliferative serous tumors (borderline ) and Micropapillary serous carcinomas. Am J Surg pathol 2001; 25(4): 419-432
- 12- Longacre TA, Mckenney JK, Tazelaar HD, et al. Ovarian serous tumor of low malignant potential (borderline tumors): Outcome-based study of 276 patients with long-term(= >5 year) follow-up. Am J Surg pathol 2005; 26(6): 707-723
- 13- Tavassoli FA. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). Modern pathol 1988; 1: 407-13
- 14- J. Diebold, Ga. Amann, F. Seemuller, D. Mayr. Diagnostic and molecular genetic Pathology of serous borderline tumours of the ovary. Current diagnostic pathology 2004; 10: 318-325
- 15- Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-luna G, et al. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumor of LMP: A study of 99 advanced stage cases. The Am J surg pathol 2002; 26 (9): 1129-1141
- 16- Seidman JD, Ronnett BM, Kurman RJ. Evolution of the concept and terminology of borderline ovarian tumors. Current Diagnostic pathology 2000; 6: 31-37
- 17- Shappell HW, Riopel MA, Smith-Sedhev AE, et al. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell type) tumors. Am J surg pathol 2002; 26(12): 1529-1541
- 18- Ayhan A, Guvendag Guven ES, Guven S, Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. Gynecol Onco. 2005; 98(3): 439-45

## The Study of Morphologic Criteria and Prognosis in Serous Ovarian Tumors

\*Ziari K; MD<sup>1</sup>, Izadi mod N; MD<sup>2</sup>, Kosari F; MD<sup>3</sup>, Sarmadi S; MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** The borderline or low malignant potential category of ovarian tumors was established because of the observation that a group of proliferative epithelial ovarian tumors lacking invasion that generally behaved in a benign fashion. The purpose of this study is determined the effects of different prognostic factors on survival and relapse of serous borderline tumors that is the most common histologic type.

**Materials and Methods:** 15 patients with previous diagnosis of SBTs enter a survival study and evaluated for the presence or absence of necrosis, associated inflammation, micropapillary/ciribriform, FIGO stage and treatment procedure on two clinical conditions of overall survival and disease free survival.

**Results:** The mean age at the time of diagnosis was 35 years (range, 16-68). The histopathological diagnosis was typical SBTs in 6 patients (40%), SBTs-IEC in 4 patients (20%), SBTs-Mp in 4 patients (26%) and finally SBTs-mi in 2 patients (13.3%). Statistically difference in the age (P- Value = 0/58) and size (P-Value 0.68) were not found to be significant. Thirteen patients have stage=1 (87%), two patients (13%) had stage>1. The recurrence rate was found in 7% (1 case). The overall survival was 100% and the disease free survival was 93%. After analysis just a statistically significant relation between high stage, necrosis and mitotic index 10/HPF and disease free survival were obtained (P-value = 0/016). We did not achieve to statistically significant relation between others histologic feature and disease free survival and In conclusion overall survival.

**Conclusion:** Serous low malignant potential tumors have excellent survival and the patients can be treated safely by conservative surgery. The effect of FIGO on survival is consensus when the effects of others factors there are many controversies in the literature. Thus due to imitation of our number of case in each subgroup studies with adequate samples and long follow-up is recommended.

**Keywords:** Intraepithelial carcinoma, Microinvasion, Micropapillary, Ovarian borderline tumor, Serous tumor, Survival

1- (\*Corresponding author) Assistant professor, Army University of Medical Sciences, Department of Pathology, Be'esat Medical Center  
Tel: 09122993226 E-mail: nana\_zi2000@yahoo.com

2- Associate professor, Tehran University of Medical Sciences, Department of Pathology, Mirza lochak khan Medical Center

3- Associate professor, Tehran University of Medical Sciences, Department of Pathology, Sina Medical Center

4- Assistant Professor, Tehran University of Medical Sciences, Department of Pathology, Mirza lochak khan Medical Center