



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دور التلويينات المناعية النسيجية في تشخيص النقائل الكبدية مجهولة المصدر

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدكتوراه في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد

ندى محمد الشلبي

المشرف المساعد

د. محمد إياد الشطي
أستاذ في كلية الطب البشري
جامعة دمشق

إشراف

د. رائد أبو حرب
أستاذ مساعد في كلية الطب البشري
جامعة دمشق

العام 2023 م

صفحة قرار الحكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي :

١. أنّ كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق , وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الرسالة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر)

٢. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو أي معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها

الاسم والتوقيع

ندى الشلبي

شكر وتقدير للجهات التي تعاونت وساهمت في تذليل العقبات وتقديم المساعدات

فهرس المحتويات:

الباب الأول : القسم النظري

• الفصل الأول: لمحة جنينية وتشريحية ونسجية للكبد

- أ- التطور الجنيني للكبد الصفحة 5
- ب- التشريح العياني للكبد الصفحة 6
- ج- التشريح النسيجي للكبد. الصفحة 8

• الفصل الثاني: النقائل الكبدية

- أ- الوبائيات الصفحة 10
- ب- الآلية الإمراضية الصفحة 11
- ج- مراحل تشكل النقائل الكبدية الصفحة 13
- د- درجات النقائل الكبدية الصفحة 20
- هـ- نموذج IEO الصفحة 22
- ز- الأعراض والعلامات السريرية الصفحة 23
- ح- التشخيص التصويري للنقائل الكبدية الصفحة 24
- ط- التشخيص النسيجي للنقائل الكبدية الصفحة 30
- الفصل الثالث: النقائل الكبدية مجهولة المصدر الصفحة 32

الباب الثاني : القسم العملي

- الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه الصفحة 50
- الفصل الثاني : نتائج البحث الصفحة 52

• الفصل الثالث :

- أ- مناقشة النتائج الصفحة 60
- ب- مقارنة نتائج الدراسة مع الدراسات العالمية المشابهة الصفحة 65
- ج- المحددات والمعوقات التي واجهت الدراسة الصفحة 66
- د- الخلاصة والمقترحات. الصفحة 66

- الباب الثالث : الملاحق

- الباب الرابع : المراجع

قائمة الجداول:

- ١- دور الخلايا البرانشيمية و المناعية في تشكل النقائل الكبدية أو إجهاض حدوثها الصفحة 15
- ٢- المراحل الأربعة و الآليات الرئيسية في تشكل النقائل الكبدية الصفحة 19
- ٣- درجات النقائل الكبدية الصفحة 21
- ٤- خصائص مراحل نظام IEO الصفحة 24
- ٥- التلوينات المناعية النسيجية المسحية في الأورام غير المتمايضة الصفحة 33
- ٦- أنماط CK7/ CK20 في مصادر الكارسينوما المختلفة الصفحة 41
- ٧- التلوينات المناعية النسيجية في التشخيص التفريقي للنمط CK7+/ CK20- الصفحة 43
- ٨- التلوينات المناعية النسيجية في التشخيص التفريقي للنمط CK7+/ CK20+ الصفحة 44
- ٩- التلوينات المناعية النسيجية في التشخيص التفريقي للنمط CK7-/ CK20- الصفحة 45
- ١٠- مراحل تشخيص النقائل مجهولة المصدر الصفحة 47

قائمة الأشكال:

- ١- مخطط ترسمي يبين تطور الكبد و الطرق الصفراوية من الأديم الباطن الصفحة 5

- ٢- شكل ترسمي يظهر الوجه الأمامي و الخلفي السفلي للكبد الصفحة 6
- ٣- شكل ترسمي يبين القطع الكبدية الوظيفية الصفحة 7
- ٤- شكل ترسمي للخلايا ضمن البرانشيم الكبدي الصفحة 8
- ٥- شكل ترسمي للفصيص الكبدي الصفحة 9
- ٦- شكل ترسمي للعنبة الكبدية الصفحة 9
- ٧- منشأ النقائل الكبدية الصفحة 10
- ٨- أنماط النمو النسيجي للنقائل الكبدية الصفحة 18
- ٩- نموذج IEO الصفحة 22
- ١٠- مخطط تشخيص الكارسينوما مجهولة المصدر الصفحة 49

قائمة الصور:

- ١- نقيلة كبدية بالتصوير عبر الأمواج الصوتية الصفحة 25
- ٢- تصوير بالأمواج فوق الصوتية مع الحقن يبيد نقيلة كبدية في الطور الشرياني وفي الطور الوريدي المتأخر الصفحة 26
- ٣- صورة طبقي محوري تبدي نقائل كبدية مفرطة التوعية خلال كلاً من الطورين الشرياني والوريدي البابي الصفحة 27
- ٤- صورة طبقي محوري تبدي نقائل كبدية قليلة التوعية خلال كلاً من الطورين الشرياني والوريدي البابي الصفحة 27
- ٥- صورة طبقي محوري تبدي نقيلة كبدية منخفضة التوعية مع حلقة معززة للمادة الظليلة خلال الطور الشرياني الصفحة 28
- ٦- تصوير طبقي محوري دون حقن يظهر نقيلة منخفضة الكثافة مع تكلس ضمنها الصفحة 28
- ٧- صورة رنين مغناطيسي تظهر التعزيز حلقي الشكل للنقائل الكبدية الصفحة 28

- ٨- صورة رنين مغناطيسي تظهر نقيلة ورمية مفرطة التوعية
الصفحة 29
- ٩- صورة ومضان مشع عبر الطبقي المحوري تظهر ثلاثة بؤر تمثل
نقائل كبدية
الصفحة 29
- ١٠ - EUS-FNA
الصفحة 30
- ١١- خزعة كبدية من نقائل من ميلانوما
الصفحة 34
- ١٢- نقائل كبدية من لمفوما
الصفحة 35
- ١٣- ورم اللحمية المعدية المعوية
الصفحة 36
- ١٤- كارسينوما شائكة الخلايا
الصفحة 36
- ١٥- كارسينوما الخلية الانتقالية
الصفحة 37
- ١٦- كارسينويد
الصفحة 37
- ١٧- كارسينوما غدية
الصفحة 38
- ١٨- كارسينوما الخلية الكلوية
الصفحة 38
- ١٩- كارسينوما قشر الكظر
الصفحة 39
- ٢٠- تلوينات مناعية لنقائل كبدية من كارسينوما درقية
الصفحة 42

الخلاصة:

خلفية وهدف البحث:

تشكل النقائل الكبدية مجهولة المصدر مشكلة تشخيصية شائعة حيث تبلغ نسبتها 9-2% من النقائل الكبدية المشخصة حديثاً. إن إنذار المرضى الذين لديهم نقائل كبدية مجهولة المصدر البدئي سيء للغاية حيث تتراوح البقيا بين 11 أسبوع إلى 11 شهر ويعود ذلك لاستخدام معالجة كيميائية غير موجهة، لذلك كان الهدف محاولة تحديد المصدر أو النمط النسيجي وذلك لتطبيق علاج أكثر فعالية وتحسين الإنذار عند هؤلاء المرضى. يعتبر التشخيص النسيجي الطريقة الأكثر موثوقية في تشخيص الأورام الكبدية وذلك على الرغم من التطور المستمر في وسائل التصوير الطبي. إن الفحص النسيجي المجهرى باستخدام التلوينات التقليدية لا يكون كافياً في معظم الحالات حيث يكون استخدام التلوينات المناعية النسيجية ذو فائدة ويساهم في تحديد نوع الورم وبالتالي يؤدي إلى تحسين الإنذار نتيجة استخدام معالجة موجهة.

مواد وطرائق البحث:

تم إجراء دراسة مقطعية عرضية في مشفى الأسد الجامعي في الفترة الواقعة بين كانون الثاني 2017 حتى حزيران 2019. تم دراسة المرضى المقبولين بسبب آفة كبدية وحيدة أو متعددة وذلك عبر القصة المرضية والفحص السريري المفصلين والفحوص المخبرية والشعاعية والتنظيرية اللازمة ومن ثم اللجوء إلى إجراء خزعة موجهة بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير الطبقي المحوري. يتم فحص العينة بعد تطبيق تلوين الهيماتوكسلين-إيوزين وعند ثبوت وجود الخبثاء تستخدم التلوينات المناعية النسيجية ليتم في البدء التفريق بين الأورام الكبدية الخبيثة البدئية والثانوية وتحديد نمط الورم البدئي ومكانه في حال كون الورم ثانوياً.

النتائج:

تضمنت الدراسة (100) مريض منهم (60) مريضاً شخص لديهم نقائل كبدية مجهولة المصدر، حيث بلغ متوسط العمر لديهم (54.3) سنة مع وجود أرجحية للذكور (56.7%). أظهرت النتائج أن النمط النسيجي الأشيع هو الكارسينوما (86.6%) أما بالنسبة لتحت الأنماط منها فكانت الكارسينوما الغدية هي الأشيع (63.5%) تلاها الكارسينوما الغدية الصماوية (19.2%). وكان السبيل الهضمي والبنكرياس هو المنشأ البدئي في (75.8%) من حالات الكارسينوما الغدية. إن حساسية و نوعية ال-Hep-par-1 هي (92.85%) و (100%) على التوالي في تشخيص كارسينوما الخلية الكبدية وتمت مشاهدة النمط (CK7-,CK20-) في 79% والنمط (CK7+,CK20-) في 21% من الحالات. كان CK19 إيجابياً في كل حالات كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبدية وتمت مشاهدة النمط (CK 7 +,CK 20 -) في 100% من الحالات. ويمتلك النمط (CK 7 -,CK 20 +) قيمة تنبؤية إيجابية إلى أن الكولون هو المصدر البدئي للنقائل من النمط الغدي تصل حتى (80%).

الاستنتاج:

أدى انتشار استخدام معالجات ورمية حديثة هدفية إلى زيادة أهمية تحديد النمط النسيجي للنقائل الكبدية مجهولة المصدر بالإضافة إلى المصدر البدئي لها وتلعب التلويينات المناعية النسيجية دوراً هاماً في هذا المجال وذلك بهدف تحسين الإنذار والبقيا عند المرضى.

الكلمات المفتاحية: النقائل الكبدية مجهولة المصدر، التلويينات المناعية النسيجية.

الجزء التمهيدي:

- المقدمة:

يعتبر الكبد ثاني أشيع الأماكن الهدف لانتشار النقائل الورمية بينما تحتل العقد اللمفاوية المركز الأول⁽¹⁾، وتظهر النقائل الكبدية في حوالي 50% من الأورام البدئية خارج الكبدية⁽²⁾. تشكل النقائل الكبدية مجهولة المصدر حوالي 2-9% من النقائل الكبدية المشخصة وتبين الدراسات التي تعتمد على تشريح الجثث أن المصدر البدئي الأشيع لها هي الرئة والبنكرياس والطرق الصفراوية⁽³⁾.

مايزال الفحص النسيجي هو حجر الأساس في تشخيص الأورام حيث يتم الفحص المجهرى بعد تطبيق تلوين الهيماتوكسلين-إيوزين أو الملونات الأخرى كالفضة والذي قد لا يكون كافياً في كل الحالات وبخاصة عند كون العينة صغيرة أو عند عدم وجود التمايز الجيد وهنا يتم الاعتماد على التلوينات المناعية النسيجية التي تكون مفيدة في هذه الحالات⁽⁴⁾.

إن إنذار المرضى الذين لديهم نقائل كبدية مجهولة المصدر سيء للغاية حيث تتراوح البقيا بين 11 أسبوع إلى 11 شهر⁽⁵⁾، ويعود ذلك لاستخدام معالجة كيميائية غير موجهة لذلك كان الهدف من محاولة تحديد المصدر أو النمط النسيجي هو تطبيق علاج أكثر فعالية وتحسين الإنذار عند هؤلاء المرضى.

- المشكلة البحثية:

تفترض الدراسة دوراً هاماً للتلوينات المناعية النسيجية في تحديد مصدر الورم البدئي في النقائل الكبدية مجهولة المصدر عند البالغين.

- السؤال البحثي:

ماهي أشيع المصادر البدئية المحتملة للنقائل الكبدية مجهولة المصدر وما دور التلوينات المناعية النسيجية في تحديدها عند البالغين.

- هدف البحث وأهميته:

- ١- معرفة أشيع المصادر المحتملة للنقائل الكبدية مجهولة المصدر البدئي عند البالغين
- ٢- دور التلوينات المناعية النسيجية المتوفرة في تحديد مصدر الورم البدئي للنقائل الكبدية مجهولة المصدر عند البالغين.

- حدود البحث:

تكمن حدود البحث في أنه أجري في مركز وحيد " مستشفى الأسد الجامعي بدمشق " وعدم توافر كافة التلوينات المناعية النسيجية المطلوبة.

- الدراسات المرجعية :

1. دراسة أجريت في مشفى الخرطوم في السودان 2021 م⁽⁶⁾

(The Role of Immunohistochemistry in the Workup of Malignant Neoplasms of Unknown Primary Origin at Khartoum Oncology Hospital)

أجريت على 4436 مريضاً وكانت النتائج على النحو التالي: شكلت الفئة العمرية (60-69) النسبة الأعلى بين المرضى حيث بلغت (20.13%) مع أرجحية للذكور (51.77%). كانت الكارسينوما هي النمط الورمي الأشيع وشكلت الكارسينوما الغدية تحت النمط الأشيع (75.89%) تتلوها الكارسينوما غير المتمايزة (14.18%)، ثم الكارسينوما شائكة الخلايا (7.09%).

2. دراسة أجريت في باكستان 2011 م⁽⁷⁾

(Diagnostic challenges and role of immunohistochemistry in metastatic liver disease)

أجريت على 130 مريضاً وكانت النتائج على النحو التالي: شكل المرضى الذكور (67%) من مرضى العينة، وكان السبيل الهضمي أشيع مكان بدئي للنقائل الكبدية (45%)، تلاه الأورام الغدية الصماوية ومن ثم المرارة.

3 دراسة أجريت في المملكة العربية السعودية 2009 م (8)

(The Diagnostic Value of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Primary and Secondary Hepatic Carcinomas)

أجريت على 41 مريضاً وكانت النتائج على النحو التالي: شوهد النمط (CK7+, CK20-) في (12.5%) من مرضى كارسينوما الخلية الكبدية و (100%) من مرضى كارسينوما الطرق الصفراوية. بينما شوهد النمط (CK7-, CK20+) في كل مرضى النقائل الكبدية من مصدر كولوني. كما كان AFP إيجابياً في (43.7%) من مرضى كارسينوما الخلية الكبدية وسلبياً في كل أنواع الأورام الأخرى.

- مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل:

تم إجراء دراسة مقطعية عرضية في مشفى الأسد الجامعي في الفترة الواقعة بين كانون الثاني 2017 حتى حزيران 2019. حيث تمت دراسة المرضى المقبولين بسبب آفة كبدية وحيدة أو متعددة وذلك عبر القصة المرضية والفحص السريري المفصلين والفحوص المخبرية والشعاعية والتنظيرية اللازمة ومن ثم اللجوء إلى إجراء خزعة موجهة بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير الطبقي المحوري. يتم فحص العينة بعد تطبيق تلوين الهيماتوكسولين-إيوزين وعند إثبات وجود الخباثة تستخدم التلوينات المناعية النسيجية حيث يتم في البدء التفريق بين الأورام الكبدية الخبيثة البدئية مثل كارسينوما الخلية الكبدية وكارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد والأورام الكبدية الثانوية. ويتم بعدها العمل على تحديد نمط الورم البدئي في حال كون الآفات هي عبارة عن نقائل كبدية مجهولة المصدر البدئي ومن ثم تحت النمط الورمي والمنشأ إن أمكن.

تضمنت التلوينات المناعية النسيجية المستخدمة في التشخيص: CK AE1/AE3, S100, LCA,

HepPar1, Vimentin, CD15, CD20, CD30, CD56, CK7, CK20, CK19, Chromogranin, Actin, Desmin, ER, PSA, CDX2, TTF1, AFP, CK5/6, CEA, Synaptophysin.

تم تطبيق كلاً من HepPar1, AFP, CK7, CK20 على كافة العينات، أما الواسمات الأكثر نوعية فتم استخدامها تبعاً للتوجه بناءً على المظاهر المورفولوجية عند الفحص المجهرى باستخدام تلوين الهيماتوكسلين- إيوزين. فمثلاً عند الشك بالكارسينوما الغدية العصبية يستخدم Chromogranin و Synaptophysin.

مكونات البحث:

يتكون البحث من أربعة أبواب :

- الباب الأول : هو القسم النظري ويتضمن ثلاثة فصول:

- الفصل الأول: لمحة عن كل من التطور الجنيني، التشريح العياني و النسيجي للكبد.
- الفصل الثاني: النقائل الكبدية.
- الفصل الثالث: النقائل الكبدية مجهولة المصدر.

- الباب الثاني : يتضمن الدراسة العملية بداية من طريقة جمع العينة وصولاً إلى النتائج ومناقشتها، ويتضمن ثلاثة فصول:

- الفصل الأول : يتضمن هدف البحث وطريقة إجرائه.
- الفصل الثاني : يتضمن نتائج البحث.
- الفصل الثالث : يتضمن مناقشة النتائج التي توصل إليها ومقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة بالإضافة إلى المحددات والمعوقات التي واجهت الدراسة، وأخيراً الخاتمة والمقترحات.

- الباب الثالث : الملاحق

- الباب الرابع : المراجع

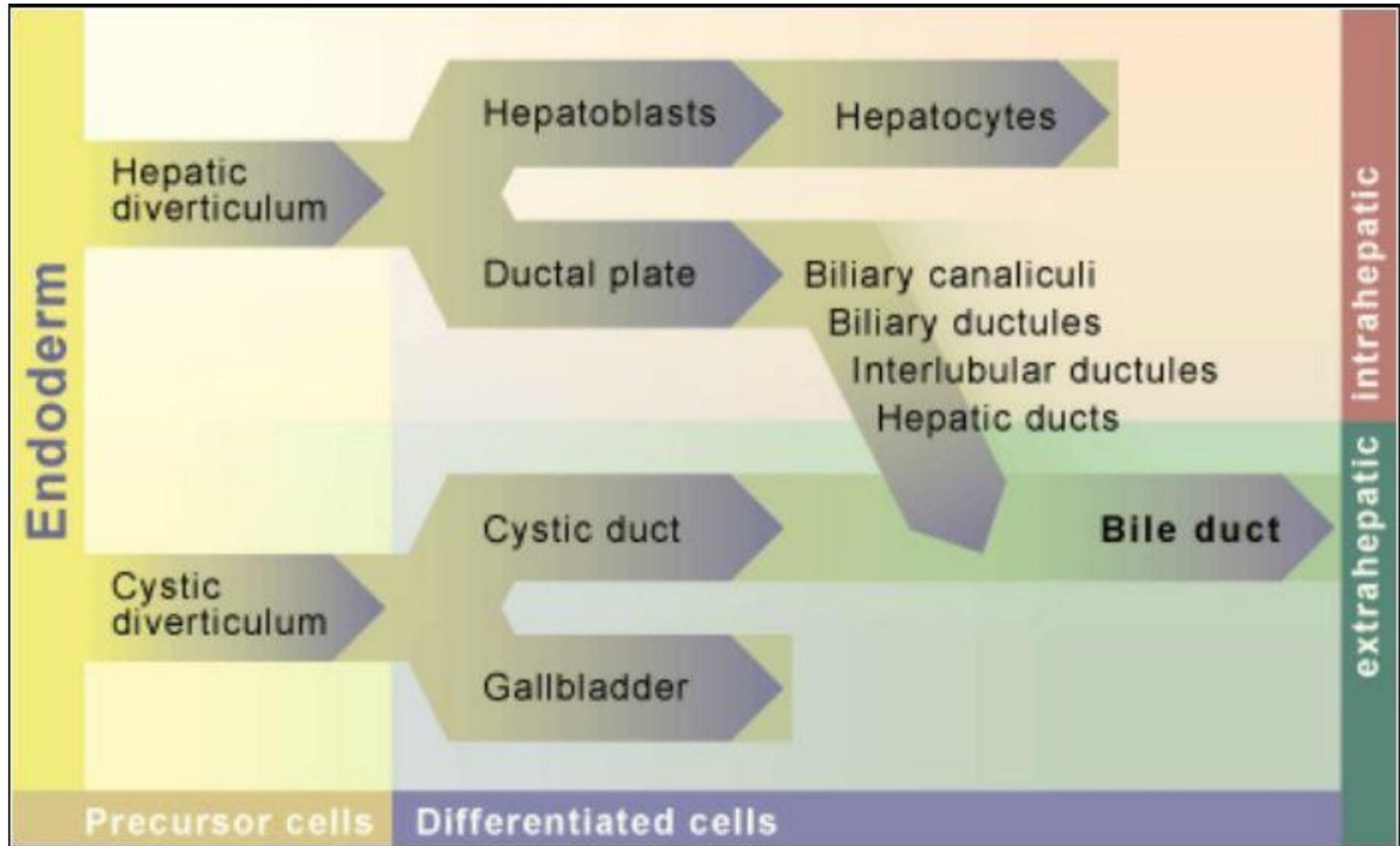
الباب الأول : القسم النظري

الفصل الأول :

التطور الجنيني للكبد

يبدأ التطور الجنيني للكبد في الأسبوع الثالث من الحمل وذلك عبر ظهور تبرعم من خلايا الأديم الباطن (Endoderm) المتواجد في الجدار البطني للمعي الأمامي (foregut) ويسمى البرعم الكبدي (liver bud) الذي يتميز لاحقاً لتشكل ما يسمى الرتج الكبدي (hepatic diverticulum)⁽⁹⁾.

يحتوي الرتج على جزأين: كبدي وكيسي. يحتوي الجزء الكبدي على خلايا جذعية ثنائية القدرات تتميز إلى خلايا كبدية أو خلايا قنوية والتي تشكل هيكل الأقنية الصفراوية البدئية التي تسمى ألواح الأقنية الصفراوية والتي تشكل فيما بعد الأقنية الصفراوية داخل الكبد. يعمل الجزء الكيسي من الرتج الكبدي على تشكيل المرارة والقناة الكيسية والأقنية الصفراوية خارج الكبد⁽¹⁰⁾.

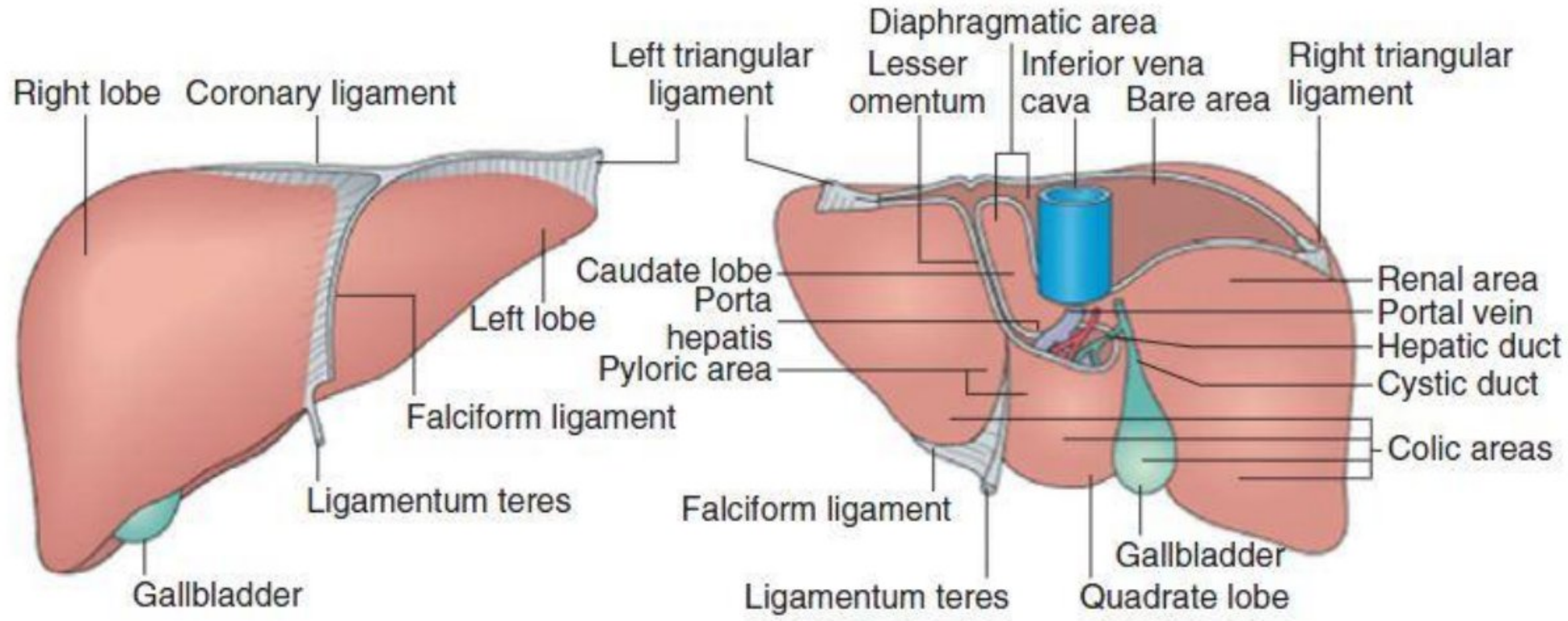


الشكل (1): مخطط ترسمي يبين تطور الكبد و الطرق الصفراوية من الأديم الباطن

يبدأ تدفق الصفراء في الأسبوع الثاني عشر من الحمل. كما يعتبر كبد الجنين المكان الأساسي المسؤول عن تكوين الخلايا الدموية (haemopoiesis) وذلك بدءاً من الأسبوع الثاني عشر من الحمل حتى الشهر الخامس من الحمل حيث يتولى بعدها نقي العظم هذه المهمة ويتبقى عدد قليل من الخلايا المولدة للدم في الكبد عند الولادة⁽¹¹⁾.

التشريح العياني للكبد^(12,13,14)

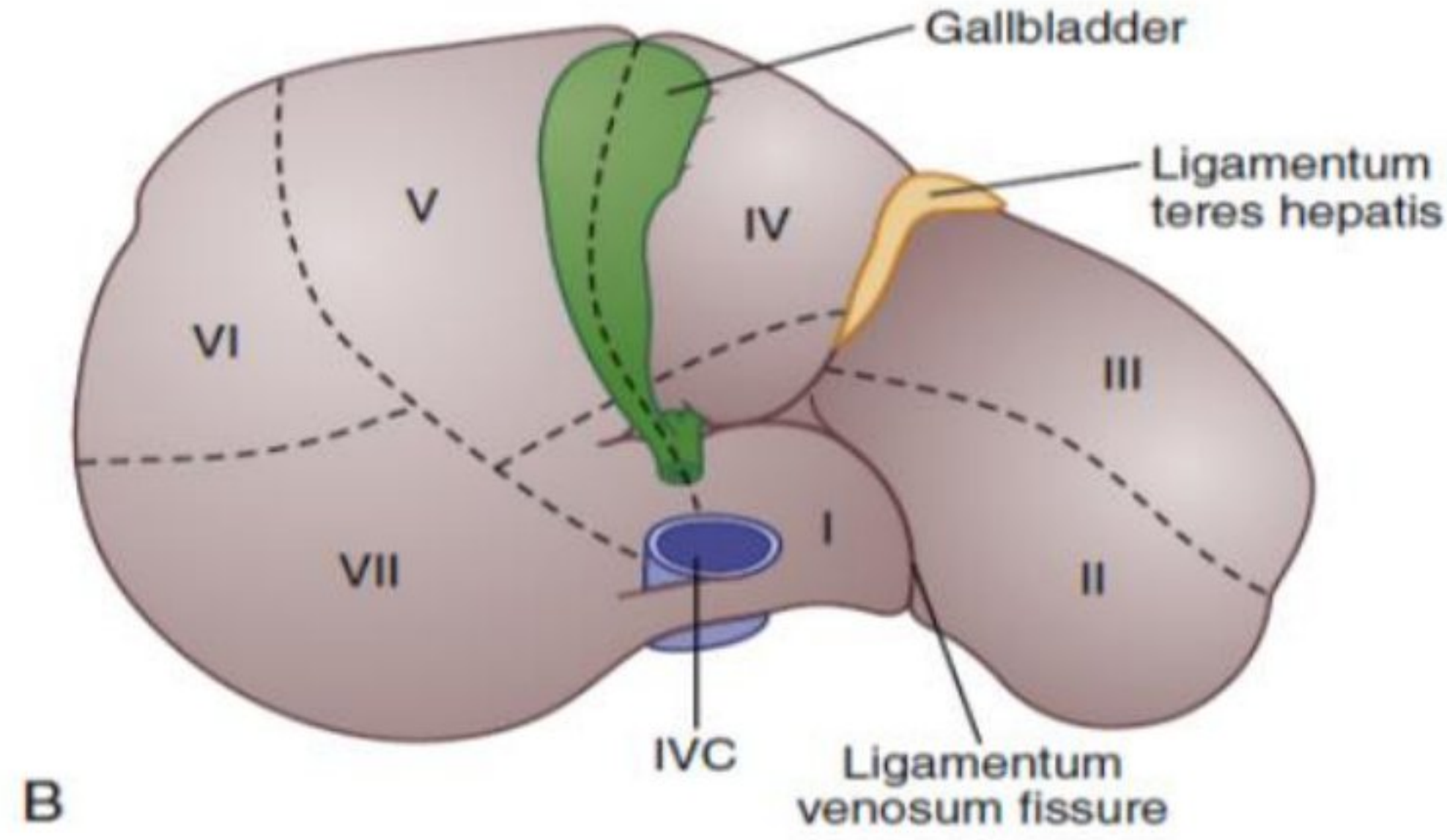
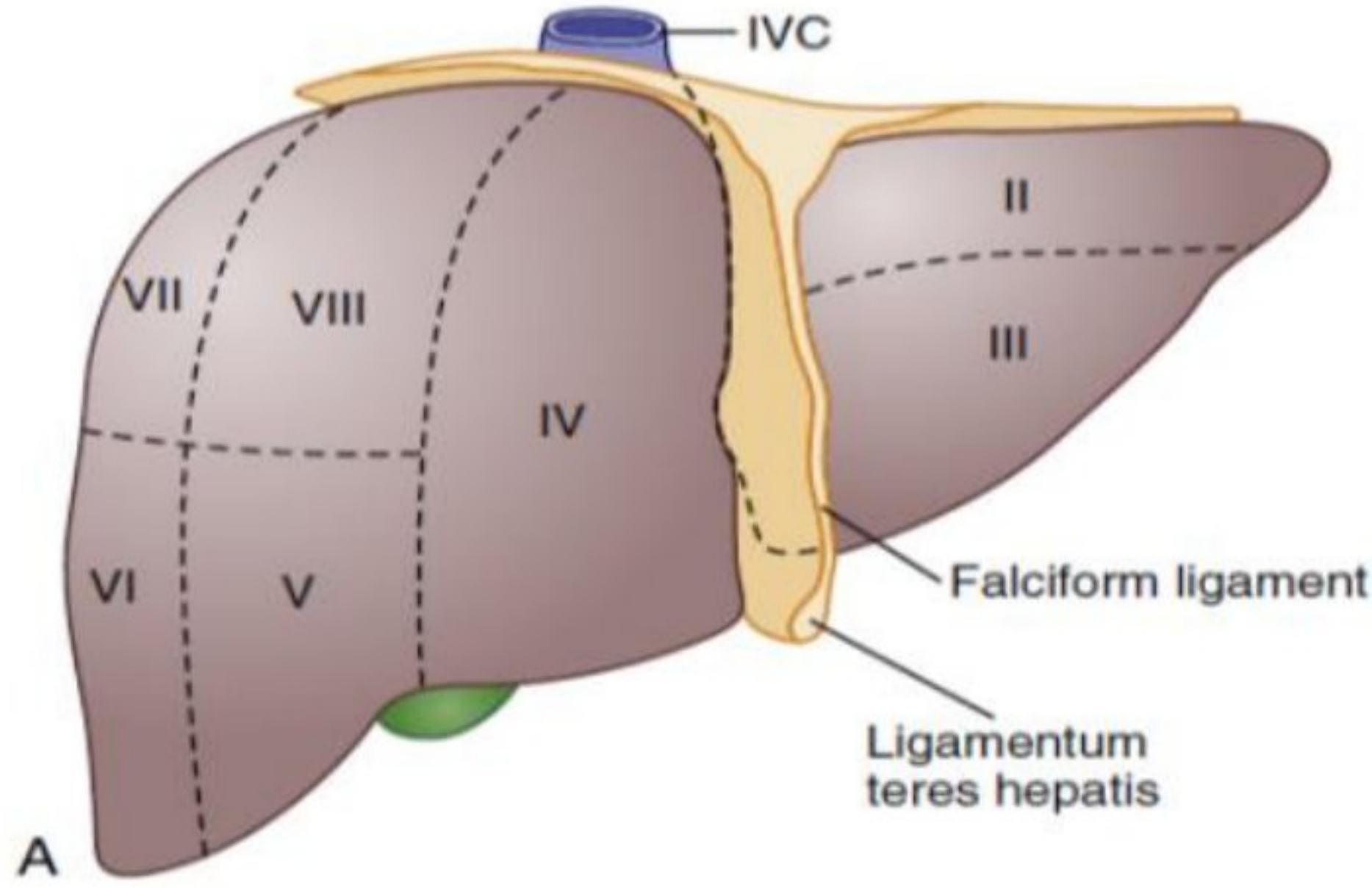
يعتبر الكبد أكبر الأعضاء في جسم الإنسان حيث يزن 1200-1500 غ، ويشكل 2% من الوزن عند البالغ و 5% من الوزن عند الأطفال. يتوضع الكبد في الربع العلوي الأيمن من التجويف البطني في منطقة المراق الأيمن تحت الحجاب الحاجز مباشرة حيث يكون محمياً بالقفص الصدري.



الشكل (2) : شكل ترسمي يظهر الوجه الأمامي للكبد (على اليسار) و الخلفي السفلي (على اليمين)

ينقسم الكبد من الناحية التشريحية إلى أربعة فصوص: الأيمن، الأيسر، المذنب (caudate lobe) والمربع (quadrate lobe). يبلغ حجم الفص الأيمن من نصف إلى ثلثي الحجم الكلي للكبد ويفصل عن الفص الأيسر عيانياً بواسطة الرباط المنجلي (falciform ligament). يتواجد الفص المربع في القسم الأمامي من السطح السفلي للفص الكبدي الأيمن حيث يحده من الأنسي رباط تيريز (ligamentum teres) والمرارة من الوحشي ومنطقة السرة الكبدية (porta hepatis) من الخلف. يشغل الفص المذنب الجزء الأنسي

الخلفي من الفص الكبدي الأيمن وتفصله منطقة السرة الكبدية عن الفص المربع. يطلق اسم منطقة السرة الكبدية على المكان الذي يدخل منه وريد الباب والشريان الكبدي إلى الكبد وتغادر القناة الجامعة منه.



وينقسم الكبد من الناحية الوظيفية إلى فصين أيمن وأيسر متساويي الحجم عبر خط وهمي يمر بين مسكن المرارة وثلمة الوريد الأجوف السفلي يسمى خط كانتل (Cantlie line). نشأ هذا التقسيم الوظيفي بالاعتماد على التروية الدموية والتصريف الدموي والمفاوي حيث قسم الكبد إلى ثمان قطع: الأولى تشمل الفص المذنب، أما الفص الأيسر فيشمل القطعتين الثانية والثالثة في القسم الوحشي والقطعة الرابعة في القسم الأنسي منه، ويحوي الفص الأيمن على القطعتين الخامسة والثامنة في القسم الأنسي والقطعتين السادسة والسابعة في القسم الوحشي منه.

الشكل (3) : شكل ترسمي يبين القطع الكبدية الوظيفية
A: الوجه الأمامي ، B: الوجه السفلي

يستمد الكبد تروية دموية مزدوجة تدخل إليه عبر السرة (porta hepatis) مصحوبة بالقناة الصفراوية والأوعية اللمفاوية والأعصاب. يتم توفير ما يقرب من 70% من التروية الدموية و 40% من الأكسجين عبر وريد الباب الذي يحمل الدم الوريدي الذي يتدفق من الأمعاء والبنكرياس والطحال، و 30% من التروية الدموية و 60% من الأكسجين عبر الشريان الكبدي.

التشريح النسيجي للكبد (14،15،16)

تشكل الخلايا الكبدية (hepatocytes) 80% من تعداد الخلايا الكلي في الكبد وتشغل معظم حجم النسيج الكبدى حيث تنتظم على شكل صفائح بسماكة خلية كبدية واحدة أو اثنتين و تتفصل عن بعضها بواسطة أشباه الجيوب الوريدية.

تعتبر الخلايا البطانية hepatic sinusoidal

endothelial cells (HSEC) في أشباه الجيوب الوريدية

بمثابة حاجز بين الخلايا الكبدية والدم الذي يجري ضمنها

حيث تتميز بغياب الغشاء القاعدي وتواجد الثقوب أو النوافذ

(fenestrae) التي تتخللها.

