الجمهورية العربية السورية
جامعـــــة دمشـــــق
كليـــــة الطـب البشري
قســـم التشـريح المرضي

دراسة باثولوجية للأورام السحائية المشخّصة في المشافي الجامعية في دمشق ودور الـ KI-67، P53 في تحديد إنذارها

بحث علميّ أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصّصية في التشريح المرضي والخلويات المرضية

إشـــراف
أ.د. رائدة الخاني
أستاذة في التشريح المرضي
جامعـــة دمشـــق

رئاســـة
م.د. أيمـــن صمّـون
مـــدرس في التشريح المرضي
جامعـــة دمشـــق

إعـداد الدكتـــورة
كنده فوزي اسود

2017

قرار لجنة الحكم

الإهداء

إلى من كان دوما وسيبقى مثلي الأعلى ....

إلى من علمني أن الإرادة تبني النجاح ....

إلى العطاء اللامحدود ....

أبي الغالي

إلى من أعطت من روحها وعمرها حبّا وتصميما وأملاً ....

إلى من بدعواتها أنار الله دربي ووفقني ....

إلى من هي في الحياة حياة ....

أمي الحبيبة

إلى من أرى التفاؤل بعينيه .. والسعادة في ضحكته ....

إلى الكتف الذي أستند إليه بثقة ....

سندي .. وعزوتي.. وروحي ....

أخي الغالي كنان

إلى من كانتا دوما يد الخير الدائم ....

إلى القلب الطيب .. والروح الرضيّة ....

خالتيّ جمانة و إلهام

إلى من كانت السند والفرح والخير في صعاب الأيّام ....

وكما كتبتِ سابقا ... وحتى وإن افترقتِ الدروب ....

" إلى رفيقة الدرب على مَرِّ و مُرِّ الأيّام" ....

الأخت والصديقة الغالية ماري الياس

كلمة شكر

خالص شكري وامتناني لكل من بذل جهدا لإخراج هذا العمل بالصورة المطلوبة:

الأستاذة الدكتورة **رائدة الخاني**، أستاذة في التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، والتي تفضلت مشكورة بالإشراف على هذا البحث، والتي لم تتوانى يوما عن مشاركة خبرتها العظيمة بكل محبة ورغبة، فضلا عن مساعدتها الدائمة خلال سنوات الاختصاص، لها مني جزيل الشكر والعرفان.

الأستاذ الدكتور **محمّد إيّاد الشطّي**، أستاذ في التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، لتفضله مشكورا بتقييم هذا البحث، أشكره معلما قدم الكثير من مساعدته وعلمه وحكمته فتعلمنا منه حبَّ العلم والاخلاص له، وأشكره انسانا ومربّياً فاضلاً زرع في نفوسنا العديد من الفضائل، له مني خالص التقدير والاحترام.

المدرس الدكتور **أيمن صمّون**، رئيس قسم التشريح المرضي، كلية الطب، جامعة دمشق، لتفضله مشكورا بتقييم هذا البحث، والذي كان على الدوام السند والدعم لي ولزملائي فقدم لنا من علمه ونصحه الكثير، فضلاً عن جهده المبذول في تدريسنا، له مني عميق الشكر والامتنان.

فائق الشكر والاحترام لجميع أساتذتي في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق لما قدموه لي ولطلاب الدراسات العليا خلال سنوات الدراسة : الأستاذة الدكتورة **لينا الحفار**، الأستاذ الدكتور **موسى ملحم**، الأستاذ المساعد الدكتور **وليد الصالح**، الأستاذ المساعد الدكتور **ياسر السيد علي**، المدرس الدكتور **فريز أحمد**.

كل الشكر والامتنان إلى فريق العمل في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي بدمشق من فنيين وعاملين لتعاونهم في إنجاز هذا البحث، وأخص بالشكر: السيد خالد الأحمد، الآنسة فاتنة الزيات، السيدة آلاء وهبة، السيدة نور شطاطي.

كل الشكر إلى فريق العمل في مخبر التشريح المرضي في مشفى المواساة الجامعي لتعاونهم في انجاز هذا البحث.

كل الشكر والامتنان للآنسة مواهب لقطينة، سكرتيرة قسم التشريح المرضي، لما قدمته وتقدمه من مساعدة وعون لي ولطلاب الدراسات العليا.

كما أتقدّم بجزيل الشكر والعرفان بالجميل لأصدقائي وإخوتي في قسم التشريح المرضي وأخص بالشكر د. ديمة الشعار، د. ديمة كريم، د.أميرة نور، د.سليمان خليل على ماقدموه لي من دعم ومساعدة لانجاز هذا العمل.

والشكر الموصول للصديقة والأخت العزيزة د.نور العبّود لمساندتها لي في الظروف الصعبة.

ختاما لا بدَ من الوقوف بكل احترام وتقدير أمام هذا الصرح العلمي العريق جامعة دمشق، مقدرة جهود رئاسة الجامعة وجهود إدارة كلية الطب البشري ممثلّة بالأستاذ الدكتور **نبوغ العوَّا** عميد الكلية، والأستاذة الدكتورة **ميسون قدسي** نائبة العميد للشؤون العلمية، والأستاذ الدكتور **علي عمّار** نائب العميد للشؤون الإدارية لما يبذلونه من جهود في سبيل تطوير البحث العملي في الكلية.

تصريح

الاسم الثلاثي: كنده فوزي اسود

عنوان البحث باللغة العربية:

دراسة باثولوجية للأورام السحائية المشخّصة في المشافي الجامعية في دمشق ودور الـ KI-67، P53 في تحديد إنذارها

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تمّ اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

أتعهد بأنني لم أقل إلّا الحقيقة و لم أخف شيئا تحت طائلة المعاقبة والمحاسبة وعليه أوقع.

التاريخ التوقيع:

2017/10/25 كنده فوزي اسود

المحتويات

قائمة الجداول LIST OF TABLES 9

قائمة المخططات والأشكال التوضيحية LIST OF ILLUSTRATION 11

قائمة الصور LIST OF FIGURES 13

قائمة الاختصارات LIST OF ABBREVIATION: 14

تمهيد INTRODUCTION : 15

أهداف البحث AIMS OF THE STUDY: 17

المراجعة النظرية LITERATURE REVIEW 18

لمحة تاريخية: 19

لمحة نسيجية: 21

عوامل الخطر Risk Factors: 24

الوبائيات Epidemiology: 28

التوضع Localization: 29

المظاهر السريرية Clinical Features : 30

المظاهر الشعاعية Radiologic Features: 31

الفحص العياني Macroscopy: 32

تصنيف الأورام السحائية Meningioma Classification : 33

الكيمياء الهيستولوجية المناعية Immunohistochemistry: 41

الفحص بالمجهر الالكتروني Electron microscopy : 42

العوامل الإنذارية Prognostic Factors : 43

الدراسة العمليّة 48

المواد والطرق Materials and Methods: 49

تصميم الدراسة Study design: 49

عيّنة الدراسة Study Group: 49

التقييم النسيجي لحالات الدراسة: 50

طريقة قراءة تلوين KI-67: 50

طريقة قراءة تلوين P53: 50
عملية تحليل البيانات Data processing and analysis: 51
النتائج والدراسة الإحصائية Results ans statically analysis 52
المناقشة DISCUSSION: 102
مناقشة نتائج الدراسة الديموغرافية والباثولوجية للعينة كاملة : 102
مناقشة نتائج عينة الدراسة المناعية: 108
الاستنتاجات CONCLUSIONS: 120
التوصيات والمقترحات RECOMMENDATIONS AND SUGGGESTIONS: 121
ملخص: 122
ABSTRACT 123
REFERENCES :المراجع 124

قائمة الجداول List of Tables

جدول 1: توزع عينة البحث بحسب الجنس.....52

جدول 2 : *المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) بحسب جنس المريض*.....53

جدول 3 : *يبين توزع عينة البحث بحسب جنس المرضى والفئات العمرية*.....54

جدول 4 : *توزع العينة وفقا لموقع الورم*.....56

جدول 5 : توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية وجنس المريض.....59

جدول 6 : توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية والفئات العمرية.....60

جدول 7: توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية وموقع الورم.....62

جدول 8 : االنسبة المئوية لحدوث غزو النسيج الدماغي في عينة البحث.....64

جدول 9: توزع النميطات النسيجية في عينة البحث بحسب WHO-2016.....65

جدول 10: النسبة المئوية لتوزع الأورام السحائية بحسب درجاتها النسيجية.....67

جدول 11 : توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم وجنس المريض.....68

جدول 12: توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم والفئات العمرية للمرضى.....69

جدول 13: توزع عينة البحث بحسب الدرجة النسيجية للورم وموقع الورم 70

جدول 14: توزع حالات النكس في مجموعة الدراسة.....71

جدول 15: توزع عينة البحث بحسب نكس الأورام السحائية وجنس المرضى.....72

جدول 16: توزع عينة البحث بحسب النكس والفئة العمرية للمرضى.....73

جدول 17: توزع عينة البحث بحسب النكس وموقع الورم.....74

جدول 18: توزع عينة البحث بحسب النكس والدرجة النسيجية للورم.....75

جدول 19: الخصائص السريرية والباثولوجية لمجموعة الدراسة المناعية.....78

جدول 20: *يبين نتائج حساب قيمة معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية KI-67 وقيمة نسبة تعبيرية P53 في مجموعة الدراسة المناعية*.....78

جدول 21: *نسبة تعبيرية* KI-67 *وفقاً للنميط النسيجي للورم*.....79

جدول 22: *يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية* KI-67 *بين مجموعات النميطات النسيجية للورم* 79

جدول 23: المقارنة الثنائية LSD لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين النميطات النسيجية 80

جدول 24 : *يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية* KI-67 *وفقاً لدرجة الورم*.....81

جدول 25: *يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية* KI-67 *بين مجموعات درجة الورم*.....81

جدول 26: المقارنة الثنائية LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين درجات الورم.....81

جدول 27: *يبين حساب مقدار المساحة تحت منحني ROC لتقييم العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية* KI-67 *والإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية*.....82

جدول28: *يبين نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة حسب بعض مقادير نسبة تعبيرية* KI-67.....83

جدول 29: *يبين حساب مقدار المساحة تحت منحني ROC لتقييم العلاقة بين قيم نسبة تعبيريةKI-67 والإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية*.....84

جدول 30: *يبين نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية الملوّن KI-67*.....84

جدول 31 : *يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية KI-67 وفقاً لغزو النسيج الدماغي*.....86

جدول 32 : نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة *لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67*.....86

جدول 33 : *يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية KI-67 وفقاً لنكس الورم*.....86

جدول 34 : نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة *لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعات نكس الورم*.....87

جدول 35: يبين تعبيرية P53 في النميطات النسيجية 88

جدول 36: يبين تعبيرية P53 في الدرجات النسيجية.....90

جدول 37: يبين تعبيرية P53 نسبة لنكس الورم.....91

جدول 38: يبين تعبيرية P53 نسبة لغزو النسيج الدماغي.....92

جدول 39: المقارنة مع دراسة Telugu,R.B et al الهندية عام 2016.....104

جدول 40: : *المقارنة مع دراسة Thomas Backer et al النرويجية عام*2012 106

جدول 42: المقارنة بين متوسط تعبيرية KI-67 في دراستنا ودراسةTelugu,R.B 109

جدول 43: المقارنة بين متوسط تعبيرية KI-67 في دراستنا ودراسةAl-Nuaimy.W.T 110

جدول 44: المقارنة بين متوسط تعبيرية KI-67 في دراستنا ودراسة Pavelin,S et al الكرواتية.....111

جدول 45: يبين مقارنة متوسط نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية. 112

جدول 46: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B et al الهندية.....116

جدول 47: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Karamitopoulou,E et al السويسرية. 118

جدول 48: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Amatya,V.J et al اليابانية. 119

قائمة المخططات والأشكال التوضيحية list of Illustration

مخطط 1: النسبة المئوية لتوزع عينة البحث بحسب الجنس. 52

مخطط 2 : *المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) بحسب جنس المريض*.....53

مخطط 3: النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقا للفئة العمرية 55

مخطط 4 : *توزع عينة البحث وفقا للفئة العمرية* والجنس.....55

مخطط *5: النسبة المئوية لتوزع العينة وفقا لموقع الورم*.....56

مخطط *6: النسبة المئوية لتوزع النمطيات النسيجية للورم في عينة البحث*. 58

مخطط 7 : توزع عينة البحث بحسب النمطيات النسيجية وجنس المريض.....59

مخطط 8: توزع عينة البحث بحسب النمطيات النسيجية والفئات العمرية. 61

مخطط 9: توزع عينة البحث بحسب النمطيات النسيجية وموقع الورم.....63

مخطط 10: النسبة المئوية لحدوث غزو النسيج الدماغي في عينة البحث.....64

مخطط 11: النسبة المئوية لتوزع النمطيات النسيجية في عينة البحث بحسب WHO-2016. 66

مخطط 12: الفرق في النسب المئوية لتوزع النمطيات النسيجية بين تصنيفي منظمة الصحة العالمية.....66

مخطط 13: النسبة المئوية لتوزع الأورام السحائية بحسب درجاتها النسيجية.....67

مخطط 14: توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم وجنس المريض.....68

مخطط 15: توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم والفئات العمرية للمرضى.....69

مخطط 16: توزع عينة البحث بحسب الدرجة النسيجية للورم وموقع الورم. 70

مخطط 17 : النسبة المئوية للنكس في مجموعة الدراسة. 71

مخطط 18: توزع عينة البحث بحسب نكس الأورام السحائية وجنس المرضى.....72

مخطط 19: توزع عينة البحث بحسب النكس والفئة العمرية للمرضى. 73

مخطط 20: توزع عينة البحث بحسب النكس وموقع الورم.....75

مخطط 21: توزع عينة البحث بحسب النكس والدرجة النسيجية للورم.....76

مخطط 22: *يمثل منحني ROC بين قيم نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 والإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة (الخط باللون الأحمر) في مجموعة الدراسة المناعية*.....83

مخطط 23: *يمثل منحني ROC بين قيم نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 والإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة (الخط باللون الأحمر) في مجموعة الدراسة المناعية*. 85

مخطط 24: متوسط تعبيرية KI-67 في الدرجات والنمطيات النسيجية وحالات النكس وغزو النسيج الدماغي.....87

مخطط 25: يبين تعبيرية P53 في النمطيات النسيجية. 89

مخطط 26: يبين تعبيرية P53 في الدرجات النسيجية. 90

مخطط 27: يبين تعبيرية P53 نسبة لنكس الورم.....91

مخطط 28: يبين تعبيرية P53 نسبة لغزو النسيج الدماغي.....92

مخطط 29: مقارنة التوزع الديموغرافي والباثولوجي بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B وزملاؤه الهندية.....105

مخطط 30: *مقارنة نسبة النمطيات النسيجية مع دراسة Thomas Backer et al النرويجية عام*2012 107

مخطط 31 : *مقارنة نسبة الدرجات مع دراسة Thomas Backer et al النرويجية عام*2012.....107
مخطط 32: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسةTelugu,R.B. 109
مخطط 33: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في بعض النميطات وغزو الدماغ بين دراستنا ودراسةTelugu,R.B. 109
مخطط 34: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية والنكس بين دراستنا ودراسة Al-Nuaimy.W.T 110
مخطط 35: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في النميطات النسيجية بين دراستنا ودراسة Al-Nuaimy.W.T 111
مخطط 36: مقارنة متوسط تعبيريةKI-67 في الدرجات والنميطات النسيجية بين دراستنا ودراسةPavelin,S et al. 112
مخطط 37: يبين مقارنة متوسط نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية. 113
مخطط 38: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا وتقارير WHO-2007. 113
مخطط 39: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B et al الهندية.....116
مخطط 40: مقارنة نسبة ايجابية P53 بين دراستنا ودراسة Trott,G et al البرازيلية.....117
مخطط 41: مقارنة نسبة ايجابية P53 بين دراستنا ودراسة Karamitopoulou,E et al السويسرية. 118
مخطط 42: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Amatya,V.J et al اليابانية. 119

قائمة الصور List of Figures

صورة 1 Dr. Felix Plater.....19

صورة 2: أول رسم توضيحي معروف لورم سحائي من قبل د.سالزمان 1730م 20

صورة 3 : Dr. Harvey Cushing 20

صورة 4: مخطط يمثل طبقات السحايا.....21

صورة 5: مخطط يمثل البنية النسيجية لطبقات السحايا الثلاث (7).....23

صورة 6 : بنية الزغابة العنكبوتية 23

صورة 7: توضع الأورام السحائية داخل القحف.....29

صورة 8: صورة عيانية لورم سحائي.....32

صورة 9:التصنيف النسيجي للأورام السحائية حسب منظمة الصحة العالمية WHO-2007 34

صورة 10 : معايير منظمة الصحة العالمية لتصنيف الأورام السحائية WHO-2007. 34

صورة 11: نظام Simpson للدرجات بحسب نمط الإستئصال الجراحي ومعدل النكس 45

صورة 12: Meningothelial meningioma.....93

صورة 13:Fibroblastic meningioma.....93

صورة 14: Transitional meningioma.....94

صورة 15: Psammomatous meningioma.....94

صورة 16:Angiomatous meningioma.....95

صورة 17: Xanthomatous meningioma.....95

صورة 18: Secretory meningioma 96

صورة 19: تلوين PAS للحالة السابقةSM.....96

صورة 20: A-غزو النسيج العظمي.....97

صورة 21:Papillary meningioma –A.....97

صورة 22: Atypical meningioma 98

صورة 23:Anaplastic meningioma.....99

صورة 24: تعبيرية KI-67 في الدرجة الأولى.....100

صورة 25: تعبيرية KI-67.....100

صورة 26: تعبيرية P53 في الدرجة الثالثة.....101

صورة 27:تعبيرية P53.....101

List of abbreviation قائمة الاختصارات:

AnM :Angiomatous Meningioma

AnaM : Anaplastic Meningioma

AtyM :Atypical Meningioma

AR : Androgen Receprors .

BMI : Body Mass Index .

CEA : Carcino-emberyonic Antigen .

CM :Chordoid Meningioma

CCM :Clear Cell Meningioma

EMA : Epithelial membrane Antigen .

ER : Estrogen Receptors .

FM :Fibroblastic Meningioma

LI : Labelling Index .

MI : Mitotic Index .

MM :Meningothelial Meningioma

MRI : Magnetic Resonance Imaging.

NF2 : Neurofibromatosis Type 2

PM : Papillary Meningioma

PsM :Psammomatous Meningioma

PR : Progesterone Receprors .

RM : Rhabdoid Meningioma

SM :Secretory Meningioma

TM : Transitional Meningioma

WHO : World Health Organization.

WT1 : Wilms Tumor

تمهيد Introduction :

تعتبر الأورام السحائية من أورام الجهاز العصبي المركزي الشائعة حيث تشكل حوالي 35%، ويعتقد بأن منشأ هذه الأورام يعود لخلايا القلنسوة العنكبوتية للسحايا المغطية للدماغ و النخاع الشوكي (1).

تحدث الأورام السحائية على الأغلب مابين العقد الخامس الى السابع من العمر، بعمر وسطي حوالي ال63 عند التشخيص، مع ميل لإصابة الإناث أكثر من الذكور (2–4) .

صنفت الأورام السحائية بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO–2007 الى 15 نميط نسيجي تتوزع ضمن ثلاث درجات نسيجية: الأولى السليمة وتشكل 85–90%، الثانية اللانمطية وتشكل 5–10% ، الثالثة الكشمية وتشكل 1–3% (5).

الأورام السحائية بشكل عام هي أورام سليمة، بطيئة النمو يمكن ان تسبب اعراضا وعلامات عصبية ناجمة عن انضغاط البنى العصبية المجاورة، إلا أن لها تظاهرات سريرية ونسيجية متغايرة، كما انها كثيرة الميل للنكس [4،5]، حيث أن معدل النكس في أورام الدرجة الأولى، الثانية، الثالثة هو 7–25%، 29–59%، 60–94% على التوالي. لذلك فإنه من الصعب التنبؤ بالسلوك السريري للورم (2).

العوامل الإنذارية المعروفة تتضمن درجة الخباثة النسيجية، نمط الاستئصال الجراحي خاصة تحت التام، العمر المبكر، ارتشاح النسيج الدماغي، بعض الأنماط النسيجية الفرعية، معدل التكاثر العالي .

يُفترض أن التكاثر الخلوي، يرتبط بدرجة السلوك العدائي للورم لكنه لا يقيس العامل السبب المرتبط بهذه الحدثية [8].

يمكن قياس النشاط الانقسامي بطرق عديدة منها تقييم الخلايا خلال عملية تركيب الدنا وذلك بتحري نواتج معينة مثل الثيميدين (Thymidine)أو من خلال تعبيرية بعض المستضدات المرتبطة بالتكاثر الخلوي مثل KI-67 و PCNA (6).

المستضدKI-67 هو بروتين يتم التعبير عنه فقط في المرحلة التكاثرية للخلية ويمكن الكشف عنه بسهولة في العينات النسيجية المثبتة بالفورمالين والمدمجة بالبارافين. المنسب التكاثري المقاس ب KI-67 يمكن استخدامه كمشعر فعال للتنبؤ بسلوك الورم (6).

من العوامل الأُخرى المنظمة لدورة حياة الخلية والتي يمكن أن يكون لها فائدة انذارية في التنبؤ بالسلوك المحتمل لهذه الأورام هو الجين الكابت للورم P53. حيث يقوم هذا الجين بوظائف عديدة منها: دوره كعامل انتساخ – تنظيم دورة حياة الخلية– تحريض الموت الخلوي المبرمج – اصلاح ال DNA. الطفرة في الجين P53 تلغي هذه الوظائف مؤدية الى عدم استقرار مجيني ، وانتاج بروتين شاذ ثابت استقلابيا يتراكم في النوى ويصل الى مستوى يسهل الكشف عنه بالطرق المناعية (7,8).

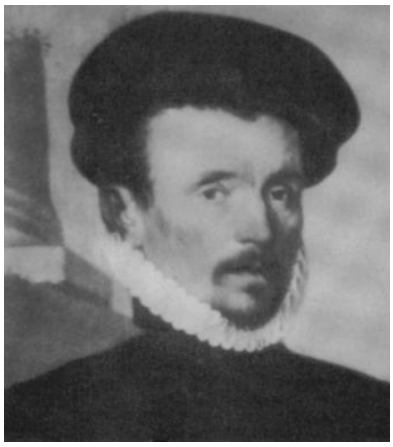
أهداف البحث Aims of the study:

- ✓ دراسة وبائية الأورام السحائية لدى عينة من المجتمع السوري.
- ✓ تصنيف الأورام السحائية نسيجيا حسب WHO-2007، وتطبيق التصنيف الجديد WHO-2016والمقارنة بين التصنيفين، ودراسة تعبيرية KI-67 و P53 في الأورام السحائية وعلاقة هذه التعبيرية بدرجة الأورام ونمطها النسيجي الفرعي وبالتالي تقييم دورها كعوامل إنذارية.
- ✓ مقارنة نتائج دراستنا مع دراسات مماثلة.

المراجعة النظرية

Literature Review

لمحــة تاريخيــة:



صورة1: Dr.Felix Plater .

يعتبر الطبيب السويسري فيلكس بلاتر Felix plater، الأستاذ في كلية الطب من جامعة بازل، أول من وضع وصفا لحالة ورم سحائي مسجلة في الأدب الطبي وذلك في عام 1614م (9).

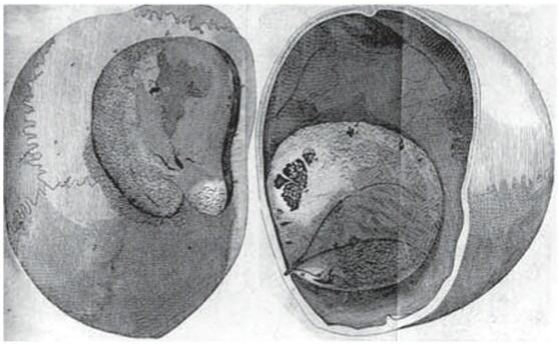
هذه الحالة كانت للسير Casper Ponecurtius الذي بدأ يعاني من تبدلات في الشخصية على مدى عامين إلى أن أصبح لا يفعل أي شيء بشكل عقلاني، كما أنه فقد شهيته للطعام وأصبح لايأكل إلا مجبرا، استمر على هذه الحال لمدة ستة أشهر، ثم توفي بعد ذلك.

أجرى الطبيب بلاتر فتح الجثة للسير Ponecurtius حيث ذكر في تقريره عن وجود ورم قاس، مليء بالفجوات، بحجم تفاحة متوسطة له غشاؤه الخاص، تتضفر على سطحه الأوردة، بدون أن يكون له أي اتصال مع نسيج الدماغ لدرجة أنه عندما تمت إزالته باليد فإنه ترك مكانه جوفا ملحوظا (9). وفيما يلي وصف الطبيب بلاتر:

" a round fleshy tumor, like an acorn. It was hard and full of holes and was as large as a medium-sized apple. It was covered with its own membrane and was entwined with veins. However, it was free of all connections with the matter of the brain, so much so that when it was removed by hand, it left behind a remarkable cavity . "

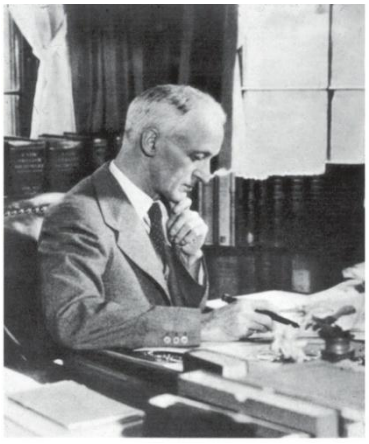
وفي عام1730م ظهر أول رسم لورم سحائي في نشرة Collegium Naturae Curiosum (الأكاديمية الألمانية للعلوم الطبيعية، ليوبولدينا)، في مقالة للطبيب Johann Salzmann والتي حملت عنوان " Exostosis seu excrescentia cranii osseo-spongiosa"، في هذه المقالة وثق د.سالزمان نتائج فتح الجثة لمريض بعمر 43 سنة بدأ يعاني من صداع، تبدلات سلوكية، دوار وتشنجات. توفي المريض بعد إحدى هذه النوب عام 1727م.

وبإجراء فتح الجثة وثق د.سالزمان وجود كتلة كبيرة داخل القحف في الناحية الجبهية الجدارية اليسرى، ويتوضع جزء منها خارج القحف، هذا الورم ذو ملمس رخو، عظمي إلى اسفنجي، يترك انطباعا على الدماغ المستَبْطِن بنفس شكل الورم، لكن بدون أي غزو للنسيج الدماغي (9).



صورة 2: أول رسم توضيحي معروف لورم سحائي من قبل د.سالزمان 1730م .

في عام 1864م اقترح د. كليلاند ،أستاذ التشريح من جامعة غلاسكو، بأن منشأ الأورام السحائية هو من التحببات العنكبوتية، إثر دراسته لحالتين من الأورام السحائية على حساب السحايا الرقيقة leptomeningeal، وأطلق عليهما اسم " الأورام الزغابية للعنكبوتية " (10).



صورة 3 : Dr Harvey Cushing.

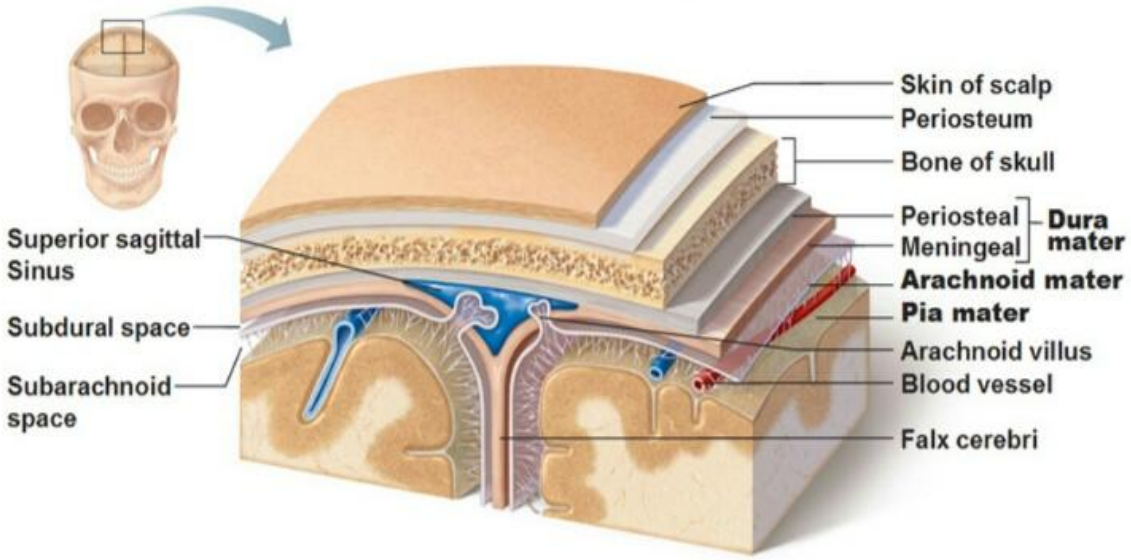
في عام 1915م قام د. كوشينغ ،أستاذ الجراحة العصبية من جامعة هارفرد، في دراسة مع د. ويبد ،جامعة بالتيمور، بإعادة إحياء فكرة د. كليلاند حول منشأ الأورام السحائية.

وفي عام 1922م اقترح د. كوشينغ مصطلح "سحائي " خلال محاضرة كافنديش في كامبريدج. لاقى هذا المصطلح قبولا عالميا، وبذلك وضعت نهاية لجدل طويل حول التسمية المناسبة للأورام السحائية (11). من هذه التسميات التي اقترحت سابقا " الورم شبيه الفطر"، "فطر الأم الجافية"، "ورم أرومي ليفي عنكبوتي" (9)، "ساركوما الأم الجافية" (12) وغيرها.

وفي عام1931م أكد الطبيبان Bailey وBucy نتائج الدراسات السابقة حول منشأ الأورام السحائية من التحببات العنكبوتية وبشكل أدق خلايا القلنسوة العنكبوتية، كما أنهما قاما بوضع توصيف نسيجي نهائي للأورام السحائية. وبحسب وصف Bailey وBucy فإن هذه الأورام ذات خلايا متطاولة إلى حد ما، تحتشد حول بعضها لتشكل دوامات، الخلايا المركزية في هذه الدوامات تخضع لحؤول هياليني وتكلس، مؤدية إلى ذلك الملمس الرملي أثناء القطع العياني، لذلك أُطلق عليها تسمية الأجسام الرملية psammoma bodies (13).

لمحــة نسيجيــة:

تتألف السحايا من ثلاث طبقات هي من الخارج إلى الداخل:



صورة 4: مخطط يمثل طبقات السحايا.

١. الأم الجافــية (14,15):

الطبقة الخارجية للسحايا التي تغلف الدماغ والنخاع الشوكي والأعصاب البصرية وهي عبارة عن غشاء ثخين ومتين، مجاور لعظم الجمجمة، تتألف من طبقتين (1) الخارجية السمحاقية والتي تتوضع بجوار عظم القحف، (2) الداخلية السحائية والتي تتوضع مجاورة للنسيج الدماغي. تفترق طبقتا الجافية في العديد من المواضع لتشكل الجيوب الوريدية. تحوي الأم الجافية على الأوعية الدموية الكبيرة، الأوعية اللمفية، الأعصاب.

نسيجيا تتكون الجافية من نسيج ضام ليفي كثيف مؤلف من حزم متداخلة من الياف الكولاجين و الإيلاستين بالإضافة إلى خلايا أرومات ليفية مسطحة. السطح الداخلي للطبقة السحائية مبطّن بخلايا مسطحة مماثلة للخلايا الموجودة في طبقة العنكبوتية والأم االحنون تسمى الخلايا المحددة الجافوية .

داخل القحف فإن الجافية تعطي أربعة طيات اساسية: (1) منجل المخ، الذي يفصل نصفي الكرة المخية. (2) الخيمة المخيخية، والتي تفصل بين المخيخ والفص القذالي للمخ. (3) منجل المخيخ، والذي يفصل نصفي الكرة المخيخية. (4) الحجاب السرجي، أصغر الطيات والذي يغطي حفرة الغدة النخامية .

٢. الأم العنكبوتية (14):

تشكل الأم العنكبوتية مع الأم الحنون **السحايا الرقيقة** أو leptomeningeal. وتتوضع مباشرة تحت طبقة خلايا المحددة الجافوية، وتتألف من خلايا أورمات ليفية كبيرة مرتبطة بشكل وثيق فيما بينها، تكون المسافات بين هذه الخلايا ضئيلة مع غياب للنسيج الكولاجيني يعود هذا الإرتباط الوثيق بين الخلايا لوجود معقدات موصلية منها موصلات الارتباط القوي Tight Junctions مما يجعل طبقة الخلايا الحاجزية العنكبوتية كتيمة للسوائل والمواد عالية الوزن الجزيئي، وحتى بعض الشوارد.

على السطح الداخلي لطبقة الخلايا العنكبوتية الحاجزية يتوضع الغشاء القاعدي ويكون على تماس مع الحيز تحت العنكبوتية.

الخلايا الترابيقية العنكبوتية هي خلايا أورمات ليفية متخصصة ذات استطالات هيولية طويلة، مسطحة،غير منتظمة، تتصل بطبقة الخلايا العنكبوتية من جهة والأم الحنون من جهة أُخرى، مشكلة بذلك جسورا في الحيز تحت العنكبوتية. الكولاجين قد يتواجد ضمن المطرس الترابيقي المولَّد من قبل الاستطالات الخلوية في الحيز تحت العنكبوتي (14).

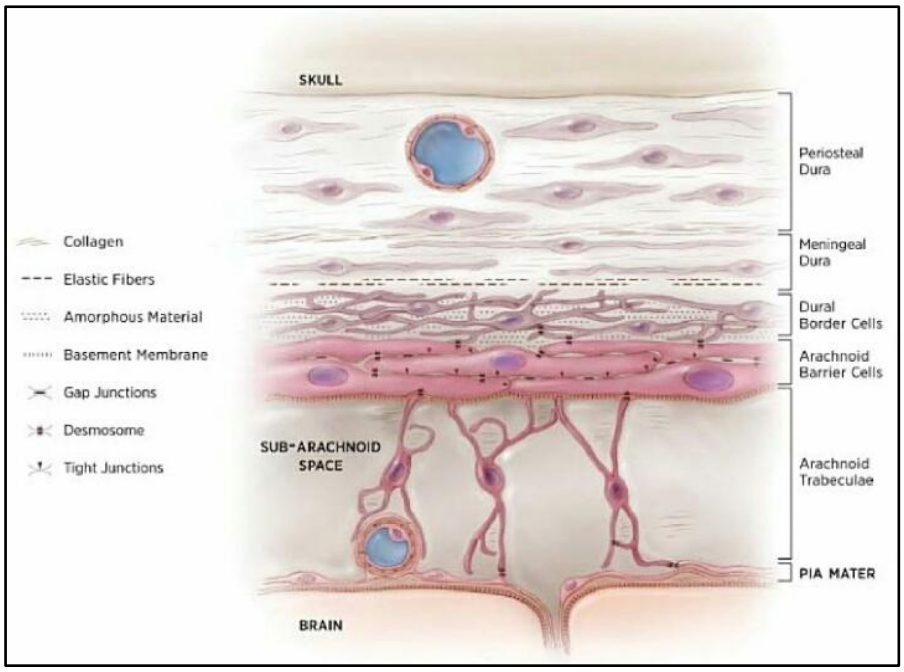
٣. الأم الحنون (14–16):

هي طبقة رقيقة موعاة تغلف الدماغ والحبل الشوكي كما أنها تفصل الحيز تحت العنكبوتية عن الحيز تحت الحنون. الغشاء القاعدي للطبقة الدبقية السطحية للدماغ والنخاع الشوكي (المسماة المحددة الدبقية)، يفصل الأم الحنون عن النسيج العصبي المستَبْطِن مشكلا بذلك الحيز تحت الحنون.

تغلف الأم الحنون السطح الخارجي للدماغ بما في ذلك التلافيف والشقوق والثنيات، كما أنها تتبارز في بعض المواضع داخل البطينات لتشكل مع خلايا البطانة العصبية **الضفيرة المَشيمَويّة**.

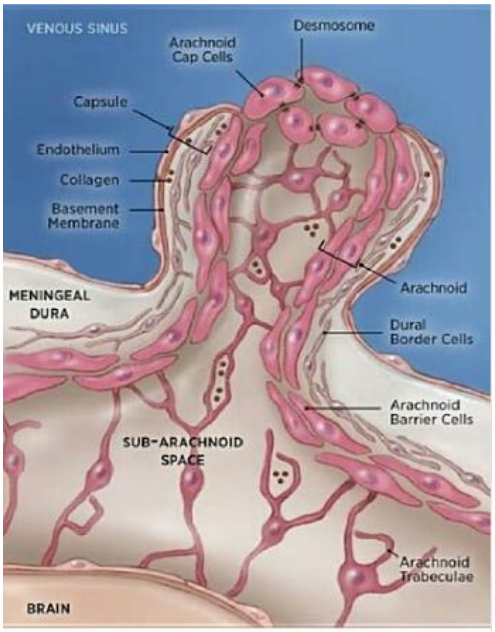
نسيجيا تتألف الأم الحنون من ألياف كولاجين وايلاستين وخلايا أورمات ليفية مسطحة وبالعات.

الأورمات الليفية في طبقة الأم الحنون تشكل معقدات موصلية على حوافها مما يجعل طبقة الأم الحنون كتيمة للمواد الجسيمة مثل الدم.



صورة 5: مخطط يمثل البنية النسيجية لطبقات السحايا الثلاث (14).

الزغابـات العنكبوتيــة (14):



صورة 6 : بنية الزغابة العنكبوتية .

هي أجزاء متخصصة من السحايا تتبارز ضمن الجيوب الوريدية والبنى الوريدية الرئيسية. تلعب دورا اساسيا في امتصاص السائل الدماغي الشوكي بآليات فاعلة ومنفعلة. الزغابات العنكبوتية هي تشكلات مجهرية، لكن التحببات العنكبوتية مرئية للعين المجردة (هي تجمع للزغابات العنكبوتية كما أنها تسمى أجسام باشيوني نسبة إلى مكتشفها Antonio Pacchioni).

تتواجد الزغابات العنكبوتية بتراكيز عالية بجوار الجيوب الرئيسية، الأوردة الدماغية الكبيرة، والصغيرة القاعدية.

المحفظة الليفية المنعكسة من الأم الجافية المحيطة تغطي الزغابات باستثناء منطقة الذروة حيث توجد خلايا القلنسوة العنكبوتية. هذه الخلايا هي بنى عالية الفعالية الاستقلابية تكون معرضة للدم الوريدي في الجيوب الوريدية وتلعب دورا هاما في ارتشاف السائل الدماغي الشوكي. تعتبر هذه الخلايا هي الخلايا الأصل لنشوء الأورام السحائية.

عوامل الخطر Risk Factors:

- **الإشعاع المؤين Ionizing radiation:**

التعرض للإشعاعات المؤينة هو أكثر العوامل البيئية الذي ثبت تورطها بإحداث الأورام السحائية. تقسم درجات التعرض للإشعاع إلى ثلاث مجموعات حسب كمية الإشعاع التي تم التعرض لها **منخفضة**(<10غراي)، **معتدلة**(10 – 20غراي)، **العالية** (>20غراي) ((حيث تمثل ال **غراي Gray** وحدة قياس الأشعة المؤينة))، بفترات كمون حتى ظهور هذه الأورام هي 35 ،26 ،19–24 عام على التوالي (17,18) .

تم إثبات العلاقة بين التعرض للإشعاعات المؤينة وحدوث الأورام السحائية من خلال العديد من الدلائل والدراسات:

- ✓ المرضى الذين تلقوا علاج إشعاعي بجرعات عالية (> 20غراي) لعلاج أورام الدماغ الدبقية، الابيضاضات، اللمفومات و الانتقالات الدماغية ظهرت لديهم أورام سحائية بعد فترة كمون حوالي 24 عام (19,20).
- ✓ استخدام الإشعاع المؤين في علاج سعفة الرأس لدى الأطفال بجرعات إشعاعية حوالي ال(8) غراي أدى إلى ظهور أورام سحائية بعد فترة كمون حوالي 36 عام (21,22).
- ✓ التعرض لجرعات صغيرة من الإشعاع في إطار التصوير الإشعاعي للأسنان ربما يلعب دورا في تطور الأورام السحائية (21,23).
- ✓ زيادة معدل حدوث الأورام السحائية عند الأفراد الناجين من الإنفجار الذري الذي حدث في اليابان، هذه الزيادة سجلت لدى الأشخاص الذين تعرضوا لدرجات عالية من الإشعاع، وبين الأفراد الذين كانوا بأعمار صغيرة عند حدوث الإنفجار (21,24).

غالبا ماتكون الأورام السحائية المحرضة بالإشعاع لانمطية أو عدوانية، متعددة البؤر، عالية الخلوية، تميل للحدوث في الأعمار الشابة، وهي ذات معدل نكس عالي. بالإضافة إلى أن الشذوذات الصبغية في هذه الأورام تتضمن (10q ,1p ,18q)، أكثر من شذوذات الصبغي22 حيث يتوضع جين NF2 (18,25).

