الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

دور المشعرات الإنذارية والعلاجية الجديدة والمنبثقة المتعلقة بالبيئة المجهرية الورمية وعلاقتها بالمشعرات المعيارية في سرطانة الثدي الغازية

أطروحة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

إعداد

صفاء قطليش

الأستاذ المشرف

أ.د محمد إياد الشطي

الأستاذ المشرف المشارك

م.د أيمن صمون

٢٠٢١

قرار لجنة الحكم Approval Page

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الأستاذ الدكتور رئيس قسم الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

اجتمعت لجنة الحكم المكلفة بمناقشة أطروحة الدكتوراه للطالبة **صفاء قطليش** وهي بعنـــــوان:
(دور المشعرات الإنذارية والعلاجية الجديدة والمنبثقة المتعلقة بالبيئة المجهرية الورمية وعلاقتها بالمشعرات المعيارية في سرطانة الثدي الغازية)

والمؤلفة من السادة الأساتذة :

د. محمد إياد الشطي	جامعة دمشق	عضواً مشرفاً
د. وليد الصالح	جامعة دمشق	عضواً
د. مروان الحلبي	جامعة دمشق	عضواً
د. ماهر سيفو	جامعة دمشق	عضواً
د. فريز أحمد	جامعة دمشق	عضواً

وتمت المناقشة يوم الأربعاء الواقع في ٢٠ /١٠/ ٢٠٢١ الساعة الثانية عشرة ظهراً في كلية الطب البشري بناء الإدارة المدرج الجديد طابق أرضي

وترى اللجنة أن الرسالة ترقى بصاحبتها لنيل درجة الدكتوراه في .....

وقررت منحها علامـــة (٩٦) ..... فقط

كما قررت اللجنة رفع قرارها إلى مجلس القسم.

عضو لجنة التحكيم	عضو لجنة التحكيم	عضو لجنة التحكيم	عضو لجنة التحكيم	المشرف على الرسالة
د. فريز أحمد	د. ماهر سيفو	د. مروان الحلبي	د. وليد الصالح	محمد إياد الشطي

نائب العميد للشؤون العلمية

شكر و تقدير Acknowledgment Page

بعد ميسرة تسع سنوات في الدراسات العليا والدكتوراه لايسعني إلا أن أتقدم بكلمة شكر وعرفان لأساتذتي ولأهلي ولكل من مد يد المساعدة لي راجياً لي التوفيق ولبحثي القبول.....

وأخص بالشكر:

الأستاذ القدير والمربي الفاضل **الأستاذ الدكتور محمد اياد الشطي** الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على بحثي ومنحني من وقته وعلمه الكثير، شاكرة لحضرته توجيهاته الكريمة ودعمه الدائم لي مهنياً وانسانياً له مني خالص الود والإحترام والتقدير .

كما أتقدم بخالص الشكر والعرفان للأستاذ القدير **الدكتور أيمن صمون** الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة بالإشراف على بحثي منذ بداية البحث وكان لي أباً وسنداً ومرجعاً في كل خطوات بحثي العلمية والعملية، شاكرة لحضرته توجيهاته الكريمة ودعمه الدائم لي مهنياً وإنسانياً، له مني خالص الإحترام والتقدير.

كما أتوجه بخالص الشكر للأستاذ القدير **الدكتور فريز أحمد** رئيس قسم التشريح المرضي لجهوده وتوجيهاته الكريمة ولتفضله مشكوراً بتحكيم البحث بكل تواضع ،له مني خالص الود والعرفان.

كما أتوجه بعميق الامتنان والشكر **للسيد طلال قاسم** الإنسان المخلص النبيل والفنيين في مخابر التشريح المرضي في المشافي الجامعية الذين لهم دور ثمين وأساسي في بحثي في المرحلة العملية منه، لهم مني كل التقدير والإحترام.

كما أتوجه بعميق الامتنان والشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة التحكيم الأفاضل وهم:

الأستاذ الدكتور وليد الصالح والأستاذ الدكتور مروان الحلبي والأستاذ الدكتور ماهر سيفو والأستاذ الدكتور عبد الغني الشلبي والأستاذة الدكتورة رائدة الخاني والأستاذ الدكتور ياسر السيد علي الذين تفضلوا بكل صبر وتواضع بتحكيم رسالتي لهم مني خالص الود والإحترام.

الشكر الموصول لأهلي وأصدقائي: **م.مها الرجى و د.لمى عمران**

وأخيرا لايسعني إلا التقدم بخالص الشكر والامتنان **لرئاسة جامعة دمشق ولعمادة كلية الطب البشري** لدعمهما وعملهما الدؤوب لرفع سوية البحث العلمي.

فهرس المحتويات Table of Contents

العدد	العنوان	رقم الصفحة
الباب الأول: القسم النظري.....		1
الفصل الاول: نسيج الثدي الطبيعي.....		1
1-1	النشأة والتطور الجنيني	1
2-1	مقدمة تشريحية لغدة الثدي	2
3-1	تشريح معقد هالة- حلمة	2
4-1	لمحة نسيجية حول معقد هالة- حلمة	3
5-1	دور الهرمونات في تكون الثدي والنشأة الجنينية	4
6-1	مقدمة نسيجية لغدة الثدي	5
7-1	دور الهرمونات في تطور الثدي عند اليفع	8
8-1	واصمات الكيمياء النسيجية المناعية في نسيج الثدي الطبيعي	9
9-1	خصائص بعض الواصمات الكيميائية النسيجية المناعية في نسيج الثدي الطبيعي	10
10-1	آفاق جديدة حول تلوينات مناعية في نسيج الثدي الطبيعي لها قيمة إنذارية وتنبؤية في تطوير سرطانة الثدي	11
الفصل الثاني :سرطانة الثدي.....		12
1-2	الصفات العامة لسرطانة الثدي والوبائيات	12
2-2	توضع سرطانة الثدي	13
3-2	عوامل الخطورة في تطوير سرطانة الثدي	14
4-2	العوامل الإنذارية	19
5-2	الأعراض والتظاهرات السريرية لسرطانة الثدي	20
6-2	طرق تشخيص سرطانة الثدي	21
8-2	الآلية الإمراضية في سرطانة الثدي	24
الفصل الثالث: الأنماط النسيجية لآفات الثدي داخل قنوية.....		24
1-3	فرط التنسج القنوي الاعتيادي	24
2-3	فرط التنسج القنوي اللّانمطي	26
3-3	آفات الخلايا الأسطوانية (العمودية)	27
الفصل الرابع: الأفات الطليعية.....		31
1-4	السرطانة القنوية اللابدة	31
2-4	التنشوء الفصيصي	36

1-2-4	فرط التنسج الفُصيصي اللانمطي	36
2-2-4	السرطانة الفصيصية اللابدة	37
الفصل الخامس: الأفات الحليمية (الآفات الحليمية داخل القنوية).....38		
1-5	الحليموم داخل قنوي	38
2-5	السرطانة الحليمية داخل قنوية	41
3-5	السرطانة الحليمية الممحفظة	42
4-5	السرطانة الحليمية الصلدة	44
الفصل السادس: الأورام الظهارية (السرطانات الغازية).....46		
1-6	سرطانة الثدي الغازية المجهرية	47
2-6	السرطانة الغازية بلا نمط خاص	48
الفصل السابع: الأنماط الخاصة.....59		
1-7	السرطانة الفصيصية الغازية	59
2-7	السرطانة الأنبوبية	60
3-7	السرطانة الغربالية الغازية	61
4-7	السرطانة المخاطية	62
5-7	السرطانة مع تمايز مفترز	64
6-7	السرطانة الغدية الكيسية المخاطية	65
7-7	السرطانة الحليمية المجهرية الغازية	67
8-7	السرطانة الحؤولية	68
9-7	الأنماط النادرة من سرطانات الثدي	70
10-7	الأورام نمط ملحقات الجلد/ نمط الغدد اللعابية	71
11-7	سرطانة طويلة الخلايا مع استقطاب معكوس	73
الفصل الثامن :الافات العضلية الظهارية والأفات الظهارية-العضلية الظهارية.....75		
1-8	الورم الظهاري- العضلي الغدي	75
2-8	الورم الظهاري العضلي الغدي مع سرطانة	75
الفصل التاسع: النماذج السريرية من سرطانات الثدي(السرطانة الإلتهابية).....75		
الفصل العاشر: المشعرات الإنذارية المعيارية في سرطانة الثدي الغازية.....76		
1-10	الدرجة النسيجية في سرطانة الثدي	76
2-10	التعداد الإنقسامي في أورام الثدي	76
3-10	نظام الـ TNMفي سرطانة الثدي	77
4-10	التصنيف الجزيئي في سرطانة الثدي	78

5-10	الأنماط الجزيئية في سرطانة الثدي	79
الفصل الحادي عشر:البيئة المجهرية الورمية ودورها في ترقي الأورام.....82		
1.11	عملية التكون الورمي والبيئة المجهرية الورمية والعلاقة بينهما	82
2.11	دور الخلايا الصانعة لليف المرتبطة بالسرطانات	82
3.11	الخلايا المناعية ودورها في الأورام	83
4.11	الخلايا الوعائية ودورها في الأورام	84
5.11	عوامل تساعد على انتشار الخلايا الورمية	85
الفصل الثاني عشر: بعض المشعرات المتعلقة بالبيئة المجهرية الورمية، دلالاتها وقيمتها الإنذارية والعلاجية في سرطانة الثدي.....86		
1.12	المشعر CD10	86
2.12	المشعر CD105(Endoglin)	91
الباب الثاني: الدراسة العملية.....94		
الفصل الأول: مبررات وأهداف الدراسة.....94		
الفصل الثاني: المواد والطرائق.....97		
الفصل الثالث: نتائج الدراسة.....101		
الفصل الرابع: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية.....167		
الباب الثالث: الإستنتاجات والمقترحات والتوصيات.....178		
الباب الرابع: الصور النسيجية والمناعية لمختلف الواصمات من الدراسة الحالية.....180		
الباب الخامس: المراجع.....185		
الباب السادس: الملاحق.....190		
الملخص باللغة الإنكليزية		

فهرس الوسائل الإيضاحية والإجرائية في البحث:

قائمة بالأشكال والصور List of Figures

الشكل	الدلالة	رقم الصفحة
1	الخطوط اللبنية ومواقع تواجد نسيج الثدي الهاجر والحلمات الإضافية	1
2	بشرة الحلمة تبدي خلايا رائقة –خلايا Toker	3
3	البنية التشريحية لغدة الثدي	4
4	A شكل ترسيمي للوحدة الوظيفية والنسيجية في غدة الثدي TDLU B– الشكل النسيجي للوحدة الوظيفية والنسيجية في غدة الثدي TDLU	6
5	مقارنة بين اللحمة داخل فصيصية واللحمة بين الفصيصية نسيجياً	7
6	أعراض داء الثدي	21
7	تظاهرات سرطانة الثدي	21
8	A: FNA سرطانة قنوية غازية B: FNA سرطانة فصيصية غازية	22
9	يظهر الطرق الأساسية لتطور سرطانة الثدي	22
10	فرط التنسج القنوي الإعتيادي:Usual Ductal Hyperplasia	25
11	فرط التنسج القنوي اللانمطي:Atypical Ductal Hyperplasia	27
12	A,B: تبدلات الخلايا الأسطوانية	28
13	تبدلات خلايا اسطوانية	28
14	A–B اللانمطية الظهارية المسطحة FEA	31
صور للنماذج النسيجية المتنوعة للسرطانة القنوية اللابدة		
15	A: سرطانة قنوية لابدة – نموذج غربالي ذو درجة نووية منخفضة B: سرطانة قنوية لابدة –نموذج غربالي:درجة نووية متوسطة	33
16	C: سرطانة قنوية لابدة– نموذج الحليمات المجهرية D: سرطانة قنوية لابدة– نموذج الحليمي	33
17	E: سرطانة قنوية لابدة– النموذج الحليمي F: سرطانة قنوية لابدة– نموذج الحليمي	34
18	G: سرطانة قنوية لابدة– النموذج الزوائي عالي الدرجة H: سرطانة قنوية لابدة– نموذج الزوائي عالي الدرجة	34
19	I: سرطانة قنوية لابدة– النموذج المسطح Flat عالي الدرجة J: سرطانة قنوية لابدة– نموذج المسطح عالي الدرجة	35
20	K: سرطانة قنوية لابدة– نموذج الخلايا المفترزة Apocrine L: سرطانة قنوية لابدة– نموذج رائق الخلايا Clear cell	35
21	M: سرطانة قنوية لابدة– نموذج الصلد متوسط الدرجة N: سرطانة قنوية لابدة– نموذج الصلد عالي الدرجة مع نخر	36
22	A: فرط التنسج الفصيصي اللانمطي ALH B:السرطانة الفصيصية اللابدة في الموضع LCIS	37
23	D: Pleomorphic LCIS C: Variant LCIS	37

24	الحليموم داخل قنوي:Intraductal papilloma	40
25	الحليموم داخل قنوي المتصلب:Sclerosing Intraductal papilloma	40
26	A- حليموم داخل قنوي مع درجة منخفضة من كارسنوما قنوية لابدة LG-DCIS B- حليموم داخل قنوي مع تنشؤ فصيصي- كارسينوما فصيصية لابدة LCIS	40
27	A- سرطانة داخل قنوية حليمية متعددة البؤر B- سرطانة داخل قنوية حليمية بتكبير قوي مع تكلسات	42
28	بؤرة صغيرة من سرطانة غازية بجوار أفة حليمية	42
29	السرطانة الحليمية داخل كيسة (الممحفظة)	43
30	A-السرطانة الحليمية الممحفظة (داخل كيسة)EPC B-السرطانة الحليمية الممحفظة (داخل كيسة)	44
31	السرطانة الحليمية الصلدة	45
32	A-نموذج الرتل المفرد في السرطانة الفصيصية الغازية B- نموذج النمو الهدفي للخلايا الورمية حول القنية في السرطانة الفصيصية الغازية	46
33	تشكلات قنوية غير منتظمة مرتشحة ضمن السدى	47
34	السرطانة الغازية المجهرية مع بؤرة سرطانة لابدة قنوية منخفضة الدرجة	48
35	سرطانة غازية بلا نمط خاص مع خلايا عرطلة متعددة النوى كاسرة للعظم لحمية	51
36	سرطانة غازية بلا نمط خاص، كارسينوما مع صفات لسرطانة مشيمائية	51
37	سرطانة ثدي غازية مع تمايز غدي صماوي بالتلوين الروتيني والمستقبل الهرموني ER مع الواصمات النوعية للتمايز الغدي الصماوي الكروموغرانين والسينابتوفيزين	56
38	A-سرطانة لبية تقليدية ذات حواف دافعة جيدة التحدد من دون مركبة لابدة مرافقة B-الخلايا الورمية تبدي نموذج نمو مخلوي الشكل مع غياب التشكلات الأنبوبية مع رشاحة لمفاوية بلازمية مواكبة	58
39	النمط عديد الأشكال من السرطانة الفصيصية-السرطانة نمط فص الخاتم	60
40	السرطانة الغريالية	62
41	A-السرطانة المخاطية النمط منخفض الخلوية B-السرطانة المخاطية النمط العالي الخلوية	63
42	السرطانة مع تمايز مفترز بالتلوين الروتيني والتلوينات المناعية ER,AR, Her-2/neu	65
43	السرطانة الغدية الكيسية المخاطية	67
44	السرطانة الغازية الحليمية المجهرية	68
45	السرطانة طويلة الخلايا مع استقطاب معكوس	74
46	A: قنية مبطنة بنوعين من الخلايا ظهارية وظهارية عضلية B: تلوين الواصمة CD10 بIHC للخلايا الظهارية العضلية	86
47	سبيل CD10	88
48	سبيل CD10 في الحالة الطبيعية والورمية	89
49	حرز المشعرCD10 A:0:SCORE (<10% stromal positive cells) B+C+D:1:SCORE (10%-30% stromal positive cells) E+F:+2:SCORE (>30% stromal positive cells)	90
50	المشعر CD105	93

قائمة بالجداول List of Tables

رقم الجدول	الدلالة	رقم الصفحة
1	يُلخص أهم الهرمونات الستيرويدية والببتيدية وتأثيراتها على غدة الثدي	8
2	يوضح أهم المتلازمات الموروثة المترافقة مع سرطانة الثدي	18
3	تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الثدي للعام (2019)	22
4	يلخص أهم العلامات الباثولوجية بين الآفات وFEA	30
5	يوضح مصطلحات عديدة تستخدم لوصف تحت مجموعات من سرطانات الثدي الحؤولية	69
6	يبين واصمات تفيد في تمييز هذه السرطانة الحؤولية عن الورم الورقي في الثدي	70
7	يوضح مشعر نوتنغهام لتحديد الدرجة النسيجية المجهرية	76
8	يوضح تعيين النقاط للتعداد الإنقسامي وفقاً لقطر الساحة المجهرية	76
9	يبين نظام الـ TNM المعتمد في سرطانة الثدي	77
10	يوضح التصنيف الجزيئي المعتمد في سرطانة الثدي	79
11	يوضح الانماط الجزيئية من سرطانة الثدي باستخام واصمات الكيمياء النسيجية المناعية	79
12	يوضح مشعر الـ HER2 وفقASCO/CAP guideline في سرطانة الثدي باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية	81
13	يبين العوامل التي تساعد على انتشار الخلايا الورمية ووظائفها الاساسية	85
14	أنماط الخلايا الورمية والطبيعية التي تعبر بشكل ايجابي مع المشعر CD10	87
15	يوضح CD10 Scoring المستخدم	89

الملخص

خلفية البحث: سرطانة الثدي أشيع السرطانات عند النساء، وعلى الرغم من كونه خباثة ظهارية إلا أن اللحمة الورمية تلعب دوراً في إحداث الغزو والنقائل وتعتبر واصمات اللحمة حالياً هي مشعرات منبثقة حديثاً ذات دور هام في تقييم الإنذار في سرطانة الثدي الغازية كالمشعر CD10، وبينت الدراسات أن الأورام الصلدة التي تتوافر فيها كل الجينات الكافية لحدوث الورم وترقيه فإنه لن يزداد حجم الورم أكثر من ١-٢ ملم ما لم تتوافر فيه أوعية دموية خاصة به شريطة أن تكون هذه الأوعية الجديدة على مقربة منه، وإن عملية التكون الوعائي هي عملية معقدة متعددة الخطوات وضرورية لنمو الورم وحدوث النقائل وتشمل هجرة وتكاثر للخلايا البطانية مع تمايز الأوعية الدموية الجديدة وتفاغرها وقولبة للحمة خارج خلوية.

هدف البحث: لتحديد القيمة الإنذارية للمشعر CD105 في سرطانة الثدي الغازية لاختطار تطوير نقائل للعقد اللمفاوية ولدراسة علاقته مع عوامل سريرية وباثولوجية كالنمط النسيجي والدرجة النسيجية وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية وعدد العقد اللمفاوية ونسبة المشعر التكاثري ويهدف لتقييم تواتر تعبيرية المشعر CD10 في سرطانات الثدي الغازية لتقييم الأهمية الإنذارية لتعبيريته وعلاقته بعوامل باثولوجية كالمستقبلات الهرمونية والمشعر التكاثري KI67 وغيرها.

المواد والطرائق: شملت الدراسة ١٠٠ سيدة لديها سرطانة ثدي، أُخذت مقاطع تمثيلية ولونت بتلوين هياتوكسيلين-أيوزين وطُبق تفاعل مناعي مع المشعر CD10 وعدد من المشعرات المعيارية الإنذارية المعروفة ثم حللت إحصائياً علاقة تعبيريته بمجمل المشعرات الإنذارية الباثولوجية المعروفة في سرطانة الثدي الغازية، كما تم استخدام المشعر CD105 لتقدير كثافة الأوعية الدقيقة داخل كتلة الورم في سرطانات الثدي الغازية لدى مريضات سرطانة الثدي راجعن مستشفى الأسد الجامعي وأُستخدم ارتباط Spearman لإختبار العلاقة بين الموجودات في التلوينات الكيميائية النسيجية المناعية والصفات السريرية الباثولوجية المعيارية، تم استخدام برنامج SPSS لإجراء كافة العمليات الحسابية.

النتائج: أثبتت الدراسة أن متوسط عدد الأوعية الدقيقة المجهرية إيجابية الـ CD105 هو مشعر إنذاري وله قيمة تنبؤية أقوى من درجة الورم والنمط النسيجي حتى لدى المرضى سلبيي العقد اللمفاوية، لم تبين الدراسة وجود إرتباط بين المشعر CD105 والدرجة النسيجية (P=0.387) والنمط النسيجي (P=0.698) ولكنه يبدي علاقة طردية مع كل من حجم الورم (P=0.005) وإصابة العقد اللمفاوية (P=0.006) وعدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية (P=0.014) ونسبة المشعر التكاثري (P=0.002)، كما بينت النتائج أن تعبيرية المشعر CD10 على اللحمة ذات ارتباط إيجابي (طردي) هام مع كل من الدرجة النسيجية (p=0.000) والمشعر التكاثري (p=0.000) والـHER2/neu (p=0.002)، وإرتباط سلبي(عكسي) هام مع تعبيرية المستقبلات الهرمونية (p=0.041) ER و PR (p=0.018).

الخلاصة: يمكن أن تستخدم كمية الأوعية الدموية الجديدة ضمن الورم كمشعر إنذاري لكون التكون الوعائي الشديد بكثافة يدل على اختطار عالي لتطوير النقائل للعقد اللمفاوية والقاء الضوء على أهمية هذا المشعر ليس فقط لقيمته الإنذارية بل لقيمته العلاجية النوعية المضادة لتكون الأوعية وللإستفادة منه كأداة جديدة لاختيار المريضات ممن سيستفدن من العلاج المضاد لتشكيل الأوعية باستخدام أضداد الضد CD105.

كما أن نتائجنا تركز على أن الإرتباطات الإيجابية بين تعبيرية المشعر اللحمي CD10 ودرجة الورم ومشعر HER2/neu والمشعر التكاثري والإرتباطات السلبية بين تعبيرية المشعر CD10 وحالة المستقبلات الهرمونية جميعها تقترح وجود تأثير قوي لتعبيرية الواصمة اللحمية على السلوك العدواني لسرطانات الثدي وتقدم هذا المشعر كمحدد إنذاري كامن في سرطانات الثدي، كذلك فإن مثبطات تعبيرية الـ CD10 ربما تستخدم كعلاج مساعد في الأورام الصلدة ومنها سرطانة الثدي الغازية.

الكلمات المفتاحية:سرطانة الثدي الغازية_الواصمة CD10_الواصمة CD105_ اللحمة الورمية.

الباب الأول

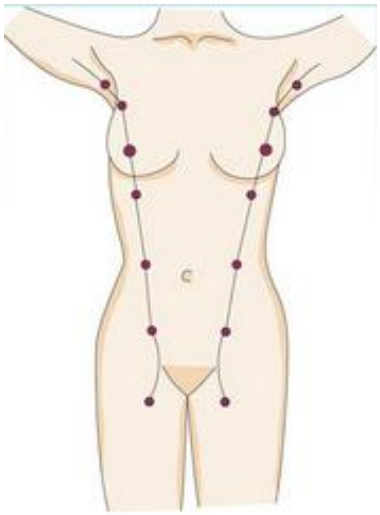
الدراسة النظرية

الفصل الأول: نسيج الثدي الطبيعي

1-1-النشأة والتطور الجنيني لغدة الثدي

Embryology and Mastogenesis

- يبدأ تطور غدة الثدي خلال الأسبوع الخامس من الحمل في الوقت الذي تظهر به تثخنات الأديم الظاهر Ectoderm على الوجه البطني للجنين، حيث تظهر انغمادات Invaginations على سطح الأديم الظاهر على طول الخطوط البطنية Ventral Lines والخطوط اللبنية Milk Lines وتدعى أيضاً الحروف الثديية Mammary Ridges من الإبط حتى المغبن في الجانبين، ومع استمرار تطور الجنين تتراجع هذه الحروف بشكل طبيعي باستثناء منطقة صغيرة في منطقة العضلة الصدرية لتشكل بداءة الثدي[1].
- قد يحدث فشل في تراجع الأجزاء الأخرى من الخطوط اللبنية وهذا يسبب بعد الولادة وجود نسيج الثدي الهاجر أوالحلمات الإضافية على طول الخطوط اللبنية وتُصادف هذه الظاهرة بشكل أكثر شيوعاً في الإبط والطية تحت الثدي والفرج Vulva [1,2].



الشكل ١:الخطوط اللبنية ومواقع تواجد نسيج الثدي الهاجر والحلمات الإضافية[2]

1-2- مقدمة تشريحية لغدة الثدي Breast Anatomy

- تتراوح غدة الثدي من ٣٠ غ لأكثر من ١٠٠٠ غ[1].

- يتوضع ثدي البالغ فوق العضلة الصدرية الكبيرة Pectoralis Major Muscle والتي تتوضع فوق القفص الصدري [1] ممتداً من الضلع الثاني حتى الضلع السادس[3].

- يتوضع نسيج الثدي أفقياً من حافة القص Sternum وحتى الخط الإبطي المتوسط Midaxillary Line في مركز الإبط Underarm [1,3,4].

- ذيل الثدي يسمى الذيل الإبطي لـ Spence " axillary tail of Spence " ويمتد حتى الإبط[1].

- يُغلف نسيج الثدي بطبقة رقيقة من نسيج ضام يسمى اللفافة Fascia [5] وتتوضع الطبقة العميقة لهذه اللفافة فوق العضلة الصدرية مباشرة، بينما الطبقة السطحية منها تتوضع تحت الجلد[4].

- على الرغم من التحدد العياني لغدة الثدي إلا أن بؤر مجهرية من نسيج ثدوي غدي يمكن أن تمتد عبر اللفافة الصدرية وتأتي الأهمية السريرية لهذه الملاحظة من كون استئصال الثدي الجذري لا يتسبب بإزالة كامل نسيج الثدي الغدي[1].

1-3- تشريح معقد هالة-حلمة Nipple Areola Complex (NAC)

- وتأتي أهمية دراسته من وجود عدد من المنشورات والتقارير هذه الأيام تُشير بأن استئصال الثدي مع تجنب الحلمة Nipple Sparing Mastectomy (NSM) قد ازداد بقوة[6].

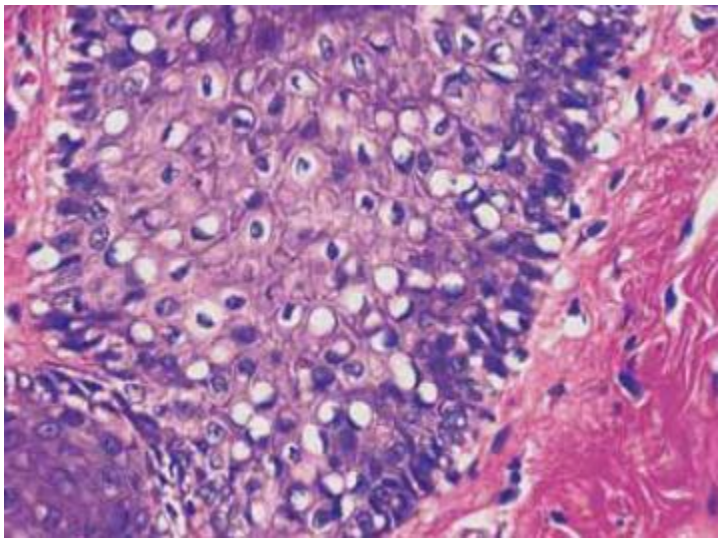
- هذا المعقد يتألف من بنيتين أساسيتين الهالة Areola والحلمة Nipple.

- الهالة: تمتلك غدد دهنية تصنع استطالات على سطحها مشكلةً حدبات تدعى حدبات مورغاني Tubercle of Morgagni أوالغدد الهالية Areolar Glands وخلال الحمل تتضخم الغدد معطية بنى تدعى حدبات مونتغمريTubercle of Montgomery ترتبط بدورها بالأقنية الناقلة للحليب[1].

- الحلمة: تتوضع في مركز الهالة بشكل استطالة حليمية تختلف بالحجم تتراوح من١٠ – ١٢ ملم قطراً و٩ – ١٠ ملم طولاً وتحتوي ١٥ – ٢٠ مسام متطابقة مع فوهات الأقنية الناقلة للحليب[1,6].

1-4- لمحة نسيجية حول المعقد هالة_ حلمة

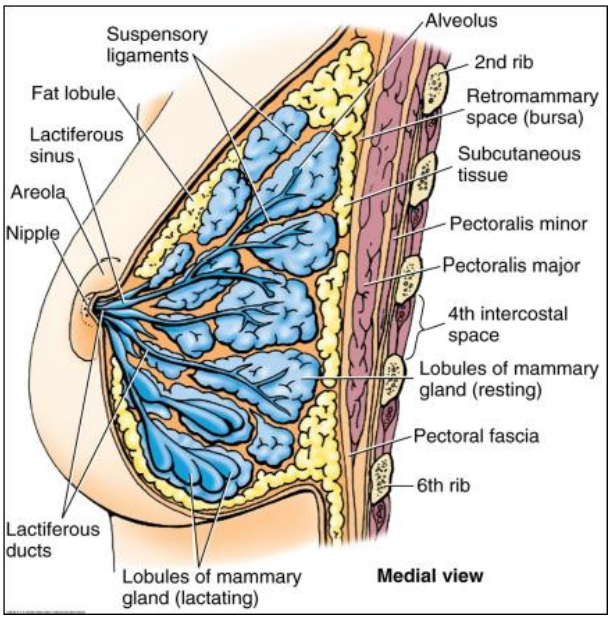
- يُغطى كل منهما بجلد- ظهارة رصفية مطبقة متقرنة- والتي تمتد لمسافة قصيرة في الأجزاء الإنتهائية من الأقنية الناقلة للحليب Lactiferous Ducts، تحتوي البشرة خلايا رائقة حميدة المظهر وقد تمثل خلايا كيراتينية رائقة الهيولى أوخلايا مشتقة من ظهارة الأقنية تدعى Toker Cells وتأتي أهميتها من كونها حميدة ويجب ألا تختلط مع خلايا باجيت Paget Cells[1]، كما قد تُشاهد خلايا Pyknotic ذات نوى نقطية[3].



الشكل ٢: بشرة الحلمة تبدي خلايا رائقة –خلايا Toker [1]

- يتميز هذا المعقد بغياب الوحدة الزهمية الشعرية Pilosebaceous Unit والأشعار باستثناء محيط الهالة، بينما تتميز الأدمة بوجود غدد زهمية عديدة بعضها ينفتح على سطح الهالة مباشرة، بينما ينزح البعض إلى الأقنية الناقلة للحليب أو يشكل فوهة مشتركة مع القناة الناقلة للحليب[1]، تغيب الغدد الزهمية في جلد الحلمة[6]، كما تشاهد غدد عرقية من النمط المفترز Apocrine [1].

يستند جلد الحلمة إلى طبقة رقيقة من عضلات ملساء، بينما تتوزع عضلات الهالة في اتجاهين شعاعي Radial وتدعى Muscle of Meyerholz ودائري Circular وتدعى Muscle of Sappey [6].



الشكل٣: البنية التشريحية لغدة الثدي [7]

1-5- دور الهرمونات في تكون الثدي والنشأة الجنينية

- لا تعتمد المراحل الأبكر لتطور الثدي بشكل كبير على الهرمونات الستيروئيدية الجنسية، ولكن بعد الأسبوع الخامس من الحمل فإن تطور الثدي يظهر حساسية عابرة للتستوستيرون والذي يؤثر بداية على الميزانشيم فتتكثف خلايا اللحمة حول جذع ظهاري Epithelial Stalk على جدار الصدر لتشكل برعم الثدي، حيث تتكون أعمدة ظهارية صلدة ضمن الميزانشيم والتي تعطي بالنهاية الفصوص Lobes أوالقطع Segments لغدة الثدي، بينما تغلف أجزاء من الأدمة الحليمية للجنين الحبال الظهارية لتشكل النسيج الضام الليفي الموعى الذي يحيط ويطوق الفصيصات والأقنية، بينما تمتد الأدمة الشبكية الأكثر كولاجينية لتشكل الأربطة المعلقة لـ Cooper والتي تصل برانشيم الثدي في الجلد[1].

- يتمايز جزء من الخلايا الميزانشيمية لخلايا شحمية، وفي الأسابيع الأخيرة من الحمل تتقنى وتتفرع الحبال الظهارية لتشكل بنى سنخية فُصيصية Lobuloalveolar structures [1].

- خلال الأسابيع الأخيرة من الحمل تصبح غدة الثدي حساسة للهرمونات الستروئيدية من المشيمة والأم لذا تظهر الخلايا الظهارية للعنبات فعالية إفرازية[1].

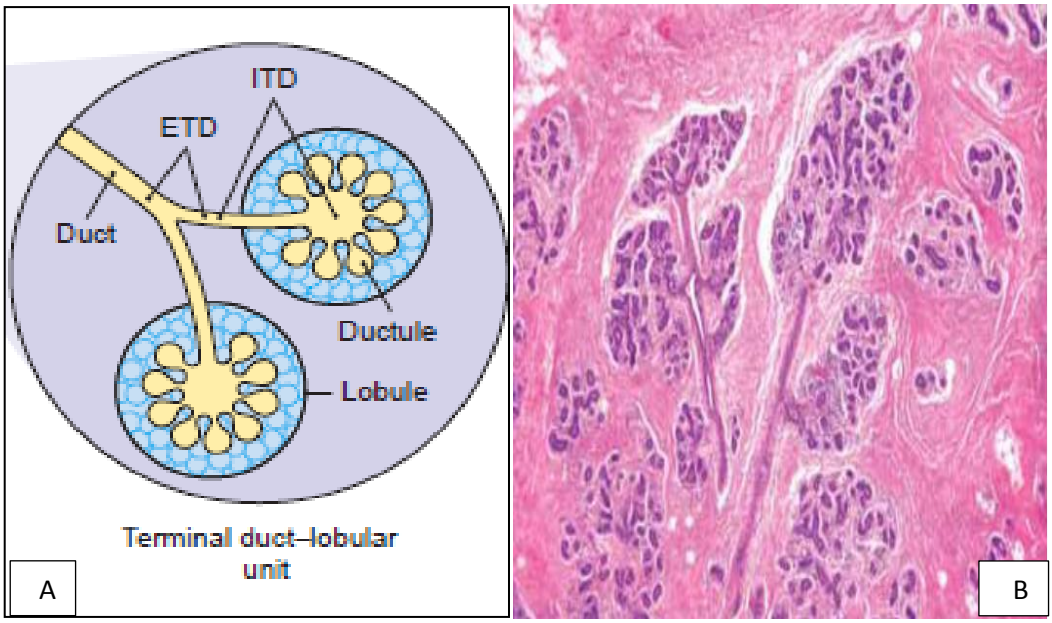
- عند الولادة تنسحب الهرمونات الستروئيدية الجنسية المشيمية والأمومية محرضة إفراز البرولاكتين والذي يحرض بدوره على إفراز الـ Colostrum ولذا يُظهر المواليد الذكور والإناث تضخما مجسوساً في برعم الثدي، وخلال الشهر الأول من الحياة تنتهي الفعالية الإفرازية وتتقهقر الغدة وتصبح غير فعالة

حتى البلوغ حيث يبقى الثدي مؤلفاً من أقنية ناقلة للحليب والتي تُظهر بعض التفرع من دون دليل على تمايز سنخيAlveolar Differentiation ورغم ذلك قد تستمر بعض البنى الفصيصية الرديمية Rudimentary Lobular Structures.[1]

– هناك مظهر أخر يشاهد في ثدي الجنين وهو تكون الدم خارج النقي Extramedullary Hematopoiesis والتي يستمر تواجدها في اللحمة حول الأقنية حتى الشهر الرابع من العمر[1].

6-1 – مقدمة نسيجية لغدة الثدي Normal Histology of Breast

- نظام قنوي متفرع يتشعع من الحلمة، يتألف برانشيم الثدي من ١٥ – ٢٠ فص _كل فص ينزح إلى الحلمة عبر أقنية ناقلة للحليب– يفصل بينها نسيج ضام بين الفصيصات Interlobular connective tissue يتألف بدوره من كميات من نسيج ليفي Fibrous Tissue وشحمي Adipose tissue وهي تشكل الجزء الأكبر من الثدي غير المرضع وتختلف كميتها وفقاً للعمر وبين الأفراد وكذلك باختلاف سن الضهي والوزن وعوامل جينية وأخرى[8].
- ينتظم الجهاز القنوي– الفصيصي في قطع Segments أو فصوص Lobes ولا توجد حدود واضحة بينها يتألف كل فص Lobe من بنى متفرعة (أقنية وعنبات)، تنزح إلى قُنيات Ductules وأقنية Ducts تنزح بدورها إلى قناة جامعة Collecting Ducts تتوسع قُبيل انفتاحها على الحلمة لتشكل جيوب ناقلة للحليب Lactiferous Sinuses وتنفتح هذه بدورها على سطح الحلمة[8].
- يتألف كل فص من(٣٠–٨٠) فصيص ويتألف كل فُصيص من(٢٠–٤٠) TDLU ويحاط كل منها بنسيج ضام داخل فصيصات Intralobular connective tissue حساس هرمونياً.
- الوحدة الوظيفية والبنيوية في غدة الثدي هي Terminal Duct Lobular Unit (TDLU)[1].
- وهي بالتعريف: سلسلة من الأقنية والقنيات مع وحدات عنبية فصيصية Lobular acini units تتطمر في اللحمة داخل الفصيصات.