تتوضع خلايا كوبر (Kupffer cells) ضمن أشباه

الجيوب الوريدية حيث تشغل حوالي ثلث حجمها وتصنف على

أنها خلايا بالعة وتشكل حوالي 75% من تعداد البالعات الكلي

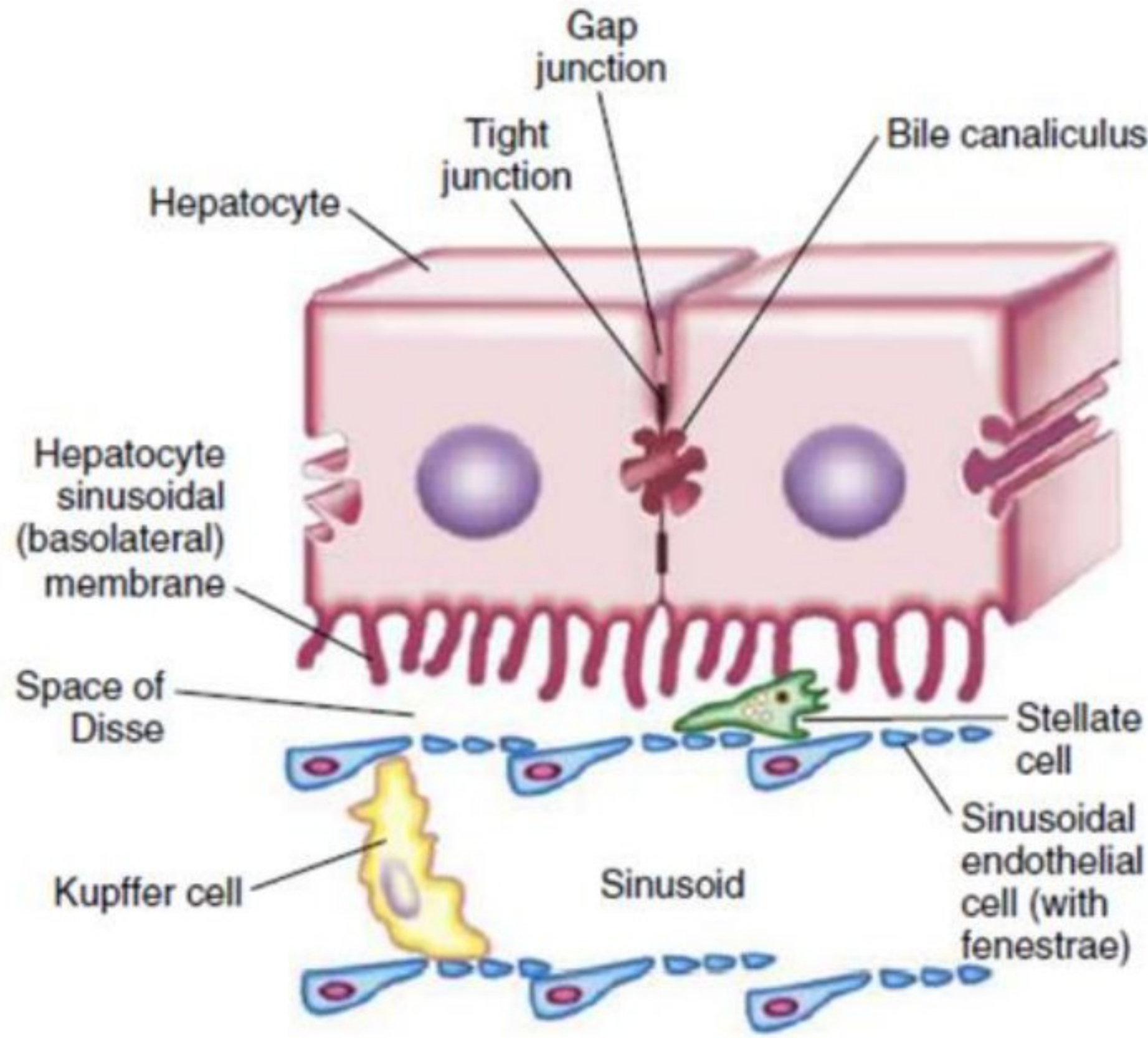
في جسم الإنسان. تكمن وظيفتها الأساسية في بلعمة الكريات الحمر الشائخة وعزل المستضدات وتصفية الدم

من المعقدات المناعية والبكتريا والمواد السامة داخلية أو خارجية المنشأ.

تتوضع الخلايا النجمية الكبدية (Hepatic stellate cells) أو ما يعرف سابقاً بخلايا "إيتو" (Ito

cells) حول أشباه الجيوب الوريدية وتعتبر المخزن الأساسي لفيتامين A كما أنها تتفعل عند حدوث أذية كبدية

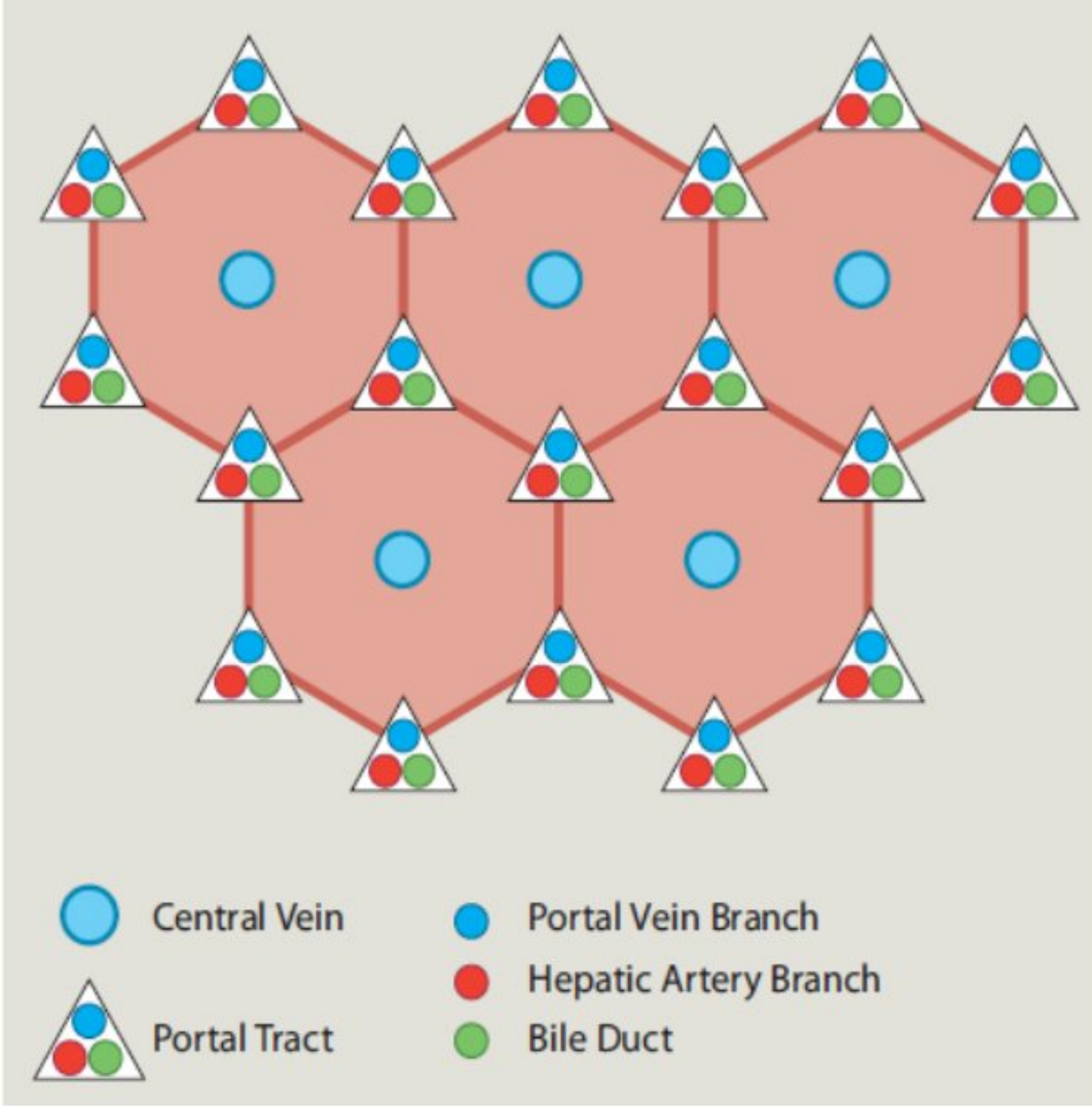
وتتحول إلى خلايا مولدة للليف تكون المسؤول الأساسي عن التليف الكبدى في الأمراض الكبدية المزمنة.



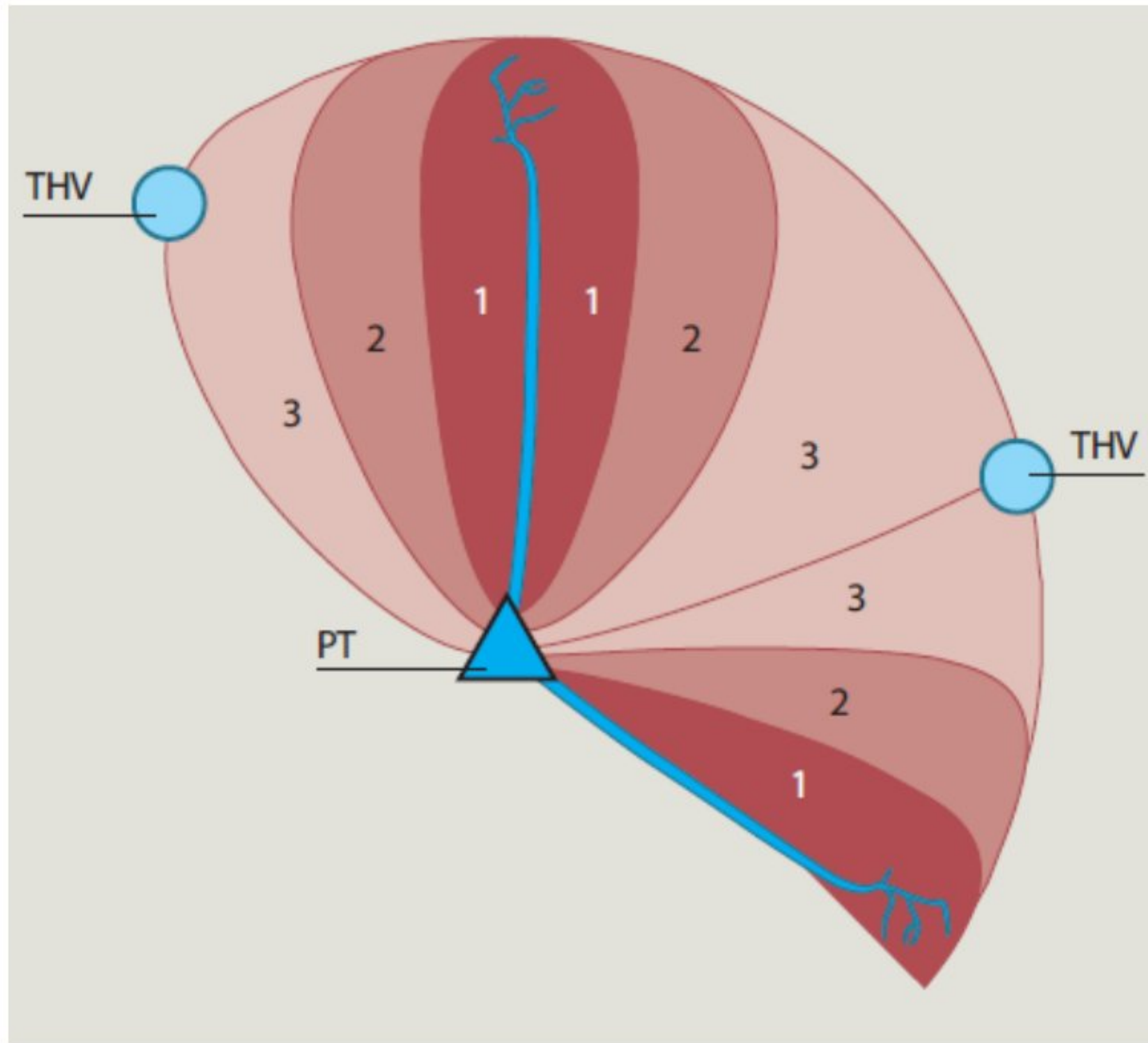
الشكل (4) : شكل ترسمي للخلايا ضمن البرانشيم الكبدى

تشغل مسافة ديس (Space of Disse) المنطقة الواقعة ما بين أشباه الجيوب الوريدية والخلايا الكبدية

وتحتوي على البلازما وألياف الكولاجين حيث تعمل بمثابة دعامة للنسيج الكبدى.



الشكل (5) : شكل ترسمي للفصيص الكبدى



الشكل (6) : شكل ترسمي للعنبة الكبدية

تم توصيف الفصيص الكبدى الكلاسيكى للمرة الأولى عام

1833 من قبل Kiernan بأنه سداسي الشكل يتواجد الوريد المركزى

(Central vein) فى مركزه والمسافات البابية (Portal tracts) فى

محيطه عند زواياه. تتضمن المسافة البابية فروعاً لكل من الشريان

الكبدى (hepatic artery) ووريد الباب (Portal vein) وقناة

صفراوية (Bile duct) بالإضافة إلى ألياف عصبية وأوعية لمفية.

قام Rappaport عام 1954 بتعريف العنبة

الكبدية (liver acinus) أنها عبارة عن البرانشيم الكبدى

الذى يحيط بالفروع النهائية الواردة حيث يتواجد فى مركزه فرع

انتهائى لكل من وريد الباب والشريان الكبدى اللذان يقدمان

التغذية الدموية لهذه المجموعة من الخلايا الكبدية، ويتوضع

فى محيط العنبة الوريد المركزى الانتهاى (terminal

hepatic venule (THV) أو ما يسمى بالوريد المركزى

الذى يقوم بتصريف الدم من عدة عنبات.

تم وصف ثلاث مناطق فى العنبة الكبدية: المنطقة الأولى (zone 1) أو ما يسمى حول البابية،

المنطقة الثانية (zone 2) أو ما يسمى بالمتوسطة، المنطقة الثالثة (zone 3) أو ما يسمى حول الوريدية.

يقل التركيز الدموي للأكسجين القادم عبر الدوران الجهازى من خلال الشريان الكبدي والمغذيات القادمة

من الأمعاء عبر وريد الباب تدريجياً بالانتقال من المنطقة الأولى باتجاه المنطقة الثالثة. تلعب خلايا المنطقة

الأولى دوراً رئيسياً في عمليات الاستقلاب التأكسدية مثل استحداث السكر واصطناع الصفراء والكوليسترول

وتقويض الحموض الأمينية. بينما تساهم خلايا المنطقة الثالثة بشكل أكبر في إزالة السموم واستقلاب الأدوية

واصطناع الكيتون وتحلل السكر.

الفصل الثاني :

النقائل الكبدية

الوبائيات

يعتبر الكبد ثاني أشيع الأماكن الهدف لانتشار النقائل الورمية حيث تحتل العقد اللمفاوية المركز الأول⁽¹⁾، وتظهر

النقائل الكبدية في حوالي 40-50% من الأورام البدئية خارج الكبدية عند البالغين⁽²⁾ سواء الهضمية منها أو

خارج الهضمية.

تتجم النقائل الكبدية غالباً عن الأورام البدئية في

الأعضاء التي تتبع نظام العود الوريدي البابي مثل:

البنكرياس والمعدة والكولون . وتعد أورام الثدي والرئة

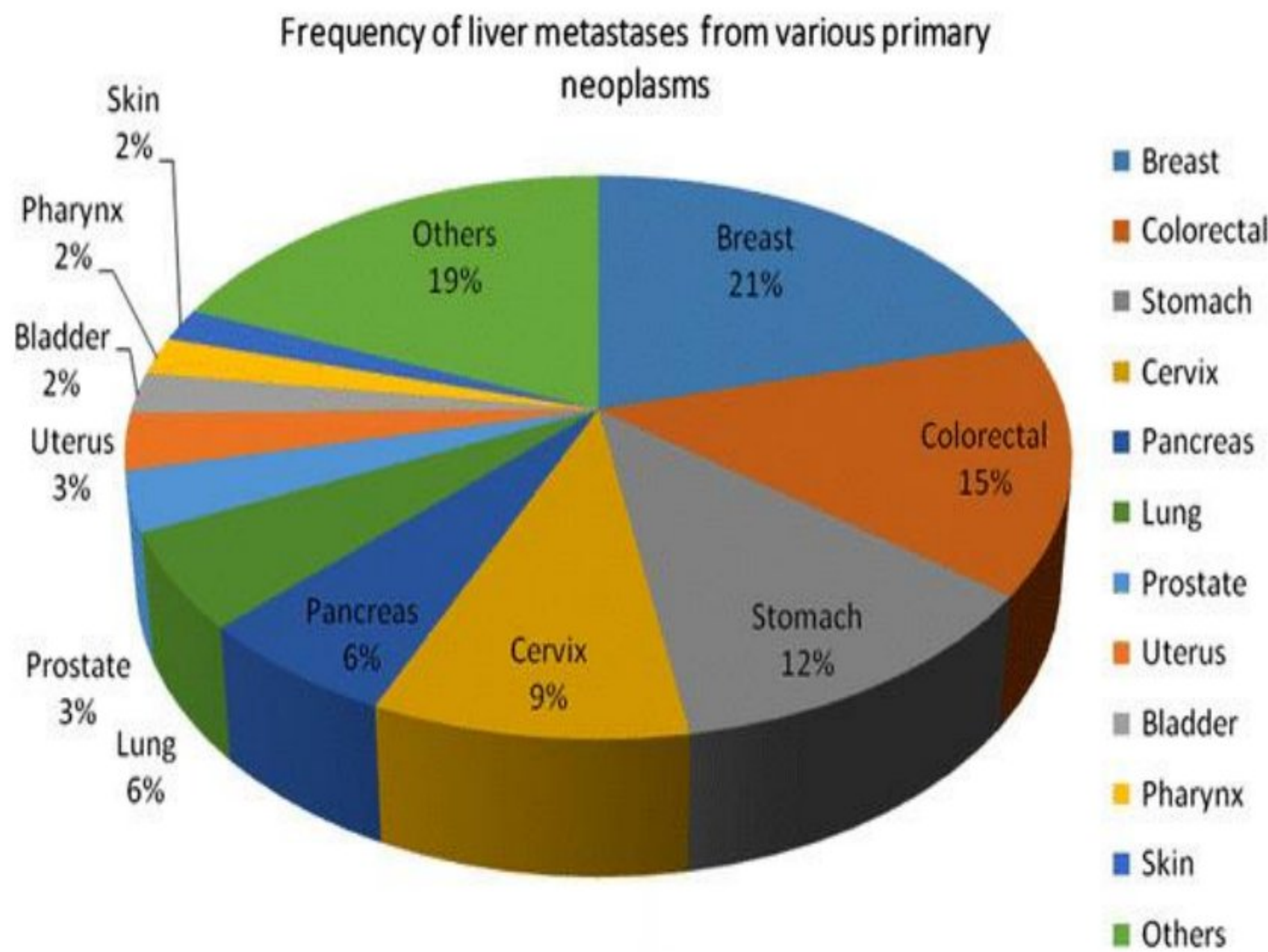
من أشيع المصادر البدئية للنقائل الكبدية في الأعضاء

التي لا تتبع للعود الوريدي البابي. تنتشر الأورام للكبد

غالباً عبر الطريق الدموي و خاصة عبر الدوران البابي

كما ذكرنا ولكن يمكن لبعضها الانتشار عبر الطريق

اللمفاوي كما في أورام الطرق الصفراوية خارج الكبد⁽¹⁷⁾.



الشكل (7) : منشأ النقائل الكبدية (18)

يغلب على النقائل أن تكون متعددة ومنتشرة في أكثر من فص ولكن في ١٠٪ من الحالات يمكن أن تتظاهر كآفة وحيدة ضمن البرانشيم الكبدي⁽¹⁹⁾.

تشكل النقائل أشيع الأورام الخبيثة في الكبد⁽²⁰⁾ وذلك بالرغم من زيادة حدوث الأورام الكبدية البدئية الخبيثة وخاصة كارسينوما الخلايا الكبدية (Hepatocellular carcinoma (HCC نتيجة انتشار التهابات الكبد الفيروسية B و C، حيث بينت دراسة إحصائية كبيرة في الولايات المتحدة أن نسبة حدوث النقائل الكبدية أعلى بحوالي 18 مرة من الأورام البدئية الخبيثة في الكبد⁽²¹⁾. وكذلك الأمر في البلدان الآسيوية وذلك بالرغم من كون كارسينوما الخلية الكبدية أعلى انتشاراً في هذه البلدان، تبقى النقائل الكبدية هي الأكثر شيوعاً من بين أورام الكبد الخبيثة فيها فقد أظهرت دراسة إحصائية في اليابان أنها أشيع بـ 2.5 مرة⁽²²⁾. يذكر أن الدراستين السابقتين تم إجراؤهما عبر تشريح الجثث وتبقى نسبة مشاهدة النقائل الكبدية سريرياً أعلى بكثير من نسب الدراسات السابقة.

الآلية الإمراضية

تم وضع نظريتين لتفسير شيوع حدوث الانتقالات الكبدية:

- النظرية الأولى تعرف باسم نظرية إوينغ Ewing's Theory : تتحدث عن دور العوامل الميكانيكية الناجمة عن هندسة الشبكة الوعائية ومعدل الجريان فيها وما ينجم عنه من احتباس للخلايا الورمية ضمنها⁽²³⁾.
- النظرية الثانية تعرف باسم نظرية باجت Paget' Seed and Soil Theory : التي تتحدث عن دور البيئة الخصبة التي يوفرها العضو للخلايا الورمية لتعيش وتتكاثر ضمنه⁽²⁴⁾.

حيث يتم في البرانشيم الكبدي تضافر الآليتين السابقتين معاً وتجعل منه من أكثر المناطق شيوعاً للنقائل الورمية.

يقوم الكبد بتصفية التصريف الوريدي من غالبية الأحشاء داخل البطن عبر وريد الباب بالإضافة إلى

30٪ من الناتج القلبي عبر الشريان الكبدي مما يجعله نقطة توقف شائعة لصمات الخلايا الورمية المحمولة في

الدم من الأورام الموجودة في الأعضاء الأخرى. بالإضافة إلى ذلك، يكون الدوران ضمن الأوعية الدقيقة الكبدية بطيئاً ومتعرجاً⁽²⁵⁾.

ولكن الدراسات المجهرية بينت أن عملية احتجاز الخلايا الورمية ضمن أشباه الجيوب الوريدية ليست عملية ميكانيكية فقط، فعلى سبيل المثال إن قطر أشباه الجيوب الوريدية أكبر من بعض الخلايا الورمية مثل خلايا سرطان الكولون ومع ذلك تتوقف ضمنها رغم استمرار الجريان الدموي وعدم حدوث انسداد وعائي، ولم يلاحظ احتجاز للخلايا الورمية ضمن الأوعية الشعرية حول البابية أو الوريدات⁽²⁶⁾، كما لم يلاحظ وجود تناقص في سرعة الخلايا الورمية قبل احتجازها كما يشاهد عند احتجاز الكريات البيض مكان الحديثة الالتهابية⁽²⁷⁾. مما سبق نجد أن الآليات الميكانيكية غير كافية لوحدها لاحتجاز الخلايا الورمية ضمن أشباه الجيوب ولكن يوجد حديثة متبادلة بين الخلايا الورمية ومكونات البرانشيم الكبدي المحيط بها.

تلعب الخلايا الموجودة في أشباه الجيوب الوريدية دوراً في القضاء على الخلايا الورمية أو تسهيل احتجازها ومن ثم انتشارها.

يتم إرواء الكبد كما ذكر سابقاً بواسطة تروية دموية مزدوجة تأتي عبر الشريان الكبدي و وريد الباب، حيث تتلاقى عند دخولها أشباه الجيوب الوريدية وتغذي النسيج الكبدي قبل تصريفها عبر الأوردة الفصيصية المركزية فروع الوريد الكبدي. وتدخل الخلايا الورمية إلى الكبد عبر أحد الطريقتين السابقين حيث تعتمد قدرتها على تشكيل النقائل على إتمام جميع المراحل المطلوبة بالإضافة إلى الدور المعقد الذي تلعبه بنية النسيج الكبدي المجاورة لها مما يجعل عملية تشكل النقائل عملية غير فعالة في الأغلب و وصول الخلايا الورمية للنسيج الكبدي قد لا يؤدي بالضرورة لحدوث عواقب سريرية نتيجة إما القضاء عليها عقب دخولها الدوران الكبدي أو إجهاض تطورها نحو النقائل بسبب خلل تكون اللحمية أو التوعية المطلوبة لهذا الفعل⁽²⁸⁾، لذلك فإن حوالي 1% أو أقل من الخلايا الورمية الجائلة في الدوران تتجح في تشكيل النقائل⁽²⁰⁾.

مراحل تشكل النقائل الكبدية

تم تحديد أربع مراحل لتطور النقائل ضمن البرانشيم الكبدي⁽²⁹⁾:

- ١- المرحلة الأولى أو ما يسمى الوعائية والتي يتم فيها احتجاز الخلايا الورمية ضمن أشباه الجيوب الوريدية وبالتالي القضاء عليها أو نجاتها وتسهيل هجرتها خارج الحيز الوعائي.
 - ٢- المرحلة الثانية خارج الوعائية قبل تشكيل الأوعية الدموية والتي يتم فيها نمو وتكاثر الخلايا الورمية بالإضافة إلى تجنيد الخلايا المضيفة في عملية تشكل النقائل المجهرية.
 - ٣- المرحلة الثالثة أو عملية تشكل الأوعية الدموية وبالتالي تصبح النقائل المجهرية موعاة.
 - ٤- المرحلة الرابعة أو مرحلة النمو والتي تؤدي إلى ظهور النقائل سريريا.
- تلعب البنية المجهرية للكبد دوراً هاماً لا يمكن إنكاره في شيوع النقائل الورمية ضمنه وذلك بقسميها الخلوي وخارج الخلوي (extracellular matrix (ECM). فعلى الرغم من أنها تعمل للقضاء على الخلايا الورمية عند دخولها للبرانشيم الكبدي فإنه بمجرد نمو الورم تخضع لتغيرات تدعم في النهاية نموه⁽³⁰⁾.
- تشكل الخلايا المبطنة لأشباه الجيوب الوريدية (HSEC) حوالي 70% من مجموع الخلايا ضمن أشباه الجيوب وتتميز بوجود ثقوب فيما بينها يقيس قطرها حوالي 100 نانومتر وتتنظم بما يشبه لوحات غرابلية الشكل وتعتبر الصف الأول من الخلايا التي تصطدم مع الخلايا الورمية المنتقلة عبر الدم. حيث يتم تخريب الخلايا الورمية ميكانيكياً عند دخولها أشباه الجيوب الوريدية أو قد تتسبب الخلايا الورمية نفسها عندما تكون كبيرة الحجم أو بشكل مجموعة بما يشبه الصمة وانسداد وعائي مما يسبب نقص تروية دموية وبالتالي إطلاق استجابة التهابية (NO , $IFN\gamma$, $TNF\alpha$) وتحريض خلايا كوبر واللمفاويات القاتلة والعدلات من أجل القضاء على الخلايا الورمية. كما تتميز الخلايا البطانية لأشباه الجيوب وخلايا كوبر بغناها بمركبات قليلة السكريد السطحية وبروتينات الالتصاق والمستقبلات مما يسهل التقامها لما يجب تصفية الدم منه كالخلايا الميتة والعضويات الدقيقة وحتى الخلايا الورمية. ويحتوي الكبد أيضاً على عدد كبير من الخلايا الدفاعية النشطة بما في ذلك

البلاعم والخلايا البدينة والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والخلايا اللمفاوية التائية التي توفر تعزيز الاستجابة المناعية الفطرية^(25,31).

حيث بينت دراسات عديدة حدوث ارتباط سريع لخلايا كوبفر مع الخلايا الورمية في لمعة أشباه الجيوب مما يسبب بلعمتها أو قتلها عبر إفرازها للإنترلوكينات لتفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية والعدلات لمساندتها في هذه المهمة. فقد وجد أن 74% من خلايا سرطان الكولون التي تم حقنها ضمن الجرذان ارتبطت بخلايا كوبفر في غضون 6 ساعات من عملية الحقن، كما أن القضاء على خلايا كوبفر قبل يومين من حقن الخلايا الورمية زاد من معدل حدوث النقائل الكبدية^(32,33,34).

كما أثبتت دراسات أجريت حول دور الخلايا القاتلة الطبيعية NK أن تناقص عددها أو غيابها يسهم في زيادة النمو الورمي ضمن الكبد أما تعزيز فعاليتها يثبطه، كما أن قابلية تأثر الخلايا الورمية بالهجوم المناعي من قبل الخلايا القاتلة الطبيعية يحدد قدرتها على تشكيل النقائل الكبدية^(35,36).

ولكن تلعب الخصائص السابقة دور السيف ذي الحدين فكما تعمل على القضاء على الخلايا الورمية من جهة، فإنها للأسف قد تزيد قدرة بعضها على النمو وتشكيل النقائل ضمن البرانشيم الكبدي.

فقد تبين أن الاستجابة الالتهابية التي تنطلق عقب دخول الخلايا الورمية في أشباه الجيوب الوريدية والتي تزيد من ظهور جزيئات الالتصاق (CAMs) على سطح الخلايا المبطنة لها والتي ترتبط مع الخلايا الورمية وتؤدي للقضاء عليها، يمكن أن تلعب دوراً معاكساً من خلال تسهيل هجرة هذه الخلايا نحو مسافة ديس و بالتالي تجنب خلايا كوبفر والخلايا اللمفاوية القاتلة والنجاة منها. كما تعمل الخلايا المبطنة لأشباه الجيوب الوريدية على إفراز الفيبرونكتين الذي يسهل عملية الهجرة المذكورة سابقاً بالإضافة إلى ظهور دراسات تبين أيضاً دور للخلايا المبطنة لأشباه الجيوب في استحداث أوعية دموية جديدة لتروية النقائل^(37,38).

كما تبين أن البلعمة التي تقوم بها خلايا كوبفر للخلايا الورمية تكون فعالة خلال أول 24 ساعة من دخولها للكبد⁽³⁴⁾، ويتطلب عملها هذا تعاوناً مع الخلايا القاتلة (NK) ويعتمد على الحمل الورمي^(39,40)،

ولكن بالمقابل فإن الخلايا الورمية التي تلتصق بخلايا كوبفر والتي تتجو من عملية البلعمة تستطيع التسرب خارج أشباه الجيوب نتيجة تفعيل جزيئات الالتصاق التابعة للخلايا البطانية (CAMs) ، كما تلعب خلايا كوبفر دوراً في تسهيل تشكل النقائل الكبدية نتيجة إفرازها للسيتوكينات وعوامل النمو مثل الإنترلوكين ٦ (IL6) والعامل المحرض لنمو الخلايا الكبدية hepatocyte growth factor (HGF) والعوامل المحرصة لنمو الأوعية الدموية Vascular endothelial growth factor (VEGF) مما يؤدي لتسهيل غزو الخلايا الورمية للبرانشيم الكبدي وتكاثرها واستحداث الأوعية الدموية المغذية لها^(41,37).

وتعد العدلات جزءاً من المناعة الفطرية تجاه العوامل الممرضة بما في ذلك الخلايا الورمية حيث تنشأ العدلات من نقي العظم وتهاجر نحو أماكن الاستجابة الالتهابية أو الأورام استجابة للسيتوكينات والشيموكينات التي تطلقها الخلايا البطانية والبالعة أو الخلايا الورمية حيث تقضي العدلات على الخلايا الورمية إما مباشرة عبر نزع تحبيبها وإطلاقها العوامل الحالة للخلايا أو بشكل غير مباشر عبر تفعيل الخلايا السامة للخلايا CD8 والبالعات و يتطلب ما سبق تماساً مباشراً مع الخلايا الورمية والذي يحصل ضمن أشباه الجيوب الوريدية^(43,42). ولكن من ناحية أخرى قد تلعب العدلات دوراً معاكساً عبر تسهيلها هجرة الخلايا الورمية خارج أشباه الجيوب نحو البرانشيم وذلك بفعل تخرب الخلايا البطانية عند نزع تحبيبها وتخریب النسيج الضام للحمّة عبر إطلاقها أنزيمات البروتياز والإيلاستاز وتحريض تشكل الأوعية الدموية عبر إفرازها لـ VEGF^(45,44).

جدول (1): دور الخلايا البرانشيمية و المناعية في تشكل النقائل الكبدية أو إجهاض حدوثها⁽³⁷⁾

نوع الخلية	الفعالية المضادة لتشكل النقائل	الفعالية المساندة لتشكل النقائل
الخلايا البطانية لأشباه الجيوب الوريدية	- إفراز NO , IFN γ , TNF α	- غناها بجزيئات الالتصاق CAM مما يحمي الخلايا الورمية من الموت الخلوي ويسهل هجرتها - تحرض على استحداث الأوعية الدموية - تشكيل اللحمية اللازمة للنسيج الورمي

خلايا كوبفر	- بلعمة الخلايا الورمية - قتل الخلايا الورمية نتيجة تحرر $TNF\alpha$ وجذب العدلات و الخلايا القاتلة الطبيعية نحوها	- تفعيل جزيئات الالتصاق التابعة للخلايا البطانية (CAMs) - تحرر IL6 و HGF و VEGF - تفعيل الخلايا النجمية الكبدية
الخلايا القاتلة الطبيعية	- قتل الخلايا الورمية	
العدلات	- قتل الخلايا الورمية بشكل مباشر - تفعيل CD8	- تسهيل هجرة الخلايا الورمية - إطلاقها أنزيمات البروتياز و الإيلاستاز و VEGF
الخلايا النجمية الكبدية		- تمايزها نحو صانعات الليف و بالتالي مساهمتها في تشكيل لحمة الورم - تحفيز تشكيل الأوعية الدموية
الخلايا الكبدية		- إفراز عوامل النمو - تساهم في تشكيل اللحمية - تحفيز تشكيل الأوعية الدموية

تبدأ المرحلة الثانية من عملية تشكل النقائل الكبدية مع نجاح الخلايا الورمية بمغادرة لمعة أشباه الجيوب الوريدية والتسرب نحو مسافة ديس حيث تبدأ عملية تجنيد الخلايا المتواجدة في البرانشيم الكبدي للمشاركة في هذه المهمة.

تنقسم العنبة الكبدية إلى ثلاث مناطق وظيفية حيث يلاحظ وجود تغيرات شكلية للخلايا الكبدية وخلايا أشباه الجيوب على طول المسافة الممتدة بين فرع وريد الباب وفرع الوريد الكبدي المركزي. يعتبر تناقص تركيز الأكسجين حوالي 50% بين المسافة حول البابية والمسافة حول الوريدية المركزية سبب أساسي لهذه التغيرات يليه تبدل تراكيز الهرمونات ونواتج الاستقلاب وبنية اللحمية خارج الخلوية حيث تؤدي هذه التغيرات إلى تغير

أهبة المناطق الوظيفية للإنتان أو الالتهاب أو التليف أو إعادة التجديد^(47,46). فقد بينت الدراسات التجريبية أن عملية تشكل النقائل تحدث في منطقة المسافات حول البابية بغض النظر عن طريقة حقن الخلايا الورمية المستخدمة (تحت الجلد أو ضمن الدوران) أو نوع الخلايا الورمية (كارسينوما، ميلانوما، أو ساركوما)⁽⁴⁸⁾.

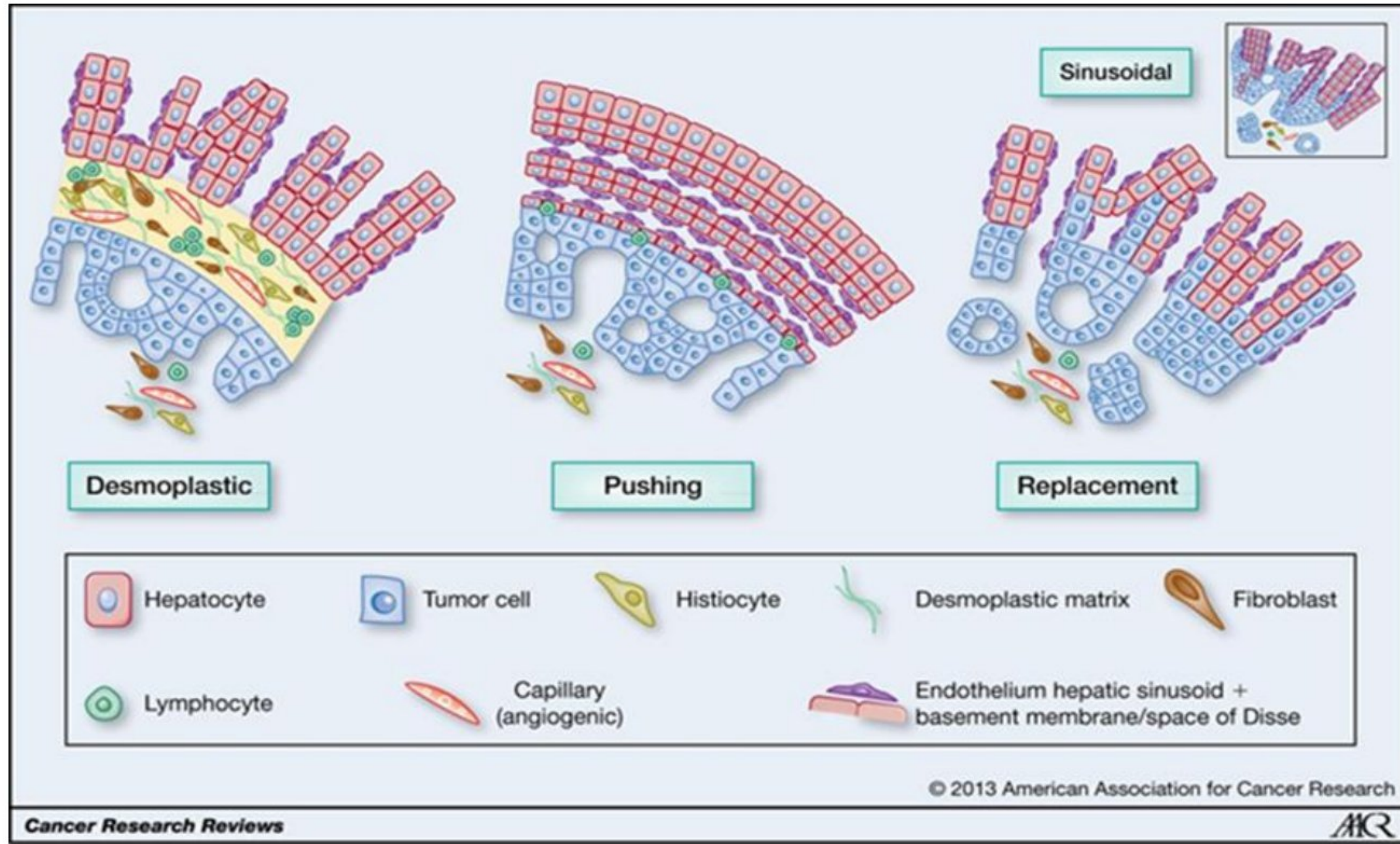
تبقى أغلب الخلايا الورمية هاجعة عند خروجها من الحيز الوعائي بينما يبدأ عدد قليل منها بالتكاثر وذلك استجابة لعوامل نمو نظيرة صماوية مفرزة من قبل الخلايا الكبدية والنجمية المجاورة للخلايا الورمية والتي تفعلت بدورها استجابة لوجود الخلايا الورمية⁽⁴⁹⁾. ويسهل حدوث هذا التأثير المتبادل نشوء آليات الالتصاق مثل الديسموسين (desmosomes) وذلك عقب فترة وجيزة من غزو الخلايا الورمية لصفائح الخلايا الكبدية⁽⁵⁰⁾.