- **العوامل الهرمونية:**

اقترح وجود دور للعوامل الهرمونية في حدوث الأورام السحائية من خلال العديد من الأدلة (26):

- ✓ معدل حدوث هذه الأورام عند النساء بعد سن البلوغ أعلى منه عند الذكور .

- ✓ النسبة إناث/ ذكور تكون أعلى خلال السنوات الإنجابية (1/3,5)، وتتناقص عند الأشخاص المسنين.
- ✓ زيادة حجم هذه الأورام بشكل ملحوظ خلال الحمل، وخلال الطور اللوتيئيني للدورة الطمثية .
- ✓ تواجد مستقبلات البروجسترون والأستروجين والأندروجين في 88%، 40%، 39% من الأورام السحائية على التوالي (17).

وبسبب النتائج عن تأثير العوامل الهرمونية في تطور الأورام السحائية استخدمت بعض العلاجات الفموية الجهازية البروجسترونية التأثير وغيرها من العوامل الهرمونية في الأورام السحائية الناكسة التي لايمكن علاجها جراحيا و/أو شعاعيا (27).

العلاقة المحتملة بين العلاج الهرموني البديل أو استخدام مانعات الحمل الفموي و زيادة خطر حدوث هذه الأورام تمت دراستها من خلال العديد من الدراسات إلا أن النتائج كانت غير متوافقة، ولم يتم استخلاص أي نتائج من خلال هذه الدراسات (28,29).

هناك بعض الأدلة على وجود تأثير للتدخين وزيادة مشعر كتلة الجسم BMI في حدوث الأورام السحائية، وذلك من خلال تأثير هذين العاملين على مستويات الهرمونات داخلية المنشأ ، إلا أن النتائج كانت أيضا متضاربة (30).

- **سرطان الثدي Breast Cancer :**

تمت دراسة العلاقة بين الأورام السحائية وسرطان الثدي من خلال العديد من الدراسات. حيث سجلت زيادة معتدلة في خطر حدوث أورام سحائية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي، كما سجلت زيادة مقابلة في تطور سرطان الثدي لدى النساء المصابات بورم سحائي (21).

اقترحت العديد من التفسيرات لهذا الإرتباط منها وجود عوامل خطر مشتركة مثل الهرمونات داخلية وخارجية المنشأ، التشارك بآليات التأهب الجيني بما فيها تغير الأشكال في جينات اصلاح الحمض النووي،العوامل الديموغرافية. وبالتالي فإن العلاقة بين هذين النمطين من الأورام هي الإشتراك بعوامل الخطر نفسها (31).

العوامل الجينية:

تنشأ الأورام السحائية عادة عن تطور متعدد المراحل للتبدلات الجينية، والذي قد يكون ناتجا إما عن عدم تفعيل

للجينات المثبطة للورم، أو تفعيل لطليعة الجينات الورمية **oncogene**.

وأهم هذه الجينات التي ثبت ارتباطها بتطور الأورام السحائية **NF2 gene**، **DAL-1 gene**، وهما من الجينات الكابتة للورم المرمزة لبروتينات الهيكل الخلوي .

يتوضع جين **NF2** على الذراع الطويل الصبغي 22 ويرمز للبروين الهيكلي **merlin**، ويتوضع جين **DAL-1** على الذراع الطويل للصبغي18 ويرمز لبروتينات **4.1B** (32).

طفرة الNF2 gene ينتج عنها الإصابة بالورام الليفي العصبي النمط 2(**NF2**) وهو اضطراب جسدي سائد يؤهب للاصابة بالعديد من الآفات الورمية (33).

حوالي نصف أفراد الحالات العائلية المصابون بالورام الليفي العصبي يطورون أورام سحائية في أعمار مبكرة بالنسبة للأورام الفرادية، وتكون هذه الأورام غالبا لانمطية أو كشمية، تميل للتوضع داخل القحف، بالإضافة إلى أنها تكون متعددة في غالبية الحالات. بالإضافة الى ذلك سجلت العديد من الحالات السحائية الفرادية غير المترافقة مع الورام الليفي العصبي والتي تحمل طفرة ال NF2 gene (حوالي 50 %)، مما يؤيد فرضية التطور الورمي متعدد المراحل لحدوث الأورام السحائية الخبيثة (21).

الأورام السحائية الفرادية، والأورام السحائية العائلية غير المترافقة مع NF2 تحدث بآليات جينية مختلفة، وقد تكون طفرة في الجين DAL-1 إحدى هذه الآليات (سجلت طفرة هذا الجين في حوالي 60% من الأورام السحائية الفرادية) (34).

- **رضوض الرأس :**

اقترحت رضوض الرأس كأحد العوامل المسببة للأورام السحائية منذ عام 1922م، إلا أن دورها لم يتم إثباته حتى الان، فقد كانت نتائج الدراسات التي أُجريت حول علاقة أذيات الرأس بحدوث الأورام السحائية متضاربة (35).

- **استخدام الهواتف المحمولة:**

مع ظهور تقنيات الاتصالات الجديدة ولاسيما الهواتف النقالة، برزت مسألة تحديد إذا ماكان هناك ارتباط بين تطور الأورام السحائية واستخدام الهواتف المحمولة.

خلصت إحدى الدراسات الكبرى الى عدم وجود مثل هذا الارتباط، لكن مع ذلك يجب الأخذ بعين الاعتبار أن فترة

المتابعة كانت قصيرة نسبيا بسبب ان الاستخدام الواسع للهواتف النقالة بدأ في العشرين سنة الأخيرة. كما أنه لاتوجد نتائج بحثية كثيرة عن هذا الموضوع (36).

التأهب الجيني والأورام السحائية المتعددة:

تحدث الأورام السحائية غالبا بشكل فرادي، لكن في حالة الأورام المتعددة فإنهاغالبا ماتكون مترافقة بالمتلازمات الورمية العائلية. تعتبر الأورام السحائية شائعة الحدوث في اطار متلازمة الورام الليفي العصبي NF2. ففي حوالي 50-75% من الأفراد المصابين بNF2 يطورون أورام سحائية.

سجلت العديد من الحالات العائلية للإصابة يالأورام السحائية في غياب NF2.

من المتلازمات العائلية الأَخرى التي تحدث الأورام السحائية في إطارها هي:

MEN-1,Gorlin,Cowden, Gardner, Turcot, von Hippel– Lindau-(VHL), and Li–Fraumeni syndrome (33,37)

العديد من الجينات الأَخرى التي ثبت دورها في إحداث الأورام السحائية المتعددة منها طفرة في جين**SMARCB 1**(38) و طفرات الفقدان الوظيفي في **SUFU** (39).

الوبائيـــــات Epidemiology:

تشكل الأورام السحائية حوالي ثلث أورام الجهاز العصبي المركزي لدى البالغين (34–36%) (1,5,26)، بمعدل توارد سنوي يصل إلى 7.9 /100 ألف مواطن سنويا (1,40).

استنادا للسجل المركزي لأورام الدماغ في الولايات المتحدة الامريكية كان هناك مايقارب 18,000 حالة جديدة مشخصة سنويا بين عامي 2004– 2006م (21). حاليا يقدر انتشار الأورام السحائية في الولايات المتحدة الأمريكية ب 25,110 حالة في عام 2015 و24.880 حالة في عام 2016 (41). أما في الدول الاسكندنافية فإن معدل التوارد قد ازداد بين عامي 1968– 1997م من 2,6 إلى 100/4,5 ألف عند الإناث، ومن 1,4 إلى 100/1,9 ألف عند الذكور (42). هذه الزيادة لم تسجل في المملكة المتحدة أو ايطاليا حيث بقي معدل التوارد مستقرا لعقود (43,44).

الأورام الصغيرة < 2 سم عادة تكون لاعرضية وتكتشف صدفة أثناء فتح الجثة (17).

يزداد حدوث الأورام السحائية مع التقدم بالعمر، حيث أن أغلب الحالات تحدث عند البالغين الكهول، وتكون ذروة الإصابة بين العقدين الخامس والسابع (4,45)

تحدث الإصابة عند الإناث بشكل أشيع منها عند الذكور بنسبة (إناث/ ذكور) تتراوح بين (1/2) و (1/3) بالنسبة للأورام داخل القحف، و (1/10) بالنسبة للأورام السحائية الشوكية والتي تشكل 10% من الأورام السحائية (21,46).

هذه السيطرة لإصابة الإناث تكون أقل وضوحا في الأورام المحرضة بالإشعاع، الأورام لدى الأطفال،الأورام السحائية اللانمطية، الأورام السحائية الخبيثة والتي تميل للحدوث بنسبة أعلى عند الذكور (21).

الأورام السحائية المترافقة بالمتلازمات الورمية الوراثية عادة ماتكون متعددة، وتبدي ميلاً للحدوث في الأعمار الشابة مع تساوي نسبة الإصابة بين الذكور والإناث .

عند الأطفال تشكل الأورام السحائية (0,4 – 4,6%) من أورام الجهاز العصبي المركزي (46)، وتنشأ عادة في مواضع نادرة مثل البطينات الجانبية، الحفرة الخلفية، المناطق فوق الجافوية الشوكية . كما أنها أكثر ميلا من نظيرتها لدى البالغين لتتظاهر كما يلي: أحجام كبيرة، التشكلات الكيسية، فقدان الإرتكاز الجافوي، سلوك عدواني، درجة

نسيجية عالية، معدل نكس عالي، نماذج هيستولوجية عدوانية خاصة النميطات النسيجية الحليمية والصافية .

العوامل المؤهبة دائما تشمل طفرة NF2، قصة تشعيع سابق بالرغم أن أكثر من نصفها يحدث بشكل فرادي(47,48).

مقارنة بالكهول فإن التنبؤ بالسلوك السريري لهذه الأورام أصعب عند الأطفال (49).

التوضـــع Localization:

هذه الأورام عادة هي أورام ذات قاعدة جافية تنشأ غالبا بقرب الجيوب الوريدية والطيات الجافوية في المناطق داخل القحف، داخل القناة الشوكية أو المنطقة الحجاجية (4,50).

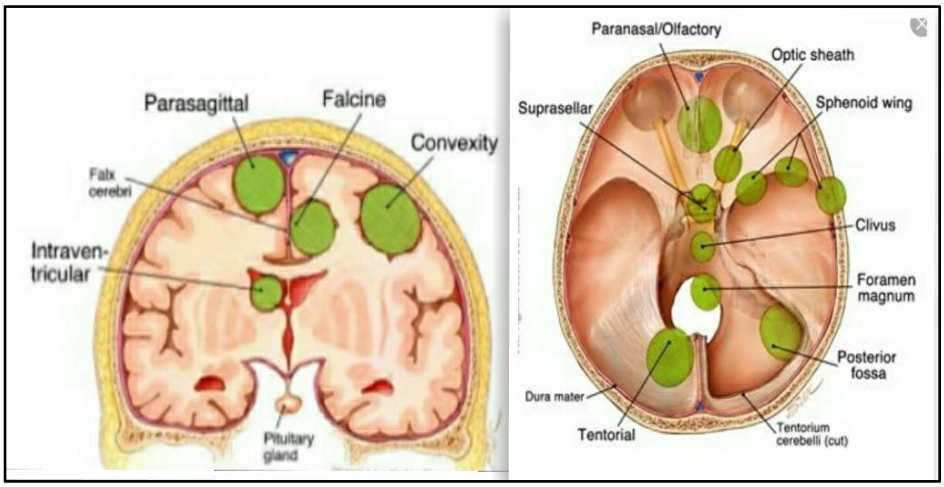
تشتمل المواضع الشائعة للإصابة داخل القحف على الجافية فوق التحدب الدماغي (الوجه الجانبي)، والوجه المجاور للسهمي من تحدب الدماغ بالترافق مع مشول المخ. من التوضعات الأُخرى الشائعة لهذه الأورام داخل القحف هي : التلم الشمي، جناح العظم الوتدي، غمد العصب البصري، السرج التركي، حواف العظم الصخري، الخيمة المخيخية و الحفرة الخلفية (2,50).

الأورام السحائية اللانمطية والكشمية تصيب عادة مشول المخ والأجزاء الجانبية (الوحشية) من تحدب الدماغ (2).

بالنسبة للأورام التي تتوضع في الحبل الشوكي فهي تحدث غالبا في الجزء الصدري (2).

التوضع داخل البطينات نادر، وينتج عن البقايا العنكبوتية أثناء عملية التطور الجنيني (17,50).

الإنتقالات تكون غالبا إلى الرئة، الجنبة، الكبد والعظم (2). تميل الأورام اللانمطية و الكشمية لإحداث انتقالات جهازية غالبا ماتكون إلى الرئة (17).



صورة 7: توضع الأورام السحائية داخل القحف.

المظـــاهر السريريـــة Clinical Features :

تتنوع التظاهرات السريرية للأورام السحائية حسب التوضع التشريحي لها. بشكل عام معظم هذه الأورام هي أورام بطيئة النمو تسبب أعراضا وعلامات ناتجة عن انضغاط البنى المجاورة. من الأعراض الشائعة الصداع، النوب، تبدلات الحالة النفسية (2).

تسبب الأورام التي تتوضع على تحدب الدماغ عجزا عصبيا حسي حركي، نوب أو صداع. الأورام المجاورة للجيب السهمي/مشول المخ تسبب اضطرابات في الذاكرة،تبدلات سلوكية، عمى شقي مماثل خاصة أورام الثلث الخلفي (51).

يحدث الجحوظ في الأورام الحجاجية، الأورام المجاورة للسرج التركي تسبب أعراض بصرية تتمثل في الفقدان التدريجي للحدة البصرية وصولا الى حدوث عمى شقي لامتناظر (52). في حين أن الأورام التي تتوضع على جناح العظم الوتدي تتظاهر ب اضطرابات بصرية، فقدان الحس في الوجه أو الخدر، بينما تؤدي الأورام التي تتوضع في التلم الشمي إلى فقدان حاسة الشم ومتلازمة فوستر كينيدي (52).

أورام الحفرة الخلفية تتظاهر بأعراض ناجمة عن انضغاط جذع الدماغ والمخيخ، انضغاط الأعصاب القحفية (53). فأورام الزاوية الجسرية المخيخية تسبب انضغاطا للأعصاب القحفية مؤدية إلى فقدان السمع، الطنين والرنح (54). وأورام المحدر الصخري تسبب انضغاط العصب ثلاثي التوائم مؤدية إلى ألم وجهي حاد(ألم عصب ثلاثي التوائم) (53) يمكن أن تتظاهر الأورام التي تتوضع بالقرب من الثقبة الكبرى أو الخيمة المخيخية بصداع، رنح، غثيان، اقياءات عسرة بلع، ألم قفوي (51,55). أما الأورام التي تتوضع داخل البطينات يمكن أن تصل إلى أحجام كبيرة وتسبب إحصارا في مرور السائل الدماغي الشوكي وبالتالي زيادة الضغط داخل القحف، وتتظاهر الأعراض بصداع ودوار، اضطرابات بصرية، عجز حركي في الجانب المقابل (56).

تؤدي الأورام السحائية الشوكية إلى انضغاط جذور الأعصاب الشوكية ألم ظهري خاصة، ضعف وخدر في الأطراف ، اضطرابات المشية، سوء وظيفة المثانة (47,57).

المظاهـر الشعاعيـة Radiologic Features:

- ✓ **التصوير المقطعي المحوسب (CT):** تظهر الأورام السحائي بالتصوير المقطعي المحوسب على شكل آفات محددة جيدا، كروية أو مفصصة أو لويحية **(en-plaque)**، ذات ارتكاز جافوي عريض أو ضيق لذلك فقد تبدو معنقة أو لاطئة . تكون هذه الآفات متماثلة الكثافة بالنسبة للنسيج الدماغي المجاور في حال التصوير غير المعزز. أما بعد حقن مادة التباين فإنها تكون ذات تعزيز متجانس للتباين.

التصوير المقطعي المحوسب يكون ذو فائدة أكبر في كشف التكلسات، الغزو العظمي أو فرط التعظم المرافق (58,59).

- ✓ **التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):** تكون الأورام السحائية متماثلة إلى ناقصة الكثافة قليلا بالنسبة للمادة الرمادية للنسيج الدماغي المجاور بالزمن (T1w) قبل الحقن، ومتماثلة إلى عالية الكثافة قليلا في الزمن (T2w) قبل الحقن، أمّا بعد الحقن بمادة الغادولينيوم فإنها تظهر تعزيزا متجانسا للتباين (60).

في الأورام التي تحوي بؤرا من التكيسات، نخر، التكلس فإن تعزيز التباين يكون متغاير (60).

ال **MRI** أفضل من ال **CT** في رؤية تفاصيل الأنسجة الرخوة (59).

علامة " **Dural-tail** " أفضل ماتشاهد بالزمن **(T1w)** بعد الحقن وهي توصف تثخن الجافية المجاورة لورم داخل القحف. (نسيج ارتكاسي مفرط التوعية، لكن ليس خلايا سحائية ورمية) (51,59).

الوذمة حول الورم تكون واضحة أحيانا خاصة حول النماذج اللانمطية و الكشمية، بالإضافة إلى أنها تترافق مع النموذج الإفرازي، وأفضل ماتشاهد بالزمن **(T2w)** (2).

- ✓ **تصوير الأوعية الدماغي (CAG):** معظم الأورام السحائية تبدي توعية غزيرة، والتي تحمل في بعض حالات الأورام كبيرة الحجم خطورة عالية للنزف خلال العمل الجراحي. في مثل هذه الحالات فإن التصميم الوعائي قبل العمل الجراحي عن طريق CAG يمكن أن يقلل من هذه الخطورة.

بالإضافة الى أن CAG أكثر حساسية من MRI في تحري وجود غزو وعائي (عدم انتظام جدر الأوعية بتصوير الأوعية الدماغي هو مشعر عالي لحدوث غزو وعائي ورمي) (46).

الفحص العيانـــي Macroscopy:

معظم الأورام السحائية هي كتل محددة جيدا، طرية إلى مطاطية، ذات ارتكاز جافوي واسع. السطح الخارجي عادة أملس أو فصيصي (61).

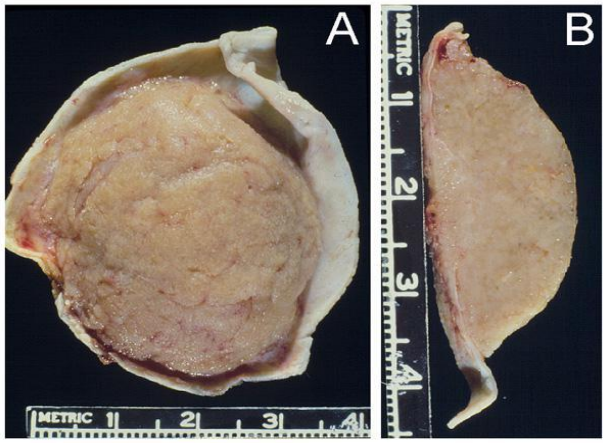
مصطلح ورم سحائي لويحي" **En Plaque** " يشير إلى نموذج نمو مسطح مثل البساط ""Carpet Like"غالبا ما يتوضع على جناح العظم الوتدي (62).

سطح القطع عادة ذو لون أسمر حبيبي متجانس. إلا أنه قد يبدي تبدلات متنوعة باختلاف النماذج الهيستولوجية (52). المظهر الرملي أثناء القطع العياني يشير إلى وجود العديد من الأجسام الرملية. الأورام الليفية تكون محددة جيدا و ذات سطح قطع أملس. تتظاهر التبدلات الصفرومية أو الشحمية ببؤر صفراء اللون. النماذج الإفرازية تتظاهر بسطح قطع مخاطي لؤلؤي لماع (62).

يتراوح حجم هذه الأورام من بضعة ميليمترات إلى أحجام كبيرة خاصة في الأنماط عالية الدرجة. الأورام السحائية اللانمطية والكشمية عادة تكون كبيرة الحجم، رخوة، متنخرة (2).

تغزو الأورام السحائية بشكل شائع الجافية والجيوب الوريدية الكبرى، ويشاهد أحيانا غزو للنسيج العظمي للجمجمة. بحيث تعطي مظهر مميز هو فرط التعظم **Hyperostosis** الذي يعتبر مؤشر عالي لوجود غزو لعظم القحف. يمكن أن تلامس الأورام السحائية الأوعية الدموية الدماغية إلا أنها نادرا ماتخترق جدر هذه الأوعية.(2).

من الشائع أن تسبب هذه الاورام انضغاطا للنسيج الدماغي المستبطن، إلا أن الغزو الواضح للنسيج الدماغي نادر (2).



صورة 8: صورة عيانية لورم سحائي

A: الإتصال الوثيق بالجافية. B : سطح القطع بلون اسمر، حبيبي، دون نزف.

تصنيف الأورام السحائية Meningioma Classification :

كان الطبيب الألماني فيرشو أول من حاول تصنيف الأورلم السحائية وذلك عام 1863م، تغير بعدها التصنيف عدة مرات كمحاولة لإيجاد تصنيف يربط المظاهر المجهرية النسيجية بتطور المرض وإنذاره.

في عام 1979م جرى تصنيف الأورام السحائية من قبل منظمة الصحة العالمية، حيث لاقى هذا التصنيف قبولا واسعا، ثم تم تنقيحه عدة مرات وصولا إلى التصنيف **WHO-2007**، وحاليا **WHO-2016**

تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO لعام 2007 الذي قسم الأورام السحائية إلى ثلاث درجات و 15 نميط نسيجي (تحت نمط) (2):

- ✓ **الدرجة الأولى (السليمة):** تصنف معظم الأورام السحائية ضمن هذه الدرجة(85-90%). تفتقد النميطات النسيجية في هذه الدرجة للمعايير المشخصة للأورام اللانمطية أو الكشمية، كما أن المنسب الانقسامي MI mitotic index عادة يكون أقل من أربعة انقسامات في كل عشر ساحات من التكبير القوي (2).
- ✓ **الدرجة الثانية:** تشكل حوالي5 -10%، وهي أورام ذات معدل نكس أعلى مع نمو موضعي أكثر عدوانية، حيث قد تتطلب معالجة أخرى اضافة الى الجراحة. وتتطلب المعايير التشخيصية لهذه الفئة إما منسبا انقساميا MI يبلغ أربعة انقسامات أو أكثر في كل عشر ساحات من التكبير القوي، أو ثلاثة أو أكثر من الملامح اللانمطية (زيادة الخلوية أو خلايا صغيرة مع ارتفاع النسبة بين النواة /الهيولى أو نويات واضحة أو نخر أو النمو الصفيحي وغياب البنية الفصيصي(63).
- ✓ **الدرجة الثالثة:** تشكل1- 3% من الأورام السحائية، وهي أورام عدوانية بشدة، حيث تتصف بمظهر إجمالي لخباثة عالية،. تشاهد معدلات انقسامية عالية بشكل شديد غالبا (أكثر من 20 انقساما في كل 10 ساحات تكبير قوي)(63) .

تم وضع تصنيف جديد لمنظمة الصحة العالمية WHO-2016 يختلف عن سابقه بان وجود غزو للنسيج الدماغي أصبح من المعايير المشخصة للأورام السحائية اللانمطية كاف لوحده لاعطاء التشخيص (64).

Grade I	Grade II	Grade III
Meningothelial	Clear cell	Papillary
Fibrous	Chordoid	Rhabdoid
Transitional	Atypical	Anaplastic (malignant)
Psammomatous		
Microcystic		
Secretory		
Angiomatous		
Lymphoplasmocyte rich		
Metaplastic		

صورة 9:التصنيف النسيجي للأورام السحائية حسب منظمة الصحة العالمية WHO-2007

WHO grade	Criteria
I	Mitosis <4/10 HPF
II	Mitosis 4-19/10 HPF or 3 or more of the following five features
	Increased cellularity
	Uninterrupted patternless or sheet-like growth
	Small cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio
	Prominent nucleoli
	Foci of "spontaneous" or "geographic" necrosis
III	Mitosis ≥20/10 HPF or exhibiting loss of differentiated features resulting in carcinoma, melanoma, or sarcoma-like appearances

WHO: The World Health Organization, HPF: High power field

صورة 10 : معايير منظمة الصحة العالمية لتصنيف الأورام السحائية WHO-2007.

النميطات النسيجية (تحت أنماط) للأورام السحائية :

تصنف الأورام السحائية إلى 15 نميط نسيجي (تحت نمط) بحسب منظمة الصحة العالمية WHO قد تترافق بعض النميطات النسيجية مع بعضها لكن يوضع التشخيص بحسب النميط السائد والذي يشغل أكثر من نصف مساحة النسيج الورمي

الأورام سحائية الخلايا (نمط الخلية الظهارية السحائية) MENINGOTHELIAL MENINGIOMA (MM):

يعتبر النميط النموذجي الأكثر شيوعا للأورام السحائية .

نسيجيا: يتألف من فصوص محاطة بحواجز كولاجينية رقيقة. وداخل الفصوص تنتظم الخلايا الورمية بشكل مخلوي ناجم عن التحام الحدود الخلوية لهذه الخلايا فيما بينها بحيث يصعب رؤيتها بالمجهر الضوئي (2).

مورفولوجيا تبدو هذه الخلايا كبيرة، متماثلة، ذات نوى بيضوية وكروماتين ناعم يظهر أحيانا وضوحا مركزيا، و اندخالات ايوزينية سيتوبلازمية نووية يُشار إليها بالإندخالات الكاذبة (58).

التشكلات الدوامية والأجسام الرملية تكون قليلة الوضوح، وإن وجدت فهي تكون بنسبة أقل منها في النميطات الانتقالية ، الأرومية الليفية والرملية.

الأورام السحائية الليفية (نمط الخلية الارومية الليفية) FIBROUS MENINGIOMA (FM):

الشكل الصافي لهذا النميط النسيجي غير شائع، إذ أنه غالبا ما يترافق مع نماذج أُخرى .

نسيجيا: يتألف من خلايا مغزلية الشكل تنتظم بشكل حزمي أو حصيري. وتتوضع هذه الخلايا ضمن مطرس خلوي غني بألياف الكولاجين والريتيكولين. وفي بعض الحالات يكون النسيج الكولاجيني لافتا للنظر بشدة .

التشكلات الدوامية والأجسام الرملية تكون قليلة، المظاهر النووية الموجودة في نميط الخلية الظهارية السحائية تكون دائما موجودة بشكل بؤري (47) .

الأورام السحائية الانتقالية TRANSITIONAL MENINGIOMA (TM):

يجمع هذا النميط النسيجي الشائع بين المظاهر النسيجية للنميطات سحائية الخلايا والأرومية الليفية. حيث تنتظم الخلايا بشكل حزمي أو ضمن فصوص غير واضحة .

التشكلات الدوامية والأجسام الرملية تكون موجودة بشكل واضح (65).

الأورام السحائية الرملية PSAMMOMATOUS MENINGIOMA (PsaM):

يحدث عادة عند النساء في منتصف العمر، ويتوضع غالبا ضمن الجزء الصدري للحبل الشوكي (47).

نسيجيا: يتألف من العديد من الأجسام الرملية المتكلسة والتي تشكل>50 % من النسيج الورمي. في بعض الحالات فإن الأجسام الرملية قد تشغل كامل النسيج الورمي مخفية بذلك الخلايا الظهارية السحائية التي شكلت هذه الأجسام.

التشكلات الدوامية تكون واضحة بشدة.

بشكل أدق يبدأ هذا النميط كأحد النميطات النموذجية غالبا الانتقالي الذي يتسم بغزارة التشكلات الدوامية، مع الوقت تخضع هذه التشكلات لحؤول هياليني في مركزها وتتكلس مشكلة صفائح كروية متكلسة أو مايعرف بالأجسام الرملية.

عندما تصبح هذه الأجسام هي السائدة في النسيج الورمي يسمى النميط الرملي(PsaM) (47)

الأورام السحائية الوعائية ANGIOMATOUS MENINGIOMA (AnM):

يتظاهر هذا النميط النسيجي بسيطرة الأوعية الدموية في النسيج الورمي والتي تشغل >50 من مساحة النسيج الورمي.

حدد الباحثون نموذجين لهذا النميط :

كبير الأوعية: أوعية كبيرة الحجم ذات جدر متهلينة مترافقة مع أحد النميطات النموذجية، وصغير الأوعية: أوعية صغيرة ذات جدر رقيقة تترافق غالبا مع تبدلات كيسية . في هذا النموذج وعند التوضع في الحفرة الخلفية قد يحدث التباس مع ورم الأرومة الوعائية ألا أن التلوينات المناعية تحسم التشخيص (EMA+، PR+، Inibin −) (66).

من الشائع في هذا النميط وجود تبدلات تنكسية نووية لانموذجية متوسطة الى شديدة الوضوح، ولكن بالرغم من ذلك فإن الأغلبية العظمى لهذه الأورام تكون سليمة نسيجيا وشعاعيا (2).

الأورام السحائية الكيسية MICROCYSTIC MENINGIOMA :

يتظاهر هذا النميط النسيجي بوجود خلايا ذات استطالات (امتدادات) هيولية رقيقة متطاولة، تحصر بينها كيسات مملوءة بسائل مخاطي خارج خلوي أيوزيني باهت.

تعدد الأشكال الخلوية يكون واضحا في هذا النميط، الا أنه بجميع الأحوال يندرج ضمن الأورام السليمة. الوذمة حول الورمية قد تشاهد أحيانا (61,67).

الأورام السحائية الإفرازية SECRETORY MENINGIOMA (SM):

تصيب غالبا النساء، وتتوضع عادة على الفصوص الجبهية والجسر الوتدي. وهي عادة ذات انذار جيد حيث تصنف ضمن WHO–I.

ترافق هذه الأورام عادة بارتفاع مستوى CEA في الدم, والذي ينخفض بعد الاستئصال الجراحي (61)

نسيجيا: يحدث غالبا بالترافق مع النميطات سحائية الخلايا أو الانتقالية. العلامة الواسمة لهذا النميط النسيجي هي وجود تمايز ظهاري بؤري، تتجلى بتشكل لمعات داخل خلوية تحوي قطيرات إفرازية كروية ايوزينية برّاقة، ايجابية بملون شيف وحمض البيريوديك PAS (47). تعرف هذه التشكلات بإسم الأجسام الرملية الكاذبة، وتبدي ايجابية للمستضد السرطاني الجنيني CEA، في حين تكون الخلايا الورمية المحيطة بها ايجابية CK (18).

من المهم تمييز الأجسام الرملية الكاذبة (متعددة ضمن الخلية المفردة، بلون أحمر، مصمتة، مستقلة عن الدوامات) عن الأجسام الرملية الحقيقية (تكون كبيرة، محبة للأساس، متكلسة أحيانا، صفائحية، تنشأ في مركز الدوامات) (61)

الوذمة حول الورمية تكون واضحة بشدة في مثل هذه الأورام. كما أن الخلايا البدينة MAST CELLS قد تكون عديدة (61).

الأورام السحائية الغنية بالخلايا المصورية واللمفاوية LYMPHOPLASMACYTE–RICH MENINGIOMA:

من النميطات النادرة، تتظاهر بوجود رشاحة التهابية مزمنة لمفاوية مصورية تخفي المكون الظهاري السحائي. تشاهد أجسام راسل بوضوح خاصة عندما تكون الرشاحة البلازمية غزيرة (61).

ترافق هذه الأورام باضطربات دموية جهازية مثل فقر الدم المعنّد، فرط غلوبولين الدم.

الأورام السحائية الحؤولية METAPLASTIC MENINGIOMA (MetM):

يتميز هذا النميط بوجود مكون ميزانشيمي (متوسطي)واضح بشدة بؤري أو منتشر ضمن أحد النميطات الكلاسيكية. قد يكون نسيجا عظمي أو غضروفي أو شحمي أو صفرومي أو مخاطيني. تتواجد هذه المكونات بشكل مفرد أو مترافقة مع بعضها. في حال تواجد المكون العظمي فإنه يجب أن يفرق عن غزو النسيج العظمي. وحتى الآن لاتزال الأهمية السريرية لهذه التبدلات غير واضحة (2).

الأورام السحائية الحبلية CHORDOID MENINGIOMA (ChM):

أضيف إلى النميطات النسيجية للأورام السحائية في إصدار عام 1993م لمنظمة الصحة العالمية. وهو يشكل حوالي 0,5– 1% من مجمل الأورام السحائية. يحدث بشكل شائع في الأعمار الشابة، وهي عادة أورام كبيرة الحجم تتوضع فوق الخيمة، لذا فإنه يصعب استئصالها بشكل تام، تبدي هذه الأورام ميلا عاليا للنكس بعد الاستئصال تحت التام، لذلك فهو يصنف ضمن الدرجة الثانية بحسب who (68,69)

نسيجيا: الخلايا في هذا النميط تكون خلايا ظهارية ذات هيولى أيوزينية أو متفجية (physaliferous-like) تشابه الخلايا الفَوقعية الموجودة في chordoma. تتنظم هذه الخلايا بشكل حبال أو ترابيق، ضمن خلفية مكونة من مطرس مخاطي غزير. يتخلل هذه المناطق الحبلية نسيج سحائي أكثر نموذجية. وكما في النميطات السابقة يجب أن يشغل هذا النموذج النسيجي أكثر من نصف مساحة الورم لوضع تشخيص ChM. قد تشاهد رشاحة التهابية مزمنة وتكون عادة منتشرة بشكل لطخي (65).

الأورام السحائية صافية الخلية CLEAR CELL MENINGIOMA:

تشكل حوالي 0.2% من الأورام السحائية، تصيب بشكل شائع الأطفال والبالغين اليفع، وتتوضع غالبا في منطقة الزاوية الجسرية المخيخية والحبل الشوكي (58,70).

تترافق بسلوك عدواني يتمثل بزيادة معدل النكس، وحدوث انزراعات نادرة في السائل الدماغي الشوكي CSF (47).

نسيجيا: تتألف هذه الأورام من صفائح من خلايا مضلعة، ذات نوى مدورة متماثلة و بلازما رائقة غنية بالغليكوجين. ضمن نسيج كولاجيني حاصر (blocky) خلالي وحول وعائي (47).

يكون هذا النموذج ايجابيا بتلوين PAS –diastase حيث يبدي وضوحا سيتوبلازميا ناتج عن تراكم الغليكوجين(71).

الأورام السحائية اللانمطية ATYPICAL MENINGIOMA :

تصنف الأورام السحائية التي تفتقر للمظاهر النسيجية لنميطات الخلية الصافية والحبلية ضمن الدرجة الثانية اذا توفرت فيها المعايير التالية إمّا مفردة أو مجتمعة (2).

- غزو النسيج الدماغي (حاليا حسب التصنيف الجديد لعام 2016)

- معدل انقسامي عالي (4 أو أكثر انقسام خلوي في 10 ساحات تكبير مجهري عالي).
- ثلاثة أو اكثر من المعايير النسيجية التالية:
  - النمو الصفيحي (غياب البنية الفصيصية).
  - الخلايا الصغيرة مع نسبة نواة/هيولى عالية.
  - نويات واضحة.
  - نخر عفوي أو جغرافي.
  - زيادة الخلوية.

تشكل الأورام السحائية اللانمطية حوالي 7.2 % من الmeningioma، وتحدث عادة بأعمار صغيرة وتميل للنكس بدرجة عالية.

تم تعريف معايير التشخيص من قبل Perry and Brat 2010 كما يلي (47):

- زيادة الخلوية:على الأقل 53 نواة في ساحة تكبير مجهري عالي.
- الخلايا الصغيرة : تجمعات من خلايا ورمية شبيهة باللمفاوية ذات نسبة نواة /هيولى عالية.
- نويات واضحة: تشاهد بتكبير ×100.
- البنية الصُفيحية : غياب الانتظام الحِزَمي أو الدُوامي. وتُقيَّم بتكبير منخفض.

النخر الجغرافي غالبا يكون مُحَرَّضا ويكون محدد جيدا عن النسيج الورمي المحيط به ، أما النخر العفوي فيكون غالبا بؤري يظهر تحول تدريجي عن النسيج الورمي المحيط وينفصل عنه باطار من pyknotic nuclei (72).

الأورام السحائية الحليمية PAPILLARY MENINGIOMA (PM):

من النميطات النادرة، تحدث بشكل شائع عند الأشخاص الأصغر عمرا بما فيهم الأطفال. يصنف ضمن الدرجة الثالثة بسبب السلوك العدواني الشديد: الميل العالي للنكس، إحداث انتقالات، غزو النسيج الدماغي. إحدى الدراسات أظهرت حدوث غزو النسيج الدماغي والغزو الموضعي في 75% من الحالات، النكس55%، والانتقالات في20 %.

نسيجيا: يعرف هذا النميط بنموذج نمو غير متماسك (ينتج عن كون الخلايا غير متماسكة discohesive) يتجلّى بتشكلات حليمية كاذبة حول وعائية (perivascular pseudopapillary)، والانتظام حول الوعائي للخلايا الظهارية

الورمية مشكلة بُنى شبيهة بالزهيرات الكاذبة (pseudorosette-like) مثل تلك المشاهدة في أورام البطانة العصبية (Ependymoma). تشغل هذه التشكلات معظم النسيج الورمي (65).

في بعض الحالات قد تترافق البنية الهندسية الحليمية مع مظاهر خلايا rhabdoid .

الأورام السحائية العصوية RHABDOID MENINGIOMA (RM):

أحد النميطات النادرة تصنف ضمن الدرجة الثالثة بسبب السلوك العدواني والميل العالي للنكس. تملك مشعر انقسامي عالي. في بعض الحالات قد تترافق مع النماذج الحليمية (2).

نسيجيا: يتألف من صفائح من خلايا عصوية ذات نوى محيطية و نويات واضحة و كروماتين مفتوح مع اندخالات ايوزينية هيولية واضحة بشدة تدفع النواة نحو المحيط. هذه الاندخالات؛ كما في الأورام العصوية في أماكن أُخرى مثل الكلية؛ تتألف من تجمعات دوامية للخيوط الوسيطة.

يمكن أن تشاهد الخلايا العصوية بشكل مفرد أو بؤري في الدرجات المنخفضة من الأورام السحائية. بجميع الأحوال إن لم تشكل الخلايا العصوية أكثر من نصف النسيج الورمي فإن التشخيص لا يتوافق مع معايير WHO لتشخيص RM (66).

الأورام السحائية الكشمية ANAPLASTIC MENINGIOMA (AnaM):

تصنف درجة ثالثة حسب WHO، وهي دائما ذات انذار سيء بمعدل بقيا أقل من سنتين.

المعايير التشخيصية تتضمن:

- وجود معدل انقسامي عالي> 20 انقسام في 10 ساحات مجهرية عالية التكبير.
- او وجود مظاهر خباثة واضحة مثل مظاهر نسيجية تماثل الميلانوما، الكارسينوما، ساركوما عالية الدرجة.

من المظاهر الشائعة في النميطات الكشمية وجود نخر جغرافي واسع، غزو النسيج الدماغي، الانقسامات الشاذة، مشعر انقسامي KI-67 عالي (47)

غزو النسيج الدماغي لوحده غير كافي لوضع تشخيص (AnaM)، لأن النمو والتطور الخبيث للأورام السحائية هو سلسلة متعاقبة من زيادة: اللانموذجية، الفعالية الانقسامية. في الأورام ذات المظاهر الوسيطة بين الأورام اللانمطية والكشمية نستند على الفعالية الانقسامية لوضع التشخيص الحاسم (61).

الكيميـاء الهيستولوجيــة المناعــية Immunohistochemistry:

تعبّر الغالبية العظمى من الأورام السحائية **إيجابياً** عن المستضد الظهاري الغشائي **EMA** (يعتبر الواسم المعياري لتشخيص الأورام السحائية)، هذه التعبيرية تكون أقل وضوحاً في الأورام اللانمطية والكشمية. كما أن جميع الأورام السحائية تبدي **إيجابية** مناعية قوية للـ **vimentin**. وتكون عادة **سلبية** للـ **GFAP** .

في الأورام السحائية الإفرازية تبدي الأجسام الرملية الكاذبة **إيجابية** قوية للمستضد السرطاني المضغي **CEA**، بينما تكون الخلايا الورمية المحيطة بها **ايجابية CK** (18).

كما أن هذه الأجسام الرملية الكاذبة تتلون بلون **أيوزيني** باستخدام تلوين **PAS** (ملون شيف وحمض البيريوديك) **(62)**. بالإضافة إلى استخداماتها في تشخيص الأورام السحائية فإن استخدام التلوينات المناعية يمكن أن يقدم فائدة في التشخيص التفريقي والتنبؤ بإنذار هذه الأورام.

استخدامات التلوينات المناعية في التشخيص التفريقي للأورام السحائية :

Claudin1: يبدي إيجابية في 50 % من الأورام السحائية، إلا أنه يكون سلبي في الأورام الليفية الوحيدة solitary fibrous tumors، أورام الخلايا الحوليّة hemangiopericytomas، ورم خلايا شوان الدهليزي vestibular schwannoma (73).