الشكل٤:A- شكل ترسيمي للوحدة الوظيفية والنسيجية في غدة الثدي TDLU [5]

B- الشكل النسيجي للوحدة الوظيفية والنسيجية في غدة الثدي TDLU [1]

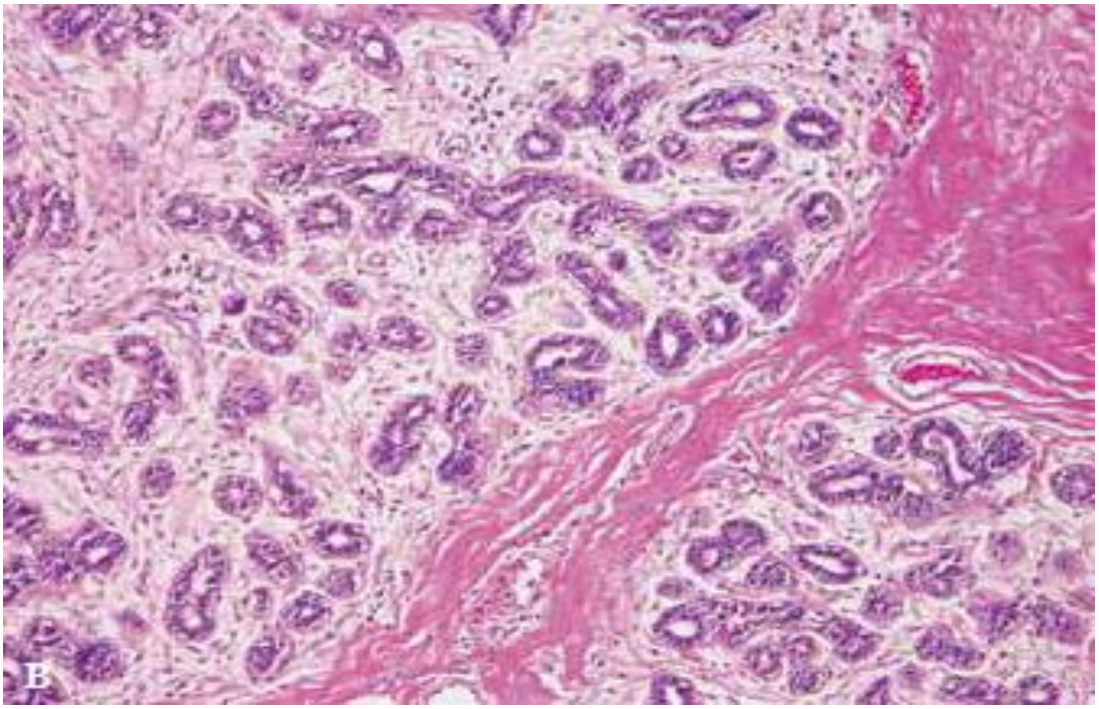
- تأتي أهمية التركيز على التطور التشريحي والمورفولوجي للثدي انطلاقاً من نظرية الفَص المريض Sick Lobe والذي يعني أن السرطانة الباكرة في الثدي هي داء فَصي ويكون الهدف العلاجي في هذه المرحلة هو استئصال الفَص المصاب أو القطعة المصابة Segmentectomy [1].

- تُبطَن كل من الأقنية والفصيصات بطبقتين من الخلايا: الخلايا الداخلية (اللمعية Luminal) و الخلايا القاعدية الظهارية العضلية Myoepithelial Cells.

✓ الخلايا الظهارية: تبدو مكعبة إلى اسطوانية ذات هيولى شاحبة أيوزينية مع نوى متماثلة بيضوية.

✓ الخلايا القاعدية: تختلف بشكل واضح قد تكون مسطحة مع نوى مضغوطة إلى خلايا شبيهه بالظهارة Epithelioid Cells مع سيتوبلازما رائقة وقد تكون شبيهه بالخلايا العضلية Myoid Cells ذات شكل مغزلي مع سيتوبلازما كثيفة أيوزينية تشبه العضلات الملساء[1].

✓ تنفصل العنبات الفصيصية داخل الفصيصات بلحمة وعائية ليفية رخوة مع أعداد من خلايا لمفاوية وبلازمية وبالعات وخلايا بدينة Mast Cells، وتكون هذه اللحمة محددة بشكل واضح عن اللحمة خارج الفصيصات والتي تبدو أكثف وأكثر كولاجينية ونادرة الخلوية وقد تحوي أحياناً خلايا عرطلة عديدة النوى ليس لها أهمية ولكن ينبغي ألا تختلط مع الخلايا الخبيثة في السرطانة الغازية[1].



الشكل٥: مقارنة بين اللحمة داخل فصيصية و اللحمة بين الفصيصية نسيجياً[1]

- ظهارة الأقنية الناقلة للحليب مشابهة لظهارة الأقنية في باقي الثدي، عندما تصبح على مقربة من السطح تتحول الظهارة لظهارة رصفية مطبقة[9].

– وُصِفَ أربع أنماط مِنْ فصيصات الثدي:

– النمط الأول Type I: هو الأكثر بدائية وانتشاراً ما قبل البلوغ وعند النساء عديمات الولادة وهي تُشكل ٦٥–٨٠ % من الفصيصات لدى هذه المجموعة وتتألف بشكل بدئي مِنْ أقنية وبراعم سنخية نامية Sprouting Alveolar Buds وسرعان ما تتطور إلى بنى أكثر نضجاً لتتحول إلى نمط II وIII، يزداد عدد البراعم السنخية من (١١) برعم سنخي في النمط الأول إلى (٤٧) برعم سنخي في النمط الثاني و (٨٠) برعم سنخي في النمط الثالث.

– النمط الثاني Type II :تبدو أكثر نضجاً.

– النمط الثالث Type III: هو الأكثر انتشاراً عند الولودات وما قبل سن الضهي.

– النمط الرابع Type IV: يشيع خلال الحمل والإرضاع.

المعلومات الحديثة تقترح أن المظهر النسيجي للفصيصات ربما يكون له تأثير في اختطار تطوير سرطانة ثدي تالية وبشكل خاص لدى النساء ممن يظهرن سيطرة للنمط الأول من الفصيصات أو

الفصيصات التي تخضع لتراجع فهؤلاء يبدين تناقص في اختطار تطوير سرطانة ثدي تالية مقارنة بنساء لديهن سيطرة للفصيصات من النموذج الثالث أو تلك التي لم تخضع لتراجع [1].

1-7- دور الهرمونات في تطور الثدي عند اليفع

- تلعب الهرمونات الستروئيدية والهرمونات الببتيدية دوراً في التطور الأساسي لغدة الثدي، حيث تتطاول الأقنية وتتفرع مع تثخن بالظهارة تحت تاثير الاستروجين بينما لا تعتمد هذه العملية بشكل كبير على هرمون البروجستيرون[1].
- تزداد كثافة النسيج الضام حول الأقنية بسبب السيطرة النسبية للأستروجين، ويُعتبر التعرض الدوري للبروجستيرون المتبوع بالأستروجين خلال الدورة الإباضية مُحرضاً لنمو فُصيصي سنخي وكذلك لنمو النسيج الضام، والتمايز النهائي يُحرض فقط بالحمل.

الجدول ١: يُلخص أهم الهرمونات الستيرويدية والببتيدية وتأثيراتها على غدة الثدي[1]:

الهرمون	التأثيرات
الأستروجين	نمو وتفرع الأقنية عند اليُفع. نمو البنى السنخية الفُصيصية خلال الحمل. حث مستقبلات البروجستيرون، ليس ضروري للمحافظة على الإفراز أو الإدرار.
البروجستيرون	التمايز السنخي الفُصيصي خلال الحمل. مُحدث للانقسام التفتلي في الثدي الطبيعي.
التستوستيرون	يُحرض ميزانشيم الثدي خلال تطور الجنين.
السيتروئيدات السكرية	ضروري من أجل النمو الأقصى للأقنية. يعزز النمو السنخي الفصيصي خلال الحمل.
الانسولين	يعزز النمو القنوي الفصيصي. يعزز تركيب البروتين في ظهارة الثدي. ضروري للفعالية الإفرازية (مع القشرانيات السكرية والبرولاكتين).
البرولاكتين	البدء والمحافظة على الإدرار.

	تعزيز النمو الظهاري بعد مخاض الولادة.
لاكتوجين المشيمة البشري	**قادر أن يكون بديل للبرولاكتين في النمو والتمايز الظهاري.** **يحرض النمو السنخي وتكون اللاكتوجين في النصف الثاني من الحمل.**
هرمون النمو	**ضروري من أجل النمو والتفرع القنوي في مرحلة اليفع.** **ربما يُشارك في النمو العنبي الفصيصي أثناء الحمل.**
الهرمون الدرقي	**يزيد الإستجابة الظهارية لهرمون البرولاكتين.** **ربما يعزز النمو العنبي الفصيصي.**

1-8- واصمات الكيمياء النسيجية المناعية في نسيج الثدي الطبيعي :

تبطن الأقنية والعنبات بطبقتين من الخلايا: طبقة الخلايا الظهارية ذات وظيفة إفرازية وامتصاصية وتحاط بصف من خلايا هي الظهارية العضلية.

1-8-1- واصمات الكيمياء النسيجية المناعية في نسيج الثدي الطبيعي المتعلقة بالخلايا الجذعية الملتزمة

- يُفترض أنّ كلا النمطين-الخلايا الظهارية و الظهارية العضلية- يشتق من خلية مشتركة تبدي نمطاً ظاهرياً لخلايا جذعية ملتزمة هي Progenitor Cells وهذه الخلية تعبر عن CK5 وCK14 مع غياب التعبيرية تجاه كل من HMWCK، SMA [1] وهذه الخلية يُفترض أنها تتمايز إلى نمط خلية متوسط يكون فيه CK5 إيجابياً بينما يكون إما CK8/18 إيجابياً أو SMA إيجابياً[5].

- الخلايا الجذعية للثدي هامة في تطور الثدي وتسرطن الثدي وهناك أنماط هامة يبدو أنها تترافق مع مجموعات خلايا جذعية سرطانية تبدي غياباً في التعبيرية تجاه كل من ER وPR مع تعبير عالي تجاه CD44 وتعبيرية غائبة أو منخفضة مع كل من CD24 و ALDH1 [1].

1-8-2-واصمات الكيمياء المناعية النسيجية في نسيج الثدي الطبيعي المتعلقة بالخلايا الظهارية (اللمعية)

أكثر الواصمات المعتمدة للخلايا الظهارية هي EMA وCytokeratins [1]، بينما تعبر الخلايا الظهارية بشكل سلبي مع CK20 [3].

1-8-3-واصمات الكيمياء المناعية النسيجية في نسيج الثدي الطبيعي المتعلقة بالخلايا العضلية الظهارية

- تبدي الخلايا العضلية الظهارية تفاعلاً مناعياً إيجابياً مع HMW Cytokeratins، SMA، Calponin، Maspin، SMMHC [5]، بينما يعبر الـ Caldesmon بشكل إيجابي فقط في الخلايا العضلية الظهارية في الجزء القنوي[5].

- تعبر الخلايا العضلية الظهارية بشكل إيجابي تجاه كل من CK5/6 وS100 [3] وCD10[1] .

1-8-4-بعض خصائص التلوينات المناعية النسيجية الخاصة بـMECs من حيث الحساسية والنوعية

- تعتبر الأضداد تجاه البروتين S100 وSMA وCalponin وSMMHC هي أضداد تجاه مكونات سيتوبلازمية في MECS بالإضافة للواسم P63 ذي التعبيرية النووية.

- البروتين S100: ليس حساساً أو نوعياً في MECS.
- أضداد CD10 و (Mammary Serine Protease Inhibitor).
- أضداد SMA: تتفاعل مع MECS وMyofibroblasts لذا فهي ليست نوعية للخلايا العضلية الظهارية.
- أضداد HHF-35 و(Muscle Specific Actin) تلون الخلايا العضلية الظهارية MECS ولكنها أيضاً تتفاعل مع Myofibroblasts في اللحمة.
- Calponin وSMMHC: هي أضداد أكثر نوعية لـ MECS و لكن في دراسة على ٨٥ أفة ثدي تبين أن الضد SMMHC يلون Myofibroblast في ٨% من الحالات مقارنة بالـ Calponin الذي يلّون Myofibroblast في ٧٦% من الحالات، ولكن بعض الدراسات أكدت غير ذلك[5,10].

1-9-خصائص بعض الواصمات النسيجية المناعية الكيميائية في نسيج الثدي الطبيعي

- EMA: يعبر بشكل إيجابي في المناطق القمية الفعّالة إفرازياً من الخلايا الظهارية، بينما يكون ضعيف أو سلبي في باقي الخلايا الظهارية.
- Pancytokeratin: تبدي تفاعلاً مناعياً إيجابياً مع كل من الخلايا الظهارية والعضلية الظهارية.

- CK19-CK18-CK8: تتفاعل مع الخلايا الظهارية بشكل إيجابي وليس مع الخلايا العضلية الظهارية في الـ TDLU.
- CK14: يتفاعل مع العضلية الظهارية دون الظهارية ويكون محصور في Terminal Ducts و Large Ducts.
- CK17: تبدي الخلايا العضلية الظهارية تفاعلاً مناعياً إيجابياً معه ولكن CK17 وCK14 و Pancytokeratin أيضاً تتفاعل مع الخلايا العنبية acinar cells مما يجعل من الصعب التمييز بينهما [10].
- كل البنى الغدية تحاط بغشاء قاعدي مستمر يبدي تفاعلاً مناعياً مع Laminin والكولاجين من النمط IV بالإضافة لتفاعل إيجابي مع التلوين الخاص Reticulin [5,10].

1-10-آفاق جديدة حول تلوينات مناعية في نسيج الثدي الطبيعي لها قيمة إنذارية و تنبؤية في تطوير سرطانة الثدي

- بينت الدراسات أنّ عامل النمو المشبهة بالأنسولين Insulin Like Growth Factor (IGF) يلعب دوراً أساسياً في تطور ونمو غدة الثدي وإن هذا العامل ومستقبلته IGF1R يلعبان دوراً في التحول الباكر في خلايا الثدي، لذا فإن تعبيرية IGF1R الستيوبلازمية تترافق بشكل إيجابي مع اختطار تطوير سرطانة ثدي تالية، وإن النساء اللواتي تعبر الخلايا الظهارية في TDLU في نسيج الثدي لديهن بشكل قليل أو غائب للتلوين الغشائي لـ IGF1R ولكن مع مستويات عالية من IGF1R هيولية يكّنَ بالاختطار الأعلى أكثر بـ ١٥ مرة لتطوير سرطانة ثدي مقارنة بنساء ممن لديهن تعبيرية قليلة أو غائبة لـ IGF1R الغشائي أو الستيوبلاسمي في ظهارة الـ TDLU [11].

- IGF1R :هو مستقبلة العامل المعتمدة على التيروزين كيناز والتي عندما تفعَّل تلعب دوراً هاماً في سبل نقل الإشارات المنظمة لتكاثر الخلية والهجرة والبقيا للخلايا والتمايز [11].

الفصل الثاني: سرطانة الثدي Invasive Breast Cancer (IBC)

2-1-الصفات العامة لسرطانة الثدي والوبائيات

- يشير مصطلح (IBC) لمجموعة كبيرة ومتغايرة من الأورام الظهارية الخبيثة للعناصر الغدية في الثدي[12]، تكتشف الغالبية العظمى من سرطانة الثدي خلال مرحلة ما بعد سن الضهي فعلى كل حال فإن سرطان الثدي قد يتطور بأي عمر من الطفولة حتى عمر متقدم[5].

- الحدوث: سرطانة الثدي هي الورم الخبيث الأكثر شيوعاً عند النساء ويشكل ٢٤% من كل السرطانات عند النساء، مع معدل حدوث أكثر من ١.٧ مليون حالة سنوياً حول العالم[5] في الولايات المتحدة توجد تقريباً ٢٣٠.٠٠٠ حالة جديدة تشخص سنوياً وتموت ٤٠.٠٠ مريضة من المرض سنوياً تقريباً[13]، ويقدر أن يكون العبء العالمي لسرطانة الثدي في العام ٢٠٣٠ أكثر من ٢مليون سنوياً [14].

- في العام ٢٠١٩ بلغ معدل الحدوث الخام لسرطانة الثدي عند النساء في سورية ٢٨.٨٦٢ %، أي تحدث ٢٤٠٩ حالة سنوياً[15].

- تعتبر سرطانة الثدي هي المشكلة الصحية الأساسية في آسيا والدول العربية و يتراوح معدل الحدوث ١٦.٩ لكل ١٠٠.٠٠٠ امرأة في المملكة السعودية وتصل إلى ٥٥.٩ لكل ١٠٠.٠٠٠ امرأة في البحرين[16].

- منذ أواسط العام ١٩٨٠ لوحظ أن معدل الوفيات قد انخفض من ٣٠% لأقل من ٢٠% والسبب هو تحسن المسح (التحري) والذي يساعد على كشف بعض السرطانات قبل أن تنتقل، بالإضافة للمعالجة الجهازية الأكثر فعالية[17].

- ازداد في الولايات المتحدة الأمريكية الكشف المبكر عن سرطان الثدي[5] بسبب استخدام الماموغرافي[5] حيث يعتبر الانذار في هذا المرض جيد جداً اذا اكتشف باكراً وبمرحلة مبكرة[5].

- لوحظ ازدياد حدوث سرطانة الثدي مؤخراً عند الإناث الشابات وهذا يترافق مع سلوك عدواني وإنذار سيء[18] .

- معظم هذه الحالات التي اكتشفت مبكراً كانت تقيس الأفات فيها أقل من ٢ سم قطراً أو بمرحلة DCIS حيث أن عدد حالات السرطانة بمرحلة I (سرطانة صغيرة سلبية العقد اللمفاوية) قد ازداد

بشكل متواتر بينما عدد حالات السرطانة الكبيرة إيجابية العقد سرطانة الثدي بمراحل متقدمة (مرحلة II وحتى IV) قد تناقص[13].

- في العام ٢٠١٨ وقعت ١.٧٣٥.٣٥٠ حالة من سرطانة الثدي في USA مع ٦٠٩.٦٤٠ حالة وفيات كانت متوقعة [19,20].

- ظهر في السنوات الأخيرة العلاج ما قبل الاستئصال Precexision Medicine والذي له دور هام في إطالة البقيا للمرضى ممن لديهم أرضيات وراثية نوعية مع تحسين نوعية الحياة لهم[19,21]. وعموماً الإنذار جيد جداً لدى المصابات في هذا الداء إذا اكتشف في مرحلة باكرة[12].

- أكدت المؤسسة العالمية للسرطان The National Cancer Institute بأن تكلفة العناية بسرطانة الثدي ستصل إلى ٢٠.٥ بليون دولار في USA عام ٢٠٢٠ [22].

2-2-توضع سرطانة الثدي

- تقترح العديد من الدراسات كون موقع الورم البدئي في الثدي هو عامل إنذاري هام في المرضى، وإنّ من لديهم سرطانة في الإنسي (الربع السفلي الإنسي والربع العلوي الإنسي) لديهم إنذار أسوأ بشكل واضح مقارنة بالمرضى ممن لديهم كتل ورمية في باقي أرباع الثدي الأخرى ويعتقد أن النقائل الورمية الكامنة للعقد اللمفاوية الثديية الباطنة Internal Mammary Lymph nodes هي سبب الاعتقاد بالإنذار السيء لدى هؤلاء المرضى مقارنة بغيرهم آنفي الذكر[23].

- كما أن إنذار المرضى ممن لديهم كتل ثدي في الربع العلوي الوحشي أفضل من المرضى ممن لديهم كتل في الأرباع الأخرى ولم يتم وضع مقارنة بين الأرباع الأخرى[23]، ويعتبر موقع الورم البدئي ذو قيمة في توجيه العلاج المساعد[23].

- التوضع: ٣٣% من الحالات تتوضع في الربع العلوي الوحشي، ٩% من الحالات في الربع العلوي الانسي، و٦% تتوضع في الربع السفلي الوحشي و٥% من الحالات تتوضع في الربع السفلي الإنسي، و٧% في المنطقة المركزية، في ٤٠% من الحالات لا يمكن تحديد الموقع (تتراكب الكتل في أرباع الثدي)[24, 23]، و كما وثقت بعض الدراسات حقيقة كون سرطان الثدي يكون أكثر تواتراً في الثدي الأيسر أكثر من الأيمن بشكل طفيف[5].

- سرطانة الثدي عديدة المراكز Muticentricity Breast Carcinoma: هي وجود سرطانة في ربع الثدي مخالف للربع الذي توجد فيه الكتلة المسيطرة [25].

- السرطانة متعددة البؤر Mutifocality carcinoma: تعني وجود بؤر إضافية من السرطانة في الربع نفسه الذي توجد فيه الكتلة الأساسية وإن ٨٢.٣% من الأورام هي وحيدة البؤرة وبينما ١١.٣% هي أورام متعددة البؤر [5]، بينما تبلغ نسبة أورام الثدي متعددة المراكز ٦.٤% وهي أشيع في النمط الفصيصي Lobular منها في النمط القنيوي Ductal [5].

- السرطانة ثنائية الجانب Bilateral Carcinoma: تقدر فرصة تطوير المريضة لسرطانة ثدي في الجانب المقابل بـ ١% وتكون أعلى إذا كان هنالك قصة عائلية لسرطانة ثدي وفي حالة سرطانة الثدي الفصيصية [5]، أما سرطانة الثدي ثنائية الجانب المتزامنة فأصبحت تكتشف بشكل أكثر تواتراً بسبب استخدام MRI [5].

2-3-عوامل الخطورة في تطوير سرطانة الثدي

هناك العديد من العوامل تم التأكد من كونها عوامل خطورة، بينما هناك العديد من العوامل لازال حولها أسئلة وقد تم افتراض أن عوامل الخطورة الأكثر سيطرة هي التحريض القوي أو المديد بالاستروجين على أرضية أهبة جينية.

- الجنس: هو عامل الخطر الرئيسي لتطوير سرطانة ثدي ولدى الإناث يكون الإختطار أكثر بـ ١٠٠ مرة مقارنة بالذكور [26].

- العرق: فالخلفية العرقية ترتبط بازدياد اختطار الإصابة بسرطانة الثدي و إن الإختلاف في وتيرة جينات السرطانة في المجموعات العرقية قد يكون هو المسؤول جزئياً عند هذه الإختلافات العرقية [27,13]، تعتبر النساء القوقازيات أكثر احتمالاً لتطوير سرطانة الثدي، ولكن بشكل خفيف مقارنة بالنساء الأفارقة على الرغم من كونه سرطانة الثدي أكثر شيوعاً عند النساء الأفارقة تحت عمر ٤٥ سنة، أما في باقي الأعراق كالآسيويين والإسبانيين والأمريكيين الأصليين فيبدو أن النساء لديهن اختطار منخفض لتطوير سرطانة الثدي [27,26].

- غياب النشاط الفيزيائي (إنعدامه):

فالحفاظ على نشاط فيزيائي منتظم قبل الضهي يساهم بإنقاص اختطار سرطانة الثدي ربما يكون السبب أن النشاط الفيزيائي يؤثر في وزن الجسم والالتهاب والهرمونات وتوازن الطاقة[26].

- القصة العائلية: النساء اللواتي لديهن قريبات درجة أولى مصابات بسرطانة الثدي يزداد لديهن اختطار الإصابة بالسرطانة ٢-٣ مرات ويزداد الاختطار أكثر إذا كانت قريبة الدرجة الأولى قد أُصيبت بالسرطانة بعمر مبكر و/أو لديها مرض ثنائي الجانب[5]، وتبين أن حوالي ١٥-٢٠% ممن النساء لديهن سرطانة ثدي يكون لديهن قريبة درجة أولى مصابة بسرطانة ثدي[28,26,13].

- القصة الإنجابية وسن البلوغ: ترتبط زيادة الاختطار بسرطان الثدي بالبلوغ المبكر أو عدم الإنجاب والحمل الأول بعمر متأخر أو الإياس المتأخر[29]، حيث بينت الدراسات أن الإحاضة بعمر ١١ سنة تترافق مع زيادة اختطار الإصابة بسرطان الثدي بنسبة ٢٠% مقارنة مع نسبة اختطار أقل إذا كانت بدء الاحاضة بعمر فوق ١٤ سنة [30,13]، كما تقترح الدراسات بأن المدة بين الطمث وحدوث الحمل الأول ربما تكون عامل هام بشكل خاص[31].

كما أوضحت الدراسات أن الحمل يؤثر على أنماط مختلفة من سرطانة الثدي حيث تبين أن الحمل يزيد من اختطار سرطانة الثدي سلبية الثلاثية[32]، وبالمقابل فإن الحمول المتعددة و/أو حدوث الحمل بعمر مبكر يُنقِص اختطار سرطانة الثدي.

- العمر: يزداد اختطار الاصابة بسرطانة الثدي مع التقدم بالعمر والذروة بعمر ٧٠ – ٨٠ سنة[28,5].

- الأفات التكاثرية داخل القنوية: حيث يزداد اختطار الإصابة بسرطانة الثدي الغازية في حال أبدت خزعة ثدي سابقة فرط تنسج لانمطي أو تبدلات تكاثرية[5,13].

- حيث تبين أن بعض الآفات التكاثرية من دون لانمطية Without Atypia ترفع اختطار الإصابة بالسرطان بشكل طفيف كفرط التنسج القنوي Ductal Hyperplasia والورم الغدي الليفي Fibroadenoma والغداد التصلبي Sclerosing Adenosis والندبة المتشعبة Radial Scar، بينما تزيد الآفات التكاثرية داخل القنوية اختطار التسرطن ٤- ٥ مرّات كفرط التنسج القنوي اللانمطي Atypical Ductal Hyperplasia (ADH) وفرط التنسج الفصيصي اللانمطي Atypical Lobular Hyperplasia (ALH)[32,33,34].

- التعرض للاستروجين خارجي المنشأ والمعالجة الهرمونية المعيضة Hormonal Replacement Therapy:

حيث يزداد اختطار الإصابة بسرطانة الثدي مع فترة أطول من استخدام الهرمونات بالإضافة لاستخدام الاستروجين المقرون بالبروجيستيرون مقارنة باستخدام الاستروجين لوحده[35,29]، ولكن هذا التأثير الهرموني يبدأ بالتناقص خلال ٥ سنوات من إيقاف الاستخدام الهرموني[36,37,38].

- مانعات الحمل الفموية: بينت الدراسات الوبائية بأن مانعات الحمل الفموية لا تزيد من اختطار الإصابة بسرطانة الثدي أو أن هناك على الأغلب زيادة منخفضة جداً بحدوث سرطانة الثدي بين الشابات المستخدمات لمانعات الحمل الفموية لمدة طويلة[37,38,13,5].

- مستويات الهرمونات داخلية المنشأ: بينت الدراسات الحديثة أن المستويات العالية من الاستروجين والاندروجين الجوالة تترافق مع زيادة صغيرة في اختطار تطوير سرطانة الثدي عند النساء بعد سن الضهي[39].

وبالعموم ذكرت منظمة الصحة العالمية في تصنيفها لأورام الثدي للعام 2019 أن الهرمونات الجنسية خارجية المنشأ (الأستروجين والبروجستيرون) تلعب دور هام في تطور سرطانة الثدي[12].

- آفات الثدي السليمة: ذُكرت بعض الحالات اللاتكاثرية والتي ربما تؤثر بشكل طفيف وهامشي على اختطار التسرطن كالتليف و/أو الكيسات البسيطة والغداد Adenosis وتوسع الأقنية وحؤول شائكي الخلايا أو الحؤول المفترز Apocrine Metaplasia والتهاب الثدي Mastitis [40].

- كثافة الثدي: فالنساء ممن لديهن ثدي كثيف جداً على الماموغرافي يبدين زيادة اختطار للإصابة بسرطانة الثدي ER− أو ER+ بنحو ٤−٦ مرات مقارنة بالنساء ذوات ثدي أقل كثافة[41]، فهناك عوامل عديدة تلعب دوراً في تحديد كثافة الثدي كالعمر وحالة الضهي والحمل واستخدام أدوية معينة كالمعالجة الهرمونية[5].

- الإرضاع من الثدي: فترة الإرضاع الطويلة تترافق مع نقص اختطار الإصابة بسرطانة الثدي[41,13] ولكن بينت الدراسات أن هذا التأثير الواقي ربما يكون أقوى ومحصور في السرطانات سلبية الثلاثية[42].
- التعرض للاشعاع: يزداد الإختطار في حال التعرض للاشعاع في الصدر[13] وخاصة إذا حدث التعرض للاشعة خلال فترة تطور الثدي كاللواتي يتلقين اشعاع ردائي من أجل لمفومة هودجكن بعمر أقل من ١٠ سنوات عند التعرض[42,5]، حيث يكون الإختطار بنسبة ٢٠−٣٠% لظهور سرطانة الثدي بعد١٠−٣٠ سنة من العلاج[13].

- الحمية:أخفقت دراسات واسعة في إيجاد علاقة بين اختطار سرطانة الثدي وحمية نظام غذائي معين[13]، كما أن الكحولية تزيد من كثافة الثدي فيزداد الإختطار[43].
- البدانة: هناك إختطار منخفض عند السيدات البدينات تحت سن الأربعين والسبب يعود إلى الدورات اللاإباضية ومستويات البروجسترون المنخفض بينما يزيد الإختطار عند السيدات بعد سن الضهي بسبب تخليق الاستروجين من مخازن الدهن[44,13].
  - كما تسبب البدانة ارتفاع مستويات الأنسولين في الدَّم وهذه المستويات العالية ترتبط بسرطانات معينة تشمل الثدي[32]، وهذا ما أكدت عليه منظمة الصحة العالمية في تصنيفها الأخير لأورام الثدي للعام 2019 حيث تكون العلاقة قوية بين كتلة الثدي واختطار تطوير سرطانات الثدي إيجابية المستقبلات[12].
- تدخين السجائر: الأدلة الحالية لا تقترح علاقة سببية بين التدخين وسرطانة الثدي[12].
- الكحولية: أثبتت الدراسات بأن استهلاك الكحولي يزيد من إختطار الإصابة بسرطانة الثدي عند النساء[45,46] ويرتبط بقوة مع زيادة إختطار الإصابة بالسرطانات إيجابية المستقبل الهرموني ER أكثر من السرطانات سلبية المستقبل[47,48,49,50].
- التأهب الجيني: ٥-١٠% من كل سرطانات الثدي تقريباً هي سرطانات عائلية[51,5]، تم اكتشاف جينات ذات انتفاذ عالي مترافقة مع اختطار عالي التطوير سرطانة ثدي وكذلك بعض السرطانات الاخرى بشكل خاص سرطانة المبيض[5] وهي جينات كابحة للورم يطرأ عليها طفرات في السبيل الانتاشي[13,5]. وهذه الطفرات كان يعتقد أنها مسؤولة عن نسبة مرتفعة من سرطانة الثدي العائلية ولكن تبين حالياً أنها مسؤولة عن ١٦% من هذه الحالات فقط وهي طفرات في جين BRCA1 تتوضع على الصبغي17q21 وجين BRCA2 على الصبغي 13q12.3، فكلاهما جين كابت للورم وكلاهما ضروي من أجل تصليح خالٍ من الخطأ لكسور الدنا الثنائي الطاق وذلك عبر التأشيب المتماثل ويترافق فقد وظيفتهما مع حدوث السرطانات[52,5].

– ذُكِرَ أيضاً العديد من الجينات الموروثة رغم كونها أقل شيوعاً وأقل عدوانية بتطوير سرطانة الثدي [53]

الجدول٢: يوضح أهم المتلازمات الموروثة المترافقة مع سرطانة الثدي[5]

المتلازمات	الجين المتأثرة	التظاهرات السريرية
Hereditary breast cancer and ovarian cancer syndrome	BRCA1 (17q21)	سرطانة الثدي ،إختطار عالي ٥٠-٨٠% سرطانة مبيض ،إختطار عالي ٤٠-٥٠%
Hereditary breast cancer and ovarian cancer syndrome	BRCA2 (13q12.3)	سرطانة الثدي ،إختطار عالي ٥٠-٧٠% سرطانة مبيض ،إختطار متوسط ١٠% سرطانة بروستات سرطانة بنكرياس ميلانوما
CHEK2 mutations (Li–Fraumeni 2) syndrome	CHEK2 (22q 12.1)	سرطانة الثدي ،إختطار متوسط ساركوما اورام الدماغ
Familial linitis plastica type gastric cancer and lobular breast carcinoma syndrome	CDH1 (16q22.1)	سرطانة المعدة سرطانة الثدي الفصيصية
Louis–Bar syndrome	ATM (11q22.3)	لمفوما رنح مخيخي الأورام الدبقية Medulloblastoma سرطانة الثدي
Li–Fraumeni syndrome	TP53 (17p13.1)	سرطانة الثدي بأعمار صغيرة إختطار الساركومات النسج الرخوة و الساركوما العظمية أورام الدماغ اللوكيميا كارسينوما قشر الكظر
Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome	PTEN (10q23.31)	سرطانة الثدي الاورام السحائية أورام الخلايا الجرابية في الدرق
Peutz–Jeghers syndrome	STK11 (19p13.3)	بقع مصطبغة في الشفتين والمخاطية الشدقية والأصابع بوليبات هامرتوما في الأنبوب الهضمي ازدياد إختطار أورام متنوعة:الثدي ،الخصية ،البنكرياس .
Lynch cancer family syndrome II	MSH2 (2p22–p21), MSH3 (5q11– q12), MSH6 (2p16), MLH1 (3p21.3), PMS1 (2q31–q33),	ازدياد اختطار سرطانة بطانة الرحم وسرطانة الكولون والمستقيم اختطار عالي لبعض الأورام البدئية الخبيثة :الثدي والمبيض والأنبوب الهضمي وكارسينومات الجهاز البولي

	PMS2 (7p22)	التناسلي والساركومات والأورام الدبقية واللوكيميا .
Other FANC genes, Fanconi anemia	PALB2/FANCN (16p12)FANCA (16q24.3)FANCE (6p22–p21)BRIP1/FANCJ (17q22)	PALB2/FANCN and BRIP1/FANCJ:إختطار متوسط تطوير سرطانة الثدي. باقي الجينات:إختطار منخفض لتطوير سرطانة ثدي.

2-4-العوامل الإنذارية في سرطانة الثدي

يرتبط الإنذار في سرطانة الثدي بعدد كبير من الصفات السريرية والباثولوجية.

- الحجم: قطر الورم البدئي يرتبط جيداً مع حدوث النقائل للعقد والاستثناء في ذلك هي السرطانات قاعدية الشكل basal-like والتي لا تتبع قاعدة size-node، حيث أن ورم صغير سلبي الثلاثية قد تكون فيه العقد اللمفاوية إيجابية وينبغي ملاحظة أن الورم الذي يحوي مركبة DCIS مع مركبة غازية فإن حجم المركبة الغازية – والذي يقاس مجهرياً– هو عامل تنبؤي أفضل من حجم الورم الكلي[5].
- النقائل للعقد اللمفاوية : هي العامل الإنذاري الأكثر أهمية حيث أن معدل البقيا يعتمد على مستوى العقد اللمفاوية الابطية المصابة (منخفض-متوسط-عالي) وعددها المطلق (أقل من ٤عقد لمفاوية، أو يساوي أو أكثر من ٤ عقد لمفاوية) وكمية الورم المنتقلة مع وجود أو غياب الامتداد الخارج عقدي[5].
- النقائل للعقد اللمفاوية داخل الثدي: تكون البقيا لدى المرضى ممن لديهم إصابة هذه المجموعة من العقد أقل من بقيا هؤلاء المرضى ممن ليس لديهم إصابة[5].
- عمر المريضة: فالإنذار أفضل لدى السيدات المسنات وبعد سن الضهي، حيث أن هؤلاء المريضات يبدين أورام ذات تمايز أفضل مع إيجابية المستقبلات ER وبمراحل مبكرة، أما المريضات بعمر أصغر فتكون السرطانة مترافقة مع ميل للنكس وإحداث نقائل بعيدة وهذا يرتبط بحقيقة أن هؤلاء المريضات لديهن ميل لإظهار أنماط نسيجية مختلفة مع تأخر بالتشخيص ومراحل متأخرة [5].
- BRCA: وهي جينات كابحة للورم يطرأ عليها طفرات في السبيل الانتاشي[13,5].
- الحمل ومانعات الحمل الفموية: هناك اتفاق على كون سرطانة الثدي تتظاهر خلال الحمل والإرضاع هي أورام عدوانية بشكل عام مع تعبير منخفض للمستقبلات الهرمونية مع زيادة تعبيرية HER2 وهذا يترافق مع انذار أسوأ [54].
- النمط النسيجي: لا يوجد اختلاف إنذاري هام بين السرطانة التقليدية الغازية القنوية والفصيصية، فالتنوعات الشكلية في سرطانات الثدي القنوية الغازية ذات الإنذار الأكثر تفضيلاً هي السرطانة

الأنبوبية والغربالية والمخاطية والافرازية والغدانية الكيسية، أما التنوعات الشكلية في سرطانة الثدي الغازية الفصيصية والتي تترافق مع إنذار ضعيف هي كارسينوما فص الخاتم[5].