تم الكشف عن وجود ثلاث أنواع من الخلايا التي تساهم في تشكل لحمية الورم وهي الخلايا النجمية الكبدية، صانعات الليف المتواجدة في المسافات البابية بالإضافة للخلايا الكبدية. يتم تجنيد الخلايا السابقة بواسطة عوامل محفزة للنمو والهجرة تطلقها الخلايا الورمية. تتميز الخلايا النجمية الكبدية إلى صانعات الليف العضلي (myofibroblasts) في المنطقة المحيطة بأشباه الجيوب الوريدية تحت تأثير العوامل نظيرة الصماوية التي تطلقها الخلايا الورمية من جهة وخلايا كوبر وبطانة أشباه الجيوب المفعلة من قبل الخلايا الورمية من جهة أخرى⁽⁵¹⁾. وعندما تغزو الخلايا الورمية المسافات حول الفصيصات حيث يتعذر على العوامل نظيرة الصماوية التأثير على الخلايا النجمية يتم تجنيد كلاً من صانعات الليف الموجودة في المسافات البابية والخلايا الكبدية التي تتحول من خلايا ظهارية إلى خلايا ميزانشمية بفعل هذه العوامل وذلك لتشكيل لحمية للنقائل الكبدية قيد التطور^(52,53).

تبدأ المرحلة الثالثة مع تجاوز حجم الآفات 300 ميكرومتر وبالتالي تجاوزها حدود الفصيصة الكبدي حيث تبدأ الخلايا ضمنها المعاناة من نقص الأكسجة مما يحرض الخلايا صانعات الليف العضلي والخلايا الورمية على إفراز العوامل المحفزة لتشكيل الأوعية الدموية VEGF مما يتسبب بهجرة الخلايا البطانية نحو الآفات تمهيداً للبدء بتشكيل الأوعية الدموية ولا تتم هجرة الخلايا البطانية إلا نحو الآفات الغنية بخلايا صانعة

الليف⁽⁵⁴⁾. ومن الجدير بالذكر أن التروية الدموية للنقائل الكبدية تأتي غالبيتها من الشريان الكبدي على الرغم من كون وريد الباب المصدر الأساسي لتروية البرانشيم الكبدي⁽⁵⁵⁾.

قام كلاً من تيرايااما Terayama⁽⁵⁶⁾ و فيرميلن Vermeulen⁽⁵⁷⁾ و زملاؤهما بتوصيف ثلاثة أنماط نسيجية لنمو النقائل الكبدية وذلك باستخدام الفحص المجهرى مع تلوين الهيماتوكسلين-إيوزين والريتيكولين (reticulin).



الشكل (8): أنماط النمو النسيجي للنقائل الكبدية

يدعى النمط الأول النمط المغلف أو ذو المحفظة “desmoplastic or encapsulated” حيث توجد فيه محفظة ليفية كاذبة تفصل بين الخلايا الورمية والنسيج الكبدي حيث لا يوجد تماس فيما بينها ولا تصون النقائل بنية صفائح الخلايا الكبدية الموجودة سابقاً. كما تشاهد ارتشاحات كثيفة من اللمفاويات النسيجية وصناعات الليف وشعيرات دموية وقنيات صفراوية عند المحفظة الكاذبة.

أما النمط الثاني فيدعى الدافع أو المتمدد “pushing or expansive” وتكون فيه صفائح الخلايا

الكبدية مدفوعة من قبل الخلايا الورمية دون تغيير في هندستها. لا يوجد ارتكاس ليفي حول الخلايا الورمية التي تتفصل عن الخلايا الكبدية بطبقة رقيقة من الألياف الشبكية مع ارتشاح خفيف بالخلايا الالتهابية.

أما نمط الاستبدال "replacement" فهو النمط الثالث في هذا التصنيف حيث ترتشح الخلايا الورمية ضمن البرانشيم الكبدي وتكون على تماس مباشر مع الخلايا الكبدية دون وجود أي ارتكاس ليفي. ومن الجدير بالذكر أنه يمكن أن نجد نمطاً مختلطاً يجمع نمطين أو أكثر من الأنماط السابقة.

ما أن تتم المراحل الثلاثة السابقة حتى تظهر النقائل سريريا ويعتمد اكتشافها على حجمها وتوضعها لدى المريض.

الجدول (2): المراحل الأربعة و الآليات الرئيسية في تشكل النقائل الكبدية⁽²⁵⁾

المرحلة الأولى	- احتباس الخلايا الورمية في أشباه الجيوب الوريدية والموت ضمنها - نجاة الخلايا الورمية والالتصاق مع بطانة أشباه الجيوب الوريدية - تسرب الخلايا الورمية خارج أشباه الجيوب الوريدية - الاستجابة الالتهابية والمناعية المتواسطة بالخلايا الورمية - السمية الخلوية المضادة للخلايا الورمية بواسطة الخلايا اللمفاوية المرتبطة بالكبد
المرحلة الثانية	- بدء تكاثر الخلايا الورمية في المناطق القريبة من المسافات البابية - تجنيد خلايا اللحمية في النسيج الكبدي في عملية تكون النقائل - تفعيل الخلايا الكبدية والخلايا النجمية الكبدية بواسطة الخلايا الورمية
المرحلة الثالثة	- دور اللحمية ضمن النقائل في استحداث الأوعية - دور نقص الأكسجة - دور العوامل المشتقة من الورم - أنماط النقائل الكبدية
المرحلة الرابعة	المرحلة السريرية

درجات النقائل الكبدية⁽²⁵⁾:

إذاً تتجح أعداد قليلة من الخلايا الورمية الجائلة في الدوران في مقاومة الآليات المقاومة لتشكل النقائل ضمن الكبد حيث تغزوه مستفيدة من بيئته المكروية المحيطة بها وتجند لها لصالحها ليبدأ تشكل النقائل التي تصنف إلى ثلاث درجات لكل منها خصائصها التي تؤدي إلى خيارات علاجية مختلفة.

الدرجة الأولى: تشمل من بداية احتجاز الخلايا الورمية ضمن أشباه الجيوب حتى تشكيل النقائل

المجهرية غير الموعاة التي لا تتجاوز حدودها الفصيصة الكبدي الموجودة ضمنه كون قطرها أقل من 300 ميكرومتر. وتتبادل الخلايا الورمية فيها التأثير مع الخلايا الكبدية الموجودة في موقعها الأصلي. تشمل المرحلة الوعائية ومرحلة النقائل المجهرية غير الموعاة. تكون النقائل تحت سريرية وغير موعاة ولا تؤثر على وظيفة الكبد. ويجب أن تستهدف الأنظمة العلاجية في هذه الدرجة العوامل التي تسبب استجابة التهابية ومناعية مرتبطة بالورم.

الدرجة الثانية: تشمل المرحلة الثالثة التي يتم فيها تشكيل الأوعية الدموية وتتجاوز النقيلة حدود

الفصيصة لتشمل أكثر من واحد ويبلغ قطرها 0,3 – 5 ملم. تتبادل الخلايا الورمية التأثير مع الخلايا البرانشيمية وغير البرانشيمية التي هاجرت من موقعها الأصلي وتم تجنيدها للمساهمة في تشكيل لحمة النقائل الكبدية. تصبح النقائل موعاة وقد تظهر سريرياً كما يمكنها في حال كونها عديدة أن تؤثر على وظيفة الكبد. ويجب أن تستهدف الأنظمة العلاجية في هذه الدرجة العوامل المحفزة لتشكيل الأوعية أو اللحمة الورمية.

الدرجة الثالثة: تشمل المرحلة الرابعة حيث تصبح النقائل سريرية يتجاوز قطرها 5 ملم وقد تشمل كامل

العضو. تؤثر على وظيفة الكبد نتيجة إفراز العوامل المشتقة من الورم حيث تبدل بنيته وترويته الدموية ووظيفته الاستقلابية ولكن مع ذلك يبقى هناك تأثير للسيتوكينات التي تفرزها الخلايا الكبدية السليمة أو التي تجندت ضمن لحمة الورم على الخلايا الورمية مثل السيتوكينات المحفزة لتشكيل الأوعية وعامل النمو الشبيه بالأنسولين

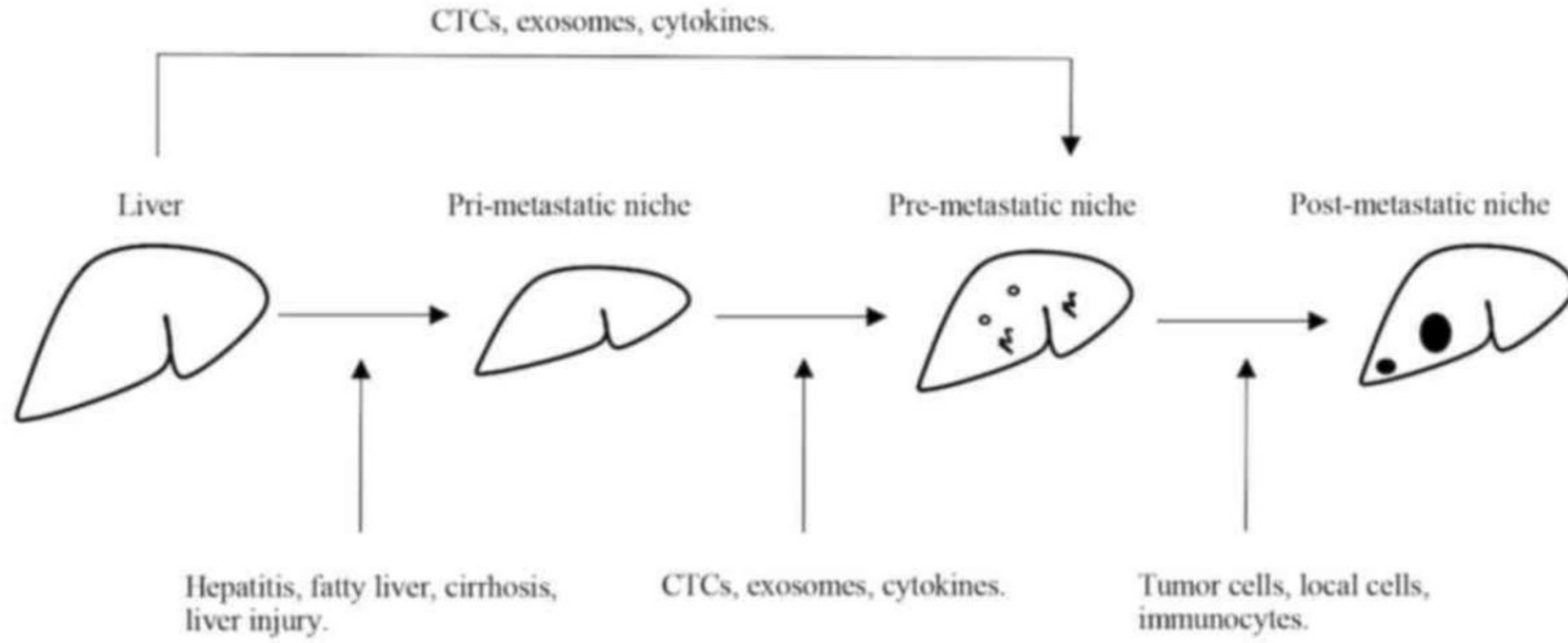
والعوامل المثبطة للمناعة مثل IL10. ويجب أن تستهدف الأنظمة العلاجية في هذه الدرجة العوامل المحفزة لنمو الأورام.

الجدول (4): درجات النقائل الكبدية⁽²⁵⁾

الدرجة الأولى	الدرجة الثانية	الدرجة الثالثة	
الحجم	> 300 ميكرومتر	0.3-5 ملم	< 5 ملم
التأثير السريري	تحت سريرية	تأثير موضعي	تأثير جهازى مع خطر الانتشار خارج الكبدى
مرحلة النقائل	المرحلة الوعائية المجهرية و مرحلة النقائل المجهرية غير الموعاة	مرحلة تشكل النقائل الكبدية	مرحلة النقائل السريرية
العلاقة مع الخلايا الكبدية	غير موعاة وخالية من اللحمية	تجند خلايا البرانشيم المحيط لتشكيل الأوعية الدموية واللحمية الورمية	تتأثر بالخلايا الكبدية سواء الموجودة بالمناطق السليمة من الكبد أو المرتشحة ضمن الورم
تأثيرها على وظيفة الكبد	تتبادل الخلايا الورمية التأثير مع الخلايا الكبدية الموجودة في موقعها الأصلي	تتبادل الخلايا الورمية التأثير مع الخلايا البرانشيمية وغير البرانشيمية التي هاجرت من موقعها الأصلي	تغيير بنية الكبد و ترويته الدموية و وظيفته الاستقلابية

نموذج (IEO) :

مع تزايد الدراسات التي تشرح دور بنية البرانشيم الكبدي في عملية تطور النقائل، ظهر نموذج (the IEO (pri-,pre- and post-metastatic niche الذي يبين دور هذه البنية خلال سير عملية تطور النقائل.



الشكل (9): نموذج (IEO)

Pri-metastatic niche: تؤدي أذية الكبد إلى حدوث تغيير في البيئة المكروية للكبد وبالتالي تؤثر في سير تشكل النقائل ضمنه. فقد تبين أن معدل حدوث النقائل الكبدية لدى مرضى سرطان الكولون 25% وينخفض لـ 10% في حال وجود التشمع⁽⁵⁸⁾. كما أجريت دراسة اشتملت على 10349 مريض مصابين بسرطان الكولون تبين فيها أن وجود أذية كبدية مزمنة كالتشمع أو التشحم أو التهابات الكبد الفيروسية B و C ترافق مع حدوث أقل للنقائل الكبدية⁽⁵⁹⁾. وتم تفسير هذه الموجودات نتيجة التبدلات التي طرأت على الكبد بسبب هذه الأذيات. تساهم الخلايا المناعية المفعلة والموجودة ضمن الكبد المصاب في القضاء على الخلايا الورمية الجائلة في الدوران. تقوم خلايا كوبر في الكبد المصاب بالتشمع بإطلاق العديد من السيتوكينات مثل $TNF-\alpha$ و $IL-1$ التي بالرغم من كونها تسبب أذية النسيج الكبدي و تليفه من جهة إلا أنها تساعد على القضاء على الخلايا الورمية عبر بلعمتها وتحفيز الخلايا اللمفاوية للقضاء عليها من جهة أخرى⁽⁶⁰⁾. كما تبين أن وجود فيروس التهاب الكبد B يحرض خلايا كوبر والتائية السامة للخلايا مما يساهم في القضاء على الخلايا الورمية عند عبورها ضمن أشباه الجيوب الوريدية⁽⁶¹⁾. كذلك فإن تراكم المواد الدهنية ضمن الكبد في سياق التهاب الكبد

التشحمي اللاكحولي (NAFLD) أو أدواء استقلاب الدهون يؤدي إلى خلل في اللحمية خارج الخلوية في الكبد ويثبط عملية استحداث الأوعية وبالتالي يقل خطر تشكل النقائل الكبدية⁽⁶²⁾.

Pre-metastatic niche: يسبق وصول الخلايا الورمية للكبد وظهور الانتقالات ضمنه وتتوسطه كلاً من الحويصلات خارج الخلوية (Exomes) والسيتوكينات التي يفرزها الورم البدئي والخلايا الورمية الجائلة في الدوران (CTCs)⁽⁶³⁾. تحتوي الإكزومات على بروتينات بالإضافة إلى الحمض الريبوزومي RNA حيث تساهم في تهيئة البرانشيم الكبدي لحدوث النقائل فعلى سبيل المثال الإكزومات المنطلقة من ورم البنكرياس تحفز إنتاج $TGF-\beta$ وبالتالي تحريض إنتاج الفيبرونكتين الذي يساهم في حدوث النقائل⁽⁶⁴⁾. وكذلك فإن عوامل الالتصاق integrins الموجودة ضمنها تحدد مكان الانتقالات الهدف فمثلاً $\beta 5$ integrin في حال النقائل الكبدية و $\alpha 6$ integrin في حال النقائل الرئوية⁽⁶⁵⁾. أما في مرحلة تشكل النقائل فهي تحفز تحول الخلايا الظهارية نحو الميزانشيمية واستحداث الأوعية الدموية⁽⁶⁶⁾. وكذلك تعد الخلايا الورمية الجائلة في الدوران ضرورية لحدوث النقائل حيث تتجه نحو الكبد وتتخطى الآليات الدفاعية وتتوضع في البرانشيم الكبدي كبذور كامنة تتفاعل مع البيئة المحيطة عبر إفرازها للسيتوكينات مثل $TGF-\beta$ و IL-1 لتتكاثر هناك وتشكل النقائل^(67,68). من جهة أخرى يمتلك الكبد جهاز دوراني ودفاعي متميز ذكر سابقاً يلعب دوراً مقاوماً لتشكيل النقائل ضمنه.

Post-metastatic niche: تتفاعل الخلايا الورمية عقب وصولها للبرانشيم الكبدي مع ما حولها وتعمل على تبديل البيئة الموجودة أصلاً لتصبح داعمة لوجودها مما يجعل الاستجابة الالتهابية نحوها تلعب دور السيف ذي الحدين و تسهل عملية تطور النقائل كما ذكر سابقاً.

الأعراض والعلامات السريرية:

تغيب غالباً أعراض النقائل الكبدية أو تغطي عليها أعراض الورم البدئي الذي يمكن أن يكون لا عرضياً و بالتالي يغلب مشاهدة الوهن العام ونقص الوزن والألم البطني في المراق الأيمن ونادراً ما يلاحظ وجود اليرقان.

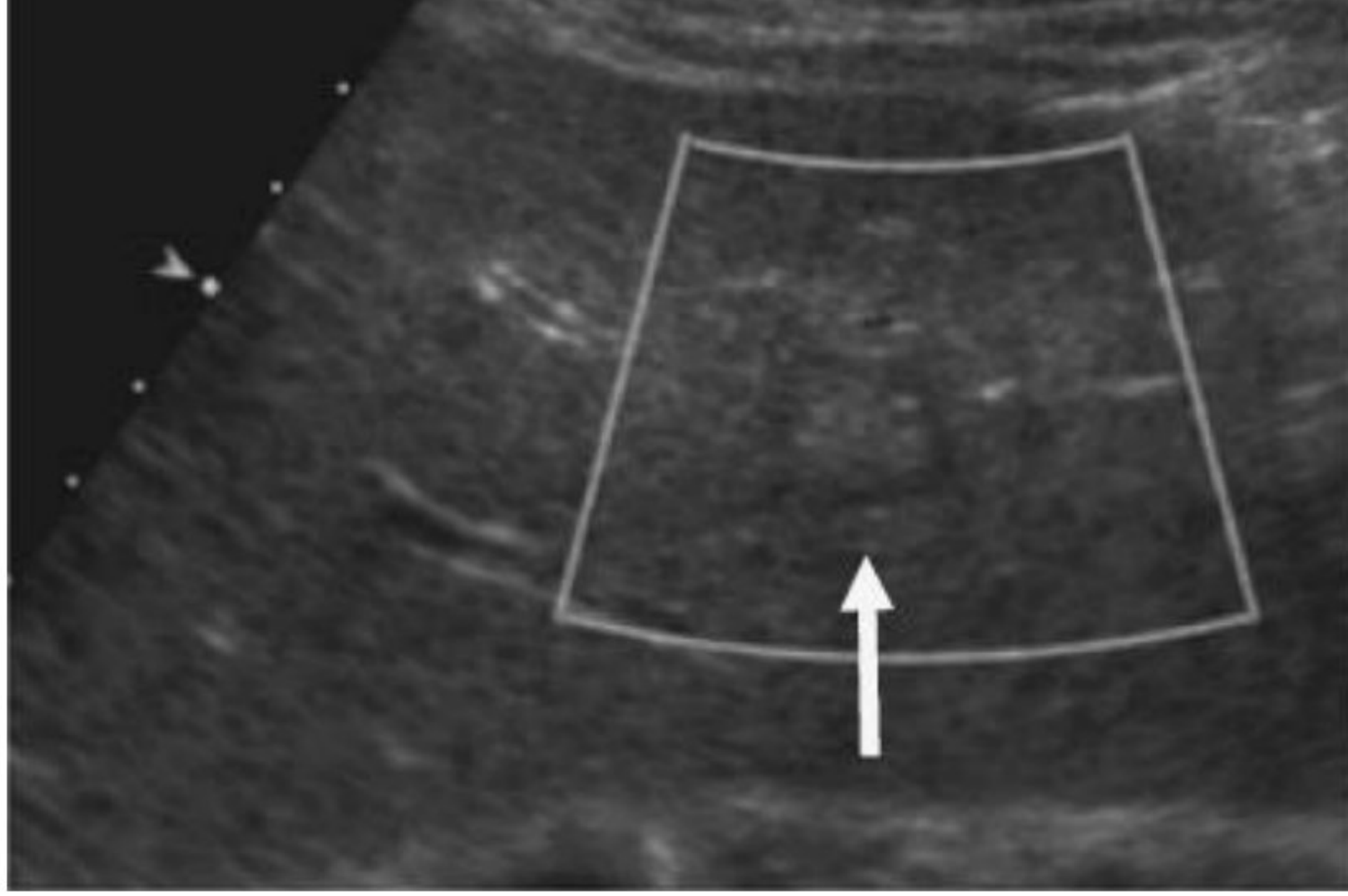
تختلف الموجودات السريرية عند فحص الكبد تبعاً لحجم النقائل فقد نجده طبيعياً أو متضخماً وقد يجد الفاحص بالجس سطحاً غير منتظماً أو معقداً.

الجدول(4): خصائص مراحل نظام IEO⁽⁶⁹⁾

Post-metastatic niche	Pre-metastatic niche	Pri-metastatic niche	
التغيرات التي تطرأ على بنية الكبد نتيجة تأثير الخلايا الورمية التي استقرت في الكبد	تعديل بيئة الكبد بواسطة الإكزومات و السيتوكينات التي يفرزها الورم البدئي والخلايا الورمية الجائلة في الدوران قبل وصولها للكبد	تغيير بيئة الكبد المكروية الموروثة بسبب مرض كبدي	التعريف
الخلايا الورمية - السيتوكينات - الخلايا المناعية	الحويصلات خارج الخلوية - السيتوكينات - الخلايا الورمية الجائلة في الدوران - الخلايا المناعية	التشمع - تشحم الكبد - التهابات الكبد	العوامل الحيوية المؤثرة
نعم	نعم	لا	علاقتها بالورم
نعم	نعم	نعم	علاقتها بالنقائل

التشخيص التصويري للنقائل الكبدية :

تشمل التقنيات الشعاعية المستخدمة في الكشف عن النقائل الكبدية التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي بالإضافة إلى التصوير الومضاني المشع وتبلغ حساسية التقنيات السابقة في الكشف عنها 55%، 72%، 76% و 90% على التوالي⁽⁷⁰⁾.



الصورة (1): نقيلة كبدية بالتصوير عبر الأمواج الصوتية

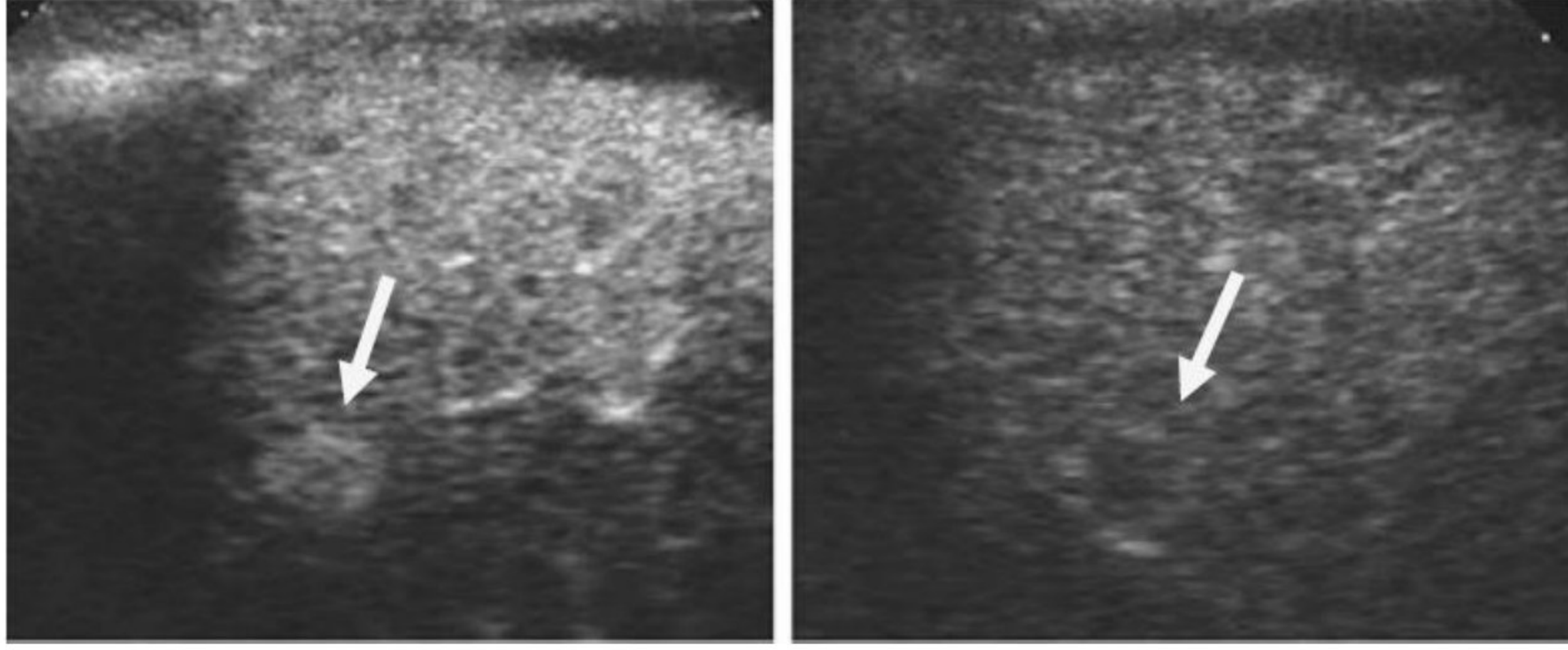
الأمواج فوق الصوتية: إن قدرة التصوير بالأمواج فوق

الصوتية على كشف النقائل يعتمد على عدة عوامل منها الحجم والتوضع والصدوية. وتكون دائرية الشكل مع حدود واضحة، وتكون منخفضة أو عالية أو مساوية لصدى النسيج الكبدي المجاور. كما تظهر في 40% من الحالات حالة ناقصة الصدى حولها و هذا ما يدعى بعلامة الهدف⁽⁷¹⁾.

كما يتم استخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية خلال العمل الجراحي حيث يكون المسبار على تماس مباشر مع سطح الكبد مما يجعل الحساسية عند استخدامه لكشف الآفات الكبدية تتفوق على التصوير الطبقي المحوري حوالي 10% وعلى التصوير بالرنين المغناطيسي حوالي 20% مما أثر على سير التداخل الجراحي على الآفات الكبدية سواء البدئية أو الثانوية في 50% من الحالات⁽⁷²⁾.

كما تطور استخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية مع الحقن في تقييم الآفات الكبدية. إن المواد التي تستخدم في الحقن عبارة عن فقاعات مكروية غازية من الهواء غالباً تقيس 1 - 10 ميكرومتر يحيط بها قشرة من مادة بروتينية أو دسمة. تبقى بعد حقنها وريدياً ضمن الأوعية عدة دقائق لعدم قدرتها على التسرب من خلال البطانة الوعائية ثم تتحلل الفقاعات حيث يتم طرح الغاز مع الزفير واستقلاب المواد المكونة للقشرة بشكل أساسي ضمن الكبد⁽⁷³⁾.

تأخذ النقائل الكبدية خلال الطور الشرياني مظهرين متميزين: تظهر النقائل منخفضة التوعية بشكل آفة ناقصة الصدى تحيط بها حلقة معززة للمادة الظليلة أما النقائل جيدة التوعية فتبدو معززة للمادة الظليلة. ومع بدء الطور البابي ينخفض هذا التعزيز ليختفي في الطور المتأخر بينما يظهر في النسيج الكبدي المجاور السليم. وتأتي هذه الميزات السابقة بسبب كون تروية النقائل شريانية غالباً على عكس البرانشيم الكبدي السليم الذي تكون ترويته وريدية على الأغلب⁽⁷⁴⁾.



الصورة (2): تصوير بالأموح فوق الصوتية مع الحقن بيدي نقيلة كبدية في الطور الشرياني (على اليسار) وفي الطور الوريدي المتأخر (على اليمين)

تبلغ الحساسية باستخدام هذه التقنية للكشف عن النقائل الكبدية (80-95%) والنوعية (84-98%) وخصوصاً في حال كونها أصغر من 1 سم ولها صدوية مماثلة للبرانشيم الكبدي بحيث يتعذر كشفها بالتصوير بالأموح فوق الصوتية التقليدي⁽⁷⁵⁾.

التصوير الطبقي المحوري: يعد الوسيلة الأشيع قيد الاستخدام حالياً للكشف عن النقائل الكبدية ويعتبر مقدار سماكة الشريحة من 2-4 ملم هي الأفضل للكشف عن الآفات الكبدية حيث تنخفض حساسية هذه الوسيلة مع زيادة هذه السماكة وتزداد الموجودات الإيجابية الكاذبة مع نقصانها^(76,77).

تبدو النقائل الكبدية إما مفرطة أو قليلة التوعية. تكشف النقائل مفرطة التوعية خلال الطور الشرياني حيث تعزز المادة الظليلة بشكل قوي نتيجة توعيتها المعتمدة بشكل أساسي على الشريان الكبدي بينما يكون النسيج الكبدي المجاور أقل تعزيزاً بسبب ترويته المعتمدة بشكل أساسي على الدوران البابي. تبدي صغيرة الحجم منها تعزيزاً متحانساً أما الكبيرة فيكون غير متجانس أو بشكل حلقة في المحيط نتيجة وجود نخر ضمنها⁽⁷⁸⁾. غالباً ما تعطي أورام الكلية والبنكرياس والثدي والدرق والكارسينويد والميلانوما نقائل كبدية مفرطة التوعية⁽⁷⁹⁾.

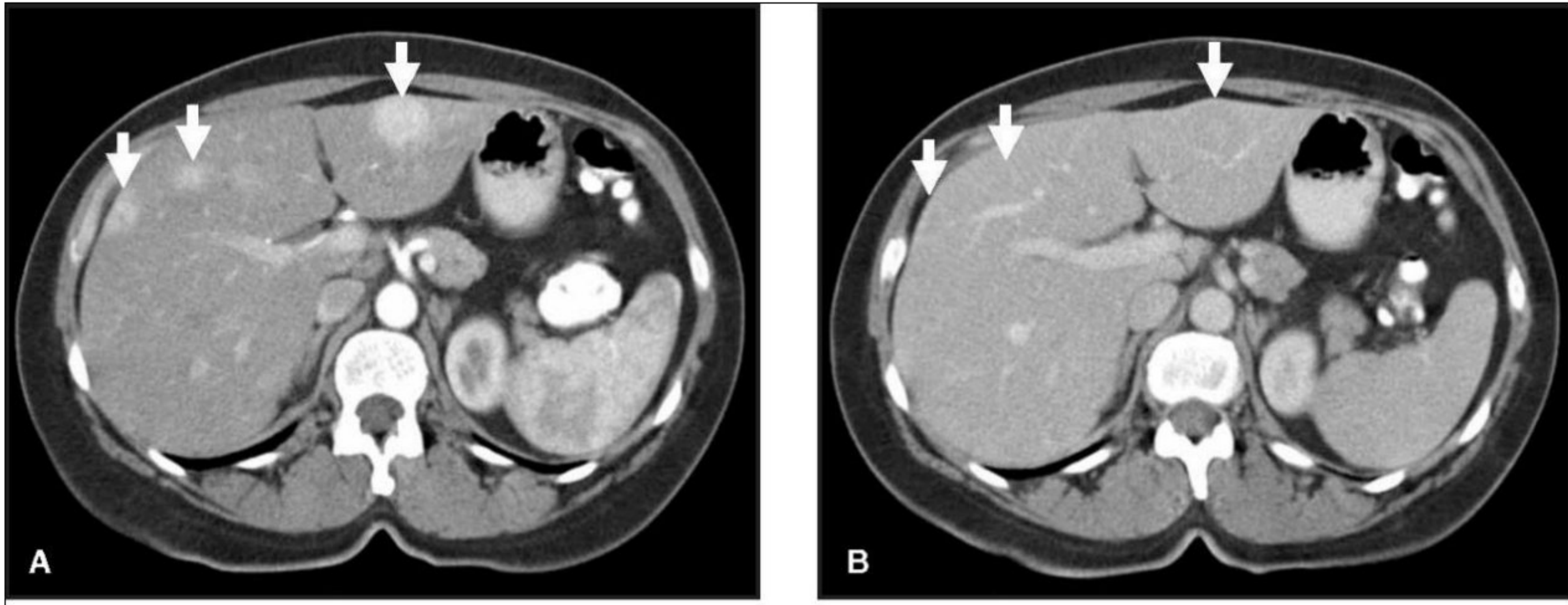
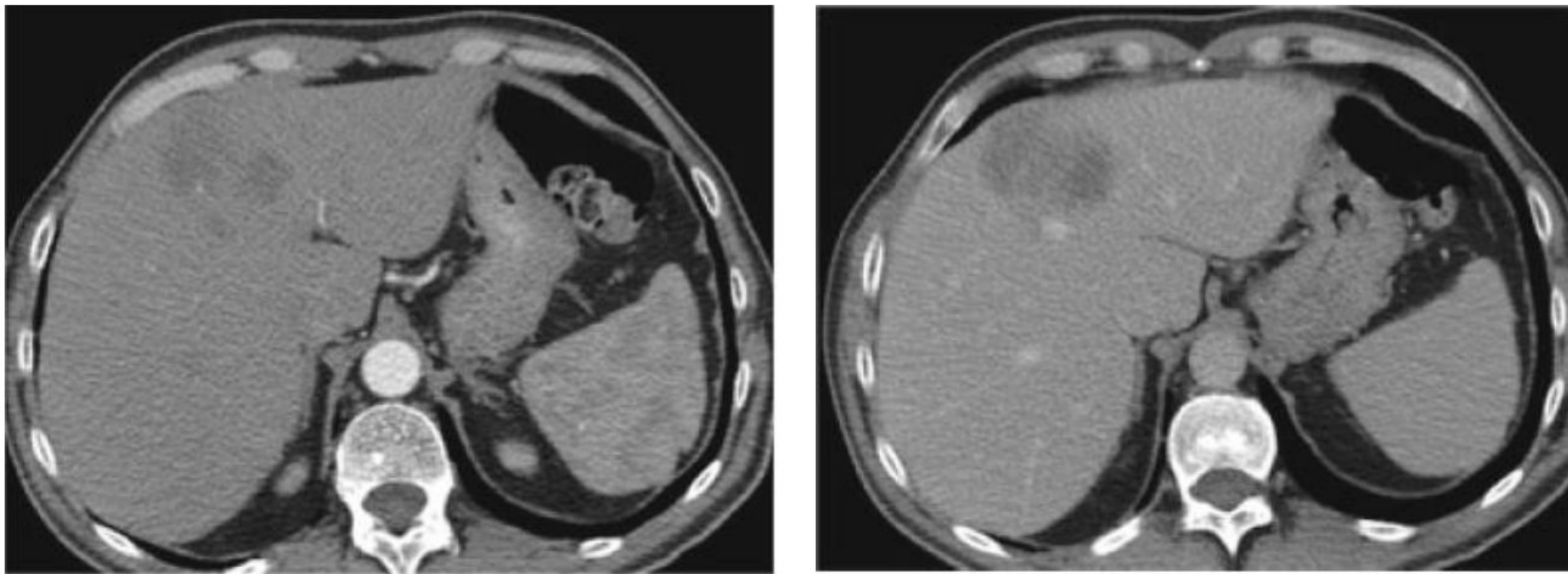


Fig. 4 A B (A) Axial CT scan image shows hypodense liver metastases (arrows) are well visualized during hepatic arterial phase of contrast adminis

الصورة (3): صورة طبقي محوري تبدي نقائل كبدية مفرطة التوعية خلال كلاً من الطورين الشرياني(على اليسار) و الوريدي البابي (على اليمين)

ولكن غالباً ما تكون النقائل قليلة التوعية حيث تبدي تعزيزاً أقل من النسيج الكبدي المجاور سواء في الطور الشرياني أو الوريدي ويعتبر الطور البابي هو الأمثل للكشف عنها نتيجة التباين بينها وبين النسيج الكبدي المحيط الذي يكون معزراً للمادة الظليلة ضمن هذا الطور. يكون المنشأ الغالب لهذه النقائل هي الرئة والكارسينوما الغدية في السبيل الهضمي أو الشائكة من الرأس والعنق⁽⁸⁰⁾.