S-100: يستخدم للتفريق بين الأورام السحائية وأورام خلايا شوان، لكن حوالي 90 % من الأورام السحائية الليفية تكون ايجابية ل S-100 في هذه الحالة فإن استخدام **WT-1** Wilms tumor-1 (الذي يبدي إيجابية في أورام خلايا شوان)، وال **Ezrin** و **Claudin1** (يكونان إيجابيين في الأورام السحائية) يكون مفيدا للتشخيص التفريقي(74).

CD34: يفيد في تفريق الأورام السحائية عن الأورام الليفية الوحيدة ،إلّا أن حوالي 60% من الأورام السحائية الليفية تكون إيجابية ل CD34 (75).

STAT6: حوالي 17/17 من حالات أورام الخلايا الحولية السحائية تحمل الإندماج **NAB2-STAT6** ، بينما 15/15 من حالات الأورام السحائية لاتحمل هذا الإندماج . ويمكن الكشف عن وجود هذا الإندماج بالتعبير المناعي

النسيجي الكيميائي النووي للبروتين **STAT6** . بالإضافة إلى أن الأورام الليفية الوحيدة تعبر أيضا عن هذا الإندماج (76).

Brachyury: الأورام الحبلية تكون ايجابية بالتلوين المناعي لل Brachyury ، في حين أن الأورام السحائية الحبلية تكون سلبية (77).

GFAP: مع **CD34** يساعد في تفريق الأورام الحبلية عن الأورام الدبقية الحبلية التي تكون ايجابية للملونين **(4)**.

CK: يفيد في تفريق الأورام السحائية صافية الخلية(−) عن مثيلتها في أماكن أخرى خاصة كارسينوما صافية الخلية في الكلية(+) (4).

استخدام التلوينات المناعية في التنبؤ بإنذار الأورام السحائية :

من التلوينات المستخدمة KI-67، مستقبلات الهرمونات الجنسية (ER , PR , AR)، COX-2 (78) .

الفحص بالمجهر الالكتروني Electron microscopy :

المظاهر فوق البنيوية المشخصة للأورام السحائية تتضمن:

(1) كثافة الخيوط الوسيطة **vimentin**، (2) الاستطالات الخلوية المتشابكة المركبة ((خاصة في النميطات سحائية الخلايا))، (3) الموصلات بين الخلوية من نمط ال **desmosome** .

الخيوط الوسيطة تكون قليلة في النميطات النسيجية الليفية حيث تكون الخلايا مفصولة عن بعضها بترسبات كولاجينية.

النميطات النسيجية الإفرازية تتظاهر بلمعات شبيهة بالغدد epithelial-like مفردة أو متعددة ضمن الخلية السحائية الواحدة، سطوح هذه الخلايا تظهر زغابات مجهرية قمية قصيرة، وتحيط بإفرازات كثيفة على المجهر الالكتروني.

النميطات السحائية الكيسية تظهر وجود استطالات هيولية طويلة تحيط بمطرس بين خلوي شفيف على المجهر الالكتروني، وتتصل مع بعضها بالديسموزومات (2).

الوراثيات Genetics :

الشذوذات الصبغية الأكثر تواترا في الأورام السحائية هي **أحادية الصبغي 22**، أو بشكل أقل شيوعا الحذف الجزئي للذراع الطويل للصبغي 22 (**22q deletion**). تشاهد هذه التبدلات في حوالي 40–70% من الحالات.

الشذوذات الصبغية الأخرى الشائعة هي الفقدان في الصبغيات 14،6،10،18 . والتي تشاهد في الدرجات العالية من الأورام السحائية (47).

الفقدان في الذراع القصير للصبغي الأول **1p** هو إلى حد بعيد الأكثر شيوعا، ويترافق بشكل عام مع الأورام السحائية العالية الدرجة والأكثر عدوانية (18).

الأورام السحائية اللانمطية تترافق مع الفقدان الأليلي في المواضع التالية للكروموسومات:(1p ,6q ,9q ,10q , 14q ,17p ,18q)، مما يقترح بأن المورثات المسؤولة عن التطور الورمي قد تتواجد في هذه المواقع.

الأورام السحائية الخبيثة تترافق بالفقدان الكروموسومي التالي(6q ,9p ,14q ,10). في الأورام السحائية عالية الدرجة قد يشاهد الزيادة الكروموسومية في المواقع التالية : (17q, 9q, 1q, 15q, 12q, 20q) (79).

العوامل الإنذارية Prognostic Factors :

العوامل الديموغرافية :

تمت دراسة تأثير العمر والجنس في زيادة خطر حدوث النكس من خلال العديد من الدراسات، حيث لوحظ أن الأورام عالية الدرجة كانت أكثر تواردا عند الذكور وفي الأعمار الشابة، إلا أنها كانت مشعرات أقل قوة في التنبؤ بالنكس (80).

الموجودات الشعاعية :

يلعب التصوير الشعاعي دورا هاما في عملية تشخيص الأورام السحائية ومتابعتها لاحقا. من المظاهر الشعاعية الهامة **Dural tail** يتم ملاحظته باستخدام CT و MRI ، بالإضافة إلى الوذمة حول الورمية والتكلسات (80,81).

تم إيجاد ارتباط كبير بين النكس والمعطيات التالية: حجم الورم (< 50 mm)، شكل (الفطر)، التوضع (قاعدة الجمجمة)، وجود غزو النسيج الدماغي، شدة الوذمة حول الورمية. هذه الأخيرة تزيد من احتمالية حدوث غزو للنسيج الدماغي والذي بدوره يلعب دورا رئيسيا في حدوث النكس(82).

الحجم الكبير، التوضع القاعدي، المظاهر النسيجية الخبيثة تترافق بزيادة خطورة الوذمة حول الورمية (82).

الدرجة النسيجية :

صنفت منظمة الصحة العالمية WHO الأورام السحائية إلى ثلاث درجات ورمية (الأولى، الثانية، الثالثة)، و 15 نميط نسيجي وفقا للمظاهر المورفولوجية النموذجية والمشعر الانقسامي (يُحسب من خلال عد المظاهر الانقسامية في 10 ساحات تكبير مجهري عالي) (2).

وقد أثبتت العديد من الدراسات الارتباط الوثيق بين الدرجة النسيجية وزيادة خطر نكس الأورام السحائية .

في الأورام عالية الدرجة (الدرجة الثانية والثالثة) فإن الخلوية العالية، المعدل الانقسامي العالي، وجود بؤر نخرية تزيد من احتمالية نكس هذه الأورام (80,83).

النكس ليس من سمات الدرجات العالية فقط، فقد سجلت حالات من النكس الورمي في الدرجات الأولى، ولو أنها كانت بشكل أقل تواترا . وقد أشارت دراسة ركزت على أورام الدرجة الأولى أن خطر نكس هذه الأورام يزداد في حال وجود بؤر لانمطية ضمنها. وفقا لما سبق فإن الدرجة النسيجية للورم هو العامل الإنذاري الأكثر أهمية للتنبؤ باحتمالية النكس، حيث تكون معدلات النكس في أورام الدرجة الأولى والثانية والثالثة بحسب تصنيف WHO هي 7–25 %، 29–59 %، 60–94% على التوالي (84)

امتداد الإستئصال الجراحي :

في الأورام السحائية التي تتظاهر بأعراض سريرية، فإن الاستئصال الجراحي هو الخيار الأساسي للعلاج في معظم الحالات، والهدف من العملية الجراحية هو استئصال كامل الورم إن أمكن لتحقيق أفضل نوعية حياة للمريض وتقليل خطر النكس (85).

يتم تصنيف امتداد الاستئصال الجراحي وفقا لسيمبسون، وذلك باستخدام مقياس من 5 مستويات. هناك علاقة وثيقة بين درجة سيمبسون وخطر النكس. حيث وجد أنه في درجات سيمبسون العليا (3،4،5) تكون فترة البقيا الخالية من المرض قصيرة، نوعية الحياة أسوأ، خطر النكس المبكر أعلى (86,87).

قد تحدث الانتقالات الإنزراعية على طول سطح الاستئصال الجراحي في الأورام ذات التوضع العميق مع زيادة خطر النكس (88).

في الأورام السحائية التي تتوضع في قاعدة الجمجمة، فإن الاستئصال الجراحي غالبا مايترافق بنسبة عالية من مضاعفات مابعد الجراحة. في مثل هذه الحالات يمكن أن تكون الجراحة الإشعاعية المجسّمة ناجحة للسيطرة على الورم .

من ناحية أُخرى فإن زيادة حجم الورم يمكن أن يزيد خطر نكس العمل الجراحي أو الإشعاعي .

Grade	Recurrence (%)	Tumor resection
I	9	Macroscopically complete removal includes dura and bone
II	19	Macroscopically complete removal, dural coagulation
III	29	Complete removal, dura not coagulated
IV	44	Partial tumor removal
V	-	Simple decompression

صورة 11: نظام Simpson للدرجات بحسب نمط الإستئصال الجراحي ومعدل النكس .

الواسمات الكيميائية النسيجية المناعية :

KI-67:

يتواجدKI-67 في جميع مراحل التكاثر الخلوي بما فيها المرحلة M لكنه يغيب في المرحلة G0. بالإضافة إلى أنه

يلعب دورا هاما في اصطناع الحمض النووي الريبي ribosomal-RNA Synthesis (90).

يرتبط مقدار البروتين ارتباطا وثيقا مع النشاط التكاثري للخلية: فهو في المرحلة البينية يتوضع ضمن النويات، بينما يكون في المرحلة الإنقسامية متوضعا على سطح الصبغيات (91)، (92).

يتم الكشف عن البروتين KI-67 في التشخيص الباثولوجي الروتيني باستخدام الضد وحيد النسيلة MIB-1 .

العديد من الدراسات أثبتت وجود ارتباطا هاما بين مشعر توسيم KI-67(MIB-1) LI ونكس الأورام السحائية، حيث وجد أن الأورام السحائية بمشعر >4% يكون خطر النكس فيها مماثلا لنظيره في الأورام اللانمطية، بينما في الأورام التي مشعر توسيمها > 20% فإن معدل النكس يكون مماثلاً للأورام الكشمية .

بالإضافة إلى ذلك فإن مشعر توسيم KI-67 LI يزداد بازدياد الدرجة النسيجية للورم، من (3.8% وسطيا) في الدرجة الأولى، إلى (7.2 % وسطيا) في الدرجة الثانية، و (14.7% وسطيا) في الدرجة الثالثة (2).من المثير للإهتمام أيضا أن أورام الدرجة الأولى الناكسة يكون مشعر توسيمها عالي.

P53:

تعد مورثة P53 أولى المورثات التي ارتبطت بالموت الخلوي المبرمج (المورثة الكابحة للورم) ، تتوضع على الذراع القصير للصبغي رقم 17، ويسمى البروتين الذي تصنعه TP53، الذي يتألف من 393 حمضاً أمينياً. يسمى النمط الطبيعي لهذه المورثة Wild type ويكون نصف عمره الحيوي قصيراً جداً (حيث يدمره بروتين MDM2 خلال 20 دقيقة) مما يصعب تحريه في النسج السليمة. لكن البروتين يبقى في النسج لفترة أطول في حالة الطفرات وعند الارتباط ببروتينات أخرى. من أكثر هذه الطفرات شيوعاً، الطفرات النقطية التي تصيبه من الاكسون 5 إلى 8، تعيق هذه الطفرات الخلية من القدرة على ترميم طفرات الـ DNA أو الدخول في الموت الخلوي المبرمج مما يؤدي إلى نمو غير مسيطر عليه للخلايا فتتحول بعدها إلى خلايا ورمية .

p53 هوعامل انتساخ يلعب دورا هاما في تنظيم دورة حياة الخلية، والحفاظ على سلامة الجينوم، تحريض الموت الخلوي المبرمج و ثبيط تولُّد الأوعية الدموية (93). يتم تفعيل P53 من خلال مجموعة واسعة من الأذيات الخلوية مثل : الإجهاد التأكسدي ، نقص سكر الدم، نقص الأكسجة، التعبيرعن طليعة الجين الورمي، خلل وظيفة

الريبوزومات وأذية التيلومير (94). تصاب الـ P53 بطفرات في أغلبية الأورام التي تصيب الإنسان، وغالباً ما يرتبط ارتفاع تعبيريتها مع درجات متقدمة من الورم والإنذار السيئ للمريض.

بالرغم من العديد من الدرسات فإن دور الP53 في تطور الأورام السحائية ونكسها لايزال غير واضح. فقد سجلت العديد من هذه الدراسات وجود علاقة بين التفاعلية المناعية لل P53 ونكس الأورام السحائية (95,96)، إلا أن دراسات أُخرى لم تسجل مثل هذا الارتباط (97).

حالة مستقبلات البروجسترون PR :

تعبر أورام الدرجة الأولى ايجابيا عن مستقبلات البروجسترون، بينما تفقد مثل هذه التعبيرية في كثير من الأحيان في أورام الدرجة الثانية والثالثة (2).

الدراسة العمليّة

المواد والطرق Materials and Methods:

تصميم الدراسة Study design:

دراسة استعادية (Retrospective study).

عيّنة الدراسة Study Group:

تضمنت دراستنا جميع حالات المرضى المشخص لديهم ورم سحائي meningioma في مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين في دمشق التابعين لوزارة التعليم العالي، وذلك بين حزيران/ 2011 - حزيران/2016.

تضمنت حالات الدراسة 130 حالة، كان لدينا حالتين لمريض واحد ذكر وحالتين لمريضة أنثى في مشفى المواساة الجامعي، وحالتين لمريضة انثى في مشفى الأسد الجامعي. اعتبر كل مريض يمثل حالة واحدة، وبذلك أصبح عدد الحالات الكلي في مجموعة الدراسة 127 حالة .

شملت مراحل الدراسة ما يلي:

- ✓ الرجوع لأرشيف قسم التشريح المرضي بين حزيران/2011 وحزيران/2016 في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق وجمع جميع الحالات المشخصة ورم سحائي (meningioma) ودراسة التقارير النهائية لها وجمع المقاطع النسيجية الملونة بتلوين الهيماتوكسيلين ايوزين، والمقاطع الملونة بالتلوينات المناعية الخاصة، بالإضافة للبلوكات الشمعية الخاصة بها لاستكمال الدراسة بإجراء التلوينات المناعية KI-67، P53.
- ✓ تم إعادة دراسة جميع العينات وتصنيفها بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام2007، وتأكيد التشخيص.
- ✓ تم تطبيق تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2016 والمقارنة بين التصنيفين.
- ✓ تم تطبيق التلوين المناعي KI-67، P53 على(48) حالة مصنفة بحسب WHO-2007 تم اختيارها عشوائيا من مجموعة الدراسة.
- ✓ دراسة المحضرات المناعية الملونة بـKI-67، P53.
- ✓ تصوير حالات الدراسة.
- ✓ الدراسة الإحصائية.

التقييم النسيجي لحالات الدراسة:

بدراسة المقاطع النسيجية الملونة بتلوين الهيماتوكسلين ايوزين باستخدام مجهر متعدد الرؤوس (Olympus, BX4) ذو عدسة عينية بقوة تكبير **10**×، ومعامل ساحة رؤية Field Number = 22 تم تصنيف حالات الدراسة بحسب تصنيف ومعايير منظمة الصحة العالمية لعام 2007 كما يلي:

الدرجة الأولى: تضمنت النميطات سحائية الخلايا، الأرومية الليفية ، الإنتقالية، الوعائية، الإفرازية، الرملية، الحؤولية.

الدرجة الثانية: شملت حالات النميطات النسيجية اللانمطية، حالات الدرجة الأولى التي أبدت غزو للنسيج الدماغي. وتشمل معايير اللانمطية: فعالية انقسامية 19-4 انقسام في10 ساحات تكبير مجهري عالي (× 400)، 3 أو أكثر من المظاهر التالية: النخر، خلايا صغيرة مع نسبة نواة/هيولى عالية، نويات واضحة، خلوية عالية، نموذج نمو صفيحي وغياب البنية الفصيصية.

الدرجة الثالثة: شملت حالات النميطات النسيجية الكشمية، الحليمية.

حددت معايير الكشم الخلوي بفعالية انقسامية 20 وأكثر في10ساحات تكبير مجهري عالي، أو غياب مظاهر التمايز ووجود مظاهر خباثة واضحة كمظاهر شبيهة ب كارسينوما أو ساركوما أو ميلانوما.

كما تم تطبيق تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2016 حيث اعتبر غزو النسيج الدماغي أحد معايير تشخيص النميطات اللانمطية WHO-II وهو كاف لوحده لوضع التشخيص كما هو الحال بالنسبة للفعالية الانقسامية.

طريقة قراءة تلوين KI-67:

تعتبر الأورام السحائية إيجابية لتلوين KI-67 في حال التلون النووي بلون بني، وتم عد الخلايا إيجابية التلوين في حوالي 1000 خلية ورمية ثم حساب نسبتها المئوية وذلك باستخدام تكبير عالي (×400) في أكثر الساحات خلوية.

طريقة قراءة تلوين P53:

تعتبر حالات الأورام السحائية إيجابية لتلوين P53 في حال التلون النووي بلون بني، وتم تقييم الملون بطريقتين الأولى في حال وجود التفاعل المناعي باللون البني بنسبة >10% بدون حساب النسبة المئوية لتعبيرية P53 (+/−)، والثانية حساب متوسط النسبة المئوية لتعبيرية P53 في الساحات الورمية وتصنيفها ضمن ثلاث فئات :

(0–9 %) سلبي، (10–30%) منخفض، (>30 %) عالي.

عملية تحليل البيانات Data processing and analysis:

تم استخدام برنامج SPSS-V. 16 في عملية التحليل الاحصائي وتطبيق الاختبارات الاحصائية المناسبة .

كاي مربع بتصحيح فيشر عند المقارنة بين متغيرين اسميين، اختبار T student، اختبار التحليل احادي المتغير One-Way ANOVA، اختبار كروسكال واليس للمقارنة بين متغيرين اسمي وترتيبي، اختبار مان ويتني في حال أظهر اختبار واليس أهمية احصائية لتحديد المجموعات التي حدث فيها الفرق الاحصائي. في جميع الاختبارات عدت النتيجة ذات دلالة هامة احصائيا عندما قيمة P<0.05.

كما استعنا ببرنامج (MC Excel) لإنجاز الرسوم البيانية.

النتائج والدراسة الإحصائية Results ans statically analysis

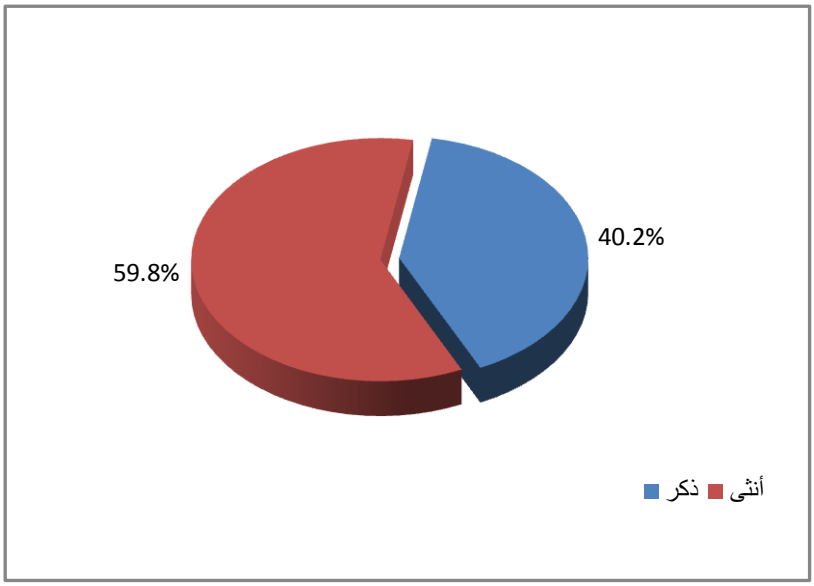
1_ الدراسة الوبائية:

توزع عينة البحث بحسب جنس المريض:

تم توزيع المرضى البالغ عددهم 127 إلى مجموعتين ذكور وإناث وكانت نسبة إصابة الإناث (59.8%) أعلى من مثيلتها لدى الذكور (40.2%).

جنس المريض	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكر	51	40.2
أنثى	76	59.8
المجموع	127	100

جدول 1: توزع عينة البحث بحسب الجنس.



مخطط 1: النسبة المئوية لتوزع عينة البحث بحسب الجنس.

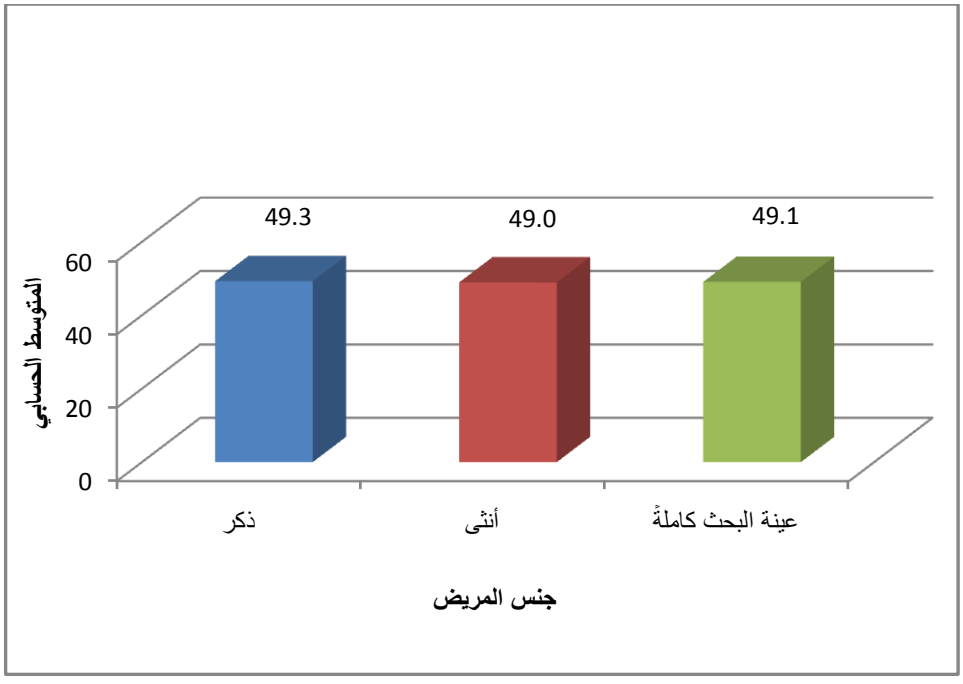
المتوسط الحسابي لأعمار المرضى بحسب جنس المريض:

تراوحت أعمار المرضى بين 10 و 73 سنة، وكان العمر الوسطي للإصابة (49.1) سنة.

كان العمر الوسطي للإصابة عند الإناث (49) سنة يقارب العمر الوسطي للإصابة عند الذكور (49.3) سنة.

المتغير المدروس	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العمر (بالسنوات)	ذكر	51	15	73	49.3	13.3
	أنثى	76	10	71	49.0	11.1
	عينة البحث كاملةً	127	10	73	49.1	12.0

جدول 2 : المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) بحسب جنس المريض.



مخطط 2 : المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) بحسب جنس المريض

توزع عينة البحث بحسب الفئات العمرية للمرضى:

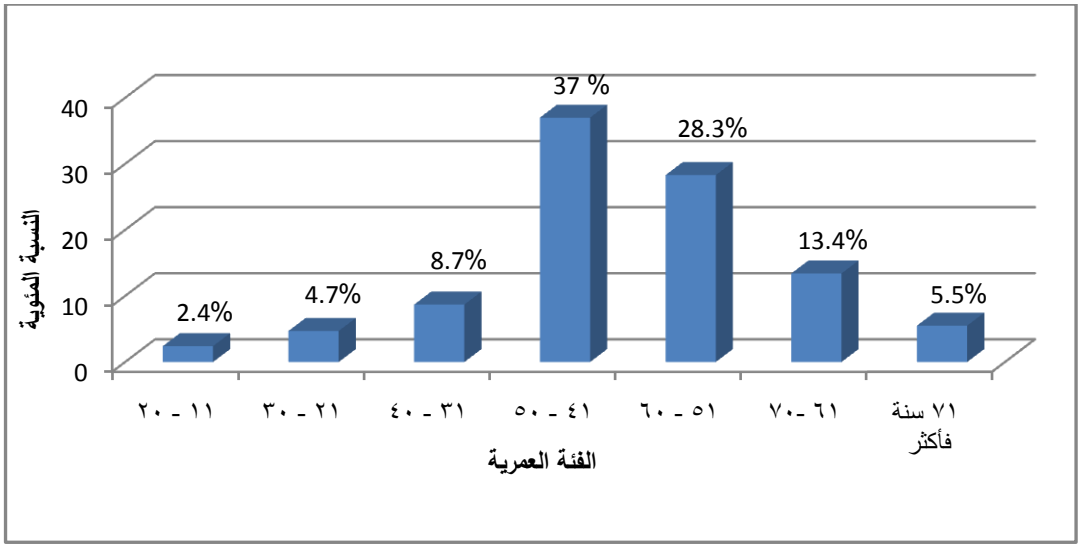
قسمت حالات الدراسة لسبع فئات عمرية بحيث تمثل كل فئة عقدا عمريا وكانت النتائج كالتالي:

- ✓ النسبة الأعلى لحدوث الأورام السحائية لدى الجنسين كانت في العقد الخامس بنسبة (37%)، يليه العقد السادس بنسبة (28.3%)، فالعقد السابع بنسبة (13.4%).
- ✓ حدوث الأورام السحائية لدى الذكور أعلى منها لدى الإناث في العقدين الثاني والسابع، بينما تكون لدى الإناث أعلى منها لدى الذكور في بقية الفئات العمرية، مع سيطرة واضحة للإناث في العقدين الخامس والسادس.

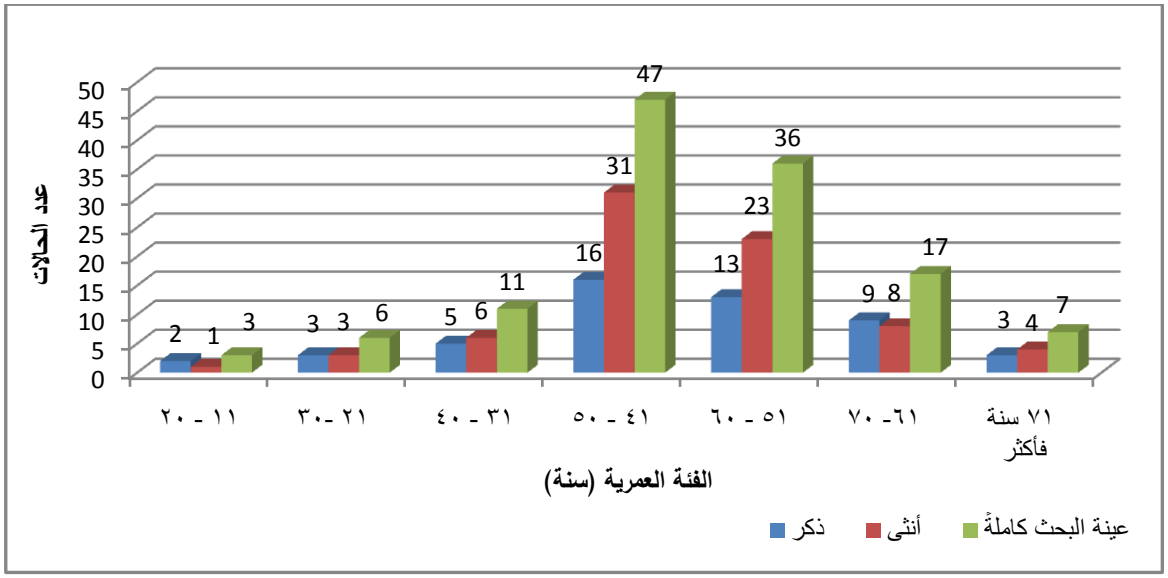
يوضح الجدول التالي توزع الأورام السحائية بحسب الجنس والفئات العمرية.

الفئة العمرية للمريض (سنة)	عدد المرضى			النسبة المئوية %
	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً	عينة البحث كاملةً
20 -11	2	1	**3**	**2.4**
30 - 21	3	3	**6**	**4.7**
40 - 31	5	6	**11**	**8.7**
50 - 41	16	31	**47**	**37.0**
60 - 51	13	23	**36**	**28.3**
70 - 61	9	8	**17**	**13.4**
71 سنة فأكثر	3	4	**7**	**5.5**
المجموع	**51**	**76**	**127**	**100**

جدول 3 : يبين توزع عينة البحث بحسب جنس المرضى والفئات العمرية.



مخطط 3: النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقا للفئة العمرية .



مخطط 4 : *توزع عينة البحث وفقا للفئة العمرية* والجنس.

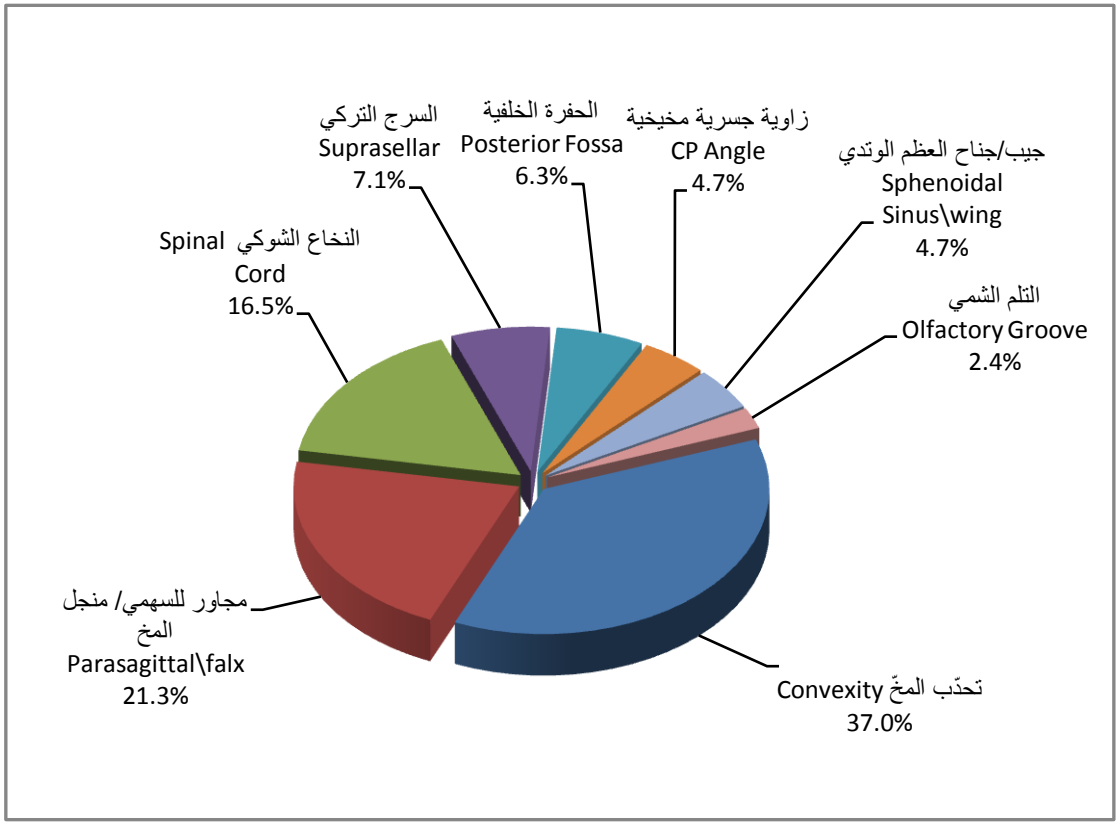
توزع عينة البحث بحسب موقع الورم:

النسبة الغالبة من الأورام السحائية توضعت داخل القحف 106 حالة (83.5%). شكل تحدب المخ Convexity الموقع الأكثر شيوعا للتوضع داخل القحف بنسبة(37%) فيما شكل التوضع المجاور للسهمي مع منجل المخ Parasagittal \falx الموقع الثاني الأكثر شيوعا بنسبة (21.3%) للتوضع داخل القحف.

كانت نسبة إصابة النخاع الشوكي بالأورام السحائية (16.5%).

موقع الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية%
تحدّب المخّ Convexity	47	37.0
مجاور للسهمي/منجل المخ Parasagittal\falx	27	21.3
النخاع الشوكي Spinal Cord	21	16.5
السرج التركي Suprasellar	9	7.1
الحفرة الخلفية Posterior Fossa	8	6.3
زاوية جسرية مخيخية CP Angle	6	4.7
جيب/جناح العظم الوتدي sphenoidal sinus\wing	6	4.7
التلم الشمي Olfactory Groove	3	2.4
المجموع	127	100

جدول 4 : توزع العينة وفقا لموقع الورم.



مخطط 5: النسبة المئوية لتوزع العينة وفقا لموقع الورم.

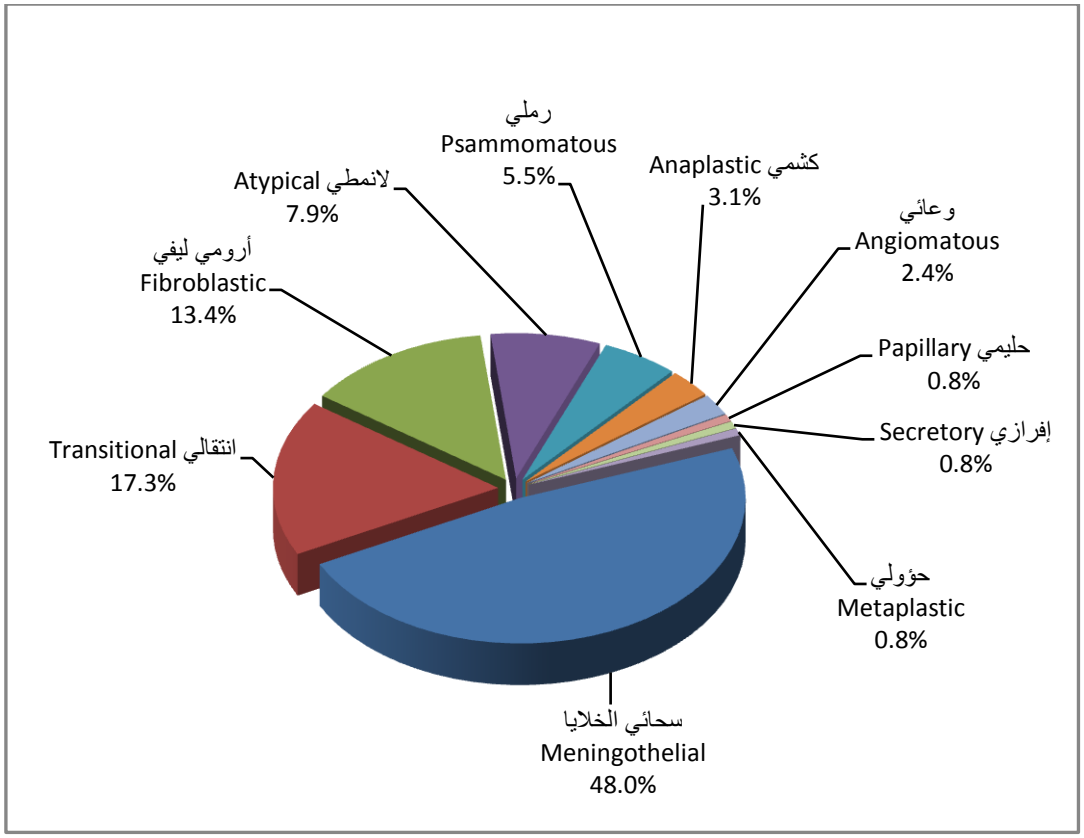
2_ الدراســة الباثولوجيــة:

توزع النميطات النسيجية للأورام السحائية في عينة البحث بحسب WHO-2007 :

- ✓ كان النميط النسيجي سحائي الخلايا Meningothelial الأكثر شيوعا (61)حالة بنسبة (48%)، يليه الانتقالي Transitional (22) حالة بنسبة (17.3%)، فالأرومي الليفي Fibroblastic (17) حالة بنسبة (13.4%).
- ✓ عدد حالات الأورام السحائية اللانمطية 10 حالات وكانت نسبتها (7.9%) من مجمل النميطات النسيجية.
- ✓ عدد الحالات في النميطات الكشمية 4 حالات والنسبة (3,1%).

النميط النسيجي للورم	عدد المرضى	النسبة المئوية %
سحائي الخلايا Meningothelial	61	48.0
انتقالي Transitional	22	17.3
الأرومي الليفي Fibroblastic	17	13.4
لانمطي Atypical	10	7.9
رملي Psammomatous	7	5.5
كشمي Anaplastic	4	3.1
وعائي Angiomatous	3	2.4
حليمي Papillary	1	0.8
إفرازي Secretory	1	0.8
حؤولي Metaplastic	1	0.8
المجموع	127	100

جدول 5 : *توزع النميطات النسيجية في عينة البحث* بحسب WHO-2007.



مخطط 6: النسبة المئوية لتوزع النميطات النسيجية للورم في عينة البحث .

علاقة الأنماط الفرعية النسيجية (النميطات) ببعض المتغيرات السريرية:

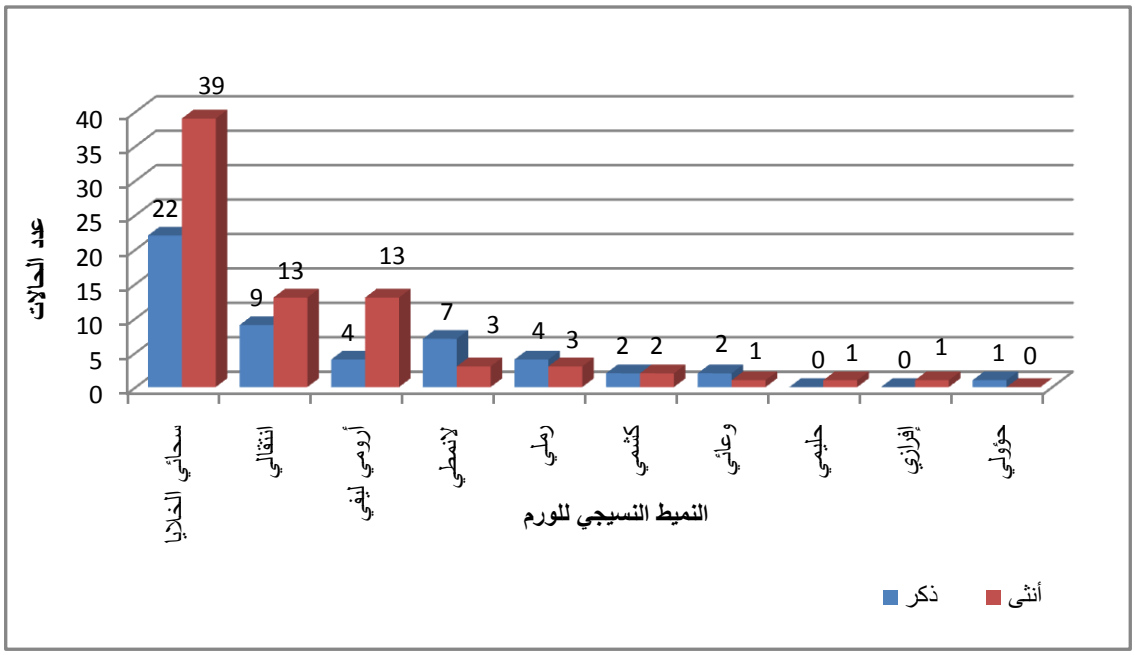
أولا: العلاقة مع جنس المرضى:

- ✓ الفروق الواضحة في نسبة توارد النميطات النسيجية بين الجنسين كانت في مجموعة الأورام اللانمطية والأرومية الليفية، كانت نسبة توارد النميطات اللانمطية عند الذكور (13.7%)، و(3.9%) عند الإناث، أما بالنسبة للأرومية الليفية كانت النسبة عند الإناث (17.1%)، مقابل(7.8%)عند الذكور. فيما تقاربت نسب توارد بقية النميطات النسيجية بين الجنسين.
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة إحصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة P> 0.05.

(قيمة كاي مربع = 10.803 ، درجة الحرية df= 9 ، قيمة P =0.289).

النمط النسيجي للورم	الجنس			النسبة المئوية %	
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى
سحائي الخلايا	22	39	61	43.1	51.3
انتقالي	9	13	22	17.6	17.1
ليفي	4	13	17	7.8	17.1
لانمطي	7	3	10	13.7	3.9
رملي	4	3	7	7.8	3.9
كشمي	2	2	4	3.9	2.6
وعائي	2	1	3	3.9	1.3
حليمي	0	1	1	0	1.3
إفرازي	0	1	1	0	1.3
حؤولي	1	0	1	2.0	0
المجموع	51	76	127	100	100

جدول 5 : توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية وجنس المريض.



مخطط 7 : توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية وجنس المريض.