- درجة الورم المجهرية: تُحسب بحسب مشعر نوتنغهام.
- الموقع :معظم الدراسات بنيت أنه لا علاقة بين الإنذار وموقع الورم البدئي[5].
- HER2: تُعتبر فرط تعبيرية أو تضخيم في جين HER2 باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية أو تقنية الـ ISH هي عامل تنبؤي ممتاز لاستجابة الورم للعلاج بـ Trautuzmab [5].
- غزو الجلد: حيث أن سرطانة الثدي التي تغزو الجلد الساتر تترافق مع تناقص معدل البقيا [5].
- صمات داخل الأوعية الدموية: هذه الموجودة تظهر ارتباطاً قوياً مع حجم الورم والدرجة النسيجية ونمط الورم وحالة العقد اللمفاوية وتطور النقائل البعيدة والإنذار السيء[5].
- داء باجيت: وجوده أو غيابه في السرطانة القنوية الغازية ليس له علاقة انذارية[55,56].
- تكاثر الخلية: هذا المعامل الذي يمكن أن يقاس بعدة طرق كاستعمال MIB أو الفحوص المعتمدة على الدراسة الجزيئية مثل PCR يعتبر هو عامل ومحدد إنذاري هام ومنبئق خاصة في الحالات ايجابية المستقبلاتER[5].

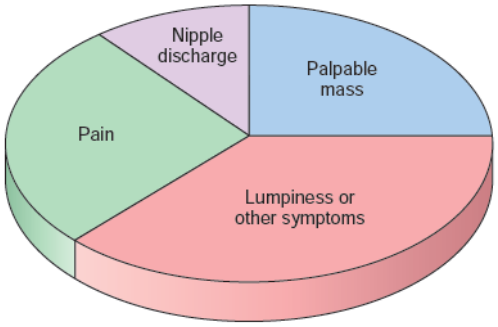
كما ذكرت عوامل اخرى :

- الخلايا الورمية الجوالة
- نوع المعالجة
- الحواف الجراحية
- كما تم إضافة عامل جديد هو جزء من البيئة الورمية هو Tumor lymphocytes Infiltrates حيث تشير المعلومات المنبثقة أن مرضى سرطانة الثدي ممن لديهم ارتكاس لمفاوي مسيطر وخاصة السرطانات سلبية الثلاثية أو إيجابية HER2 لديهم استجابة أفضل للمعالجة الكيميائية المساعدة أكثر من هؤلاء المرضى ممن ليس لديهم رشاحة ارتكاسية لمفاوية[57] ولم يلاحظ فرق هام في المرضى ممن أظهروا ايجابية المستقبلات أو المرضى سلبي الـ HER2 [5].

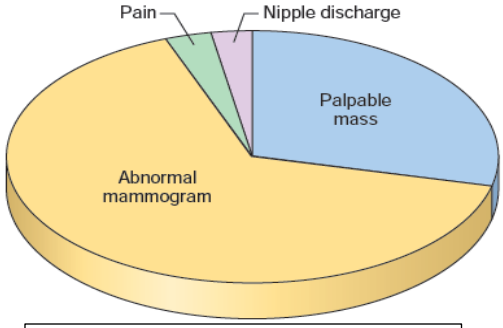
2-5-الأعراض والتظاهرات السريرية لسرطانة الثدي

الأعراض الأكثر شيوعاً المقدمة من قبل النساء هي الألم والكتل المجسوسة أو تعقد الثدي ونجيح الحلمة

- الكتل المجسوسة palpable masses: هي العرض الأكثر شيوعاً[12] ويجب أن تميز عن التعقد الطبيعي للثدي، أكثر الكتل المجسوسة شيوعاً هي الكيسات والأورام الغدية الليفية والسرطانات الغازية و١٠% فقط من الكتل المجسوسة عند الشابات دون عمر الـ٤٠ هي سرطانات مقارنة بنسبة تصل لـ ٦٠% عند النساء بعمر فوق الـ٥٠سنة[17].
- الألم pain: هو عرض شائع وعلى الرغم من أن كل الكتل المؤلمة تقريباً هي كتل حميدة إلا أن ١٠% من سرطانات الثدي مؤلمة[13].
- نجيح الحلمة: هو العرض الأقل شيوعاً ويكون مقلق عندما يكون عفوي أو وحيد الجانب فقد يحدث النجيح بتحريك الثدي أما النجيح اللبني يترافق مع زيادة إنتاج البرولاكتين كما في الورم الغدي النخامي أما النجيح المصلي أو المدمى يرتبط غالبا بالورم الحليمي للقنوات الكبيرة والكيسات[13].



الشكل٦:أعراض داء الثدي[13]



الشكل٧:تظاهرات سرطانة الثدي[13]

2-6-طرق تشخيص سرطانة الثدي

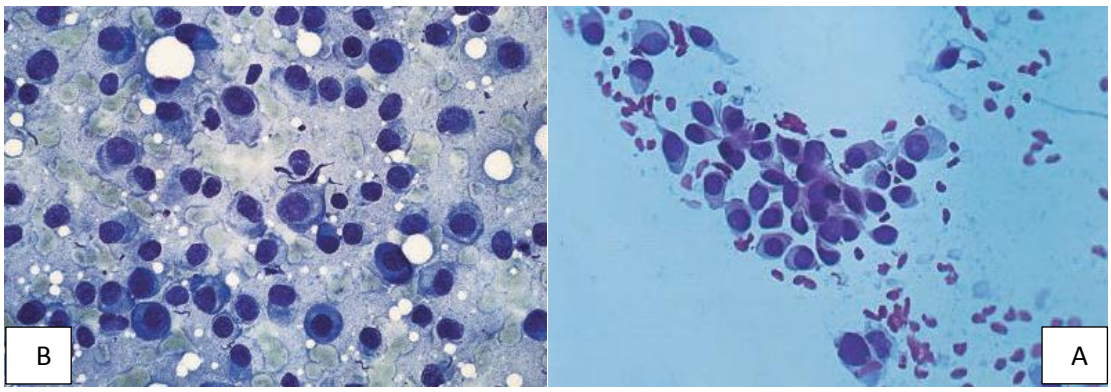
- الفحص السريري: يُنفذ من قبل المريضة أو الطبيب، ولكن الغالبية العظمى من سرطانات الثدي اليوم تُكتشف بالدراسات التصويرية و١٠% من الأورام فقط تُكتشف بالجسpalpation[5].
- الماموغرافي: هي الطريقة الأكثر حساسية ولكنها ليست الأكثر نوعية[12]، هي طريقة مسح وتحري واسعة الإستخدام والتي قادت إلى زيادة الكشف عن سرطانات الثدي بمرحلة باكرة، وبأحجام صغيرة بداية بالإعتماد على التكلسات المجهرية، وكشف الكتل غير المجسوسة، ولكن ١٥% من الكتل المجسوسة لا تُكتشف بالماموغرافي[12,58] ويكون استخدام فائق الصدى أفضل لكشف هذه الكتل[5].
- الخزعة بالإبرة اللبية Core Needle Biopsy:

هي المعيار الذهبي لتشخيص أفات الثدي المجسوسة وغير المجسوسة المُكتشفة بتصوير الثدي[5]، تمتاز بقلة الإختلاطات والكلفة المنخفضة وعدم حدوث الندبات[8].

- الدراسة الخلوية Cytology:

هنالك طريقتين للحصول على عينات للدراسة الخلوية بأفات الثدي هما:

- جمع نجيج الحلمة: دورها محدود إما لكشف أفات الثدي المكتشفة سريرياً أو بالماموغرافي أو لأهداف مسحية (تحري).
- رشف الأفات المجسوسة باستخدام الإبرة الرفيعة Guided FNA: تُستخدم لتمييز بين الكتل الصلبة والكيسية[8]، وعموماً لا تميز الـ FNA بين السرطانة اللابدة والغازية[5].



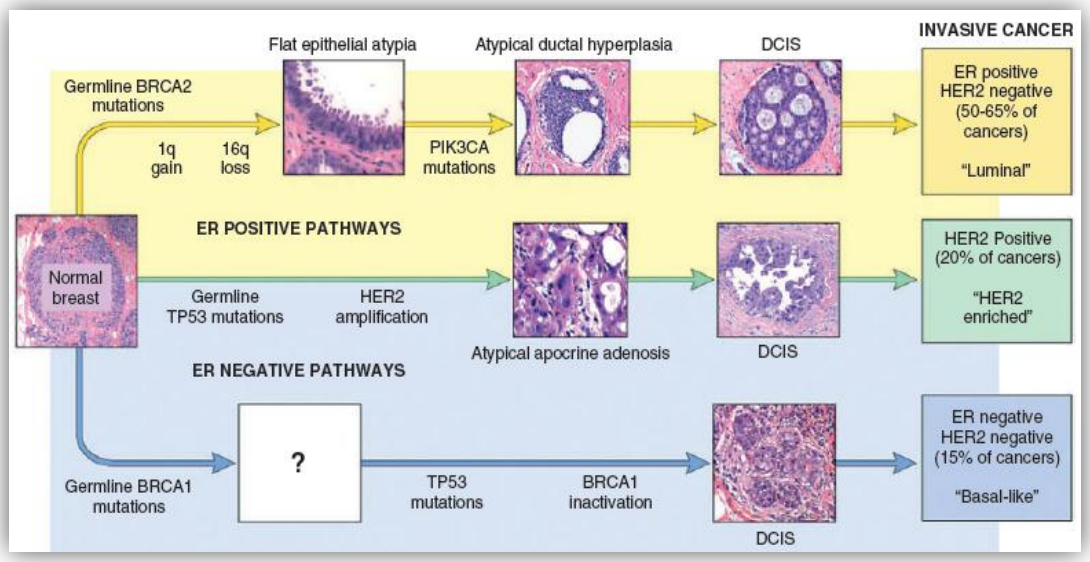
الشكل ٨: A: FNA سرطانة قنوية غازية[5] B: FNA سرطانة فصيصية غازية [5]

الجدول٣:تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الثدي الظهارية للعام (2019) [12].

Epithelial Tumors of The Breast	
Benign epithelial proliferations and precursors: Usual ductal hyperplasia Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia Atypical ductal hyperplasia	Adenosis and benign sclerosing lesions Sclerosing adenosis Apocrine adenosis and adenoma Microglandular adenosis Radial scar / complex sclerosing lesion
Adenomas Tubular adenoma Lactating adenoma Ductal adenoma	Epithelial–myoepithelial tumours pleomorphic adenoma Adenomyoepithelioma Malignant adenomyoepithelioma
Papillary neoplasms Papillary ductal carcinoma in situ Encapsulated papillary carcinoma	Non –invasive lobular neoplasia: Atypical lobular hyperplasia Lobular carcinoma in situ

Solid papillary carcinoma (in situ and invasive) Invasive papillary carcinoma	
Rare and salivary gland–type tumours: Acinic cell carcinoma Adenoid cystic carcinoma Secretory carcinoma Mucoepidermoid carcinoma Polymorphous adenocarcinoma Tall cell carcinoma with reversed polarity	Invasive breast carcinoma: Invasive breast carcinoma of no special type Microinvasive carcinoma Invasive lobular carcinoma Tubular carcinoma Cribriforrm carcinoma Mucinous carcinoma Mucinous cystadenocarcinoma Invasive micropapillary carcinoma Carcinoma with apocrine differentiation Metaplastic carcinoma
Ductal carcinoma in situ	Neuroendocrine neoplasms: Neuroendocrine tumour Neuroendocrine carcinoma
Tumours of the nipple Epithelial tumours: Syringomatous tumour Nipple adenoma, Paget disease of the breast	

2-7-الآلية الإمراضية في سرطانة الثدي



الشكل ٩: يظهر الطرق الأساسية لتطور سرطانة الثدي[17]

الفصل الثالث:الأفات التكاثرية داخل القنوية Intraductal Proliferative Lesions

3-1-فرط التنسج القنوي الاعتيادي Usual Ductal Hyperplasia :

- المرادفات:

- فرط التنسج داخل القنوي Intraductal Hyperplasia.
- فرط التنسج داخل القنوي الاعتيادي Ordinary Intraductal Hyperplasia.
- فرط التنسج من دون لانمطية Hyperplasia without atypia.
- التكاثر الظهاري Epithelosis

- الإنذار والعوامل التنبؤية:

يترافق UDH مع زيادة خفيفة في اختطار سرطانة ثدي تالية أكثر بـ ١.٥-٢ مرّة.

وهي ذات درجات وهي:

١- خفيفة Mild: عندما تتألف ثخانةً من ٣-٤ خلايا ظهارية.

٢- Moderate to Florid: عندما تصبح أكثر وضوحاً ويُطْلق مُصطلح Florid عندما تُملأ كامل اللمعة بتكاثر ظهاري وتتصف خلاياها بصفات حميدة[5,59].

- له شكلين: –

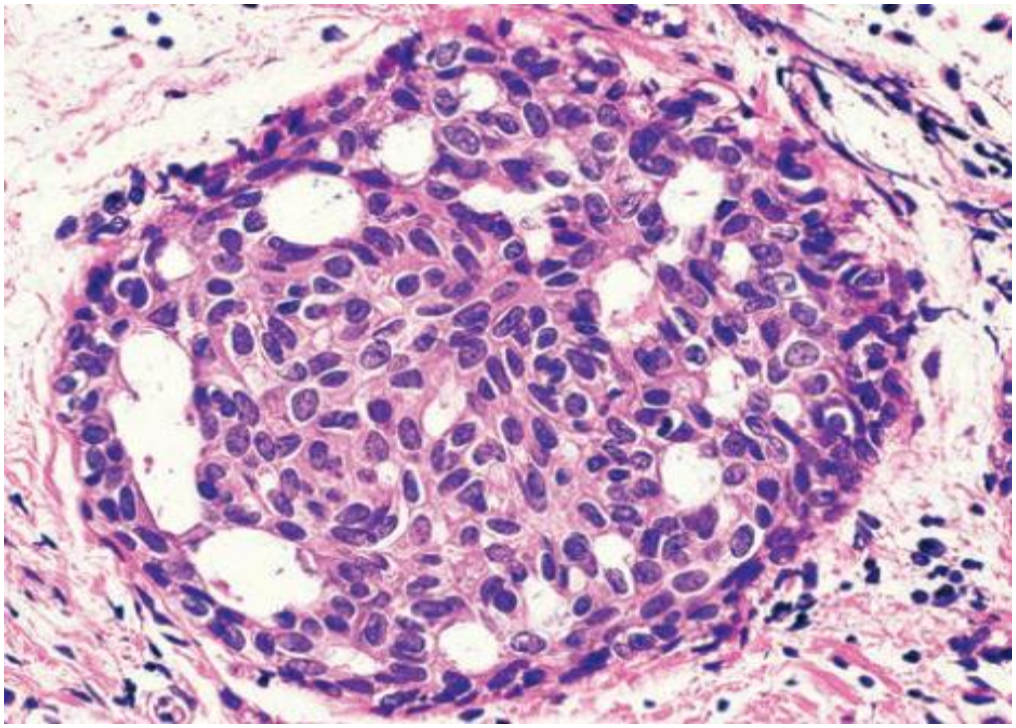
✓ فرط تنسج شبيه بالتثدي: Gynecomastoid Hyperplasia يشبه التثدي في ثدي الذكر ويتصف بحزم حليمية مجهرية ذات قاعدة عريضة مع نوى ضخمة في القاعدة أكثر من تلك في ذرى الحليمات.

✓ الورام الحليمي اليفعاني Juvenile Papillomatosis أو داء Swiss Cheese [5].

- الكيمياء النسيجية المناعية : –

- تتصف بتفاعل مناعي مع HMW Cylokeratin وخاصة CK5/6 (34BE12)، وهذا يساعد على تمييزها عن كل من Low grade DCIS وADH واللتين تبديان تفاعل مناعي سلبي مع CK5/6.

- وإن المشاركة بين CK5/6 وER يساعد على تفريق كل من ADH وDCIS عن UDH حيث يكون ER قوي ومنتشر في ADH وDCIS وذو نموذج متغاير في UDH [5].



الشكل ١٠:فرط التنسج القنوي الإعتيادي:Usual Ductal Hyperplasia: نوى بيضوية سوية الصباغ مع تراكب خفيف يعطيها منظر Streaming مع غياب الإستقطاب حول الفراغات[5].

2-3- فرط التنسج القنوي اللّانمطي: Atypical Ductal Hyperplasia

ADH: هي آفة تتصف خلوياً وبنيوياً بصفات غير قابلة للتمييز عن تلك المشاهدة في DCIS منخفض الدّرجة وهي مؤلفة من خلايا وحيدة النمط، مدورة إلى بيضوية النوى مع حليمات مجهرية ذات محيط أملس ومنتظم أو حزم Tufts أو ورقات Fronds أو جسور وأقواس رومانية Romani arches أو اشكال صلدة وغربالية في المدى المصاب (المساحة المصابة) بشرط إما كونها ممزوجة مع UDH أو تبدي اشتمال وإصابة جزئية لـ TDLU [5]، يمتاز هذا التكاثر بغياب النضج للخلايا من محيط القناة باتجاه مركزها[59] .

ولكون ADH و LGDCIS متشابهتان تشابه شكلي خلوي فالتمييز بينها يعتمد على معايير كمية:

١- عدد الأقنية المصابة ≥ ٢ملم.

٢- امتداد حجم الآفة < ٢ ملم.

عندما يكون هناك معضلة في التشخيص التفريقي بين الآفتين، يكون وضع تشخيص ADH هو المفضل[59,5] .

- النمط الظاهري المناعي:

التكاثر يبدي سلبية مع CK5/6 مع إيجابية منتشرة على ER وهذا يساعد على تمييزها عن UDH ولكن لكونها تتشارك مع LGDCIS بالنمط الظاهري المناعي لذا يصعب التمييز بينها بـ IHC [59].

تدبير ADH:

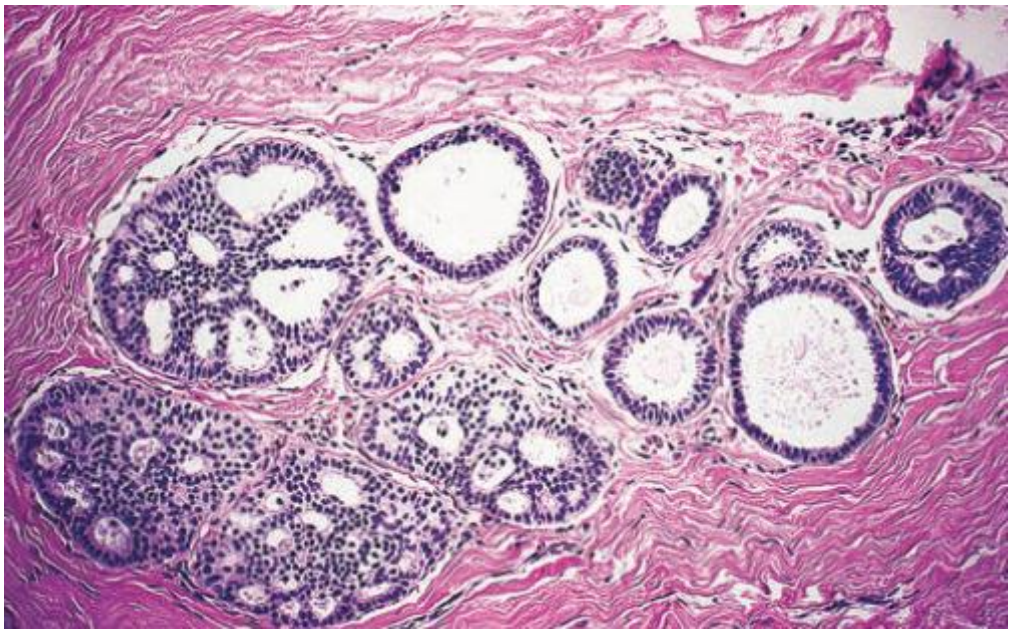
- بالاعتماد على الشكلياء والنمط الظاهري المناعي والصفات الجينية.

١- عندما يُشخّص ADH في عينات استئصالية Excision Specimen:

- هذا لا يستدعي جراحة إضافية أو علاج شعاعي مساعد.
- في حال وُجِدَ ADH على علاقة مع الحواف للعينة لا يذكر في التقرير، ولكن إعادة الاستئصال مستطبة في حال وجود ADH قرب الحافة الجراحية في عينات أُستئصلَت من أجل آفة أو اعتيان لآفة تكاثرية قنوية أكثر شدة .
- وجود DCIS بؤري على أرضية ADH عادة يدّبر كتشخيص DCIS.
- النساء ممن شخص لهن ADH فقط بعد الاستئصال فإن التحري والمتابعة الفعّالة كافي أما العلاج الهرموني الكيميائي الوقائي مع التاموكسفين يُنْقص اختطار سرطانة تالية.

- النساء بعد سن الضهي: مثبطات الأروماتاز Aromatase Inhibitors عادة توصف كعلاج بديل للتاموكسفين[59].

٢- تشخيص ADH في الخزعات اللبية بالإبرة Needle Core Biopsies: هذا يستدعي استئصال جراحي تالي للمنطقة المصابة إذا كان ممكناً ثم تقييم كامل العينة المستأصلة مع التركيز على الأنسجة قرب مكان الخزعة مع إعادة تقييم سلايد الخزعة اللبية بنفس الوقت للتأكد من كون التكاثر القنوي اللانمطي تم تقييمه بالكامل وإن الفرق بين تشخيص ADH و LGDCIS تم وضعه بالنسبة للجزء الأكثر كمية في العينة المدروسة[59].



الشكل١١: فرط التنسج القنوي اللانمطيAtypical Ductal Hyperplasia: تكاثر لخلايا وحيدة النمط مع منظر غربالي Cribriform [5].

3-3-آفات الخلايا الأسطوانية (العمودية)Columnar Cell Lesions

وهي تشمل ٣ آفات حسب WHO Working Group.

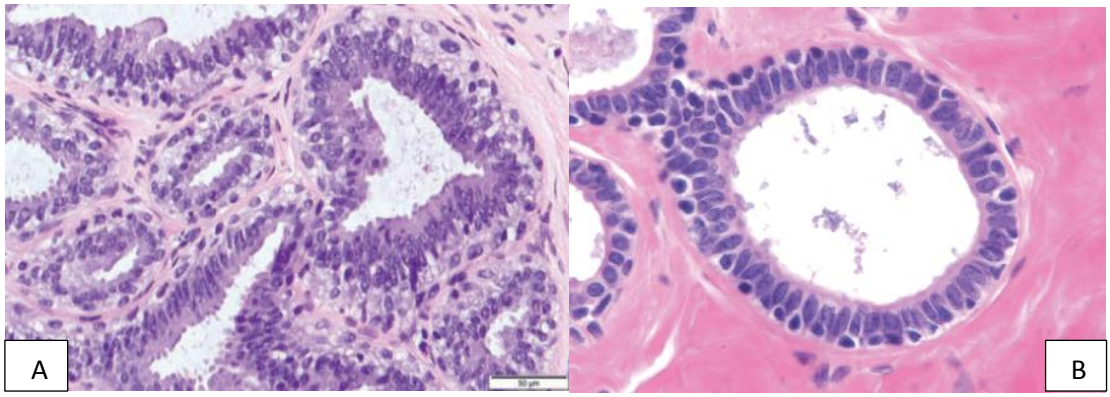
- فرط تنسج الخلايا الأسطوانية Columnar cell Hyperplasia.
- تبدلات الخلايا الأسطوانية Columnar cell Change.
- اللانمطية الظهارية المسطحة Flat Epithelial Atypia (FEA) [5,60].

أولاً: فرط تنسج الخلايا الأسطوانية وتبدلات الخلايا الأسطوانية

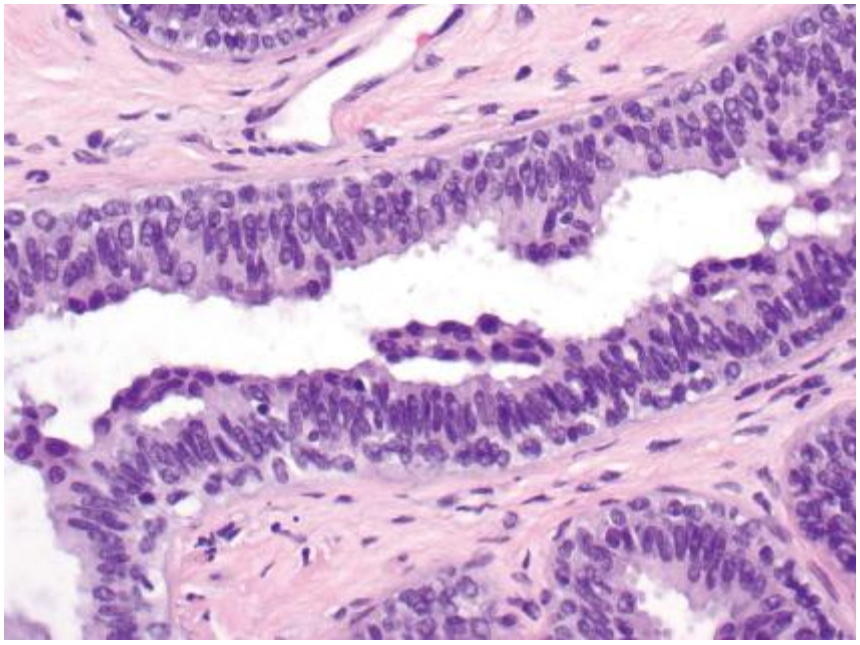
وهي آفات تصيب الـ TDLU وتتصف بعنبات acini كبيرة متوسعة بشكل متباين مبطنة بخلايا ظهارية أسطوانية

- الصورة النسيجية:

- تبدو الـTDLU مؤلفة من عنبات محيطها غير منتظم متوسعة بشكل متباين ذات خلايا أسطوانية وخطوم سيتوبلازمية قمية Apical Cytoplasmic Snouts مع نوى بيضوية عمودية على الغشاء القاعدي، كروماتين مبعثر ونويات غير واضحة، ولا تبدي الخلايا لانمطية [12].
- عندما تكون العنبات مبطنة بصف أو صفين فقط من خلايا ظهارية تبدي تبدلات خلايا عمودية تدعى تبدلات الخلايا الإسطوانية Columnar Cell Change [9].
- بينما العنبات ذات تطبق خلوي أو لمات Tufts أكثر من طبقتين ثخانةً تدعى فرط تنسج ذو خلايا اسطوانية Columnar Cell Hyperplasia [59].



الشكل١٢: A,B: تبدلات الخلايا الأسطوانية[59,5].



الشكل١٣: تبدلات خلايا اسطوانية[59].

– النمط الظاهري المناعي:

تبدي الخلايا إيجابية قوية ومنتشرة مع ER مع غياب التعبيرية تجاه (CK5/6)HMWCK [12]

ثانياً:اللانمطية الظهارية المسطحة FEA

– التعريف:

تبدلات ورمية في الـ TDLU تتصف باستبدال الظهارة الأصلية بطبقة أو عدّة طبقات من خلايا ظهارية تبدي لانمطية منخفضة الدرجة تشبه النوى وحيدة النمط لـ LGDCIS [12].

– المرادفات:

- تبدلات الخلايا الأسطوانية مع لانمطية Columnar cell change with atypia [59,12].
- فرط تنسج الخلايا الأسطوانية مع لانمطية Columnar cell hyperplasia with atypia [59,12]

- الصورة النسيجية :

- الخلايا المبطنة أسطوانية أو مكعبة ذات نوى مدورة موحدة الشكل ذات غلاف نووي أملس مع كروماتين مفرط، النويات غير واضحة.
- نوى الخلايا تشابه النوى المشاهدة في LGDCIS وهي تعتبر العلامة النسيجية الدامغة لهذه الآفة[59].
- تميل الخلايا لتشكيل لمات Tufts أو Mounds بينما تغيب الأشكال الأكثر تعقيداً كالجسور و الحليمات المجهرية[59] وفي حال تواجد تلك التبدلات يجب الانتباه لـ DCIS أو ADH حسب شدة التبدلات.
- TDLU: متوسعة بشكل متباين مع محيط أملس، تحتوي مواد إفرازية أو ندفية Floccular تحتوي غالباً تكلسات، الخلايا العضلية الظهارية متباعدة[59].
- تترافق هذه الآفات بشكل قوي مع LCIS و ALH و ADH و LGDCIS [61,59].

- النمط الظاهري المناعي:

إيجابية قوية منتشرة مع ER و PR مع عدم تعبيرية تجاه HER2 و CK19 وسلبية CK5/6 و CK14 و يكون الـKI67 منخفض بشكل مميز ٠.٣–٨%، كما يعبر CyclinD و BCL2 بشكل إيجابي في الخلايا الظهارية[60,61].

– التدبير والمتابعة:

المتابعة بالاستئصال، كما أن الربط بين الموجودات الباثولوجية والشعاعية موصى به لتحديد العلاج الإضافي[60 ,63].

التشخيص التفريقي لـ FEA:

١– آفات حميدة:

- غداد القناة الكليلة: طور تكاثريBlunt Duct Adenosis,Proliferative.
- غداد القناة الكليلة: طور غير فعّالBlunt Duct Adenosis,Inactive Phase.

- فرط تنسج قنوي اعتيادي مبكر Early Usual Ductal Hyperplasia.
- الظهارة الفعالة في سياق فرط التنسج اللحمي الوعائي الكاذب.

Activa Epithelium in pseudoepitheliomatous Stromal Hyperplasia

المفتاح المعياري الذي يُميز بين هذه الآفات و FEA هو غياب اللانمطية الخلوية.

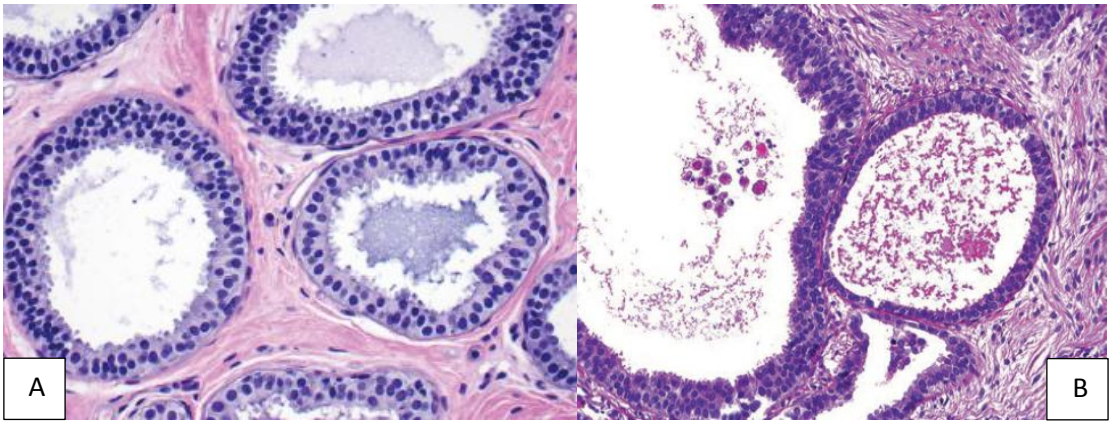
وإن الموجودات الباثولوجية في اللحمة والخلايا العضلية الظهارية كلها تقدم معلومات تشخيصية داعمة.

٢- الأفات الورمية :

- ADH
- LGDCIS
- السرطانة القنوية اللابدة عالية الى متوسطة الدرجة مع نمو مسطح[59].

الجدول ٤: يلخص أهم العلامات الباثولوجية بين الآفات و FEA:

الأفة	ميزاتها
كيسات مجهرية في تبدلات ليفية كيسية	النوى متعددة الأشكال من دون أن تبدي الضخامة النووية أو فرط الكروماتين أو التماثل الشكلي المشاهد في اللانمطية الكيسات المجهرية مبطنة بطبقة وحيدة من خلايا مكعبة منخفضة أو مسطحة.
حؤول مفترز Apocrine Metaplasia	نوى الخلايا مدورة مع كروماتين مفتوح مع غلاف نووي ونويات واضحة. الهيولى: وافرة حبيبية. لا تظهر الخلايا تطبق كاذب وحيد النمط. الخلايا تبدي سلبية تجاه ER وPR بشكل وصفي.
غداد القناة الكليلة الطور التكاثري Blunt Duct Adenosis,Proliferative	قد تتراكب مع FEA بسبب كون الخلايا الظهارية تصبح أسطوانية مع زيادة الهيولى مع ضخامة نووية خفيفة ولكن ما يميزها كون الغدد تميل لكونها متوسعة مع أشكال قنوية أو متفرعة بعكس FEA حيث تكون الغدد متوسعة بشكل كيسات وتكون أكثر كروية. الخلايا العضلية الظهارية: بارزة. اللحمة بين الخلايا وافرة وخلوية بشكل خفيف. بالتعريف: هو تبدلات فرط تنسج في مكونات TDLU الثلاث الظهارة – الخلايا العضلية الظهارية – واللحمة، وبعكس الـFEA الذي يبدي تكاثر ظهاري فقط مع تناقص باقي المكونات الأخرى.
غداد القناة الكليلة الطور غير الفعّال Blunt Duct Adenosis,Inactive Phase	الغدد مبطنة بصف واحد من خلايا ظهارية أسطوانية قصيرة أو مكعبة مع هيول قليلة مع غياب التطبق، النوى مفرطة الكروماتين بيضوية الشكل مع نهايات مدببة، النويات غير واضحة. الخلايا العضلية الظهارية واضحة مدورة أكثر من كونها مسطحة اللحمة داخل الفصيصيات: ليفية. وهذه الصفات تعتبر أهم العلامات لتمييزها عن FEA.
فرط التنسج القنوي الاعتيادي الباكر. وفرط التنسج اللحمي الوعائي الكاذب.	تكون الخلايا المبطنة الأقرب للغشاء القاعدي أسطوانية ذات نوى كبيرة أكبر من تلك المشاهدة في الخلايا الأقرب للمركز. النوى: لاتبدي فرط كروماتين أو تماثل بالشكل ولكنها تشبه تلك المشاهدة في غداد القناة الكليلة بصفاتها الخلوية [59].



الشكل ١٤: A–B اللانمطية الظهارية المسطحة FEA [59].

الفصل الرابع: الأفات الطليعية :Precursor Lesions

4-1-السرطانة القنوية اللابدة:Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)

- التعريف: تكاثر ورمي للخلايا الظهارية فيTDLU وربما يمتد إلى الأقنية الكبيرة يتصف هذا التكاثر بوجود لانمطية خلوية[64].

- المرادفات :

✓ السرطانة داخل قنوية Intraductal Carcinoma [12].

✓ التنشوء داخل الظهاري القنوي Ductal Intraepithelial Neoplasia [12].

- الوبائيات :

- تُشاهد الـ DCIS حسب دراسات التحري في الماموغرافي في ٣٠-٦٠% من حالات سرطانات الثدي الغازية [65].

- كما أنّ المرضى ممن لديهم سرطانة غازية في مركبة لابدة DCIS لديهم سير سريري أقل عدوانية مقارنة بمرضى لديهم فقط IDC دون DCIS مواكبة[67,66,65]، ربما يكون السبب هو استجابة مناعية متواسطة بالخلايا بوجود DCIS [65].

- عوامل الخطورة: القصة العائلية–عديمات الولادة–الضهي المتأخر، وجميعها تترافق مع زيادة اختطار تطويرDCIS [12].

التظاهرات السريرية لـ DSIC:

- ✓ يتظاهر بشكل كتل مجسوسة أو نز مرضي من الحلمة مع أو بدون كتلة، كما قد يتظاهر أيضاً بشكل داء باجيت في حلمة الثدي[12].