الصورة (4): صورة طبقي محوري تبدي نقائل كبدية قليلة التوعية خلال كلاً من الطورين الشرياني(على اليسار) و الوريدي البابي (على اليمين)



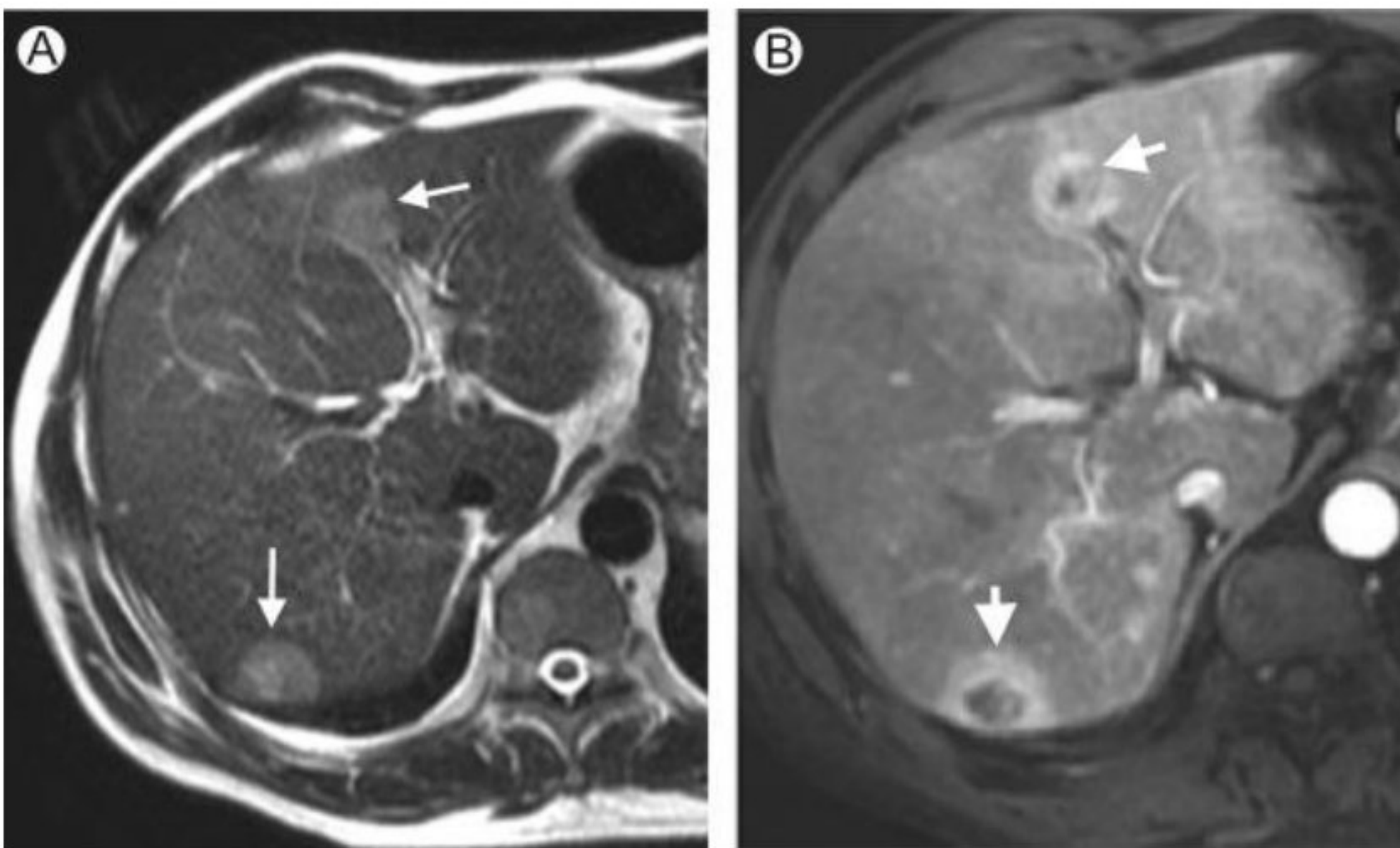
الصورة (5): صورة طبقي محوري تبدي نقيلة كبدية منخفضة التوعية مع حلقة معززة للمادة الظليلة خلال الطور الشرياني

كما يمكن للنقائل قليلة التوعية أن تبدي علامة الهدف حيث يظهر محيطها على شكل حلقة معززة للمادة الظليلة دون تعزيز لها في المركز خلال الطورين الشرياني والبابي ويختفي التعزيز خلال الطور الوريدي المتأخر و تحمل هذه العلامة قيمة تنبؤية إيجابية 98% وحساسية 93% لتشخيص النقائل الكبدية⁽⁷⁸⁾.



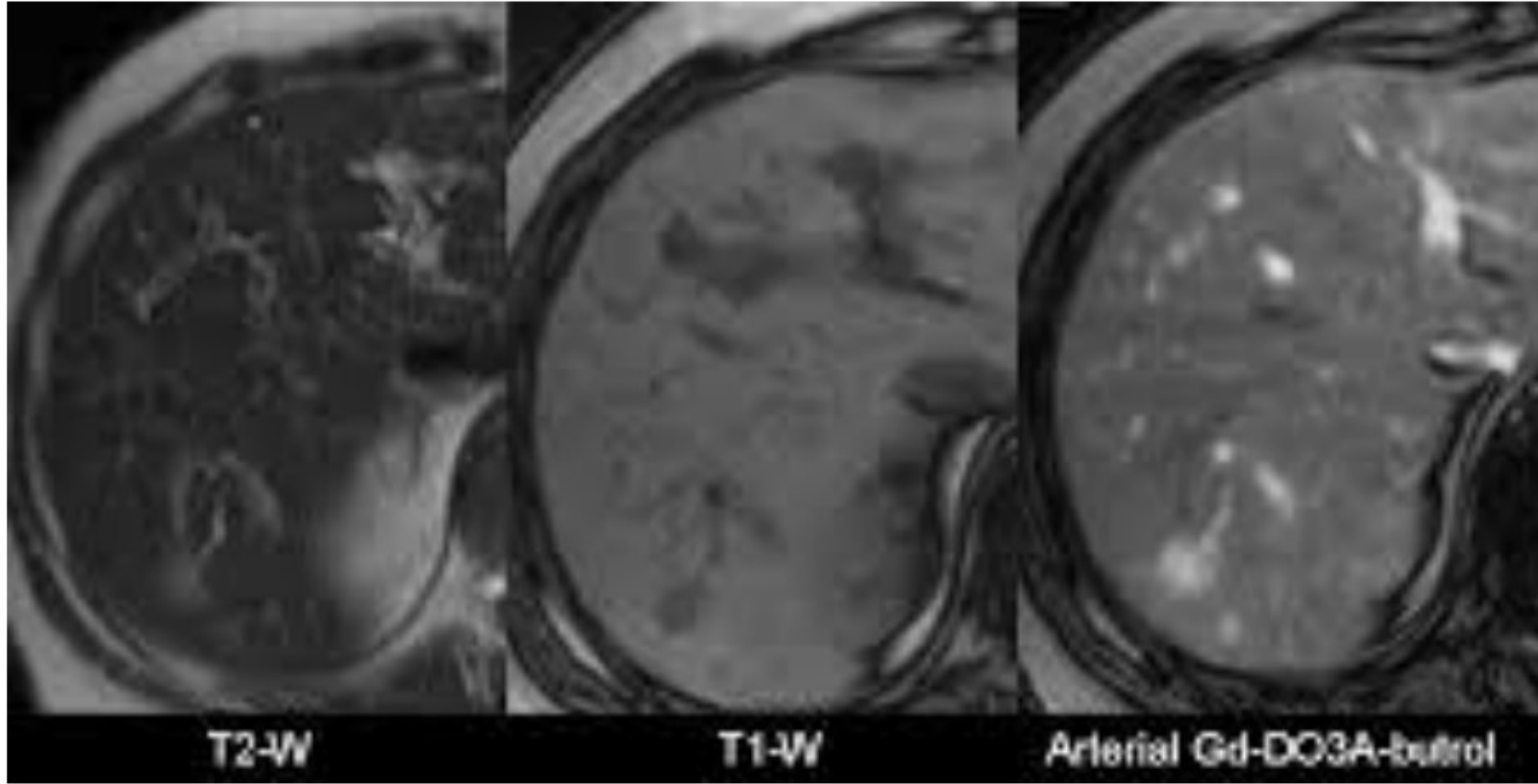
الصورة (6): تصوير طبقي محوري دون حقن يظهر نقيلة منخفضة الكثافة مع تكلس ضمنها

يفيد التصوير الطبقي المحوري بدون حقن في الكشف عن وجود تكلسات أو نزف ضمن الآفات حيث تحجب المادة الظليلة رؤيتها. تظهر التكلسات غالباً في النقائل التي تنشأ من أورام مخاطية كما في أورام المبيض والثدي والكولون⁽⁸¹⁾.



الصورة (7): صورة رنين مغناطيسي تظهر تعزيز حلقي الشكل للنقائل الكبدية

التصوير بالرنين المغناطيسي: لا يستخدم كوسيلة بدئية في تشخيص النقائل الكبدية ولكن يستخدم عند عدم تقديم الوسائل السابقة معلومات دقيقة أو وجود مضاد استتباب لها.



الصورة (8): صورة رنين مغناطيسي تظهر نقيلة ورمية مفرطة التوعية

تبدي النقائل منخفضة التوعية إشارة

منخفضة في الزمن T1 ومتنوعة في الزمن

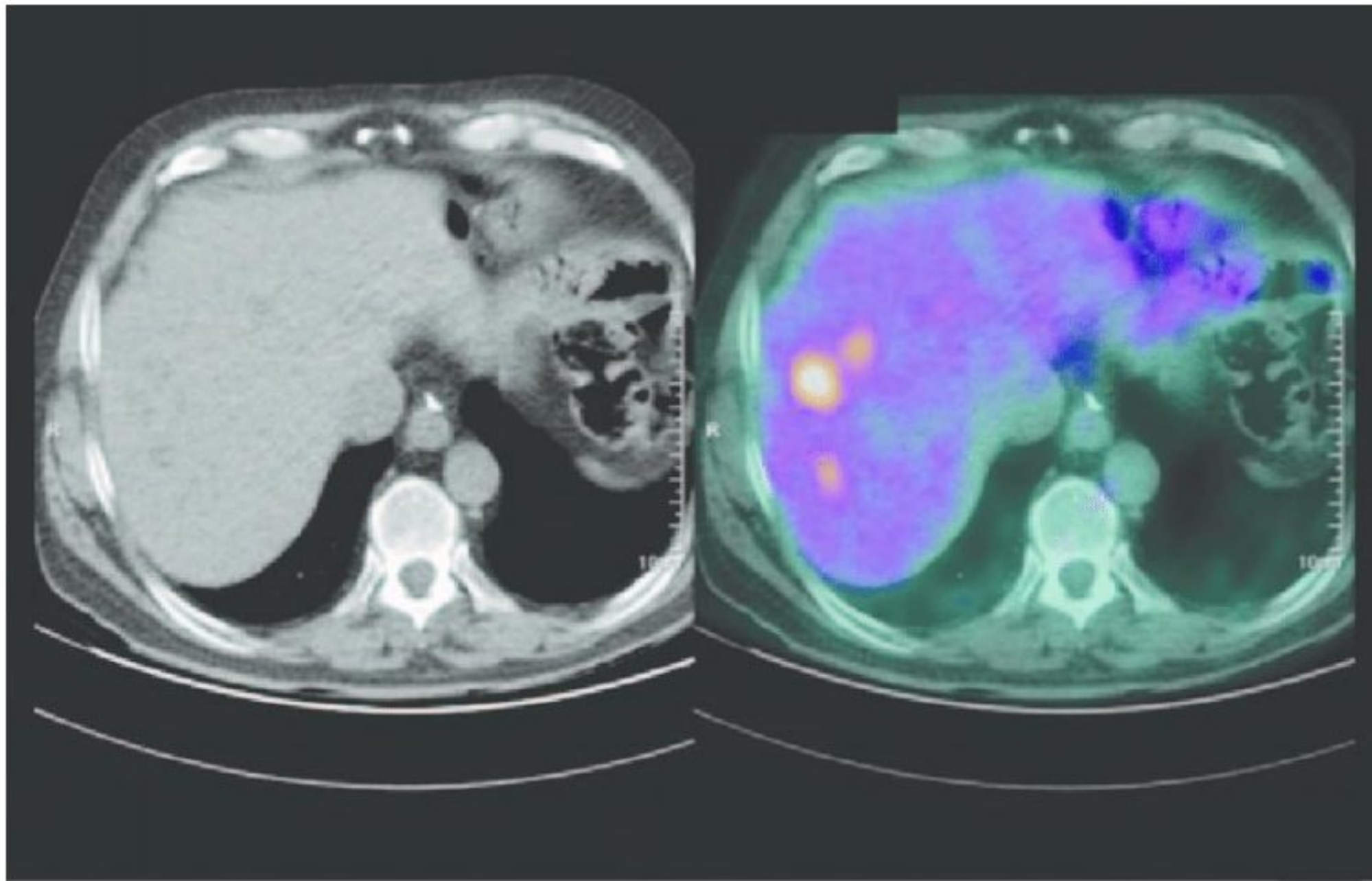
T2 وتعزيز باكر خفيف إلى متوسط غالباً

بشكل حلقي بعد حقن الغادولينيوم⁽⁸²⁾.

وتكون النقائل مفرطة التوعية إشارة منخفضة

في الزمن T1 وعالية الإشارة في الزمن T2

وتعزيز شديد باكر بعد حقن الغادولينيوم⁽⁸³⁾.



الصورة (9): صورة ومضان مشع عبر الطبقي المحوري
تظهر ثلاثة بؤر تمثل نقائل كبدية

التصوير الومضاني المشع: يتم باستخدام نظير الجلوكوز

الموسوم 18F-FDG ويعتمد على مبدأ أن الخلايا الورمية

تمتلك معدلاً أعلى لقيط السكر من الخلايا العادية. حيث

تظهر النقائل الكبدية كبؤر منفصلة أكثر نشاطاً من

محيطها. كما يمكن استخدامه بالمشاركة مع التصوير

الطبقي المحوري⁽⁸⁴⁾.

التشخيص النسيجي للنقائل الكبدية:

على الرغم من التطور المستمر والملحوظ في الوسائل التشخيصية الشعاعية، مايزال الفحص النسيجي هو حجر الأساس في تشخيص الأورام.

يتم أخذ العينة بالتوجيه الشعاعي بواسطة رشفة الإبرة الدقيقة (fine needle aspiration (FNA) أو الخزعة المجسمة بالإبرة (needle core biopsy (NCB). يتم استخدام إبرة يتراوح قياسها بين (20-25 gauge) في الرشفة وتستخدم العينة للفحص الخلوي أما في الخزعة تستخدم قياسات أكبر تتراوح بين (14-18 gauge) وتستخدم العينة الناتجة للتقييم النسيجي. تمتاز التقنيتان بالأمان ولكن تفضل الرشفة في حال كون الآفة عميقة أو تتوضع بالقرب من الأوعية الكبيرة أو يتطلب الوصول إليها عبور الجدر المعوية، وتمتاز الرشفة بسرعة التلوين والتقييم أما الخزعة فتحافظ على بنية النسيج الكبدي والذي يكون ضرورياً في تشخيص بعض أنماط الأورام أو لتطبيق بعض التقنيات المناعية أو الكيميائية النسيجية للمساعدة في التشخيص⁽⁸⁵⁾.



الصورة (10) : EUS-FNA

يتم التوجيه الشعاعي بواسطة التصوير بالأصوات فوق الصوتية أو التصوير الطبقي المحوري في أغلب الحالات والتي تؤمن خزعات مشخصة في 90% من الحالات. كما ازداد في الآونة الأخيرة إجراء الرشفة بالإبرة الدقيقة الموجهة بواسطة الإيكو الباطني

(EUS-FNA) وخاصة في الآفات التي تتوضع في الفص الأيسر للكبد.

إن اختيار طريقة التوجيه المناسبة تعتمد على حجم الآفة ومكان توضعها والاختلاطات الممكنة والتشخيص المحتمل كما تلعب خبرة الطبيب الذي يقوم بالإجراء دوراً هاماً أيضاً في اختيار الطريقة الأفضل⁽⁸⁶⁾.

يوجد اعتقاد سائد أن الخزعة أفضل من الرشفة كونها تضمن الحصول على مقدار أكبر من النسيج ولكن

بينت عدة دراسات أن الرشفة أكثر حساسية بـ 24-2%⁽⁸⁶⁾، فعلى سبيل المثال اشتملت إحداها على 141

مريض لديهم آفات بطنية تم أخذ عينات منها بواسطة FNA و NCB فكانت الحساسية في كل منهما

لتشخيص الخباثة هي 86.1% و 80.6% على التوالي⁽⁸⁷⁾. إن ناتج الرشافة الذي يتم تحضيره بشكل جيد للفحص الخلوي يمكن أن يؤمن تقييم جيد للبنية ولتطبيق التلوينات المناعية النسيجية. ويبقى كلاً من الإجراءين مكملين لبعضهم البعض⁽⁸⁸⁾.

يتم الفحص المجهرى بعد تطبيق الهيماتوكسلين-إيوزين أو الملونات الأخرى كالفضة والذي قد لا يكون كافياً في كل الحالات وبخاصة عند كون العينة صغيرة وهنا يتم الاعتماد على التلوينات المناعية النسيجية التي تكون مفيدة في هذه الحالات⁽⁸⁹⁾.

يعتمد مبدأ التلوينات المناعية النسيجية على استخدام الأضداد وحيدة أو متعددة النسيلة في الكشف عن مستضدات معينة تتواجد في المقاطع النسيجية حيث يتم حضان الشرائح المعدة للدراسة النسيجية مع أضداد معينة ثم الكشف عن وجود مستضدات ارتبطت معها تحت المجهر العادي الضوئي أو الالكتروني أو المجهر الومضاني ويتم إظهار حدوث هذا الارتباط بواسطة صباغ ومضاني أو أنزيم كالبيروكسيداز مثلاً أو عنصر مشع أو ذهب غرواني التي تكون مرتبطة بشكل بدئي أو ثانوي مع هذه الأضداد⁽⁹⁰⁾.

بدأت التجارب على استخدام مبدأ التلوينات المناعية النسيجية خلال ثلاثينات القرن العشرين وتم توثيق أول دراسة عنها عام 1941 حيث قام كونز Coonز و زملاؤه باستخدام أضداد موسومة بالفلوروسيين للكشف عن وجود مستضدات للعقديات الرئوية في الأنسجة المصابة⁽⁹¹⁾.

تم تطوير هذه الأداة وأصبحت حجر أساس في التشخيص السريري والبحث العلمي في علم الأورام حيث تستخدم لتحديد نوع الورم سواء البدئي أو الثانوي وتحديد إنذارها وتطوير الأدوية المستخدمة تجاهها وذلك عبر الكشف عن وجود أنزيمات أو مستضدات ورمية خاصة أو جينات محفزة أو مثبطة للورم. ويوجد كذلك استخدام هام لها في توقع الاستجابة للمعالجة في كلاً من سرطان الثدي والبروستات حيث أن وجود مستقبلات بعدد كبير لكل من الأستروجين والأندروجين على التوالي يبشر بنتائج جيدة للعلاج الهرموني في كلاً منهما⁽⁹²⁾.

الفصل الثالث :

النقائل الكبدية مجهولة المصدر

تشكل حوالي 2-9% من النقائل المشخصة حديثاً⁽⁹³⁾، تحدث بنسبة متساوية عند الرجال والنساء، ويكون متوسط العمر حوالي 60 سنة⁽⁹³⁾. و تبين الدراسات التي تعتمد على تشريح الجثث أن المصدر البدئي الأشيع هي الرئة والبنكرياس والطرق الصفراوية والكلية⁽³⁾. إن إنذار المرضى الذين لديهم نقائل كبدية مجهولة المصدر البدئي سيء للغاية حيث تتراوح البقيا بين 11 أسبوع إلى 11 شهر⁽⁵⁾ ويعود ذلك لاستخدام معالجة كيميائية غير موجهة لذلك كان الهدف محاولة تحديد المصدر أو النمط النسيجي لها لتطبيق علاج أكثر فعالية وتحسين الإنذار عند هؤلاء المرضى.

عندما يتم الكشف عن وجود كتلة كبدية ويتم استبعاد الآفات الحميدة بالاعتماد على المعايير السريرية والشعاعية، ويتم إجراء تقييم شامل لتشخيص الكتلة الخبيثة المشتبه بها. يجب أن يبدأ العمل بأخذ قصة سريرية مفصلة والتأكد على وجود أي عوامل خطر للأورام أو وجود قصة ورمية سابقة شخصية أو عائلية وخاصة بوجود قصة ورم بدئي حيث تثير الشكوك حول وجود نقائل بعيدة. ثم يجب أن يخضع المريض لفحص سريري شامل من الرأس إلى أخمص القدمين ، مع التركيز بشكل خاص على وجود الوحومات الجلدية أو الآفات الجلدية الأخرى وفحص الأعضاء التناسلية والمنطقة الشرجية بالإضافة إلى فحص الثدي لدى الإناث. وعند وجود أي آفة مشتبهة بالفحص السريري يتم التأكد عبر الفحوص المخبرية أو الشعاعية أو التنظيرية المناسبة. أما في حال سلبية القصة المرضية والفحص السريري فيتم إجراء العديد من الاختبارات التي تشمل تعداد الدم الكامل، كيمياء المصل، تحليل البول، التصوير المقطعي المحوري للصدر والبطن والحوض بالإضافة إلى فحص الحوض والتصوير الشعاعي للثدي عند النساء، وفحص البروستات وقياس مستضد البروستات النوعي (PSA) عند الرجال. يتزايد استخدام التصوير الومضاني المشع في هذه الحالات لقدرته على كشف الآفات البدئية الصغيرة

التي قد يغفلها التصوير الطبقي المحوري من جهة وتحديد وجود نقائل أخرى من جهة ثانية⁽⁹⁴⁾. يتم اللجوء إلى أخذ عينة من الآفة عند سلبية كل ما سبق ليصار إلى دراستها وتحديد نوع الآفة.

يتوجب على المشرح المرضي تحديد النمط الورمي العام للآفة: كارسينوما أو ساركوما أو ميلانوما أو لمفوما عبر الشكل المورفولوجي والذي يمكن ألا يكون كافياً وخاصة بوجود عدم التمايز الجيد حيث يلزم استخدام التلوينات المناعية النسيجية وذلك عبر استخدام كلاً من الواسمات الظهارية (CKs:pankeratin AE1/3) واللمفاوية (CAM5.2) واللمفاوية (leukocyte common antigen or LCA) والميزانشيمية (vimentin) والميلانينية (S100). إن الإيجابية القوية للواسمات السابقة يعد دليلاً قوياً على النمط الورمي باستثناء vimentin الذي يعتبر الأقل نوعية بينها⁽⁹⁵⁾.

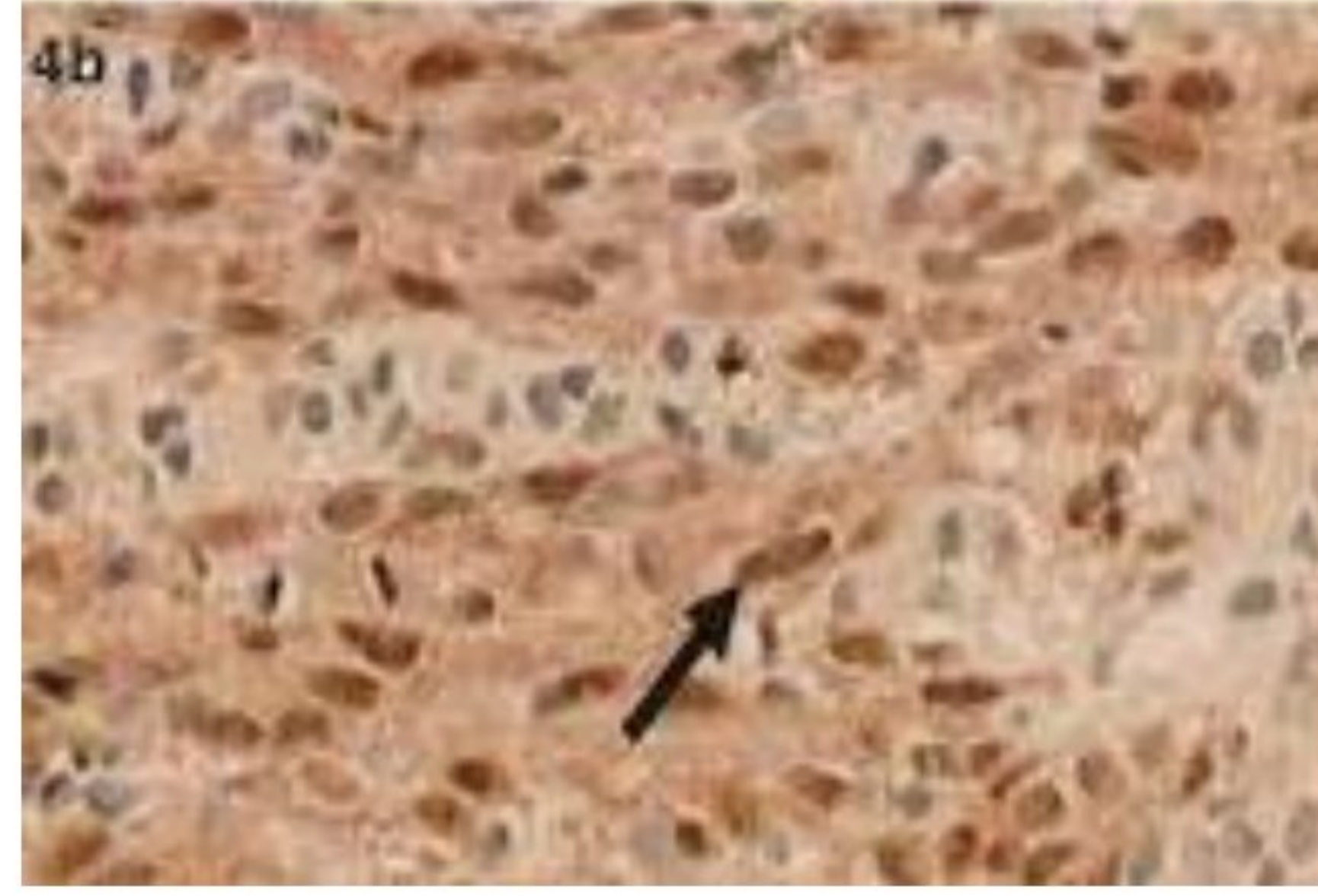
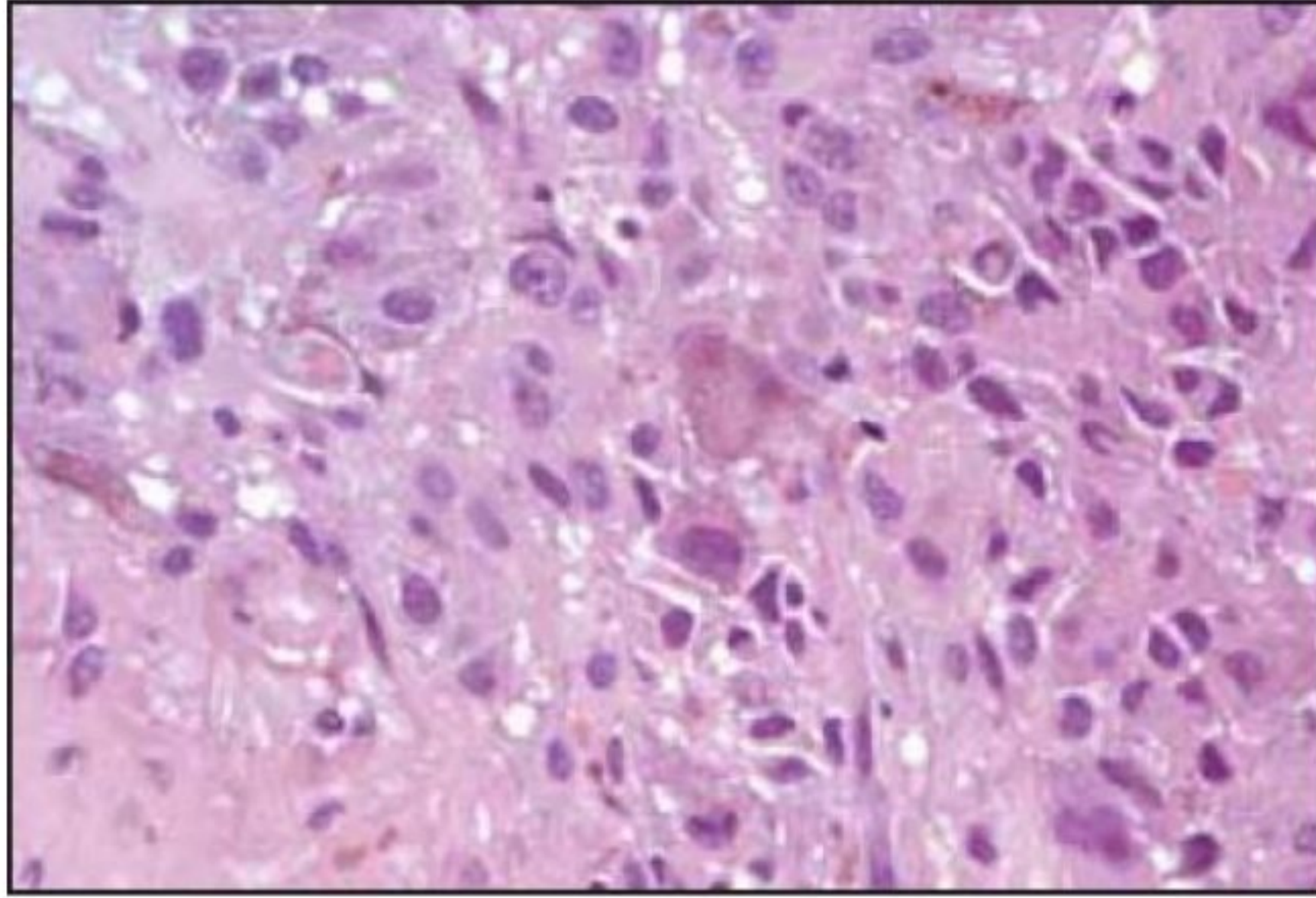
الجدول (5): التلوينات المناعية النسيجية المسحية في الأورام غير المتميزة⁽⁹⁶⁾

نمط الورم	S-100	LCA/CD45	vimentin	AE1/AE3
الكارسينوما	نادراً	-	-/+	+
الساركوما	-/+	-	+	نادراً
اللمفوما	-	+	-	-
الميلانوما	+	-	+	-

الميلانوما Melanoma :

تشكل حوالي 2.2% من أسباب النقائل الكبدية⁽⁹⁷⁾. وتتميز بإمكانية ظهورها بعد عدة سنوات من تشخيص أو حتى علاج الآفة البدئية. يتم وضع التشخيص بوجود مجموعة من الخلايا التي تحوي صبغ الميلانين في السيتوبلازما الخاصة بها في الرشافة ولكن يصعب تشخيص الميلانوما غير الصباغية. وتبدي الخزعة مظهر خلايا متعددة الأشكال مع جسيمات اندخالية ضمن النواة ونويات بارزة⁽⁹⁸⁾. يتميز استخدام التلوينات المناعية

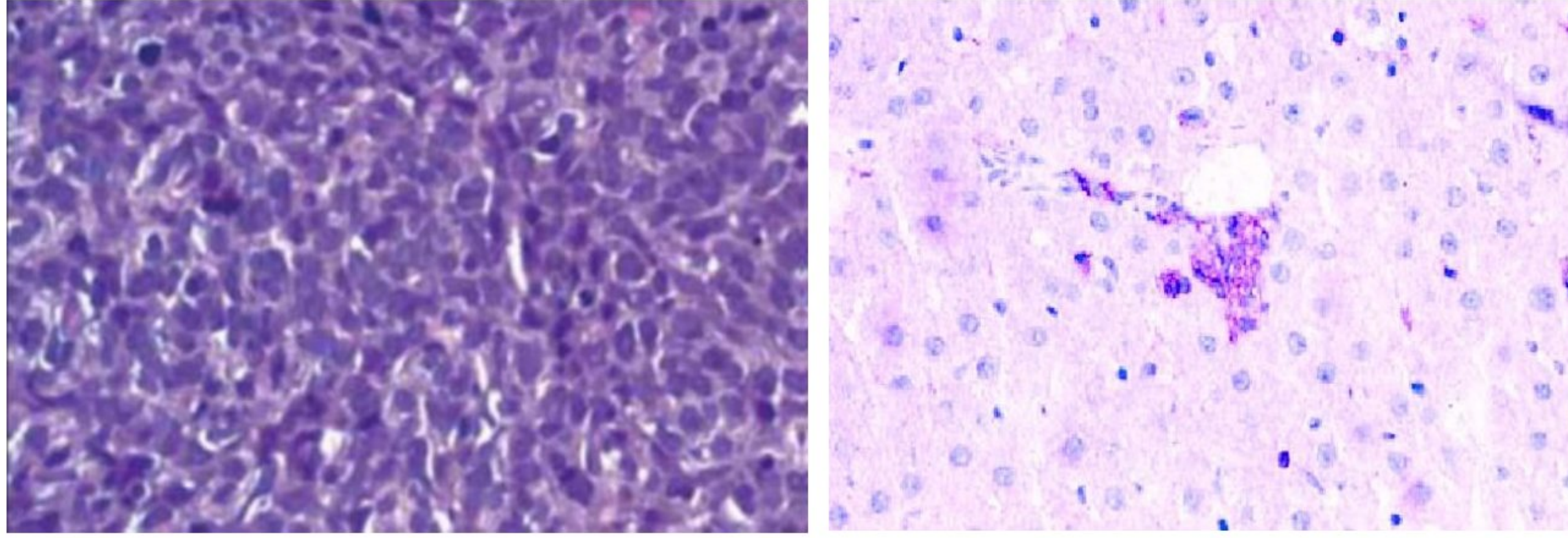
النسيجية بحساسية ونوعية عالية في تشخيص الميلانوما حيث تبدي إيجابية كلاً من (S100, HMB45, MelanA). تعد إيجابية S100 و سلبية CK دليلاً قوياً على كون الميلانوما المصدر المحتمل للنقائل ولكن نحتاج إلى استخدام وسيلة تأكيد أخرى مثل (HMB45, MelanA) بسبب عدم نوعية S100 بالرغم من حساسيته العالية لكونه يمكن أن يعطي إيجابية في بعض أنواع الساركوما والكارسينوما^(100,99).



الصورة (11): نقائل كبدية من ميلانوما
على اليسار : خزعة تظهر خلايا ورمية لها نواة شاذة مع نويات واضحة و يشاهد صباغ الميلاتين ضمن
السييتوبلازما (تلوين هيماتوكسيلين-إيوزين ، قوة التكبير 40 مرة)
على اليمين: إيجابية S100 في كل من النوى و السييتوبلازما

اللمفوما Lymphoma:

تشير إيجابية LCA مع سلبية CK إلى اللمفوما. ويتم تحديد نوعها عبر استخدام (CD20, CD79a) و واسمات أخرى^(102,101). وفي حال سلبية مع سبق واستمرار الشك بالأورام اللمفاوية يتم البحث عن الابيضاضات عبر استخدام الواسمات مثل الميلوبروكسيداز و CD117 و CD43 و CD68⁽¹⁰³⁾.
تعتبر اللمفوما كبيرة الخلايا هي النمط الأكثر شيوعاً انتقالاتاً للكبد وتتميز بوجود الخلايا اللمفاوية الكبيرة التي يبلغ حجمها حوالي ثلاثة أضعاف اللمفاويات الطبيعية وعدم انتظام جدار النواة. ويصعب تمييز الأنواع الأخرى تبعاً للشكل المورفولوجي وحده على الرشفة حيث يتم اللجوء إلى استخدام تقنية التدفق الخلوي (Flow cytometry)^(104,86).



الصورة (12):

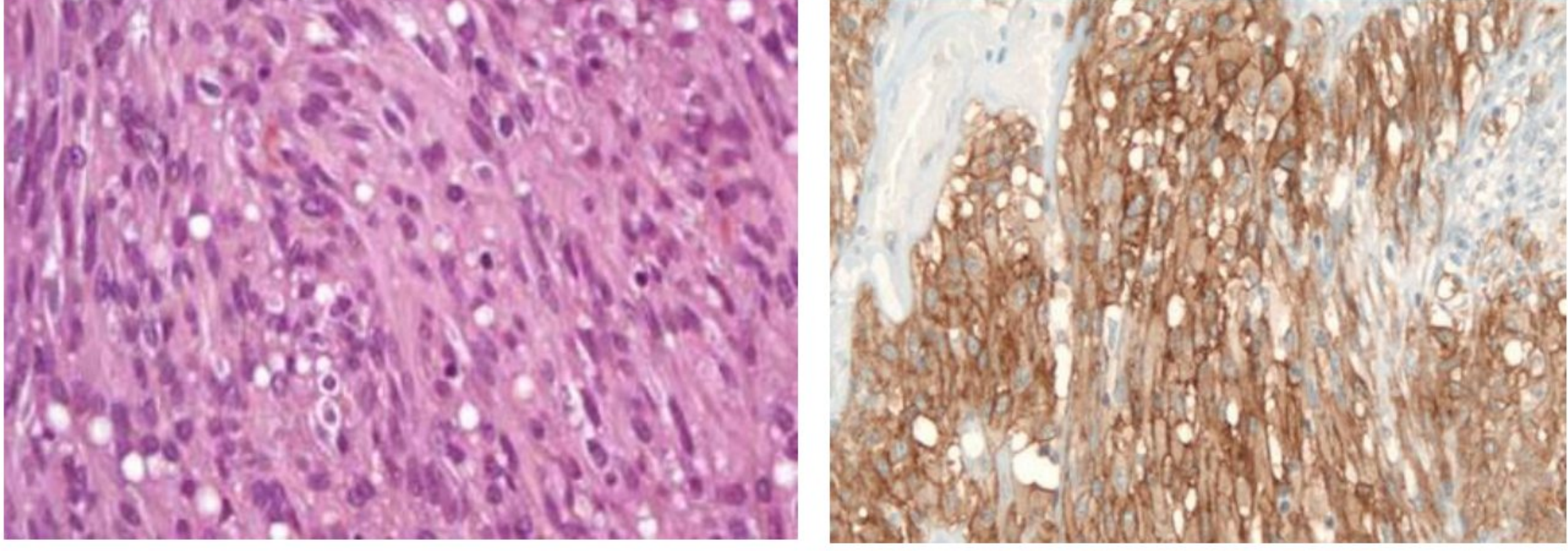
على اليسار : خزعة كبد للمفوما كبيرة الخلايا الخلايا المفوية ضئيلة السيتوبلاسما لها نواة شاذة مع نويات واضحة (تلوين هيماتوكسيلين-إيوزين ، قوة التكبير 40 مرة)
على اليمين : إيجابية LCA على خزعة الكبد

الساركوما Sarcoma:

تتميز بوجود الخلايا مغزلية الشكل. وتشكل أورام اللحمية المعدية المعوية (GISTs) والساركوما العضلية الملساء (leiomyosarcomas) أشيع الأنواع انتقالاتاً للكبد. يظهر الفحص النسيجي وجود خلايا مغزلية موحدة الشكل مفردة أو تنتظم في مجموعات وقد تحتوي على لحمة مخاطية. كما تعتبر الفجوات المجاورة للنواة أحد المميزات. تظهر التلوينات المناعية النسيجية إيجابية كلاً من C-kit و CD34 و vimentin وسلبية كلاً من actin و desmin. إن إيجابية الـ C-kit تعد مشخصة لأورام اللحمية المعدية والمعوية. أما الساركوما العضلية الملساء فتبدو الخلايا ضمنها مختلفة الشكل وأقل توعية من أورام اللحمية المعدية المعوية بالإضافة إلى إيجابية كلاً من actin و desmin و سلبية الـ C-kit⁽¹⁰⁵⁾.