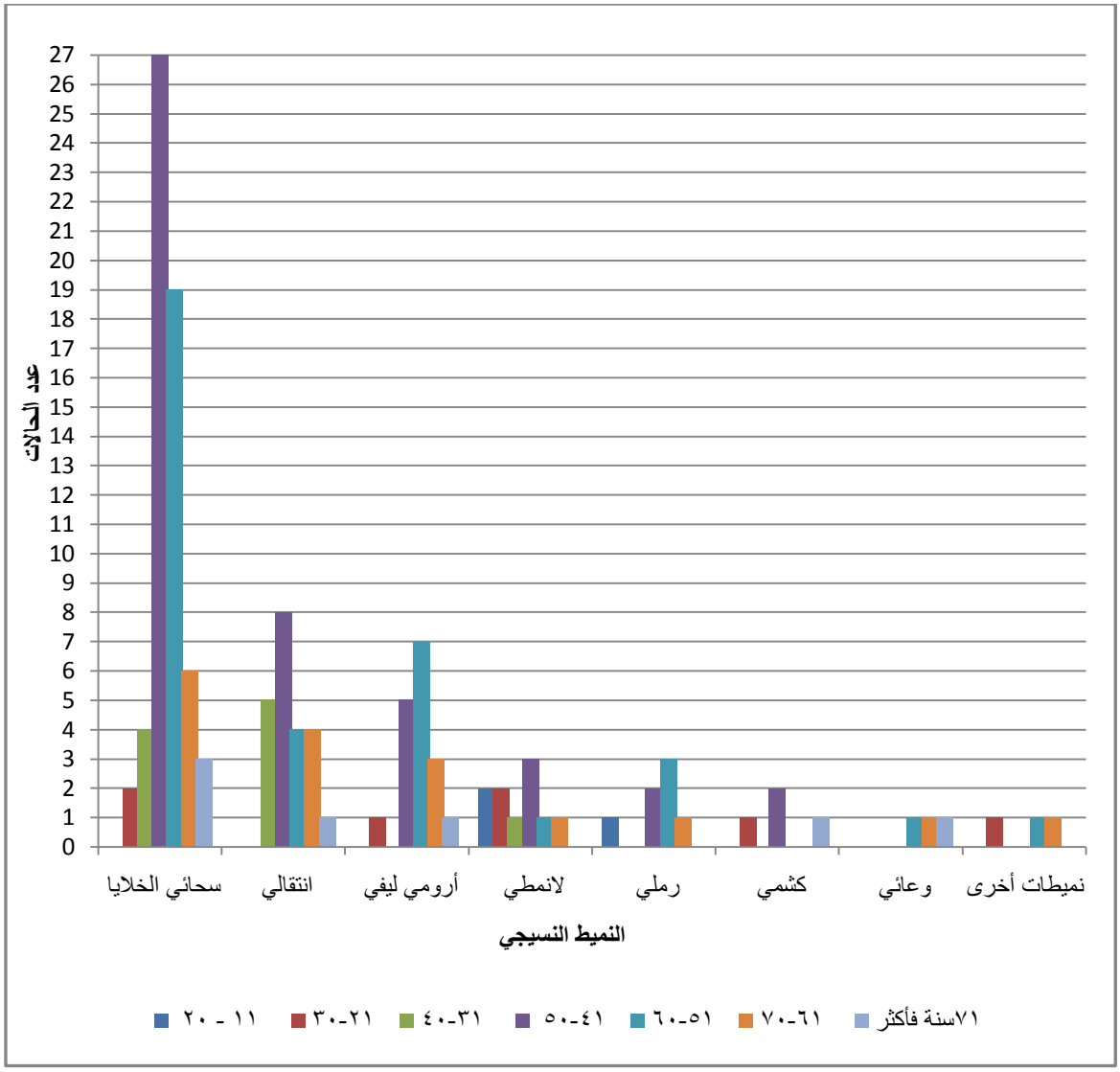
ثانيا: العلاقة مع الفئات العمرية:

- ✓ شيوع الإصابة بالنميطات سحائية الخلايا في العقدين الخامس والسادس 27، 19 حالة على التوالي.
- ✓ الإصابة بالأورام السحائية اللانمطية كانت أشيع في العقد الخامس ثلاث حالات، وفي العقدين الثاني والثالث حالتين لكل منهما.
- ✓ الإصابة بالنميطات الإنتقالية كانت أعلى في العقد الخامس (8) حالات، وفي الأرومي الليفي كانت أعلى في العقد السادس(7) حالات.
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة P> 0.05

(قيمة كاي مربع = 36.041 ، درجة الحرية df= 27 ، قيمة P = 0.114).

النميط النسيجي	الفئات العمرية (سنة)							المجموع
	20-11	30-21	40-31	50-41	60-51	70-61	71سنة فأكثر	
سحائي الخلايا	0	2	4	27	19	6	3	61
انتقالي	0	0	5	8	4	4	1	22
أرومي ليفي	0	1	0	5	7	3	1	17
لانمطي	2	2	1	3	1	1	0	10
رملي	1	0	0	2	3	1	0	7
كشمي	0	1	0	2	0	0	1	4
وعائي	0	0	0	0	1	1	1	3
حليمي	0	1	0	0	0	0	0	1
إفرازي	0	0	0	0	1	0	0	1
حؤولي	0	0	0	0	0	1	0	1
المجموع	3	7	10	47	36	17	7	127

جدول 6 : توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية والفئات العمرية.



مخطط 8: توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية والفئات العمرية.

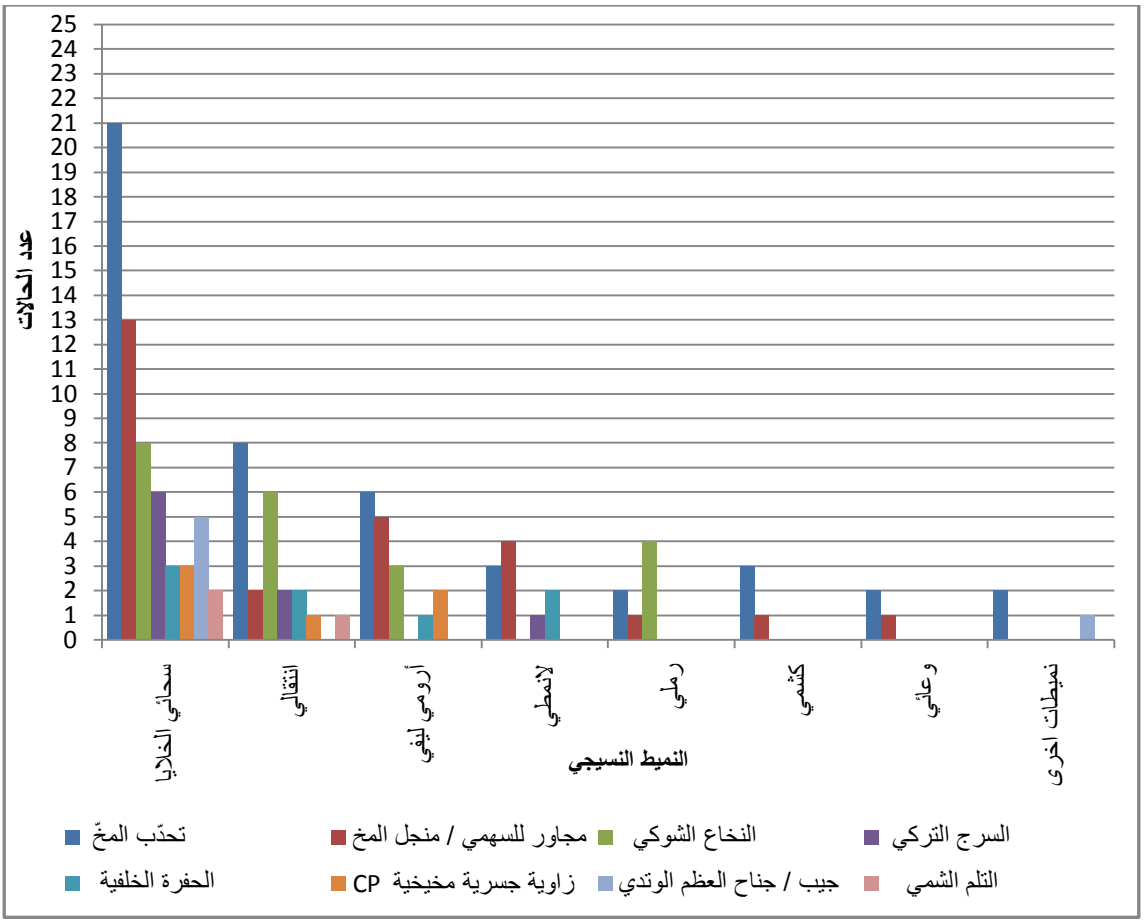
ثالثا: العلاقة مع موقع الورم:

- ✓ نلاحظ أن المكان الأشيع لتوضع غالبية النميطات النسيجية هو تحدب الدماغ (47) حالة.
- ✓ الأورام السحائية الرملية كان المكان الأشيع لتوضعها النخاع الشوكي (7/4) حالات بنسبة (57.1%) .
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة P < 0.05

(قيمة كاي مربع = 36.253 ، درجة الحرية df= 36 ، قيمة P = 0.457).

النميط النسيجي للورم	موقع الورم								
	تحدّب المخ	مجاور للسهمي / منجل المخ	النخاع الشوكي	السرج التركي	الحفرة الخلفية	زاوية جسرية مخيخية CP	جيب / جناح العظم الوتدي	التلم الشمي	المجموع
سحائي الخلايا	**21**	13	8	6	3	3	5	2	61
انتقالي	**8**	2	6	2	2	1	0	1	22
أرومي ليفي	**6**	5	3	0	1	2	0	0	17
لانمطي	3	**4**	0	1	2	0	0	0	10
رملي	2	1	**4**	0	0	0	0	0	7
كشمي	**3**	1	0	0	0	0	0	0	4
وعائي	**2**	1	0	0	0	0	0	0	3
نميطات اخرى	**2**	0	0	0	0	0	1	0	3
المجموع	47	27	21	9	8	6	6	3	127

جدول 7: توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية وموقع الورم.



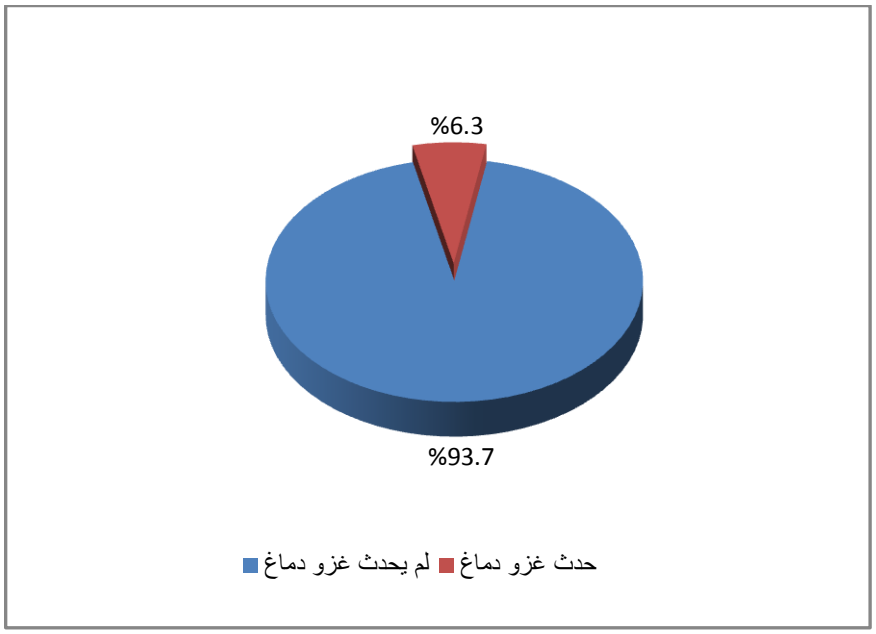
مخطط 9: توزع عينة البحث بحسب النميطات النسيجية وموقع الورم.

غزو النسيج الدماغي:

- ✓ عدد الحالات التي أبدت حدوث غزو للنسيج الدماغي (8) حالات و كانت النسبة (6.3%).
- ✓ عدد الحالات التي لم تظهر غزو للنسيج الدماغي 119 حالة وكانت النسبة (93.7%).

غزو الدماغ	عدد المرضى	النسبة المئوية %
لم يحدث غزو دماغ	119	93.7
حدث غزو دماغ	8	6.3
المجموع	127	100

جدول 8 : االنسبة المئوية لحدوث غزو النسيج الدماغي في عينة البحث.



مخطط 10: النسبة المئوية لحدوث غزو النسيج الدماغي في عينة البحث.

توزع النميطات النسيجية للأورام السحائية في عينة البحث بحسب WHO-2016:

بحسب التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية لعام 2016 فإن وجود غزو للنسيج الدماغي يضاف إلى معايير تشخيص النميطات اللانمطية و يعتبر كمعيار مستقل بشكل كاف لوحده لتشخيص النميطات النسيجية اللانمطية (WHO-II).

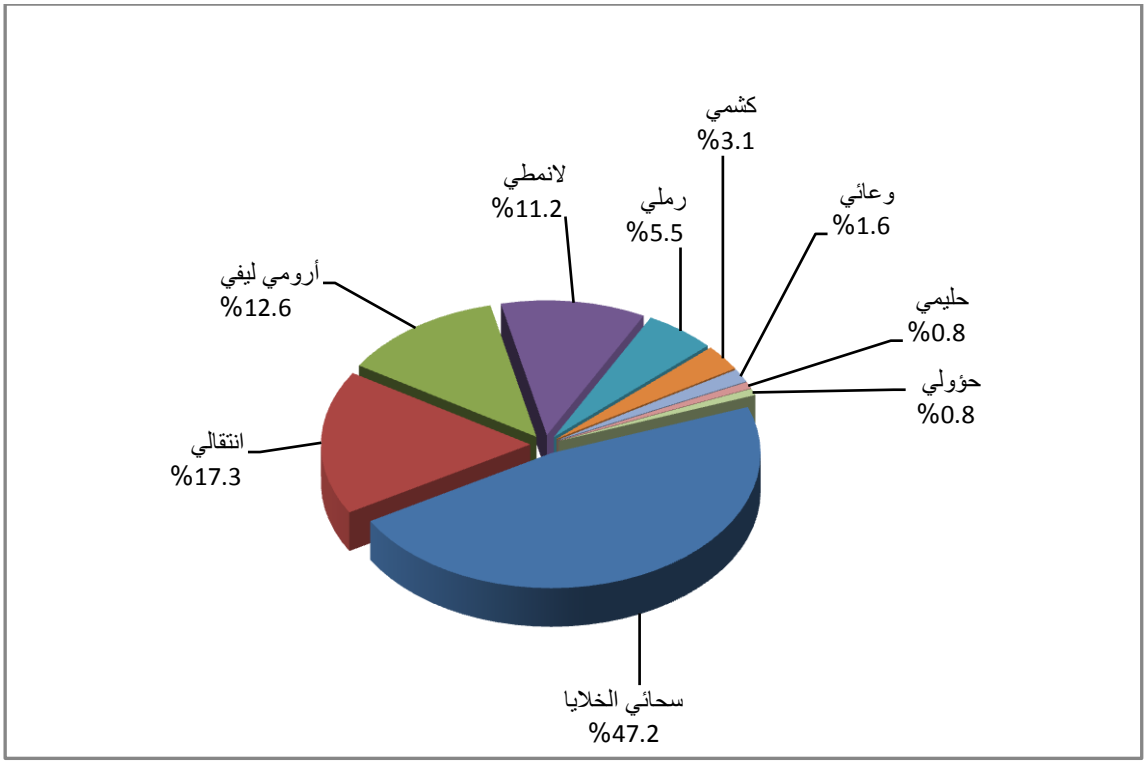
بتطبيق تصنيف عام2016 يزداد عدد النميطات النسيجية اللانمطية إلى 14 حالة وتزداد النسبة الى (11.2%).

يتناقص عدد حالات النميطات سحائية الخلايا، الأرومية الليفية، الوعائية إلى (60 ،16 ،2) حالة على التوالي.

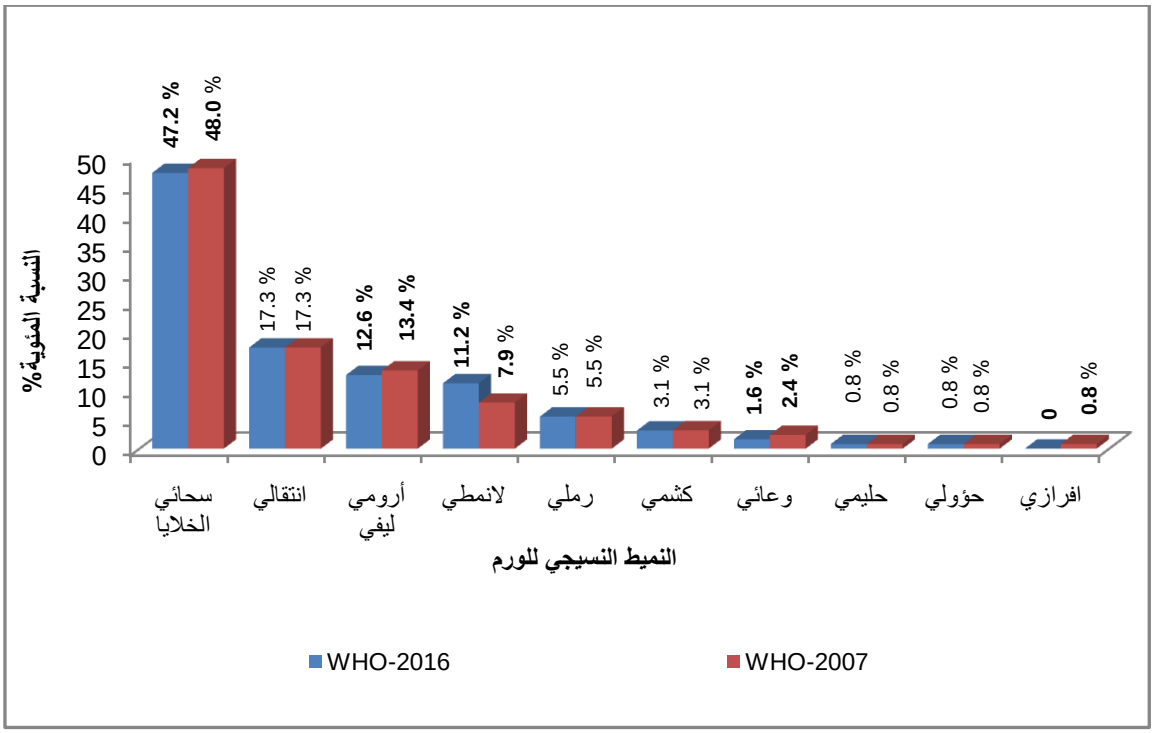
حالة النميط الإفرازي أعيد تصنيفها لتصبح من النميطات اللانمطية.

النميط النسيجي للورم	عدد المرضى	النسبة المئوية %
سحائي الخلايا Meningothelial	60	47.2
انتقالي Transitional	22	17.3
الأرومي الليفي Fibroblastic	16	12.6
لانمطي Atypical	14	11.2
رملي Psammomatous	7	5.5
كشمي Anaplastic	4	3.1
وعائي Angiomatous	2	1.6
حليمي Papillary	1	0.8
حؤولي Metaplastic	1	0.8
المجموع	127	100

جدول 9: توزع النميطات النسيجية في عينة البحث بحسب WHO-2016.



مخطط 11: النسبة المئوية لتوزع النميطات النسيجية في عينة البحث بحسب WHO-2016.



مخطط 12: الفرق في النسب المئوية لتوزع النميطات النسيجية بين تصنيفي منظمة الصحة العالمية.

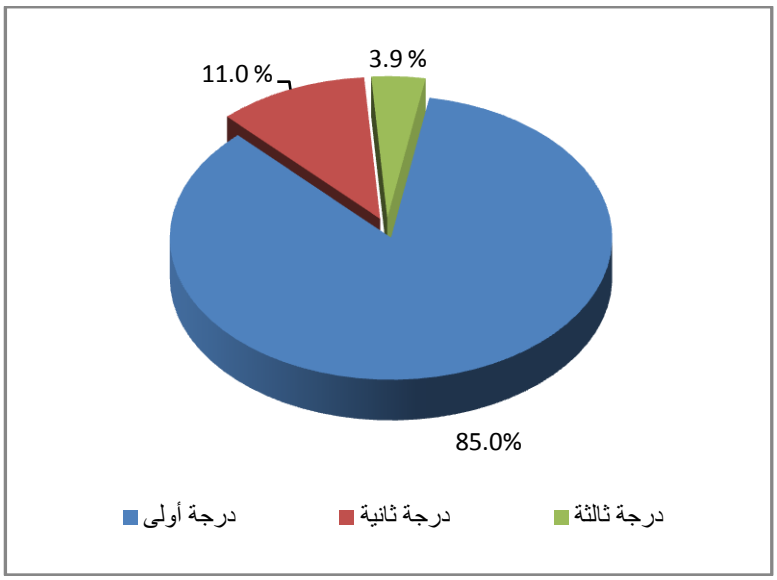
الدرجات النسيجيـــة للأورام السحائيـة في عينة البحث:

صنفت الأورام السحائية حسب تصنيفي منظمة الصحة العالمية (2007, 2016) إلى ثلاث درجات هي: الدرجة الأولى (الحميدة)، الدرجة الثانية (اللانمطية)، الدرجة الثالثة (الكشمية أو الخبيثة). وكانت النتائج كالتالي :

- ✓ غالبية الأورام السحائية كانت من الدرجة الأولى أي الحميدة (108) حالة وكانت نسبتها (85%).
- ✓ الدرجة الثانية (اللانمطية) تضمنت 14 حالة وكانت نسبتها (11%) .
- ✓ الدرجة الثالثة (الخبيثة) تضمنت 5 حالات وكانت نسبتها (3.9 %) .

درجة الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية%
درجة أولى	108	85.0
درجة ثانية	14	11.0
درجة ثالثة	5	3.9
المجموع	127	100

جدول 10: النسبة المئوية لتوزع الأورام السحائية بحسب درجاتها النسيجية.



مخطط 13: النسبة المئوية لتوزع الأورام السحائية بحسب درجاتها النسيجية.

علاقة الدرجات النسيجية للأورام السحائية ببعض المتغيرات السريرية:

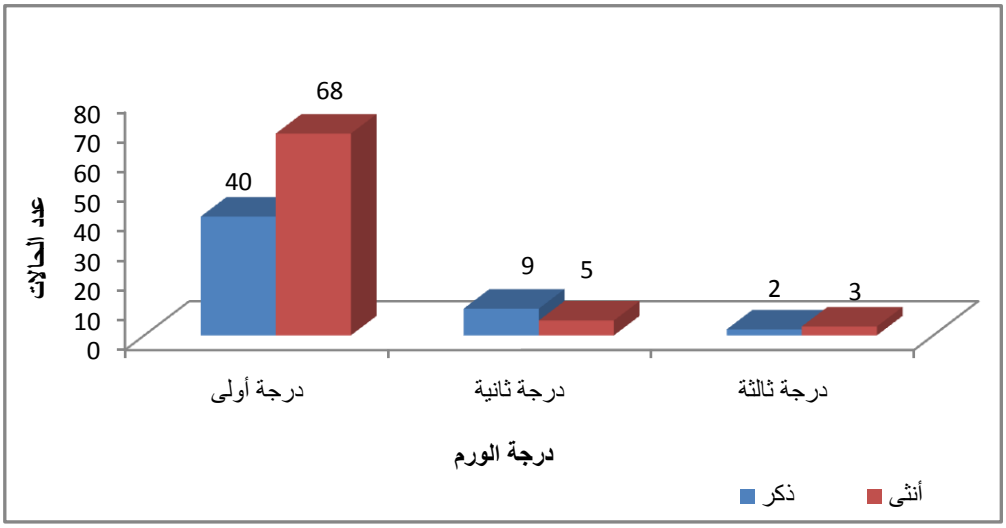
أولا: العلاقة مع جنس المرضى:

- ✓ الدرجة الأولى: توزعت الحالات كالتالي (68 حالة/108) عند الإناث بنسبة (63%)، أما عند الذكور (40 حالة/108) بنسبة (37%).
- ✓ الدرجة الثانية: توزعت الحالات (9حالات/14)عند الذكور بنسبة (64.3%)، وعند الإناث (5 حالات/14) بنسبة (35.7 %).
- ✓ الدرجة الثالثة: توزعت الحالات كالتالي (3 حالات /5) عند الإناث بنسبة (60%)، أما عند الذكور (2حالة /5) بنسبة (40%).
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة >0.05

باجراء اختبار Mann–Whitney U (قيمة U = 1732.5 ، قيمة P = 0.103).

درجة الورم	جنس المريض			النسبة المئوية %	
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى
درجة أولى	40	68	108	37	63
درجة ثانية	9	5	14	64.3	35.7
درجة ثالثة	2	3	5	40	60

جدول 11 : توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم وجنس المريض.



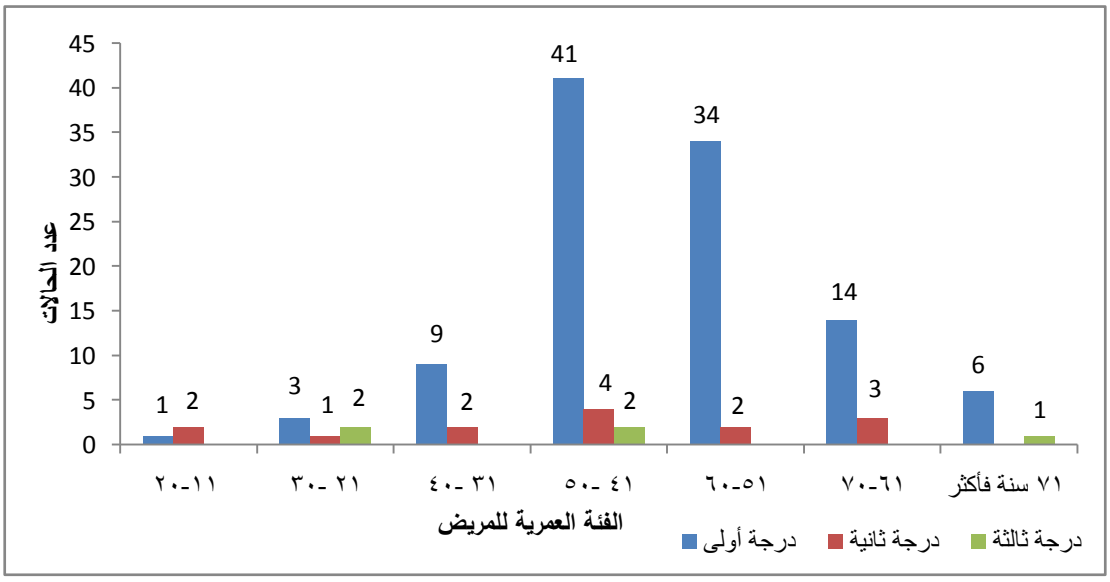
مخطط 14: توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم وجنس المريض.

ثانيا: العلاقة مع الفئة العمرية:

- ✓ النسبة الأعلى من أورام الدرجة الأولى كانت في العقدين الخامس والسادس من العمر(41،34 حالة بالترتيب) بنسبة 38% و 31.5% على التوالي .
- ✓ أورام الدرجة الثانية كانت النسبة الأعلى لحدوثها في العقد الخامس (4)حالات بنسبة 28.6%. فالعقد السابع (3 حالات) بنسبة 21.4%.
- ✓ أورام الدرجة الثالثة تميل للحدوث في العقدين الخامس والثالث (حالتين لكل منهما) بنسبة 40% لكل منهما.
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة > 0.05.

الفئة العمرية للمريض (سنوات)	درجة الورم			
	درجة أولى	درجة ثانية	درجة ثالثة	المجموع
من 11 – 20	1	2	0	3
21 – 30	3	1	**2**	6
31 – 40	9	2	0	11
41 – 50	**41**	**4**	**2**	47
51 – 60	**34**	2	0	36
61 – 70	14	**3**	0	17
71 سنة فأكثر	6	0	1	7
المجموع	**108**	**14**	**5**	**127**

جدول 12: توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم والفئات العمرية للمرضى.



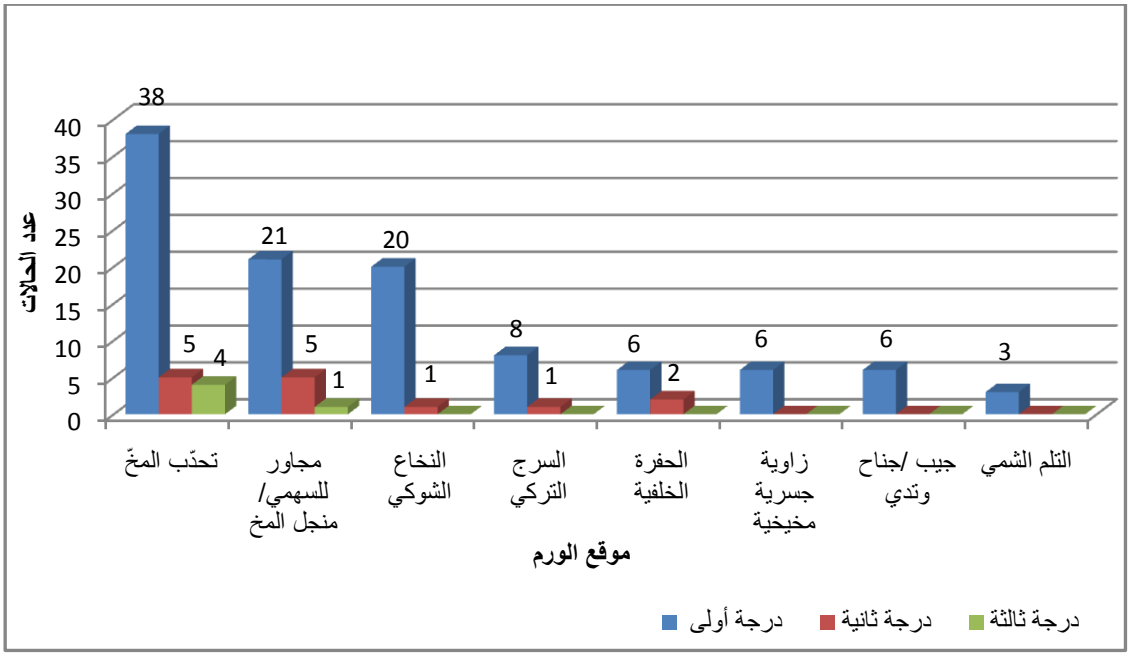
مخطط 15: توزع عينة البحث بحسب الدرجات النسيجية للورم والفئات العمرية للمرضى.

ثالثا: العلاقة مع موقع الورم:

- ✓ توضعت غالبية أورام الدرجة الأولى على التحدب الدماغي (38 حالة)، يليه منجل المخ (21 حالة)، والتوضع الشوكي (20 حالة) .
- ✓ أورام الدرجة الثانية كانت التوضع الأشيع لها ايضا على التحدب الدماغي والتوضع المجاور للسهمي/منجل المخ (5حالات لكل منهما)، توضعت حالتين في الحفرة الخلفية، وحالة واحدة للتوضع الشوكي.
- ✓ حالات الدرجة الثالثة سجلت في التحدب الدماغي والتوضع المجاور للسهمي/منجل المخ (1،4)على الترتيب.
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة > 0.05.

الدرجة النسيجية	موقع الورم								
	تحدّب المخّ	مجاور للسهمي / منجل المخ	النخاع الشوكي	السرج التركي	الحفرة الخلفية	زاوية جسرية مخيخية CP	جيب / جناح العظم الوتدي	التلم الشمي	المجموع
الدرجة الأولى	**38**	21	20	8	6	6	6	3	108
الدرجة الثانية	**5**	**5**	1	1	2	0	0	0	14
الدرجة الثالثة	**4**	1	0	0	0	0	0	0	5

جدول 13: توزع عينة البحث بحسب الدرجة النسيجية للورم وموقع الورم .



مخطط 16: توزع عينة البحث بحسب الدرجة النسيجية للورم وموقع الورم.

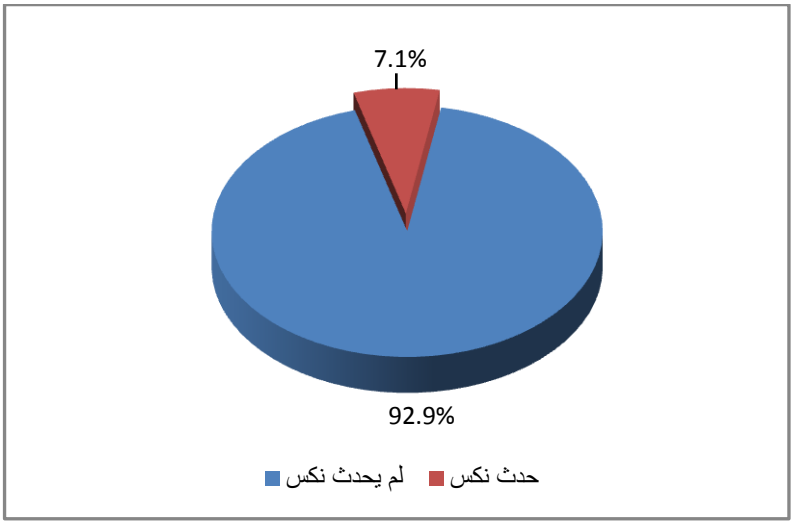
النكس في الأورام السحائية:

توزعت الحالات كالتالي :

- ✓ عدد الحالات الناكسة 9 حالات من مجمل حالات الدراسة وشكلت نسبة (7.1%) .
- ✓ عدد الحالات غير الناكسة 118 حالة من مجمل حالات الدراسة والنسبة كانت (92.9%).

النكس	عدد المرضى	النسبة المئوية
لم يحدث نكس	118	92.9
حدث نكس	9	7.1
المجموع	127	100

جدول 14: توزع حالات النكس في مجموعة الدراسة.



مخطط 17 : النسبة المئوية للنكس في مجموعة الدراسة.

العلاقة بين النكس وبعض المعطيات السريرية:

أولا: العلاقة بين النكس وجنس المريض:

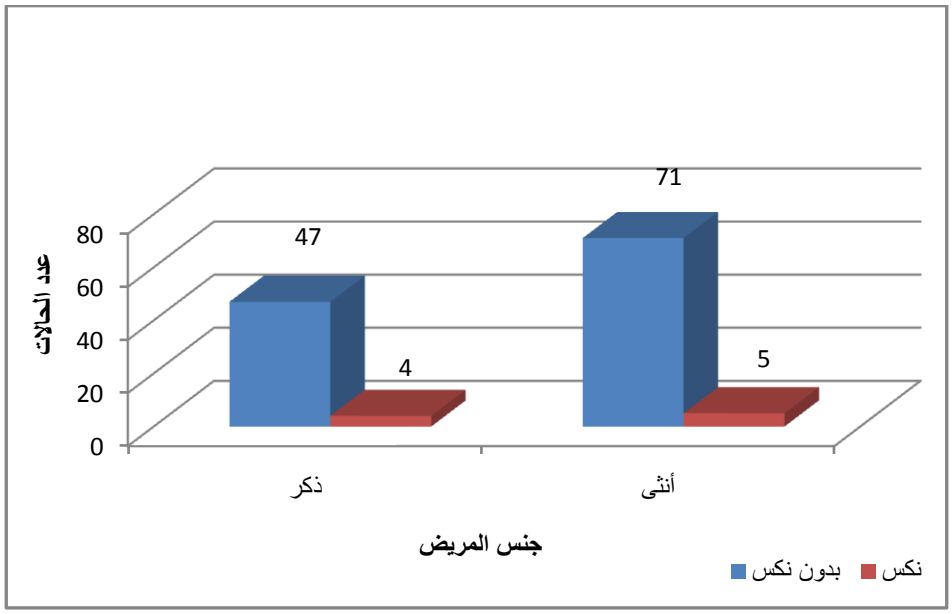
- ✓ عدد الحالات الناكسة عند الذكور (51/4)حالة بنسبة 92.9%، والحالات غير الناكسة(51/47)حالة بنسبة 7.8%.

- ✓ عدد الحالات الناكسة عند الإناث (76/5) حالة والنسبة 6.6%، والحالات غير الناكسة (71) حالة والنسبة 93.4 % .
- ✓ نسبة حدوث النكس عند الذكور أعلى منه عند الإناث .
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة <0.05.

(قيمة كاي مربع = 0.003 ، درجة الحرية df = 1 ، قيمة P = 0.644).

جنس المريض	نكس الورم			النسبة المئوية %		
	لم يحدث نكس	حدث نكس	المجموع	لم يحدث نكس	حدث نكس	المجموع
ذكر	47	4	51	92.2	7.8	100
أنثى	71	5	76	93.4	6.6	100

جدول **15**: توزع عينة البحث بحسب نكس الأورام السحائية وجنس المرضى.



مخطط 18: توزع عينة البحث بحسب نكس الأورام السحائية وجنس المرضى.

ثانيا: العلاقة مع الفئة العمرية للمرضى في عينة البحث:

النسبة الأعلى لحدوث النكس كانت في العقدين الثاني والثالث حيث بلغ عدد الحالات الناكسة (3/1)، (6/2) على التوالي بنسبة 33.3% لكل منهما.

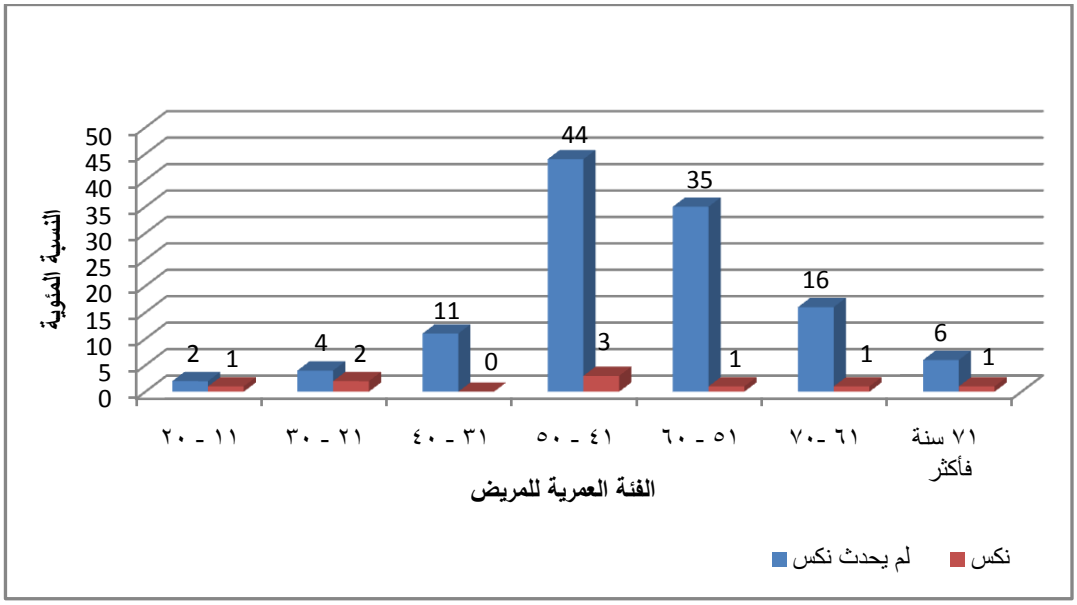
في الفئات العمرية من 71 سنة فأكثر بلغ عدد الحالات الناكسة (7/1) حالات بنسبة 14.3%.

هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة <0.05.

(قيمة كاي مربع =3.009 ، درجة الحرية df = 3 ، قيمة P = 0.390).

الفئة العمرية للمريض (سنوات)	النكس		
	لم يحدث النكس	حدث النكس	المجموع
20 -11	2	1	**3**
30 – 21	4	2	**6**
40 – 31	11	0	**11**
50 – 41	44	3	**47**
60 – 51	35	1	**36**
70 – 61	16	1	**17**
71 سنة فأكثر	6	1	**7**
المجموع	118	9	**127**

جدول 16: توزع عينة البحث بحسب النكس والفئة العمرية للمرضى.



مخطط 19: توزع عينة البحث بحسب النكس والفئة العمرية للمرضى.