التنوعات الشكلية لـ DCIS :

- له عدة تنوعات شكلية: الحليمي Papillary، الصلد Solid، الغربالي Cribriform، النمط ذو الحليمات المجهرية Micropapillary [12].
- يعتمد التصنيف القديم لـDCIS على تلك التنوعات الشكلية، أما التصنيف الجديد يعتمد على الدرجة النووية Nuclear Grade بالربط أو من دون الربط مع وجود النخر و/ أو استقطاب الخلايا[5,12].
- قُسّمَ إلى ثلاث درجات حسب الدرجة النووية: منخفض الدرجة– متوسط الدرجة–عالي الدرجة.

من الضروري التمييز بين DCIS والغزو الوعائي اللمفي Lymphovascular invasion وتأتي الأهمية من ضرورة تقييم حالة الحواف الجراحية[59].

عندما تكون DCIS على الحافة أو قريبة منها فهذا يستدعي عمل جراحي إضافي، بينما غزارة LVI فهذا يستدعي معالجة جهازية مساعدة، قد يحدث خطأ في التشخيص على عينات الإبرة الدقيقة بسبب كثافة LVI على أنها DCIS وهذا يستدعي عمل إضافي، لذا يعتبر استخدام دراسة شعاعية فعالة لدراسة امتداد الورم وإمكانية العلاج الكيميائي الجديد المساعد قبل الجراحة يحقق مقاربة فعالة[59].

موجودات تساعد على التميز بين DCIS و LVI [59]:

ما يدعم LVI:

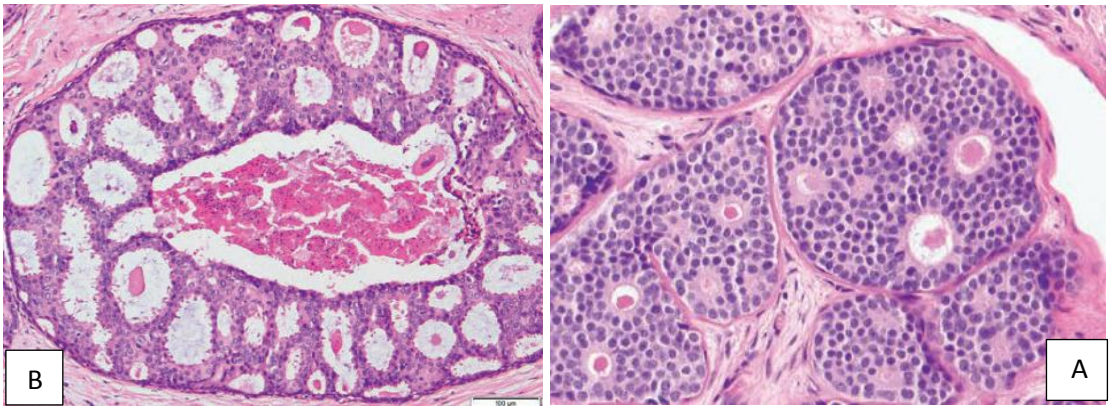
١– وجود اقنية غير مصابة بـ DCIS في المنطقة.
٢– وجود صمات ورمية داخل أوعية بتوزع حول وعائي أو حول قنوي.
٣– كريات دم حمراء ممزوجة مع الكتلة الورمية.

ما يدعم DCIS :

١– الاستجابة التليفية حول القناة.
٢– الخلايا الالتهابية.
٣– وجود شعيرات بارزة ظاهرة شائعة حول الـ DCIS.

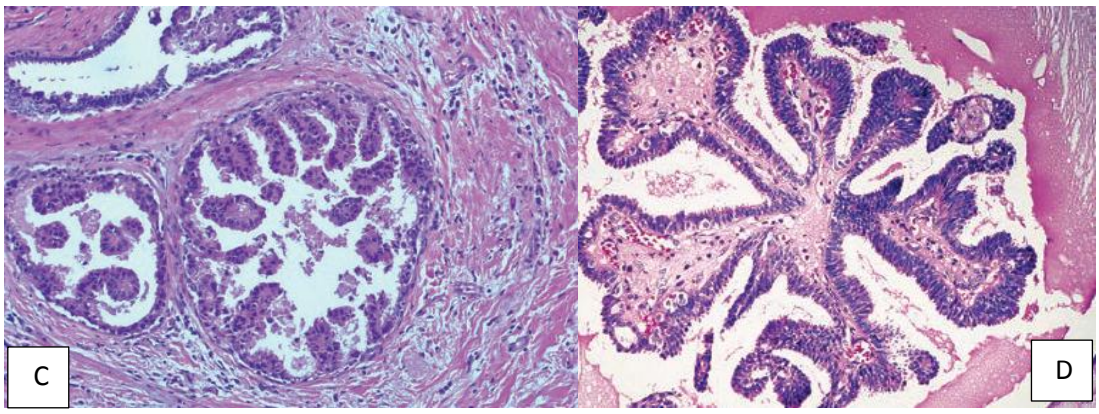
قد نحتاج لتلوينات مناعية لتمييز الأوعية كـ CD31 و CD2-40.

تدبير الـ DCIS: التدبير الحديث لها مشابه لتدبير سرطانة الثدي القنوية الغازية وهي إما استئصال ثدي أو خزعة استئصالية مع حواف جراحية سليمة (حرة) متبوعة بالتشعيع والذي تكمن أهميته بأنه ينقص خطر النكس عند المرضى الذين تعالجوا بجراحة ثدي محافظة [59]، ولكن التشعيع قد لا يكون ضرورياً لكل مرضى الجراحة المحافظة كما أنه يحمل اختطار منخفض لتطوير ساركوما بعد التشعيع (ساركوما وعائية عدوانية).



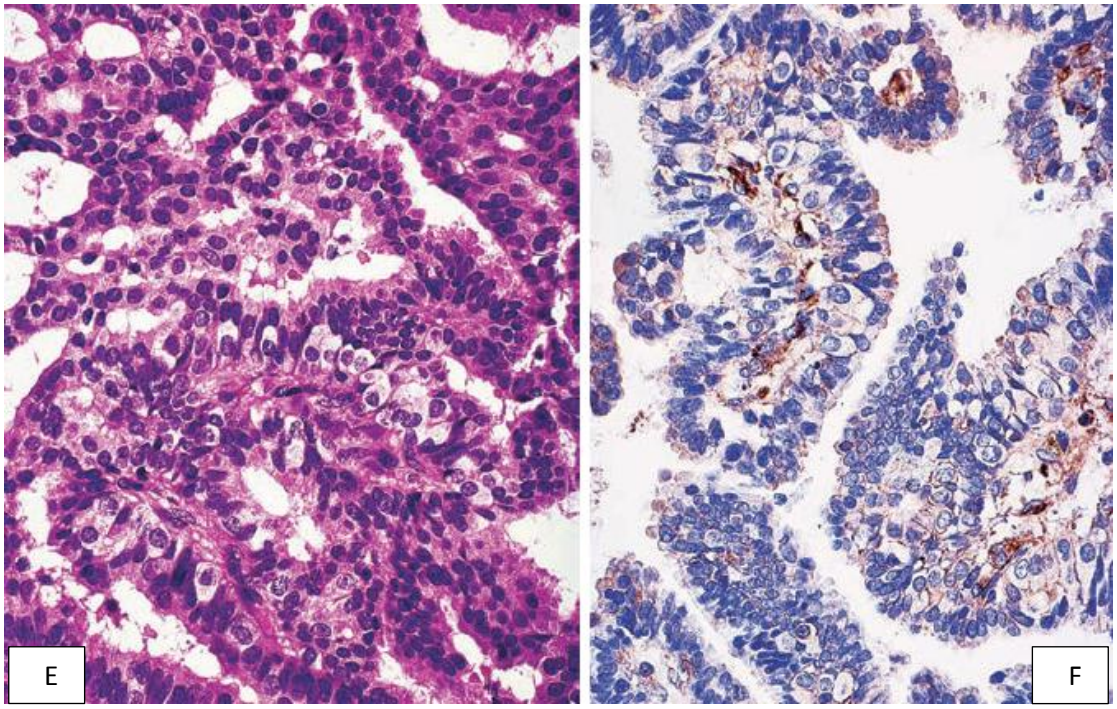
الشكل١٥ A: سرطانة قنوية لابدة – نموذج غربالي ذو درجة نووية منخفضة مؤلف من تكاثر خلوي وحيد النمط بشدة ومستقطبة حول لمعات خارج خلوية مدورة منتظمة تأخذ شكل المنخل Sieve-like[5].

B: سرطانة قنوية لابدة –نموذج غربالي: درجة نووية متوسطة ذو أحياز مدورة منتظمة بالحجم والشكل والتوزع مع نخر مركزي[5].

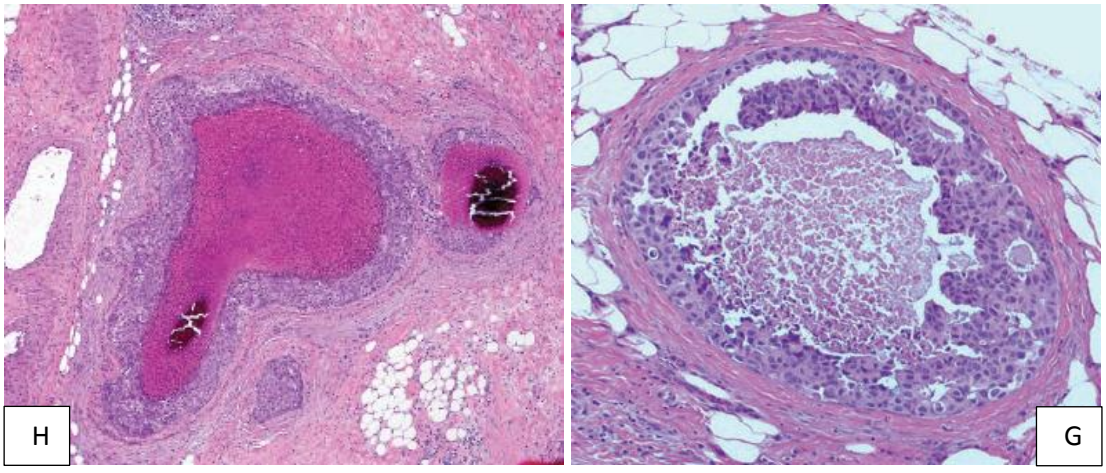


الشكل١٦: C: سرطانة قنوية لابدة – نموذج الحليمات المجهرية: إمتدادات ظهارية حليمية ضمن اللمعة من دون محاور ضامة، يميل لإصابة أرباع متعددة من الثدي[5].

D: سرطانة قنوية لابدة –نموذج الحليمي: إمتدادات ظهارية حليمية ضمن اللمعة مع محاور ضامة مستورة بخلايا ظهارية لانمطية تصطف بشكل عمودي على المحاور الضامة الدقيقة مع غياب الخلايا العضلية الظهارية مع بقائها مميزة في محيط الحيز المصاب بالسرطانة اللابدة الحليمية[5].

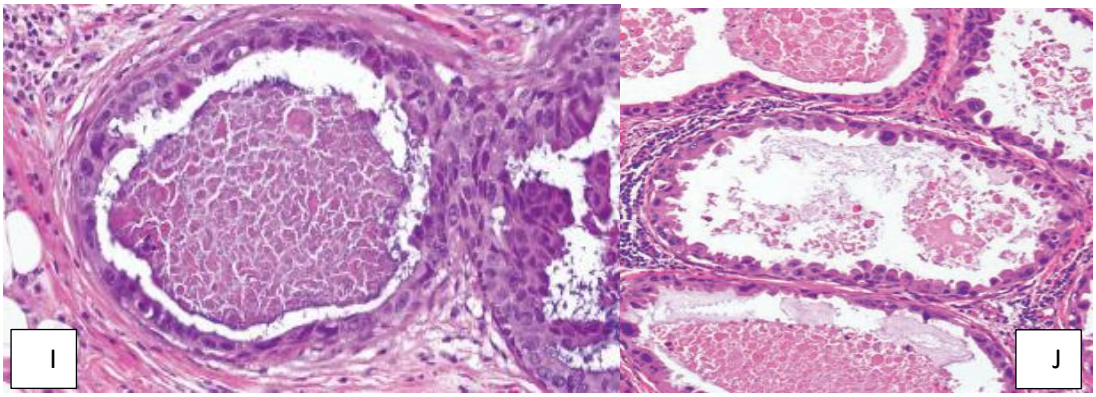


الشكل١٧: E: سرطانة قنوية لابدة – النموذج الحليمي: إمتدادات ظهارية حليمية ضمن اللمعة مع محاور ضامة F: سرطانة قنوية لابدة – نموذج الحليمي: بتلوين مناعي Actin يبدي سلبية تجاه الخلايا الكروية مع إيجابية الشاهد الداخلي[5].

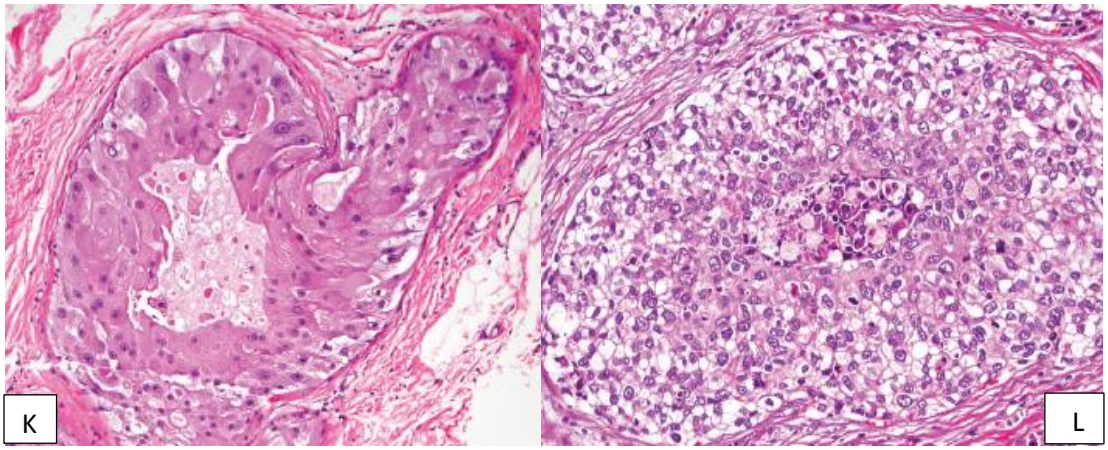


الشكل١٨:G: سرطانة قنوية لابدة –النموذج الزؤاني عالي الدرجة يشير إلى نمط النخر أكثر من النموذج البنيوي للسرطانة اللابدة، حيث يكون الحيز المصاب مبطن بعدة طبقات من خلايا ظهارية عالية الدرجة.

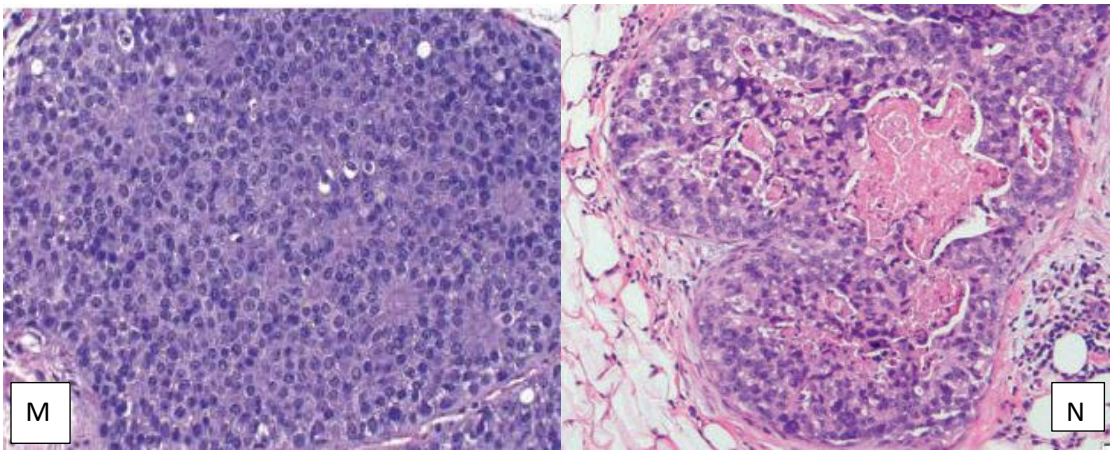
H: سرطانة قنوية لابدة – نموذج الزؤاني عالي الدرجة مع تكلسات خشنة و نخر Comedo [59].



الشكل١٩:I: سرطانة قنوية لابدة–النموذج المسطح Flat عالي الدرجة: أقنية وعنبات متوسعة مبطنة بصف لصفين من خلايا ظهارية مسطحة الى مكعبة عالية ذات نوى عالية الدرجة مع نويات ونخر مركزي وحيدة النمط J: سرطانة قنوية لابدة – نموذج المسطح عالي الدرجة[5].



الشكل٢٠:K: سرطانة قنوية لابدة–نموذج الخلايا المفترزة Apocrine: هيولى وافرة أيوزينية مع نوى ونويات مرئية ذات بنمط مناعي ظاهري يتصف بسلبية كل من ER,PR مع ايجابية AR و HER2 في ٥٠% من الحالات،L: سرطانة قنوية لابدة–نموذج رائق الخلايا Clear cell: حدود واضحة مع هيولى رائقة أحياناً اكثر أيوزينية مع نخر مركزي وتكلس [59].



الشكل٢١: M: سرطانة قنوية لابدة –نموذج الصلد متوسط الدرجة: خلايا تصطف باستقطاب حول عنبات مجهرية مدورة، N: سرطانة قنوية لابدة – نموذج الصلد عالي الدرجة مع نخر[5].

4-2-التنشوء الفصيصي Lobular Neoplasms(LN)

4-2-1- فرط التنسج الفُصيصي اللانمطي (Atypical Lobular Hyperplasia (ALH

-التعريف: عملية تكاثرية غير غازية لخلايا غير مترابطة تنشأ من TDLUs، أقل من ٥٠% عنبات الـ TDLUs تكون مملوءة ومتوسعة بخلايا ورمية[68,12].

-الصورة النسيجية لفرط التنسج الفُصيصي اللانمطي (ALH):

تكاثر صلد لخلايا غير مترابطة وحيدة النمط تتسبب بتوسع أقل من ٥٠% من عنبات الـ TDLUs، ربما يظهر هذا التكاثر نوعين من الخلايا أما وحيد أو مختلط[12].

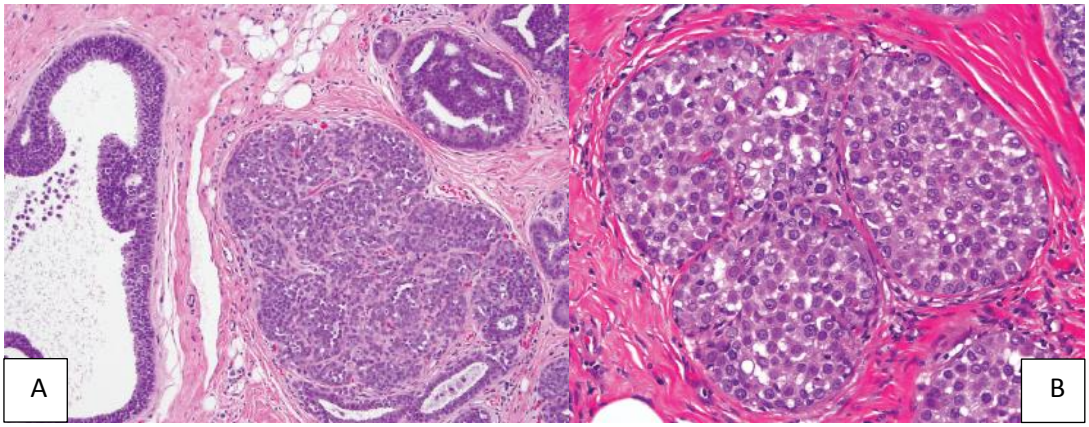
-الإنذار في فرط التنسج الفُصيصي اللانمطي :

النساء ممن لديهن ALH يبدين زيادة اختطار تطوير سرطانة ثدي غازية أكثر بـ ٤ – ٥ مرات مقارنة بنساء ليس لديهن ALH [12].

4-2-2-السرطانة الفصيصية اللابدة (LCIS) Lobular Carcinoma Insitu

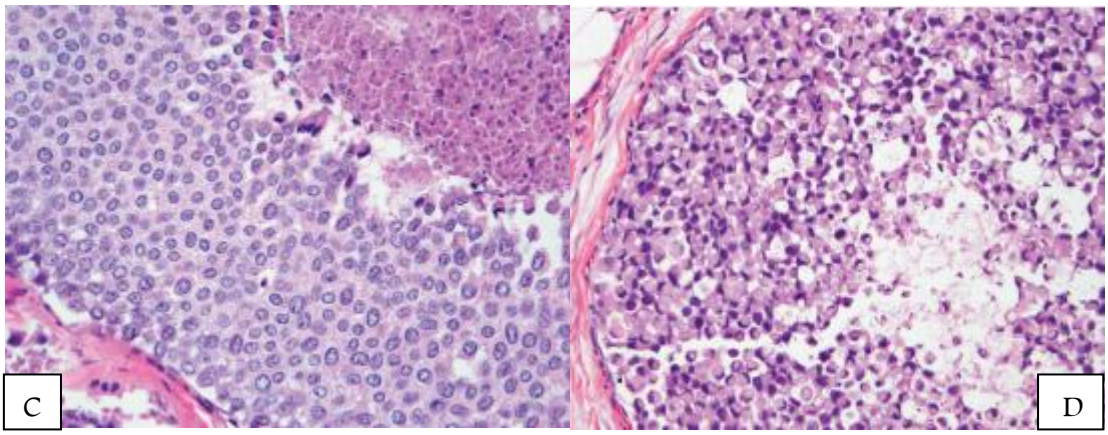
- التعريف: تكاثر غير غازي لخلايا ورمية غير مترابطة تنشأ من الـ TDLUs وأكثر من ٥٠% من عنبات الـ TDLUs تكون مملوءة ومتوسعة بالخلايا الورمية ورمية[12].

- **الأنماط النسيجية لـ LCIS :**



الشكل٢٢: A: فرط التنسج الفصيصي اللانمطي ALH: تكاثر مؤلف من خلايا وحيدة النمط غير مترابطة غير مستقطبة مسببة توسع أصغري في **معظم** العنبات في الفصيص وليس في جميعها.

B:السرطانة الفصيصية اللابدة في الموضع LCIS: خلايا وحيدة النمط غير مترابطة غير مستقطبة مسببة توسع في **كل** العنبات ضمن الفصيص[59].



الشكل٢٣:D: Pleomorphic LCIS

C: Variant LCIS[59].

الإنذار والتدبير: الخطر النسبي لتطوير سرطانة ثدي غازية في مرضى الـ LCIS هو ٨-١٠مرات الخطر في مجموعات عامة، أما الخيارات العلاجية تبقى غير واضحة [12].

الفصل الخامس:الأفات الحليمية Papillary Lesions

5-1-الآفات الحليمية داخل القنوية

الحليموم داخل القنوي Intraductal Papilloma

المرادفات :

- ✓ الحليموم المركزي: Central Papilloma.
- ✓ حليموم القناة الكبيرة أو الأساسية: Large / Major Duct Papilloma.
- ✓ الحليموم المحيطي: Peripheral Papilloma.
- ✓ الحليموم المجهري: Microscopic Papilloma [12].

- التظاهرات السريرية:

تتظاهر إما بنز من الحلمة دموي أو دموي ومصلي [5,59]، أو بشكل كتلة مجسوسة بشكل أقل شيوعاً [12,5].

- الدراسة الشعاعية:

- تتظاهر بالماموغرافي بشكل كتلة جيدة التحدد خلف الحلمة[70,5,59]، نادراً بتكلسات في الآفات القديمة طويلة الأمد[59].
- MRI : مفيد عند الإناث الشابات[59].

- الموجودات الباتولوجية :

- تتصف الحليمومات داخل القنوية بألباب أو محاور وعائية ليفية متفرعة تتبارز في لمعة القناة.
- يتصف بوجود خلايا ظهارية عضلية موحدة الشكل بيضوية إلى مكعبة مع سيتوبلازما رائقة مع خلايا ظهارية ذات شكل مكعب الى اسطواني قد يطرأ فرط تنسج عليها مما يؤدي الى بنى أكثر تعقيداً وقد تلتحم هذه التشكلات الحليمية مشكلة لمعات ثانوية غير منتظمة[12,59].

- قد يحدث هنالك تصلب شديد في الحليموم ويسمى عندها الحليموم المتصلب Sclerosing Papilloma [59].

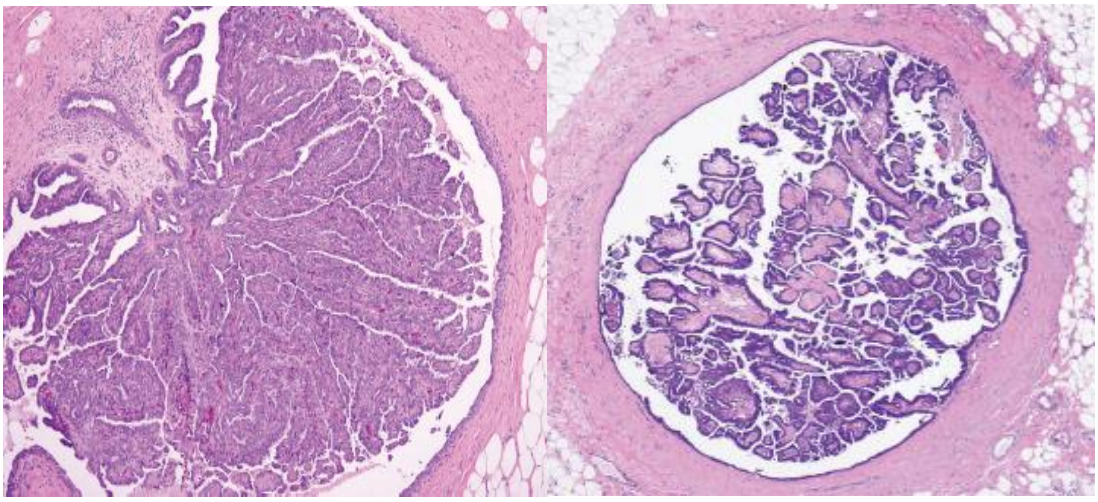
- التدبير للحليموم داخل القنوي المعزول / المركزي:

❖ عندما لايترافق هذا الحليموم مع لانمطية يعتبر آفة سليمة.
❖ يحمل اختطار تطوير سرطانة ثدي بشكل يماثل اختطار التسرطن لدى مريضات لديهن داء ليفي كيسي تكاثري من دون لا نمطية[71,59].
❖ كانت تُدبَر سابقاً بالاستئصال الجراحي Surgical Excision للتشخيص والعلاج معاً.
❖ التدبير الحالي تم استبدال الاستئصال الجراحي بالخزعة بالإبرة الدقيقة المتعلق بالتوجه الجسمي Stereotactic مع فائق صدى موجه لتشخيص آفات المجسوسة والمبهمة، ولازال الخيار التشخيصي والعلاجي في الآفات الحليمية الحميدة موضع جدل [73,72,59].

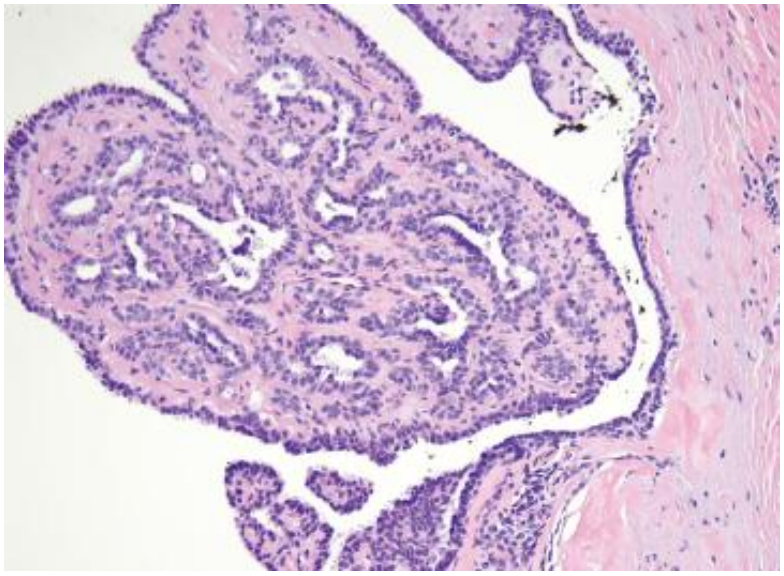
التمييز بين حليموم مع ADH وحليموم مع DCIS:

- بالاعتماد على امتداد الآفة وهو ٣ملم:
  - ✓ حليموم مع ADH : تجمع الخلايا الظهارية اللانمطية أقل من ٣ملم.
  - ✓ حليموم مع DCIS : تجمع الخلايا الظهارية اللانمطية أكثر أو يساوي ٣ ملم.
- عندما تبدي التكاثرات الظهارية صفات نووية متوسطة إلى عالية الدرجة يوضع تشخيص حليموم مع DCIS بغض النظر عن امتداد الآفة[74,75].
- التدبير الموصى به: استئصال كامل مع هامش ثدي غير مصاب مع متابعة حثيثة[59].

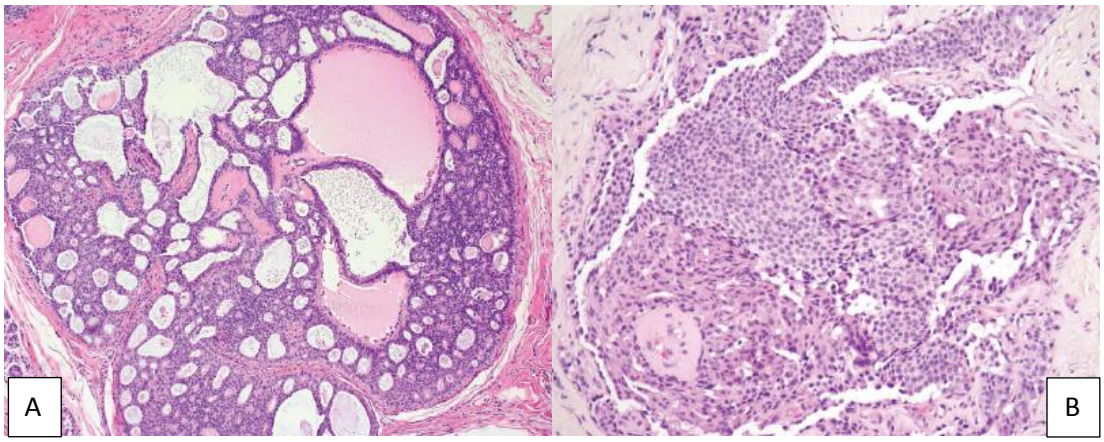
– توصيات: من الضروري التمييز بين حليموم مع DCIS وبين DCIS حليمية (السرطانة الحليمية داخل قنوية).



الشكل٢٤: الحليموم داخل قنوي: Intraductal papilloma [59]



الشكل٢٥: الحليموم داخل قنوي المتصلب: Sclerosing Intraductal [59]



الشكل٢٦:A – حليموم داخل قنوي مع درجة منخفضة من سرطانة قنوية لابدة LG–DCIS [59].

B– حليموم داخل قنوي مع تنشؤ فصيصي–سرطانة فصيصية لابدة LCIS.

5-2-السرطانة الحليمية داخل قنوية(اللابدة) Papillary Carcinoma insitu

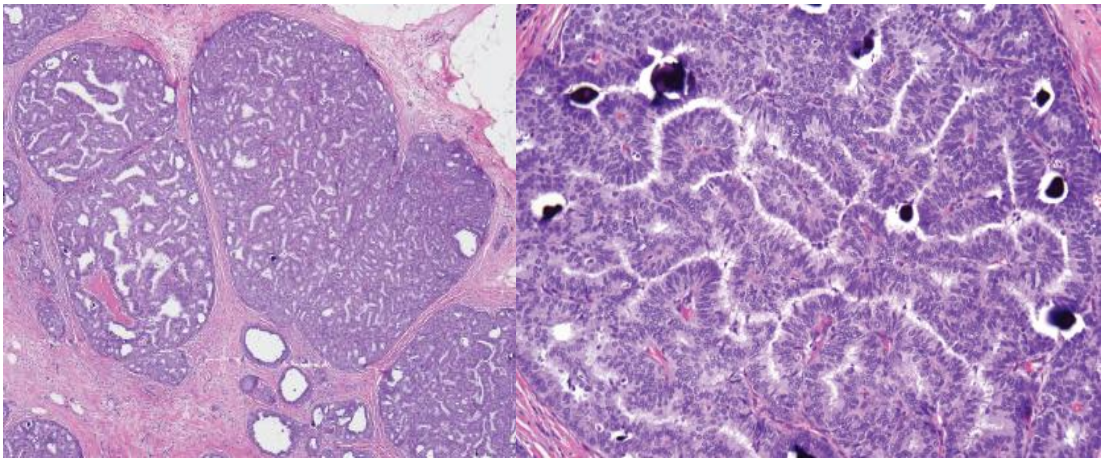
- تغيب الخلايا الظهارية العضلية الساترة للألباب الوعائية الليفية وهذا ما يدعم كون هذه الآفة تنشأ بشكل بدئي كجزء من عملية تكاثرية، بينما تتواجد هذه الخلايا في محيط الحيز المصاب بـPapillary DCIS مما يدل على الطبيعة اللابدة لهذا الدّاء[59].
- في العديد من الحالات قد تشاهد بؤر صغيرة من سرطانة غازية في محيط الآفة وهي عادة من نموذج سرطانة قنوية غازية [59].
- هذا النمط من الـ DCIS يُعطى درجات بالإعتماد على اللانمطية النووية للظهارة الورمية [12].

- التمييز بين هذا النمط من السرطانات اللابدة وبقية الأنماط:

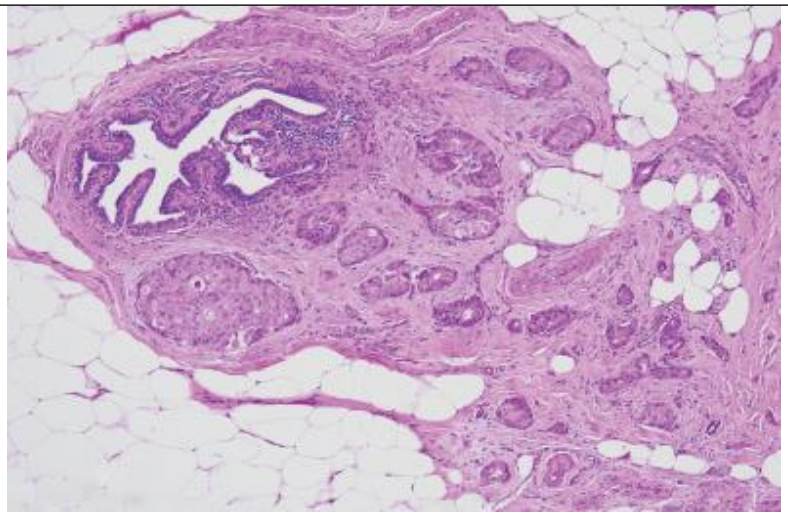
- نموذج DCIS في الأقنية المجاور.
- غياب الحؤول المفترز ضمن التكاثر الحليمي[5].

الانذار والعلاج لـ Papillary DCIS:

- في معظم الحالات الجراحة هي المعيار في علاج DCIS.
- الاستئصال مع حافة سليمة (2mm) متبوعاً بالعلاج الشعاعي ينقص بشكل هام نكس السرطانة في نفس الجانب.
- الآفات الصغيرة ومنخفضة الدرجة تعالج بالاستئصال فقط وبشكل كافي.
- الماموغرافي والتقييم الباثولوجي أساسيان لتقييم المرضى المرشحين للعلاج المحافظ للثدي.
- الآفات الشديدة التي تشمل مساحات واسعة من الثدي تحتاج لاستئصال ثدي Mastectomy
- العامل الأكثر أهمية لتقييم النكس هو وجود البقايا الورمية.
- بينت الدراسات أن النوى عالية الدرجة والنخر والآفات كبيرة الحجم والحواف المصابة هي عوامل تنبؤية للنكس الموضعي بعد العلاج المحافظ لـDCIS [59].



الشكل٢٧:A– سرطانة داخل قنوية حليمية متعددة البؤر[59] B– سرطانة داخل قنوية حليمية بتكبير قوي مع تكلسات [59]



الشكل٢٨: بؤرة صغيرة من سرطانة غازية بجوار أفة حليمية [59]

5-3-السرطانة الحليمية الممحفظة Encapsulated Papillary Carcinoma

- الوبائيات:

- تشكل ١-٢ % من كل سرطانات الثدي[59].
- تنشأ مركزياً في الثدي [59] ومعظمها تحت الحلمة[12].