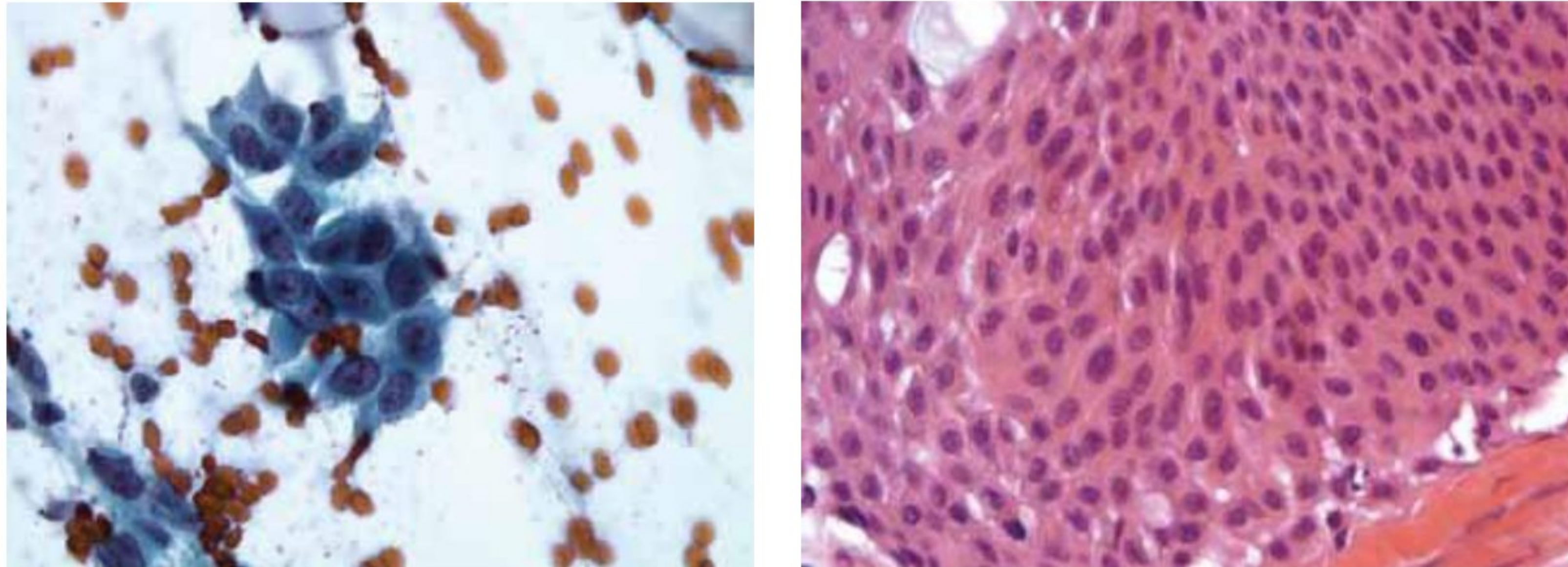
الكارسينوما Carcinoma :

تشكل النمط الأشيع للنقائل الكبدية⁽⁸⁶⁾ ويختلف شكلها خلال الفحص النسيجي تبعاً لتحت النمط الخاص بها فقد تكون غدية أو شائكة الخلايا أو الكارسينوما الغدية الصماوية وتحت أنماط أخرى مثل كارسينوما قشر الكظر والكارسينوما الكلوية.



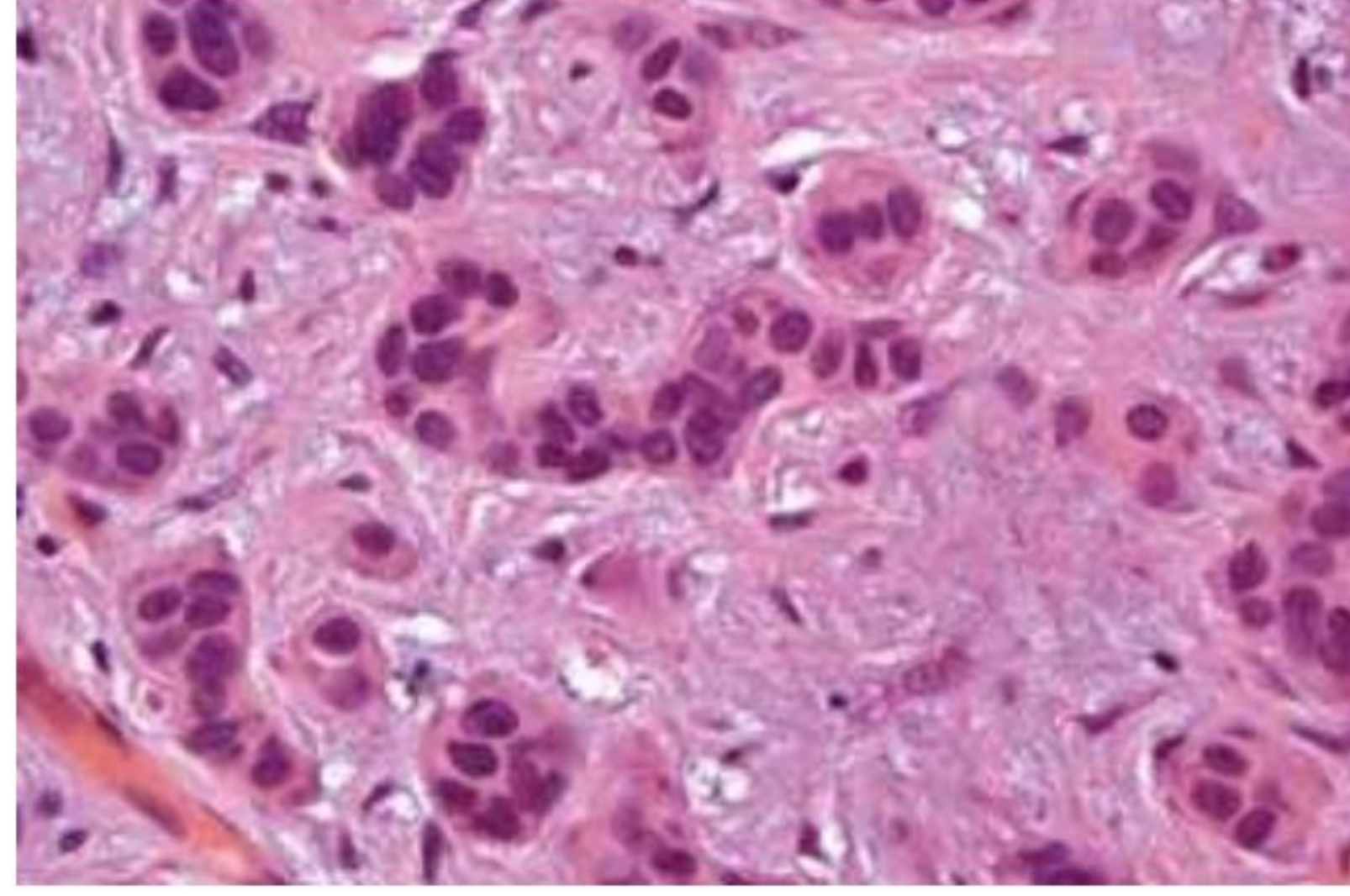
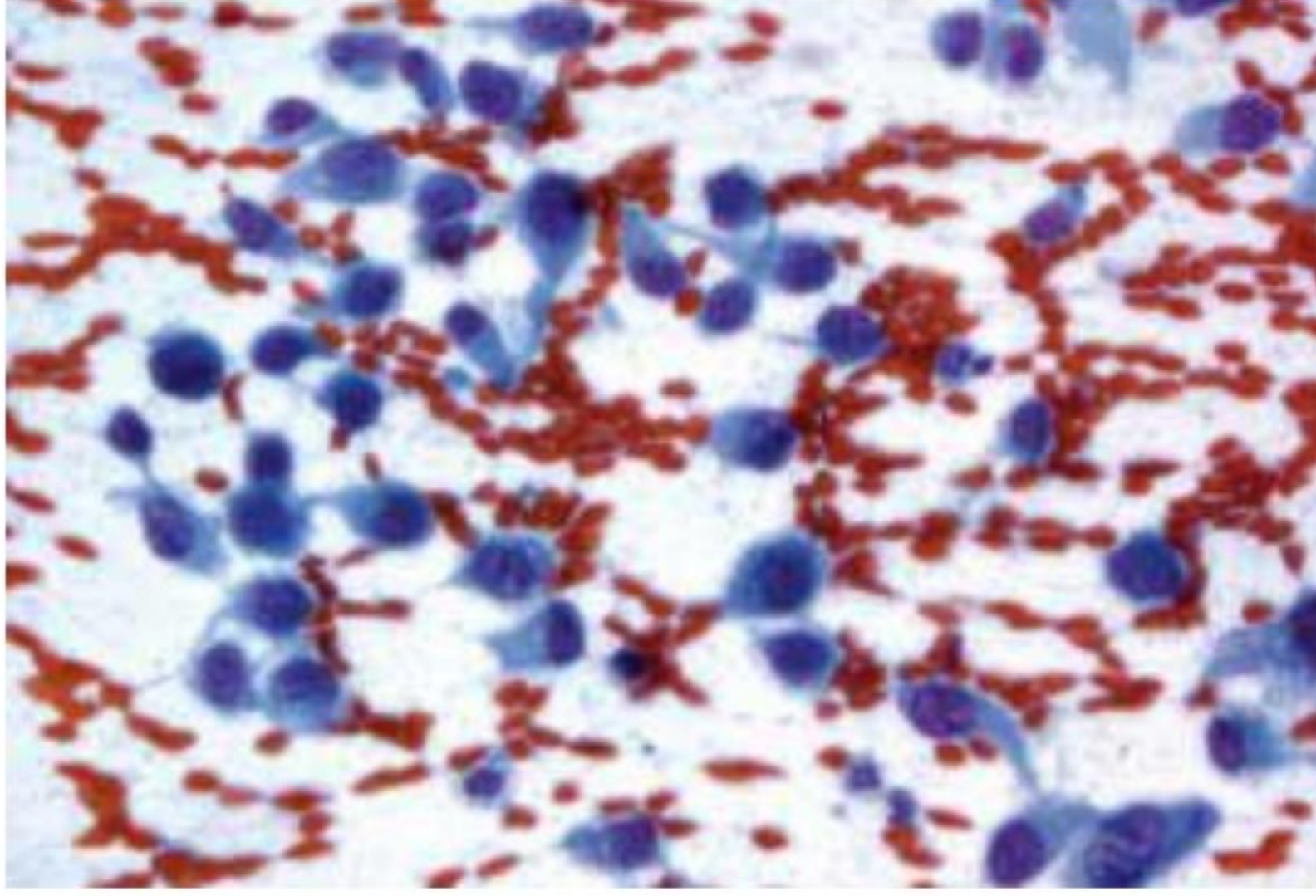
الصورة (13): ورم اللحمية المعدية المعوية
على اليسار: خلايا مغزلية الشكل و فجوات حول النوى (تلوين هيماتوكسيلن-إيوزين ، قوة التكبير 40 مرة)
على اليمين : إيجابية c-kit

كارسينوما شائكة الخلايا: تشمل المصادر البدئية المحتملة الرئة والمري والرأس والعنق والشرح والأعضاء التناسلية الخارجية والتي نادراً ما تعطي نقائل كبدية. تظهر الرشافة بالإبرة خلايا متعددة الأضلاع ذات نوى غير منتظمة ومفرطة الصباغ والسيتوبلاسما كثيفة خالية من الفجوات أما الخلايا المتقرنة فتتلون السيتوبلاسما الخاصة بها باللون البرتقالي عند استخدام ملون بابانيكولا. وتظهر الخزعة النسيجية خلايا مضلعة كثيفة السيتوبلاسما محبة للإيوزين مع اتصالات بينها ويتأكد التشخيص بحال وجود التقرن. إن الشكل المورفولوجي لا يميز مصدر الورم البدئي ولا تقدم التلوينات المناعية النسيجية معلومات إضافية لهذا يتم اللجوء إلى الفحوص المخبرية والشعاعية والتطيرية للكشف عنه⁽⁸⁶⁾.



الصورة (14): كارسينوما شائكة الخلايا
على اليسار: FNA: خلايا متعددة الأضلاع مع أجسام اتصال بينها (تلوين بابانيكولا ، قوة التكبير 63 مرة)
على اليمين : خزعة تظهر خلايا مضلعة مع سيتوبلاسما كثيفة محبة للإيوزين مع اتصالات فيما بينها (تلوين هيماتوكسيلن-إيوزين، قوة التكبير 40 مرة)

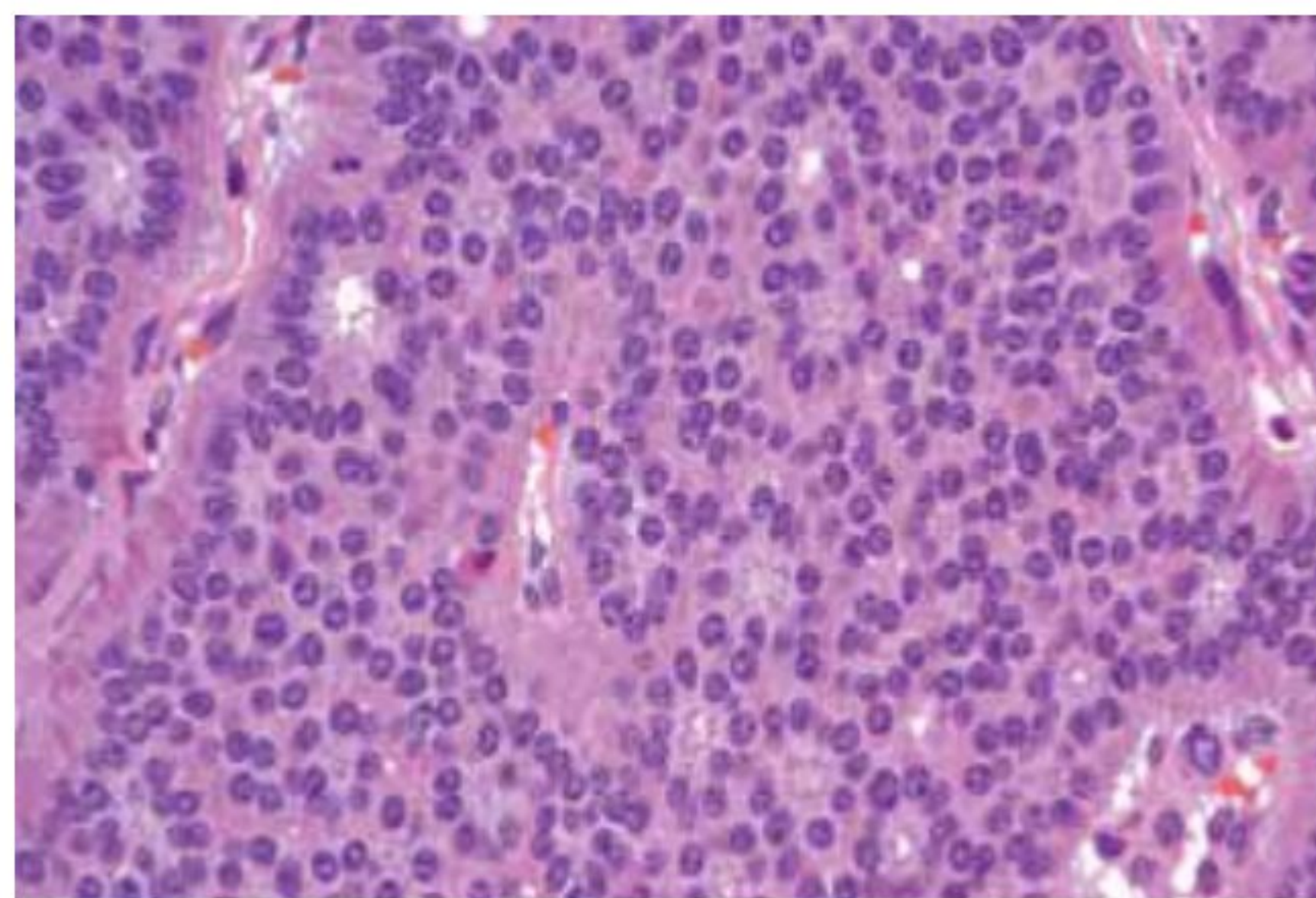
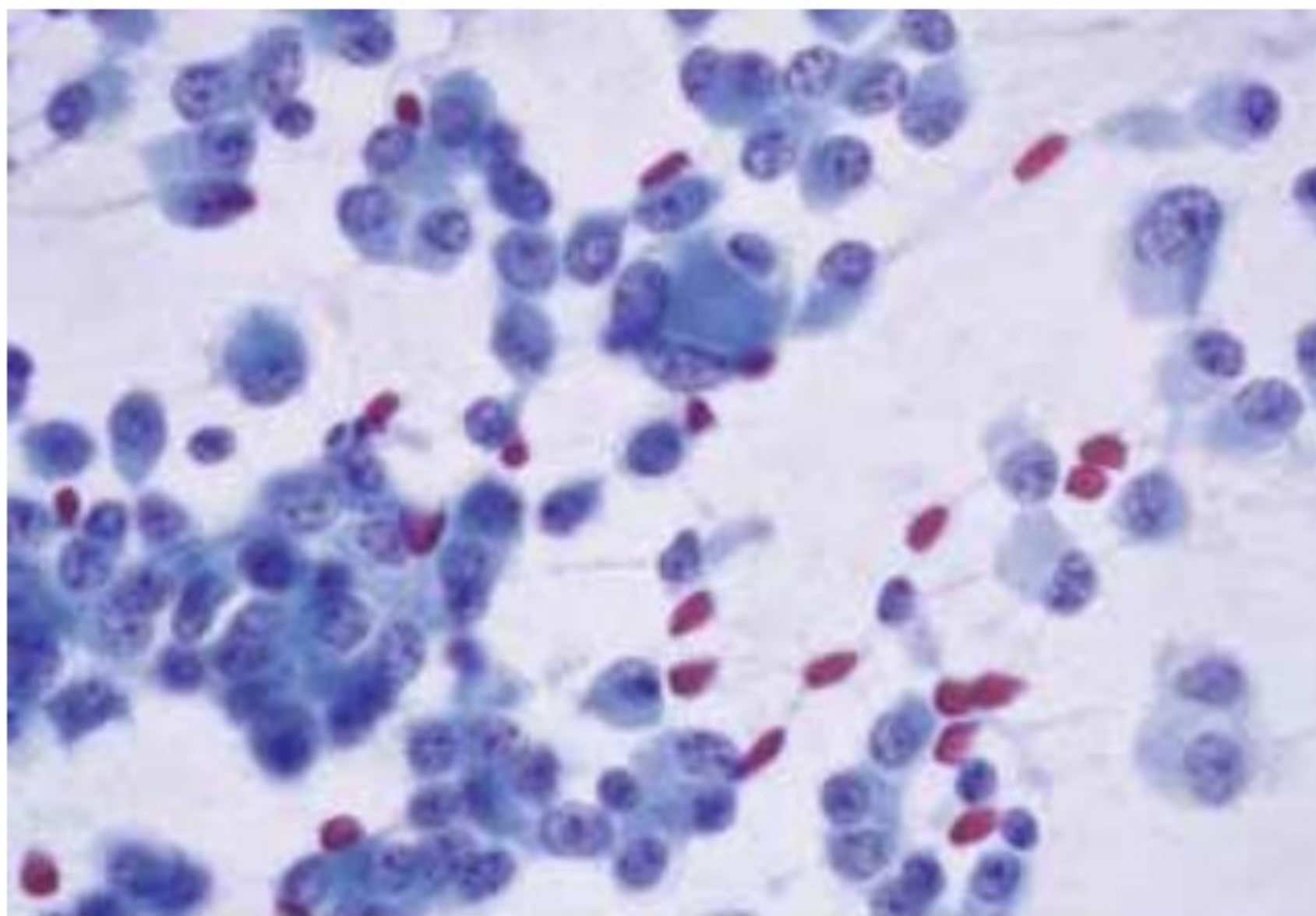
كارسينوما الخلية الانتقالية (ظهارة السبيل البولي): تظهر الرشافة خلايا متفرقة كمثرية الشكل مع نواة مركزية أو جانب مركزية مع استطالة سيتوبلاسمية في القطب المقابل، أما في الخزعة فتنتظم الخلايا على شكل مجموعات ذات نواة بيضوية مثلمة مميزة لها⁽¹⁰⁶⁾.



الصورة (15): كارسينوما الخلية الانتقالية

على اليسار: رشافة تبدي خلايا كمثرية مع استطالة سيتوبلاسمية (تلوين بابانيكولا ، قوة التكبير 60 مرة)
على اليمين: خزعة تظهر خلايا ذات نواة مثلمة مميزة لكارسينوما الخلايا الانتقالية (تلوين هيماتوكسيلين-إيوزين، قوة التكبير 40 مرة)

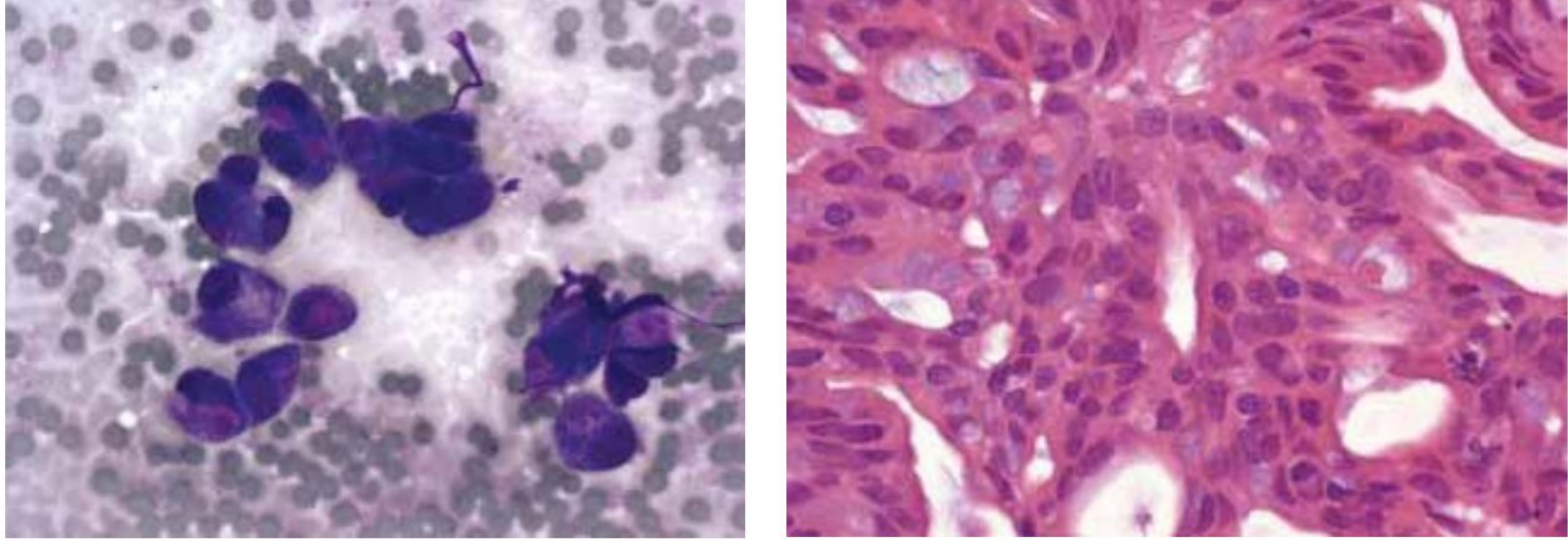
كارسينوما الأورام الغدية الصماوية: تبدي الرشافة والخزعة خلايا تشبه الخلايا البلازمية مع نواة جانب مركزية يأخذ الكروماتين ضمنها منظر الملح والفلل. وتتضمن التلوينات المناعية النسيجية التي تبدي إيجابية لها كلاً من chromogranin ، synaptophysin و CD56^(86,107).



الصورة (16): كارسينويد

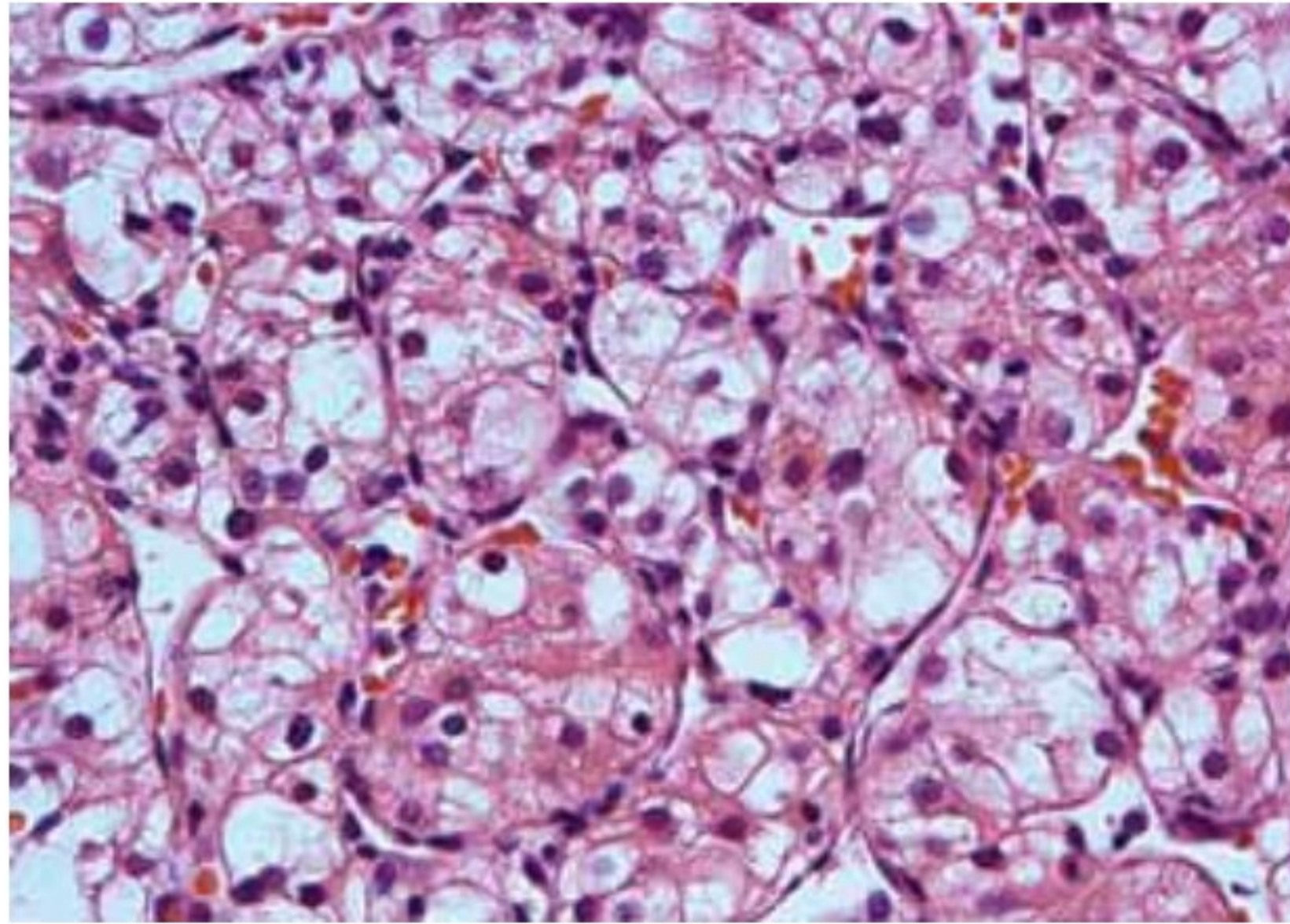
على اليسار: رشافة تبدي خلايا تشبه الخلايا البلازمية مع نواة غير مركزية ضمنها منظر الملح والفلل (تلوين بابانيكولا، قوة التكبير 40 مرة)
على اليمين: خزعة تظهر خلايا تنتظم ضمن أعشاش ولها نواة ذات كروماتين يأخذ شكل الملح و الفلل مميز للكارسينويد (تلوين هيماتوكسيلين-إيوزين، قوة التكبير 40 مرة)

الكارسينوما الغدية: تعد الأكثر شيوعاً من بين أنواع النقائل الكبدية وتتجم غالباً عن أورام الرئة والكولون والثدي والبنكرياس والمعدة وبشكل أقل عن أورام بطانة الرحم والمبيض والبروستات والطرق الصفراوية⁽¹⁰⁸⁾. وتبدو على شكل خلايا اسطوانية تنتظم ضمن عنبات مع مع بؤر مخاطية ضمن السيتوبلاسما أو اللمعة⁽⁸⁶⁾.



الصورة (17): كارسينوما غدية

على اليسار: رشافة تبدي خلايا ذات نواة غير مركزية يحتوي بعضها على المخاط ضمن السيتوبلاسما (تلوين ديف-كويك، قوة التكبير 60 مرة)
على اليمين: خزعة تظهر خلايا تنتظم ضمن عنبات ويأخذ المخاط لون أزرق شاحب ضمن السيتوبلاسما أو اللمعة (تلوين هيماتوكسلين-إيوزين، قوة التكبير 40 مرة)



سرطان الخلية الكلوية: يندر انتقاله نحو الكبد ويتميز

بالخلايا الرائقة متعددة الأضلاع التي تنتظم ضمن أعشاش

محاطة بلحمة موعاة. ويمكن أن يقلد منظر كارسينوما

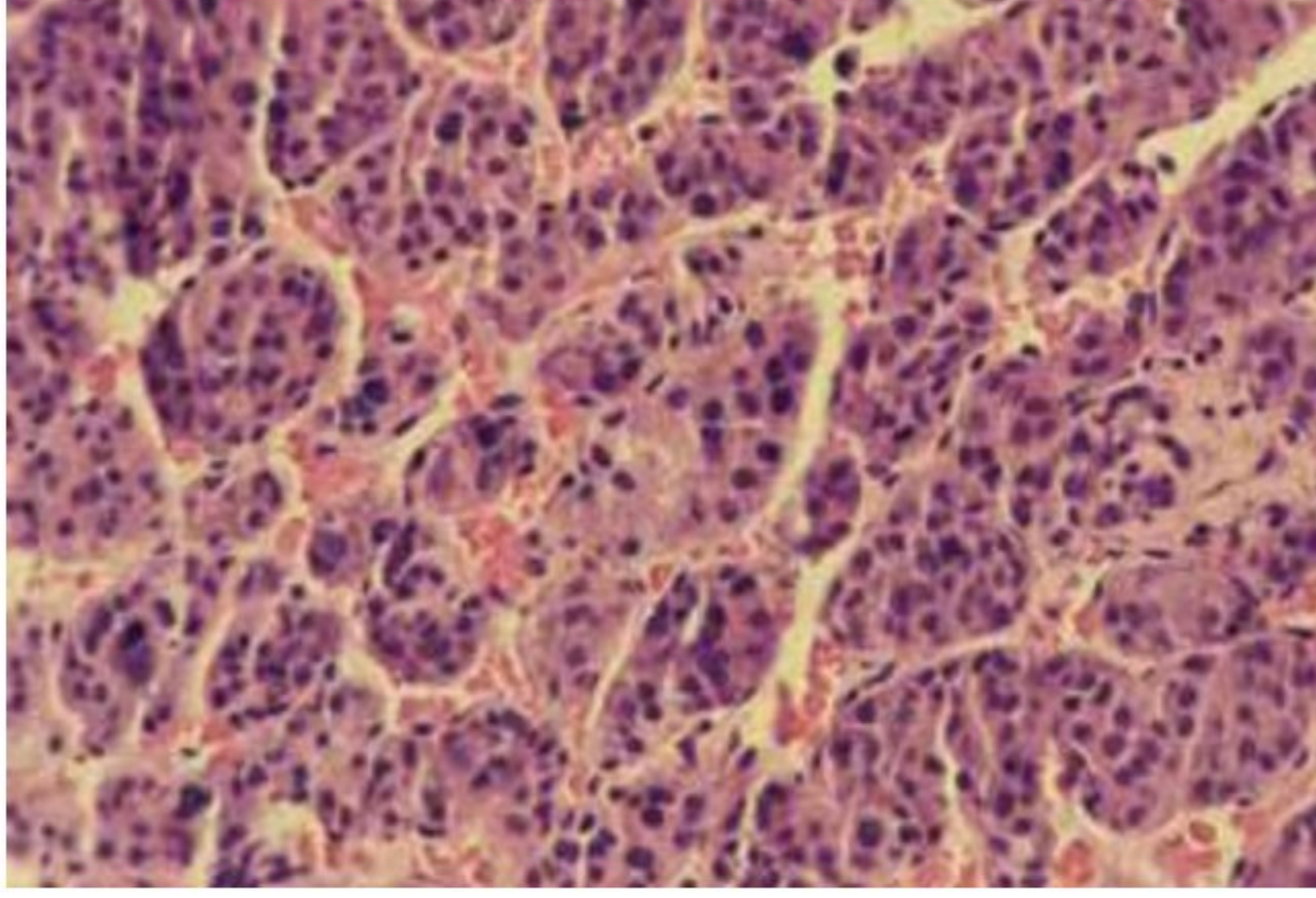
الخلايا الكبدية عندما تكون من النمط رائق الخلايا لذلك لا

بد من استخدام التلوينات المناعية النسيجية للتفريق

بينها⁽⁸³⁾.

الصورة (18): كارسينوما الخلية الكلوية

خزعة تبدي خلايا رائقة يحيط بها لحمة موعاة،
(تلوين هيماتوكسلين-إيوزين، قوة التكبير 40 مرة)



الصورة (19): خزعة من نقائل كارسينوما قشر الكظر (تلوين هيماتوكسيلين-إيوزين، قوة التكبير 20 مرة)

كارسينوما قشر الكظر: تعتبر من الأورام النادرة ويعتبر

الكبد أشيع الأماكن لحدوث الانتقالات فيها⁽¹⁰⁹⁾. تكمن

الأهمية بسبب التشابه الكبير بينها وبين كارسينوما

الخلية الكبدية سواء من خلال الرشافة أو الخزعة. تبدو

الخلايا متعددة الأضلاع مع نوى مفرطة

الصبغ ذات نويات غير بارزة كالتى تشاهد في

كارسينوما الخلية الكبدية⁽¹¹⁰⁾.

تعتبر السيتوكريينات CKs واسم مهم لتشخيص الكارسينوما حيث تبدي إيجابية قوية ومنتشرة ضمنها. وتم حتى الآن التعرف على 54 نوع منها ولكن يتم الاستفادة من بعضها فقط في التعرف على المنشأ البدئي للأورام وهي (5, 7, 8, 17, 18, 19, 20)⁽¹¹¹⁾.

تبدي الكارسينوما جميعها عدا الشائكة منها إيجابية كلاً من CK8 و CK18 ويمكن الكشف عنها بواسطة أضداد تكشف السيتوكريينات بشكل عام (pankeratin antibodies AE1 and AE3) أو موجهة لها بشكل خاص (CAM5.2) ولذلك تستخدم في التقييم الأولي للنمط الورمي⁽¹¹¹⁾.

يمتلك CK19 نفس الانتشار الواسع لـ CK8 و CK18 بالإضافة إلى الطبقة القاعدية للظهارة الشائكة في الأغشية المخاطية مما يجعله واسم نوعي جيد لأورام الخلايا الظهارية ويكشف عنه بواسطة (pankeratin antibodies AE1 and AE3)⁽¹¹²⁾. ويذكر أن CK19 يكون سلبياً في كارسينوما الخلايا الكبدية⁽¹¹³⁾.

ويتميز CK17 بإيجابية عالية في كارسينوما البنكرياس والطرق الصفراوية وبشكل أقل في كارسينوما المري أو المعدة، بينما تتكون سلبية في كارسينوما الخلية الكبدية لذلك تستخدم في التفريق بينها وبين كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد^(114,115).

تظهر CK5/6 إيجابية في كل حالات الكارسينوما شائكة الخلايا تقريباً ونصف حالات كارسينوما الخلية الانتقالية وتلعب دوراً هاماً بالكشف عنها بشكل خاص في الكارسينوما سيئة التمايز⁽¹¹⁶⁾. وكذلك الأمر بالنسبة للـ P53 التي تكون إيجابية بنسبة عالية في كارسينوما شائكة الخلايا حيث أن إيجابية CK5/6 و P53 معاً ذات حساسية و نوعية عالية للكارسينوما شائكة الخلايا⁽¹¹⁷⁾.

ينتشر CK7 بشكل أقل في الأنسجة من CK19 و CK8 و CK18 حيث يكون إيجابياً في كلاً من كارسينوما الثدي والرئة والمبيض والبنكرياس والطرق الصفراوية وكارسينوما الخلية الانتقالية. ويكون سلبياً في كارسينوما الكولون والكلية والبروستات. يكون CK7 سلبياً في كارسينوما الخلية الكبدية عدا الشكل الصفحي (fibrolamellar) منها^(118 ، 119 ، 120).