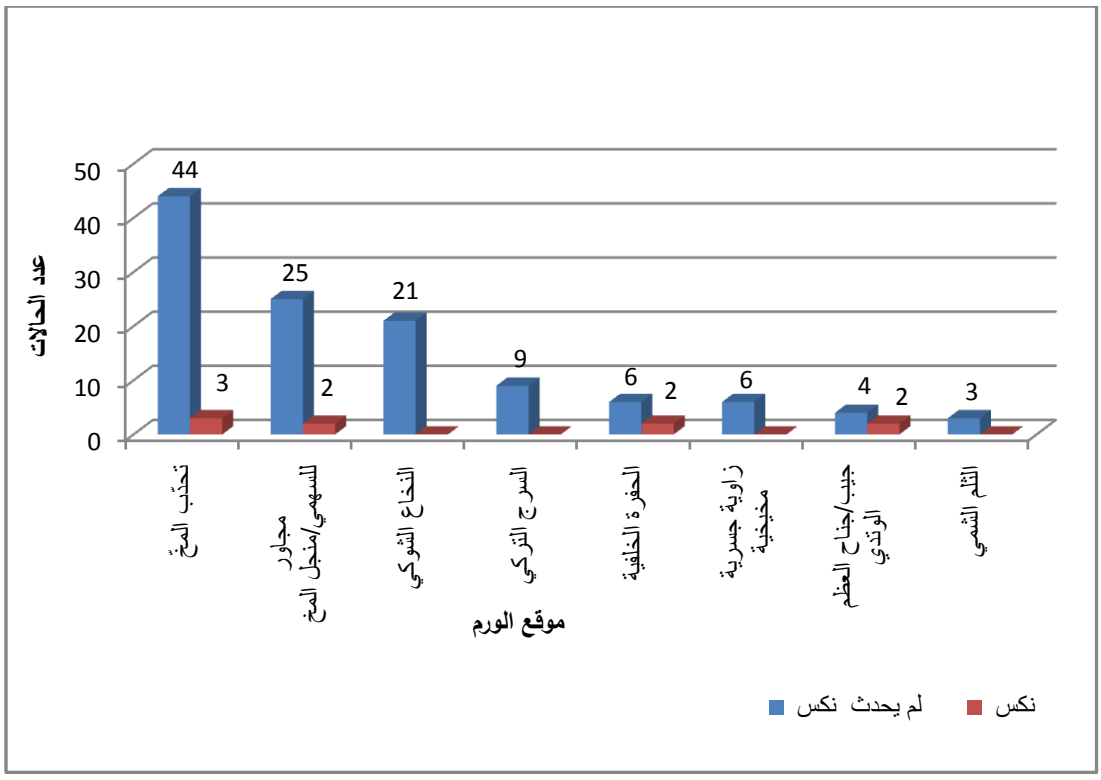
ثالثا: العلاقة مع موقع الورم:

- ✓ الأورام التي توضعت في الحفرة الخلفية و منطقة العظم الوتدي (جيب/جناح) كانت أكثر ميلا للنكس بمعدل (6/2) حالات لأورام جيب/جناح العظم الوتدي، و(8/2) حالات لأورام الحفرة الخلفية.
- ✓ هذه الفروق لم تكن هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة >0.05.

(قيمة كاي مربع = 13.190 ، درجة الحرية df = 7 ، قيمة P = 0.068).

موقع الورم	النكس		
	لم يحدث النكس	حدث النكس	المجموع
تحدّب المخّ	44	3	**47**
مجاور للسهمي/منجل المخ	25	2	**27**
النخاع الشوكي	21	0	**21**
السرج التركي	9	0	**9**
الحفرة الخلفية	6	2	**8**
زاوية جسرية مخيخية	6	0	**6**
جيب/جناح العظم الوتدي	4	2	**6**
الثلم الشمي	3	0	**3**
المجموع	118	9	**127**

جدول 17: توزع عينة البحث بحسب النكس وموقع الورم.



مخطط 20: توزع عينة البحث بحسب النكس وموقع الورم.

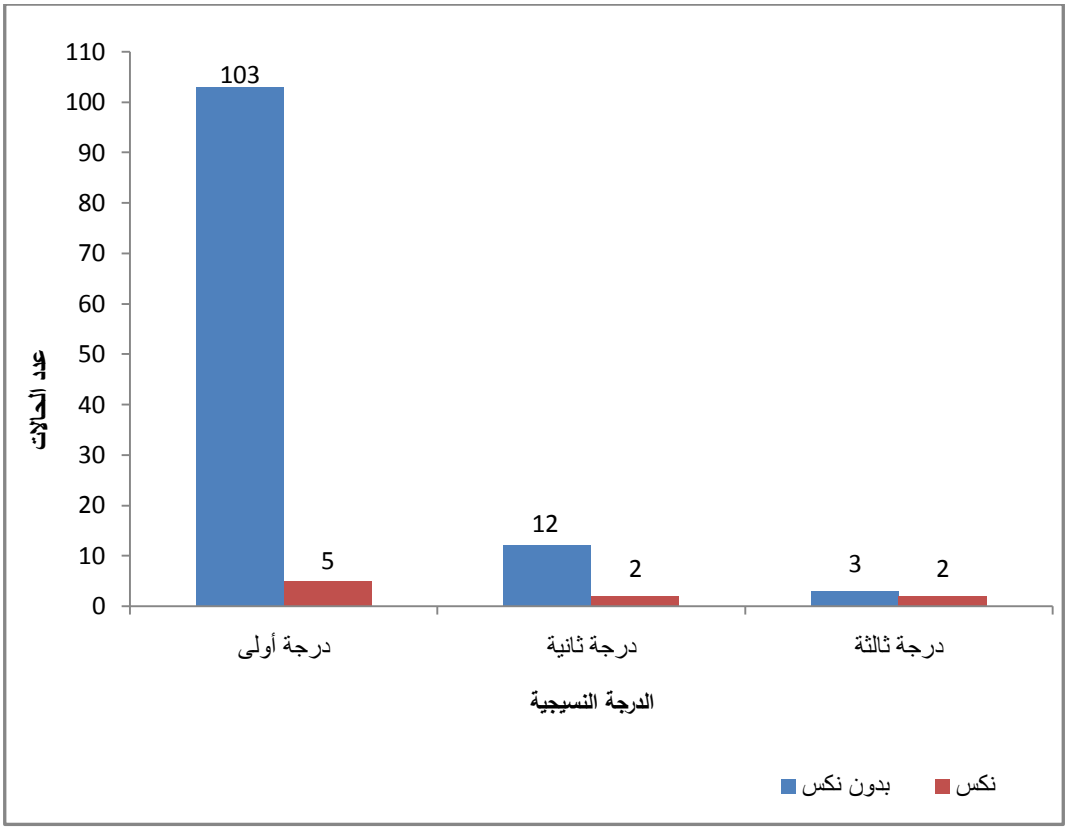
رابعا: العلاقة بين النكس والدرجة النسيجية :

- ✓ أورام الدرجة الثالثة كانت أكثر ميلا للنكس (5/2) حالة بنسبة 40% لحدوث النكس في هذه المجموعة.
- ✓ أورام الدرجة الثانية حدث النكس في حالتين من مجمل الحالات (14 حالة) والنسبة 14.3%.
- ✓ أورام الدرجة الأولى حدث النكس في 5 حالات من 108 حالة ونسبة حدوث النكس 5%.
- ✓ هذه الفروق كانت هامة احصائيا حيث كانت قيمة مستوى الدلالة <0.05.

(قيمة كاي مربع = 10.318 ، درجة الحرية df = 2 ، قيمة P = 0.006).

الدرجة النسيجية	النكس		
	لم يحدث النكس	حدث النكس	المجموع
الدرجة الأولى	103	5	108
الدرجة الثانية	12	2	14
الدرجة الثالثة	3	2	5
المجموع	118	9	127

جدول 18: توزع عينة البحث بحسب النكس والدرجة النسيجية للورم.



مخطط 21: توزع عينة البحث بحسب النكس والدرجة النسيجية للورم.

3_ الدراسة المناعية:

تألفت مجموعة الدراسة المناعية من 48حالة توزعت كما يلي:

مجموعة الدراسة المناعية	عدد المرضى	النسبة المئوية %
جنس المريض		
ذكور	21	43.75
اناث	27	56.25
الفئة العمرية		
من 10 حتى 40 سنة	10	20.8
من41 حتى 50 سنة	17	35.4
من 51 حتى 60 سنة	15	31.3
من 61 سنة فأكثر	6	12.5
النميط النسيجي		
سحائي الخلايا Meningothelial	16	33.3
انتقالي Transitional	4	8.3
ليفي Fibroblastic	7	14.6
لانمطي Atypical	8	16.7
رملي Psammomatous	3	6.3
كشمي Anaplastic	4	8.3
وعائي Angiomatous	3	6.3
حليمي Papillary	1	2.1
إفرازي Secretory	1	2.1
حؤولي Metaplastic	1	2.1
موقع الورم		
تحدّب المخّ	21	43.8
مجاور للسهمي /منجل المخ	11	23.0
النخاع الشوكي	10	20.8
السرج التركي	1	2.1
الحفرة الخلفية	2	4.2
زاوية جسرية مخيخية	1	2.1
جيب وتدي	2	4.2
درجة الورم		
درجة أولى	31	64.6
درجة ثانية	12	25.0
درجة ثالثة	5	10.4
غزو الدماغ		
لم يحدث غزو دماغ	41	85.4
حدث غزو دماغ	7	14.6

حدوث النكس		
لم يحدث نكس	41	85.4
حدث نكس	7	14.6
المجموع	48	100

جدول 19: الخصائص السريرية والباثولوجية لمجموعة الدراسة المناعية.

العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية KI-67 وقيم نسبة تعبيرية P53 في مجموعة الدراسة المناعية:

تم حساب قيمة معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم نسبة تعبيريةKI-67 وقيم نسبة تعبيريةP53 في مجموعة الدراسة المناعية كما يلي:

- **نتائج حساب قيم معامل الارتباط:**

المتغير الثاني	المتغير الأول = نسبة تعبيرية الملوّن KI-67			دلالة وجود العلاقة	جهة العلاقة	شدة العلاقة
	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى	قيمة مستوى الدلالة			
نسبة تعبيرية الملوّن P53	0.557	48	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية	متوسطة

جدول 20: *يبين نتائج حساب قيمة معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية KI-67 وقيمة نسبة تعبيرية P53 في مجموعة الدراسة المناعية.*

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد علاقة ارتباط دالة إحصائياً بين قيم نسبة تعبيرية KI-67 وقيم نسبة تعبيرية P53، وبما أن الإشارة الجبرية لمعامل الارتباط الموافق كانت موجبة نستنتج أن العلاقة الموافقة كانت طردية (ارتفاع قيم نسبة تعبيرية KI-67 يوافقه ارتفاع في قيم نسبة تعبيرية P53)، وبما أن القيمة المطلقة لمعامل الارتباط الموافق كانت **0.55** وبالتالي فالعلاقة الموافقة هي متوسطة الشدة.

دراسة قيم نسبة تعبيرية KI-67 في مجموعة الدراسة المناعية:

تمت دراسة العلاقة بين متوسط نسبة تعبيريةKI-67 والمعطيات السريرية (العمر، الجنس ، موقع الورم) في مجموعة الدراسة المناعية إلا أنها لم تكن ذات أهمية إحصائية **P>0.05**.

دراسة تأثير النميط النسيجي للورم في نسبة تعبيرية KI-67:

تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعات النميطات النسيجية (سحائي الخلايا ، ليفي، انتقالي ، لانمطي، كشمي، أنماط أخرى) . تجدر الإشارة إلى أن مجموعة النميطات الأُخرى تضم حالة كل من النميط (الإفرازي، الحؤولي، الحليمي):

النميط النسيجي للورم	عدد الحالات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
سحائي الخلايا	16	3.49	2.88	0.720	0	11.6
ليفي	7	2.77	2.71	1.025	0.8	8.6
انتقالي	4	1.40	0.96	0.478	0.3	2.5
وعائي	3	2,70	1,418	0,818	1,6	4,3
رملي	3	1.20	0.200	0.115	1	1.4
لانمطي	8	9.21	1.58	0.557	7.5	12.3
كشمي	4	18.40	3.52	1.762	15.3	23.3
نميطات أخرى	3	10.17	9.229	5.328	3.5	20.7

جدول 21: *نسبة تعبيرية KI-67 وفقاً للنميط النسيجي للورم.*

- نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

الملوّن المدروس	قيمة f المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
KI-67	15.425	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول 22: *يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعات النميطات النسيجية للورم .*

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة **0.05**، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين اثنتين على الأقل من مجموعات النميطات النسيجية للورم المدروسة ، ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً في قيم نسبة تعبيرية KI-67، تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 بين المجموعات المدروسة كما يلي:

- نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD:

الملوّن المدروس	النمط النسيجي للورم (I)	النمط النسيجي للورم (J)	الفرق بين المتوسطين (I-J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
KI-67	سحائي الخلايا	ليفي	0.72	1.60	0.658	لا توجد فروق دالّة
		انتقالي	2.09	1.98	0.297	لا توجد فروق دالّة
		رملي	2.287	1.99	0.257	لا توجد فروق دالّة
		وعائي	0,787	1,992	0,694	لا توجد فروق دالّة
		لانمطي	-5.73	1.53	0.001	**توجد فروق دالة**
		كشمي	-14.91	1.98	0.000	**توجد فروق دالة**
		أنماط أخرى	-6.679	1.99	0.002	**توجد فروق دالة**
	ليفي	انتقالي	1.37	2.22	0.540	لا توجد فروق دالّة
		وعائي	0,174	2.18	0,974	لا توجد فروق دالّة
		رملي	1.571	2.18	0.476	لا توجد فروق دالّة
		لانمطي	-6.44	1.83	0.001	**توجد فروق دالة**
		كشمي	-15.63	2.22	0.000	**توجد فروق دالة**
		أنماط أخرى	-7.395	2.18	0. 002	**توجد فروق دالة**
	لانمطي	انتقالي	7.81	2.17	0.001	**توجد فروق دالة**
		وعائي	6.512	2.14	0.000	**توجد فروق دالة**
		رملي	8,012	2.14	0,001	**توجد فروق دالة**
		كشمي	-9.19	2.17	0.000	**توجد فروق دالة**
		أنماط أخرى	-0.954	2.14	0.658	لا توجد فروق دالّة
	انتقالي	وعائي	-1.300	2.41	0.594	لا توجد فروق دالّة
		رملي	0,200	2.41	0,934	لا توجد فروق دالّة
		كشمي	-17.00	2.50	0.000	**توجد فروق دالة**
		أنماط أخرى	-8.766	2.41	0.001	**توجد فروق دالة**
	وعائي	رملي	13.76	2.58	0.565	لا توجد فروق دالّة
		كشمي	-15.700	2.41	0.000	**توجد فروق دالة**
		أنماط أخرى	-7.466	2.58	0.006	**توجد فروق دالة**
	رملي	كشمي	-17.200	2.41	0.000	**توجد فروق دالة**
		أنماط أخرى	8. 669	2.58	0.001	**توجد فروق دالة**
	كشمي	أنماط أخرى	8.233	2.41	0.002	**توجد فروق دالة**

جدول 23: المقارنة الثنائية LSD لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين النميطات النسيجية .

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 عند المقارنة بين النميطات النسيجية الكشمية واللانمطية ومجموعة النميطات الأُخرى مع باقي النميطات، وكذلك عند المقارنة الثنائية بين النميطات اللانمطية والكشمية، وبالتالي فإن هذه الفروق هامة احصائيا. أماعند المقارنة الثنائية بين باقي النميطات النسيجية، وايضا بين مجموعة النميطات الأُخرى مع النميطات اللانمطية فلم تكن هناك فروق دالة احصائيا حيث أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05.

دراسة تأثير درجة الورم في نسبة تعبيرية KI-67:

تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعات درجة الورم (درجة أولى، درجة ثانية، درجة ثالثة) في مجموعة الدراسة المناعية.

الملوّن	درجة الورم	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
KI-67	درجة أولى	31	2.31	1.61	0.29	0	7.8
	درجة ثانية	12	8.71	2.20	0.63	4.3	12.3
	درجة ثالثة	5	18.78	3.17	1.42	15.3	23.3

جدول 24 : يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية KI-67 وفقاً لدرجة الورم.

نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

الملوّن المدروس	قيمة f المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
KI-67	173.604	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول 25: يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعات درجة الورم.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين اثنتين على الأقل من مجموعات درجة الورم ، ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً في نسبة تعبيرية KI-67 تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة LSD:

نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD:

الملوّن المدروس	درجة الورم (I)	درجة الورم (J)	الفرق بين المتوسطين (I-J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
KI-67	درجة أولى	درجة ثانية	-6.40	0.66	0.000	**توجد فروق دالة**
		درجة ثالثة	-16.47	0.94	0.000	**توجد فروق دالة**
	درجة ثانية	درجة ثالثة	-10.07	1.04	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول 26: المقارنة الثنائية LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين درجات الورم.

يبين الجدول أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من0.05بالنسبة لجميع المقارنات الثنائية، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعات درجة الورم، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم نسبة تعبيريةKI-67 في الدرجة الأولى كانت أصغر منها في كل من

الدرجة الثانية و الثالثة، وكذلك قيم نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجة الثانية كانت أصغر منها في الدرجة الثالثة.

- دراسة إمكانية التنبؤ بالإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة اعتماداً على قيم نسبة تعبيريةKI-67:

لدراسة العلاقة بين قيم نسبة تعبيريةKI-67 والإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية تم حساب مقدار المساحة تحت منحنيROC بين مجموعة الدرجتين الثانية أو الثالثة ومجموعة الدرجة الأولى من الأورام السحائية:

- **نتائج حساب مقدار المساحة تحت منحني ROC:**

الملوّن المدروس	مقدار المساحة تحت منحني ROC	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة التوافق	شدة التوافق
KI-67	0.990	0.010	0.000	**يوجد تمييز دال**	ممتازة

جدول 27: *يبين حساب مقدار المساحة تحت منحني ROC لتقييم العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية KI-67 والإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية .*

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة95% يمكن أن تعبّر قيم نسبة تعبيرية KI-67 تعبيراً دالاً إحصائياً عن الإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة، وبما أن مقدار المساحة تحت منحنيROC كانت قريبة من الواحد الصحيح نستنتج أن درجة تمييز قيم نسبة تعبيريةKI-67 **ممتازة.**

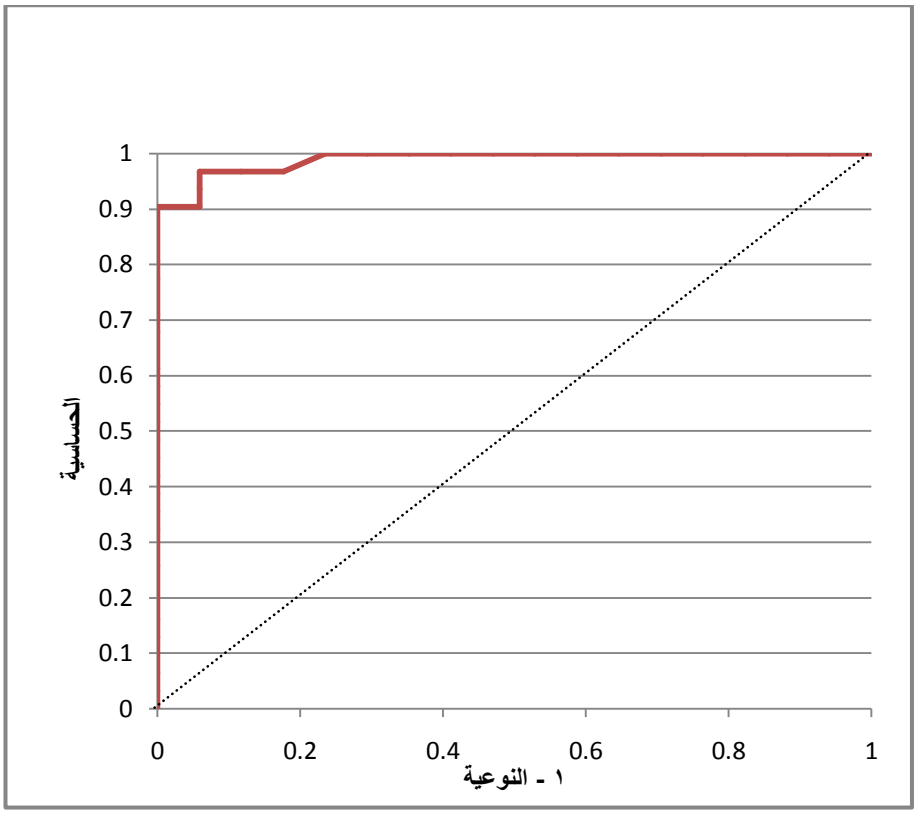
نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة حسب بعض مقادير نسبة تعبيرية KI-67

المتغير المدروس = نسبة تعبيرية الملوّن KI-67		
الإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة عندما يكون نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 يساوي أو أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة
3.15	0.774	1
3.35	0.806	1
3.9	0.903	1
4.4	0.903	0.941
4.95	0.935	0.941
5.85	**0.968**	**0.941**
6.9	0.968	0.882
7.65	0.968	0.824

المتغير المدروس = نسبة تعبيرية الملوّن KI-67		
الإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة عندما يكون نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 يساوي أو أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة
8.1	1	0.765
8.45	1	0.706
8.55	1	0.647

جدول28: *يبين نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة حسب بعض مقادير نسبة تعبيرية KI-67.*

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة 5,85 حيث كانت قيمة الحساسية تساوي 0,968 و قيمة النوعية تساوي 0,941، وبالتالي نستنتج أنه يمكن تحديد القيمة 5,85 كقيمة معيارية لنسبة تعبيرية KI-67 كإنذار للإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية.



مخطط 22: *يمثل منحني ROC بين قيم نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 والإصابة بالدرجتين الثانية أو الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة (الخط باللون الأحمر) في مجموعة الدراسة المناعية.*

➢ دراسة إمكانية التنبؤ بالإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة اعتماداً على قيم نسبة تعبيريةKI-67:

لدراسة العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية KI-67 والإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية تم حساب مقدار المساحة تحت منحني ROC بين مجموعة الدرجة الثالثة ومجموعة الدرجتين الأولى أو الثانية من الأورام السحائية كما يلي:

- **نتائج حساب مقدار المساحة تحت منحني ROC:**

الملوّن المدروس	مقدار المساحة تحت منحني ROC	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة التوافق	شدة التوافق
KI-67	1.000	0	0.000	**يوجد تمييز دال**	ممتازة

جدول 29: *يبين حساب مقدار المساحة تحت منحني ROC لتقييم العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية KI-67 والإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية .*

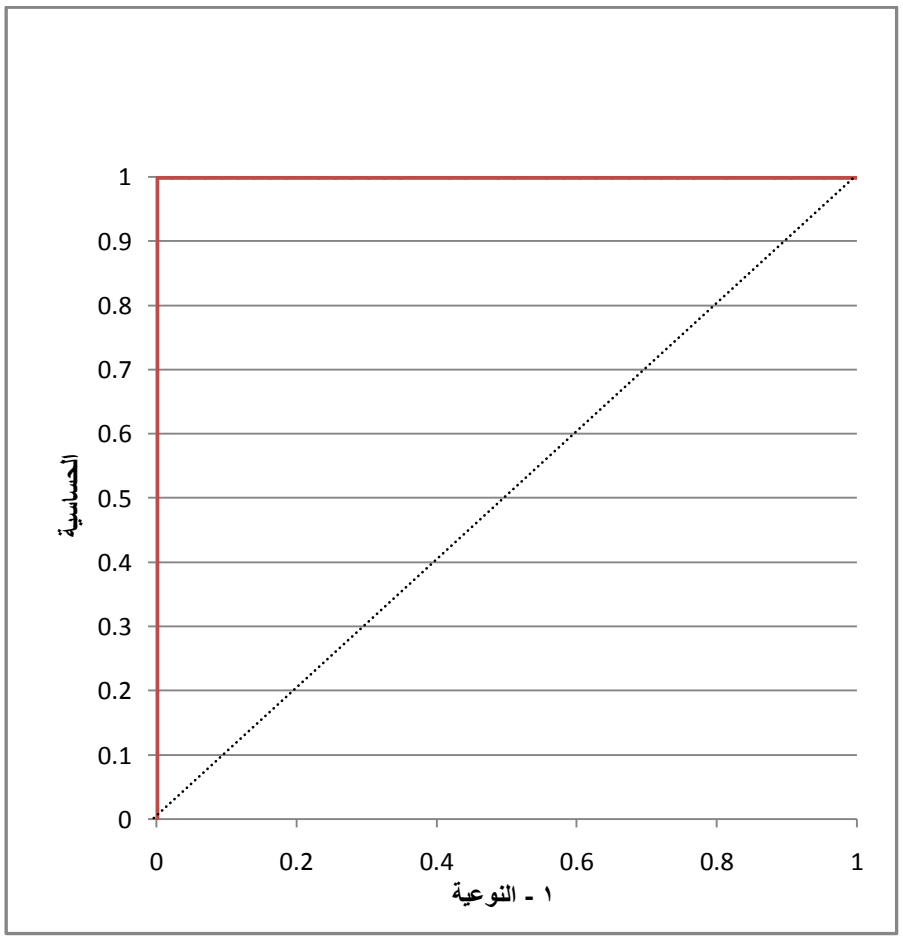
يُلاحظ في الجدول أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% يمكن أن تعبّر قيم نسبة تعبيرية KI-67 تعبيراً دالاً إحصائياً عن الإصابة بالدرجة الثالثة، وبما أن مقدار المساحة تحت منحني ROC كانت تساوي الواحد الصحيح تكون درجة تمييز قيم نسبة تعبيرية KI-67 للإصابة بالدرجة الثالثة من الورم ممتازة.

نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية KI-67:

الإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة عندما يكون نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 يساوي أو أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة
8.9	1	0.884
9.35	1	0.907
10	1	0.930
11.05	1	0.953
11.95	1	0.977
13.8	**1**	**1**
15.9	0.8	1
17.5	0.6	1
19.4	0.4	1
21.8	0.2	1
24.3	0	1

جدول 30: *يبين نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية الملوّن KI-67.*

يبين الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة 13.8 حيث كانت قيمة كل من الحساسية والنوعية تساوي الواحد الصحيح، وبالتالي يمكن تحديد القيمة **13.8** كقيمة معيارية لنسبة تعبيرية KI-67 كإنذار للإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة في مجموعة الدراسة المناعية.



مخطط 23: يمثل منحني ROC بين قيم نسبة تعبيرية الملوّن KI-67 والإصابة بالدرجة الثالثة من الأورام السحائية المشخّصة (الخط باللون الأحمر) في مجموعة الدراسة المناعية.

دراسة تأثير غزو الدماغ في قيم نسبة تعبيرية KI-67:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في قيم متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعة الأورام التي لم يحدث فيها غزو دماغ والمجموعة التي حدث فيها غزو دماغ في مجموعة الدراسة المناعية كما يلي:

الملوّن المدروس	غزو الدماغ	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
KI-67	لم يحدث غزو دماغ	41	3.93	3.76	0.60	0	16.5
	حدث غزو دماغ	7	12.96	6.69	2.23	4.3	23.3

جدول 31 : *يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية KI-67 وفقاً لغزو النسيج الدماغي.*

- نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:

الملوّن المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
KI-67	-5.529	46	-9.02	1.63	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول 32 : نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة *لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعات غزو الورم.*

يبين الجدول أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعتي (غزو دماغ /عدم وجود غزو)، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم كل من نسبة تعبيرية KI-67 في مجموعة عدم وجود غزو دماغ كانت أصغر منها في مجموعة وجود غزو دماغ.

دراسة تأثير حدوث النكس في قيم نسبة تعبيرية KI-67:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في قيم متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعة الأورام الناكسة وغير الناكسة.

الملوّن المدروس	حدوث النكس	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
KI-67	لم يحدث نكس	41	4.63	4.65	0.73	0	18.5
	حدث نكس	7	11.44	7.62	2.88	3.5	23.3

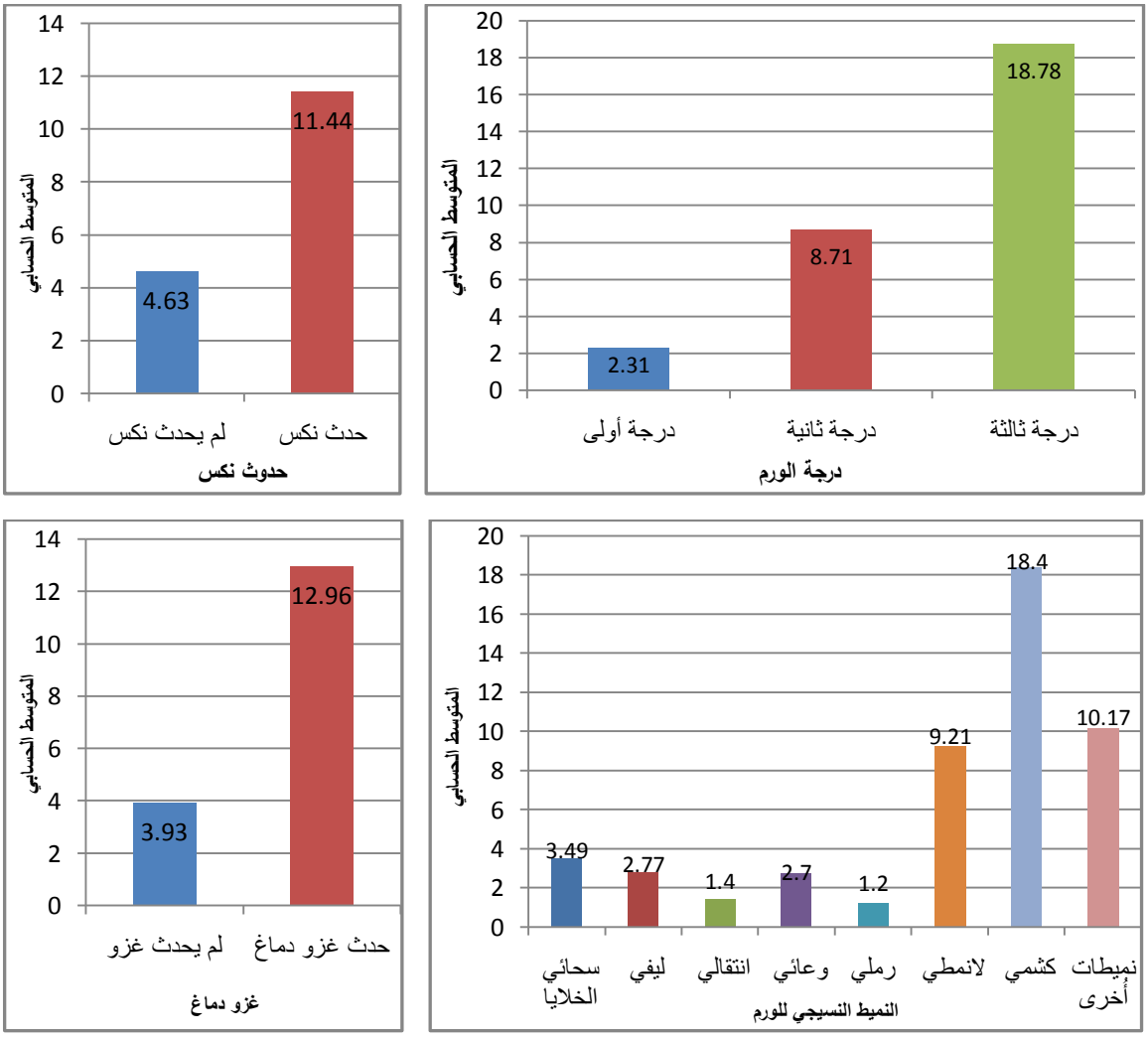
جدول 33 : *يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية KI-67 وفقاً لنكس الورم.*

- نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:

الملوّن المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
KI-67	-3.243	46	-6.81	2.10	0.002	**توجد فروق دالة**

جدول 34 : نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة *لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية* KI-67 *بين مجموعات نكس الورم.*

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم نسبة تعبيرية KI-67 بين مجموعة الأورام الناكسة ومجموعة الأورام غير الناكسة، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن قيم نسبة تعبيرية KI-67 في مجموعة الأورام الناكسة كانت أعلى منها في مجموعة الأورام غير الناكسة.



مخطط 24: متوسط تعبيرية KI-67 في الدرجات والنميطات النسيجية وحالات النكس وغزو النسيج الدماغي.

دراسة قيم تعبيرية P53 في مجموعة الدراسة المناعية:

تمت دراسة العلاقة بين تعبيريةP53 والمعطيات السريرية (العمر، الجنس، موقع الورم) في مجموعة الدراسة المناعية إلا انها لم تكن ذات أهمية احصائية P>0.05.

دراسة تعبيرية P53 في النميطات النسيجية:

جميع النميطات الكشمية AnaM ومجموعة النميطات الأُخرى(PapM,SM,Met M) كانت ايجابية عالية(>30%).

جميع الحالات الوعائية AnM كانت ايجابية منخفضة. وأبدت جميع النميطات الرملية Psa M سلبية لل P53.

النميطات اللانمطية AtyM: 5 حالات أبدت ايجابية (62.5%)، و3 حالات كانت سلبية (37.5%). من الحالات الايجابية (5/4) ابدت تعبيرية عالية >30% وحالة واحدة أبدت تعبيرية منخفضة (10-30%).

النميطات سحائية الخلايا MM كانت ايجابية في 10 حالات (62.5%) وتوزعت الايجابية (8 منخفضة، 2عالية)، وأبدت سلبية في 6 حالات (37.5%).

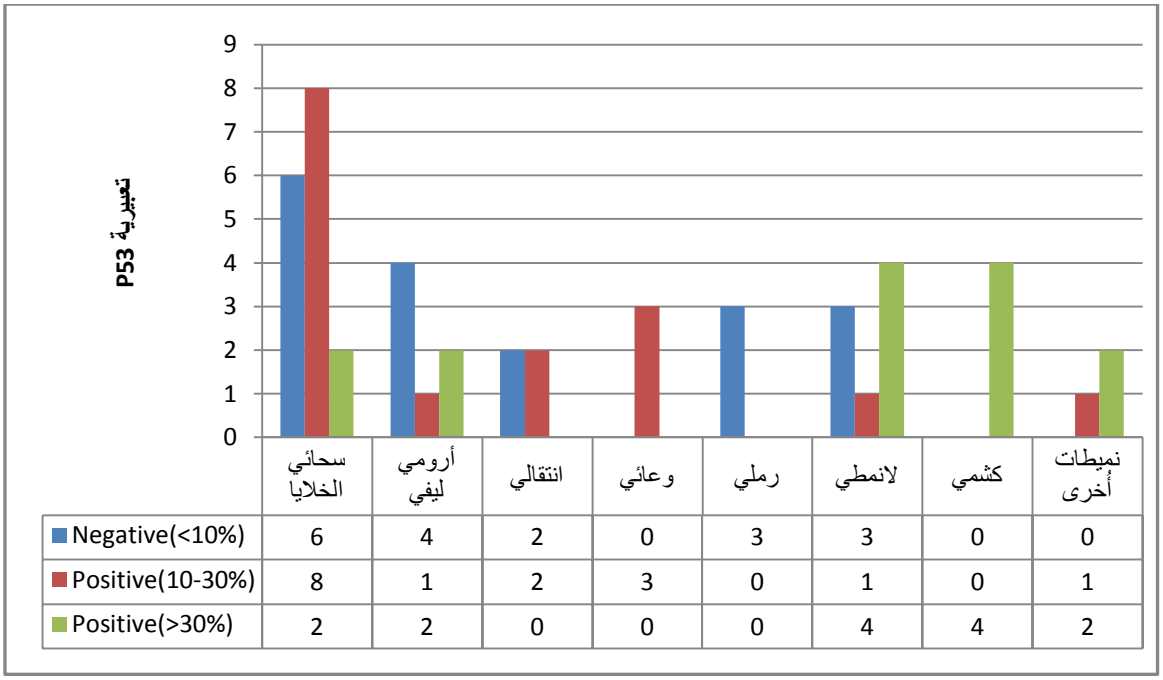
النميطات الأرومية الليفية FM أبدت ايجابية في 3 حالات (42.9%) وتوزعت الايجابية (1 منخفضة،2عالية)، وأبدت سلبية في 4 حالات (57.1%).

النميطات الانتقالية TM أبدت ايجابية في حالتين (50%)هذه الايجابية كانت منخفضة، وسلبية في حالتين (50%).

هذه التغيرات في نسبة تعبيرية P53 بين النميطات النسيجية لم تكن ذات أهمية احصائية **P=0.103**.

النميط النسيجي	سلبية P53		ايجابية P53			المجموع
	العدد الكلي	النسبة%	10-30% Low	> 30 % High	العدد الكلي	النسبة%	
سحائي الخلايا	6	37.5	8	2	10	62.5	**16**
أرومي ليفي	4	57.1	1	2	3	42.9	**7**
انتقالي	2	50	2	0	2	50	**4**
وعائي	0	0	3	0	3	100	**3**
رملي	3	100	0	0	0	0	**3**
لانمطي	3	37.5	1	4	5	62.5	**8**
كشمي	0	0	0	4	4	100	**4**
نميطات أُخرى	0	0	1	2	3	100	**3**

جدول 35: يبين تعبيرية P53 في النميطات النسيجية .



	سحائي الخلايا	أرومي ليفي	انتقالي	وعائي	رملي	لانمطي	كشمي	نميطات أُخرى
Negative(<10%)	6	4	2	0	3	3	0	0
Positive(10-30%)	8	1	2	3	0	1	0	1
Positive(>30%)	2	2	0	0	0	4	4	2

مخطط 25: يبين تعبيرية P53 في النميطات النسيجية.

دراسة تعبيرية P53 في الدرجات النسيجية:

- الدرجة الأولى: 16حالة أبدت ايجابية P53 (51.6%)، و15 حالة كانت سلبية(48.4%). من الحالات الايجابية (16/14) ابدت تعبيرية منخفضة (10-30%) و(16/2) أبدت تعبيرية عالية >30%.

- الدرجة الثانية: كانت ايجابية في 9 حالات (75%) وتوزعت الايجابية كالتالي (3 منخفضة، 6عالية)، وأبدت سلبية لل P53 في 3 حالات (25%).

- الدرجة الثالثة: أبدت ايجابية عالية لل P53 في جميع الحالات.

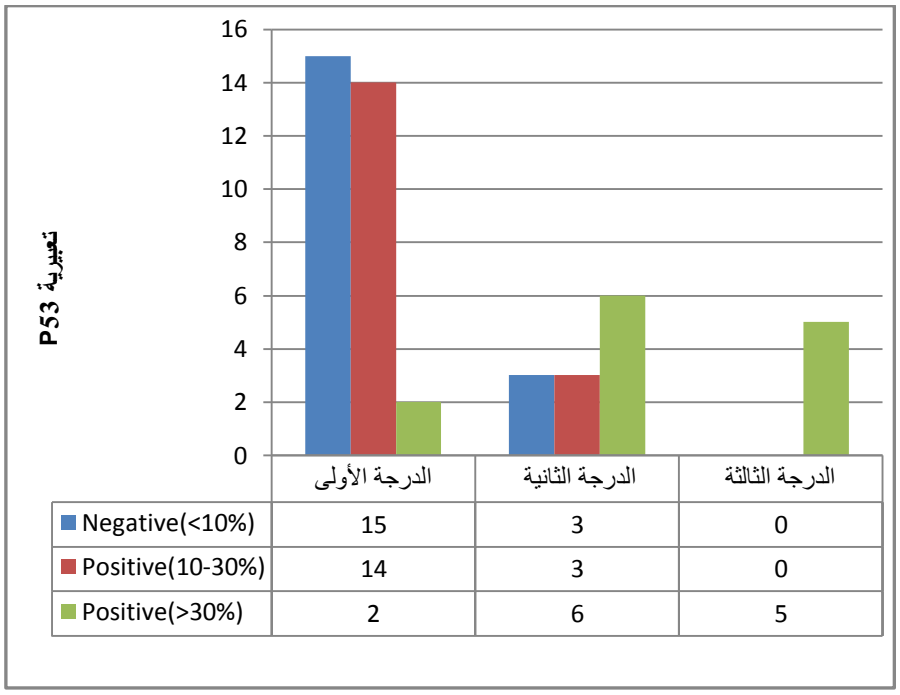
هذه الفروق في التعبيرية كانت ذات دلالة احصائية باستخدام اختبار كروسكال واليس حيث كان لدينا

(Chi-square=15.513 , df=2 , p=0.000)

لتحديد الدرجات التي حدث بينها الفرق تم اجراء اختبار **Mann-Whitney** و اظهرت النتائج أن الفروق الاحصائية الهامة كانت عند المقارنة الثنائية في الدرجات [**P=0.016** (I-II)] ، والدرجات [**P=0.000** (I-III)]، ولم تظهر اي فروق احصائية عند المقارنة بين الدرجتين [**P=0.940** (II-III)]. ومنه نستنتج أن نسبة تعبيرية P53 قد ميزت تمييزا احصائيا هامّا بين الدرجات العالية (كشمية ولانمطية) والدرجات السليمة من الأورام السحائية.

الدرجة النسيجية	سلبية P53		ايجابية P53			المجموع
	العدد الكلي	النسبة%	%30-10 Low	% 30 < High	العدد الكلي	النسبة%	
الدرجة الأولى	15	48.4	14	2	16	51.6	**31**
الدرجة الثانية	3	25	3	6	9	75	**12**
الدرجة الثالثة	0	0	0	5	5	100	**5**
المجموع	18	37.5	17	13	30	62.5	**48**

جدول 36: يبين تعبيرية P53 في الدرجات النسيجية.



مخطط 26،يبين تعبيرية P53 في الدرجات النسيجية.