- الدراسة الشعاعية :

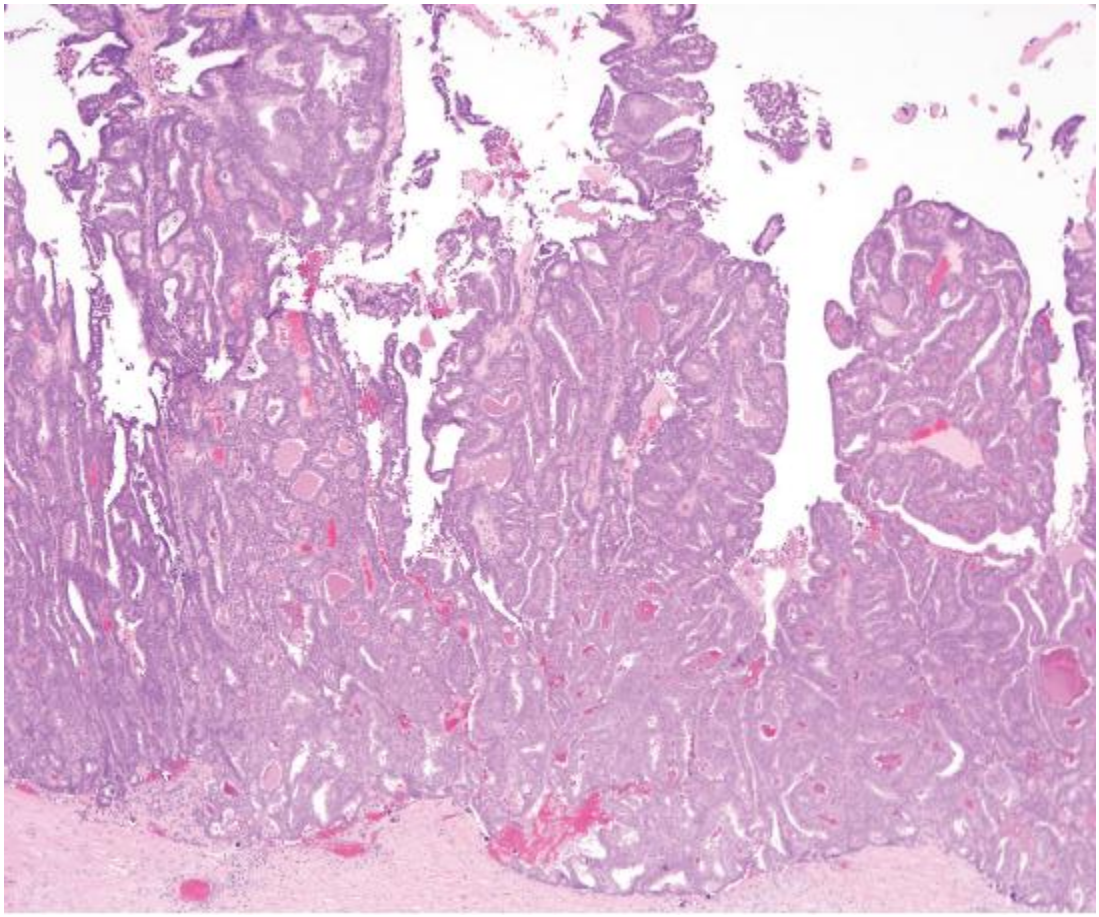
- بالماموغرافي: كتلة غير واضحة الحدود مفصصة مع تكلسات بشكل أقل من تلك المشاهدة في الـ DCIS.

- الايكوغرافي: كتلة ناقصة الصدى مع مكونة كيسية.
- قد تكون ذات حدود واضحة فيدخل في التشخيص التفريقي كل من:

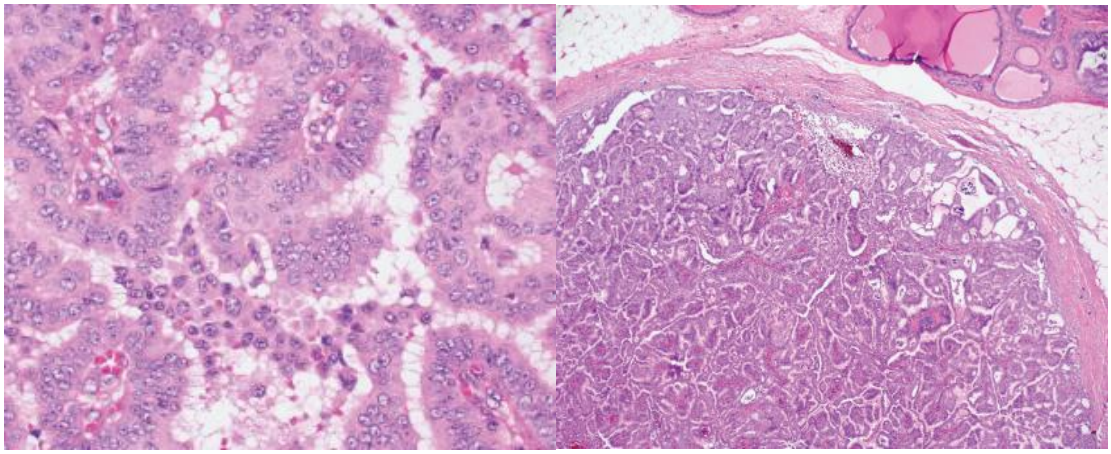
الورم الغدي الليفي، الكيسات، الحليموم، السرطانة المخاطية، السرطانة اللبية[59].

– الصورة العيانية :

✓ كتلة هشة ضمن جوف كيسي[12].
✓ يتراوح حجمها من ٢–٣ سم وفي حالات نادرة تصل إلى ١٠ سم قطراً[76,59].



الشكل٢٩:السرطانة الحليمية داخل كيسة (الممحفظة): يظهر تشكلات حليمية رفيعة وطويلة تبدي تكاثرات خلوية تشبه الصفائح مع بنى تشبه الكيسات[59].



الشكل ٣٠:A–السرطانة الحليمية الممحفظة EPC.

B–السرطانة الحليمية الممحفظة: تشكلات حليمية مستورة بخلايا ظهارية[59].

- يوضع في التشخيص وجود غزو صريح عندما تُشاهد عناصر ظهارية مرتشحة عبر المحفظة الليفية للسرطانة الحليمية الممحفظة، والسرطانة الغازية عادة هي من نمط سرطانة قنوية غازية نمط (NOS)[76,59]، ويجب تفريقها عن ظاهرتين:
  - ❖ انحباس Entrapment للخلايا الظهارية في المحفظة[5].
  - ❖ ازاحة Displacement الخلايا الظهارية الناجم عن مكان الخزعة والذي يصادف بشكل متكرر في سياق الخزع بالإبرة الدقيقة للآفات الحليمية[5].

– الإنذار: أورام بطيئة مع إنذار مشابه لإنذار السرطانة اللابدة القنوية DCIS [12,76].

5-4-السرطانة الحليمية الصلدة Solid Papillary Carcinoma Insitu and invasive (SPC)

- الوبائيات والحدوث:

- عند الإناث المتقدمات بالعمر[5]، معظمها بعد سن الضهي [12,77,78].
- تشكل أقل من ١% من سرطانات الثدي[79].
- ربما تكون ثنائية الجانب وربما تحدث عند الذكور[76].

- الصورة النسيجية الباثولوجية :

- التنوعات الشكلية لـ SPC: نمط غني بالغليكوجين، نمط رائق الخلايا، نمط مغزلي الخلايا[59].
- أعشاش صلدة من خلايا ظهارية ورمية مع شبكة رقيقة وعائية ليفية تشكل حليمات قد تأخذ الخلايا شكل مغزلي أو Streaming [5,79].
- WHO Working Group: وضعت توصيات تساعد في تصنيف تلك الآفات إما كآفات لابدة أو غازية[5].

أ- عندما تكون الخلايا الورمية بشكل أعشاش مدورة مع طبقة خلايا ظهارية عضلية كاملة أو جزئية تصنف كآفة لابدة نمط حليمي صلد[12].

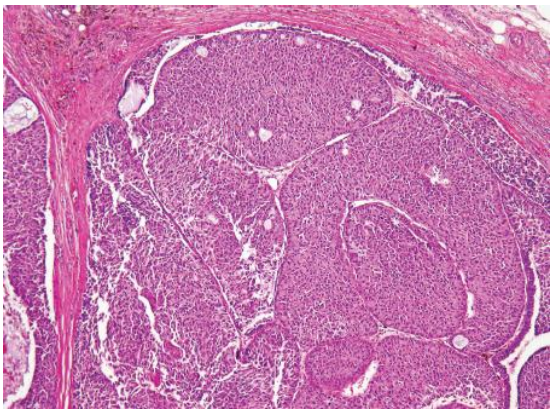
ب- عندما تكون الخلايا الورمية بشكل أعشاش مع حدود غير منتظمة و نموذج نمو جغرافي مع غياب الخلايا العضلية الظهارية تعتبر الآفة داء غازي[12]، وقد يحدث فيها تمايز مخاطي أو غدي صماوي [80,59].

- النمط الظاهري المناعي: تبدي تفاعلاً مناعياً إيجابياً مع ER وPR مع سلبية HER2.

- الإنذار:

- هي أورام ذات سلوك بطيء مهاود[77,12].
- هي ذات إنذار ممتاز[12].
- الصفات الخلوية منخفضة الدرجة، إيجابية ER، وترافقها مع السرطانة المخاطية جميعها تعتبر صفات جيدة ومفضلة[59].
- النقائل للعقد اللمفاوية والنقائل البعيدة نادرة ومحدودة فقط بالحالات المترافقة مع مكونات غازية[59].

- العلاج: الاستئصال الموضعي كافي لتدبير تلك الآفات[59].



الشكل ٣١: السرطانة الحليمية الصلدة [59].

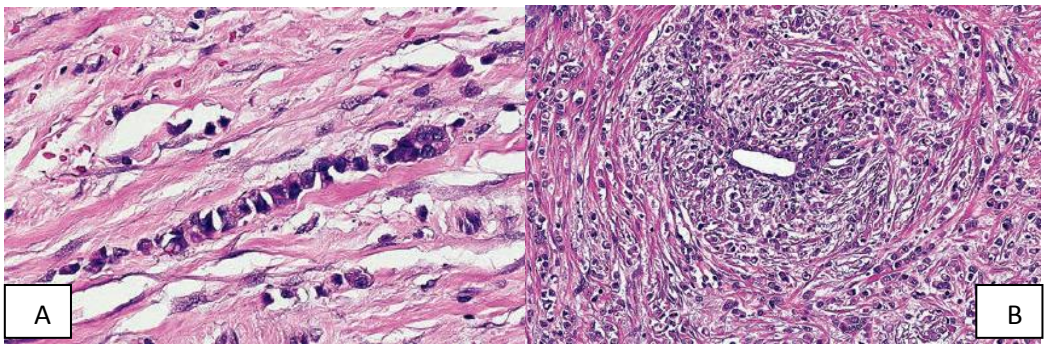
الفصل السادس :الأورام الظهارية (السرطانات الغازية)

– يشمل هذا التصنيف كل الأورام التي يشاهد فيها غزو للحمة Stromal Invasion سواء وجدت مركبة لابدة أم لم توجد وبغض النظر عن نسبة هاتين المكونتين ويشمل أيضاً السرطانة الغازية المجهرية [5].

– تُصنف معظم السرطانات الغازية في تصنيفين أساسيين هما النمط الفصيصي والنمط القنوي ويجب التأكيد على أن نمط السرطانة الغازية ينبغي أن يحدد بالإعتماد على مظهرها الخاص أكثر من الإعتماد على المركبة اللابدة الموجودة.

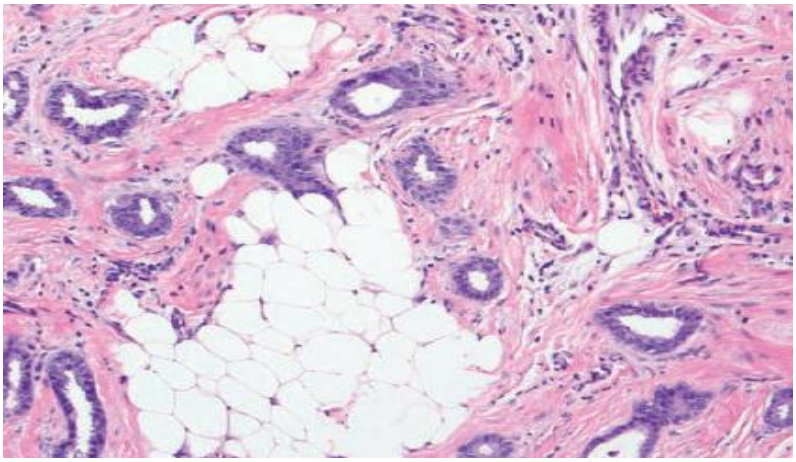
– السرطانة القنوية :يتصف مظهرها بوجود تشكلات قنوية غير منتظمة مرتشحة ضمن السدى.

– بينما تتصف السرطانة الفصيصية الغازية باصطفاف الخلايا الورمية بنموذج الرتل المفرد مع نموذج النمو الهدفي للخلايا الورمية حول القنية وغيرها من المظاهر مقارنة بالسرطانة القنوية كما في الشكلين التاليين[5]:



الشكل٣٢:A– نموذج الرتل المفرد في السرطانة الفصيصية الغازية [5].

B- نموذج النمو الهدفي للخلايا الورمية حول القنية في السرطانة الفصيصية الغازية[5].



الشكل٣٣:تشكلات قنوية غير منتظمة مرتشحة ضمن السدى[5]

- تصنيف السرطانة الغازية تم إشتقاقه بالإعتماد على عدد من المعايير:

- نمط الخلايا(سرطانة حؤولية مفترزة Apocrine Carcinoma).
- كمية ونمط الإفراز (سرطانة مخاطيةMucinous Carcinoma).
- البنية (سرطانة حليمية Papillary Carcinoma).
- نمط الإنتشار (سرطانة التهابية Inflammatory Carcinoma وهذا نموذج سريري وليس باثولوجي)[5].

6-1-سرطانة الثدي الغازية المجهرية Microinvasive Breast Carcinoma(MIBC)

- التعريف والوبائيات:

- تُعرف بأنها سرطانة الثدي الغازية بحجم أقل من ١ملم.
- حدوث السرطانة الغازية المجهرية يرتبط بدرجة وحجم المركبة اللابدة DCIS.
  - من أجل DCIS بحجم أقل من ٥ ملم فإن اختطار الغزو المجهري هو ٣%.
  - من أجل DCIS بحجم من ٦-١٠ ملم فإن اختطار الغزو المجهري هو ٦%.
  - من أجل DCIS بحجم أكثر أو يساوي ٥٠ ملم فإن اختطار الغزو المجهري هو ٢٣%.

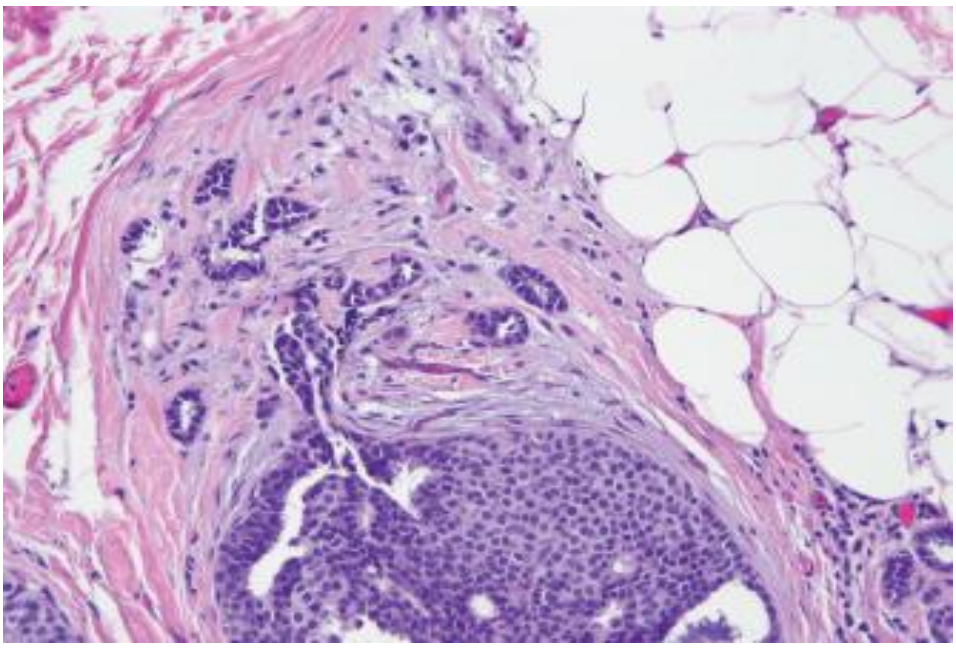
- الصورة العيانية: منطقة متليفة غير واضحة الحدود مع نخر زؤاني[12].

- الصورة النسيجية الباثولوجية:

تعرف بأنها أي بؤرة سرطانة غازية أقل من ١ملم بالحجم[59].

- إذا كانت البؤر الغازية متعددة تبقى تسمى سرطانة غازية مجهرية بشرط ألا تكون أي بؤرة تتجاوز ١ ملم بالحجم[59].
- صفات ترافق الغزو: الوذمة في اللحمة، الاستجابة التليفية، رشاحة بوحيدات النوى[12]، النوى الورمية عالية الدرجة، النموذج الصلد والنخر الزؤاني[5].

– التوصيات: تشخيص الآفات السرطانية كسرطانة الثدي غازية مجهرية بالخزعات الاستئصالية أو باستئصال الثدي وينبغي أن نتجنب وضع هذا التشخيص في خزعات الإبرة الدقيقة وعندها نستخدم مصطلح بؤرة غزو مجهرية أو غزو مجهري لوصف غزو أصغري في تلك العينات Core Biopsy [59].



الشكل٣٤: السرطانة الغازية المجهرية مع بؤرة سرطانة لابدة قنوية منخفضة الدرجة[59].

6-2-سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص :

Invasive Breast Carcinoma of No Special Type(NST)

- المرادفات:
  - ✓ IBC,NOS
  - ✓ Invasive Ductal Carcinoma
  - ✓ Infiltrating Ductal Carcinoma

- تمثل المجموعة الأشيع من سرطانات الثدي الغازية، فهي تمثل مجموعة متغايرة المنشأ والتي لا يمكن تصنيفها كأي نمط نسيجي خاص [12].

– الصورة النسيجية:

- تصطف الخلايا بشكل حبال أو خلايا مفردة أو تشكلات ترابيقية.
- بعض الأورام تتصف بنماذج ارتشاحية خلوية أو مخلوية بشكل مسيطر مع لحمة مرافقة.
- في نسبة من الحالات قد تُظهر تشكلات بشكل بنى أنبوبية مع لمعة مركزية.
- الخلايا الورمية تبدي تعدد بالأشكال أكثر من السرطانة الفصيصية [12].
- المكونة اللحمية تكون متنوعة بشكل واضح مكونة من تكاثر عالي الخلوية لصناعات الليف أو عناصر قليلة مع النسيج الضام أو تهلين واضح وقد نشاهد بؤر مُران Elastosis، يمكن تمييز رشاحة لمفاوية بلازمية مميزة.
- تقريباً ٣٠% من السرطانة الغازية بلا نمط خاص تبدي غزو وعائي لمفي أو غزو أغماد الأعصاب[12].

6-2-1-السرطانة داخل القنوية الشديدة Extensive intraductal Carcinoma

- يطلق هذا المصطلح على الأورام التي تؤلف فيها المكونة الورمية داخل القنوية ٢٥% أو أكثر من كتلة السرطانات المرتشحة وهي تعتبر عامل مهم في التنبؤ بإمكانية وجود سرطانة متبقية لدى نساء خضعن لإعادة الاستئصال[5] .

6-2-2-السرطانة المختلطة Mixed IBC-NST and Special type

هي سرطانة تحتوي مزيج من سرطانة غازية بلا نمط خاص ونمط خاص.

- إذا كان النمط الخاص يشكل أكثر من ١٠-٩٠% تُسمى سرطانة مختلطة.
- سرطانة مع نمط خاص يشكل أقل من ١٠% تُصنف IBC-NST.
- سرطانة مع نمط خاص يشكل أكثر من ٩٠%يجب أن تُصنف كنمط خاص[12].

يجب أن يُذكر كل من الدرجة وحالة المشعرات لكلا المكونتين.

6-2-3-السرطانة نموذج عديدة الأشكال Pleomorphic Pattern

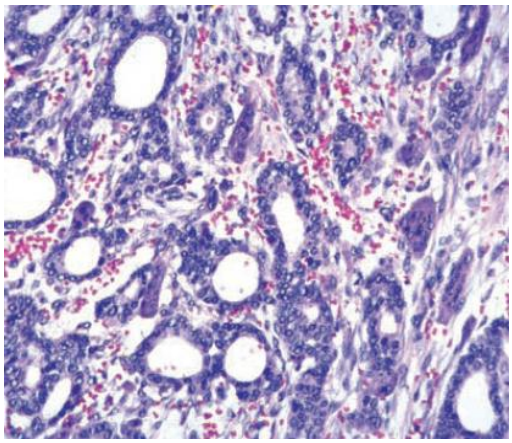
- نمط نادر وعالي الدرجة من السرطانة الغازية بلا نمط خاص (درجة ثالثة بشكل وصفي)[81].
- مؤلفة من خلايا متعددة الأشكال عرطلة غريبة أحياناً متعددة النوى تشكل أكثر من ٥٠% من كتلة الورم ضمن أرضية من سرطانة غدية أو سرطانة غدية مع حؤول ذو تمايز شائكي أو مغزلي الخلايا [12,81].
- النمط الظاهري المناعي: تبدي سلبية مع مستقبلات ER وPR مع فرط تعبيرية تجاه HER2 في نسبة من الحالات[12,81].

6-2-4-سرطانة مع خلايا عرطلة لحمية شبيهه بكاسرات العظم

Carcinoma with Osteoclast_ like Stromal Giant Cells

- تُشكل أقل من ٢%من سرطانات الثدي[82].
- تتصف بخلايا عرطلة كاسرة للعظم في اللحمة مترافقة بشكل عام مع لحمة التهابية وعائية ليفية مع كريات دم حمراء خارج الأوعية ولمفاويات ووحيدات النواة مع ناسجات تحوي هيموزيدرين[12].
- تُعَبر الخلايا العرطلة بشكل إيجابي مع الملون CD68 والفاسفاتاز الحامضية والاستيراز اللانوعية مع سلبية كل من EMA-CK- Actin-S100-مما يشير لكون تلك الخلايا متشابهة مورفولوجياً مع الناسجات وكاسرات العظم[82,12].

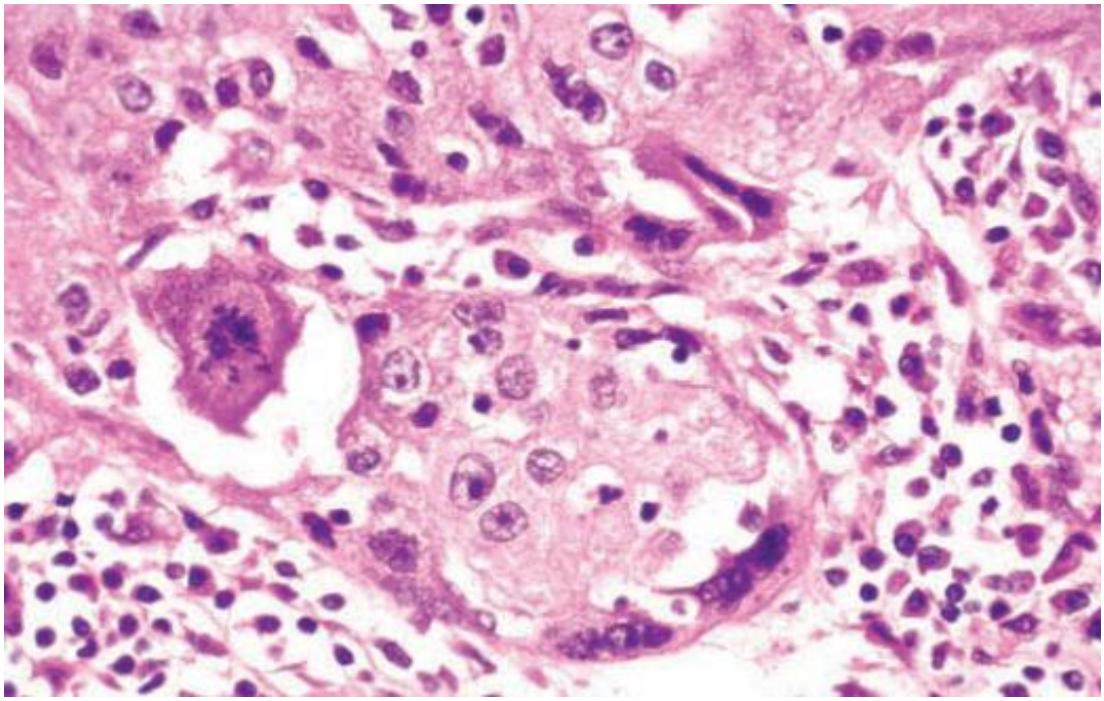
- البقيا أفضل من البقيا في السرطانة الغازية التقليدية والإنذار يتعلق بالصفات المرافقة لتلك السرطانة ويبدو أن الإنذار لا يتعلق بوجود الخلايا اللحمية العرطلة[82].



الشكل ٣٥: سرطانة غازية بلا نمط خاص مع خلايا عرطلة متعددة النوى كاسرة للعظم لحمية [12].

6-2-5-سرطانة مع صفات سرطانة مشيمائية

- نادرة و جميع الحالات مشخصة لدى نساء بين عمر ٥٠ – ٧٠ سنة.
- وُجد أن ٦٠% من السرطانة القنوية بلا نمط خاص تحتوي خلايا تبدي تفاعل مناعي ايجابي مع HCG [12].



الشكل ٣٦: سرطانة غازية بلا نمط خاص- كارسينوما مع صفات لسرطانة مشيمائية: خلايا عرطلة عديدة النوى ذات نوى ضخمة مع استطالات سيتوبلازمية وحولها خلايا ورمية وحيدة النواة مقلدة النمو ثنائي الطور كما في السرطانة المشيمائية، لاحظ الإنقسامات الشاذة في هذه السرطانة العالية الدرجة [12].

6-2-6-سرطانة مع صفات ميلانينية

بينت بعض التقارير أنها هي تشارك بين سرطانة غازية بلا نمط خاص وميلانوما خبيثة ولكن الدراسة التحليلية الجينية على إحدى هذه الحالات أظهرت فقد تغايرية على نفس المواقع الصبغية في كل المكونات للورم مما يقترح أن السرطانة تنشأ من نفس نسيلة الخلايا الورمية[12].

6-2-7-السرطانة الخلية المنتجة Oncocytic Carcinoma

- ✓ بالتعريف هي سرطانة ثدي تبدي أكثر من ٧٠% من خلاياها الورمية صفات مميزة للخلية المنتبجة[83].
- ✓ والخلايا المنتبجة بالتعريف هي خلايا ذات سيتوبلازما أيوزينية حُبيبية بسبب احتوائها لأعداد كبيرة من المتقدرات Mitochondria [12].
- ✓ تُعرف الخلايا الغنية بالمتقدرات بإيجابية قوية للمتقدرات بالكيمياء النسيجية المناعية على اكثر من ٥٠% من الخلايا الورمية [12].

- الصورة النسيجية الباثولوجية:

- ✓ سرطانة ذات نموذج صلد مع حواف دافعة Pushing Margins [12].
- ✓ الخلايا الورمية: تتصف بهيولى أيوزينية حبيبية وافرة [83] مع حدود واضحة بشكل جيد، أما النوى فهي مدورة مركزية التوضع مع نويات بارزة [12].

- الكيمياء النسيجية المناعية:

- ▪ تعبر بشكل ايجابي مع ER بنسبة ٧٨% وPR بنسبة ٦٢.٥% وHER2 بنسبة ٢٥% بشكل قوي[12].

- الدراسة الجينية: تبدي كسب في صبغي 11q13.1-q13.2 والصبغي 19p13، كما في أورام الكلية والدرق [84,83]

6-2-8-السرطانة الزهمية Sebaceous Carcinoma

- بالتعريف: هي سرطانة ثدي مع تمايز زهمي واضح وينبغي ألا يكون هناك دليل على منشأ من غدد زهمية ملحقة بالجلد [12,85].

- الصورة النسيجية الباثولوجية: كتلة الورم تبدو بشكل أعشاش.

- تتصف الخلايا الزهمية بهيولى وفيرة تحتوي حويصلات رائقة ايجابية لـ Oil-Red O بمقاطع التجميد السريع أو المقاطع الطازجة.
- اللحمة الورمية قد تكون كثيفة كولاجينية أو ميكزوئيدية[12,85].

- الكيمياء النسيجية المناعية:

تعبر الخلايا الورمية بايجابية مع كل من ER، PR، HER2 وفق ما ذُكر في الأدب الطبي [12].

6-2-9-السرطانة الغنية بالدسم Lipid-Rich Carcinoma (LRC)

- المرادفات: السرطانة المفرزة للدسم Lipid-Secreting Carcinoma [86].

- الصورة النسيجية الباثولوجية:

- ✓ تتصف هذه السرطانة بحويصلات هيولية حاوية على دسم معتدلة وتتصف تلك الحويصلات بكونها تبدي تفاعلاً ايجابياً مع ملون السودان الخامس Sudan IV ولا تتلون بملون الـ PAS أو الموسيكارمين أو Alician Blue.
- ✓ تُصْنف معظم حالات هذه السرطانة كدرجة ثالثة نسيجياً[12].

- الكيمياء النسيجية المناعية: في معظم الحالات تبدي الخلايا تفاعلاً مناعياً سلبياً مع كل من ER وPR وتميل لإبداء تفاعل مناعي إيجابي مع HER2 [87,86,12].

6-2-10-السرطانة رائقة الخلايا الغنية بالغليكوجين

Glycogen-Rich Clear Cell Carcinoma(GRCC)

- الصورة العيانية: يتراوح حجم الورم بين (١-٨) سم.

- الصورة النسيجية الباثولوجية:

- قد تكون الكتلة ذات حواف جيدة التحدد أو ارتشاحية.
- تعرف هذه السرطانة بامتلاك أكثر من ٩٠% من خلاياها الورمية لهيولى رائقة حاوية على الغليكوجين.
- وهذا التعريف الدقيق ضروري لسببين:

- ✓ لكون السرطانة رائقة الخلايا في الثدي غير شائعة وربما وجود الخلايا الرائقة هو خلل صنعي Artefact في هيولى الخلايا أثناء عملية تحضير النسيج .
- ✓ الغليكوجين داخل هيولى شوهد في ٦٠% من سرطانات الثدي دون أن يكون مظهراً هاماً.
- الخلايا الورمية: مضلعة، ذات حدود واضحة، الهيولى رائقة أومحببة بشكل ناعم حاوية على غيلوكوجين إيجابي الـ PAS، النوى مفرطة الكروماتين مع كروماتين متكتل ونويات بارزة، تنمو بشكل أنبوبي أو نموذج فصيصي أو حليمي وأعشاش وحبال أو صفائح.

– الكيمياء النسيجية المناعية:

- تبدي الخلايا الورمية تفاعلاً مناعياً ايجابياً مع ER في٥٠% من الحالات، بينما تكون PR سلبية أما تفاعلها المناعي تجاه الـHER2 فيبدو متبايناً.

6-2-11-السرطانة الغازية مع صفات غدية صماوية عصبية

Invasive Carcinoma with Neuroendocrine Features

– بالتعريف: مجموعة أورام تعزز وتظهر بعض التمايز الغدي الصماوي العصبي والذي يُحدد باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية [12].

- الوبائيات:

- ✓ تشكل هذه السرطانة أقل من ١% من كل سرطانات الثدي[88,89].
- ✓ معظم المرضى في العقد السادس أو السابع من العمر [90].

– النمط الظاهري المناعي: تبدي هذه الأورام عادة تفاعلاً مناعياً مع المستقبلات الهرمونية مع سلبية HER2.

– الصورة النسيجية الباتولوجية:

–الأورام الغدية الصماوية العصبية جيدة التمايز

Neuroendocrine Tumor– Well Differentiation

تتألف من ترابيق وأعشاش صلدة كثيفة الخلوية مؤلفة من خلايا مغزلية إلى مشبهه بالخلايا البلازمية وخلايا رائقة كبيرة يفصل بينما لحمة وعائية ليفية رقيقة [91,89].

بينما الصفات النسيجية الكلاسيكية لأورام الكارسينوئيد في الأنبوب الهضمي كالحبال والزهيرات لا تعتبر صفات للسرطانة الغدية الصماوية العصبية في الثدي[12].

غالبية هذه الأورام هي أورام منخفضة أو متوسطة الدرجة[12].

- السرطانة الغدية الصماوية العصبية، سيئة التمايز/ سرطانة صغيرة الخلايا:

- تتألف من خلايا مفرطة الكروماتين وهيولى قليلة محتشدة بكثافة[12]، ذات نسبة هيولية عالية[89]
- تشاهد أعداد كبيرة من الاشكال الانقسامي مع كروماتين كثيف دخاني[89].
- تشاهد مركبة لابدة لها نفس الصفات الخلوية السابقة[12].
- الصّمات الورمية اللمفاوية تصادف بشكل متواتر[89].

- سرطانة الثدي الغازية مع تمايز غدي صماوي عصبي:

- يشاهد التمايز الثدي الصماوي العصبي بالكيمياء النسيجية المناعية فيما يزيد عن ٣٠% من حالات السرطانة الغازية بلا نمط خاص NST والأنماط الخاصة خاصة السرطانة المخاطية النمط العالي الخلوية منها حيث يمثل لوحده تقريباً ربع سرطانات الثدي مع تمايز غدي صماوي عصبي[12].

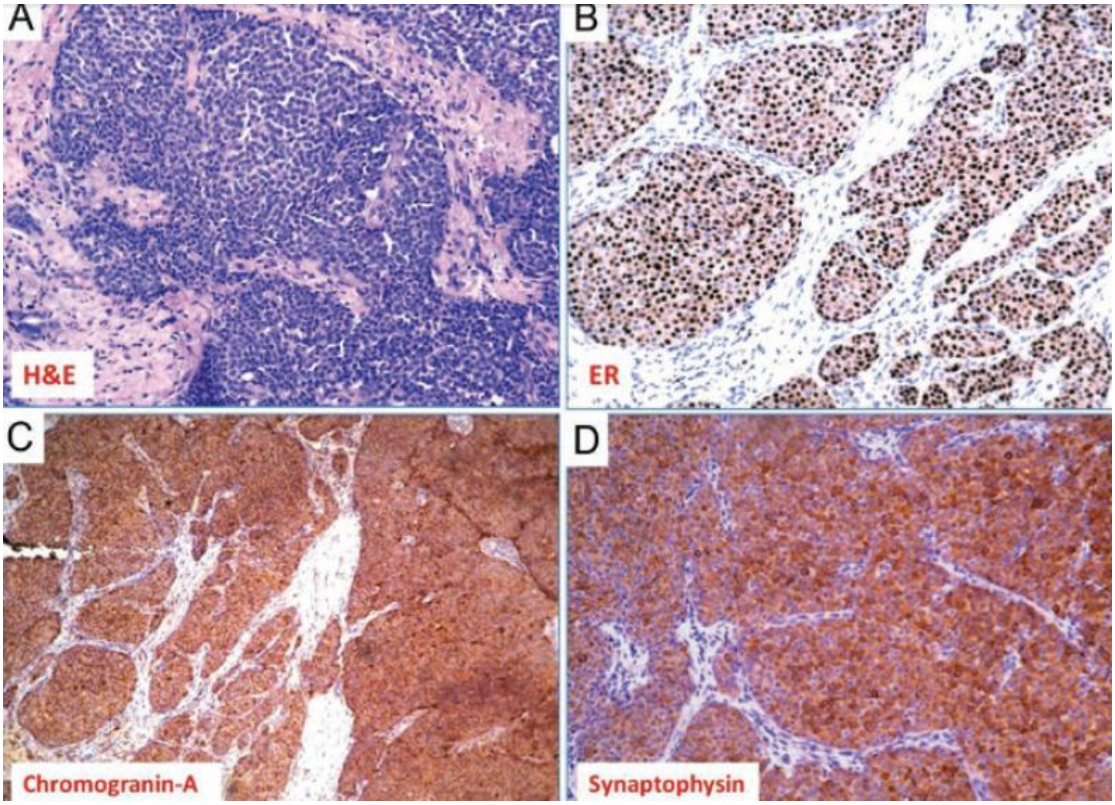
- التشخيص التفريقي و التوصيات:

يكون هذا النمط من السرطانات- والتي تبدي تمايزاً غدياً صماوياً عصبياً- نادر في الثدي لذا فإن النقائل من أورام غدية صماوية عصبية (كارسينوئيد) جيد التمايز وسيء التمايز وسرطانة غدية صماوية عصبية وسرطانة صغيرة للخلايا جميعها يجب أن يُنْفى قبل وضع تشخيص سرطانة بدئية في الثدي وإن وجود مركبة لابدة DCIS لها نفس الصفات الخلوية يدعم منشأ ثدي[89,12].