يتميز CK20 بمحدودية انتشاره وإيجابيته في أورام السبيل الهضمي والأورام المخاطية للمبيض وكارسينوما الخلية الانتقالية مما يجعل دوره مهماً في الكشف عن هذه الورام سواء في مكانها البدئي أو الانتقالي⁽¹²¹⁾.

إن مشاركة استخدام كلاً من CK7 و CK20 يعد حجر الأساس في التحري عن المصدر البدئي للنقائل الورمية⁽¹²⁰⁾. ويبين الجدول (6) احتمالات CK7/ CK20 في مصادر الكارسينوما المختلفة^(119،86).

تبين الدراسات أنه عند ظهور النمط (CK7+/CK20-) عند العمل على تشخيص الكارسينوما مجهولة المصدر فإن السبيل الهضمي يكون المصدر في ثلثي الحالات، وتشكل أورام المبيض أكثر من نصف حالات الثلث الباقي وتليها أورام الثدي و الرئة⁽¹²²⁾.

ولكن يوجد هناك أحياناً محدودية لاستخدام CK7/CK20 فعلى سبيل المثال في كارسينوما المعدة تكون CK7-/CK20+ في 35% من الحالات، CK7+/CK20+ في 32% من الحالات، و CK7-/CK20- في 14% من الحالات. وكذلك الأمر بالنسبة لكارسينوما الثدي فعلى الرغم من تظاهرها بـ CK7+/ CK20- في حوالي 86-94% من الحالات فإن الأنماط الأخرى ممكن أن تتظاهر أيضاً⁽¹²³⁾.

الجدول (6): أنماط CK7/ CK20 في مصادر الكارسينوما

CK7-/ CK20-	CK7-/ CK20+	CK7+/ CK20-	CK7+/ CK20+
كارسينوما البروستات	كارسينوما الكولون	كارسينوما الرئة	كارسينوما الخلايا الانتقالية
كارسينوما الخلية الكبدية	ورم خلية ميركل	كارسينوما الثدي	كارسينوما البنكرياس
كارسينوما الخلية الكلوية		كارسينوما المبيض غير المخاطية	كارسينوما المري/المعدة الغدية
كارسينوما قشر الكظر		كارسينوما بطانة الرحم الغدية	كارسينوما المبيض المخاطية
كارسينوما شائكة الخلايا		كارسينوما البنكرياس	الكارسينوما السنخية المخاطية
		كارسينوما المري/ المعدة الغدية	
		كارسينوما الطرق الصفراوية	
		كارسينوما الدرق	

تشمل الخطوة التالية استخدام واسمات أكثر نوعية للأنسجة المختلفة. تعتبر الواسمات التالية (TTF1, GATA3, PAX8, WT1) هي الأكثر استخداماً في تشخيص الكارسينوما مجهولة المصدر وذلك عند إيجابية النمط (CK7+/CK20-).

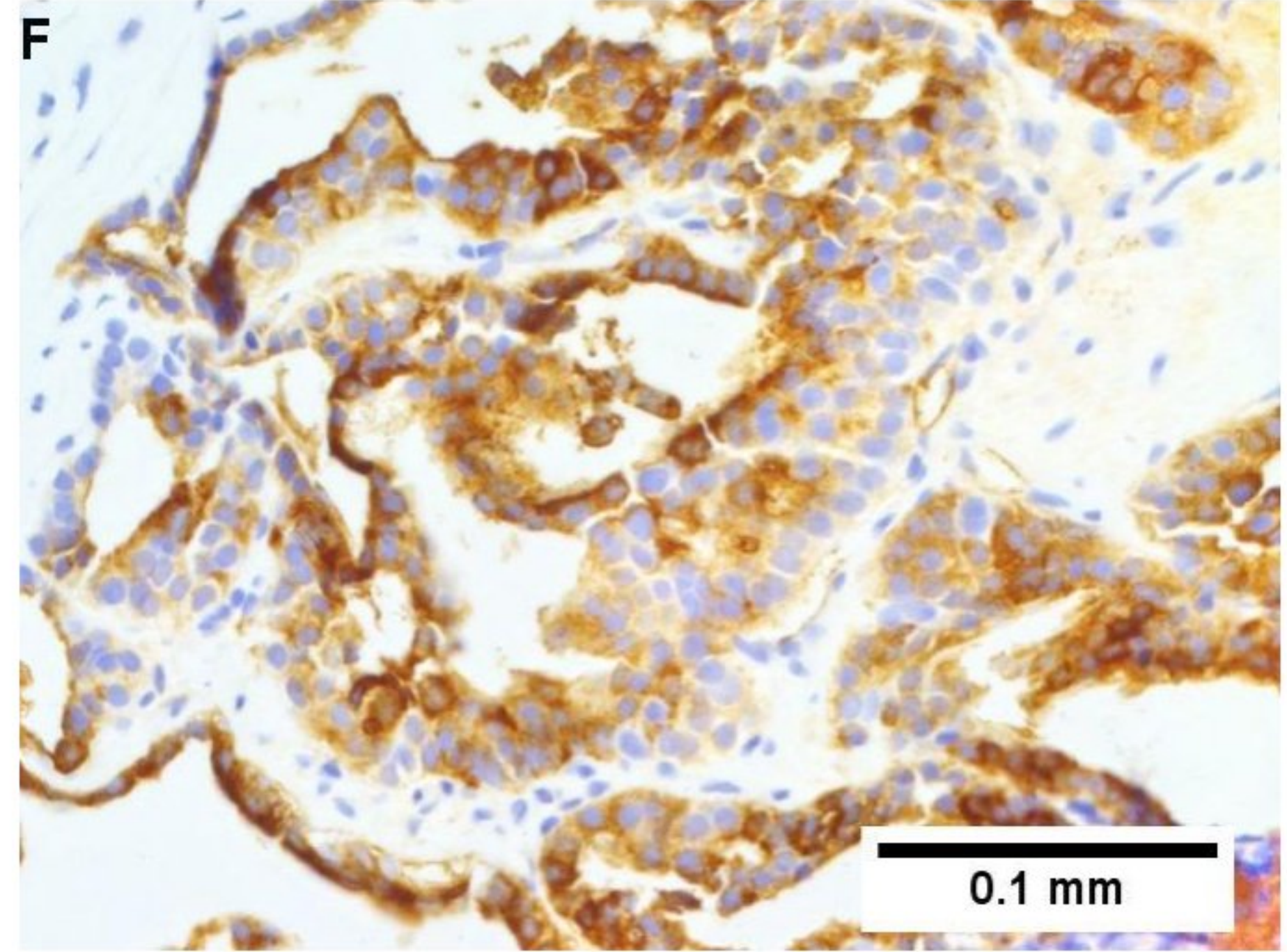
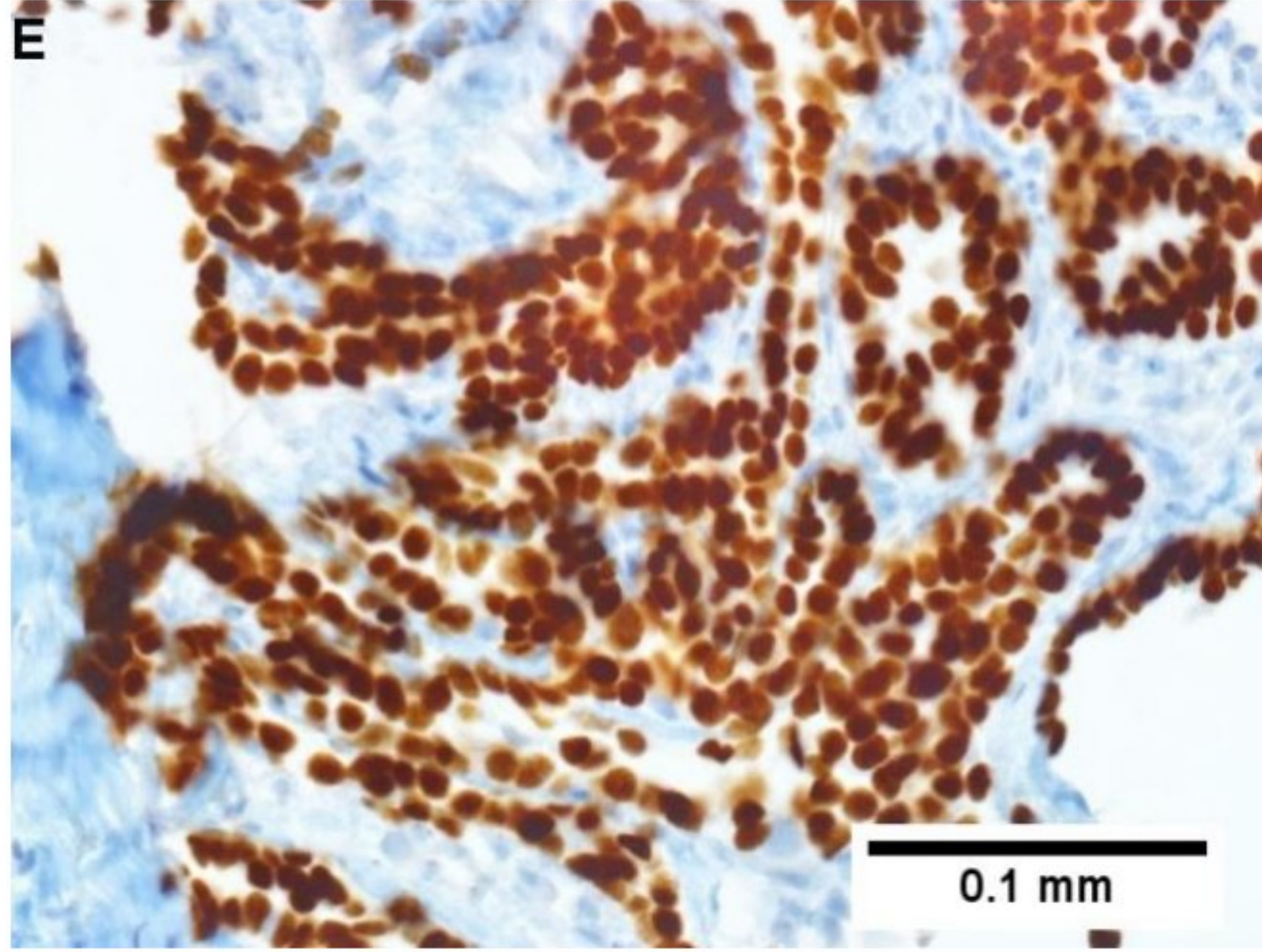
يكون TTF1 (thyroid transcription factor 1) إيجابياً في أغلب تنشؤات الرئة والدرق ولكن تتخف حساسيته من (100%) في الكارسينوما الغدية جيدة التمايز إلى (50%) في حال كونها سيئة التمايز في الرئة وأقل من (5%) في الدرق. ويمكن الاستفادة من Napsin A الذي يكون إيجابياً في نسبة قليلة من

أورام الرئة والدرق غير المتميزة وذلك بالاستعانة بـ PAX8 (paired box gene) الذي يكون إيجابياً في كارسينوما الدرق وسلبياً في كارسينوما الرئة^(124، 125، 126، 127، 128).

يفيد GATA3 (GATA binding protein 3) في تشخيص كارسينوما الثدي كمصدر بدئي وذلك في النمط CK7+/CK20- مع إيجابية المستقبلات الهرمونية حيث تبلغ حساسيته من 92% حتى 100%^(129، 130). كما يكون إيجابياً في 80-90% في كارسينوما الخلية الانتقالية⁽¹³¹⁾.

أما PAX8 فهو يصنف كواسم حساس لكارسينوما المبيض (79-99%) وبطانة الرحم (84-93%) والكلية (90-100%) والدرق (100%) ويكون سلبياً في حال كارسينوما الثدي والكولون والبروستات والكبد والمرى والمعدة^(128، 132).

كما يبدي WT1 (Wilms tumour 1) إيجابية في أكثر من 90% من حالات كارسينوما المبيض المصلية⁽¹³³⁾.



الصورة (20): نقائل كبدية من كارسينوما درقية

على اليسار : إيجابية TTF1 ضمن نوى الخلايا الورمية ، يشاهد أيضاً في كارسينوما الرئة (قوة التكبير 400 مرة)
على اليمين : إيجابية thyroglobulin مما يؤكد التشخيص (قوة التكبير 400 مرة)

الجدول (7): التلوينات المناعية النسيجية في التشخيص التفريقي للنمط CK7+/ CK20-⁽¹²²⁾

TTF1+, Napsin A+, GATA3-	كارسينوما الرئة
ER+/PgR+, GATA3+, MGB+/-, TTF1-	كارسينوما الثدي
PAX8+, ER+, WT1+, TTF1-, GATA3-	كارسينوما المبيض غير المخاطية
ER+, PAX8+, Vimentin+	كارسينوما بطانة الرحم الغدية
DPC4-/+ , CK17+/- , pVHL-, Maspin+, S100P+, MUC5AC+	كارسينوما البنكرياس
CDX2+/-, CEA+, CDH17+, MUC1-/+ , MUC5AC-/+ , SATB2-	كارسينوما المري الغدية
TTF1+, Thyroglobulin+, PAX8+	كارسينوما الدرق الجريبية/الحليمومية
TTF1+, Calcitonin+, CEA+	كارسينوما الدرق اللبية
CEA+, CDX2-/+ , MUC1-/+ , MUC5AC-/+ , CDH17+/- , -TTF1	كارسينوما المعدة الغدية

إن سلبية CK7 و إيجابية CK20 تمتلك قيمة تنبؤية تصل حتى 80% في أن الكولون هو المصدر

البدئي للورم⁽¹¹⁹⁾.

كما يتطلب ظهور النمط CK7+/CK20+ التحري عن تنشؤات الرئة والبنكرياس والمري والمعدة

والأمعاء الدقيقة والمبيض المخاطية والمثانة كمصدر بدئي للنقائل، كما أنه ينفي تنشؤات الثدي والكولون والكلية

والكبد والبروستات والدرق وقشر الكظر كمصدر بدئي لها^(134,135).

تشير إيجابية GATA3 و p40 و Thrombomodulin مع سلبية Villin و إيجابية السيتوبلازما لـ

β -catenin إلى السبيل البولي كمنشأ بدئي للنقائل. بالمقابل تشير إيجابية Villin و إيجابية النواة لـ β -

catenin إلى الكارسينوما الغدية للأمعاء الدقيقة كمنشأ بدئي لها⁽¹³⁶⁾.

يتميز CDX2 (caudal type homeobox 2) بنوعية عالية للكارسينوما الغدية للمري والمعدة

والأمعاء الدقيقة والبنكرياس والطرق الصفراوية وأورام المبيض المخاطية⁽¹³⁷⁾.

تشير إيجابية CEA (carcinoembryonic antigen) أو CA. 125 أو Dpc4 (SMAD)

(family member 4) أو MUC2 (mucin) إلى المنشأ المبيضي المحتمل للنقائل، كما يمتلك WT1

حساسية ونوعية تفوق 90% لأورام المبيض المصلية⁽¹³⁸⁾.

يستفاد من المستضد الورمي الجنيني (CEA) كواسم حساس غير نوعي حيث يبدي إيجابية في كارسينوما

الرئة والثدي والمعدة والكولون والبنكرياس والطرق الصفراوية⁽¹³⁹⁾ وسلبية في كارسينوما البروستات والكلية وقشر

الخصر وبطانة الرحم وأورام المبيض المصلية⁽¹⁴⁰⁾. ويستفاد منه عند مشاركته مع السيتوكيراتينات حيث غالباً ما

تكون كارسينوما الرئة (CK7+, CK20-, CEA+) وكارسينوما الكولون (CK7-, CK20+, CEA+)

وكارسينوما الثدي (CK7+, CK20-, CEA+) وكارسينوما المبيض (CK7+, CK20+/-, CEA-)

(141).

الجدول (8): التلوينات المناعية النسيجية في التشخيص التفريقي للنمط CK7+/ CK20+⁽¹²²⁾

GATA3+, p63+, p40+, CK5/6+, CK20+/-, S100P+, CK903+, -/+UPIII	كارسينوما الخلايا الانتقالية
Maspin A+, S100P+, IMP-3+, pVHL-, SMAD4-/+ , MUC5AC+, +/-CDX2	كارسينوما البنكرياس
CEA+, MUC5AC+/-, CDH17+, MUC1-/+ , CDX2+/-	كارسينوما المري الغدية
DPC4+, CA-12.5+, CDX2+/-	كارسينوما المبيض المخاطية
TTF1-/+ , CK7-/+ , CDX2+/-	الكارسينوما السنخية المخاطية
CEA+, CDX2-/+ , MUC1-/+ , MUC5AC-/+ , CDH17+/-, TTF1-	كارسينوما المعدة الغدية

إن الحصول على النمط -CK20-/CK7 يستبعد المنشأ الرئوي ويضع كلاً من البروستات والكلية والكبد وقشر الكظر كمنشأ محتمل للورم البدئي⁽¹⁴²⁾.

يفيد استخدام كلاً من anti-PSAP (prostate-specific acid phosphatase) و anti-PSA (Prostate-specific antigen) لتأكيد كارسينوما البروستات كمنشأ بدئي للنقائل في أغلب الحالات مع إمكانية كونها سلبية في حال التمايز السيء⁽¹⁴³⁾، بالإضافة إلى واسمات أخرى مثل P501S (prostein) و PSAM (prostate-specific antigen membrane) و NKX3.1 (NK3 Homeobox 1)⁽¹⁴⁴⁾. كما يتم الاستعانة بالعديد من الواسمات لتأكيد المصدر الكلوي للنقائل مثل RCC marker, CD10, vimentin, CAIX (Carbonic Anhydrase IX)⁽¹⁴⁵⁾ بالإضافة إلى PAX8 الذي يمتلك حساسية عالية ولكنه يفتقد إلى النوعية بسبب إيجابيته في كارسينوما الدرق والكلية والمبيض والرحم⁽¹²⁸⁾.

يساعد استخدام الـ vimentin في تحديد المصدر البدئي للكارسينوما مجهولة المصدر إضافة إلى دوره المذكور سابقاً كواسم للـ ساركوما. حيث يبدي إيجابية في كلاً من الكارسينوما الغدية لبطانة الرحم وكارسينوما الخلية الكلوية والكارسينوما الدرقية الجرابية وكارسينوما الغدد اللعابية بالإضافة إلى كارسينوما الخلايا المغزلية. بينما يكون سلبياً في كلاً من كارسينوما الكولون وعنق الرحم والبروستات والثدي والرئة وكارسينوما المبيض غير المصلية⁽¹⁴⁶⁾.

الجدول (9): التلوينات المناعية النسيجية في التشخيص التفريقي للنمط -CK20-/CK7⁽¹²²⁾

PSA+, NKX3.1+/-, PSAP+, P504S+, ERG+/-	كارسينوما البروستات
HepPar1+, CD10+, pCEA+, mCEA-, AFP+, Glypican-3+, Arginase-1+, CK19-	كارسينوما الخلية الكبدية
CD10+, PAX8+, Vimentin+, pVHL+, RCCMa+, Inhibin-, TTF1-, CEA-	كارسينوما الخلية الكلوية
Melan A+, Calretinin+, Inhibin A+, Synaptophysin+, Chromogranin-, CEA-	كارسينوما قشر الكظر
SATB2+, CDH17+, TTF3+/-, Calretinin+/-, CDX2+/-	كارسينوما الكولون

إن التفريق بين الأورام الكبدية البدئية والثانوية يعد أمراً هاماً وتلعب التلوينات المناعية النسيجية دوراً هاماً في هذا المجال أيضاً.

تعتبر كارسينوما الخلية الكبدية الورم البدئي الأكثر شيوعاً في الكبد حيث تشكل حوالي 85% منها (147).

ويعتبر النمط الصفيحي (Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLHC شكلاً نادراً منها حيث يشكل 1-4% من الحالات (148). تشمل الواسمات المفيدة في تشخيص كارسينوما الخلية الكبدية كلاً من

HepPar-1, CEA, Glypican-3, AFP, Arginase-1.

Glypican-3 هو عبارة عن بروتين يتواجد على سطح الخلية الورمية الكبدية في حوالي 75% من الحالات

ولا يتواجد في النسيج الكبدي السليم أو كارسينوما الطرق الصفراوية (149,150).

أما HepPar-1 فيتواجد في الخلايا الكبدية السليمة والخبيثة وتتجاوز حساسيته ونوعيته في تشخيص كارسينوما الخلايا الكبدية 80% ولكن تنخفض في الكارسينوما الكبدية عالية الدرجة (151).

كما يتواجد Arginase-1 في الخلايا الكبدية السليمة والخبيثة ويمتلك حساسية عالية للتشخيص تقدر بحوالي

96% (152). يتواجد AFP في الخلايا الكبدية الورمية دون السليمة لذلك يمتلك نوعية عالية ولكن بالمقابل

حساسيته منخفضة تتراوح بين 30-50% (153).

يكون CEA متعدد النسيلة إيجابياً في 70% من حالات كارسينوما الخلية الكبدية وتأخذ النمط القنيوي مما

يميزها عن كارسينوما الطرق الصفراوية والكارسينوما الغدية الثانوية في الكبد (151).

تشكل كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبدية حوالي 15% من الأورام الكبدية البدئية الخبيثة (154). تتميز

بإيجابية CK19 (100%) ، CK7 (80-100%) و CK20 (20%) من الحالات. كما يكون CEA

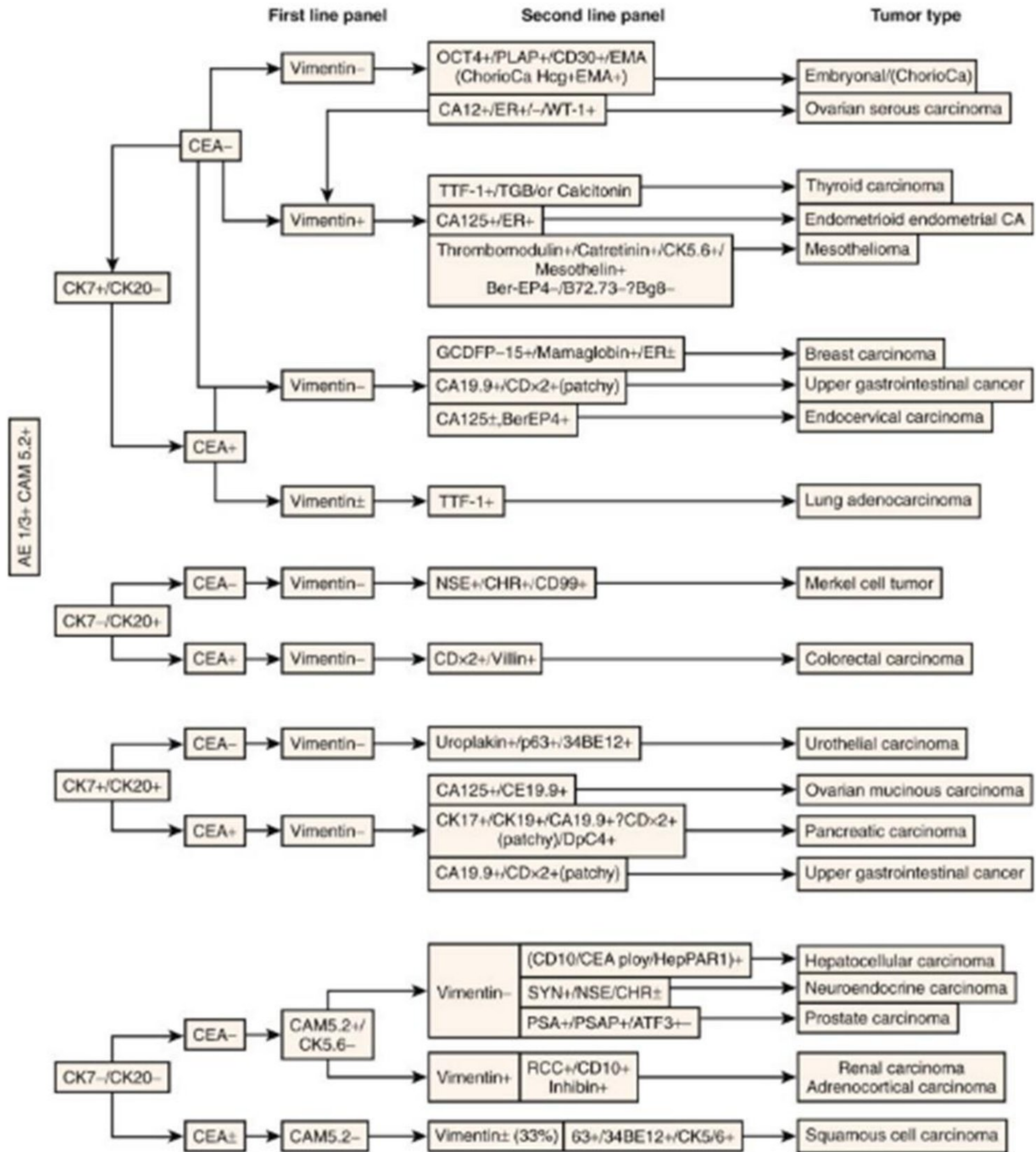
متعدد النسيلة إيجابياً وتأخذ النمط السيتوبلازمي المنتشر في كل الحالات تقريباً (155).

إن استخدام التلوينات المناعية النسيجية أدى إلى تطورات هائلة في تشخيص الورم البدئي مما ساهم في جعل المعالجة الورمية أكثر نوعية وبالتالي تحسين نوعية الحياة للمرضى، ولكن لا يزال هناك الحاجة للكشف عن المزيد منها لتشخيص أكثر دقة.

الجدول (10) : مراحل تشخيص النقائل مجهولة المصدر⁽¹⁵⁴⁾

أولاً - تحديد النمط الورمي	
الكارسينوما	Cytokeratins, e.g. aE1/3, CK7, CK20, CK5
الميلانوما	S100, Melan-a, HMB45
اللمفوما / اللوكيميا	CLa, CD20, CD3, CD138, CD30
السااركوما	Vimentin, actin, desmin, S100, c-kit
ثانياً - تحديد تحت النمط في حال كون النمط كارسينوما	
الكارسينوما الغدية	CK7, CK20, PSa plus other adenocarcinoma markers
الكارسينوما شائكة الخلايا	CK5, p63
كارسينوما الخلايا الانتقالية	CK7&20, urothelin
كارسينوما الخلية الكلوية	RCC, CD10, PaX8, Napsin a
كارسينوما الأورام الغدية الصماوية	Chromogranin, CD56, synaptophysin, TTF-1
كارسينوما الدرق	TTF-1, thyroglobulin, PaX8
كارسينوما الخلية الكبدية	Hepar1, CD10, glypican-3
كارسينوما قشر الكظر	Melan-a, inhibin
أورام الخلايا المنتشة	OCT4, PLaP, HCG, aFP
الميزوتليوما	Calretinin, mesothelin, WT1, D2-40

ثالثاً - تحديد المصدر البدئي المحتمل في حال كون من نوع الكارسينوما الغدية									
CDX2 and/or CK20	CK7	Mesothelin	Ca125	ER	PaX8	WT1	TTF-1 or NapsinA	PSa or NKX3.1	
-	-	-	-	-	-	-	-	+	البروستات
-	+	+	+	-	-	-	+	-	الرئة
-	+	-	+	±	-	-	-	-	الثدي
-	+	+	+	±	+	+	-	-	المبيض المصلية
+	+	+	+	+	+	-	-	-	المبيض المخاطية
+	+	±	±	-		-	-	-	البنكرياس
+	±	+	-	-		-	-	-	المعدة
				-		-	-	-	الكولون

الشكل (10): مخطط تشخيص الكارسينوما مجهولة المصدر⁽⁹⁶⁾

الباب الثاني : القسم العملي

الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه :

1- هدف البحث:

- ١- معرفة أشيع المصادر المحتملة للنقائل الكبدية مجهولة المصدر البدئي عند البالغين
- ٢- دور التلويينات المناعية النسيجية المتوفرة في تحديد مصدر الورم البدئي للنقائل الكبدية مجهولة المصدر عند البالغين

2- مواد الدراسة وطرائقها:

- نمط الدراسة : دراسة مقطعية عرضية
 - مكان الدراسة : مستشفى الأسد الجامعي بدمشق
 - زمان الدراسة ومدتها : من كانون الثاني 2017 حتى حزيران 2019.
 - معايير الاستبعاد :
- ١- رفض المريض إجراء الخزعة
 - ٢- وجود مضاد استطباب للخزعة الكبدية : اعتلالات التخثر - حبن غزير - توسع بالأقنية الصفراوية داخل الكبد
 - ٣- كون الآفات نقائل ثانوية لورم بدئي معروف
- معايير الاشتمال :
- مرضى الكتل الكبدية سواء المفردة أو المتعددة الذين بحاجة إلى إجراء خزعة كبدية

أدوات الدراسة , وطريقة العمل :

تمت دراسة المرضى المقبولين في المشفى بسبب آفة كبدية وحيدة أو متعددة وذلك عبر القصة المرضية والفحص السريري المفصلين والفحوص المخبرية والشعاعية والتنظيرية اللازمة ومن ثم اللجوء إلى إجراء خزعة موجهة بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير الطبقي المحوري. يتم فحص العينة بعد تطبيق تلوين الهيماتوكسليين-إيوزين وعند إثبات وجود الخباثة تستخدم التلوينات المناعية النسيجية حيث يتم في البدء التفريق بين الأورام الكبدية الخبيثة البدئية مثل كارسينوما الخلية الكبدية وكارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد والأورام الكبدية الثانوية. ويتم بعدها العمل على تحديد الورم البدئي في حال كون الآفات هي عبارة عن نقائل كبدية مجهولة المصدر البدئي عبر تحديد النمط الورمي العام ومن ثم تحت النمط الورمي والمنشأ إن أمكن.

تضمنت التلوينات المناعية النسيجية المستخدمة في التشخيص: CK AE1/AE3, S100, LCA,

HepPar1, Vimentin, CD15, CD20, CD30, CD56, CK7, CK20, CK19, Chromogranin, Actin, Desmin, ER, PSA, CDX2, TTF1, AFP, CK5/6, CEA, Synaptophysin.

تم تطبيق كلاً من HepPar1, AFP, CK7, CK20 على كافة العينات، أما الواسمات الأكثر نوعية

فتم استخدامها تبعاً للتوجه بناءً على المظاهر المورفولوجية عند الفحص المجهرى باستخدام تلوين الهيماتوكسليين-إيوزين. فمثلاً عند الشك بالكارسينوما الغدية العصبية يستخدم Chromogranin و Synaptophysin.

3- الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS النسخة 24 , وكذلك برنامج Excel 2016.

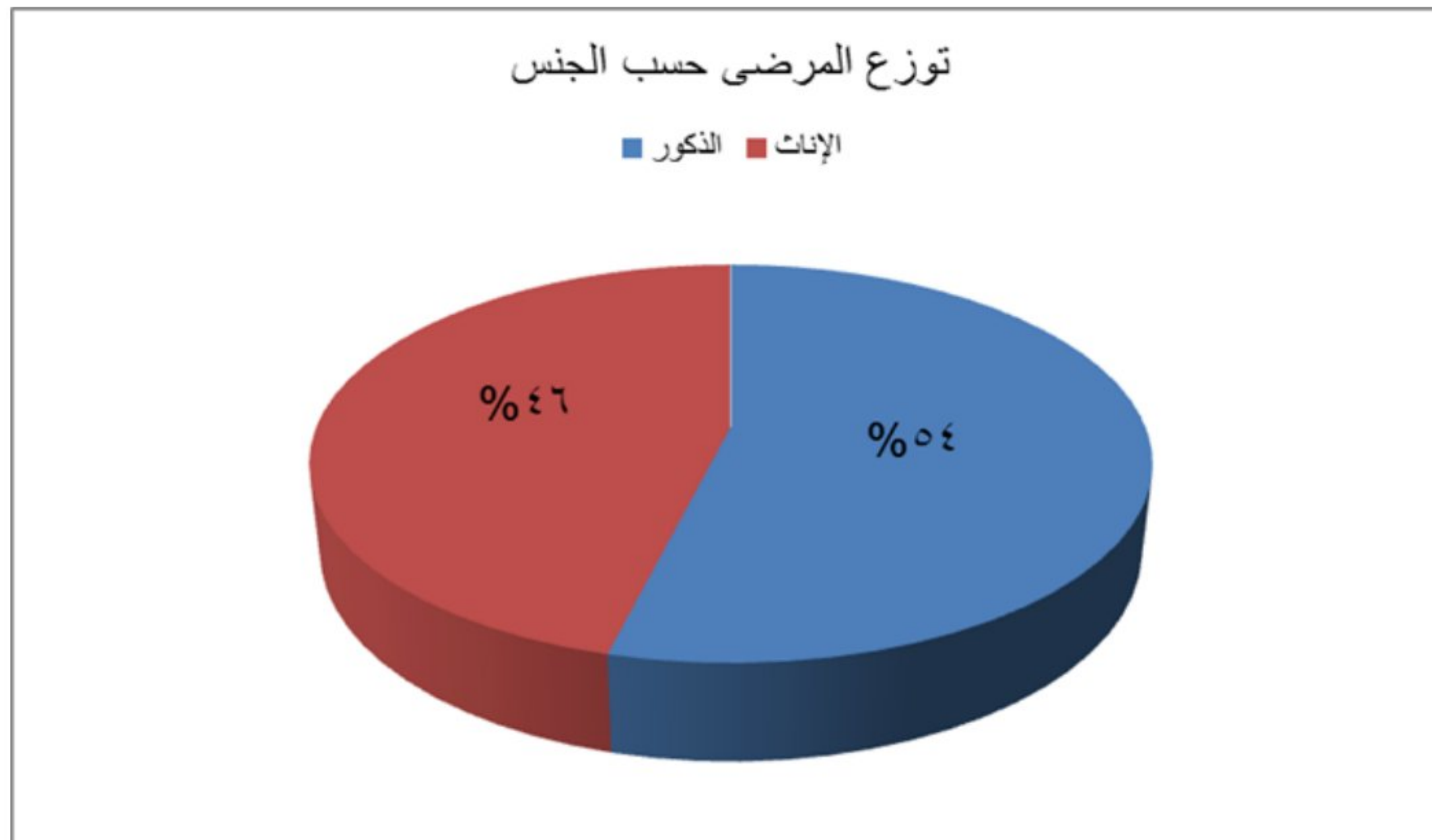
4- الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً أكانوا من الزملاء الباحثين أو

المشاركين في البحث أو المستهدفين من البحث ، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر ، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية في أثناء عملية البحث ، وفي بحثنا هذا سئلنا بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال الموافقة المستنيرة التي استُخدمت في البحث ضمن الملحق في نهاية البحث .

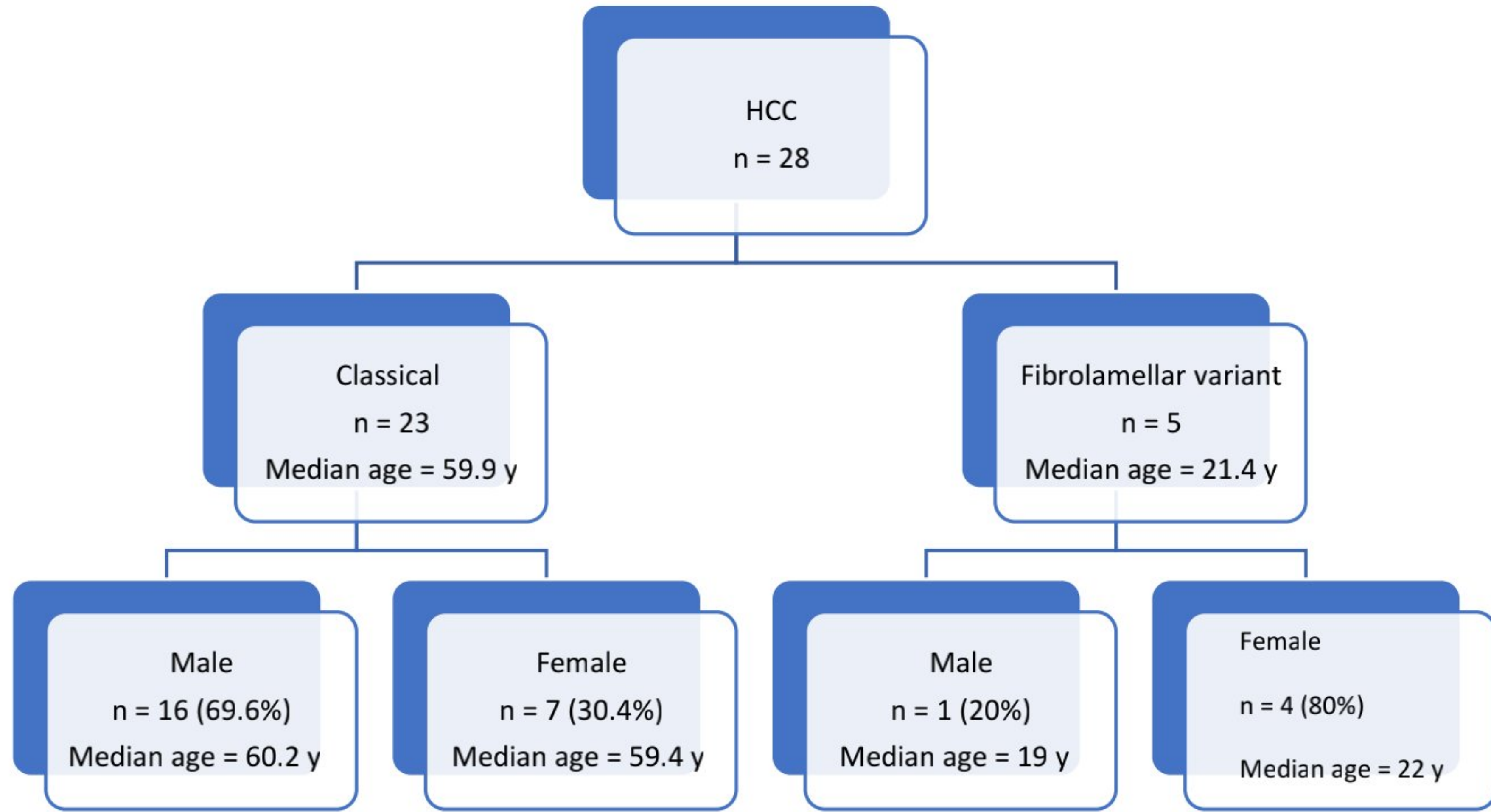
الفصل الثاني : نتائج البحث :

بلغ عدد المرضى الكلي ضمن العينة (118) مريض، تم استبعاد (18) مريض حيث تم تشخيص: هيمانجيوم وعائي كبدي لـ (5) مريض، فرط تصنع عقيدي بؤري (FNH) لمريضة واحدة ولم يتم استكمال الدراسة باستخدام التلوينات المناعية لـ (12) مريض منهم ضمن المشفى، فكان عدد المرضى النهائي المشمولون بالدراسة (100) مريض يتضمنون (54) ذكر و (46) أنثى.