دراسة تعبيرية P53 بالنسبة لنكس الورم:

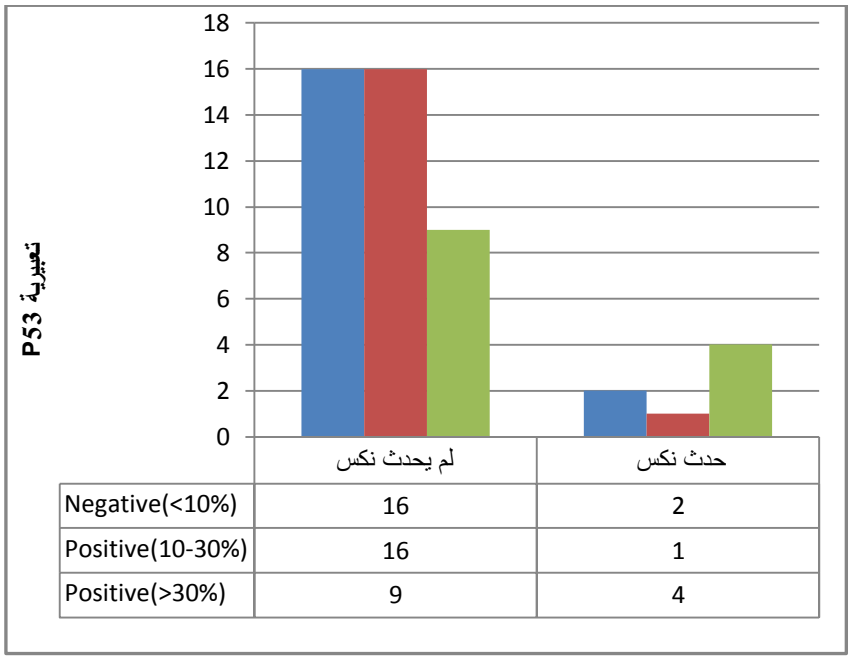
- النكس : 5 حالات أبدت ايجابية P53 (71.4%)، وحالتين كانت سلبية (28.6%). من الحالات الايجابية حالة واحدة ابدت تعبيرية منخفضة (11-30%) و(5/4) أبدت تعبيرية عالية >30%.

- عدم حدوث نكس: كانت ايجابية في 25حالة (61%) وتوزعت الايجابية كالتالي (16 منخفضة، 9عالية)، وأبدت سلبية لل P53 في 16 حالة (39%).

هذه الفروق لم تكن ذات أهمية احصائية حيث أن قيمة **0.05 < p (Chi-square=3.942 , df=2 , p=0.173)**

النكس	سلبية P53		ايجابية P53			المجموع
	العدد الكلي	النسبة%	%30-10 Low	% 30 < High	العدد الكلي	النسبة%	
لم يحدث نكس	16	39	16	9	25	61	**41**
حدث نكس	2	28.6	1	4	5	71.4	**7**
المجموع	18	37.5	17	13	30	62.5	**48**

جدول 37: يبين تعبيرية P53 نسبة لنكس الورم.



مخطط 27: يبين تعبيرية P53 نسبة لنكس الورم.

دراسة تعبيرية P53 بالنسبة لغزو النسيج الدماغي:

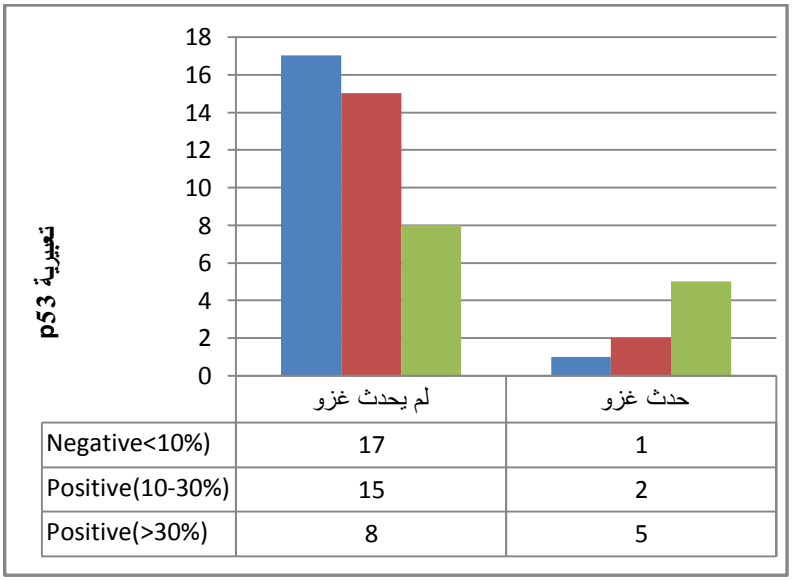
- غزو النسيج الدماغي: 7 حالات أبدت ايجابية P53 (87.5%)، وحالة واحدة سلبية (12.5%). في حالتين من الحالات الايجابية كانت التعبيرية منخفضة (11-30%) و (7/5) أبدت تعبيرية عالية >30%.

- عدم حدوث غزو: كانت ايجابية في 23حالة (57.5%) وتوزعت الايجابية كالتالي (15 منخفضة، 8عالية)، وأبدت سلبية لل P53 في 17 حالة (42.5%).

هذه الفروق لم تكن ذات أهمية احصائية حيث أن قيمة **0.05 < p (Chi-square=6.340 , df=2 , p=0.068)**

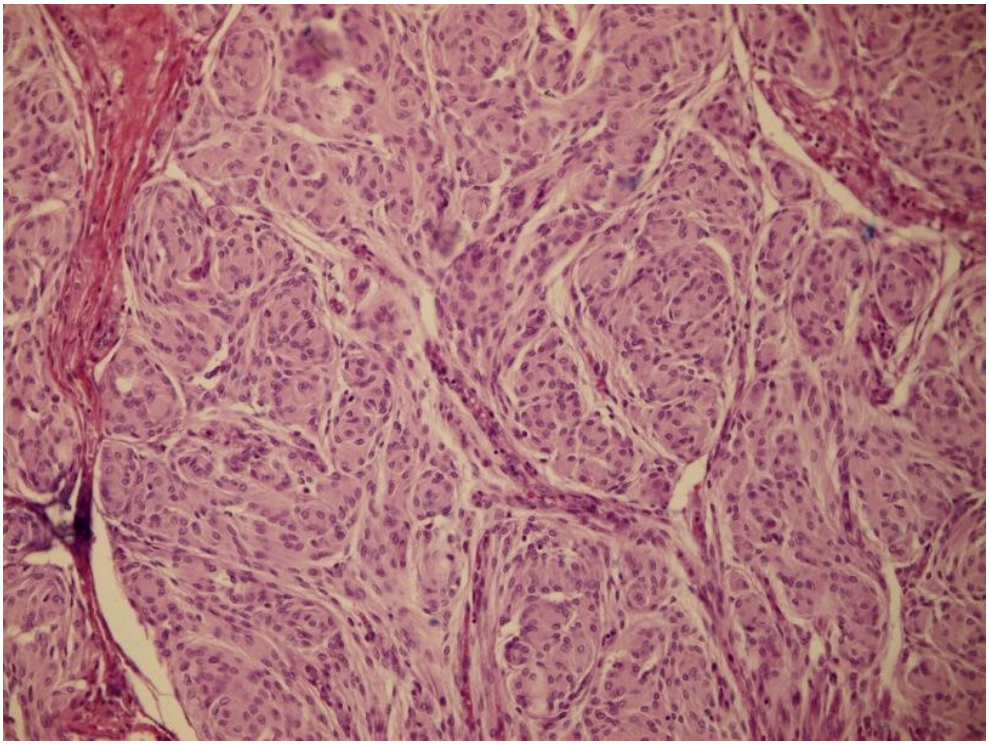
غزو الدماغ	سلبية P53		ايجابية P53			المجموع
	العدد الكلي	النسبة%	%30-10 Low	% 30 < High	العدد الكلي	النسبة%	
لم يحدث غزو	17	42.5	15	8	23	57.5	**40**
حدث غزو	1	12.5	2	5	7	87.5	**8**
المحموع	18	37.5	17	13	30	62.5	**48**

جدول 38: يبين تعبيرية P53 نسبة لغزو النسيج الدماغي.



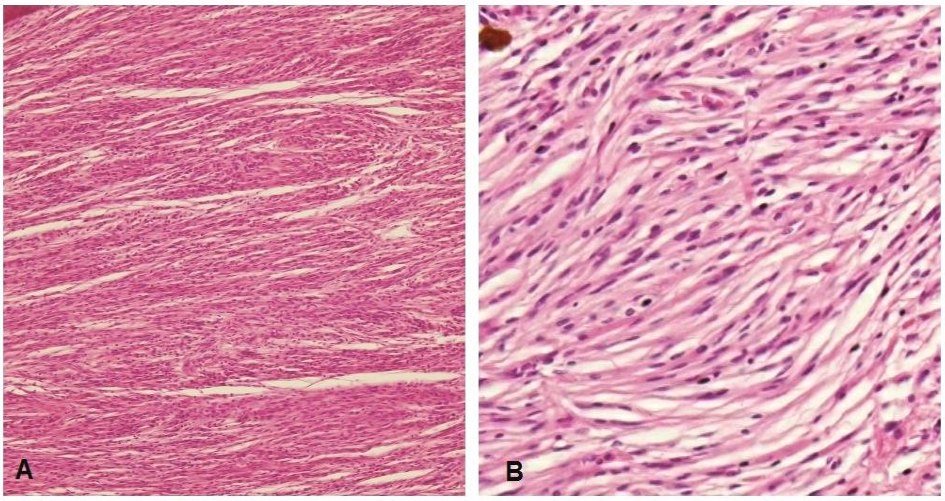
مخطط 28: يبين تعبيرية P53 نسبة لغزو النسيج الدماغي.

أمثلة عن بعض حالات الدراسة:



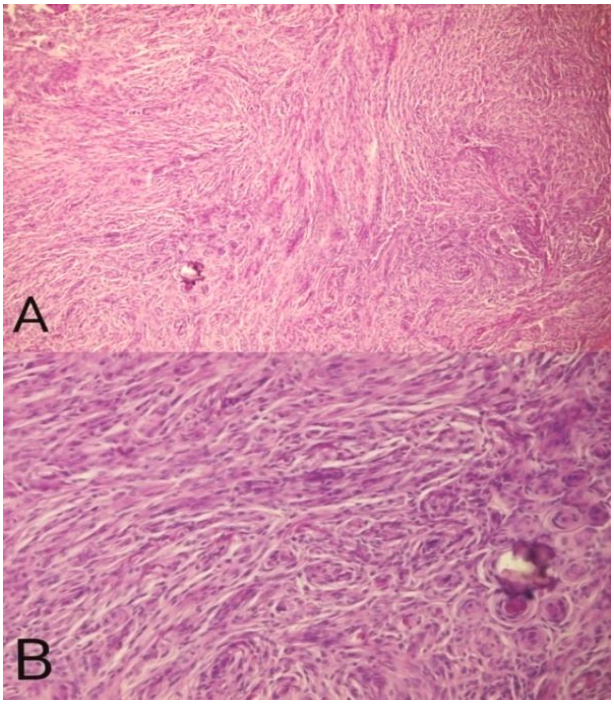
صورة 12: Meningothelial meningioma

خلايا ذات نوى مدورة متماثلة وهيولى ايوزينية تنتظم ضمن اعشاش مخلوية وفصوص.



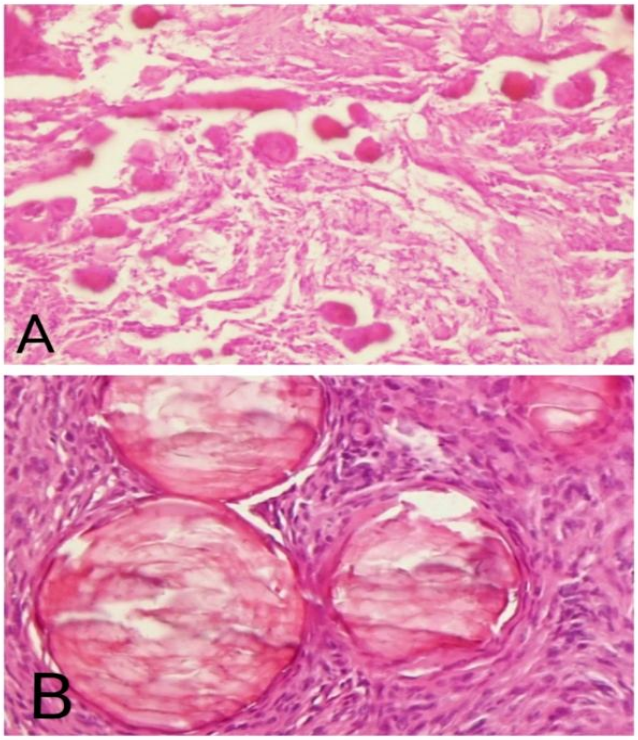
صورة 13: Fibroblastic meningioma

B–A : خلايا مغزلية تنتظم بشكل حزم متداخلة



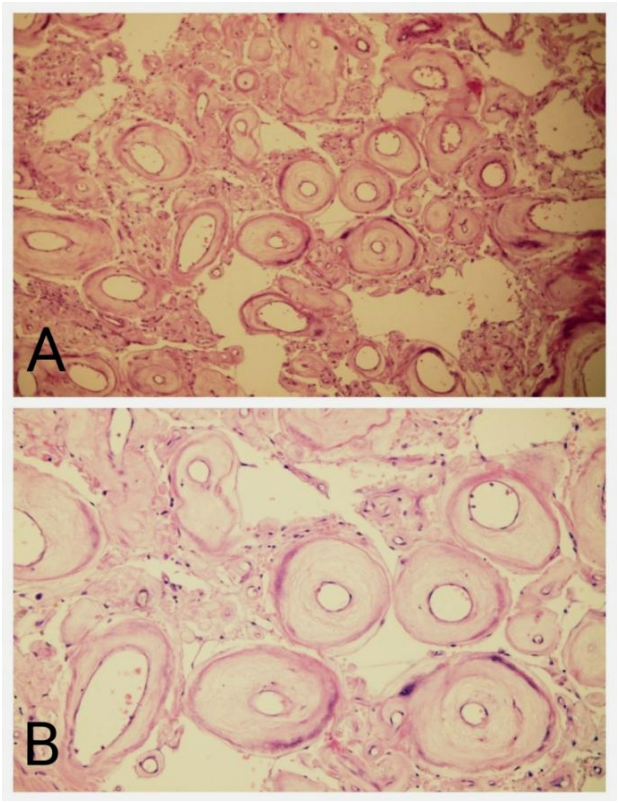
صورة 14: Transitional meningioma

A : الانتظام الحزمي والفصيصي للخلايا B: التشكلات الدوامية تكون أوضح في TM



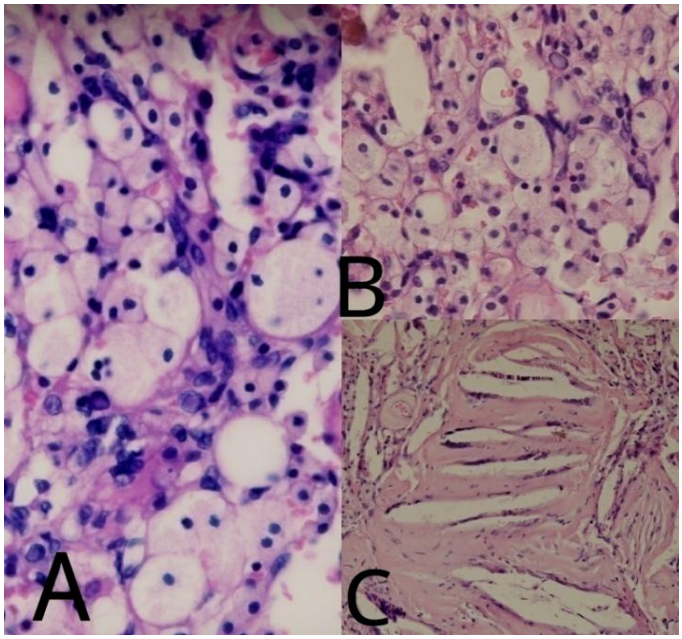
صورة 15: Psammomatous meningioma

A : الأجسام الرملية تكون متعددة في PsaM B: الأجسام الرملية بتكبير عالي (بنى مصمتة صفائحية)



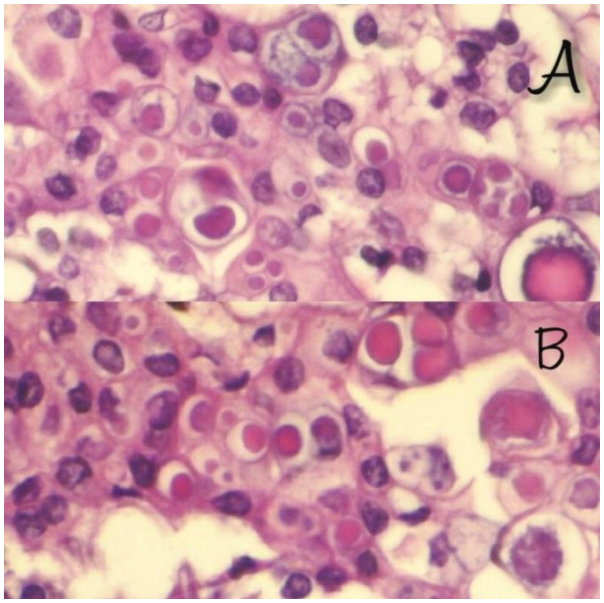
صورة 16: Angiomatous meningioma

A: التشكلات الوعائية تكون غزيرة وهي ذات جدر متهلينة B:تكبير أعلى للصورة السابقة.



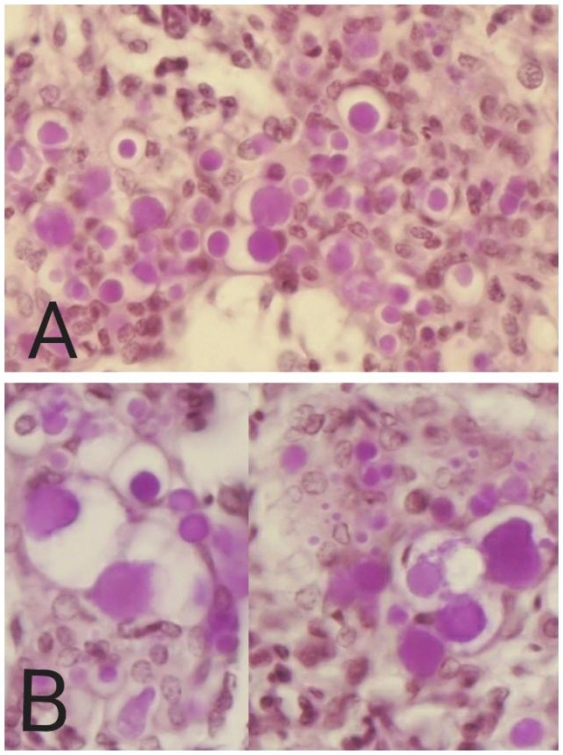
صورة 17: Xanthomatous meningioma

B–A : التنكس الصفرومي ينجم عن تراكم المواد االشحمية والتفجي ضمن هيولى الخلية C: ابر الكولسترول



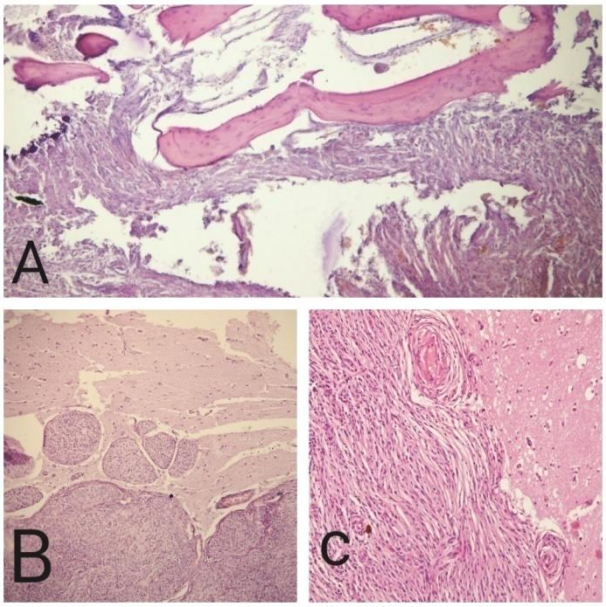
صورة 18: Secretory meningioma

A–B خلايا تحوي قطيرات ايوزينية منفصلة قد تكون متعددة احيانا ضمن الخلية الواحدة تعرف هذه التشكلات باسم الأجسام الرملية الكاذبة.



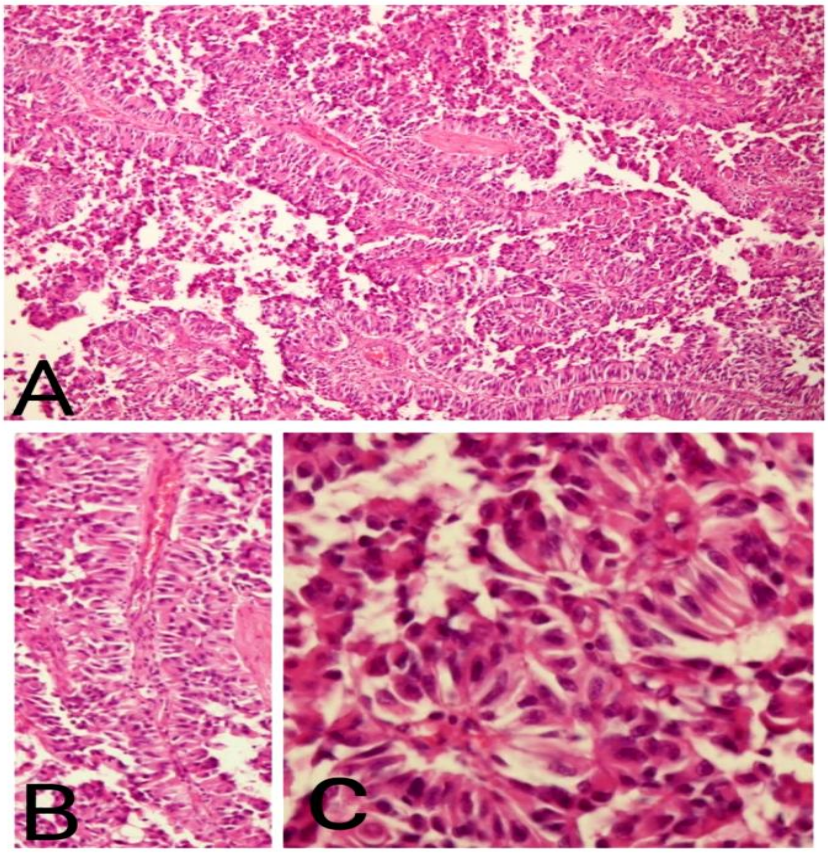
صورة 19: تلوين PAS للحالة السابقةSM

B–A: الأجسام الرملية الكاذبة ايجابية بتلوين PAS



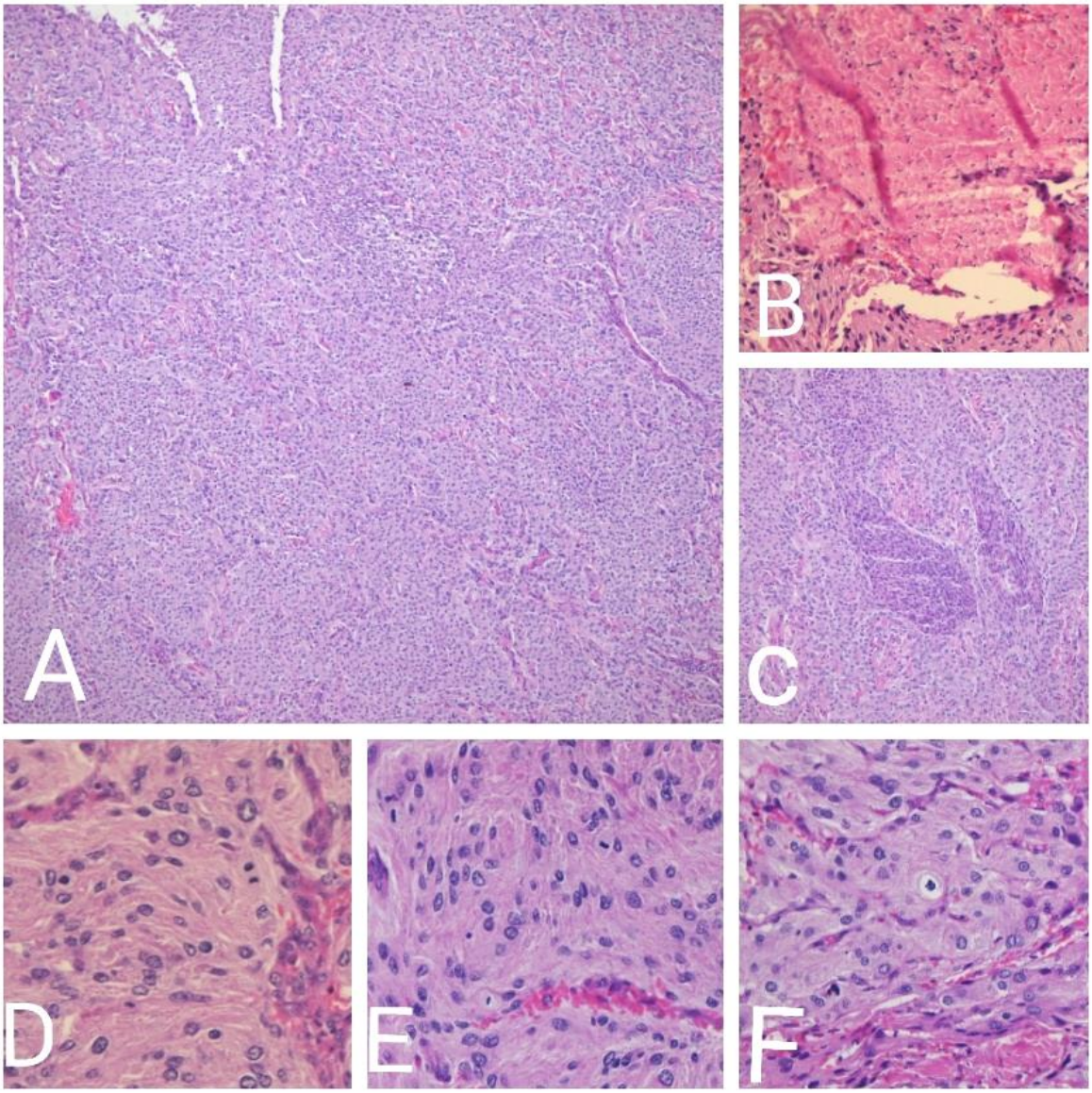
صورة 20: A–غزو النسيج العظمي

B–C: غزو الدماغ :Fibromatous meningioma :B Atypical meningioma :c



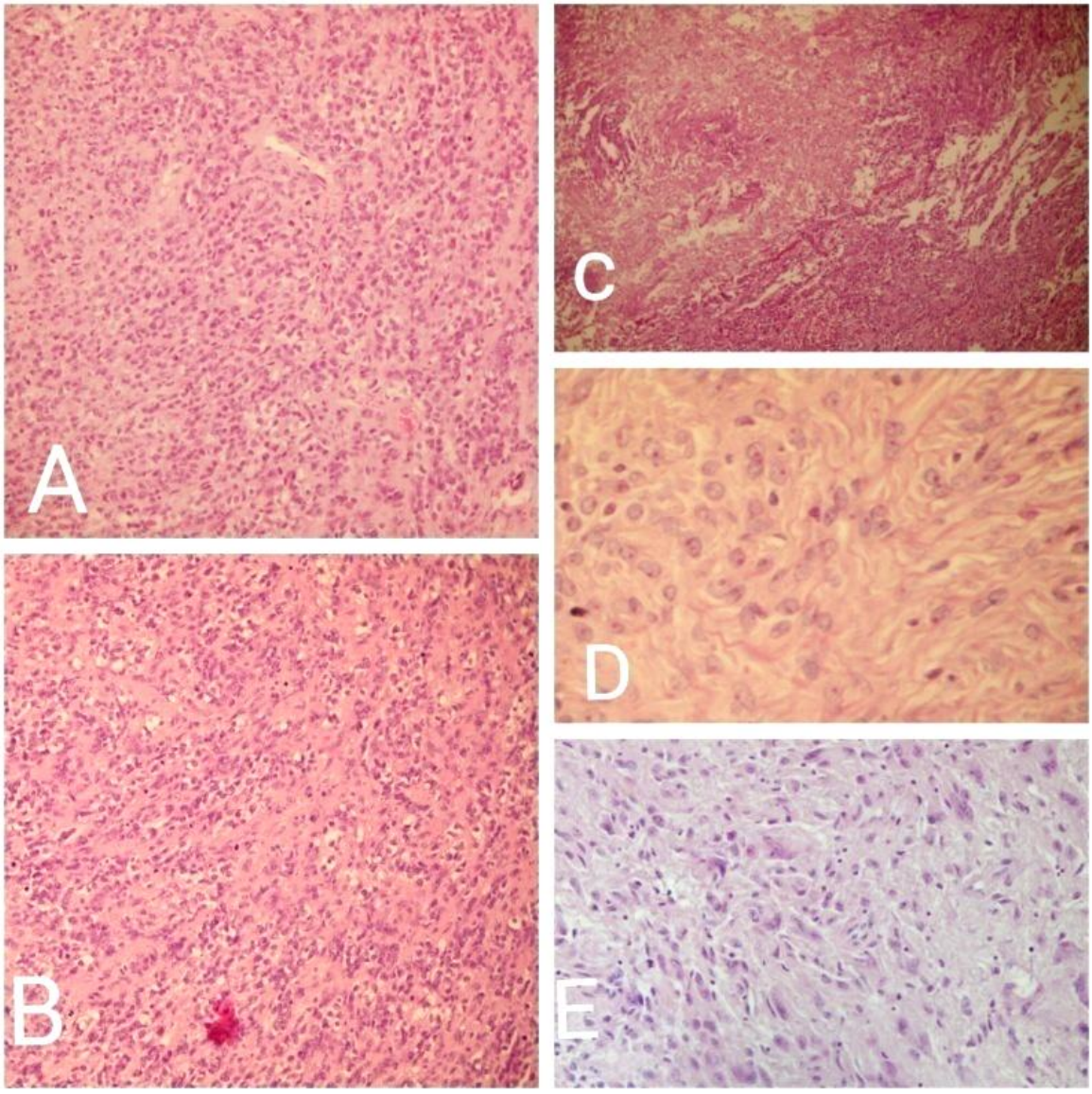
صورة 21:A– Papillary meningioma

B: الانتظام الحليمي حول محور وعائي C: االتشكلات شبيهة بالزهيرات الكاذبة



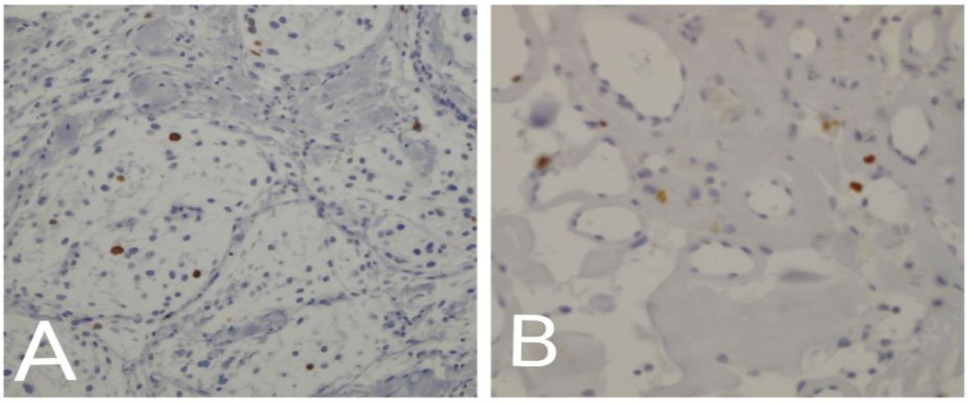
صورة 22: **Atypical meningioma**

A: تكاثر صفيحي عالي الخلوية B:نخر C: صفائح خلايا صغيرة E-F-G: انقسامات



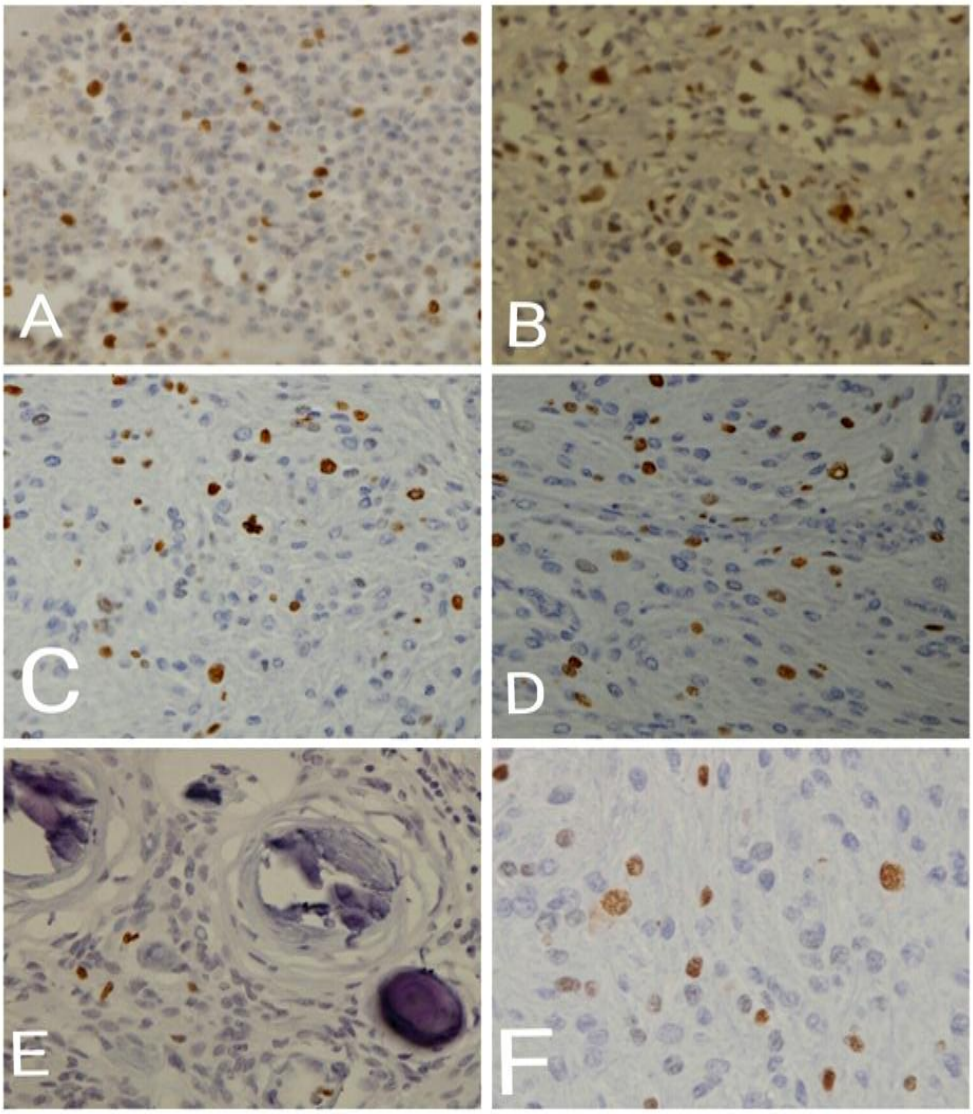
صورة 23: Anaplastic meningioma

A–B: مظاهر خباثة واضحة وانقسامات عديدة C: نخر D–E نويات حمراء واضحة ضمن نوى شاذة



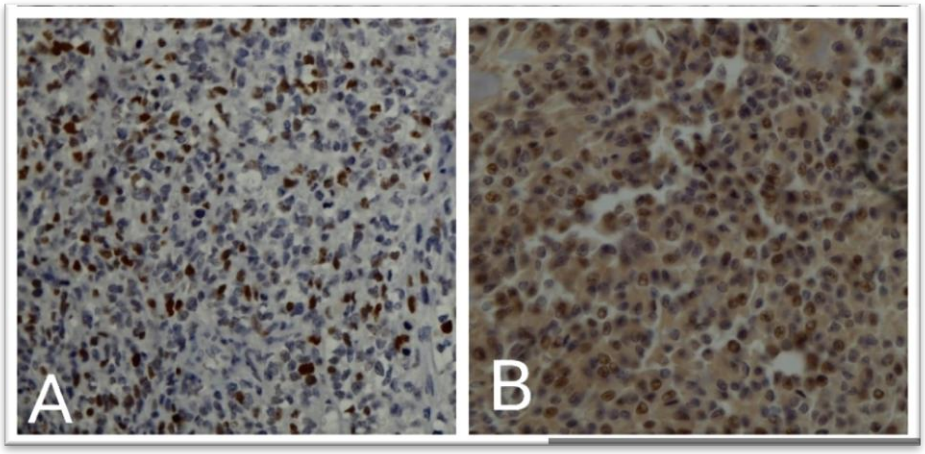
صورة 24: تعبيرية KI-67 في الدرجة الأولى.

AnM :B MM :A



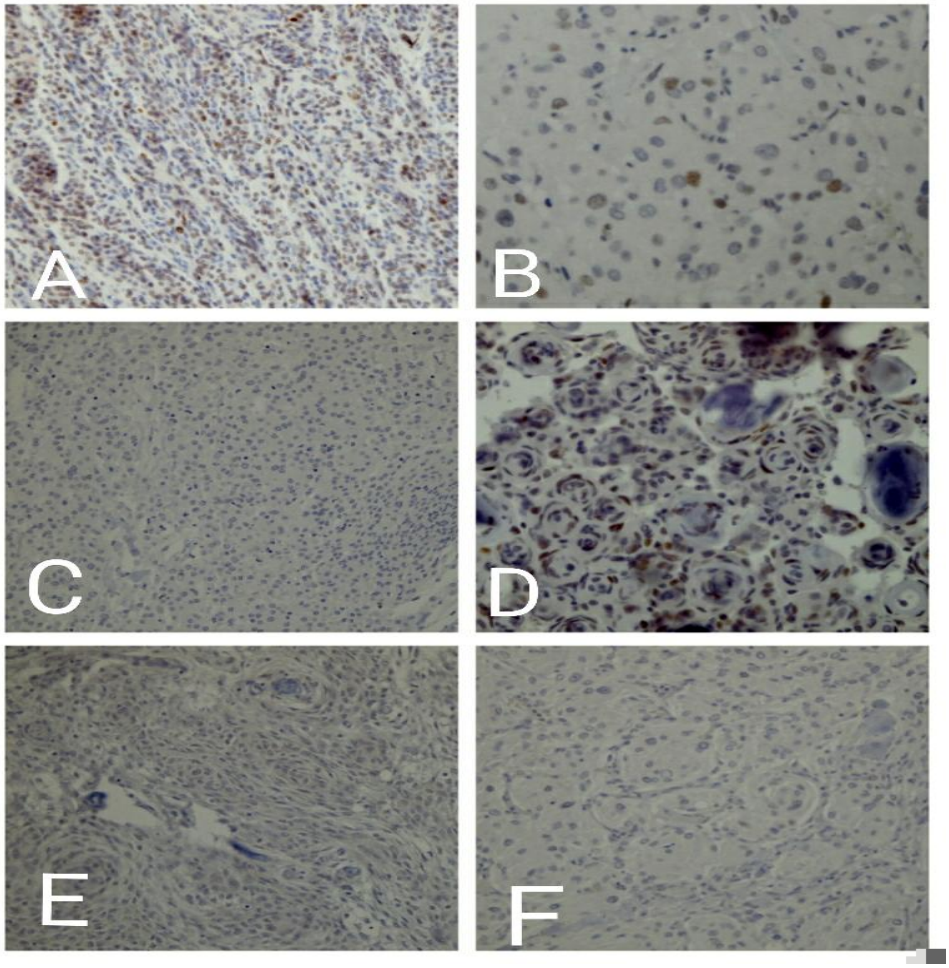
صورة 25: تعبيرية KI-67

A-B : درجة ثالثة C-D: درجة ثانية E: درجة أولى F ناكس



صورة 26: تعبيرية P53 في الدرجة الثالثة

Anaplastic meningioma :A Papillary meningioma:B



صورة 27:تعبيرية P53

A–B–C: الدرجة الثانية Atypical meningioma (ايجابية عالية ،ايجابية منخفضة، سلبية) بالترتيب.

D–E–F : الدرجة الأولى (ايجابية عالية ،سلبية انتقالي، سلبية سحائي الخلايا) بالترتيب.