- الكيمياء النسيجية المناعية :

- ✓ تعبر تجاه كل من Chromogranin و Synaptophysin وهذا يعتبر من صفات المميزة للتمايز الغدي الصّماوي العصبي[90].
- ✓ مستقبلات ER و PR تعبر بشكل ايجابي في غالبية الخلايا الورمية في الأورام جيدة وفي أكثر من ٥٠% من الأورام سيئة التمايز والسرطانات صغيرة الخلايا.
- ✓ تعبر بشكل سلبي HER2 [89].
- ✓ تكمن أهمية التلوين المناعي CK7 في تمييز الورم الغدي الصّماوي البدئي عند النقائل التي تبدي سلبية تجاه CK7 وكذلك Mammoglobin [89].

- الإنذار : يترافق هذا النمط العدواني من السرطانات مع بقيا ضعيفة وقصيرة بشكل هام [89,90].



الشكل ٣٧:سرطانة ثدي غازية مع تمايز غدي صماوي بالتلوين الروتيني والمستقبل الهرموني ER مع الواسمات النوعية للتمايز الغدي الصماوي الكروموغرانين والسينابتوفيزين [90].

6-2-12-السرطانات مع صفات لبية Carcinomas with Medullary Features

وُصفت تاريخياً كثلاث أفات وهي:

١- السرطانة اللبية: Medullary Carcinoma

٢- السرطانة اللبية اللانمطية: Atypical Medullary Carcinoma

٣- السرطانة الغازية بلا نمط خاص مع صفات لبية:

[12] Invasive Carcinoma NST with Medullary features

- الوبائيات

- تمثل هذه السرطانات أقل من ١% من كل سرطانات الثدي[59].
- تحدث عند الاناث الشابات[5].

- العمر الوسطي عند التشخيص بين ٤٥ و٥٢ سنة ولكن ٢٦% من الحالات تشخص بعمر تحت سن ٣٥ سنة [92].
- ذكرت تقارير حالات نادرة من السرطانة اللبية عند الذكور [93].

- الصورة الباثولوجية:

❖ تظهر هذه الأورام كل أو معظم هذه الصفات التالية:

- أورام عالية الدرجة [12].
- جيدة التحدد مع حواف دافعة Pushing Margins [12].
- تكاثر مخلوي الشكل يشكل أكثر من٧٥% من كتلة الورم مع غياب التمايز الأنبوبي [12,59,94,5].
- رشاحة لمفاوية بلازمية بارزة ومنتشرة [12] .

- النمط الظاهري المناعي :

- تكون الغالبية العظمى سلبية الثلاثية (ER و PR و HER2).
- تعبر بشكل متغاير تجاه كل من CK14 و CK5/6 و EGFR و p53.

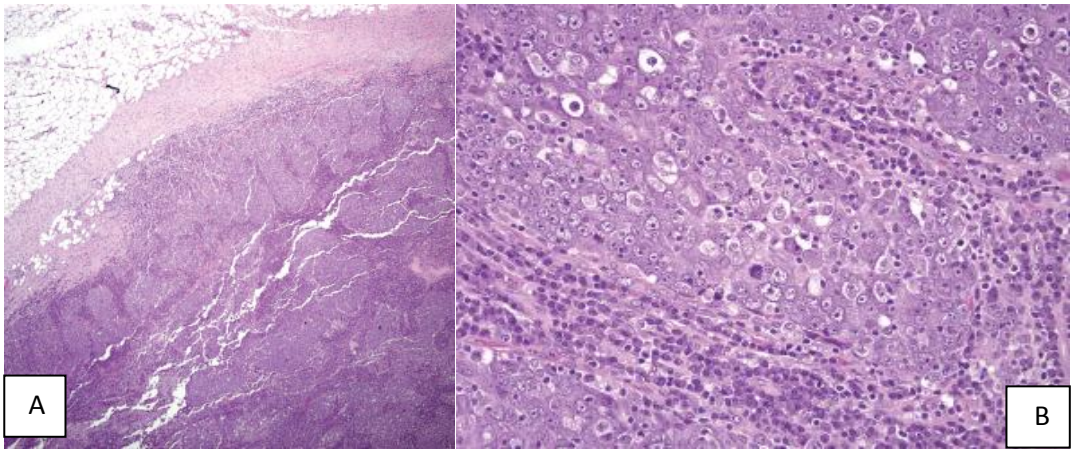
- الدراسة الجينية :

هذه الأورام تتراكب مع سرطانات تترافق بطفرات في الخط المنتش في BRCA1 [92,12].

– الانذار :

تُعالج المريضات ممن لديهن سرطانات ثدي سلبية الثلاثية بشكل متزايد بعلاجات هجومية ولكن أظهرت الدراسة الجينية الأكثر حداثة وجود علامات مناعية يبدو أنها ترتبط مع نتائج أفضل لدى مريضات ممن لديهن سرطانات سلبية الثلاثية حاوية على رشاحة لمفاوية بلازمية بارزة[5].

الأهمية الإنذارية للرشاحة اللمفاوية في الأورام عالية الدرجة تُفسر الإنذار الجيد لهذه السرطانات ولأهداف علاجية يُفترض أن السرطانة مع صفات لبية هي أحد اطراف طيف سرطانات الثدي الغنية بـ TILs وتسمى TILs rich IBC–NST أكثر من كونها نمط خاص شكلي مميز، كما يستخدم مصطلح IBC–NST with Medullary Feature [5].



الشكل ٣٨: A–سرطانة لبية تقليدية ذات حواف دافعة جيدة التحدد من دون مركبة لابدة مرافقة

B–الخلايا الورمية تبدي نموذج نمو مخلوي الشكل

الفصل السابع: الأنماط الخاصة من سرطانة الثدي الغازية

7-1-السرطانة الفصيصية الغازية Invasive Lobular Carcinoma(ILC)

- تُشكل ٥-١٥% من كل سرطانات الثدي الغازية.
- ذات النمط النسيجي منخفض الدرجة (التقليدية): تشكل ٤% من كل سرطانات الثدي الغازية.
- ذات النمط النسيجي متوسط الدرجة وتنوعاته الشكلية: يشكل بين ٥-١٠%[59, 95, 96].
- ذات النمط النسيجي عالي الدرجة: نادرة وتشكل أقل من ١% من كل سرطانات الثدي الغازية وهي تتصف بأنها تترافق مع أعمار متقدمة ومع سن الضهي وحجم ورم كبير وإصابة للعقد اللمفاوية وغزو وعائي لمفي[59].

- الصورة العيانية :

- كتلة غير محددة [12].
- غالباً متعددة البؤر في ثدي وحيد الجانب وعادة ثنائية الجانب مقارنة بباقي الأنماط[97, 98].
- تشاهد نقائل للعقد اللمفاوية في ٤٠% من الحالات و نقائل بعيدة في ٨% من الحالات وتفضّل الإنتقال للعظم والبريتوان والانبوب الهضمي والمبيض [99, 59].

-الصورة النسيجية الباثولوجية :

النمط الكلاسيكي للسرطانة الغازية الفصيصية:

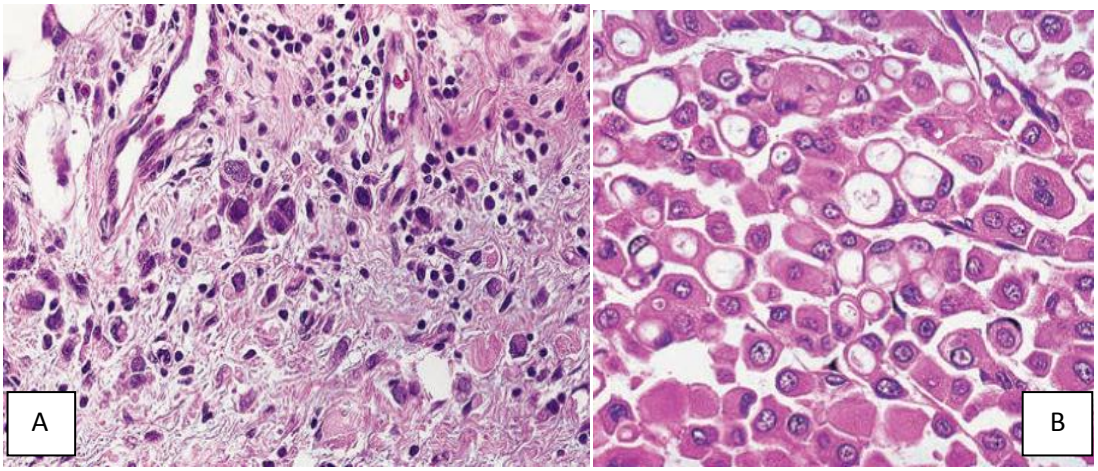
- الخلايا الورمية: يتصف بخلايا صغيرة تفتقد للترابط تظهر مفردة ضمن نسيج ضام ليفي الشكل نسبياً، تصطف بشكل الرتل المفرد (حبال خطية)أو بشكل هدفي حول الأقنية الطبيعية، تحتوي بعض اللمعات داخل السيتوبلازما، الخلايا ذات هيولى محبة للأساس بشكل قليل، أحياناً تكون ذات مظهر رغوي إلى حُبيبي.
- الغزو الوعائي اللمفي غير شائع[5,12].

التنوعات الشكلية للسرطانة الغازية الفصيصية :

- ❖ النمط الصلد.
- ❖ النمط السنخي.
- ❖ النمط عديد الاشكال (PLC).

❖ النمط المختلط Mixed Type.

❖ النموذج الفصيصي الأنبوبي Tubulolobular Carcinoma: وهي مزيج من خلايا موحدة الشكل صغيرة تصطف بنموذج خطي مع تكاثر أنبوبي[12]، وفي كليهما ينبغي أن تكون نوى الخلايا الورمية منخفضة الدرجة، إنذارها متوسط[59].



الشكل٣٩:A – النمط عديد الأشكال من السرطانة الفصيصية [5] B – السرطانة فص الخاتم[5]

– الكيمياء المناعية النسيجية:

كل السرطانات الفصيصية الغازية تعبر بشكل قوي مع مستقبلات ER (بنسبة ٨٠–١٠٠%) وPR (بنسبة ٧٠%) وكلها تقريباً تعبر بشكل سلبي مع HER2 [100,59]، أقل من ١% منها تكون سلبية الثلاثية (ER, PR, HER2) [59].

7–2-السرطانة الأنبوبية Tubular Carcinoma(TC)

- التعريف والوبائيات:

- هي سرطانة غازية منخفضة الدرجة مؤلفة من أنابيب جيدة التشكل مع لمعة مفتوحة مبطنة بصف واحد من خلايا ورمية[12]، ورم جيد التمايز وأكثر شيوعاً لدى المتقدمات بالعمر[12,5].
- السرطانة الأنبوبية الصرفة تشكل تقريباً ٢% من كل سرطانات الثدي الغازية [59,12].

- الموجودات السريرية :

✓ لا توجد صفات سريرية نوعية تميزها من باقي الأنماط.

✓ في ١٠–٢٠% من الحالات تقريباً تكون السرطانة الأنبوبية متعددة البؤر.

✓ إصابة العقد اللمفاوية تشاهد في ٨-١٠% من الحالات [12,59].

- الصورة العيانية :

كتلة صلدة بلون أبيض رمادي غير محددة ومعظم الحالات تكون صغيرة والقطر الوسطي ١٢ ملم، وهذا الحجم الصغير هو ما يميزها عن بقية الأنماط [101,12,5].

- الصورة الباثولوجية :

- تشخص السرطانة الأنبوبية الصرفة عندما يُظهر أكثر من ٩٠% من الأفة ارتشاحاً بتشكلات أنبوبية مبطنة بصف واحد من خلايا ظهارية ورمية.
- البنى الأنبوبية مزواة مدورة مع لمعات مفتوحة وخطوم قمية Apical Snouts تشاهد في ٣/١ الحالات.
- هذه البنى مرتشحة ضمن لحمة تليفية تكون إما ليفية مرنة أو ليفية.
- الخلايا الظهارية المبطنة: ذات نوى وحيدة الشكل بأحجام صغيرة أو متوسطة[12].

- الانذار في السرطانة الانبوبية:

✓ الإنذار ممتاز حتى بوجود نقائل للعقد اللمفاوية [102,59].

تقريباً ٨٦% من هذه الأورام هي T1 وتقريباً ٨٥% هي N0 وقت التظاهر.

قد تتشارك السرطانة الأنبوبية مع السرطانة الغربالية الغازية ويبقى الإنذار ممتاز كما لو كانت سرطانة انبوبية صرفة [59].

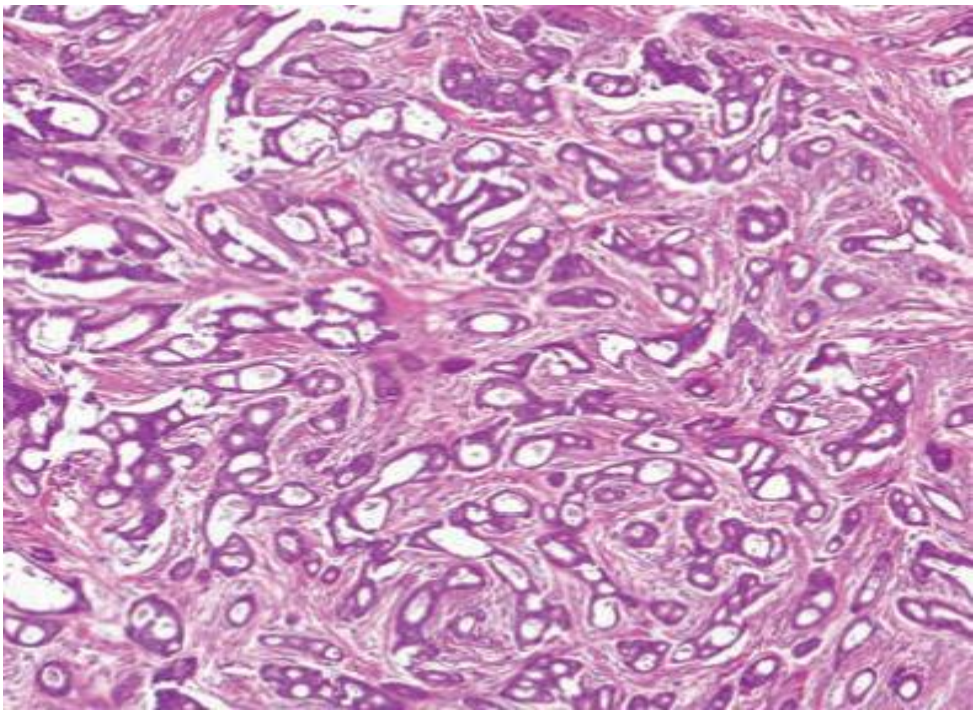
- الكيمياء النسيجية المناعية:

تعبر بشكل إيجابي عادة مع ER وPR مع سلبية كل من HER2 وEGFR مع مشعر تكاثري منخفض أقل من ١٠% بشكل وصفي [12,103,59].

7-3-السرطانة الغربالية الغازية Invasive Cribriform Carcinoma(ICC)

- الصورة الباثولوجية :

- ارتشاح بجزر من خلايا ورمية مع فراغات مدورة تشبه النموذج الغربالي للسرطانة اللابدة DCIS.
- لا تظهر الجزر الورمية حدود مزواة أو بيضوية وتتوضع ضمن لحمة تليفية.
- الخلايا صغيرة إلى متوسطة الحجم، الإنقسامات نادرة.
- من الضروري التمييز بين ICC وDCIS النموذج الغربالي، حيث تتميز السرطانة اللابدة بوجود الخلايا العضلية الظهارية، بينما تغيب في ICC لذا نحتاج للكيمياء النسيجية المناعية[104,105,106].



الشكل ٤٠:السرطانة الغربالية تشكل أعشاش ذات نمو غربالي ذات محيط غير منتظم مع استجابة تليفية مرافقة[5].

7-4-السرطانة المخاطية Mucinous Carcoinoma

المرادفات:

- السرطانة الغروانية: Colloid Carcinoma
- السرطانة المخاطينية: Mucinoid Carcinoma

- السرطانة الجيلاتينية: Gelatinous Carcinoma
- السرطانة الغدية المخاطية: Mucinous Adenocarcinoma
- سرطانة مع انتاج مخاط: Carcinoma with Mucin Production [12].

- الوبائيات:

تشكل السرطانة المخاطية تقريباً (١-٧)% من كل سرطانات الثدي[107].

- الصورة النسيجية الباثولوجية :

❖ العلامة النسيجية الدامغة: وجود أعشاش صغيرة أو ترابيق أو صفائح من خلايا ظهارية مع تشكيل لمعات غدية بؤرية على الأقل محاطة بشكل كامل ببحيرات من مخاط خارج خلوي مفصولة بلحمة ليفية رقيقة تحتوي أوعية دموية شعرية.

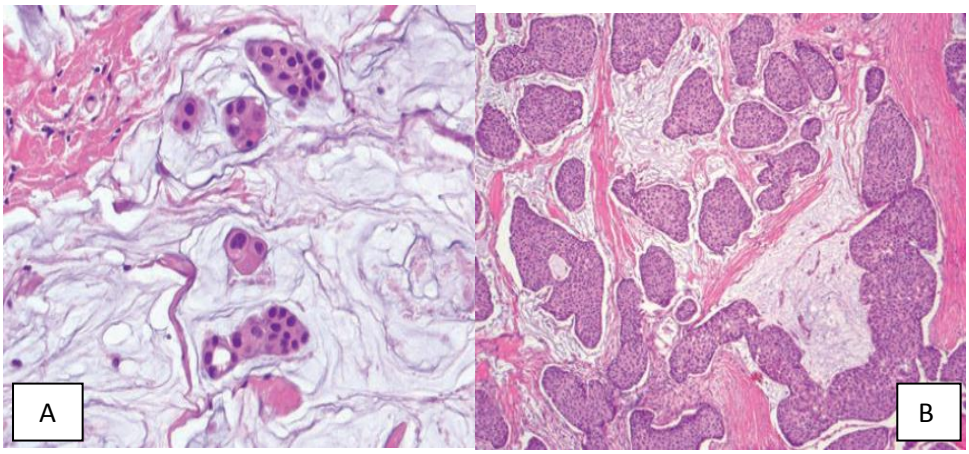
❖ الخلايا الورمية: ذات نوى منخفضة إلى متوسطة الدرجة[12].

❖ المخاط: يكون معتدل أو حامضي، مختلف الكمية وكذلك الخلوية متفاوتة بين قليلة الخلوية إلى متوسطة الخلوية.

❖ تقسم الأورام المخاطية إلى صنفين:

✓ النمط A: تمتاز بخلوية منخفضة مع كميات كبيرة من مخاط خارج خلوي وهو النمط التقليدي من السرطانة المخاطية.

✓ النمط B: خلوية عالية وتظهر تمايزاً غدياً صماوياً عصبياً وتعبر بشكل إيجابي مع Chromogranin و Synaptophysin [108,109,12].



الشكل ٤١: A-السرطانة المخاطية النمط منخفض الخلوية [5] B-السرطانة المخاطية النمط العالي الخلوية [5].

- الكيمياء النسيجية المناعية :

تكون مستقبلات ER ايجابية في ٩٥% من حالات السرطانة المخاطية الصرفة بينما تكون مستقبلات PR ايجابية في ٨٠% مع سلبية HER2 [108,59].

– الإنذار: إنذارها ممتاز وأفضل من إنذار السرطانة القنوية المرتشحة مع معدلات بقيا لعشر سنوات بنسبة ٨٠–١٠٠% وهذا يترافق مع أورام صغيرة وسلبية العقد اللمفاوية [108,107,59].

7–5–السرطانة مع تمايز مفترز Carcinoma with Apocrine Differentiation

-المرادفات:

- Invasive Apocrine Carcinoma
- Apocrine Carcinoma

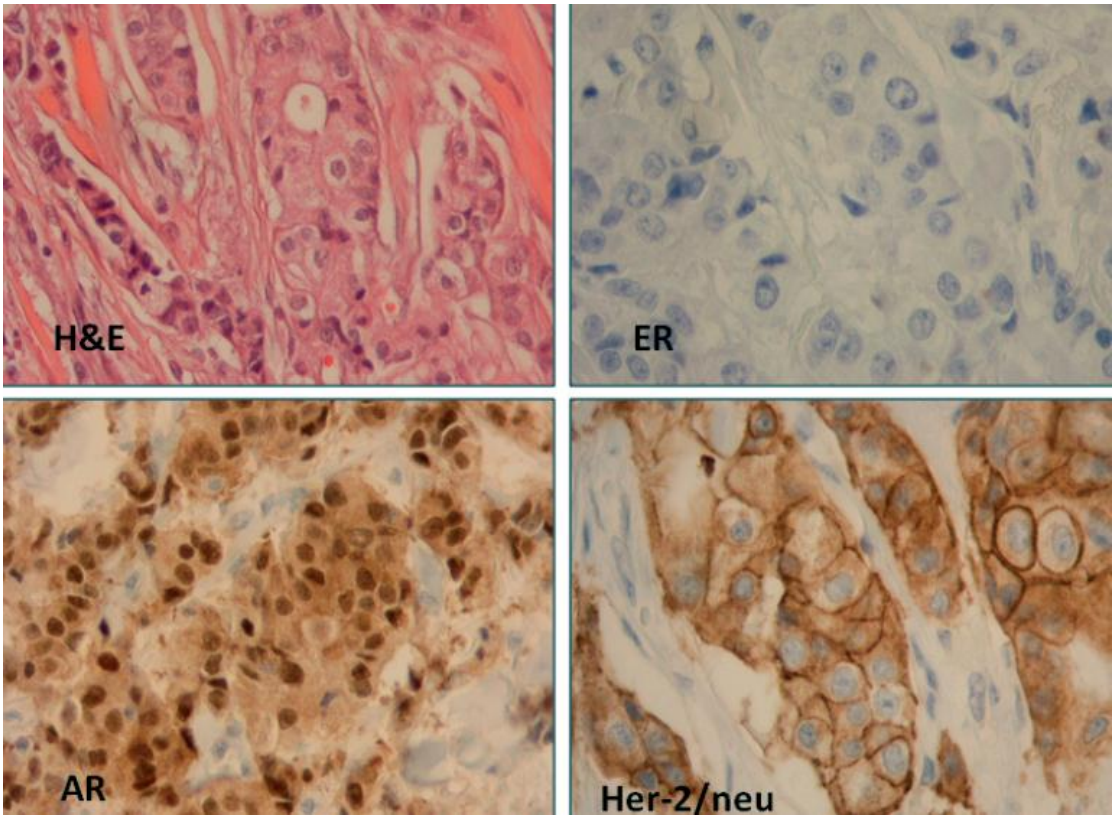
الوبائيات:شكل نادر من خباثات الثدي وتشكل من ١–٤% من كل الحالات [110,5].

– الصورة الباثولوجية :

الخلايا الورمية ذات هيولى محببة أيوزينية أما النوى فتكون كبيرة مدورة الى بيضوية مع لانمطية واضحة أو متوسطة ونويات بارزة، تنمو بشكل صلد أو ترابيق و يوضع تشخيص السرطانة المفترزة إذا كانت الخلايا المفترزة موجودة في أكثر من ٩٠% من كتلة الورم[111].

- الكيمياء النسيجية المناعية:

- تعبر الخلايا الورمية بشكل إيجابي ومنتشر مع GCDFP–15 وكذلك مستقبلات الأندروجين AR [12] والحالات التي تبدي تفعيل لمستقبلات الاندروجين تبدي أيضاً تضخيم لـ HER2 في ٣٠–٦٠% من الحالات[12].
- بينما تكون مستقبلات ER وPR سلبية عادة [112,12].



الشكل ٤٢: السرطانة مع تمايز مفترز بالتلوين الروتيني و التلوينات المناعية ER,AR, Her-2/neu [111].

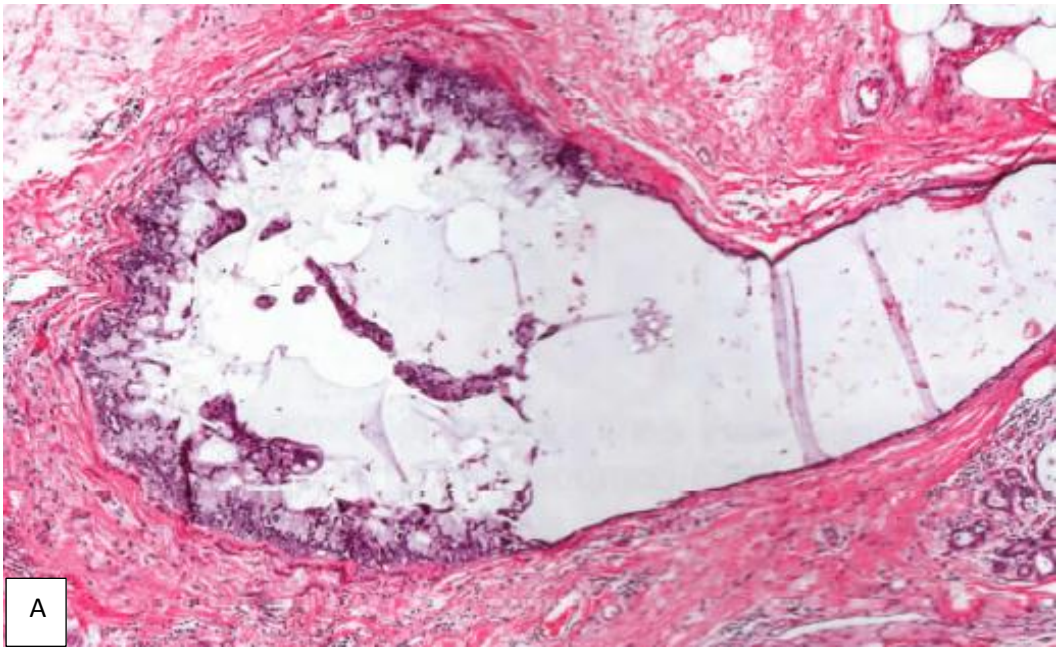
7-6-السرطانة الغدية الكيسية المخاطية Mucinous cystadenocarcinoma

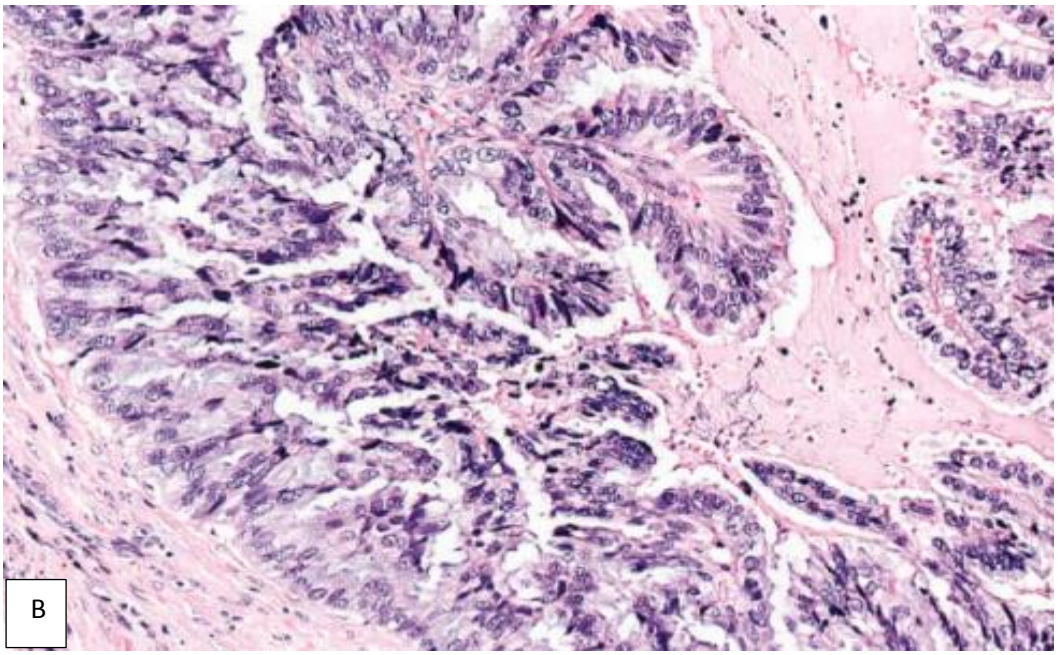
الوبائيات والصورة الباثولوجية:

سرطانة ثدي غازية تتصف بتشكلات كيسية مبطنة بخلايا طويلة مع مخاط داخل سيتوبلازمي وفير تشابه السرطانة الغدية الكيسية المخاطية في المبيض والطرق الصفراوية [113,12].

- الكيمياء النسيجية المناعية: معظم الحالات تتصف بكونها سلبية الثلاثية ER,PR,HER2 [114,12].

- وجود المركبة داخل القنوية اللابدة DCIS بالإضافة لإيجابية التفاعل المناعي تجاه CK7 مع سلبية كل من CK20 وCDX2 تساهم بتمييزها عن النقائل من سرطانة غدية كيسية مخاطية بنكرياسية صفراوية [12].





الشكل٤٣:A-B السرطانة الغدية الكيسية المخاطية في الثدي[12] .

7-7-السرطانة الحليمية المجهرية الغازية

Invasive Micropapillary Carcinoma(IMPC)

- الوبائيات:

- وهي تتراوح بين ٠.٩-٢% عندما تكون سرطانة حليمية مجهرية صرفة وقد تصل إلى حتى ٧,٤% عندما تكون ممزوجة مع أنماط أخرى من سرطات الثدي[12].

- الدراسة الشعاعية:

- الماموغرافي: كتلة عالية الكثافة، غير منتظمة مع أو دون تكلسات [59].
- PET-CT: مفيد في تشخيص السرطانة الحليمية المجهرية الغازية بسبب زيادة حدوث الغزو الوعائي اللمفي والنقائل للعقد اللمفاوية فيها[115,116,59].

- الصورة النسيجية الباثولوجية:

✓ الشكل الصرف منها يتصف بكون أكثر من ٩٠% من كتلة الورم هي عبارة عن تجمعات تشبه الوريمات أو تجاويف من خلايا ورمية مكعبة أو اسطوانية مع غياب الألباب الوعائية مع تواجد لباحات فارغة ورائقة حول العناقيد الورمية تقلد الأوعية اللمفاوية[12]، ولكن ما يميز تلك الفراغات عن الأوعية هي غياب الخلايا البطانية، يغلب أن تكون تلك الفراغات صنعية بسبب التثبت لكونها تغيب من المقاطع المأخوذة بالتجميد[117,115].

الخلايا الورمية :

✓ لها سيتوبلازما وفيرة حبيبية أيوزينية [59] مع نوى عالية إلى متوسطة الدرجة مع نسبة نووية هيولية عالية [5].

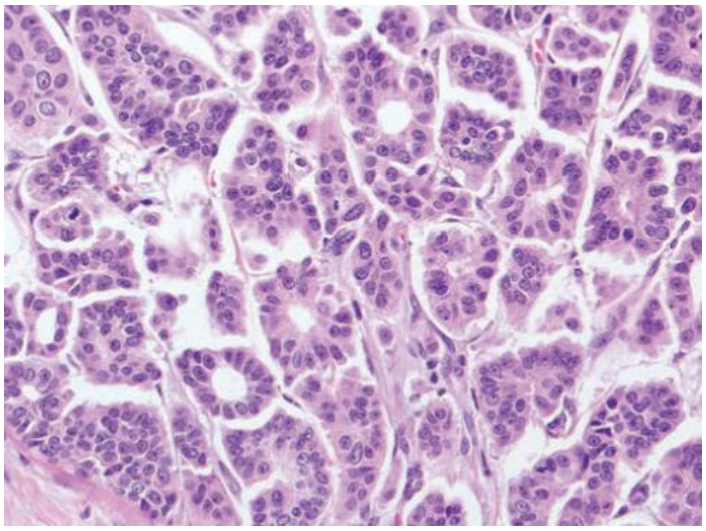
✓ تتصف الخلايا بانقلاب استقطابها، حيث أن السطح القاعدي الملامس للحمة يمتلك خصائص افرازية قمية وتكون الخلايا مغطاة بزغيبات مجهرية تتجه باتجاه اللحمة المجاورة[117,59].

- الكيمياء النسيجية المناعية :

- معظم الحالات تتصف بإيجابية كل من ER و PR مع إيجابية قوية وعالية مع HER2 [59].

- الانذار:

- الإنذار سيء
- السرطانة عدوانية مع انحياز لغزو الأوعية اللمفاوية وإصابة عقد لمفاوية موضعية بشكل متواتر و إصابة للجلد، مما يشير لكونها أكثر عدوانية من السرطانة القنوية الغازية [116, 117].
- هذا السلوك العدواني لا يعتمد على حجم الورم أو موقعه أو درجة النسيجية أو امتداد الأفة أو عمر المريضة [59].



الشكل ٤٤:السرطانة الغازية المجهرية ذات بنى حليمية مجهرية فاقدة للمحاور الوعائية الضامة مع تشكلات تشبه الانابيب الطافية ضمن أحياز فارغة مع ملاحظة انعكاس الإستقطاب للخلايا الورمية [5].

7-8-السرطانة الحؤولية Metaplastic Carcinoma

بالتعريف: مجموعة من الأورام تتصف بتمايز الخلايا الظهارية لخلايا شائكة و/أوعناصر شبيهه بالمتوسطية تشمل خلايا مغزلية وغضروفية وعظمية [12] وخلايا عضلية (أي عناصر غير غدية (Non-glandular) [119,118,5].

الجدول٥: يوضح مصطلحات عديدة تستخدم لوصف تحت مجموعات من سرطانات الثدي الحؤولية وتشمل:

الأورام والمصطلحات	
الساركوما السرطانية	carcinosarcoma
السرطانة المشبهه بالساركوما	Sarcomatoid Carcinoma
السرطانة مع لحمة شبيهة بالساركوما الكاذبة	Carcinoma with pseudosarcomatoid stroma
السرطانة مع حؤول شبيه بالساركوما الكاذبة	Carcinoma with pseudosarcomatoid Metaplasia
السرطانة الشائكة الغدية	Adenosquamous Carcinoma
السرطانة الشائكة الغدية منخفضة الدرجة	Low Grade Adenosquamous Carcinoma
الأورام أو السرطانات الحؤولية المشبهة بالورام الليفي	Fibromatosis Like Metaplasia Carcinoma or Tumor
السرطانة شائكة الخلايا	Squamous Cell Carcinoma

7-8-1-السرطانة الشائكة الغدية منخفضة الدرجة

- تتظاهر بتشكلات غدية وأنبوبية ممزوجة بأعشاش صلدة من خلايا شائكة ضمن أرضية من خلايا مغزلية [12,5].

7-8-2-السرطانة الحؤولية المشبهه بالورام الليفي

- تتصف بخلايا مغزلية ذات هيولى ايوزينية شاحبة مع نوى نحيلة متطاولة ذات نهايات مدببة وكروماتين ناعم تنظمر الخلايا ضمن لحمة كولاجينية بدرجات متفاوتة[12].

7-8-3-السرطانة شائكة الخلايا

- تمثل أفة كيسية مبطنة بخلايا شائكة مع درجات مختلفة من اللانمطية النووية وتعدد الأشكال و يشاهد منها تنوعاً شكلياً يدعى النمط المتعلق بانحلال الأشواك Acantholytic Variant يتصف بتشكيل فراغات غير منتظمة مبطنة بخلايا شائكة لانمطية تفقد الاتصال بينها.

7-8-4-السرطانة مغزلية الخلايا Spindle Cell Carcinoma

- تبدو الخلايا الورمية- في بعض الحالات- مكتنزة أو بشرانية ذات هيولى ايوزينية وافرة تصطف بحزم طويلة بشكل حسك السمك Herringbone أو زوبعي Storiform [59,12].

7-8-5-السرطانة الحؤولية مع تمايز متوسطي

هذا النمط مؤلف من مزيج من مكونات متوسطية تشمل تمايز غضروفي وعظمي وعضلي ودبقي عصبي مع مناطق من سرطانة يمكن أن تشكل أنابيب غدية أو عناقيد صلدة أو/ و بؤر تمايز شائكي[12].

- الكيمياء المناعية النسيجية:

الجدول٦: يبين واسمات تفيد في تمييز هذه السرطانة عن الورم الورقي في الثدي :

الواسم	التعبيرية في الأورام	
	الورم الورقي	السرطانة الحؤولية
الكيراتين	سلبي	إيجابي
p63	سلبي	إيجابي
BCL2	إيجابي	سلبي
CD34	إيجابي	سلبي

- الإنذار والعوامل التنبؤية :

النقائل للعقد اللمفاوية أقل تواتراً مقارنة بالسرطانة الغازية NST في ذات الدرجة والحجم [120,12].