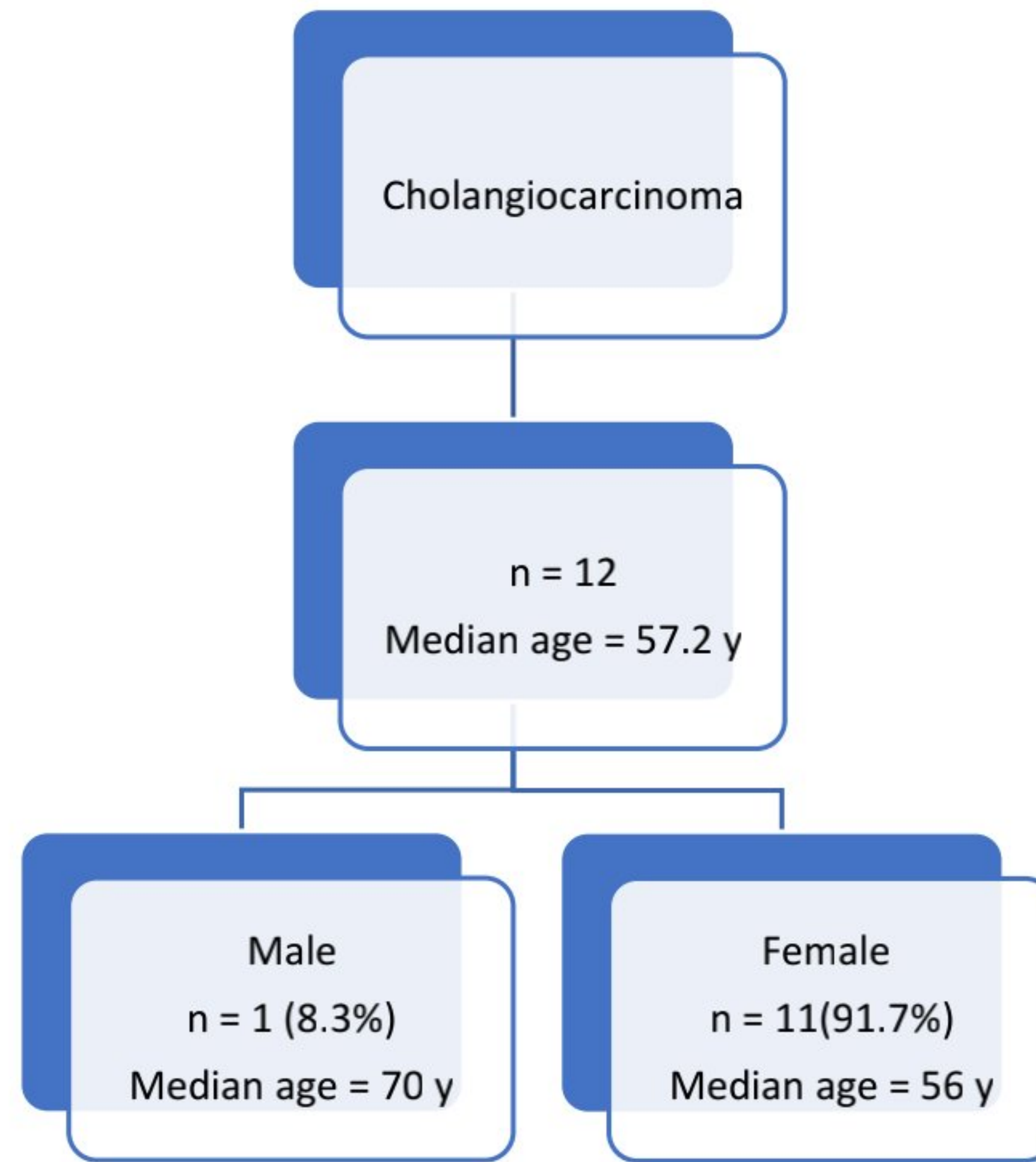
تم تقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات حسب نتائج التشريح المرضي:

التشخيص	عدد المرضى
كارسينوما الخلية الكبدية HCC	28
كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبدية ICC	12
النقائل الكبدية مجهولة المصدر	60



HCC	Hep par-1	CK 7	CK 20	AFP
Classical	21 (91.3%)	1(4.3%)	0 (0%)	7 (30.4%)
Fibrolamellar variant	5 (100%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

بلغ عدد مرضى كارسينوما الخلية الكبدية (28) مريض، (23) مريض من النمط الكلاسيكي و (5) مرضى من النمط الصفحي. كان HepPar1 إيجابياً في 21 مريض من النمط الكلاسيكي (91.3%) 5 من النمط الصفحي (100%). كان AFP إيجابياً في 7 مرضى من النمط الكلاسيكي (30.4%) وسلبياً في مرضى النمط الصفحي. أما CK7 فكان إيجابياً لدى مريض واحد من النمط الكلاسيكي (4.3%) 5 من النمط الصفحي (100%). أما بالنسبة لـ CK20 فكان سلبياً في كل حالات كارسينوما الخلية الكبدية. تمت مشاهدة النمط (- CK 7, - CK 20) في 79% من الحالات والنمط (- CK 7, + CK 20) في 21% من حالات كارسينوما الخلية الكبدية.

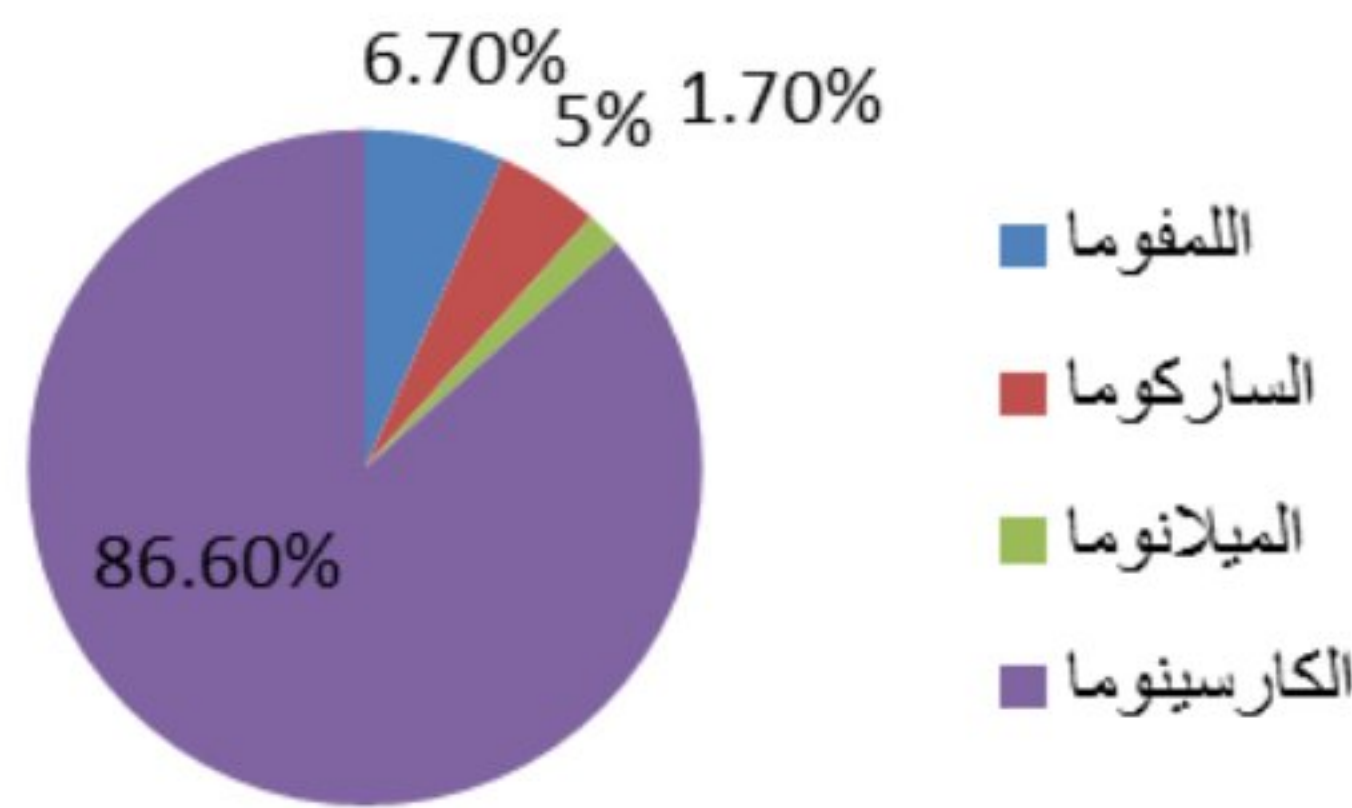


	Hep par-1	CK 7	CK 20	CK 19
Cholangiocarcinoma	0 (0%)	12 (100%)	0 (0%)	12 (100%)

بلغ عدد مرضى كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد (12) مريض. كان HepPar1 و AFP سلبياً في كل الحالات. أما CK7 فكان إيجابياً لدى 12 مريض (100%). أما بالنسبة لـ CK20 فكان سلبياً في كل حالات كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبدية. بالمقابل كان CK19 إيجابياً في كل الحالات. تمت مشاهدة النمط (- CK 20, + CK 7) في 100% من الحالات.

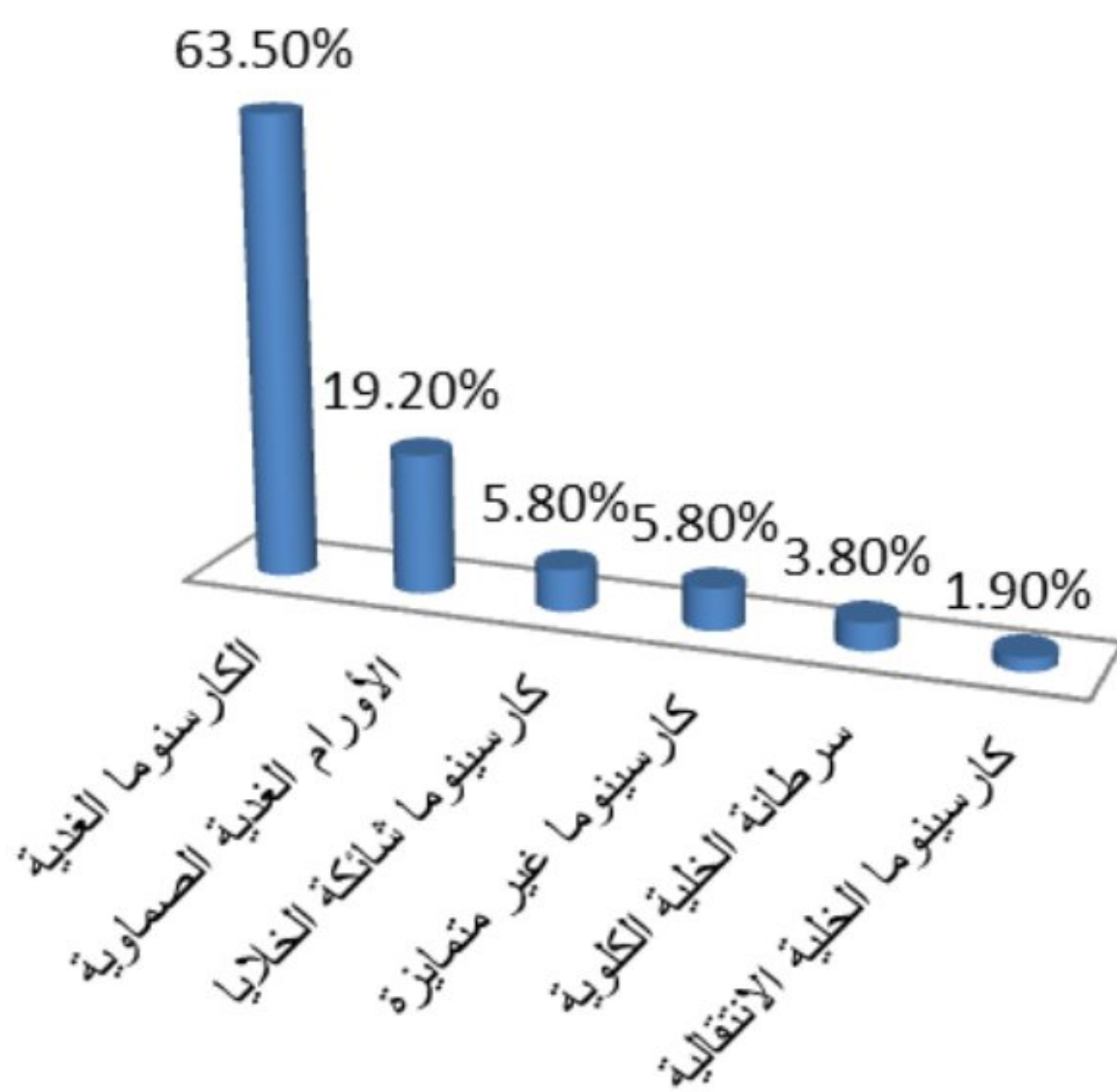
بلغ عدد المرضى الذين تم تشخيص نقائل كبدية مجهولة المصدر لديهم (60) مريض مع وجود أرجحية للذكور (56.7%) مقابل (43.3%) للإناث. تراوحت أعمار المرضى بين 24 و 80 سنة وبلغ متوسط العمر لديهم (54.3) سنة. توضع النسبة الأعلى من المرضى (51.7%) ضمن المجموعة العمرية (30-60) سنة. و يبين الجدول التالي خصائص المرضى في مجموعة النقائل الكبدية مجهولة المصدر :

النسبة المئوية	عدد الحالات	
%3.3	2	العمر > 30 سنة
%51.7	31	30 – 60 سنة
%45	27	< 60 سنة
%56.7	34	الجنس ذكور
%43.3	26	إناث

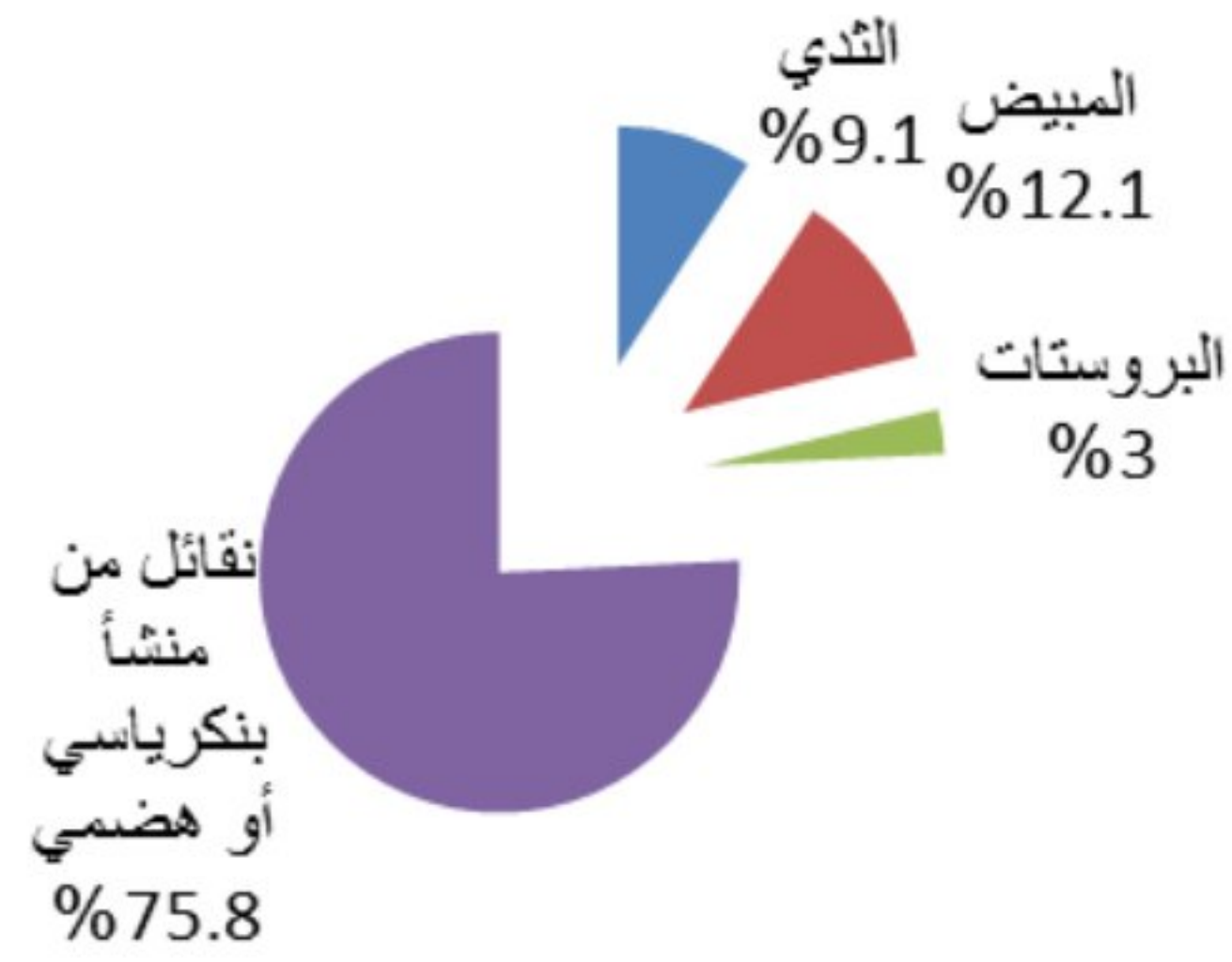


أظهرت النتائج أن النمط النسيجي الأشيع هو الكارسينوما (86.6%) ، يتلوه اللمفوما والساركوما والميلانوما على التوالي.

أما بالنسبة لتحت الأنماط منها فكانت الكارسينوما الغدية هي الأشيع (63.5%) تلاها الكارسينوما الغدية الصماوية (19.2%).



تحت أنماط الكارسينوما حسب نتائج التشريح المرضي		
تحت النمط	عدد المرضى	النسبة
الكارسينوما الغدية	33	%63.5
الأورام الغدية الصماوية	10	%19.2
كارسينوما شائكة الخلايا	3	%5.8
كارسينوما غير متميزة	3	%5.8
سرطانة الخلايا الكلوية	2	%3.8
كارسينوما الخلية الانتقالية	1	%1.9



وكان السبيل الهضمي والبنكرياس هو المنشأ البدئي

المحتمل في (75.8%) من حالات الكارسينوما

الغدية.

كما توزعت إيجابية التلوينات المناعية HepPar1, AFP, CK7, CK20 في حالات الكارسينوما الانتقالية

مجهولة السبب المشخصة في مرضى العينة على النحو التالي:

عدد و نسبة الحالات الإيجابية للتلوينات المناعية				عدد الحالات	نمط الكارسينوما	
CK20	CK7	AFP	HepPar1			
0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	10	غدية صماوية	كارسينوما ثانوية
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3	شائكة الخلايا	
1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2	خلية كلوية	
1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1	خلية انتقالية	
4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4	كولون	
0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3	ثدي	
2 (50%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4	مبيض	
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1	بروستات	
2 (9.5%)	20 (95.2%)	0 (0%)	0 (0%)	21	منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني	

كما توزعت أنماط (CK 7, CK 20) بين مرضى الكارسينوما الانتقالية على النحو التالي:

المصدر البدئي المحتمل	عدد و نسبة الحالات	نمط (CK 7, CK 20)
غدية صماوية (8%) 2	25 (51.02%)	(CK 7+, CK 20-)
ثدي (12%) 3		
مبيض (8%) 2		
منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني (72%) 18		

خلية انتقالية (20%) 1	5 (10.2%)	(CK 7+ ,CK 20+)
مبيض (40%) 2		
منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني (40%) 2		
كلوية (20%) 1	5 (10.2%)	(CK 7- ,CK 20+)
كولون (80%) 4		
غدية صماوية (57.14%) 8	14(28.57%)	(CK 7- ,CK 20-)
شائكة الخلايا (21.42%) 3		
بروستات (7.14%) 1		
منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني (7.14%) 1		
كلوية (7.14%) 1		

حيث كان HepPar1 و AFP سلبياً في كل حالات مرضى النقائل الكبدية و تمت مشاهدة النمط

(CK 7 + ,CK 20-) في (51.02%) من حالات الكارسينوما الغدية.

أما عند تقسيم مرضى العينة بشكل عام عند إجراء خزعة من آفة كبدية مجهولة فنجد أن النقائل الكبدية هي

التشخيص النسيجي الأشيع لدى كل من الذكور و الإناث.

الجنس	التشخيص النسيجي	عدد و نسبة الحالات
الذكور	HCC	17 (31.45%)
	ICC	1 (1.85%)
	النقائل	36 (66.7%)
الإناث	HCC	11 (23.9%)
	ICC	11 (23.9%)
	النقائل	24 (52.2%)

كما توزع نتائج خزعات كلاً من الذكور و الإناث حسب الفئات العمرية على الشكل التالي:

الفئة العمرية	> 30 سنة	30 – 60 سنة	< 60 سنة
عدد المريضات	6	31	9
نوع الورم	HCC = 4 (66.7%)	CC = 9 (29%)	CC = 2 (22.2%)
	نقائل من ورم مبيضي = 2 (33.3%)	HCC = 5 (16%)	HCC = 2 (22.2%)
		نقائل من منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني = 5 (16%)	نقائل من ورم ثديي = 1 (11.1%)
		نقائل من ورم ثديي = 2 (6.5%)	نقائل من ورم مبيضي = 1 (11.1%)
		نقائل من ورم غدي صماوي = 2 (6.5%)	لمفوما = 1 (11.1%)
		ساركوما = 2 (6.5%)	نقائل من ورم غدي صماوي = 1 (11.1%)
		كارسينوما غير متميزة = 2 (6.5%)	نقائل من ورم كولوني = 1 (11.1%)
		نقائل من ورم مبيضي = 1 (3.2%)	
		نقائل من كارسينوما شائكة الخلايا = 1 (3.2%)	
		لمفوما = 1 (3.2%)	
		نقائل من سرطانة خلية كلوية = 1 (3.2%)	

الفئة العمرية	> 30 سنة	30 – 60 سنة	< 60 سنة
عدد المرضى	3	31	20
نوع الورم	HCC = 2 (66.7%)	نقائل من منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني = 11 (35.5%)	HCC = 9 (45%)
	لمفوما = 1 (33.3%)	HCC = 6 (19.4%)	نقائل من منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني = 5 (25%)
		نقائل من ورم غدي صماوي = 5 (16%)	نقائل من ورم غدي صماوي = 2 (10%)
		نقائل من ورم كولوني = 2 (6.5%)	نقائل من ورم كولوني = 1 (5%)
		نقائل من كارسينوما شائكة الخلايا = 2 (6.5%)	CC = 1 (5%)
	لمفوما = 1 (3.2%)	ساركوما = 1 (5%)	
	نقائل من كارسينوما خلية انتقالية = 1 (3.2%)	نقائل من سرطانة بروتينات = 1 (5%)	
		نقائل من سرطانة خلية كلوية = 1 (3.2%)	
		نقائل من سرطانة خلية كلوية = 1 (3.2%)	
		ميلانوما = 1 (3.2%)	

الفصل الثالث : المناقشة :

تعتبر العقد اللمفاوية العضو الهدف الأول للآفات الانتقالية ويليها الكبد في المرتبة الثانية حيث تتواجد النقائل الكبدية في حوالي (40%) من حالات الوفيات الناجمة عن سبب ورمي ويشكل قصور الخلية الكبدية (10%) من أسباب هذه الوفيات ^(8,1). تكون النقائل الكبدية متعددة غالباً (77%) وتنتشر في الفصين معاً ⁽⁷⁾. إن تحديد المصدر البدئي يلعب دوراً هاماً في التدبير العلاجي ⁽¹⁵⁷⁾، وخاصة مع ظهور معالجات ورمية هدفية حديثة مما يجعل تحديد النمط النسيجي أوتحت النمط والمصدر البدئي خطوة مهمة وضرورية عند وضع الخطة العلاجية ⁽⁶⁾.

أظهرت نتائج الدراسة أن متوسط العمر هو (54.3) سنة مع وجود أرجحية للذكور (56.7%)، وهي نتائج متقاربة مع تقرير صادر عن الكلية الملكية للمشرحين المرضيين (Royal College of Pathologists) ذكر فيه أن متوسط العمر هو (60) سنة مع وجود أرجحية للذكور (53%) مقابل (47%) للإناث ⁽¹⁵⁸⁾.

يمكن التمييز بين الأنماط النسيجية الرئيسية: كارسينوما أو ساركوما أو ميلانوما أو لمفوما عبر الشكل المورفولوجي في أغلب الحالات كما أن لاستخدام التلوينات المناعية النسيجية التي تتضمن كلاً من الواسمات الظهارية (pan CK) واللمفاوية (LCA) والميزانشيمية (vimentin) والميلانينية (S100) دوراً هاماً في تأكيد الانطباع الأولي ⁽¹⁵⁹⁾.

تشكل الكارسينوما النمط الأشيع للنقائل الكبدية ⁽⁸⁶⁾، وكذلك بينت هذه الدراسة أن النمط النسيجي الأشيع هو الكارسينوما (86.6%). تعتبر السيتوكريينات CKs واسم مهم لتشخيص الكارسينوما حيث تبدي إيجابية قوية ومنتشرة ضمنها، ويتم يمكن الكشف عنها بواسطة أضداد تكشف السيتوكريينات بشكل عام (pankeratin antibodies AE1 and AE3) ولذلك تستخدم في التقييم الأولي للنمط الورمي ⁽¹¹¹⁾.

تتضمن المرحلة الثانية في التشخيص تحديد تحت النمط الورمي في الكارسينوما بالاستعانة بالتلوينات المناعية النسيجية حيث أظهرت نتائج عدة دراسات أن الكارسينوما الغدية هي تحت النمط الأشيع ويليها الكارسينوما غير المتميزة والكارسينوما شائكة الخلايا والكارسينوما الغدية الصماوية ^(93,138,7). كما بينت دراسة أخرى أن تحت

النمط الأشيع هي الكارسينوما الغدية ويتلوها الكارسينوما الغدية الصماوية⁽⁶⁾. بينما أظهرت دراستنا أن الكارسينوما الغدية هي الأشيع (63.5%) تلاها الكارسينوما الغدية الصماوية (19.2%) ثم الكارسينوما غير المتميزة والكارسينوما شائكة الخلايا (5.8%) لكل منهما.

تعد الكارسينوما الغدية تحت النمط الأكثر شيوعاً من بين أنواع النقائل الكبدية وتتجم غالباً عن أورام الرئة والكولون والثدي والبنكرياس والمعدة وبشكل أقل عن أورام الرحم والمبيض والبروستات⁽¹⁰⁸⁾. وتظهر الدراسة الحالية أن المصدر البدئي الأشيع هو السبيل الهضمي والبنكرياس في (75.8%) من حالات الكارسينوما الغدية وذلك مماثل لعدة دراسات ذكرت سابقاً^(7,160).

تلعب التلوينات المناعية النسيجية دوراً هاماً في تشخيص الأورام الكبدية بنوعيتها البدئي والثانوي.

يعتبر (HepPar-1) hepatocyte paraffin 1 و alpha-fetoprotein (AFP) من أكثر التلوينات المستخدمة للكشف عن كارسينوما الخلية الكبدية. إن HepPar-1 هو جسم مضاد لـ (carbamoyl phosphate synthetase 1)، وهو أنزيم في حلقة اصطناع البولة والتي تتم في المتقدرات الكبدية. يتواجد HepPar-1 في الكبد غالباً حيث يكون إيجابياً في الخلايا الكبدية سواء كانت سليمة أو ورمية، ولكن يمكن أن يتواجد في أعضاء أخرى مثل الأمعاء الدقيقة⁽¹⁶¹⁾. ووجد أنه يمتلك حساسية ونوعية عالية في الكشف عن كارسينوما الخلية الكبدية حيث تتجاوز كلاً منها (80%)، ولكن تنخفض في حال كون التمايز سيئاً⁽¹⁵³⁾. في دراستنا وجدنا أن الحساسية و النوعية لـ (Hep par-1) هي 92.85% و 100% على التوالي.

إن AFP هو عبارة عن بروتين ورمي جنيني يتم إنتاجه في الكبد والأديم الباطن للكيس المحي. يتواجد فقط في الخلايا الكبدية الورمية دون السليمة. ويتميز بنوعية عالية لكارسينوما الخلية الكبدية ولكن بالمقابل يمتلك حساسية منخفضة له حيث تتراوح بين (30-50%) فقط كما يكون إيجابياً في أورام الخلايا المنتشة أيضاً⁽¹⁵³⁾. في دراستنا وجدنا أن الحساسية و النوعية لـ (AFP) هي 25% و 100% على التوالي، مع ملاحظة أن AFP كان سلبياً في كل حالات كارسينوما الخلية الكبدية من النمط الصفيحي وهذا موافق لعدة دراسات سابقة^(162,163).

يبدى Cytokeratin 7 (CK7) إيجابية في كارسينوما الطرق الصفراوية وسلبية في كارسينوما الخلية الكبدية، أما Cytokeratin 20 (CK20) فيكون إيجابياً في كارسينوما الطرق الصفراوية خارج الكبد، ولكنه سلبي في كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد وكارسينوما الخلية الكبدية⁽¹⁵¹⁾.

تبين الدراسات أن CK7 يكون إيجابياً في (0-30%) من حالات كارسينوما الخلية الكبدية⁽⁸⁾. ويتميز الشكل الصفيحي عن الكلاسيكي بإيجابية أعلى لـ CK7 تتراوح بين (92-100%) ، و سلبية AFP التي ذكرناها سابقاً^(162,164).

كانت نتائج دراستنا مشابهة لما ذكر حيث أبدى CK7 إيجابية في (4.3%) في الشكل الكلاسيكي و(100%) في الشكل الصفيحي لكارسينوما الخلية الكبدية أما CK20 فكان سلبياً في كل الحالات. كما أظهرت النتائج أن النمط (CK7- , CK20-) كان مشاهداً في 79% والنمط (CK7+ , CK20-) في 21% من حالات كارسينوما الخلية الكبدية وهي نتائج مقارنة لدراسة سابقة كان فيها النمط (CK7- , CK20-) مشاهداً في 87.5% والنمط (CK7+ , CK20-) في 12.5% من الحالات⁽⁸⁾.

تبدي كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد إيجابية لكل من CK7 و CK19⁽¹⁶⁵⁾، وقد أظهرت دراسة سابقة أن CK7 كان إيجابياً في (93.65%) في كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد، و CK20 في (9.75%) منها⁽⁸⁾. كذلك بينت نتائج دراستنا إيجابية كلاً من CK7 و CK19 في (100%) من الحالات و كان النمط (CK7+ , CK20-) هو المشاهد في 100% من حالات كارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد. يتوافر عدد من التلوينات المناعية النسيجية التي تساعد على تحديد المصدر البدئي في حالات النقائل الكبدية مجهولة المصدر وذلك لأن الفحص المجهرى اعتماداً على الشكل المورفولوجي بعد استخدام التلوينات الروتينية مثل الهيماتوكسلين-إيوزين غير كاف لوحده. ويعد استخدام كلاً من CK7 و CK20 من أشيع الطرق التي تستخدم في هذا المجال. حيث يستخدمان معاً من أجل المساعدة في التحري عن المصدر البدئي وتطبيق التلوينات المناعية النسيجية الأكثر نوعية كخطوة تالية.

يتميز CK20 بمحدودية انتشاره وإيجابيته في أورام السبيل الهضمي والأورام المخاطية للمبيض وكارسينوما الخلية الانتقالية مما يجعل دوره مهماً في الكشف عن هذه الأورام سواء في مكانها البدئي أو الانتقالي، أما CK7 فهو أكثر انتشاراً ويكون إيجابياً في كلاً من كارسينوما الثدي والرئة والمبيض والبنكرياس والطرق الصفراوية وكارسينوما الخلية الانتقالية ويكون سلبياً في كارسينوما الكولون والكلية والبروستات والخلية الكبدية عدا في الشكل الصفيحي منها^(120,119).

أظهرت نتائج دراستنا أن إيجابية CK7 كانت (100%) في حالات النقائل الكبدية التي تم تحديد الثدي أو المبيض كمنشأ لها و (95%) في حالات النقائل الكبدية التي تم تحديد البنكرياس أو السبيل الهضمي خارج الكولوني كمنشأ لها، بينما كانت سلبية في (100%) من حالات النقائل التي كان البروستات أو الكولون أو كارسينوما شائكة الخلايا مصدر لها.

بالمقابل كانت CK20 إيجابية في (100%) من حالات النقائل الكبدية التي تم تحديد الكولون كمنشأ بدئي لها، و (50%) في حالات النقائل الكبدية التي تم تحديد المبيض كمنشأ لها، بينما كانت سلبية في (100%) من حالات النقائل التي كان البروستات أو الثدي أو كارسينوما شائكة الخلايا مصدر لها.

كان النمط (CK 20- , CK 7 +) هو الأكثر مشاهدة في حالات النقائل الكبدية مجهولة المصدر البدئي من نمط الكارسينوما الغدية وذلك في حوالي (50%) من الحالات وتم تحديد الثدي أو البنكرياس أو السبيل الهضمي خارج الكولوني أو الكارسينوما الغدية العصبية كمنشأ لها.

كما تمت مشاهدة النمط (CK 20+ , CK 7-) في حوالي (10%) من حالات النقائل الكبدية مجهولة المصدر البدئي من نمط الكارسينوما الغدية وتم تحديد الكولون كمنشأ لمعظمها (80%).

تشير الدراسات إلى أن النمط (CK 20+ , CK 7-) يمتلك قيمة تنبؤية إيجابية إلى أن الكولون هو المصدر البدئي للنقائل تصل حتى (80%)⁽¹¹⁹⁾، وبلغت هذه القيمة (80%) في دراستنا.

بينت الدراسة أيضاً أنه عند إجراء خزعة من آفة كبدية مجهولة لإجراء التشخيص النسيجي لها فإن كونها نقيلة كبدية مجهولة المصدر هي التشخيص النسيجي الأشيع لدى كل من ثلثي الحالات لدى الذكور و نصفها لدى الإناث. وتشكل كارسينوما الخلية الكبدية ثلث الحالات لدى الذكور و ربعها لدى الإناث. أما بالنسبة لكارسينوما الطرق الصفراوية داخل الكبد فهناك أرجحية واضحة للإناث حيث تشكل ربع الحالات لديها بينما لا تتجاوز نسبتها 2% من الحالات لدى الذكور.

أما بالنظر إلى الفئات العمرية حسب الجنس فإن كارسينوما الخلية الكبدية من النمط الصفحي أو النقائل الكبدية من منشأ مبيضي قد شكلت التشخيص النسيجي عند الإناث التي تقل أعمارهن عن 30 سنة، بينما شكلت كارسينوما الخلية الكبدية من النمط الصفحي واللمفوما التشخيص النسيجي عند الذكور من نفس الفئة العمرية. أما بالنسبة للفئة العمرية (30-60) سنة فكانت كارسينوما الطرق الصفراوية الطرق الصفراوية داخل الكبد هي أشيع الأورام البدئية والنقائل من منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني هي أشيع مصادر النقائل مجهولة السبب لدى الإناث، بينما شكلت كارسينوما الخلية الكبدية أشيع الأورام البدئية والنقائل من منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني هي أشيع مصادر النقائل مجهولة السبب لدى الذكور. أما بالنسبة للفئة العمرية التي تزيد عن 60 سنة فقد تساوت نسبة كارسينوما الطرق الصفراوية الطرق الصفراوية داخل الكبد و كارسينوما الخلية الكبدية كسبب للأورام البدئية لدى الإناث، بينما شكلت كارسينوما الخلية الكبدية أشيع الأورام البدئية و النقائل من منشأ بنكرياسي أو هضمي خارج كولوني هي أشيع مصادر النقائل مجهولة السبب لدى الذكور.

إن استخدام التلوينات المناعية النسيجية أدى إلى تطورات هائلة في تشخيص الورم البدئي مما ساهم في جعل المعالجة الورمية أكثر نوعية وبالتالي تحسين نوعية الحياة للمرضى، ولكن لا يزال هناك الحاجة للكشف عن المزيد منها لتشخيص أكثر دقة.

- الدراسات السابقة :

1. دراسة أجريت في مشفى الخرطوم في السودان 2021 م⁽⁶⁾

(The Role of Immunohistochemistry in the Workup of Malignant Neoplasms of Unknown Primary Origin at Khartoum Oncology Hospital)

أجريت على 4436 مريضاً وكانت النتائج على النحو التالي: شكلت الفئة العمرية (60-69) النسبة الأعلى بين المرضى حيث بلغت (20.13%) مع أرجحية للذكور (51.77%). كانت الكارسينوما هي النمط الورمي الأشيع وشكلت الكارسينوما الغدية تحت النمط الأشيع (75.89%) تتلوها الكارسينوما غير المتمايضة (14.18%)، ثم الكارسينوما شائكة الخلايا (7.09%). تختلف هذه الدراسة عن دراستنا أنها تضمنت كافة النقائل مجهولة المصدر بغض النظر عن العضو الهدف كالعقد اللمفاوية والكبد والرئة.