المناقشة Discussion:

مناقشة نتائج الدراسة الديموغرافية والباثولوجية للعينة كاملة :

- ✓ **العمر**: تراوحت أعمار المرضى بين 10– 73 سنة، وكان العمر الوسطي للإصابة (49.1) سنة. النسبة الأعلى لحدوث الأورام السحائية كانت في العقد الخامس من العمر (37%)، يليه العقد السادس بنسبة (28.3%).
- ✓ **الجنس**: كانت نسبة إصابة الإناث (59.8%) أعلى من مثيلتها لدى الذكور(40.2%).
- ✓ **الموقع**: نسبة توضع الأورام السحائية داخل القحف (84.5%). الموقع الأشيع للتوضع داخل القحف هو تحدب المخ Convexity بنسبة (37%) فيما شكل التوضع المجاور للسهمي مع منجل المخ الموقع الثاني الأكثر شيوعا بنسبة (21.3%). كانت نسبة إصابة النخاع الشوكي بالأورام السحائية (16.5%) .
- ✓ **النميط النسيجي**: كان النميط النسيجي سحائي الخلايا هو الأشيع (48%)، يليه الانتقالي (17.3%)، فالأرومي الليفي بنسبة (13.4%). بلغت نسبة الأورام السحائية اللانمطية (7.9%)، أما الكشمية فكانت نسبتها (3.1%). تمت دراسة العلاقة بين النميطات النسيجية للورم وبعض المتغيرات السريرية مثل الجنس، الفئة العمرية، موقع الورم إلا أن هذه الفروق لم تكن هامة إحصائيا حيث $p > 0.05$.
- ✓ **الدرجة النسيجية**: غالبية الأورام السحائية كانت من الدرجة الأولى أي الحميدة (108) حالة من مجمل حالات الدراسة وكانت نسبتها(85%). الدرجة الثانية تضمنت 14حالة والنسبة (11%). الدرجة الثالثة (الخبيثة) تضمنت 5 حالات والنسبة (3.9%). أيضا درست العلاقة بين الدرجات النسيجية وبعض المتغيرات السريرية مثل الجنس والفئة العمرية وأيضا الفروق لم تكن هامة احصائيا $p > 0.05$.
- ✓ **غزو النسيج الدماغي**: عدد الحالات التي أبدت حدوث غزو للنسيج الدماغي 8 حالات و النسبة (6.3%).
- ✓ **حدوث النكس**: عدد الحالات الناكسة 9 حالات من مجمل حالات الدراسة والنسبة (7.1%).

درست العلاقة بين حدوث النكس وبعض المتغيرات السريرية الا أنها لم تكن ذات أهمية احصائية مع ملاحظة أن حالات النكس حدثت بنسبة أعلى لدى الذكور وفي العقدين الثاني والثالث والثامن ، كما أن أورام الحفرة الخلفية والعظم الوتدي كانت أكثر ميلا للنكس.

درست العلاقة ايضا بين النكس والدرجة النسيجية للورم حيث كانت أورام الدرجة الثالثة أكثر ميلا للنكس 40%، يليها

الدرجة الثانية 14.3%، فالأولى 5%، وكانت هذه الفروق ذات أهمية احصائية p =0.006.

مقارنة النتائـــج:

المقارنة مع تقارير منظمة الصحة العالمية (2):

- ✓ بحسب تقارير منظمة الصحة العالمية لعام 2007 فإن هناك سيطرة لإصابة الإناث بالأورام السحائية وهذا يماثل دراستنا، ذروة الحدوث كانت في العقدين السادس والسابع بحسب منظمة الصحة العالمية والعمر الوسطي63 سنة، أما لدينا فكانت ذروة الحدوث في العقدين الخامس والسادس والعمر الوسطي49.1 سنة عند التشخيص، وهذا يمكن تفسيره بصغر حجم دراستنا.
- ✓ المكان الأشيع لتوضع الأورام السحائية كان التحدب الدماغي وهذا يماثل دراستنا.
- ✓ توارد درجات الأورام السليمة واللانمطية والخبيثة كان متقاربا بين الدراستين.

المقارنة مع دراسات عالمية:

المقارنة مع دراسة Telugu,R.B et al الهندية عام 2016 (98):

تمت مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Telugu,R.B وزملاؤه الهندية والتي نشرت عام 2016. واعتمدت تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO-2007، وشملت الدراسة 224 حالة.

كانت نسبة إصابة الإناث في الدراسة الهندية أعلى منه لدى الذكور وهذا يماثل دراستنا. تراوحت نسبة الإصابة للإناث 65.2% وهي أعلى من دراستنا والذكور 34.8% وهي أقل من دراستنا.

حدثت النسبة الأعلى من الأورام السحائية في الدراسة الهندية في العقدين الخامس والسادس وكان العمر الوسطي للإصابة 48.9 سنة وهذا يقارب دراستنا.

النميطات النسيجية الأكثر تواردا في الدراسة الهندية كانت سحائي الخلايا (23.7%) وهذه النسبة كانت اقل من دراستنا، يليه الانتقالي (17.8%) وهي تقارب النسبة لدينا، الأرومي الليفي (12.5%) وهي اعلى بقليل من النسبة لدينا. الأورام السحائية اللانمطية كانت نسبتها (1.3%) والكشمية (0.5%) وهي اقل بكثير من دراستنا.

النميطات الرملية تواردت بنسبة عالية في الدراسة الهندية (14.3%) مقارنة بدراستنا (5.5%).

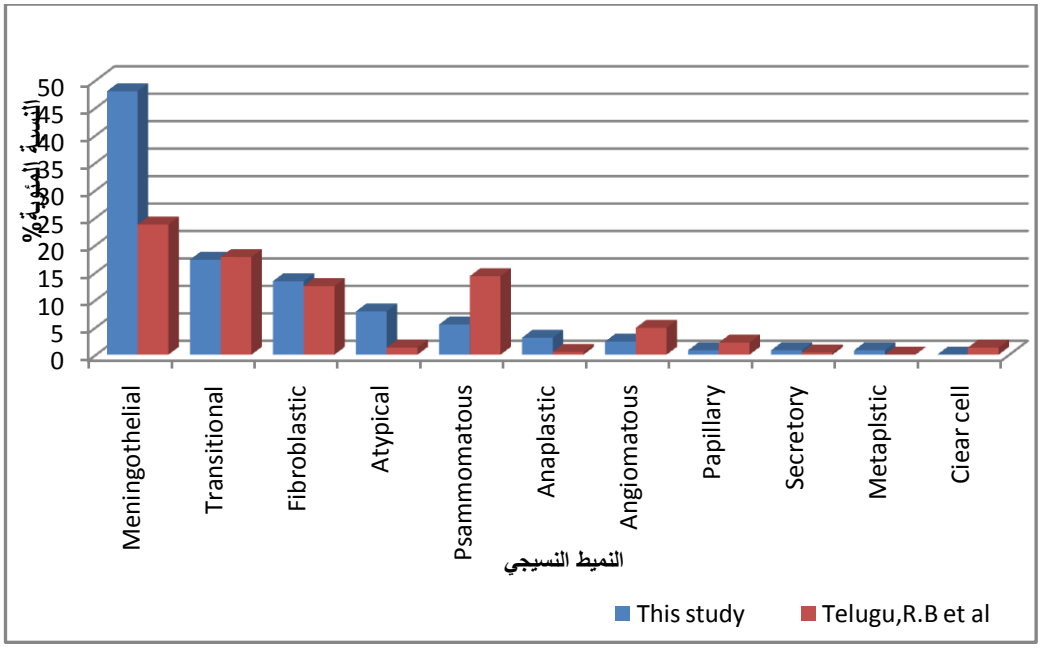
توضعت غالبية الأورام السحائية على التحدب الدماغي والمشول وهذا يماثل نتائجنا، وكذلك نسبة التوضع الشوكي كانت متقاربة بين الدراستين (17.9%) للدراسة الهندية.

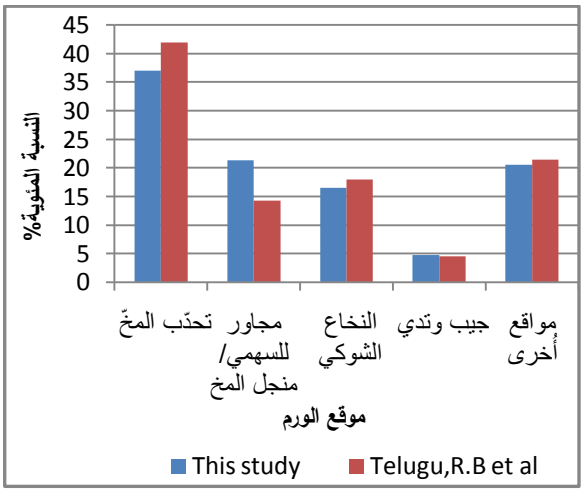
نسب توارد الدرجات النسيجية كان متقاربا في الدراستين. بينما كان غزو النسيج الدماغي أعلى في الدراسة الهندية (18%)، النكس كان أقل في الدراسة الهندية (3.1%).

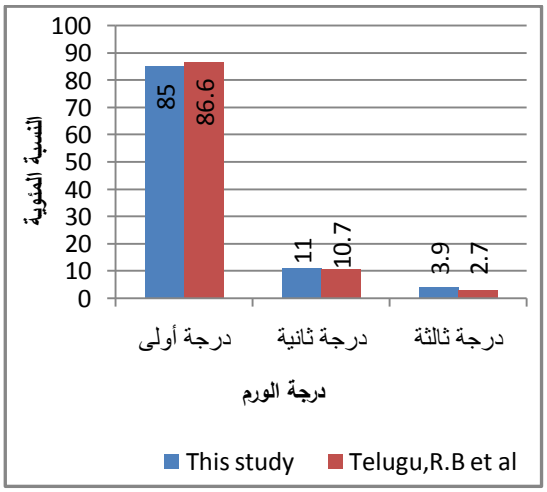
يوضح الجدول التالي نتائج المقارنة بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B و زملاؤه الهندية.

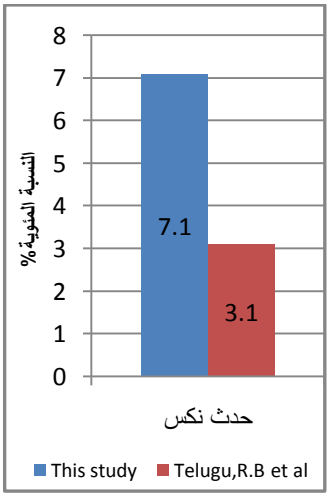
مجموعة الدراسة	دراستنا سوريا ن= 127	Telugu,R.B et al الهند n=224
جنس المريض %		
ذكور	40.2	34.8
إناث	59.8	65.2
العمر (سنة)		
الفئة العمرية	41 - 60	41- 60
العمر الوسطي	49.1	48.9 سنة
النمط النسيجي %		
سحائي الخلايا Meningothelial	48	23.7
انتقالي Transitional	17.3	17.8
أرومي ليفي Fibroblastic	13.4	12.5
لانمطي Atypical	7.9	1.3
رملي Psammomatous	5.5	14.3
كشمي Anaplastic	3.1	0.5
وعائي Angiomatous	2.4	4.9
حليمي Papillary	0.8	2.2
إفرازي Secretory	0.8	0.4
حؤولي Metaplastic	0.8	7 .2
رائق الخلايا clear cell	-	1.3
موقع الورم %		
تحدّب المخّ	37	42
مجاور للسهمي/ منجل المخ	21.3	14.2
النخاع الشوكي	16.5	17.9
جيب وتدي	4.7	4.5
مواقع أخرى	20.5	21.4
درجة الورم %		
درجة أولى	85	86.6
درجة ثانية	11	10.7
درجة ثالثة	3.9	2.7
غزو الدماغ %		
حدث غزو دماغ	6.3	18
حدوث النكس %		
حدث نكس	7.1	3.1

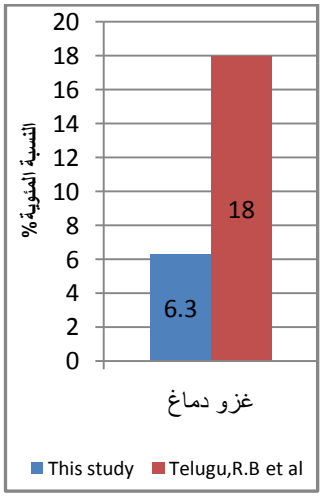
جدول 39: المقارنة مع دراسة Telugu,R.B et al الهندية عام 2016.

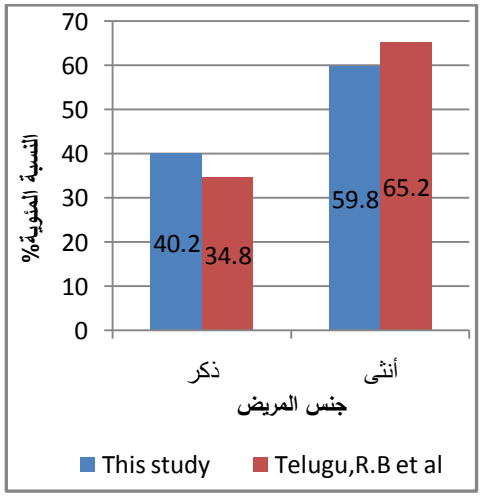












مخطط 29: مقارنة التوزع الديموغرافي والباثولوجي بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B وزملاؤه الهندية.

المقارنة مع دراسة Thomas Backer et al النرويجية عام 2012 (99):

تمت مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Thomas Backer وزملاؤه النرويجية والتي نشرت عام 2016. واعتمدت تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO(2007-2000، حيث ستتم المقارنة مع التصنيف 2007، وشملت الدراسة 196 حالة.

كانت نسبة إصابة الإناث في الدراسة النرويجية أعلى منه لدى الذكور وهذا يماثل دراستنا. تراوحت نسبة الإصابة للإناث 75% وهي أعلى من دراستنا والذكور 25% وهي أقل من دراستنا.

العمر الوسطي للإصابة في الدراسة النرويجية 59 سنة وهو أعلى من دراستنا.

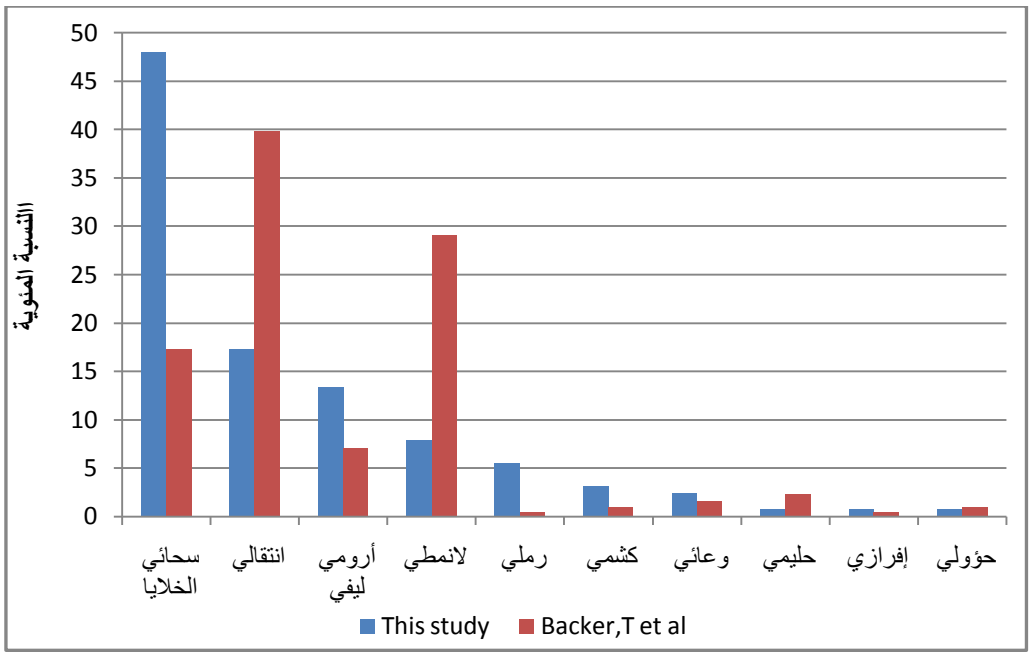
النميطات النسيجية الأكثر تواردا في الدراسة النرويجية كانت الانتقالي (39,8%) وهذه النسبة كانت أعلى بكثير من دراستنا، يليه اللانمطي (29.1%) وهي أعلى بكثير من النسبة لدينا، الأورام السحائية سحائية الخلايا كانت نسبتها (17.3%)، الأرومي الليفي (7.1%) والكشمية (1%) وهي اقل من دراستنا.

النميطات الرملية تواردت بنسبة قليلة في الدراسة النرويجية (0.5%) مقارنة بدراستنا (5.5%).

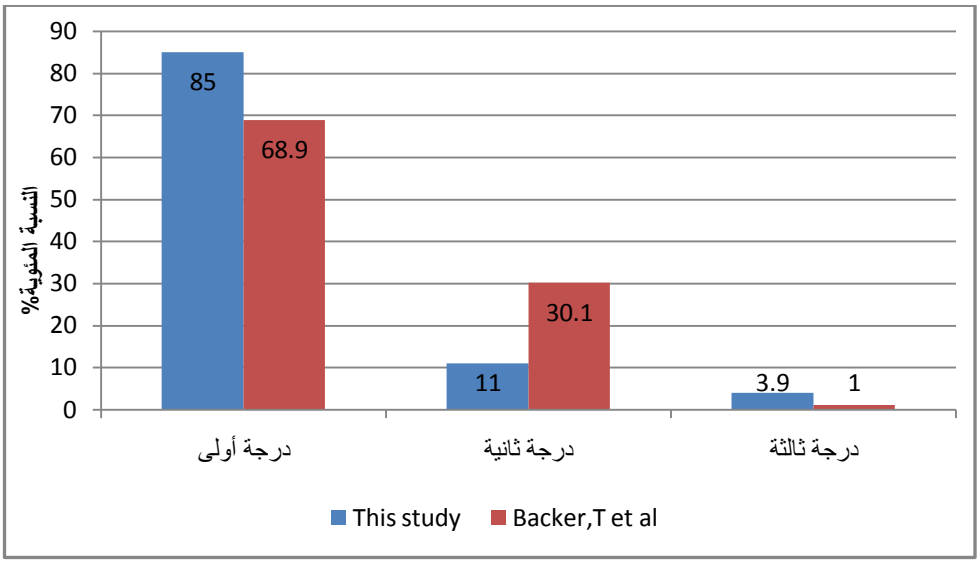
نسب توارد الدرجات النسيجية كان أقل من دراستنا(الدرجة الأولى 68.9%، الثانية 30.1%، والثالثة 1%.

مجموعة الدراسة	دراستنا ن= 127	*Thomas Backer et al n=196*
جنس المريض %		
ذكور	40.2	25
إناث	59.8	75
العمر (سنة)		
الفئة العمرية	40 -60	-
العمر الوسطي	49.1	59
النميط النسيجي %		
سحائي الخلايا Meningothelial	% 48	17.3
انتقالي Transitional	17.3	39.8
أرومي ليفي Fibroblastic	13.4	7.1
لانمطي Atypical	7.9	29.1
رملي Psammomatous	5.5	0.5
كشمي Anaplastic	3.1	1
وعائي Angiomatous	2.4	1.5
حليمي Papillary	0.8	2.23
إفرازي Secretory	0.8	0.5
حؤولي Metaplastic	0.8	1
غني برشاحة لمفاوية مصورية	-	2
درجة الورم %		
درجة أولى	85	68.9
درجة ثانية	11	30.1
درجة ثالثة	3.9	1

جدول **40**: *المقارنة مع دراسة Thomas Backer et al النرويجية عام2012* .



مخطط 30: مقارنة نسبة النميطات النسيجية مع دراسة Thomas Backer et al النرويجية عام2012



مخطط 31 : مقارنة نسبة الدرجات مع دراسة Thomas Backer et al النرويجية عام2012.

مناقشة نتائج عينة الدراسة المناعية:

مناقشة نتائج نسبة تعبيرية KI-67:

- ✓ المتوسط الحسابي لقيم KI-67 في الدرجات الثلاث الأولى والثانية والثالثة(2.3%، 8.7%، 18.8%)على التوالي وهذه الفروق كانت هامة إحصائيا (P=0.000) .
- ✓ الفروق في قيم KI-67 بين النميطات النسيجية كانت هامة إحصائيا أيضا(P=0.00) ظهرت هذه الأهمية بين بعض النميطات النسيجية(مثلا بين مجموعة النميطات التي تصنف/ WHO-I/ لم تكن هناك فروق، لكن ظهرت هذه الفروق بين كل نميط منها مع النميطات التي تصنف(WHO(II-III)) .
- ✓ الفروق في قيم KI-67 بين الحالات الناكسة وغير الناكسة كانت هامة إحصائيا (P=0.002) وتراوحت النسب بين 11.4% للنكس و4.7% في حال عدم النكس .
- ✓ الفروق في قيم KI-67 بين حالات غزو وعدم غزو النسيج الدماغي كانت هامة إحصائيا حيث كان متوسط قيم KI-67 13% في حال غزو النسيج الدماغي، 3.9 % في حال عدم الغزو .

المقارنة بين نسب تعبيرية KI-67 في مجموعة الدراسة المناعية مع بعض الدراسات:

المقارنة مع دراسة Telugu,R.B الهندية (98):

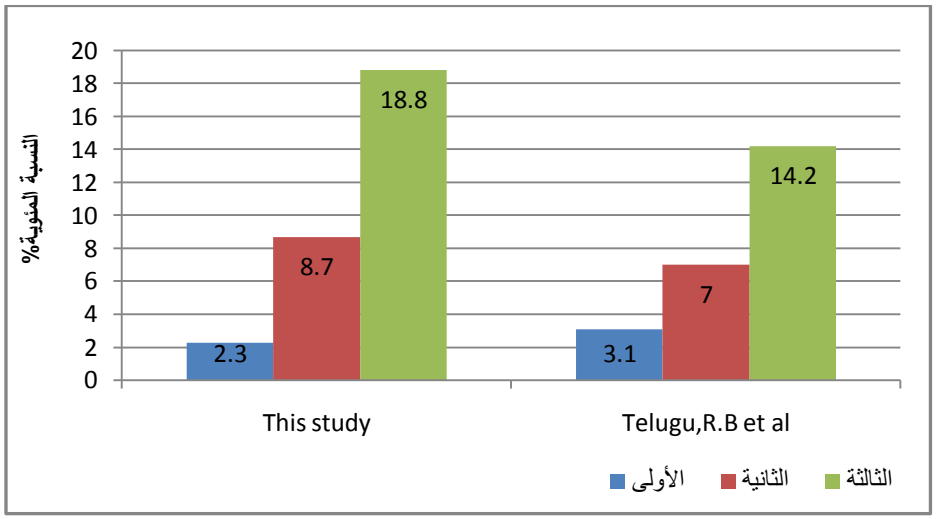
تمت المقارنة سابقا مع هذه الدراسة بالنسبة للتوزع الديموغرافي للمرضى وتوزع النميطات النسيجية والدرجات وغزو النسيج الدماغي والنكس. أُجريت التلوينات المناعية على 100 حالة من 224 حالة.

بالنسبة لمتوسط تعبيرية KI-67 فقد تقاربت النسب مع دراستنا وكانت قيمة P هامة احصائيا بين الدرجات النسيجية (P<0.001) وغزو النسيج الدماغي(P<0.001) وهذا يماثل دراستنا.أما بالنسبة للفروق بين النميطات النسيجية فهي لم تكن هامة احصائيا في الدراسة الهندية.

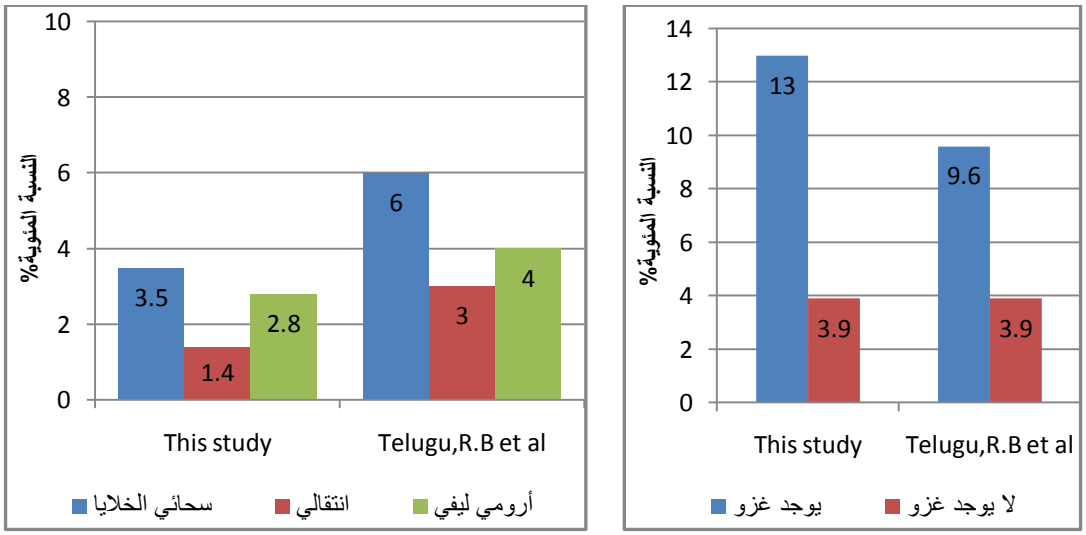
تعبيرية KI-67		دراستنا2017 سوريا %	قيمة P	Telugu,R.B 2016 الهند %	قيمة P
الدرجة النسيجية	الأولى	2.3	P = 0.000	3.1	P < 0.001
	الثانية	8.7		7	
	الثالثة	18.8		14.2	
غزو الدماغ	يوجد	13	P = 0.000	9.6	P < 0.001
	لايوجد	3.9		3.9	

بعض النميطات النسيجية	سحائي الخلايا	3.5	P = 0.000	6	P = 0.197
	انتقالي	1.4		3	
	رملي	–		2.5	
	أرومي ليفي	2.8		4	

جدول 41: المقارنة بين متوسط تعبيرية KI-67 في دراستنا ودراسة Telugu,R.B .



مخطط 32: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B.



مخطط 33: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في بعض النميطات وغزو الدماغ بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B.

المقارنة مع دراسة Al-Nuaimy.W.T العراقية عام 2010 (100):

تمت مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Al-Nuaimy.W.T وزملاؤه العراقية والتي شملت 50 حالة وتم تصنيفها حسب WHO-2000 حيث تمت مقارنة قيم KI-67 في (الدرجة، النميط النسيجي، النكس).

متوسط قيم نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجة النسيجية الثالثة في الدراسة العراقية 10,6%، وفي الدرجة الثانية كانت

النسبة 5,4%، وهذه النسب أقل من دراستنا.

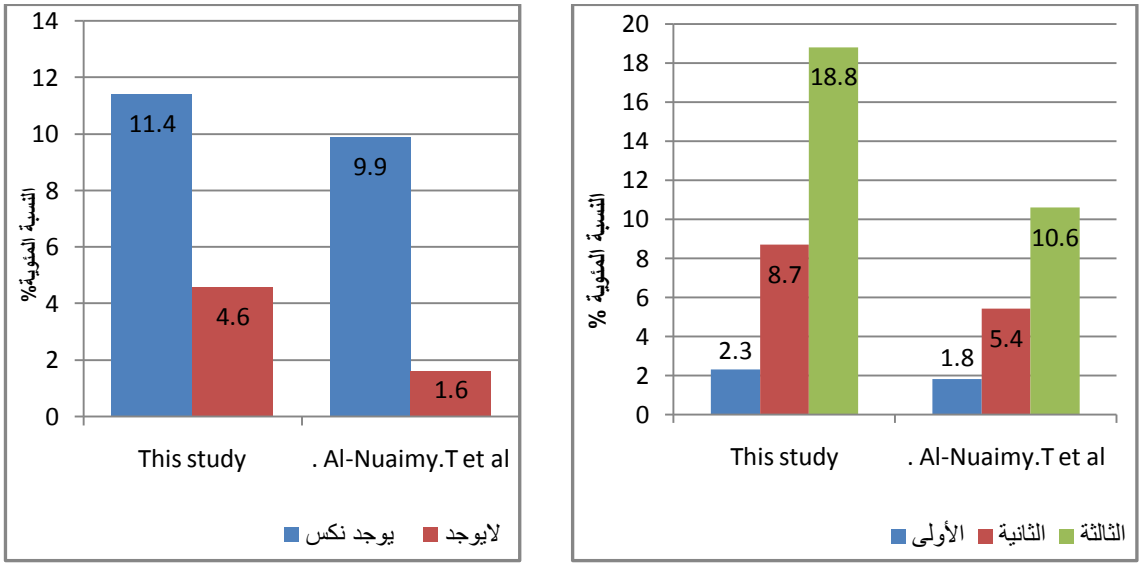
نسبة تعبيريةKI-67 في النميطيات النسيجية التي تنتمي لمجموعات الدرجات العالية كانت أعلى منها في النميطات التي تنتمي لمجموعة الدرجة الأولى وهذا يماثل ماتوصلنا اليه في دراستنا.

نسبة تعبيرية KI-67 في الحالات الناكسة كانت أعلى منها في الحالات غير الناكسة وهذا يماثل نتائجنا.

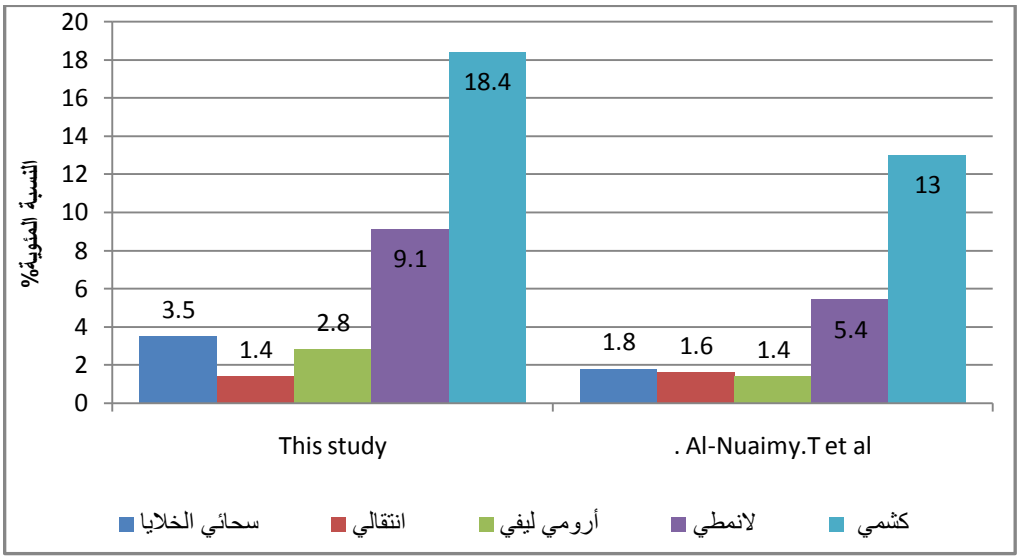
الفروق الاحصائية في الدراسة العراقية كانت هامة في درجة الورم والنميطات النسيجية ومجموعة النكس الورمي وهذا يماثل نتائج دراستنا.

تعبيرية KI-67		دراستنا2017 سوريا %	Al-Nuaimy.W.T 2010 العراق %
الدرجة النسيجية	الأولى	2.3	1.8
	الثانية	8.7	5.4
	الثالثة	18.8	10.6
النكس	يوجد	11.4	9.9
	لايوجد	4.6	1.6
بعض النميطات النسيجية	سحائي الخلايا	3.5	1.8
	انتقالي	1.4	1.6
	أرومي ليفي	2.8	1.4
	لانمطي	9.1	5.4
	كشمي	18.4	13

جدول 42: المقارنة بين متوسط تعبيرية KI-67 في دراستنا ودراسةAl-Nuaimy.W.T .



مخطط 34: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية والنكس بين دراستنا ودراسة Al-Nuaimy.W.T .



مخطط 35: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في النميطات النسيجية بين دراستنا ودراسة Al-Nuaimy.W.T .

المقارنة مع دراسة Pavelin,S وزملاؤه الكرواتية عام 2012 (101):

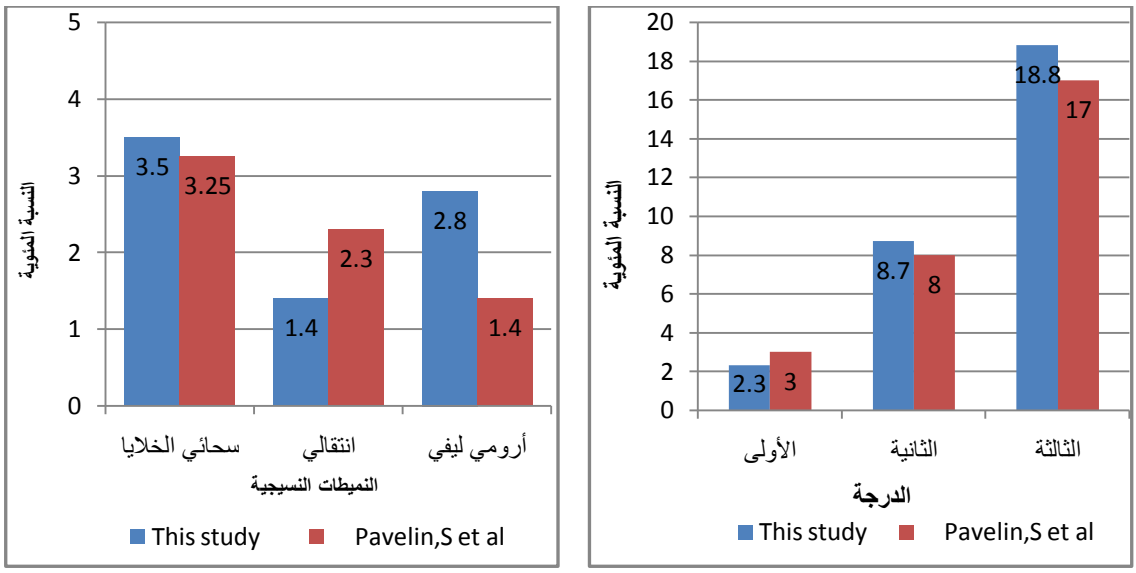
بلغ عدد حالات الدراسة الكرواتية 170 حالة وصنفت حسب تصنيف WHO-2007.

تقاربت قيم متوسط نسبة تعبيرية KI-67 بين الدرجات النسيجية في الدراسة الكرواتية مع دراستنا حيث كانت هذه القيم (3، 8، 17)% في الدرجات (I, II, III) على التوالي وكانت هذه الفروق ذات أهمية احصائية **P<0.001**. وهذا يماثل ماتوصلنا إليه.

تقاربت نسبة تعبيرية في KI-67 النميطات النسيجية (سحائية الخلايا، الأرومية الليفية، الانتقالية) في الدراسة الكرواتية مع نتائجنا، والفروق بين هذه القيم كانت ذات أهمية احصائية.

تعبيرية KI-67		دراستنا 2017 سوريا %	Pavelin,S et al 2012 كرواتيا %
الدرجة النسيجية	الأولى	2.3	3
	الثانية	8.7	8
	الثالثة	18.8	17
بعض النميطات النسيجية	سحائي الخلايا	3.5	3,25
	انتقالي	1.4	2,3
	أرومي ليفي	2.8	1,4

جدول 43: المقارنة بين متوسط تعبيرية KI-67 في دراستنا ودراسة Pavelin,S et al الكرواتية.



مخطط 36: مقارنة متوسط تعبيرية KI-67 في الدرجات والنميطات النسيجية بين دراستنا ودراسة Pavelin,S et al.

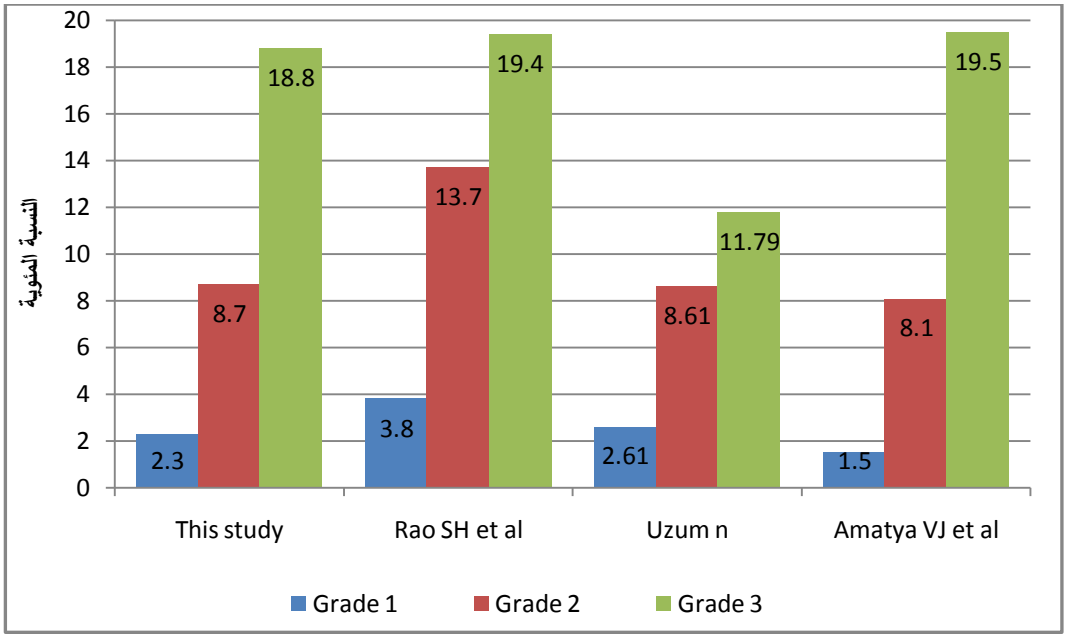
المقارنة بين الدرجات النسيجية ونسبة تعبيرية KI-67 في بعض الدراسات:

تقاربت قيم نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجة الثالثة بين دراستنا والدراستين الهندية واليابانية، إلا انها كانت في الدراسة التركية اقل بكثير.

تقاربت قيم نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجة الثانية والأولى بين دراستنا والدراستين التركية واليابانية، وكانت أعلى في الدراسة الهندية.

الدراسة	البلد	السنة	عدد الحالات	المرجع	Mean KI-67 LI % Grade 1	Mean KI-67 LI % Grade 2	Mean KI-67 LI % Grade 3
دراستنا	سوريا	2017	48		2.3	8.7	18.8
Rao SH et al	الهند	2009	123	(102)	3.8	13.7	19.4
Uzum n	تركيا	2008	246	(103)	2.61	8.61	11.79
Amatya VJ et al	اليابان	2001	146	(104)	1.5	8.1	19.5

جدول 44: يبين مقارنة متوسط نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية.

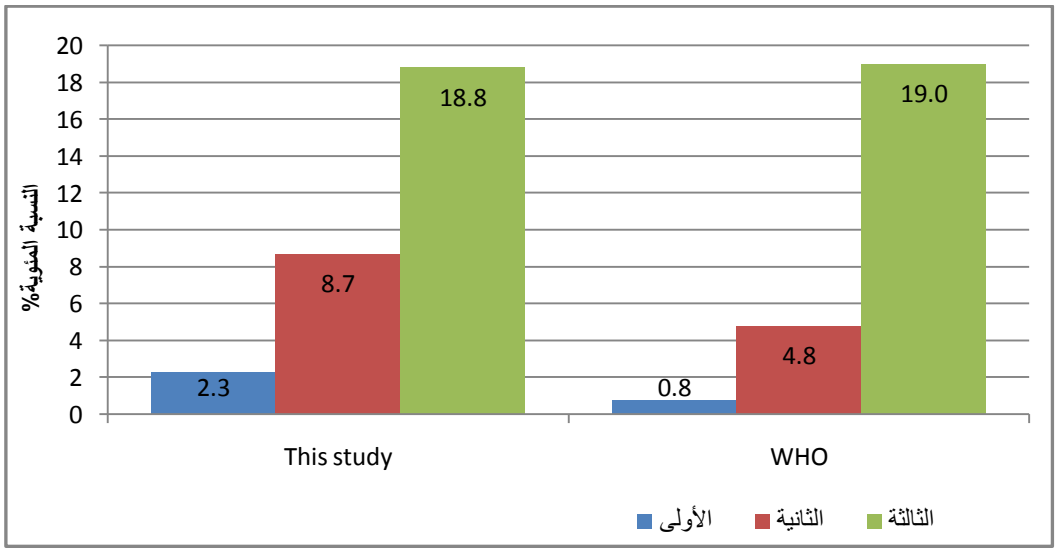


مخطط 37: يبين مقارنة متوسط نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية.

المقارنة مع نتائج WHO (2):

توزعت قيم الملون بين الدرجات الأولى، الثانية، الثالثة كالتالي 0.8%، 4.8%، 19%على التوالي وهذا يقارب نتائجنا.

ازدادت نسبة تعبيرية الملون في الحالات الناكسة بشكل ملحوظ وهذا يماثل ماتوصلت اليه نتائجنا.



مخطط 38: مقارنة نسبة تعبيرية KI-67 في الدرجات النسيجية بين دراستنا وتقارير WHO-2007.

مناقشة نتائج دراسة تعبيرية P53 في مجموعة الدراسة المناعية:

"**التعبيرية عالية (>30 %) والتعبيرية منخفضة(10-30%) ، السلبية(<10%)**"

<u>المتغيرات السريرية</u>: تمت دراسة العلاقة بين تعبيرية P53 والمتغيرات السريرية مثل (الجنس، العمر، موقع الورم)إلا أنها لم تبدي أهمية احصائية.

<u>النميطات النسيجية</u>: في النميط النسيجي MM توزعت الايجابية (16/10) حالة بنسبة (62.5%)، والسلبية (16/6) حالة بنسبة (37.5%). في الحالات الايجابية التعبيرية كانت(8 منخفضة / 2 عالية).

في النميط FM توزعت الايجابية (7/3) حالة بنسبة (42.9%)، والسلبية (7/4) حالة بنسبة(57.1%). في الحالات الايجابية التعبيرية كانت (1منخفضة /2 عالية).

النميطTM توزع الايجابية والسلبية كان متساويا بحالتين (50%)لكل منهما. التعبيرية منخفضة في الحالات الايجابية.