7-9-الأنماط النادرة:

7-9-1-السرطانة الإفرازية Secretory Carcinoma

المرادفات: سرطانة الثدي اليفعانية Juvenile Breast Carcinoma [121,59].

- الوبائيات:

- ✓ سرطانة نادرة، تشكل أقل من ٠.٠٥% من كل سرطانات الثدي.
- ✓ سُجلت حالات في كل الجنسين[59,12].

- التظاهرات السّريرية :

- ✓ تميل للنشوء قرب الحلمة والمنطقة تحت الهالة، لذا بعض المريضات يتظاهرن بنز دموي من الحلمة، ولكن أي جزء من الثدي قد يُصاب بما فيه الذيل الابطي [59].
- ✓ تكون وحيدة البؤرة عادة[12,122].

- الصورة النسيجية الباثولوجية:

- ✓ تتوضع الخلايا الورمية بعدة نماذج كيسات مجهرية Microcystic تقلد الأجربة الدرقية [12]أو صلدة Solid أو أنبوبية Tubular مع مفرزات أيوزينية داخل سيتوبلازمية أو خارج سيتوبلازمية إيجابية الـ PAS محاطة بخلايا ذات سيتوبلازما حبيبية حويصلية [59].

– الكيمياء النسيجية المناعية:

- ▪ معظم حالات السرطانة الإفرازية تبدي سلبية الثلاثية (HER2, PR, ER) [59, 12,121].

- الدراسة الجينية:

- ✓ تترافق هذه السرطانة مع ازفاء متوازن t(12, 15) والذي يؤدي إلى خلق جين التحام ETV6–NTRK3.
- ✓ وتكمن أهمية هذا الازفاء في تمييز هذه السرطانة عن السرطانة عنبية الخلايا Acinic Cell Carcinoma التي يغيب فيها هذا الازفاء[12,5].

– الإنذار والعوامل التنبؤية: ذات سير سريري مهاود خاصة عند الأطفال واليفع وحتى بوجود نقائل للعقد اللمفاوية الإبطية [123,124,12].

7–10–الأورام نمط ملحقات الجلد/ الغدد اللعابية

7–10–1–السرطانة عنبية الخلايا (ACCA) Acinic Cell Carcinoma

– التعريف: سرطانة تقلد السرطانة عنبية الخلايا في الغدد اللعابية التي تبدي تمايزاً مصلياً مع حبيبات هيولية نمط زيموجين Zymogen –Type [12].

- الصورة العيانية: الورم قاسي القوام حجمه بين(١١– ٥٥) ذو حواف ارتشاحية[125,12].

- الصورة النسيجية الباثولوجية:

- ✓ تتراوح بين سرطانة جيدة التمايز إلى سرطانة غير متمايزة Dedifferentiated.
- ✓ تتظاهر بشكل تشكلات غدية مجهرية أو مناطق صلدة مع نخر مركزي[12].
- ✓ الخلايا الورمية ذات هيولى وافرة قاعدية أو أيوزينية التلون، النوى مركزية التوضع لانمطية مع نويات واضحة بارزة [12].

- الكيمياء النسيجية المناعية:

- تعبر الخلايا بشكل إيجابي مع Alpha-1-antichymotrypsin وأميلاز الغدد اللعابية و Lysozyme و EMA و SI00 [125,59,5].
- تعبر الخلايا الورمية بشكل سلبي مع كل من ER و PR و HER2 و AR بشكل ثابت[12,126,5].

7-10-2-السرطانة المخاطية البشروية(MEC)Mucoepidermoid Carcinoma

- بالتعريف: سرطانة مؤلفة من مزيج من خلايا ورمية مخاطية ومتوسطة (انتقالية) وخلايا شائكة [127,12]

- الصورة النسيجية الباثولوجية: تتراوح من أفات منخفضة الدرجة إلى عالية الدرجة.

- الدراسة الجينية للسرطانة MEC :

بينت الدراسات الحديثة أن هذه السرطانة تبدي إزفاءً صبغياً هو t(11 ,19)_(q21,p13) ينجم عن التحام MECT_MAML2 ويعتبر هذا الالتحام نوعياً لـ MEC ويرتبط مع أنماط MEC تتصف بصفات سريرية وباثولوجية جيدة ومفضلة مع سير سريري بطيء [127].

7-10-3-السرطانة متعددة الأشكال Polymorphous Carcinoma

- بالتعريف: ورم ظهاري خبيث ارتشاحي مع صفات نسيجية مشابهه (PmA) في الغدد اللعابية [12].

- الصورة النسيجية الباثولوجية: تتألف من أعشاش صلدة مركزية في محيطها ترابيق وتشكلات غربالية أو صفوف من خلايا مفردة ورمية، النوى صغيرة موحدة الشكل مدورة مع نويات[12].

- الكيمياء النسيجية المناعية:

تبدي الخلايا تفاعلاً مناعياً إيجابياً قوياً مع BCL2 مع إيجابية قوية مع CK7 وإيجابية ضعيفة مع E–Cadherin وتعبر الخلايا بشكل سلبي تجاه كل من ER وPR وHER2 [12].

7–11–السرطانة طويلة الخلايا مع استقطاب معكوس

Tall cell carcinoma with reversed polarity

التعريف :

- نمط نادر من سرطانات الثدي الغازية.
- تتصف بخلايا اسطوانية مع استقطاب نووي معكوس.
- تصطف ضمن نماذج حليمية صلدة أو صلدة.
- تترافق بشكل أكثر شيوعاً مع طفرات TDH2pArg172 في ٨٤% من الحالات.

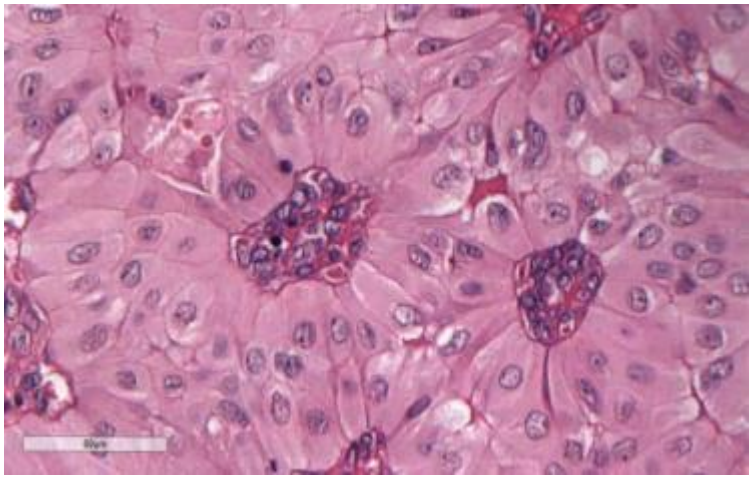
الوبائيات: العمر الوسطي ٦٤ سنة

الصورة النسيجية :

- أعشاش جيدة التحدد من خلايا ظهارية معظمها متوزع ضمن لحمة ليفية كثيفة، معظم هذه الأعشاش يحوي ألباب وعائية ليفية ناعمة مع خلايا ناسجة رغوية.
- البنى الكيسية والحليمية الحقيقية تحتوي مواد تشبه الغراء.
- أعشاش الخلايا الورمية تُحاط بإطار رقيق من أوعية شعرية.
- الخلايا الورمية طويلة اسطوانية مع هيولى وافرة أيوزينية.
- النوى الورمية مدورة إلى بيضوية مع وجود أثلام نووية واندخالات سيتويلازمية داخل نووية.
- الصفة النسيجية المميزة هي وجود نوى في القطب القمي أكثر من القطب القاعدي للخلايا الظهارية.

الكيمياء النسيجية المناعية: معظمها سلبية الثلاثية–المشعر التكاثري أقل من ٢٠%.

السير السريري : مهاود مع إنذار مفضل[12].



الشكل ٤٥: السرطانة طويلة الخلايا مع استقطاب معكوس [12].

7-12-السرطانة الغدانية الكيسية Adenoid Cystic Carcinoma

- التعريف: سرطانة ذات كمون خبيث منخفض.

- الوبائيات:

- سرطانة نادرة تشكل أقل ٠.١% من كل سرطانات الثدي[130,129].
- عند الاناث عادة [12].
- ذكرت حالات عند الذكور والأطفال[131].

- الصورة النسيجية الباتولوجية: لها عدة أنماط

- ✓ النمط الكلاسيكي.
- ✓ النمط الصلد القاعداني.
- ✓ السرطانة الغدانية الكيسية مع تحول عالي الدرجة [12].

- الكيمياء النسيجية المناعية:

- تعبر الخلايا القاعدية (الظهارية العضلية) بشكل ايجابي مع p63 وSMA وCalponin وCK HMW [59] مع سلبية تجاه CD10 [12].
- تعبر الخلايا السرطانة الغدية الكيسية مع كل من ER وPR وHER2 بشكل أساسي أي هي سرطانة سلبية ثلاثية (TNBC) [131,59,5].

الفصل الثامن:الأفات العضلية الظهارية والأفات الظهارية – العضلية الظهارية

Myoepithelial and Epithelial–Myoepithelial Lesions

8–1–الورم الظهاري – العضلي الغدي.

8–2–الورم الظهاري العضلي الغدي مع سرطانة.

- Adenomyoepithlioma (AME)
- Adenomyoepithlioma with carcinoma

- التعريف:

الورم الظهاري العضلي الغدي (AME): أورام ثنائية الطور مؤلفة من فراغات صغيرة مبطنة بخلايا ظهارية مع تكاثر لخلايا عضلية ظهارية ملحوظة بشكل صريح[12].

– الكيمياء النسيجية المناعية:

- قد تُظهر ايجابية بؤرية مع كل من ER وPR بشكل خاص في الخلايا الظهارية.
- قد يصادف غياب كامل لتعبيرية المستقبلات في ٣٩ % من الحالات وهذه الأورام تترافق مع لانمطية نووية ونخر وزيادة بالفعالية الإنقسامية [12].

الفصل التاسع: نموذج سريري (السرطانة الالتهابية Inflammatory Carcinoma)

الوبائيات:سرطانة نادرة ولكنها عدوانية جداً [132,133].

- الصورة السريرية :

- ✓ ضخامة سريعة في الثدي مع تبدلات في الجلد الساتر (احمرار– وذمة– قشر البرتقال) دون ترافقها مع علامات انتان كالحرارة[132].
- ✓ وتعتبر أهم معايير التشخيص السرطانة الثدي الالتهابية ويدخلها في التشخيص التفريقي معها التهاب الثدي الخمجي Infectious Mastitis [132].
- ✓ تشخص هذه السرطانة عادة بمرحلة III B–C أو IV [133].

- طريقة التشخيص: أفضل طريقة لتشخيصها أخذ خزعة من نسيج جلد الثدي المصاب[133].

– الصورة النسيجية الباثولوجية:

- صمات ورمية عديدة في الأوعية اللمفاوية في الجلد الساتر للثدي[132,12].

الفصل العاشر :المشعرات الإنذارية المعيارية في سرطانة الثدي الغازية

10-1-الدرجة النسيجية في سرطانة الثدي

الجدول٧: يوضح مشعر نوتنغهام لتحديد الدرجة النسيجية المجهرية:

درجة المجهرية في سرطانة الثدي حسب مشعر نوتنغهام (نظام سكراف بلوم ريتشاردسون Nottingham modification of the Bloom–Richardson system)[5]
التشكل الأنبوبي:
نقطة ١:التشكل الأنبوبي أكثر من ٧٥% من الورم
نقطتين٢:التشكل الأنبوبي من ١٠-٧٥من الورم
ثلاث نقاط ٣:التشكل الأنبوبي أقل من ١٠% من الورم
الدرجة النووية :
نقطة١ : تبدي النوى تفاوت أصغري بالحجم والشكل
نقطتين٢ : تبدي النوى تفاوت متوسط بالحجم والشكل
ثلاث نقاط ٣: تبدي النوى تفاوت واضح بالحجم والشكل
معدل الإنقسام
يقُسم إلى ثلاث نقاط ١,٢,٣

10-2-التعداد الإنقسامي في أورام الثدي

الجدول٨ :يوضح تعيين النقاط للتعداد الإنقسامي وفقاً لقطر الساحة المجهرية [5]

Field diameter (mm)	**0.44**	**0.59**	**0.63**
Mitotic count			
1 point	0–5	0–9	**0–11**
2 points	6–10	10–19	**12–22**
3 points	**>11**	**>20**	**>23**

10-3-نظام الـ TNM في سرطانة الثدي

الجدول٩:يبين نظام الـ TNM المعتمد في سرطانة الثدي [5]

Definition of Primary Tumor (T) — Clinical and Pathological	
T CATEGORY	**T CRITERIA**
TX	**Primary tumor cannot be assessed**
T0	**No evidence of primary tumor**
Tis (DCIS	**Ductal carcinoma in situ**
Tis (Paget)	**Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.**
T1	**Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension**
T1mi	**Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension**
T1a	**Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest**
T1b	**Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest**
T1c	**Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest**
T2	**Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest**
T3	**Tumor > 50 mm in greatest dimension**
T4	**T4 Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4**
T4a	**Extension to the chest wall; invasion oradherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4**
T4b	**Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criterial for inflammatory carcinoma**
T4c	**Both T4a and T4b are present**
T4d	**Inflammatory carcinoma**
Definition of Regional Lymph Nodes — Pathological (pN)	
p N CATEGORY	**p N CRITERIA**
pNX	**pNX Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)**
pN0	**No regional lymph node metastasis identified or ITCs only**
pN0(i+)	**ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)**
pN0(mol+)	**Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected**
pN1	**Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases by sentinel node biopsy**
pN1mi	**Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)**
pN1a	**pN1a Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm**
pN1b	**pN1b Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs**
pN1c	**pN1a and pN1b combined**
pN2	**Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases**
pN2a	**Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)**

pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; *or* in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; *or* in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; *or* in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); *or* metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); *or* pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Definition of Distant Metastasis (M)	
M CATEGORY	**M CRITERIA**
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

10-4-التصنيف الجزيئي لأورام الثدي

الجدول ١٠: يوضح التصنيف الجزيئي المعتمد في سرطانة الثدي

MOLECULAR SUBTYPE				
	LUMINAL A-LIKE	**LUMINAL B-LIKE**	**HER2-ENRICHED**	**BASAL-LIKEa**
Gene expression pattern	Expression of luminal (low-molecular-weight) cytokeratins, and high expression of hormone receptors and associated genes	Expression of luminal (low-molecular-weight) cytokeratins and moderate to weak expression of progesterone receptor and associated genes	High expression of HER2 and other genes in amplicon on 17q12 Low expression of ER and associated genes	High expression of basal epithelial genes, basal cytokeratins Low expression of ER and associated genes Low expression of HER2 related genes
Clinical and biologic features	~60% of invasive breast cancers ER/PR positive HER2 negative	~10% of invasive breast cancers ER positive, PR low positive	~15% of invasive breast cancers ER/PR negative HER2 positive (though	~15% of invasive breast cancers Most ER/PR and HER2 negative

	Low proliferation rate	HER2 expression variable (positive or negative) Intermediate or high proliferation rate (Ki-67 high) Luminal B tends to be higher histologic grade than luminal A	not all HER2 enriched by molecular subtype are HER2+ by clinical definition) High proliferation rate TP53 mutation common More likely to be high grade and node positive	("triple negative") High proliferation rate TP53 mutation common; dysfunction BRCA1 (germline sporadic) Particularly common in African-American women
Histologic correlation	Tubular carcinoma Cribriform carcinoma Low grade invasive ductal carcinoma NST Classic lobular carcinoma	Invasive ductal carcinoma NST Micropapillary carcinoma	High-grade invasive ductal carcinoma NST	High-grade invasive ductal carcinoma NST Metaplastic carcinoma Carcinoma with medullary features
Treatment response and outcome	Respond to endocrine Therapy Chemotherapy generally not indicated Good prognosis	Respond to endocrine therapy (tamoxifen and aromatase inhibitors) Response may not be as good as for luminal A	Respond to trastuzumab (Herceptin) Respond to anthracyclinebased Chemotherapy Generally poor prognosis, but better with HER2-targeted therapies	No response to endocrine therapy or trastuzumab (Herceptin) Appear to be sensitive to platinum-based chemotherapy and PARP inhibitors Generally poor prognosis (but not uniformly poor)

10-5-الأنماط الجزيئية في سرطانة الثدي

الجدول ١١: يوضح الانماط الجزيئية من سرطانة الثدي باستخدام واسمات الكيمياء النسيجية المناعية[5]

MOLECULAR SUBTYPE				
IMMUNOPROFILE	LUMINAL A-LIKE	LUMINAL B-LIKE	HER2-ENRICHED	BASAL-LIKEa
ER, PR	ER+ and PR high+	ER+ and PR low or intermediate+	ER-, PR-	ER-, PR-
HER2	HER2-	HER2+ or HER2-	HER2+	HER2-
Others	Low Ki-67 (<14%)	Ki-67 ≥14%		CK5/6 and/or EGFR+

10-5-1-المستقبل الهرموني ER:

- أمكن التعرف على نوعين على الأقل من مستقبلات الإستروجين هما ER α و ER β [1].
- يعبر ER α في نوى الخلايا الظهارية للعنبات والأقنية في الثدي مع نسبة أعلى في العنبات مقارنة بالأقنية[1] وتقريباً ١٥-٢٠% من الخلايا الظهارية اللمعية تبدي تفاعل مناعي مع المستقبلات الهرمونية[10]، تزداد نسبة الخلايا الإيجابية للمستقبل الهرموني ER α مع العمر وتختلف مع أطوار الدورة الطمثية وتبقى ثابتة بعد الضهي [1].
- ER β تعبر عنه خلايا الثدي الطبيعية ليس فقط الخلايا الظهارية بل كل من الظهارية والعضلية الظهارية وخلايا السدى والخلايا البطانية ولا تختلف نسبة الخلايا التي تبدي تفاعل مناعي إيجابي مع هذا المستقبل الهرموني إختلافاً باختلاف أطوار الدورة الطمثية.
- وتأتي أهميته من كون معرفة مستويات كلا الشكلين من المستقبل الهرموني تساهم في تحديد نسبة إختطار تطوير سرطانة الثدي حيث أن المستويات الأعلى من الشكل ER β تملك تأثير واقي تجاه تطوير أورام في الثدي [1].

10-5-2-المستقبل الهرموني PR:

✓ مماثل للمستقبل ER α ولكن يبدو أنه لا يختلف باختلاف أطوار الدورة الطمثية [1].

✓ تأتي أهمية هذا التعرف على هذه المستقبلات الهرمونية في سرطانة الثدي من تطور المعالجة لدى المريضات حيث أن وجود المستقبلات الهرمونية في النسج الورمية يترافق مع استجابة للعلاج الهرموني والمعالجة الكيميائية [5].

10-5-3-ERBB2:

جين ورمي يرمز لغليكوبروتين غشائي ينتمي لعائلة مستقبلات عوامل النمو البشرة البشري[134]، وتأتي أهميتها من كون ١٥-٢٠% من سرطانات الثدي يحدث فيها تضخيم أو زيادة تعبيرية بجين HER2/neu [10, 5].

بغياب المعالجة الجهازية المساعدة فإن سرطانات الثدي التي تبدي تفاعلاً مناعياً ايجابياً مع الـ HER2 ستتصف بإنذار أسوأ مع معدلات نكس ووفيات أعلى وهذا ما يوضح الأهمية الإنذارية لهذا المشعر، كما أن حالة المشعر تلعب دوراً هاماً تنبؤياً فالأورام إيجابية الـ HER2 نتنبأ باستجابتها للمعالجة بـ anthracycline بينما تبدي مقاومة نسبية تجاه كل العلاجات الصماوية[10].

يوضح الجدول١٢ مشعر الـ HER2 وفقASCO/CAP guideline في سرطانة الثدي باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية :

نموذج التلوين	الحرز	تقييم زيادة تعبيرية بروتين HER2
لا تلوين أو تلوين غشائي غير تام خفيف على ١٠% من الخلايا الورمية أو أقل	0	سلبي
تلوين غشائي غير كامل خفيف / على أكثر من ١٠% من الخلايا الورمية	+1	سلبي
تلوين غشائي كامل ضعيف أو متوسط على أكثر من ١٠% من الخلايا الورمية	+2	ملتبسة
تلوين غشائي محيطي كامل شديد على أكثر من ١٠% من الخلايا الورمية	+3	إيجابية

تم وضع كل التعديلات المتعلقة بالمستقبلات الهرمونية ER وPR وHER2 وفقاً لـ CAP 2020 ضمن الملاحق.

10-5-4-المشعر التكاثري KI67 :

في الحالة الطبيعية توجد عند السيدات بعد سن الضهي علاقة عكسية بين المستقبل الهرموني ER α والمشعرات التكاثرية في الخلايا فمعظم الخلايا التي تعبر بايجابية مع المستقبل الهرموني ER α لا تبدي تفاعل مناعي إيجابي مع الـ KI67 وإن الخلايا إيجابية التفاعل المناعي مع KI67 هي بشكل وصفي سلبية التعبير مع المستقبل الهرموني ER α [1] تأتي أهميته من كونه مشعر إنذاري مهم وجزء من مشعر نوتنغهام لتحديد الدرجة النسيجية المجهرية[5].

الفصل الحادي عشر: البيئة المجهرية الورمية ودورها في ترقي الأورام

11-1-عملية التكون الورمي والبيئة المجهرية الورمية والعلاقة بينهما

- عملية تكون الورم عملية معقدة وديناميكية تتألف من ٣ مراحل: البدء والترقي والنقائل.
- أثناء تكون الورم تحدث طفرات في الجينات الورمية Oncogenes والجينات الكابحة للورم Tumor Suppressor Genes مسببة تعزيز عملية التكاثر ومقاومة الموت الخلوي المبرمج[135].
- انتقلت الدراسات في العقود الأخيرة من التركيز على الخلايا السرطانية إلى التركيز على البيئة المجهرية الورمية والتي تتألف من مكونات عديدة خلوية ولا خلوية [135]، كالخلايا الصانعة لليف fibroblasts، كريات الدم البيضاء leukocytes، الخلايا الغدية الصماوية العصبية NECs بالإضافة للحمة خارج خلوية Extracellular Matrix وجميع هذه العناصر تساهم في ترقي السرطانة المتقدمة والأكثر تعقيداً [136].
- تستطيع الخلايا الورمية تفعيل خلايا اللحمة والخلايا المناعية والخلايا الوعائية عبر تحرير عوامل نمو محرضة كالسيتوكين والكيموكين، بينما في المقابل تقوم تلك الخلايا بتحرير إشارات معززة للنمو و الاستقلاب المتوسط لبناء بيئة مجهرية ورمية، وإن هذا التآثر بين الخلايا السرطانية والبيئة المجهرية الورمية يقود إلى تعزيز القدرة على التكاثر والنقائل ومن هنا انطلقت الخطط الاستراتيجية العلاجية الحديثة لستهدف الـ TME [135].

11-2-دور الخلايا الصانعة المرتبطة بالسرطان Cancer associated Fibroblasts (CAFS)

- عندما تفعل صانعات الليف Fibroblasts تسمى عندئذ بـ CAFs أو صانعات الليف العضلية Myofibroblasts والتي تبقى مفعلة في مكان الورم بشكل دائم وذلك بعكس Myofibroblasts في أثناء شفاء وترميم الجروح حيث يكون تواجدها عابراً [136].

- تلعب CAFs دوراً هاماً في ترقي السرطان عبر قولبة اللحمة الخارج خلوية ECM وتحريض تكون الأوعية الدموية وجلب الخلايا الالتهابية وتحريض تكاثر الخلايا السرطانية بشكل مباشر عبر عوامل النمو والسيتوكينات المثبطة للمناعة وعبر التفاعل بين الخلايا الظهارية والمتوسطية.

- العامل Galectin-1: فرط تعبيريته في الخلايا CAFs يؤدي إلى تقدم الترقي في الخلايا السرطانية المجاورة ويرتبط مع إنذار سيء في عدد من السرطانات كسرطانة الثدي وسرطانة البروستات وسرطانة البلعوم الأنفي[136].
- الكيموكين (CXCL12) Chemokin: (C-X-C Motif) Ligand 12 يُطلق بغزارة من الخلايا CAFs وربما يحدث تحول متوسطي ظهاري في الخلايا السرطانية ليعزز عملية التسرطن في أورام عديدة كالمعدة والبروستات[136].
- العامل MMP2: يُشتق من خلايا ساكنة صانعة لليف CAFs-CMs يُحرض بدوره الغزو الظهاري
- الإنترلوكين12(IL-12): يُعبَر عنه في CAFs ليساهم في غزو الخلايا الظهارية السرطانية المعدية عبر سبيل STAT3 و ERK [136].
- العامل SDF1 العامل المشتق من خلايا اللحمة Stromal Cell Derived Factor تفرزه الـ CAFS يُحرض تجوال طلائع الخلايا البطانية (EPCs) إلى كتلة الورم ويُحرض التكون الوعائي Angiogenesis[135].

✓ CAFS: تتوسط المقاومة للتاموكسفين عبر الإنقاص المحرض بـ IL-6 لمستويات ER α في سرطانة الثدي الظهارية أي ظهر لها دور في المقاومة الدوائية، لذا فإن الدراسات الجديدة تركز على استراتيجيات علاج جديدة في ترقي الورم لها علاقة بـ CAFs[135].

✓ نماذج الإستجابة اللحمية Stromal Response Patterns:

تكون متفاوتة بشكل واسع قد تكون مؤلفة من تكاثر عالي الخلوية لخلايا صانعة لليف أو عناصر قليلة من نسيج ضام أو تكون متهلينة بشكل واضح، قد يُشاهد بؤر مران خاصة حول الأقنية أو الأوردة.

بعض السرطانات الغازية تظهر بؤرة مليفة وهي بالتعريف منطقة تَشكُل لحمي ارتكاسي أكثر من ١ ملم ضمن الورم مع أو دون نخر خثري، وهذه الحالات تترافق مع سير سريري أكثر عدوانية.

11-3-الخلايا اللمفاوية المرتشحة الورمية

Tumor Infiltrating Lymphocytes

تعتبر مشعر إنذاري والأعداد الكبيرة من هذه الخلايا تترافق مع بقيا أفضل واستجابة أفضل للعلاج الكيميائي المساعد في الأورام سلبية الثلاثية والسرطانات ايجابية HER2.

خطوات تقييم الرشاحة اللمفاوية:

١. تُقَيم في المنطقة اللحمية بين مناطق الورم.
٢. تجمعات الخلايا اللمفاوية حول الورم والتجمعات ذات المراكز النتوجة هي جزء من الإستجابة المناعية ولكنها لاتدخل في تقييم TILs اللحمة.
٣. في حال توزع الرشاحة بشكل غير متجانس: لا تُقَيم في Hotspots.
٤. تحديد منطقة التقييم : المناطق الواسعة من النخر والتليف لا تدخل ضمن التقييم.
٥. تحديد نمط الرشاحة الإلتهابية فقط وحيدات النوى (اللمفاويات والبلازميات).
٦. نسبة المناطق اللحمية المشمولة في الرشاحة اللمفاوية TILs.

إن التقدم في التعرف على الآليات المعتمدة على الالتهاب والتي لها تأثير في بقيا الخلايا الورمية له قيمة هامة في تطوير أدوية جديدة تستخدم في خطة علاج المساعد [135].

11-4-الخلايا الوعائية ودورها في الأورام

- تتطلب الأورام تشكيل شبكة وعائية معقدة لتامين متطلبات التغذية والاحتياجات الاستقلابية للنمو و الترقي.
- تقترح الأدلة الجديدة أن الخلايا البطانية وحول الوعائية تلعب دوراً أساسياً في إطلاق عملية التكون الوعائي وإحداث تبدلات في الخلايا الورمية[136,135].
- بينت الدراسات أن العامل VEGF يعبر بقوة بعدد من الأورام كالثدي والرئة خالقاً استجابة شديدة مكونة للأوعية الورمية.
- العامل R-126: يجند الخلايا البطانية ويُحدث النقائل عبر سبيل IGFBP2 وMERTK.
- مثبطات البروتين كيناز C (PKC): تلعب دوراً هاماً في تكاثر الخلايا البطانية الوعائية وخاصة في الرئة [135].
- يعتبر السبيل PI3K,AKT /mTOR سبيلاً هاماً يتفعل في معظم الأورام ويرتبط بشكل وثيق بانتاج VEGF.
- تثبيط سبيل mTOR ينقص من تشكيل الأوعية وحدوث النقائل للعقد اللمفاوية لذا فإن مثبطات تلك السبل والجزيئات المتواسطة في التكون الوعائي ربما تكون هي استراتيجية جديدة في علاج السرطانات [135].

11-5-عوامل تساعد على انتشار الخلايا الورمية

الجدول١٣: يبين العوامل التي تساعد على انتشار الخلايا الورمية ووظائفها الاساسية

tumor-promoting molecules	Main function
OPN	النقائل الورمية والحماية من الموت الخلوي المبرمج وحث الخلايا الالتهابية المرافقة للورم
Galectin-3	النقائل الورمية والتحول الورمي
VEG F	يحرض التكون الوعائي
EGF	يعزز النمو السرطاني ويساهم في السلوك العدواني
TGFβ	يعزز التحول المتوسطي الظهاري والغزو
HGF	التكون الوعائي والتكون الورمي والنقائل الورمية
TP	التكون الوعائي ويعزز النمو الورمي
BDNF	التكون الورمي
P-selectin	يعزز النمو الورمي والنقائل الورمية
LPA	تكاثر الخلايا البقيا والهجرة والنقائل الورمية
S1P	البقيا والغزو الورمي
Prothrombin	النقائل الورمية والترقي الورمي
PDGF	التكون الوعائي والتكاثر والهجرة و تعزيز البقيا لخلايا اللحمة
bFGF	التكون الوعائي وترقي الورم والإنقسام
SER PINE 1	التكون الوعائي والغزو الورمي
IGF1	التكون الوعائي وترقي الورم والإنقسام
ANGPT1	التكون الوعائي وترقي الورم
CCL 2	النمو الورمي والترقي والنقائل والأرتشاح الورمي بالبالعات
CCL3	التكون الورمي والنقائل
CCL 5	النمو الورمي والترقي
CCL6	التكون الورمي والنقائل
CXCL 8	التكون الوعائي وجذب كريات الدم البيضاء
CCL 18	الترقي الورمي والنقائل
CCL21	الترقي الورمي والنقائل والبقيا للخلايا الورمية
CCL22	الترقي الورمي والنقائل والهجرة للخلايا الورمية
CXCL1	تعزيز النمو الورمي والنقائل الورمية والتكون الوعائي والمقاومة الكيميائية للسرطانة
CXCL2	تعزيز النمو الورمي والترقي والنقائل الورمية والتكون الوعائي والمقاومة الكيميائية للسرطانة
CXCL3	تعزيز النمو الورمي والترقي والنقائل الورمية والتكون الوعائي
CXCL 6	التكون الوعائي والنقائل
CXCL 7	التكون الوعائي والنقائل
CXCL 8	التكون الوعائي والنقائل
CXCL12	الترقي الورمي والغزو والنقائل

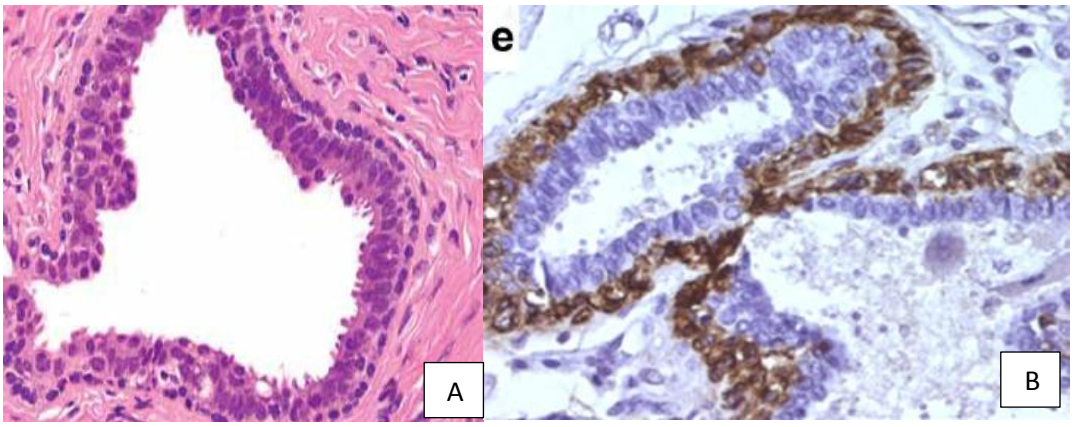
OPN, osteopontin; VEG F, vascular endothelial growth factor; EG F, epidermal growth factor; TG Fβ, transforming growth factor-β; HGF, hepatocyte growth factor; TP, thymidine phosphorylase; BDNF, brain-derived neutrophic factor; LPA, lysophosphatidic acid; S1P, sphingosine 1-phosphate; PDGF, platelet-derived growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; SER PINE 1, serpin peptidase inhibitor (also known as plasminogen activator inhibitor-1, PAI1); IGF1, insulin-like growth factor 1; ANG PT1, angoipoietin 1; CCL , C-C motif chemokine; CXCL 5, C-X-C motif chemokine

الفصل الثاني عشر:

بعض المشعرات المتعلقة بالبيئة المجهرية الورمية، دلالاتها وقيمتها الإنذارية والعلاجية في سرطانة الثدي

12-1-المشعر CD10

هو بيتيداز داخلي معتدل وهو نمط من أنماط MMPs والتي هي مجموعة أنزيمات حالة للبروتينات، في الحالة الطبيعية لا تعبر عنه الخلايا اللحمية في الثدي الطبيعي، بينما تعبر الخلايا القاعدية (الظهارية العضلية) بشكل ايجابي مع CD10 لذا يستعمل كملون للخلايا القاعدية[137].



الشكل٤٦:A: قنية مبطنة بنوعين من الخلايا ظهارية وظهارية عضلية[1].

B: تلوين الـ CD10 بـIHC للخلايا الظهارية العضلية [138].

له اسماء كـ Neprilysin وأسماء أخرى بحسب النسج ، Enkephalinase في الدماغ و Neutral Metalloendopeptidase في الكلية [8].

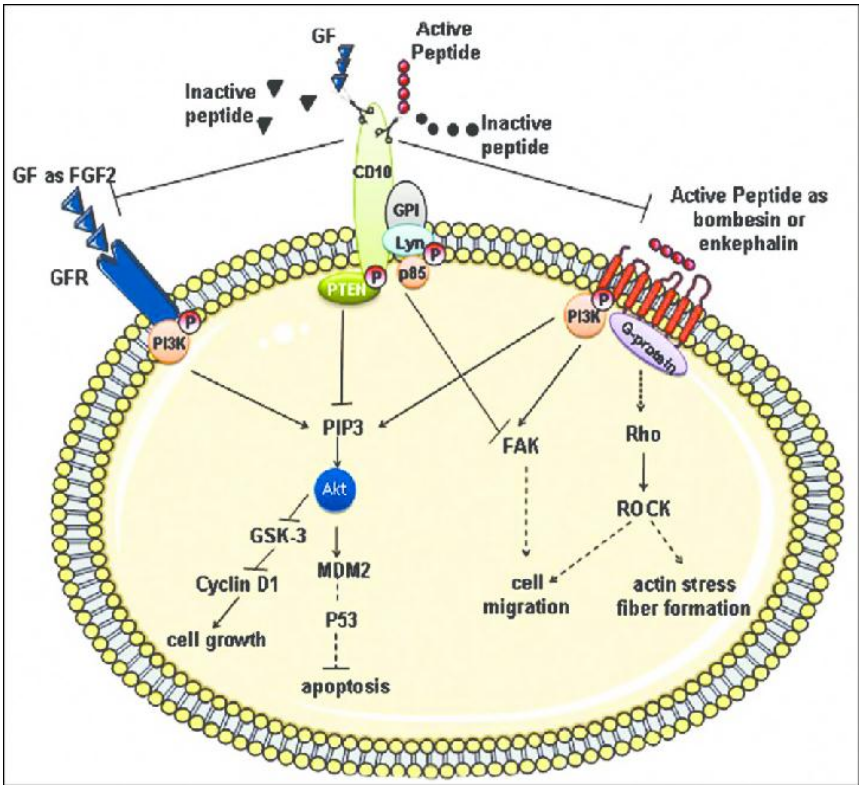
أُعتقد بدايةً بأنه نوعي للإبيضاض الأورمي اللمفاوي، ولكن تبين فيما بعد وفق الدراسات بأن المشعر CD10 تعبر عنه خلايا ورمية وطبيعية [137,8].