2. دراسة أجريت في باكستان 2011 م⁽⁷⁾

(Diagnostic challenges and role of immunohistochemistry in metastatic liver disease)

أجريت على 130 مريضاً وكانت النتائج على النحو التالي: شكل المرضى الذكور (67%) من مرضى العينة، وكان السبيل الهضمي (45%) أشيع مكان بدئي للنقائل الكبدية تلاه الأورام الغدية الصماوية ومن ثم المرارة.

3 دراسة أجريت في المملكة العربية السعودية 2009 م⁽⁸⁾

(The Diagnostic Value of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Primary and Secondary Hepatic Carcinomas)

أجريت على 41 مريضاً وكانت النتائج على النحو التالي: شوهد النمط (CK7+, CK20-) في (12.5%) من مرضى كارسينوما الخلية الكبدية و (100%) من مرضى كارسينوما الطرق الصفراوية. بينما شوهد النمط

(CK7-,CK20+) في كل مرضى النقائل الكبدية من مصدر كولوني. كما كان AFP إيجابياً في (43.7%) من مرضى كارسينوما الخلية الكبدية وسلبياً في كل أنواع الأورام الأخرى.

المحددات والمعوقات :

أجريت الدراسة ضمن مركز وحيد (مستشفى الأسد الجامعي بدمشق) كما لم يتوفر العديد من التلوينات المناعية النسيجية النوعية واقتصر البحث على التلوينات المناعية النسيجية المتوفرة .

الخلاصة والمقترحات :

أظهرت دراستنا وجود دور هام للتلوينات المناعية النسيجية في تشخيص الآفات الورمية, ويجب العمل على توفير النوعية منها للوصول إلى التشخيص بشكل أدق .

الباب الثالث : الملاحق :

الموافقة المستنيرة :

نحن بصدد إجراء بحث علمي أهمية التلوينات المناعية النسيجية في تشخيص النقائل الكبدية مجهولة المصدر .

ندعوك إلى المشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول ذلك أو رفضه , لكن قبل أن تأخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات الآتية :

- في حال الموافقة على المشاركة , سيتم الإطلاع على استمارة خزعة الكبد الخاصة بك .
- سيطلع على المعلومات السابقة الباحث والمشرف عليه فقط , وذلك بموافقة إدارة المستشفى .
- بعد الانتهاء من البحث لن تُنشر أي معلومة متعلقة بك ذات طابع شخصي .
- في حال الموافقة على المشاركة يُرجى التوقيع أسفل الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لديّ الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في هذه الدراسة .

اسم المشارك: ----- توقيع المشارك أو من ينوب عنه : ----

اسم الباحث : ندى محمد الشلبي توقيع الباحث : -----

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

دور التلويينات المناعية النسيجية في تشخيص النقائل الكبدية مجهولة المصدر

طالبة الدكتوراه ندى محمد الشلبي

الاسم :	
الجنس :	العمر :
الهاتف :	السكن :
نتيجة خزعة الكبد :	
تاريخ إجراء الخزعة : / / 20	

الباب الرابع : المراجع (References)

- 1- Hess, K. R., Varadhachary, G. R., Taylor, S. H., Wei, W., Raber, M. N., Lenzi, R., & Abbruzzese, J. L. (2006). **Metastatic patterns in adenocarcinoma.** *Cancer*, 106(7), 1624–1633.
- 2- Pickren JK, Tsukada Y, Lane WW (1982) Liver metastasis. Analysis of autopsy data. In: Weiss L, Gilbert HA (eds) **Liver metastasis.** Hall, Boston, pp 2–18
- 3- Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer : **principles et practice of oncology.** Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011:2033–2051.
- 4- Pentheroudakis, G., Goulinopoulos, V., & Pavlidis, N. (2007). **Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray.** *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 43(14), 2026–2036.
- 5- Petrakis, D., Pentheroudakis, G., Voulgaris, E., & Pavlidis, N. (2013). **Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature.** *Cancer treatment reviews*, 39(7), 701–708.
- 6- O.R Omar, E., Emalaika Husain, N., & Ismail, A. (2021). **The Role of Immunohistochemistry in the Workup of Malignant Neoplasms of Unknown Primary Origin at Khartoum Oncology Hospital.** *Asian Pacific Journal of Cancer Care*, 6(4), 441-447.
- 7- Khadim, M. T., Jamal, S., Ali, Z., Akhtar, F., Atique, M., Sarfraz, T., & Ayaz, B. (2011). **Diagnostic challenges and role of immunohistochemistry in metastatic liver disease.** *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 12(2), 373–376.
- 8- Sawan (2009). **The Diagnostic Value of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Primary and Secondary Hepatic Carcinomas.** *Journal of King Abdulaziz University : Medical Sciences*, 16(4), 37-48.
- 9- Desmet VJ, van Eyken P, Roskams T (1999) **Embryology of the liver and intrahepatic biliary tract.** In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N Rizzetto M, Rodes J (eds) Oxford textbook of clinical hepatology, 2nd edition. Oxford University Press, Oxford, pp 51–61.
- 10- Van Eyken, P., & Desmet, V. J. (1993). **Cytokeratins and the liver.** *Liver*, 13(3), 113–122.
- 11- Burt, Alastair D., Linda D Ferrell, and Stefan Hübscher. **Macsween's Pathology of the Liver.** Seventh edition.
- 12- Bismuth H, Majno PE, Kunstlinger F (1999) **Macroscopic anatomy of the liver.** In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J (eds) Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, pp 3–11.

- 13- Rutkauskas, S., Gedrimas, V., Pundzius, J., Barauskas, G., & Basevicius, A. (2006). **Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver.** *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 42(2), 98–106.
- 14- Malarkey, D. E., Johnson, K., Ryan, L., Boorman, G., & Maronpot, R. R. (2005). **New insights into functional aspects of liver morphology.** *Toxicologic pathology*, 33(1), 27–34.
- 15- Sasse D, Spornitz UM, Maly IP (1992). **Liver architecture.** *Enzyme*; 46:8-32.
- 16- Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, C. J., & Tuma, F. (2023). **Physiology, Liver.** In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 17- Paulson EK (2001). **Evaluation of the liver for metastatic disease.** *Semin Liver Dis*, 21, 225-36.
- 18- Golubnitschaja, Olga; Sridhar, Krishna Chander (2016). **Liver metastatic disease: new concepts and biomarker panels to improve individual outcomes.** *Clinical & Experimental Metastasis*, 33(8), 743–755.
- 19- Gilbert HA, Kagan AR, Hintz BL et al (1982). **Patterns of metastases.** In: Weiss L, Gilbert HA (eds) *Liver metastases*. GK Hall Medical Publishers, Boston, MA, pp 19–39.
- 20- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). **Global cancer statistics, 2002.** *CA: a cancer journal for clinicians*, 55(2), 74–108.
- 21- Craig JR, Peters RL, Edmondson HA (1988) **Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts.** In: Craig JR, Peters RL, Edmondson HA (eds). *Atlas of Tumor Pathology*, 2nd series, Fascicle 26, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, pp. 256–267.
- 22- Annual registration of pathological autopsy cases in Japan in 2002.
- 23- Ewing J (1928) **Neoplastic diseases, 6th edn.** WB Saunders, Philadelphia
- 24- Paget S (1889) **The distribution of secondary growths in cancer of the breast.** *Lancet* 1:571–573.
- 25- Vidal-Vanaclocha F. (2008). **The prometastatic microenvironment of the liver.** *Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society*, 1(1), 113–129.
- 26- Haier, J., Korb, T., Hotz, B., Spiegel, H. U., & Senninger, N. (2003). **An intravital model to monitor steps of metastatic tumor cell adhesion within the hepatic microcirculation.** *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 7(4), 507–515.

- 27- Gassmann, P., Hempling-Bovenkerk, A., Mees, S. T., & Haier, J. (2009). **Metastatic tumor cell arrest in the liver-lumen occlusion and specific adhesion are not exclusive.** *International journal of colorectal disease*, 24(7), 851–858.
- 28- Chambers AF, Naumov GN, Vantyghem SA, Tuck AB (2000) **Molecular biology of breast cancer metastasis. Clinical implications of experimental studies on metastatic inefficiency.** *Breast Cancer Res* 2:400–407.
- 29- Vidal-Vanaclocha F (2011). **The Tumor microenvironment at different stages of hepatic metastasis. In: Brodt P, editor. Liver metastasis: biology and clinical management.** 1st ed. Dordecht (Netherlands): Springer; p.43–87.
- 30- Williamson, T., Sultanpuram, N., & Sendi, H. (2019). **The role of liver microenvironment in hepatic metastasis.** *Clinical and translational medicine*, 8(1), 21.
- 31- Van den Eynden, G. G., Majeed, A. W., Illemann, M., Vermeulen, P. B., Bird, N. C., Høyer-Hansen, G., Eefsen, R. L., Reynolds, A. R., & Brodt, P. (2013). **The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications.** *Cancer research*, 73(7), 2031–2043.
- 32- van der Bij, G. J., Oosterling, S. J., Meijer, S., Beelen, R. H., & van Egmond, M. (2005). **Therapeutic potential of Kupffer cells in prevention of liver metastases outgrowth.** *Immunobiology*, 210(2-4), 259–265.
- 33- Khatib, A. M., Auguste, P., Fallavollita, L., Wang, N., Samani, A., Kontogiannea, M., Meterissian, S., & Brodt, P. (2005). **Characterization of the host proinflammatory response to tumor cells during the initial stages of liver metastasis.** *The American journal of pathology*, 167(3), 749–759.
- 34- Matsumura, H., Kondo, T., Ogawa, K., Tamura, T., Fukunaga, K., Murata, S., & Ohkohchi, N. (2014). **Kupffer cells decrease metastasis of colon cancer cells to the liver in the early stage.** *International journal of oncology*, 45(6), 2303–2310.
- 35- Takehara, T., Uemura, A., Tatsumi, T., Suzuki, T., Kimura, R., Shiotani, A., Ohkawa, K., Kanto, T., Hiramatsu, N., & Hayashi, N. (2007). **Natural killer cell-mediated ablation of metastatic liver tumors by hydrodynamic injection of IFNalpha gene to mice.** *International journal of cancer*, 120(6), 1252–1260.
- 36- Pfister, K., Radons, J., Busch, R., Tidball, J. G., Pfeifer, M., Freitag, L., Feldmann, H. J., Milani, V., Issels, R., & Multhoff, G. (2007). **Patient survival by Hsp70 membrane phenotype: association with different routes of metastasis.** *Cancer*, 110(4), 926–935.
- 37- Brodt P. (2016). **Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: From Pre-to Prometastatic Niches.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(24), 5971–5982.

- 38- Banerjee, D., Hernandez, S. L., Garcia, A., Kangsamaksin, T., Sbiroli, E., Andrews, J., Forrester, L. A., Wei, N., Kadenhe-Chiweshe, A., Shawber, C. J., Kitajewski, J. K., Kandel, J. J., & Yamashiro, D. J. (2015). **Notch suppresses angiogenesis and progression of hepatic metastases.** *Cancer research*, 75(8), 1592–1602.
- 39- Timmers, M., Vekemans, K., Vermijlen, D., Asosingh, K., Kuppen, P., Bouwens, L., Wisse, E., & Braet, F. (2004). **Interactions between rat colon carcinoma cells and Kupffer cells during the onset of hepatic metastasis.** *International journal of cancer*, 112(5), 793–802.
- 40- Bayón, L. G., Izquierdo, M. A., Sirovich, I., van Rooijen, N., Beelen, R. H., & Meijer, S. (1996). **Role of Kupffer cells in arresting circulating tumor cells and controlling metastatic growth in the liver.** *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 23(5), 1224–1231.
- 41- Paschos, K. A., Majeed, A. W., & Bird, N. C. (2014). **Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer-pathobiological pathways with clinical significance.** *World journal of gastroenterology*, 20(14), 3719–3737.
- 42- Spicer J, Brodt P, Ferri LE (2011). **Role of inflammation in the early stages of liver metastasis.** In: Brodt P, editor. Liver metastasis: biology and clinical management. New York: Springer. p. 155–85.
- 43- Sionov, R. V., Fridlender, Z. G., & Granot, Z. (2015). **The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment.** *Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society*, 8(3), 125–158.
- 44- Fox-Robichaud, A., & Kubes, P. (2000). **Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha-stimulated leukocyte recruitment into the murine hepatic circulation.** *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 31(5), 1123–1127.
- 45- Noël, A., Jost, M., & Maquoi, E. (2008). **Matrix metalloproteinases at cancer tumor-host interface.** *Seminars in cell & developmental biology*, 19(1), 52–60.
- 46- Jungermann K (1995). **Zonation of metabolism and gene expression in liver.** *Histochem Cell Biol* 103:81–91.
- 47- Jungermann K, Kietzmann T (2000). **Oxygen: modulator of metabolic zonation and disease of the liver.** *Hepatology* 31:255–260.
- 48- Barberá-Guillem E, Alonso-Varona A, Vidal-Vanaclocha F (1989). **Selective implantation and growth in rats and mice of experimental liver metastasis in acinar zone one.** *Cancer Res* 49:4003–4010.
- 49- Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE et al (1998). **Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases.** *Am J Pathol* 153:865–873.

- 50- Shimizu S, Yamada N, Sawada T et al (2000). **Ultrastructure of early phase hepatic metastasis of human colon carcinoma cells with special reference to desmosomal junctions with hepatocytes.** Pathol Int 50:953–959.
- 51- Faouzi S, Lepreux S, Bedin C et al (1999). **Activation of cultured rat hepatic stellate cells by tumoral hepatocytes.** Lab Invest 79:485–493.
- 52- Mueller L, Goumas FA, Affeldt M et al (2007). **Stromal fibroblasts in colorectal liver metastases originate from resident fibroblasts and generate an inflammatory microenvironment.** Am J Pathol 171:1608–1618.
- 53- Basaldua F, Lopategi A, Arteta B et al (2008). **Tumor-induced liver nerve growth factor (NGF): a new target for stromal cell inhibition during metastatic colorectal carcinoma growth.** Eur J Cancer 12:55.
- 54- Olaso E, Salado C, Egilegor E et al (2003). **Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis.** Hepatology 37:674–685.
- 55- BREEDIS, C., & YOUNG, G. (1954). **The blood supply of neoplasms in the liver.** *The American journal of pathology*, 30(5), 969–977.
- 56- Terayama, N., Terada, T., & Nakanuma, Y. (1996). **Histologic growth patterns of metastatic carcinomas of the liver.** *Japanese journal of clinical oncology*, 26(1), 24–29.
- 57- Vermeulen, P. B., Colpaert, C., Salgado, R., Royers, R., Hellemans, H., Van Den Heuvel, E., Goovaerts, G., Dirix, L. Y., & Van Marck, E. (2001). **Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia.** *The Journal of pathology*, 195(3), 336–342.
- 58- Chiou, W. Y., Chang, C. M., Tseng, K. C., Hung, S. K., Lin, H. Y., Chen, Y. C., Su, Y. C., Tseng, C. W., Tsai, S. J., Lee, M. S., & Li, C. Y. (2015). **Effect of liver cirrhosis on metastasis in colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study.** *Japanese journal of clinical oncology*, 45(2), 160–168.
- 59- Cai, B., Liao, K., Song, X. Q., Wei, W. Y., Zhuang, Y., & Zhang, S. (2014). **Patients with chronically diseased livers have lower incidence of colorectal liver metastases: a meta-analysis.** *PloS one*, 9(9), e108618.
- 60- Song, E., Chen, J., Ouyang, N., Wang, M., Exton, M. S., & Heemann, U. (2001). **Kupffer cells of cirrhotic rat livers sensitize colon cancer cells to Fas-mediated apoptosis.** *British journal of cancer*, 84(9), 1265–1271.
- 61- Wu, J. F., & Chang, M. H. (2015). **Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts.** *Journal of biomedical science*, 22, 92.

- 62- Karube, H., Masuda, H., Hayashi, S., Ishii, Y., & Nemoto, N. (2000). **Fatty liver suppressed the angiogenesis in liver metastatic lesions.** *Hepato-gastroenterology*, 47(36), 1541–1545.
- 63- Guo, Y., Ji, X., Liu, J., Fan, D., Zhou, Q., Chen, C., Wang, W., Wang, G., Wang, H., Yuan, W., Ji, Z., & Sun, Z. (2019). **Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors.** *Molecular cancer*, 18(1), 39.
- 64- Alderton G. K. (2012). **Metastasis. Exosomes drive premetastatic niche formation.** *Nature reviews. Cancer*, 12(7), 447.
- 65- Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T. L., Rodrigues, G., Hashimoto, A., Tesic Mark, M., Molina, H., Kohsaka, S., Di Giannatale, A., Ceder, S., Singh, S., Williams, C., Soplop, N., Uryu, K., Pharmed, L., King, T., Bojmar, L., Davies, A. E., Ararso, Y., Zhang, T., Lyden, D. (2015). **Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis.** *Nature*, 527(7578), 329–335.
- 66- Hood, J. L., Pan, H., Lanza, G. M., Wickline, S. A., & Consortium for Translational Research in Advanced Imaging and Nanomedicine (C-TRAIN) (2009). **Paracrine induction of endothelium by tumor exosomes.** *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 89(11), 1317–1328.
- 67- Houg, D. S., & Bijlsma, M. F. (2018). **The hepatic pre-metastatic niche in pancreatic ductal adenocarcinoma.** *Molecular cancer*, 17(1), 95.
- 68- McAllister, S. S., & Weinberg, R. A. (2014). **The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis.** *Nature cell biology*, 16(8), 717–727.
- 69- Wang, L., Sun, Y., Yi, M., Zhao, W., & Yuan, X. (2020). IEO model: **A novel concept describing the complete metastatic process in the liver microenvironment.** *Oncology letters*, 19(6), 3627–3633.
- 70- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF et al (2005). **Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis.** *Radiology* 237:123–131.
- 71- Hohmann J, Skrok J, Puls R et al (2003). **Characterization of focal liver lesions with contrastenhanced low MI real time ultrasound and SonoVue.** *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175:835–843.
- 72- Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S et al (2000). **Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion by lesion analysis.** *World J Surg* 24:43–48.
- 73- Cosgrove D (2006). **Ultrasound contrast agents: An overview.** *Eur J Radiol* 60:324–330.
- 74- Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M et al (2009). **Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound.** *Abdom Imag* 34:193–209.

- 75- Konopke R, Bunk A, Kersting S (2007). **The role of contrastenhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview.** Ultrasound Med Biol 33:1515–1526.
- 76- Kopka L, Rodenwaldt J, Hamm B (2001). **Biphasic multi-slice helical CT of the liver: intraindividual comparison of different slice thicknesses for the detection and characterization of focal liver lesions.** Radiology 217:367.
- 77- Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC et al (2002). **Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better?** Radiology 225:137–142.
- 78- Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB Jr et al (2000). **Focal liver lesions: Pattern-based classification Scheme for enhancement at arterial phase CT1.** Radiology 215:746–751.
- 79- Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB et al (2000). **Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations.** Radiology 215:89–94.
- 80- Kanematsu M, Kondo H, Goshima S et al (2006). **Imaging liver metastases: review and update.** Eur J Radiol 58:217–228.
- 81- Stoupis C, Taylor HM, Paley MR et al (1998). **The Rocky liver: radiologic-pathologic correlation of calcified hepatic masses.** Radiographics 18:675–685; quiz 726.
- 82- Outwater E, Tomaszewski JE, Daly JM et al (1991). **Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance.** Radiology 180:327–332.
- 83- Danet IM, Semelka RC, Leonardou P et al (2003). **Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver.** AJR 181:809–17.
- 84- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J et al (2001). **A tabulated summary of the FDG PET literature.** J Nucl Med 42:1S–93S.
- 85- Stewart, C. J., Coldewey, J., & Stewart, I. S. (2002). **Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions.** *Journal of clinical pathology*, 55(2), 93–97.
- 86- Centeno, B. A. (2006). **Pathology of Liver Metastases.** Cancer Control, 13(1), 13–26.
- 87- Stewart, C. J., Coldewey, J., & Stewart, I. S. (2002). **Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions.** *Journal of clinical pathology*, 55(2), 93–97.

- 88- Chiu, K. W., Chang-Chien, C. S., Chen, L., & Liaw, Y. F. (1994). **Ultrasonically-guided needle aspiration with preparation of cell blocks in the diagnosis of liver tumors.** *Hepato-gastroenterology*, 41(1), 30–33.
- 89- Takahashi, Y., Dungubat, E., Kusano, H., Ganbat, D., Tomita, Y., Odgerel, S., & Fukusato, T. (2021). **Application of Immunohistochemistry in the Pathological Diagnosis of Liver Tumors.** *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5780.
- 90- Duraiyan, J., Govindarajan, R., Kaliyappan, K., & Palanisamy, M. (2012). **Applications of immunohistochemistry.** *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4(Suppl 2), S307–S309.
- 91- Coons AH, Creech HJ, Jones RN (1941). **Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group.** *Proc Soc Exp Biol*;47:200-2.
- 92- Greco FA, Hainsworth JD (2011). **Cancer of unknown primary.** In: DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Wolters, Kluwer/Lippincott, Williams and Wilkins, 2033–2051.
- 93- Stella, G. M., Senetta, R., Cassenti, A., Ronco, M., & Cassoni, P. (2012). **Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies.** *Journal of translational medicine*, 10, 12.
- 94- Swaid, Forat; Downs, Darrell; Rosemurgy, Alexander S. (2016). **A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: what surgeons need to know.** *Cancer Genetics*, (), S2210776216302289–. doi:10.1016/j.cancergen.2016.08.004.
- 95- Leader, M., Collins, M., Patel, J., & Henry, K. (1987). **Vimentin: an evaluation of its role as a tumour marker.** *Histopathology*, 11(1), 63–72.
- 96- HAWES D, SHI SR, DABBS DJ, TAYLOR CR, COTE RJ (2009). **Immunohistochemistry.** *Modern Surgical Pathology*:48–70. doi: 10.1016/B978-1-4160-3966-2.00016-3.
- 97- Shak K, Goodman Z, Stocker J, eds (2001). **Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts.** 3rd series. Vol. 31. Washington, DC: AFIP.
- 98- Clarkson KS, Sturdess IC, Molyneux AJ (2001). **The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions: a comparison of the novel T311 antibody(anti-tyrosinase) with S-100, HMB45, and A103 (anti-melan-A).** *J Clin Pathol*;54:196–200.
- 99- Blessing, K., Sanders, D. S., & Grant, J. J. (1998). **Comparison of immunohistochemical staining of the novel antibody melan-A with S100 protein and HMB-45 in malignant melanoma and melanoma variants.** *Histopathology*, 32(2), 139–146.

- 100- DeYoung BR, Wick MR. **Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach.** *Semin Diagn Pathol.* 2000;17:184–193.
- 101- Kurtin, P. J., & Pinkus, G. S. (1985). **Leukocyte common antigen--a diagnostic discriminant between hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms in paraffin sections using monoclonal antibodies: correlation with immunologic studies and ultrastructural localization.** *Human pathology*, 16(4), 353–365.
- 102- Ries, S., Barr, R., LeBoit, P., McCalmont, T., & Waldman, J. (2007). **Cutaneous sarcomatoid B-cell lymphoma.** *The American Journal of dermatopathology*, 29(1), 96–98.
- 103- Menasce, L. P., Banerjee, S. S., Beckett, E., & Harris, M. (1999). **Extra-medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases.** *Histopathology*, 34(5), 391–398.
- 104- Dong, H. Y., Harris, N. L., Preffer, F. I., & Pitman, M. B. (2001). **Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: a retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 14(5), 472–481.
- 105- Wieczorek, T. J., Faquin, W. C., Rubin, B. P., & Cibas, E. S. (2001). **Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumor with emphasis on the differential diagnosis with leiomyosarcoma.** *Cancer*, 93(4), 276–287.
- 106- Amin M. B. (2009). **Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 22 Suppl 2, S96–S118.
- 107- Kaufmann O, Dietel M (2000). **Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites.** *Histopathology*;36:415-420.
- 108- Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R (2004). **Diagnostic strategies for unknown primary cancer.** *Cancer*;100:1776-1785.
- 109- Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, et al (1992). **Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group: clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors.** *Pathol Annu*;27(Pt 1):1-53.
- 110- Serrano R, Rodriguez-Peralto JL, Santos-Briz A, et al (2001). **Fine needle aspiration cytology of metastatic hepatic adrenocortical carcinoma mimicking**

hepatocellular carcinoma: a case report. Acta Cytol;45:768-770.

111- Moll R, Divo M, Langbein L (2008). **The human keratins: biology and pathology.** Histochem Cell Biol.;129:705–733.

112- Stasiak PC, Purkis PE, Leigh IM, Lane EB (1989). **Keratin 19: predicted amino acid sequence and broad tissue distribution suggest it evolved from keratinocyte keratins.** J Invest Dermatol.;92:707–716.

113- Bartek J, Bartkova J, Taylor-Papadimitriou J, Rejthar A, Kovarik J, Lukas Z, Vojtesek B (1986). **Differential expression of keratin 19 in normal human epithelial tissues revealed by monospecific monoclonal antibodies.** Histochem J.;18:565–575.

114- Goldstein NS, Bassi D (2001). **Cytokeratins 7, 17, and 20 reactivity in pancreatic and ampulla of Vater adenocarcinomas: percentage of positivity and distribution is affected by the cut-point threshold.** Am J Clin Pathol.;115:695-702.

115- Stroescu, C., Herlea, V., Dragnea, A., & Popescu, I. (2006). **The diagnostic value of cytokeratins and carcinoembryonic antigen immunostaining in differentiating hepatocellular carcinomas from intrahepatic cholangiocarcinomas.** Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD, 15(1), 9–14.

116- Chu PG, Weiss LM (2002). **Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases.** Mod Pathol.;15:6–10.

117- Kaufmann O, Fietze E, Mengs J, Dietel M (2001). **Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas.** Am J Clin Pathol.;116:823–830.

118- Maeda T, Kajiyama K, Adachi E, et al (1996). **The expression of cytokeratins 7, 19, and 20 in primary and metastatic carcinomas of the liver.** Mod Pathol.;9:901-909.

119- Tot T (1999). **Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors.** Cancer.;85:171-177.

120- Chu P, Wu E, Weiss L (2000). **Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms. A survey of 435 cases.** Mod Pathol.;13:962–972.

121- Miettinen M (1995). **Keratin 20: immunohistochemical marker for gastrointestinal, urothelial, and Merkel cell carcinomas.** Mod Pathol.;8: 384–388.

- 122- Selves, J., Long-Mira, E., Mathieu, M. C., Rochaix, P., & Ilié, M. (2018). **Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site.** Cancers, 10(4), 108.
- 123- Chu, P.G.; Weiss, L.M (2002). **Keratin expression in human tissues and neoplasms.** Histopathology, 40, 403–439.
- 124- Johansson, L (2004). **Histopathologic classification of lung cancer: Relevance of cytokeratin and TTF-1 immunophenotyping.** Ann. Diagn. Pathol., 8, 259–267.
- 125- Nakamura, N.; Miyagi, E.; Murata, S.; Kawaoi, A.; Katoh, R (2002). **Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues.** Mod. Pathol., 15, 1058–1067.
- 126- Chernock, R.D.; El-Mofty, S.K.; Becker, N.; Lewis, J.S., Jr (2013). **Napsin A expression in anaplastic, poorly differentiated, and micropapillary pattern thyroid carcinomas.** Am. J. Surg. Pathol., 37, 1215–1222.
- 127- El-Maqsoud, N.M.; Tawfiek, E.R.; Abdelmeged, A.; Rahman, M.F.; Moustafa, A.A (2016). **The diagnostic utility of the triple markers napsin a, TTF-1, and PAX8 in differentiating between primary and metastatic lung carcinomas.** Tumour Biol., 37, 3123–3134.
- 128- Ozcan, A., Shen, S. S., Hamilton, C., Anjana, K., Coffey, D., Krishnan, B., & Truong, L. D. (2011). **PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study.** Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 24(6), 751–764.
- 129- Liu, H.; Shi, J.; Wilkerson, M.L.; Lin, F (2012). **Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: A useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas.** Am. J. Clin. Pathol., 138, 57–64.
- 130- Davis, D. G., Siddiqui, M. T., Oprea-Ilies, G., Stevens, K., Osunkoya, A. O., Cohen, C., & Li, X. B. (2016). **GATA-3 and FOXA1 expression is useful to differentiate breast carcinoma from other carcinomas.** Human pathology, 47(1), 26–31.
- 131- Clark, B. Z., Beriwal, S., Dabbs, D. J., & Bhargava, R. (2014). **Semiquantitative GATA-3 immunoreactivity in breast, bladder, gynecologic tract, and other cytokeratin 7-positive carcinomas.** American journal of clinical pathology, 142(1), 64–71.
- 132- Tacha, D., Zhou, D., & Cheng, L. (2011). **Expression of PAX8 in normal and neoplastic tissues: a comprehensive immunohistochemical study.** Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM, 19(4), 293–299.

- 133- Nakatsuka, S., Oji, Y., Horiuchi, T., Kanda, T., Kitagawa, M., Takeuchi, T., Kawano, K., Kuwae, Y., Yamauchi, A., Okumura, M., Kitamura, Y., Oka, Y., Kawase, I., Sugiyama, H., & Aozasa, K. (2006). **Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells**. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 19(6), 804–814.
- 134- Benderra, M. A., Ilié, M., Hofman, P., & Massard, C. (2016). **Prise en charge des carcinomes de primitif inconnu en 2016 [Standard of care of carcinomas on cancer of unknown primary site in 2016]**. Bulletin du cancer, 103(7-8), 697–705.
- 135- Lin, F., & Liu, H. (2014). **Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin**. Archives of pathology & laboratory medicine, 138(12), 1583–1610.
- 136- Rao, Q., Williamson, S. R., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Huang, W., Eble, J. N., Grignon, D. J., Koch, M. O., Idrees, M. T., Emerson, R. E., Zhou, X. J., Zhang, S., Baldrige, L. A., & Cheng, L. (2013). **Distinguishing primary adenocarcinoma of the urinary bladder from secondary involvement by colorectal adenocarcinoma: extended immunohistochemical profiles emphasizing novel markers**. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 26(5), 725–732.
- 137- Bai, Y. Q., Yamamoto, H., Akiyama, Y., Tanaka, H., Takizawa, T., Koike, M., Kenji Yagi, O., Saitoh, K., Takeshita, K., Iwai, T., & Yuasa, Y. (2002). **Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach**. Cancer letters, 176(1), 47–55.
- 138- Kandalaft, P. L., & Gown, A. M. (2016). **Practical Applications in Immunohistochemistry: Carcinomas of Unknown Primary Site**. Archives of pathology & laboratory medicine, 140(6), 508–523.
- 139- Jones MW, Onisko A, Dabbs DJ, Elishaev E, Bhargava R (2008): **The value of immunohistochemistry in distinction between endocervical adenocarcinoma and adenocarcinoma of endometrium, endometrioid type**. A comparative tissue microarray study of 76 cases, International Academy of Pathology, XXVII International Congress:Abstract.
- 140- Sheahan K, O'Brien MJ, Burke B, Dervan PA, O'Keane JC, Gottlieb LS, Zamcheck N (1990). **Differential reactivities of carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related monoclonal and polyclonal antibodies in common epithelial malignancies**. Am J Clin Pathol.;94:157–164.
- 141- Ma CK, Zarbo RJ, Frierson HF Jr, Lee MW (1993). **Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver**.
- 142- Johnsen, J. A., & Hellsten, S. (1997). **Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study**. The Journal of urology, 157(2), 450–453.

- 143- Sheridan, T., Herawi, M., Epstein, J. I., & Illei, P. B. (2007). **The role of P501S and PSA in the diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the prostate.** The American journal of surgical pathology, 31(9), 1351–1355.
- 144- Queisser, A., Hagedorn, S. A., Braun, M., Vogel, W., Duensing, S., & Perner, S. (2015). **Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer.** Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 28(1), 138–145.
- 145- Skinnider, B. F., & Amin, M. B. (2005). **An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors.** Seminars in diagnostic pathology, 22(1), 51–68.
- 146- McNutt MA, Bolen JW, Gown AM, Hammar SP, Vogel AM (1985). **Coexpression of intermediate filaments in human epithelial neoplasms.** Ultrastruct Pathol.;9:31–43.
- 147- Altekruse S. F. Mc Glynn K. A. Reichman M. E. (2009). **Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005.** J Clin Oncol 27 9 1485 1491.
- 148-Kanel G. C. Korula J. (2011). **Atlas of liver pathology 3rd edition.** Philadelphia: Elsevier Saunders.
- 149- Ho M. Kim H. (2011). Glypican-3: **a new target for cancer immunotherapy.** Eur J Cancer 47 3 333 338
- 150- Yamauchi N. Watanabe A. Hishinuma M. Ohashi K. Midorikawa Y. Morishita Y. Niki T. Shibahara J. Mori M. Makuuchi M. Hippo Y. Kodama T. Iwanari H. Aburatani H. Fukayama M. (2005). **The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma.** Mod Pathol 18 12 1591 1598
- 151- Chan E. S. Yeh M. M. (2010). **The use of immunohistochemistry in liver tumours.** Clin Liver Dis 14 4 687 703.
- 152- Yan B. C. Gong C. Song J. Krausz T. Tretiakova M. Hyjek E. Al-Ahmadie H. Alves V. Xiao S. Y. Anders R. A. Hart J. A. (2010). **Arginase-1: a new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms.** Am J Surg Pathol 34 8 1147 1154.
- 153- Kakar S. Gown A. M. Goodman Z. D. Ferrell L. D. (2007). **Best practices in diagnostic immunohistochemistry: hepatocellular carcinoma versus metastatic neoplasms.** Arch Pathol Lab Med 131 11 1648 1654.
- 154- Oien, K. A., & Dennis, J. L. (2012). **Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling.** Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 23 Suppl 10, x271–x277.

- 155- Lau, S. K., Prakash, S., Geller, S. A., & Alsabeh, R. (2002). **Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma.** *Human pathology*, 33(12), 1175–1181.
- 156- Wee A. (2006). **Diagnostic utility of immunohistochemistry in hepatocellular carcinoma, its variants and their mimics.** *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*, 14(3), 266–272.
- 157- Lygidakis, N. J., & Pearl, A. (1997). **Metastatic liver disease--a review.** *Hepato-gastroenterology*, 44(17), 1484–1487.
- 158- Schofield J, Oien K. **Standards and datasets for reporting cancers Dataset for histopathological reporting of cancer of unknown primary (CUP) and malignancy of unknown primary origin (MUO) July 2018.**
- 159- Abbruzzese, J. L., Abbruzzese, M. C., Lenzi, R., Hess, K. R., & Raber, M. N. (1995). **Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13(8), 2094–2103.
- 160- Ohlsson, B., Tranberg, K. G., Lundstedt, C., Ekberg, H., & Hederström, E. (1993). **Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods.** *The European journal of surgery = Acta chirurgica*, 159(5), 275–281.
- 161- Butler, S. L., Dong, H., Cardona, D., Jia, M., Zheng, R., Zhu, H., Crawford, J. M., & Liu, C. (2008). **The antigen for Hep Par 1 antibody is the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1.** *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 88(1), 78–88.
- 162- Lafaro, K. J., & Pawlik, T. M. (2015). **Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives.** *Journal of hepatocellular carcinoma*, 2, 151–157.
- 163- Ward, S. C., Huang, J., Tickoo, S. K., Thung, S. N., Ladanyi, M., & Klimstra, D. S. (2010). **Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 23(9), 1180–1190.
- 164- Abdul-Al, H. M., Wang, G., Makhlof, H. R., & Goodman, Z. D. (2010). **Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison with conventional hepatocellular carcinoma.** *International journal of surgical pathology*, 18(5), 313–318.
- 165- Mocan, L. P., Rusu, I., Melincovici, C. S., Boşca, B. A., Mocan, T., Crăciun, R., Spârchez, Z., Iacobescu, M., & Miha, C. M. (2023). **The Role of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis between Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastasis, as Well as Its Prognostic Value.** *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(9), 1542.

Abstract

Background: Liver metastases from an unidentified primary tumor site are a common diagnostic problem. It represents 2-9% of newly diagnosed liver metastases. Prognosis is very bad with median survival ranges between 11 months and 11 weeks because of using non-targeted anticancer agents. Identifying the histological type or primary site aims in improving prognosis by using more targeted anticancer agents. Pathological diagnosis is considered the most reliable method for diagnosing liver tumors, despite of continuous progressing of radiological diagnostics methods. Histologic evaluation by microscopic observation of specimens stained with traditional stains is not enough in majority of cases and using of immunohistochemistry staining is very useful and helps in identifying the tumor type and improve prognosis by using more targeted treatment.

Materials and methods: A cross-sectional study included patients diagnosed with malignant hepatic lesion in Al-Assad hospital between January 2017 and June 2019. An image-guided needle biopsy was obtained then Hematoxylin and Eosin (H&E) and immune stained slides are used to distinguish between primary and secondary hepatic tumors and identify the primary site of the tumor if possible.

Results: The study included 100 patients, 60 of them was diagnosed with liver metastases from unknown origin, with male predominance (56.7%). The median age was (54.3y). Carcinoma represented the most common histological type (86.6%). Adenocarcinoma was the most common subtype (63.5%), followed by carcinoma with neuroendocrine differentiation (19.2%). The most common site of primary tumor was gastrointestinal tract and pancreas (75.8%) in adenocarcinoma cases.

The specificity and sensitivity of Hep Par 1 in HCC diagnostics is 92.85% and 100%, respectively. (CK7-,CK20-) pattern was identified in (79%) and (CK7+,CK20-) pattern was identified in (21%) of hepatocellular carcinoma. CK19 was positive and (CK7+,CK20-) pattern was identified in all cases of intrahepatic cholangiocarcinoma. The (CK 7-,CK 20+) pattern indicate metastatic adenocarcinoma from colon in 80% of cases.

Conclusions: As more targeted anticancer agents are introduced, accurate and efficient classification of the tissue type and the primary site become essential. Immunohistochemical markers play an important role in work-up of liver metastases from unknown primary origin and that help in achieving better prognosis.

Keywords: Liver metastases from unknown origin -
Immunohistochemistry

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine



The Diagnostic Value of Immunohistochemistry in the Metastatic Liver Disease from Unknown Origin

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Ph.D. in Gastroenterology

By

Nada Mohammad Alshalabi

Supervisor

Professor Dr. Muhammad Iyad Al-Shatti

Assistant Professor Dr. Raed Abouharb

2023