النميط AnM أظهر ايجابية منخفضة في جميع الحالات الثلاث.

النميط SM، Met M، PapM أبدت ايجابية عالية في جميع الحالات (حالة واحدة لكل منها).

النميطات الكشمية AnaM أظهرت ايجابية عالية في جميع الحالات وهي 4 حالات.

النميطات اللانمطية AtyM توزعت الايجابية (8/5) حالة (62.5%)، والسلبية (8/3) حالة (37.5%). في الحالات الايجابية التعبيرية كانت (1منخفضة /4 عالية).

الفروق في التعبيرية لم تكن ذات أهمية احصائية P=0.103، وبالتالي لا يوجد فرق في تعبيرية P53 بين النميطات.

<u>الدرجة النسيجية</u>: في الدرجة الأولى توزعت الايجابية (31/16) حالة بنسبة (51.6%)، والسلبية (31/15) حالة بنسبة(48.4%). في الحالات الايجابية التعبيرية كانت (14منخفضة /2 عالية).

الدرجة الثانية: توزعت الايجابية (12/9) حالة بنسبة (75%)، والسلبية (12/3) حالة بنسبة (25%). في الحالات الايجابية التعبيرية كانت (3منخفضة /6عالية).

الدرجة الثالثة: جميع الحالات (5) أظهرت ايجابية عالية.

الفرق في التعبيرية بين الدرجات كان هاما احصائيا بين الدرجتينِ [(I-II) P=0.016) والدرجتين[(I-III) P=0.00] ، ولم يكن هناك أهمية احصائية بين الدرجتين (II-III)P=0.0940). من السابق نستنتج أن الفرق في تعبيرية P53

كان هامًا احصائيا بين الدرجات السليمة (الدرجة الأولى) والدرجات العالية (اللانمطية والكشمية).

النكس: الحالات الناكسة: توزعت الايجابية (7/5) حالة بنسبة (71.4%)، والسلبية (7/2) حالة بنسبة (28.6%).

في الحالات الايجابية التعبيرية كانت (1منخفضة /4عالية).

لايوجد نكس: توزعت الايجابية (31/25) حالة بنسبة (61%)، والسلبية (41/61) حالة بنسبة (39%). في الحالات الايجابية التعبيرية كانت (16منخفضة /9عالية).

الفرق في التعبيرية بين الحالات (ناكسة/غير ناكسة) لم تكن هامة احصائية(P=0.173) وبالتالي لاتوجد فروق في التعبيرية بين حالات النكس وعدم وجود النكس ألا انه بجميع الأحوال في الحالات الناكسة كانت نسبة الايجابية أعلى ومعظم هذه الحالت كانت ايجابيتها عالية (>30%).

غزو النسيج الدماغي: وجود غزو: توزعت الايجابية (8/7) حالة بنسبة (87.5%)، والسلبية (8/1) حالة بنسبة (12,5%). في الحالات الايجابية التعبيرية كانت (2منخفضة /5عالية).

لايوجد غزو: أبدت ايجابية في (40/23) حالة بنسبة (57.5%)، سلبية (40/17) حالة بنسبة (42.5%). الحالات الايجابية كانت (15منخفضة /8عالية).

الفروق لم تكن هامة احصائيا P=0.068، وبالتالي لاتوجد فروق في تعبيرية P53 بين حالات (غزو/لا يوجد غزو). إلا أنه في حالات وجود غزو للنسيج الدماغي كانت نسبة الايجابية اعلى والتعبيرية كانت عالية في معظمها.

المقارنة بين نسب تعبيرية P53 في مجموعة الدراسة المناعية مع بعض الدراسات:

المقارنة مع دراسة Telugu,R.B الهندية (98):

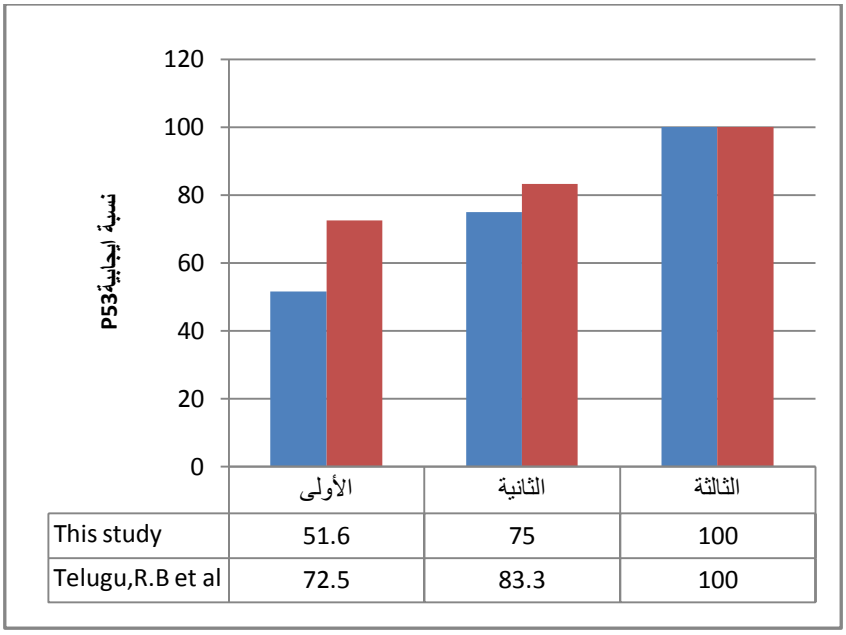
تمت المقارنة سابقا مع هذه الدراسة بالنسبة للتوزع الديموغرافي للمرضى وتوزع النميطات النسيجية والدرجات وغزو النسيج الدماغي والنكس ومتوسط نسبة تعبيرية KI-67.

كانت نسب ايجابيةP53في الدرجات النسيجية (72.5% للدرجة الأولى(80/57)، 83.3% للدرجة الثانية (18/15)، 100% للدرجة الثالثة (2/2)) وكانت هذه الفروق هامة احصائيا. وهذا يقارب ما توصلنا إليه إلا أن نسبة الايجابية في نتائجنا كانت أقل بالنسبة للدرجة الأولى والثانية.

الفروق في نسب ايجابية P53 بين النميطات النسيجية لم تكن هامة احصائيا في الدراسة الهندية وهذا يماثل نتائجنا.

نسبة ايجابية P53		دراستنا2017 سوريا %	قيمة P	Telugu,R.B et al 2016 الهند %	قيمة P
الدرجة النسيجية	الأولى	51.6	P = 0.000	72.5	P < 0.05
	الثانية	75		83.3	
	الثالثة	100		100	

جدول 45: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B et al الهندية.



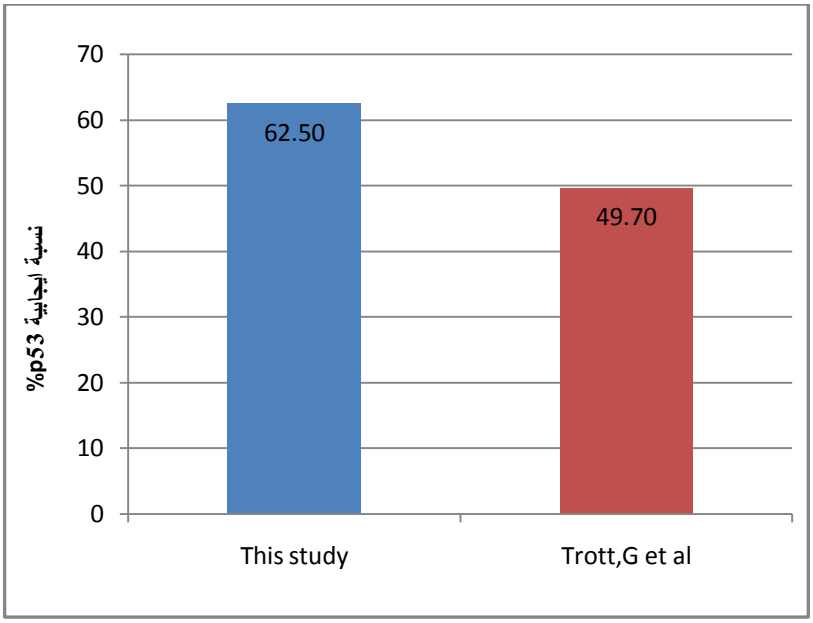
مخطط 39: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Telugu,R.B et al الهندية

المقارنة مع دراسة Trott,G et al البرازيلية2015 (105):

تمت مقارنة نتائج دراستنا بالنسبة لتعبيرية P53 مع دراسة Trott,G et al البرازيلية التي نُشرت عام 2015.

عدد حالات هذه الدراسة 157 حالة ، اعتبرت ايجابية عندما نسبة الخلايا الإيجابية >10%

أظهرت هذه الدراسة ايجابيةP53 في 49.7%من جميع الحالات وهذه النسبة أقل من نسبتنا(62.5%)، لم تكن هناك فروق احصائية هامة في تعبيرية P53 بين الدرجات النسيجية وهذا يختلف مع نتائجنا، كما انه لم يكن هناك فارق احصائي هام بالنسبة للنكس وهذا يتوافق مع نتائجنا.



مخطط 40: مقارنة نسبة ايجابية P53 بين دراستنا ودراسة Trott,G et al البرازيلية.

المقارنة مع دراسة Karamitopoulou,E et al السويسرية عام 1998 (106)

تمت مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين نتائج دراستنا و دراسة Karamitopoulou,E et al السويسرية عام 1998والتي شملت 60 حالة. اعتبرت الحالات ايجابية في حال تعبيرية P53>10%.

أظهرت الدراسة السويسرية ايجابية P53 في31% من جميع الحالات وهذه النسبة أقل من نسبتنا (62.5%).

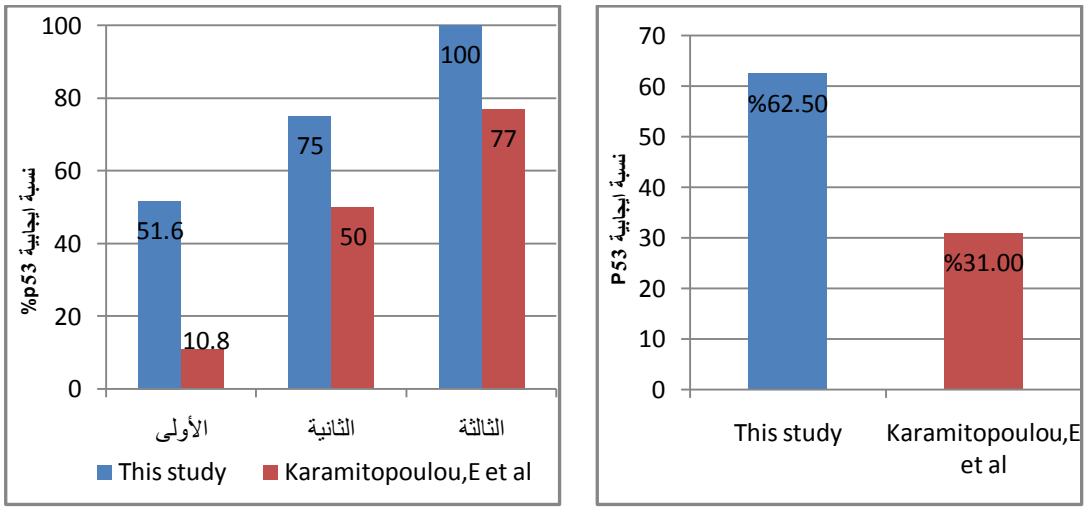
في الدرجة الأولى كانت نسبة الايجابية 10.8% (37/4)، وفي الدرجة الثانية كانت نسبة الايجابية 50% (5/10)، وفي الدرجة الثالثة كانت نسبة الأيجابية 77% (13/10).

بالرغم من أن نسب الايجابية في الدراسة السويسرية كانت أقل من نسب ايجابية P53 في دراستنا، إلا أنه في الدراستين ظهرت فروق احصائية هامة في ايجابية P53 بين الدرجات النسيجية خاصة بين الدرجة الأولى مع كل من الثانية والثالثة. كما أنه في كلتا الدراستين كانت نسبة الإيجابية أعلى في الدرجات الثانية والثالثة.

لم تظهر الدراسة السويسرية فروق احصائية هامة في الحالات الناكسة وغير الناكسة في مجموعة الدرجة الأولى وهذا يماثل نتائجنا.

نسبة ايجابية P53		دراستنا2017 سوريا %	قيمة P	Karamitopoulou,E et al 1998 سويسرا %	قيمة P
الدرجة النسيجية	الأولى	51.6	P = 0.000	10.8	P = 0.000
	الثانية	75		50	
	الثالثة	100		77	

جدول 46: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Karamitopoulou,E et al السويسرية.



مخطط 41: مقارنة نسبة ايجابية P53 بين دراستنا ودراسة Karamitopoulou,E et al السويسرية.

المقارنة مع دراسة Amatya,V.J et al اليابانية عام 2001 (104):

تمت مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين نتائج دراستنا ودراسة Amatya,V.J et al اليابانية عام 2001والتي شملت 146 حالة.

أظهرت الدراسة اليابانية ايجابية P53 في31% من جميع الحالات وهذه النسبة أقل من نسبتنا (62.5%).

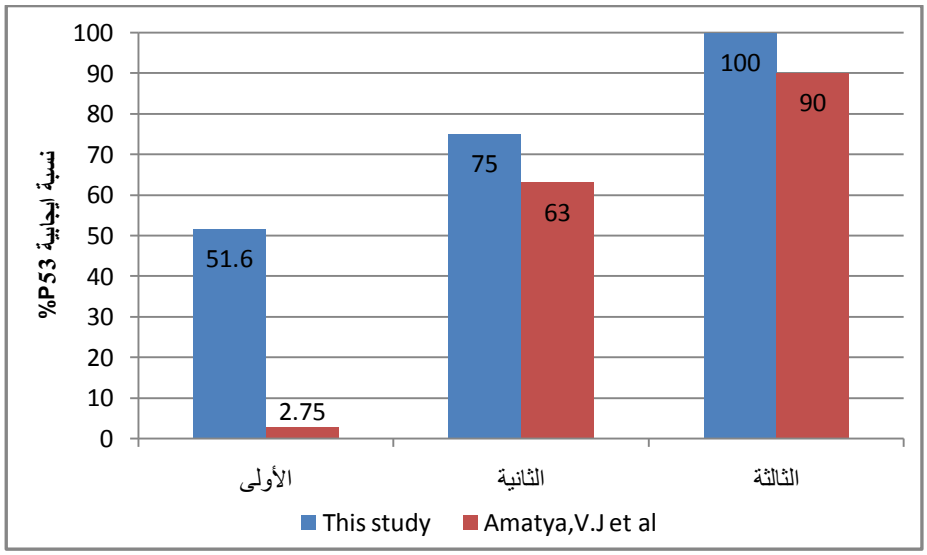
في الدرجة الأولى كانت نسبة الايجابية 2.75% (109/3)، وفي الدرجة الثانية كانت نسبة الايجابية 63% (17/ 27)، وفي الدرجة الثالثة كانت نسبة الأيجابية 90% (10/9).

نسبة الايجابية في الدرجة الأولى في الدراسة اليابانية كانت أقل بكثير من نسبة ايجابية P53 في دراستنا، إلا أن نسبة الإيجابية في الدرجتين الثانية والثالثة كانت متقاربة في الدراستين مع نسب الايجابية أعلى في دراستنا.

في الدراسة اليابانية ظهرت فروق احصائية هامة في نسبة ايجابية P53 بين الدرجات النسيجية عند المقارنة بين الدرجة الأولى مع كل من الثانية والثالثة (P<0.01)، بينما لم يكن هناك فرق احصائي هام بين الدرجة الثانية والثالثة وهذا يتوافق مع نتائجنا. كما أنه في الدراستين كانت نسبة الإيجابية أعلى في الدرجات الثانية والثالثة.

نسبة ايجابية P53		دراستنا 2017 سوريا %	قيمة P	Amatya,V. et al 2001 اليابان %	قيمة P
الدرجة النسيجية	الأولى	51.6	P = 0.000	2.75	P<0.01
	الثانية	75		63	
	الثالثة	100		90	

جدول 47: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Amatya,V.J et al اليابانية.



مخطط 42: مقارنة نسبة ايجابية P53 في الدرجات النسيجية بين دراستنا ودراسة Amatya,V.J et al اليابانية.

الاستنتاجات Conclusions:

- ✓ وبائية الأورام السحائية وتوزعها في عينة من المجتمع السوري تماثل الوبائية المسجلة في دراسات منظمة الصحة العالمية من حيث سيطرة الاناث، أما من ناحية متوسط العمر فقد كان لدينا أقل.
- ✓ وبائية الأورام السحائية وتوزع الأنماط النسيجية ونسب كل منها يماثل الوبائية والنسب في البلدان الاسيوية.
- ✓ التوزع الديموغرافي والباثولوجي في دراستنا يختلف عن الدول الاسكندنافية حيث أن العمر لدينا أقل وكانت نسبة الاصابة بمجموعة الأورام اللانمطية أعلى في الدول الاسكندنافية .
- ✓ لا يوجد أهمية إحصائية للفرق بين تكرار الدرجات النسيجية للأورام السحائية بين الذكور والإناث أو بحسب الفئة العمرية أو موقع الورم.
- ✓ لا يوجد أهمية إحصائية للفروق بين تكرار الأنماط النسيجية للأورام السحائية بين الذكور والإناث أو بحسب الفئة العمرية أو موقع الورم.
- ✓ نسبة تعبيرية KI-67 المشعر الانقسامي تماثل النسبة الواردة في تقارير منظمة الصحة العالمية والدراسات التي تمت المقارنة بها.
- ✓ تغيرات قيم KI-67 بين مختلف نميطات ودرجات الاورام السحائية وكذلك بالنسبة للاورام الناكسة والغازية كانت ذات اهمية إحصائية.
- ✓ نسبة ايجابية P53 لدينا كانت أعلى من بقية الدراسات وربما هذا يعود إلى اختلاف المناهج المتبعة لتقييم P53 إلا أن جميع الدراسات اتفقت على أن ايجابية P53 كانت أعلى في الدرجات النسيجية الخبيثة واللانمطية مقارنة بالدرجة الأولى وكذلك بالنسبة للحالات الناكسة من غير الناكسة.

كذلك أظهرت الدراسات أن الفروق الاحصائية الهامة في نسبة ايجابية P53 ظهرت فقط في مجموعة الدرجات المنخفضة مقارنة بالدرجات العالية، وهذا يماثل نتائجنا. بينما لم تظهر هذه الفروق في حالات النكس، غزو الدماغ أو بين النميطات النسيجية.

وبالتالي يمكن اعتماد P53,KI-67، كمشعرات هامة تساعد في تحديد إنذار الأورام السحائية خاصة الحدية منها. او تلك التي يصعب تحديد المورفولوجيا الدقيقة لها، مما يساعد في التنبؤ بالسلوك السريري والتطور لهذه الأورام وتحديد احتمالية النكس.

التوصيات والمقترحات Recommendations and Sugggestions:

- ✓ إجراء دراسات مماثلة على عينات أكبر تشمل مرضى من جميع المحافظات السورية لنحصل على نسبة تمثل كامل شرائح الشعب السوري.
- ✓ اعتماد تصنيفات موَّحدة للأورام السحائية في مخابر التشريح المرضي بحيث نحصل على دراسة وبائية دقيقة و بيانات مفهرسة يمكن الاستفادة منها لاحقا في الدراسات السريرية والعلاجي والتشريحية المرضية.
- ✓ إجراء الفحوص المناعية النسيجية خطوة هامة من التشخيص والتصنيف للأورام السحائية ولابد من استخدام بعضها خاصة في الحالات التي تحتمل تشخيصا تفريقيا واسعا بما يسهم في تحديد النميط النسجي بدقة، و التحديد الدقيق لدرجة الورم السحائي وخاصة في الحالات الحدية .
- ✓ استخدام KI-67 الى جانب تطبيق تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO ذو فائدة كبيرة في تكوين صورة واضحة عن الأورام السحائية وتحديد درجاتها النسيجية بدقة وإمكانية حدوث نكس فيها خاصة في الحالات الحدية أو في الحالات التي تكون الصورة المورفولوجية غير واضحة أو ملتبسة، أو في الحالات التي يصعب فيها تطبيق معايير WHO وهذا يساعد في وضع الخطة العلاجية المناسبة للمريض.
- ✓ استخدام P53 يمكن أن يقدم فائدة في تحديد إنذار الأورام السحائية، وخاصة فيما يتعلق بالتمييز بين الدرجات العالية والمنخفضة، لكن بشكل عام أقل دقة من KI-67 بسبب عدم وجود منهجية واضحة متفق عليها لتقييم P53 في الأورام السحائية. لذلك قد يكون من المفيد اجراء دراسات أوسع تشمل تحرّي وجود طفرة ال P53 في الأورام السحائية وارتباطها مع التعبيرية المناعية ل TP53، ودراسة العلاقة بين هذه النتائج وأنماط ودرجات ونكس الأورام السحائية.

ملخص:

الهدف: دراسة باثولوجية للأورام السحائية، وتقيم دور واسمات التكاثر الخلوي وربطها بمختلف الدرجات النسيجية والنميطات النسيجية للأورام السحائية.

المواد والطرق: تمت دراسة 127 حالة من الأورام السحائية الواردة إلى مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق التابعين لوزارة التعليم العالي، وذلك بين حزيران/ 2011 – حزيران/2016 وتصنيفها نسيجيا حسب معايير منظمة الصحة العالمية لعامي 2007 و2016.

تم اختيار عينة عشوائية من 48 حالة وطبق عليها تلوين KI-67 و تلوين P53 المناعيين وتمت دراسة تعبيريتهما في مختلف النميطات و الدرجات النسيجية للأورام السحائية كما تمت دراسة الفروق في تعبيريتهما في حالات النكس وغزو النسيج الدماغي.

النتائج: من 127 حالة 59,8% كانوا إناث و 40,2% كانوا ذكور، وتراوحت الأعمار بين 10 إلى 73 سنة و كان العمر الوسطي للمرضى 49,1 سنة، شكل النميط سحائي الخلايا 48% من مجمل النميطات النسيجية.

كان هناك 85% من الأورام درجة أولى، 11% درجة ثانية، 3.9 %درجة ثالثة. شوهد غزو النسيج الدماغي في 8 حالات بنسبة (6,3 %) . وشوهد النكس في 9 حالات بنسبة (7,1 %).

النسبة المئوية لمتوسط تعبيرية KI-67 كانت 2,31%، 8.71%، 18,78%، 11.44% في الدرجات الأولى، الثانية،الثالثة، النكس على الترتيب.

ظهرت ايجابية P53 في 51.6%، 75%، 100%، 71.4% في الدرجات الأولى،الثانية ،الثالثة ، النكس على الترتيب.

كانت هناك اهمية إحصائية بين تعبيرية KI-67 ودرجة الورم، بعض النميطات النسيجية، النكس وغزو الدماغ.

كانت هناك اهمية إحصائية بين تعبيرية P53 ودرجة الورم.

لم تكن هناك أهمية إحصائية بين تعبيرية P53 والنميط النسيجي للورم أو النكس أو غزو النسيج الدماغي.

الاستنتاجات: ترتبط زيادة تعبيرية KI–67, P53 بالدرجة النسيجية للأورام السحائية و نميطاتها النسيجية والسلوك البيولوجي لهذه الاورام، وبالتالي يمكن اعتمادها كعوامل إنذارية مساعدة .

Abstract

Aims: To evaluate proliferative markers and correlate with various histological subtypes and grade.

Methods: 127 constitutive cases of meningiomas admitted to two major hospitals in Damascus between 2011 and 2016 were graded according to WHO-2007 criteria immunostaining for KI-67 , P53markers were performed on 48 cases studies

Results: Of 127 cases, 59.8% were females and 40.2% were males. The mean age for patients was 49.1 years (range 10-73)., 48% were meningothelial meningioma . There were 85%grade 1, 11% grade 2 , 3.9% grade 3 . Brain invasion noted in 7 cases(5.5%) . Reccurence was seen in 9 cases (7.1%).

Immunostaining for KI-67 was 2,31%,8.71%,18.78%, 11.44% in grade1, grade2,grade3, recurrence respectively.

Immunostaining for P53 reveals positivity in 51.6%,75%, 100%,71.4% in grade1, grade2,grade3, recurrence respectively.

There was significant correlation between KI-67 and tumor grade , some subtypes, recurrence and brain invasion ($p < 0.05$). There was significant correlation between P53 and tumor grade , brain invasion . no correlation was found between P53 and subtypes, brain invasion or recurrence.

Conclusion: KI-67 , P53 correlated well with increasing hitological grade and biological behavior of meningioma .

REFERENCES المراجع :

1. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. Neuro Oncol. 2016;18(suppl_5):v1–75.

2. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Deimling A von. Meningiomas. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Al E, editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. p. 164–72.

3. Murnyák B, Bognár L, Klekner Á, Hortobágyi T. Epigenetics of Meningiomas. Biomed Res Int. 2015;2015.

4. Tonn JC, Westphal M, Rutka JT. Oncology of CNS tumors. 2nd ed. Springer Science & Business Media; 2010. p. 42–5.

5. Bi WL, Zhang M, Mei Y, Dunn IF. Meningioma Genomics: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. Front Surg. 2016;3.

6. Devaprasath A, Chacko G. Diagnostic validity of the Ki-67 labeling index using the MIB-1 monoclonal antibody in the grading of meningiomas. Neurol India. 2003;51(3):336.

7. Biros E, Kalina I, Kohut A, Bogyiova E, Salagovic J, Sulla I. Allelic and haplotype frequencies of the p53 polymorphisms in brain tumor patients. Physiol Res. 2002;51(1):59–64.

8. Al-Khalaf HH, Lach B, Allam A, AlKhani A, Alrokayan SA, Aboussekhra A. The p53/p21 DNA damage-signaling pathway is defective in most meningioma cells. J Neurooncol. 2007;83(1):9–15.

9. Okonkwo DO. Meningiomas: Historical Perspective. In: Lee JH, editor. Meningiomas:Diagnosis, Treatment, and Outcome. 1st ed. Springer-Verlag London; 2009. p. 3–10.

10. Cleland J. Description of two tumours adherent to the deep surface of the dura-mater. William Mackenzie; 1863.

11. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. Brain. 1922;45(2):282–316.

12. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Thomas. Springfield, Ill. 1938;

13. Bailey P, Bucy PC. The origin and nature of meningeal tumors. Am J Cancer. 1931;15(1):15–54.

14. DeMonte F, McDermott MW, Al-Mefty O. Al-Mefty's meningiomas. Thieme; 2011.

15. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2007. 104-105 p.
16. Krause WJ. Krause's essential human histology for medical students. Universal-Publishers; 2005. 107 p.

17. Wöhrer A. Epidemiology of Meningioma. Eur Assoc NeuroOncology Mag. 2013;3(3):95–6.

18. Shibuya M. Pathology and molecular genetics of meningioma: recent advances. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015;55(1):14–27.

19. Morgenstern PF, Shah K, Dunkel IJ, Reiner AS, Khakoo Y, Rosenblum MK, et al. Meningioma after radiotherapy for malignancy. J Clin Neurosci. 2016;30:93–7.

20. Godlewski B, Drummond KJ, Kaye AH. Radiation-induced meningiomas after high-dose cranial irradiation. J Clin Neurosci. 2012;19(12):1627–35.

21. Park JK, Black PM, Loeffler JS, Wen PY. Meningioma : Epidemiology , risk factors , and pathology Meningioma : Epidemiology , risk factors , and pathology Page 2 of 15. 2013;1–15.

22. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;67(2):153–71.

23. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Dental x- rays and risk of meningioma. Cancer. 2012;118(18):4530–7.

24. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. J Natl Cancer Inst. 2002;94(20):1555–63.

25. Eudocia Quant Lee MDMPH, Schiff D, Wen PY. Neurologic Complications of Cancer Therapy. Springer Publishing Company; 2011. 316-318 p.

26. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. J Neurooncol. 2010;99(3):307–14.

27. Vadivelu S, Sharer L, Schulder M. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term progesterone agonist therapy: case report. J Neurosurg. 2010;112(5):920–4.

28. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. J Neurosurg. 2013;118(3):649–56.

29. Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. Int J cancer. 2006;119(5):1152–7.

30. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. Br J Cancer. 2008;99(1):185–90.

31. Claus EB, Lu Y. Meningioma Genetics. In: Mehta MP, editor. Principles & Practice of Neuro-Oncology: A Multidisciplinary Approach. Demos Medical Publishing; 2010. p. 71–8.

32. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. J Neurooncol. 2010;99(3):341–7.

33. Smith MJ, Higgs JE, Bowers NL, Halliday D, Paterson J, Gillespie J, et al. Cranial meningiomas in 411 neurofibromatosis type 2 (NF2) patients with proven gene mutations: clear positional effect of mutations, but absence of female severity effect on age at onset. J Med Genet. 2011;jmg-2010.

34. Gerber MA, Bahr SM, Gutmann DH. Protein 4.1 B/differentially expressed in adenocarcinoma of the lung-1 functions as a growth suppressor in meningioma cells by activating Rac1-dependent c-Jun-NH2-kinase signaling. Cancer Res. 2006;66(10):5295–303.

35. Eskandary H, Sabba M, Khajehpour F, Eskandari M. Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. Surg Neurol. 2005;63(6):550–3.

36. Group IS. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. Int J Epidemiol. 2010;39(3):675.

37. Christiaans I, Kenter SB, Brink HC, van Os TAM, Baas F, Van den Munckhof P, et al. Germline SMARCB1 mutation and somatic NF2 mutations in familial multiple meningiomas. J Med Genet. 2011;48(2):93–7.

38. van den Munckhof P, Christiaans I, Kenter SB, Baas F, Hulsebos TJM. Germline SMARCB1 mutation predisposes to multiple meningiomas and schwannomas with preferential location of cranial meningiomas at the falx cerebri. Neurogenetics. 2012;13(1):1–7

39. Aavikko M, Li S-P, Saarinen S, Alhopuro P, Kaasinen E, Morgunova E, et al. Loss of SUFU function in familial multiple meningioma. Am J Hum Genet. 2012;91(3):520–6.

40. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, et al. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. J Neurooncol. 2009;95(3):401.

41. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS

statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol. 2015;17(Suppl 4):iv1.

42. Klaeboe L, Lonn S, Scheie D, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968–1997. Int J cancer. 2005;117(6):996–1001.

43. Cea-Soriano L, Wallander M-A, Rodríguez LAG. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. Neuroepidemiology. 2012;39(1):27–34.

44. Cordera S, Bottacchi E, D'alessandro G, Machado D, De Gonda F, Corso G. Epidemiology of primary intracranial tumours in NW Italy, a population based study: stable incidence in the last two decades. J Neurol. 2002;249(3):281–4.

45. Yachnis AT, Rivera-Zengotita ML. Neuropathology,A Volume in the High Yield Pathology Series ,1: Neuropathology. Saunders/Elsevier; 2013. 136-148

46. Fathi A-R, Roelcke U. Meningioma. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13(4):337.

47. Perry A. Meningiomas. In: Perry A, Daniel J, editors. Practical surgical neuropathology: a diagnostic approach. Elsevier Health Sciences; 2010. p. 185–218.

48. Al-Habib A, Rutka JT. Pediatric Meningiomas. In: Lee J., editor. Meningiomas. Springer, London; 2009. p. 543–53.

49. Thuijs NB, Uitdehaag BMJ, Van Ouwerkerk WJR, van der Valk P, Vandertop WP, Peerdeman SM. Pediatric meningiomas in The Netherlands 1974–2010: a descriptive epidemiological case study. Child's Nerv Syst. 2012;28(7):1009–15.

50. Alahmadi H, Croul SE. Pathology and genetics of meningiomas. Semin Diagn Pathol. 2011;28(4):314–24.

51. Packer RJ, Schiff D, editors. Neuro-oncology. Vol. 8. John Wiley & Sons; 2012. 115-124 p.

52. Lee JH. Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer London; 2009.

53. Velho V, Agarwal V, Mally R, Palande DA. Posterior fossa meningioma "our experience" in 64 cases. Asian J Neurosurg. 2012;7(3):116.

54. Granick MS, Martuza RL, Ojemann RG, Parker SW, Montgomery WW. Cerebellopontine angle meningiomas: clinical manifestations and diagnosis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1985;94(1):34–8.

55. Borba LA., Colli BO. Foramen Magnum Meningiomas. In: Lee JH, editor. Meningiomas. Springer,London; 2009. p. 449–56.

56. Menon G, Nair S, Sudhir J, Rao R, Easwer H V, Krishnakumar K. Meningiomas of the lateral ventricle–a report of 15 cases. Br J Neurosurg. 2009;23(3):297–303.

57. Wang X-Q, Zeng X-W, Zhang B-Y, Dou Y-F, Wu J-S, Jiang C-C, et al. Spinal meningioma in childhood: clinical features and treatment. Child's Nerv Syst. 2012;28(1):129–36.

58. Gangadhar K, Santhosh D, Fatterpekar GM. Imaging Features of Intracranial Meningiomas with Histopathological Correlation: A Relook into Old Disease. Nepal J Radiol. 2013;3(1):14–32.

59. Maclean JD. Advanced radiation therapies for meningioma. UCL (University College London); 2016.

60. Watts J, Box G, Galvin A, Brotchie P, Trost N, Sutherland T. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. Insights Imaging. 2014;5(1):113–22.

61. Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R. Meningiomas E-Book. Elsevier Health Sciences; 2010.

62. Vogel H. Nervous System. Cambridge University Press; 2009. 201-222 p. (Cambridge Illustrated Surgical Pathology).

63. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. J Neuropathol Exp Neurol. 2002;61(3):215–25.

64. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology. 2017;70(3):335–46.

65. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. Lancet Neurol. 2006;5(12):1045–54.

66. Schniederjan MJ, Brat DJ. Biopsy interpretation of the central nervous system. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 200-233 p.

67. Sobel RA, Michaud J. Microcystic meningioma of the falx cerebri with numerous palisaded structures: an unusual histological pattern mimicking schwannoma. Acta Neuropathol. 1985;68(3):256–8.

68. Lin J-W, Ho J-T, Lin Y-J, Wu Y-T. Chordoid meningioma: a clinicopathologic study of 11 cases at a single institution. J Neurooncol. 2010;100(3):465–73.

69. Kano T, Nakazato Y, Tamura M, Ohye C, Zama A, Saito F, et al. Ultrastructural and immunohistochemical study of an adult case of chordoid

meningioma. Brain Tumor Pathol. 2009;26(1):37–42.

70. Wang X-Q, Huang M-Z, Zhang H, Sun F-B, Tao B-B, Feng B-H, et al. Clear cell meningioma: clinical features, CT, and MR imaging findings in 23 patients. J Comput Assist Tomogr. 2014;38(2):200–8.

71. Kubota T, Sato K, Kabuto M, Hasegawa M, Kitai R, Nakagawa T, et al. Clear cell (glycogen-rich) meningioma with special reference to spherical collagen deposits. Noshuyo byori= Brain tumor Pathol. 1995;12(1):53–60.

72. Barresi V, Caffo M, Tuccari G. Classification of human meningiomas: lights, shadows, and future perspectives. J Neurosci Res. 2016;94(12):1604–12.

73. Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL. Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. Am J Clin Pathol. 2006;125(2):203–8.

74. Singh A, Mishra AK, Ylaya K, Hewitt SM, Sharma KC, Saxena S. Wilms tumor-1, claudin-1 and ezrin are useful immunohistochemical markers that help to distinguish schwannoma from fibroblastic meningioma. Pathol Oncol Res. 2012;18(2):383–9.

75. Okada T, Fujitsu K, Ichikawa T, Mukaihara S, Miyahara K, Tanino S, et al. A strongly CD34-positive meningioma that was difficult to distinguish from a solitary fibrous tumor. Ultrastruct Pathol. 2014;38(4):290–4.

76. Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. Acta Neuropathol. 2013;125(5):651–8.

77. Wang L, Wu Z, Tian K, Li G, Zhang J. Clinical and pathological features of intradural retroclival chordoma. World Neurosurg. 2014;82(5):791–8.

78. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. J Neurosurg. 1997;86(1):113–20.

79. Büschges R, Ichimura K, Weber RG, Reifenberger G, Collins VP. Allelic gain and amplification on the long arm of chromosome 17 in anaplastic meningiomas. Brain Pathol. 2002;12(2):145–53.

80. Ildan F, Erman T, Göçer Aİ, Tuna M, Bağdatoğlu H, Çetinalp E, et al. Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up. Skull Base. 2007;17(3):157–71.

81. Uduma UF, Emejulu JKC, Motah M. Intracranial meningiomas in the present era of modern neuroimaging: diagnostic and management options, with radiological illustrations. Orient J Med. 2013;25(3–4):67–74.

82. Bitzer M, Wöckel L, Morgalla M, Keller C, Friese S, Heiss E, et al. Peritumoural brain oedema in intracranial meningiomas: influence of tumour size, location and histology. Acta Neurochir (Wien). 1997;139(12):1136–42.

83. Böker DK, Meurer H, Gullotta F. Recurring intracranial meningiomas. Evaluation of some factors predisposing for tumor recurrence. J Neurosurg Sci. 1985;29(1):11–7.

84. Marciscano AE, Stemmer-Rachamimov AO, Niemierko A, Larvie M, Curry WT, Barker FG, et al. Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes. J Neurosurg. 2016;124(1):106–14.

85. Mantle RE, Lach B, Delgado MR, Baeesa S, Bélanger G. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. J Neurosurg. 1999;91(3):375–83.

86. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. J Neurosurg. 1999;90(3):455–62.

87. Mahmood A, Qureshi NH, Malik GM. Intracranial meningiomas: analysis of recurrence after surgical treatment. Acta Neurochir (Wien). 1994;126(2):53–8.

88. Mahore A, Chagla A, Goel A. Seeding metastases of a benign intraventricular meningioma along the surgical track. J Clin Neurosci. 2010;17(2):253–5.

89. Klekner Á, Röhn G, Schillinger G, Schröder R, Klug N, Ernestus R-I. ODC mRNA as a prognostic factor for predicting recurrence in meningiomas. J Neurooncol. 2001;53(1):67–75.

90. Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. J Cell Physiol. 2006;206(3):624–35.

91. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000;182(3):311–22.

92. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. Pathol Pract. 2008;204(5):305–14.

93. Stefanovic-Racic M, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. Arthritis Rheumatol. 1993;36(8):1036–44.

94. Bieging KT, Attardi LD. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. Trends Cell Biol. 2012;22(2):97–106.

95. Cho H, Ha SY, Park SH, Park K, Chae YS. Role of p53 gene mutation in tumor

aggressiveness of intracranial meningiomas. J Korean Med Sci. 1999;14(2):199–205.

96. Özen Ö, Demirhan B, Altinörs N. Correlation between histological grade and MIB-1 and p53 immunoreactivity in meningiomas. Clin Neuropathol. 2005;24(5).

97. Trott G, Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Ferreira NP, Barbosa-Coutinho LM, Oliveira MC. Abundant immunohistochemical expression of dopamine D2 receptor and p53 protein in meningiomas: follow-up, relation to gender, age, tumor grade, and recurrence. Brazilian J Med Biol Res. 2015;48(5):415–9.

98. Telugu RB, Chowhan AK, Rukmangadha N, Patnayak R, Phaneendra BV, Prasad BCM, et al. Histopathological and immunohistochemical evaluation of meningiomas with reference to proliferative markers p53 and Ki-67. J Clin diagnostic Res JCDR. 2016;10(1).

99. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5(3):231–42.

100. Al-Nuaimy WMT, Jalal JA, Mohammed BB. Ki-67 (MIB-1) and Progesterone Receptor in Meningioma: An Immunohistochemical Study. IRAQI Postgrad Med J. 2012;11(1).

101. Pavelin S, Becic K, Forempoher G, Mrklic I, Pogorelic Z, Titlic M, et al. Expression of Ki-67 and p53 in meningiomas. Neoplasma. 2013;60(5):480–5
.
102. Rao S, Sadiya N, Doraiswami S, Prathiba D. Characterization of morphologically benign biologically aggressive meningiomas. Neurol India. 2009;57(6):744.

103. Uzüm N, Ataoğlu GA. Histopathological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 classification. Tumori. 2007;94(3):389–97.

104. Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Nishisaka T, Fukuhara T, et al. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21 WAF1, and p27 KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. Hum Pathol. 2001;32(9):970–5.

105. Trott G, Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Ferreira NP, Barbosa-Coutinho LM, Oliveira MC, et al. Abundant immunohistochemical expression of dopamine D2 receptor and p53 protein in meningiomas: follow-up, relation to gender, age, tumor grade, and recurrence. Brazilian J Med Biol Res. 2015;48(5):415–9.

106. Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, Probst A. Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. Hum Pathol. 1998;29(2):140–5.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pathology

Pathological Study Of Meningiomas Diagnosed At The Hospitals Of Damascus University. And The Role Of KI-67, P53 In Prognosis.

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree in Pathology

Supervisor

Prof. Dr. **Raydeh Al- Khani**

Professor of Pathology

Faculty of Medicine

Damascus University

Chair

Dr. **Ayman Sammoun**

Lecturer of Pathology

Faculty of Medicine

Damascus University

By

Dr**. kinda Faouzi Assoud**.

2017