الجدول١٤ : يوضح أنماط الخلايا الورمية والطبيعية التي تعبر بشكل ايجابي مع المشعر CD10 [139].

Normal cells	Neoplastic cells
• Bone marrow lymphoid stem cells • Pre-B lymphocytes • Mature neutrophils • Breast myoepithelial cells • Bile canaliculi • Renal epithelial cells	• lymphoid malignancies including: ▪ Lymphoblastic ▪ Burkitt's lymphoma ▪ Follicular lymphomas, • some nonlymphoid malignancies: ▪ Endometrial stromal sarcoma.

12-1-1-وظائف البروتين CD10 في نسيج الثدي الطبيعي:

- يخفض التراكيز الخارج خلوية للعديد من الببتيدات المتوفرة للإرتباط بالمستقبلات وبالتالي يقود لتنظيم وظائفها الفيزيولوجية.
- يعمل على شطر بروتينات الإشارة التي تعزز عملية تمايز سلائف الخلايا الظهارية اللمعية إلى خلايا ظهارية لمعية وكما تعزز تمايز طلائع الخلايا العضلية الظهارية لخلايا ظهارية لمعية وخلايا عضلية ظهارية وبالتالي يتم المحافظة على مجموعة الخلايا السلائف نتيجة شطر هذه البروتينات، وبسبب خواص البروتين CD10 الأنزيمية يعمل هذا البروتين الأنزيمي كمنظم للخلايا الجذعية في الثدي وبالتالي يمنع عملية التكاثر غير المضبوط[142,141,140].
- يقوم هذا البروتين الأنزيمي بكل هذه الوظائف في الحالة الطبيعية عبر سبيل يُدعى سبيل البروتين CD10 (CD10 pathway)[8].
- حيث تبين أن البروتين CD10 يرتبط بجين كابح للورم هو جين PTEN الذي يُنقص فسفرة PIP3 فيقود إلى عدم تفعيل سبيل Akt وهو السبيل المسؤول عن التكاثر مما يؤدي لتثبيط التكاثر[8].
- كما يؤدي إلى تثبيط سبيل الـ MDM2 المسؤول عن تثبيط الموت الخلوي المبرمج وبالتالي يحدث تعزيز لـ cell apoptosis.
- كما يثبط هجرة الخلايا الورمية عبر تثبيط سبيل PI3K-FAK pathway.



الشكل ٤٧: سبيل CD10 [8]

12-1-2-أدوار المشعر CD10 في سرطانة الثدي الغازية

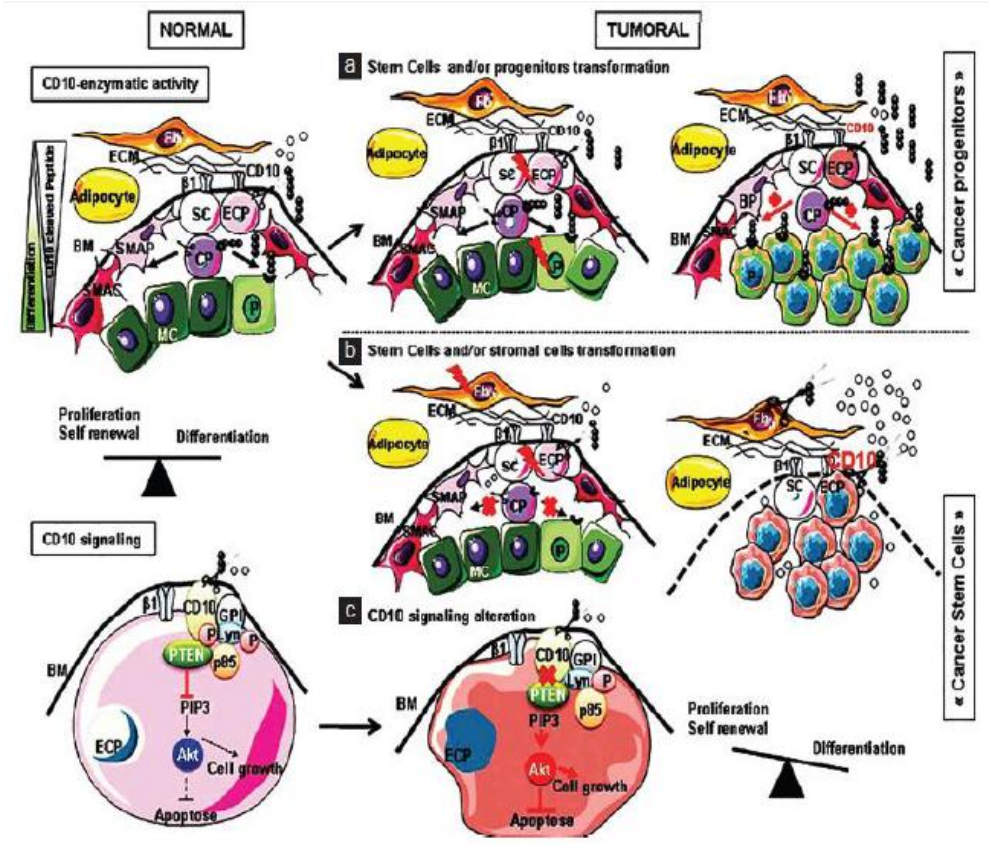
في سرطانة الثدي تفقد الخلايا العضلية الظهارية تعبيرتها تجاه الـ CD10 بينما تعبر الخلايا اللحمية(خلايا السدى) بشكل ايجابي مع CD10 والتي تعتبر صفة مميزة للتحول الظهاري المتوسطي EMT 141وهذه الظاهرة تترافق مع سلوك عدواني، تزداد تعبيرية الخلايا اللحمية لـ CD10 مع سرطانات الثدي غير المتمايزة والعالية الدرجة[142,141,140]، السبب أن CD10 يفرز في الخلايا المتوسطية و الخلايا السرطانية المتحولة الجذعية وبسبب خواصه الانزيمية يشطر الببتيدات هذا يؤدي إلى تراكم ببتيدات مشطورة بـ CD10 تتراكم موضعياً تثبط بدورها تمايز الخلايا الظهارية كما تمنع الخلايا الجذعية السرطانية من التمايز وتعمل على بقائها[141,140].

وتترافق أيضاً الأورام التي تبدي تفاعل مناعي إيجابي مع الـ CD10 مع استجابة ضعيفة تجاه الأدوية في العلاج الكيميائي السبب أن CD10 يشطر العوامل الدوائية بسبب خواصه الأنزيمية وهذا ما يتسبب بمقاومة العلاج الكيماوي لأن ايجابيته على الخلايا اللحمة تترافق مع ورم عالي الدرجة ومقاومة العلاج الكيميائي فأصبح من المبرر أن نقدم للمريضة علاجات إضافية كمثبطات فعالية الـ CD10 و التي تزيد

من الاستجابة للمعالجة الدوائية وتنقص النكس، لذا يعتبر المشعر CD10 هو معامل إضافي جديد ومهم للتنبؤ بالانذار والاستجابة للعلاج حيث أن الفهم الجيد لمشاركة اللحمة في ترقي السرطان سوف يساهم في التعرف على اشارات نوعية تعزز النمو وعدم التمايز والغزو وبالتالي يساهم بالتعرف على علاجات هدفية جديدة للعلاج المستقبلي[142].

الجدول١٥: يوضح CD10 Scoring المُستخدم [142].

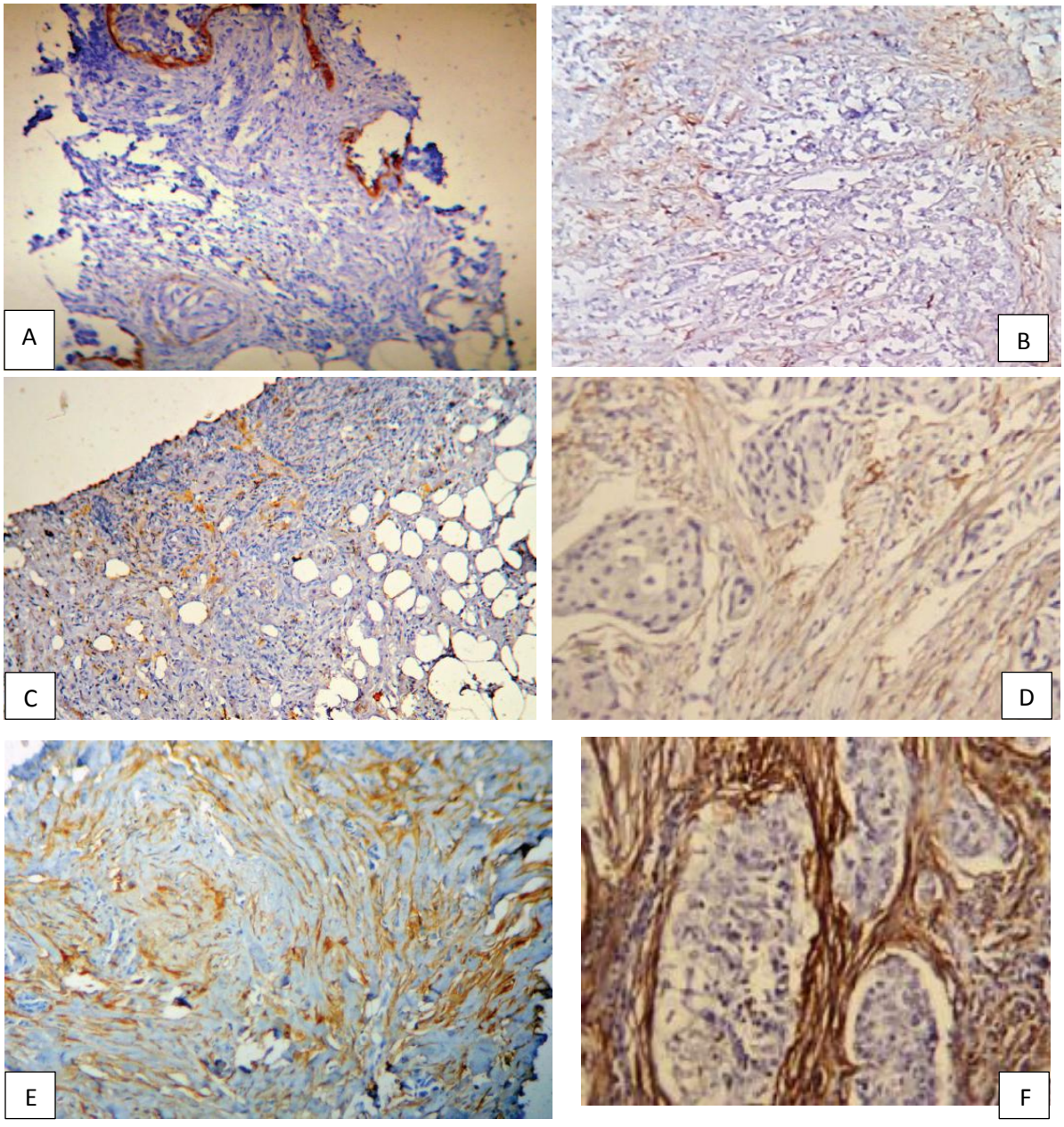
Score	Result	CD10 staining
0	Negative	<10% stromal positive cells (cytoplasmic and membrane positivity)
1	Weak	10%-30% stromal positive cells
2	Strong	>30% stromal positive cells



الشكل ٤٨:سبيل CD10 في الحالة الطبيعية والورمية [8].

12-1-3-تعبيرية المشعر CD10 في بعض الأورام الظهارية ودلالاتها الإنذارية

ذكرت إيجابية الـ CD10 في خلايا اللحمة لعدد من السرطانات حيث أن تعبيريته الإيجابية على خلايا اللحمة تترافق مع سلوك أكثر عدوانية في عدد الخباثات الظهارية كسرطانة الثدي والبروستات والكولون والمستقيم وسرطانة الرئة والمعدة وكارسينوما البلعوم الأنفي[142]، حيث أنه في سرطانة المعدة ايجابية CD10 اعتبرت هي العلامة الدامغة للغزو الوعائي[143]، أما في سرطانة البلعوم الأنفي فهو يترافق مع ترقي الورم أي يصبح أكثر خباثة وأكثر عدوانية[144].



الشكل٤٩ SCORE:0:A (<10% stromal positive cells)[145] SCORE:1:B+C+D (10%-30% stromal positive cells)[145,146] SCORE: 2:E+F (>30% stromal positive cells)[146,142]

12-2-المشعر CD105 (Endoglin)

12-2-1-عملية التكون الوعائي Angiogenesis

- ✓ عملية معقدة متعددة الخطوات وضرورية لنمو الورم وحدوث النقائل وتشمل هجرة وتكاثر للخلايا البطانية مع تمايز الأوعية الدموية الجديدة وتفاغرها وقولبة للحمة خارجة الخلوية.
- ✓ يمكن أن تستخدم كمية الأوعية الجديدة في الأورام الصلدة كمشعر انذاري في بعض الحالات.
- ✓ ذكر في سرطانة الثدي الغازية أن التكون الوعائي الشديد للاوعية الدموية الجديدة يستخدم كمشعر يدل على إنذار ضعيف.
- ✓ استخدمت سابقاً واصمات التقدير كثافة الأوعية الدقيقة داخل كتلة الورم كـ CD34 و CD31 وعامل Von Willebrand [147].

12-2-2-المشعر CD105

- ✓ هو ضد وحيد النسيلة وجد أنه يرتبط بشكل تفصيلي مع الخلايا البطانية المفعلة ويعبر هذا المشعر بقوة في الخلايا البطانية للأوعية الدموية الخاصة بالورم وليس ضمن النسج الطبيعية.
- ✓ يقدم هذا المشعر ليس فقط قيمة إنذارية بل أيضاً قيمة علاجية نوعية مضادة لتكون الأوعية باستخدام اضداد الضد CD105 لكون التكون الورمي ضروري لنمو الورم و النقائل.
- ✓ حيث بينت الدراسات أن الأورام الصلدة التي تتوافر فيها كل الجينات الطافرة الكافية لحدوث الورم وترقيه فإنه لن يزداد حجم الورم أكثر ١-٢ ملم ما لم تتوافر فيه أوعية دموية خاصة به شريطة أن تكون هذه الأوعية الجديدة على مقربة منه ولا تتجاوز المسافة بين الأوعية وكتلة الورم أكثر من ١-٢ ملم.
- ✓ المشعرCD105: غليكو بروتين غشائي مؤلف من ٦٣٣ حمض أميني ذو وزن جزيئي 180 KDa هو مستقبلة لعائلة TGFB يبدي تفاعلاً مناعياً ايجابياً مع الأوعية الجديدة في النسج الورمية [147].
- ✓ يحوي ميدان خارجي خلوي كبير وميدان داخل خلوي.
- ✓ الميدان خارج الخلوي: يحتوي ٣ ببتيدات (ASP, GY, AR).

- ✓ الميدان داخل الخلوي: يحتوي ثمالات Serine و Threonine.
- ✓ له شكلين: L و S يختلفان بطول الميدان داخل الخلوي والتوزع ضمن النسج.
- ✓ L–Endoglin: يحتوي ٤٧ حمض أميني.
- ✓ S– Endoglin: يحتوي ١٤ حمض أميني.
- ✓ يعبر المشعرCD105: في الخلايا الأورمية الغاذية المخلوية Synctiotrophoblasts وبشكل أضعف في خلايا اللحمة وصانعات الليف و طلائع الخلايا المولدة للدم [148].

12-2-3-تعبيرية المشعرCD105 المستخدمة في سرطانة الثدي وتوزعها في النسج و دلالاتها

- يُعبر المشعر بتفاعل مناعي إيجابي مع الخلايا البطانية المفعلة في الأوعية المستحدثة في كتلة الورم ضمن الهيولى ومع الغشاء السيتوبلاسمي.
- وأوضحت الدراسات المجراة وبعد إجراء تحليل (Univariate (Kaplan–Meier أظهر أن عدد الاوعية الدموية المساوي للعدد(١٥) والتي تبدي تفاعل مناعي مع المشعر CD105 ما يلي:

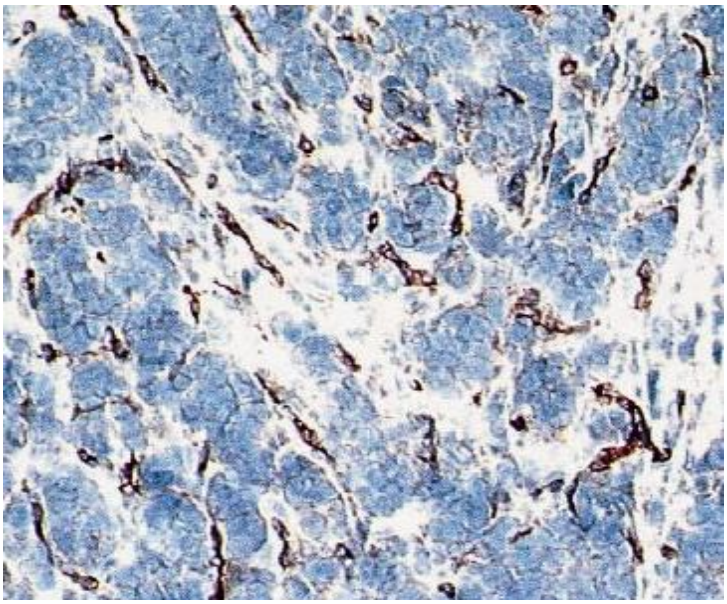
- ✓ أولا: يرتبط بشكل هام مع بقيا ضعيفة لدى المرضى وكان هذا الإرتباط اقل أهمية لدى مرضى سلبيي العقد اللمفاوية.
- ✓ ثانياً: يرتبط أيضا مع اختطار عالي لتطوير النقائل لدى كل المرضى وحتى لدى المرضى سلبيي العقد اللمفاوية وإنطلاقاً من هذا الإرتباط لذا إقترحت الدراسات أن تعبيرية هذا المشعر باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية له أهمية سريرية عملية في تحديد المرضى سلبيي العقد اللمفاوية ممن لديهم إنذار ضعيف، كما أنه أداة كامنة لإختيار المريضات ممن سيستفدن من العلاج المضاد لتشكيل الأوعية باستخدام مشابهات Anti–CD105 [148].

- يُعبر المشعرCD105 على سطح الخلايا الورمية، حيث بينت الدراسات بتطبيق تحليل (Univariate (Kaplan–Meier and Log–Rank أن نسبة المئوية ١٢% فما فوق لسطح الخلايا الورمية التي تعبر بشكل إيجابي مع المشعرCD105 باستخدام التلوينات المناعية يرتبط

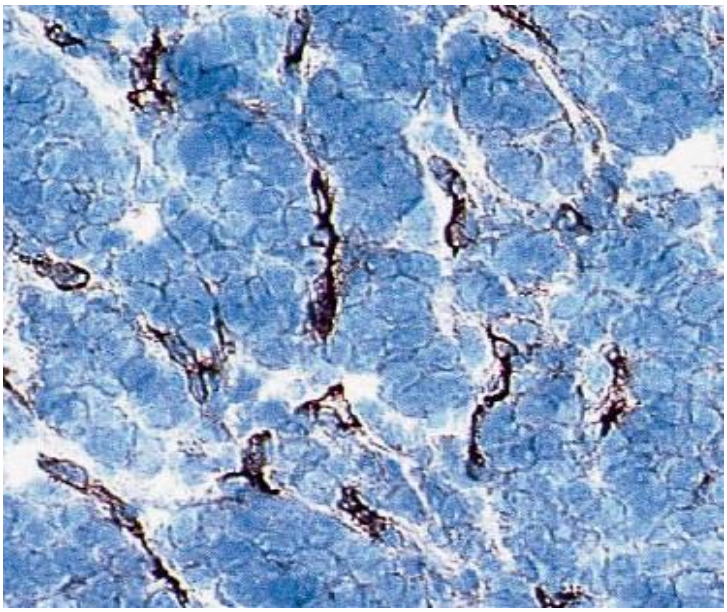
ببقيا أقل واختطار وفيات أعلى، كما أنه يرتبط بنقائل منتشرة وباكرة، ولكن هذه النسبة المئوية لا تملك ذات الإرتباط لدى مرضى سلبيي العقد اللمفاوية[148].

12-2-4-تقدير كمية الاوعية المجهرية إيجابية المشعر CD105

يُقَيَم عدد الأوعية الدموية في أكثر المناطق توعية أي ما يُسمى (Hot Spots) في أربع ساحات مجهرية ($0.4mm^2$) باستخدام العدسة X 20 والقيمة الوسطية لعدد الأوعية في الساحات الأربعة تعتبر هي القيمة النهائية لعدد الأوعية المعتمد لتحديد الإنذار والخطة العلاجية [148] .



الشكل ٥٠: المشعر CD105 باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية والتعبيرية في الاوعية الدقيقة الورمية[148]



الشكل ٥١: المشعر CD105 باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية والتعبيرية في سطح الخلايا الورمية [148]

الباب الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول:مبررات وأهداف الدراسة

Justifications and objectives of the study

1-1-مبررات الدراسة Study Justifications

سرطانة الثدي هي الخباثة الأكثر شيوعاً عند النساء وتسبب النسبة العظمى من الوفيات بسبب الخباثات لديهن وإن الحدوث حول العالم بازدياد.

تمثل سرطانة الثدي مجموعة من الأورام متغايرة المنشأ والتي تختلف وتتنوع بسلوكها ونتائجها واستجابتها للعلاج لذا العمل جار في محاولة للتوصل الى استراتيجيات جديدة في الكشف المبكر وكذلك ايجاد مشعرات إنذارية وعلاجية أفضل، حيث أن العوامل الإنذارية التقليدية المعيارية هي مجموعة العوامل السريرية الباثولوجية والواصمات الجزيئية كمستقبلات الهرمونات والتي تتعلق بالغزو والميل لإحداث النقائل والإستجابة للعلاج، وعلى الرغم من أن سرطانة الثدي هي خباثة ظهارية إلا أن اللحمة تلعب دوراً مفتاحياً في الغزو الورمي والنقائل وكذلك في التطور والألية الإمراضية، لذا من الأهمية العمل على تحديد هذه الواصمات التي ربما تصبح عوامل جديدة تساهم في تقدير وتقييم الإنذار والعلاج في سرطانة الثدي الغازية .

بينت الدراسات أن الأورام الصلدة التي تتوافر فيها مجمل الجينات الطافرة الكافية لحدوث الورم وترقيه فإنه لن يزداد حجم الورم أكثر من ١-٢ ملم ما لم تتوافر فيه أوعية دموية خاصة به شريطة أن تكون هذه الأوعية الجديدة على مقربة منه، وإن عملية التكون الوعائي هي عملية معقدة متعددة الخطوات وضرورية لنمو الورم وحدوث النقائل وتشمل هجرة وتكاثر للخلايا البطانية مع تمايز الأوعية الدموية الجديدة وتفاغرها وقولبة للحمة خارج خلوية.

1-2-الفرضية Hypothesis

تم تصميم الدراسة الحالية للإجابة عن الأسئلة البحثية التالية:

- هل للمشعر المتعلق باللحمة الورمية CD10 قيمة إنذارية وبالتالي علاجية لدى مرضى سرطانة الثدي الغازية؟
- هل للمشعر المتعلق بالأوعية الدموية المستحدثة الورمية CD105 قيمة إنذارية وبالتالي علاجية لدى مرضى سرطانة الثدي الغازية؟
- هل مشعر الخلايا اللمفاوية الورمية (TILs) المتعلق باللحمة الورمية له قيمة إنذارية وبالتالي علاجية لدى مرضى سرطانة الثدي الغازية؟

وبالتالي إنّ ثبوت أو ايجاد العلاقة بين المشعرات المتعلقة باللحمة الورمية كـ CD105 وCD10 والرشاحة اللمفاوية الورمية والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية المعيارية (أو نفيها) سيضيف إلى معارفنا الطبية وقد يخدم في مجال التنبوء بالإنذار لدى مريضات سرطانة الثدي، حيث أن الفهم الجيد لمشاركة عناصر البيئة المجهرية الورمية في ترقي السرطانة سوف يساهم في التعرف على إشارات نوعية تعزز النمو الورمي وعدم التمايز والغزو والمقاومة العلاجية وبالتالي يساهم بالتعرف على علاجات هدفية جديدة و التدبير المستقبلي للمريضات.

1-3-أهداف الدراسة Study objectives

- تهدف الدراسة الحالية إلى تقدير تواتر التعبير للمشعرCD10 في خلايا اللحمة الورمية في سرطانة الثدي الغازية وعلاقته مع عوامل إنذارية سريرية باثولوجية معروفة ومعيارية كالعمر وحالة العقد اللمفاوية ودرجة الورم وER وPR وHER2-neu والمشعر التكاثريKI67 وغيرها، بالإضافة لدراسة دور المشعر CD10 في الألية الإمراضية بسرطانة الثدي ودوره في الحالات سلبية الثلاثية (ER,PR,HER2-neu).
- كما يهدف البحث لتحديد القيمة الإنذارية للمشعرCD105 في سرطانة الثدي الغازية لاختطار تطوير نقائل للعقد اللمفاوية كونه مشعر للأوعية الورمية الجديدة بشكل تفضيلي ومن ثم دراسة

علاقته مع عوامل سريرية وباثولوجية كالنمط النسيجي والدرجة النسيجية وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية وعدد العقد اللمفاوية ونسبة المشعر التكاثريKI67.

- كما يهدف البحث لتحديد القيمة الإنذارية للرشاحة اللمفاوية الورمية باستخدام التلوين الروتيني لدى مرضى سرطانة الثدي الغازية وعلاقته علاقته مع عوامل سريرية وباثولوجية كالنمط النسيجي والدرجة النسيجية وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية وعدد العقد اللمفاوية ونسبة المشعر التكاثريKI67.

1-4-أهمية الدراسة Study importance

- يشكل سرطان الثدي في سورية بموجب برنامج الإحصاء الوطني للسرطان ٣٩% من سرطانات النساء عام ٢٠٢٠ علماً أنه كان يشكل بذات الطرائق الإحصائية ٣٠% من سرطانات النساء عام ٢٠١٠.
- إنّ الوطأة الاجتماعية والاقتصادية لسرطان الثدي كبيرة جداً.
- اعتباراً من عام ٢٠٠٦ أعطي السرطان تعريفاً يستند إلى البيولوجيا الجزيئية وليس الشكلانية للخلايا وتمّ تطوير مجموعة مشعرات تؤدي نتائجها إلى استعمال أدوية متطورة جداً منها على سبيل المثال العلاج المناعي.
- من هذه المشعرات تم اختبار اثنين أحدهما يتعلق بالبيئة المكروية للسرطان والآخر بالأوعية المستحدثة التي تغذي السرطان.
- تمّت دراسة هذين المشعرين في سورية (١٠٠ مريضة وفق قواعد انتقاء دقيقة) وتبينت الجدوى الكبيرة لكشف هذين المشعرين لصالح استعمال أدوية نوعية تساهم في علاج المريضات وتحسين البقيا والإنذار.
- يمكن أن ينعكس هذا البحث ونتائجه مستقبلاً على الخطة العلاجية المطبقة على سرطانات الثدي الغازية وذلك اعتماداً على مشعرات اللحمة الورمية المحيطة مما ينعكس ايجاباً على المرضى وقسم المعالجة الكيميائية للأورام، كما يمكن أن يساهم في تخفيف الأعباء الإقتصادية من خلال الترشيد في استخدام تلك العلاجات وهذا يساهم بدوره في الحصول على معلومات جديدة تساهم في تطور البحث العلمي التطبيقي في سورية.

الفصل الثاني: الطرائق Methods

2-1-تصميم البحث Study design

دراسة وصفية

2-2 -حساب حجم العينة Sample size calculation

تم حساب حجم العينة بالطرق الاحصائية باستخدام دالة حساب حجم العينة (معادلة ستيفن ثامبسون)

$$n = \frac{z^2 pq}{e^2}$$

الثقة الاحتمالية:95.5% وعندها(Z=2)

الخطأ المسموح به: 10% وعندها(e=10) و(P=q=50%)

2-3-معايير الاشتمال والاستبعاد Inclusion and Exclusion Criteria

تم إدخال الحالات ضمن الدراسة الحالية وفق الشروط التالية (الجنس، طبيعة الأفة، نوع الإجراء الجراحي التشخيصي):

شروط الإدخال: الإناث ممن شخص لهن سرطانة ثدي ظهارية غازية وأجري لهن استئصال ثدي جذري مع استئصال عقد لمفاوية إبطية ولم يتلقين علاج كيميائي سابق للتداخل الجراحي.

تم استبعاد الحالات التالية :

- ✓ الأفات المشخصة لدى الذكور.
- ✓ الآفات الحميدة والعينات الباثولوجية الخلوية.
- ✓ الآفات الخبيثة غير الظهارية.
- ✓ جميع الأفات التي لا تتضمن عقد لمفاوية إبطية مستأصلة (كالخزعة بالإبرة الدقيقة،الخزعات المفتوحة).
- ✓ جميع الحالات التي لا تتوافر البلوكات الشمعية(شمع البارافين) الخاصة بها ضمن المستشفى المذكور لاستكمال الدراسة بتطبيق المشعرات الجديدة المتعلقة باللحمة الورمية.

2-4-زمان ومكان الدراسة Study date & place

- ❖ مستشفى الأسد الجامعي بدمشق- مخبر التشريح المرضي.
- ❖ امتدت الدراسة خلال عامي 2019 و2020.
- ❖ العينات المدروسة من العام 2017.

2-5-جمع المعلومات وقياس المتغيرات

Data Collection and Variables Examination

جمع المعلومات السريرية والباثولوجية : تم عبر تقارير التشريح المرضي للمرضى اللذين تم ادخالهم ضمن الدراسة.

التلوينات المناعية والمتثابتات المدروسة: تم إجراء التلوينات المناعية النسيجية في مخبر قسم التشريح المرضي والجدول التالي رقم (١) يبين المتثابتات المدروسة ومكان التعبيرية والتقنية المستخدمة:

المستقبل	مكان التعبيرية	التقنية المستخدمة
CD10	ضمن اللحمة (خلايا اللحمة و اللحمة خارج خلوية)	التلوينات باستخدام الكيمياء المناعية النسيجية Immunohistochemistry (IHC Stains)
CD105	ضمن الخلايا البطانية للأوعية الدموية الجديدة ضمن الكتلة الورمية	
KI67	تعبيرية نووية ضمن نوى الخلايا الورمية	
ER	تعبيرية نووية ضمن نوى الخلايا الورمية	
PR	تعبيرية نووية ضمن نوى الخلايا الورمية	
HER2/neu	تعبيرية غشائية ضمن الغشاء السيتوبلازمي للخلايا الورمية	
p53	تعبيرية نووية ضمن نوى الخلايا الورمية	

مضامين البحث: تقدير تواتر التعبير المشعر CD10 في خلايا اللحمة الورمية في سرطانة الثدي الغازية باستخدام تقنية التلوينات الكيميائية النسيجية المناعية والتي تظهر البروتين CD10 ضمن خلايا اللحمة الورمية والتي تعطى أرقاماً حسب الحرز المستخدم في الدراسات العالمية (0,1,2) بحسب نسبة وشدة تلون خلايا اللحمة الورمية.

الجدول التالي (٢): يبين الحرز المناعي المستخدم للمشعر CD10:

Score	Result	CD10 staining
0	Negative	<10% stromal positive cells (cytoplasmic and membrane positivity)
1	Weak	10%–30% stromal positive cells
2	Strong	>30% stromal positive cells

المشعر CD105:

تم تقدير كثافة الأوعية الدموية المجهرية الجديدة باستخدام الضد CD105 المستخدم وفقاً للحرز المتبع في الدراسات العالمية حول هذا المشعر الجديد، حيث يُقَيَم عدد الأوعية الدموية في أكثر المناطق توعية أي ما يُسمى (Hot Spot) في أربع ساحات مجهرية (0.4 mm2) باستخدام العدسة الجسميةX 20 و**القيمة الوسطية لعدد الأوعية في الساحات الأربعة** تعتبر هي القيمة النهائية لعدد الأوعية المعتمد للمساهمة بتحديد الإنذار والمساهمة باقتراح الخطة العلاجية المعتمدة على المشعر CD105.

2-6-التحليل الإحصائي Statistical analysis

قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية، بالإعتماد على الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) النسخة ٢٥ لتحليل البيانات:

2-6-1-الاحصاءات الوصفية: لوصف العينة وخصائصها ومعرفة النسب المئوية والتكرارات للمتغيرات.

2-6-2-الاستقلال والارتباط: دراسة الاستقلال عن طريق اختبار Chi-Square Independence Tests ويستخدم لتقويم العلاقة بين متغيرين نوعيين (تقييم الاختلافات في النسب)، حيث يمكن أن يكون المتغيران مستقلان أو مرتبطان، واختبار سبيرمان لدراسة الإرتباط بين متغير نوعي وكمي أومتغيرين كميين.

الفصل الثالث: نتائج الدراسة Study Results

3-1-عينة الدراسة Study Specimen

شملت عينة الدراسة 326 مريض ومريضة وهم جميع الحالات الواردة للمستشفى في العام 2017 المعلومات المجموعة متعلقة بـ: (التشخيص وطبيعة الآفة والعمر والجنس والإجراء الجراحي المتبع للتشخيص والجانب المتأثر) لإجراء الدراسة التوصيفية لها، توافرت شروط الإدخال ضمن دراستنا الحالية لدى ١٠٠مريضة ممن راجعن المستشفى المذكور بسرطانة ثدي غازية وخضعن لإستئصال ثدي جدزي مع عقد لمفاوية إبطية وتوافرت لهن أيضاً جميع المشعرات الإنذارية المعيارية المعروفة السريرية والباثولوجية لتوصيفها وتطبيق المشعرات الباثولوجية الجديدة ودراستها وتقييم علاقتها بالمشعرات الإنذارية المعيارية المعروفة.

3-2-وصف أفراد عينة الدراسة:

في هذا القسم سيتم إجراء دراسة وصفية لجميع الحالات الواردة إلى المستشفى بشكوى أفة ثدي في عام 2017 وعددها 326، كما سيتم وصف عينة المريضات التي توافرت لها المشعرات الإنذارية المعيارية المعروفة في الثدي وحجمها 100 مريضة مصابة بسرطانة ثدي غازية مستوفية لشروط الإدخال ضمن الدراسة .

3-2-1-الدراسة الوصفية لجميع الحالات الواردة إلى المستشفى بشكوى أفة ثدي (n=326).

سيتم وصفها وفقاً للجنس والعمر وطبيعة الآفة والإجراء التشخيصي المتبع والتشخيص النهائي والجانب المتأثر.

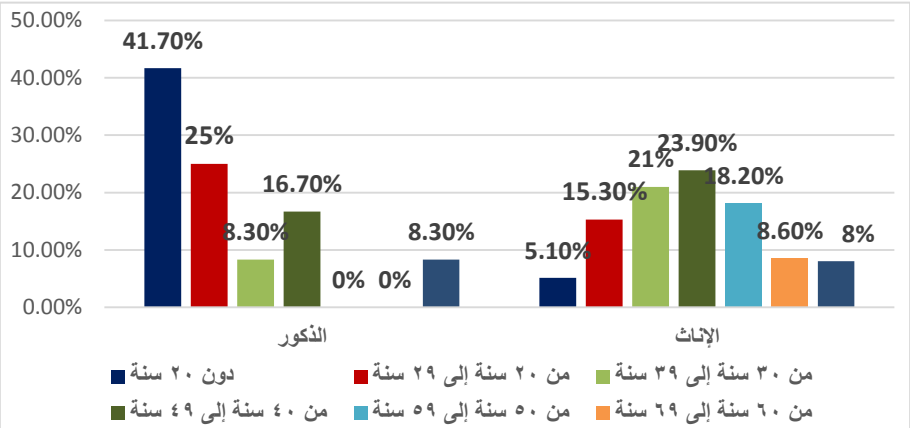
ويبين الجدول التالي(٣) توزع المرضى حسب الجنس وفئات العمر:

الجدول (3) توزع الذكور والإناث حسب العمر (n=326)								
	الذكور			الإناث			الإجمالي	
	التكرار	النسبة المئوية		التكرار	النسبة المئوية		التكرار	النسبة المئوية
		(1)	(2)		(1)	(2)		
دون 20 سنة	5	23.8%	41.7%	16	76.2%	5.1%	21	6.4%
من 20 سنة إلى 29 سنة	3	5.9%	25%	48	94.1%	15.3%	51	15.6%
من 30 سنة إلى 39 سنة	1	1.5%	8.3%	66	98.5%	21%	67	20.6%
من 40 سنة إلى 49 سنة	2	2.6%	16.7%	75	97.4%	23.9%	77	23.6%
من 50 سنة إلى 59 سنة	0	0%	0%	57	100%	18.2%	57	17.5%
من 60 سنة إلى 69 سنة	0	0%	0%	27	100%	8.6%	27	8.3%
من 70 سنة إلى 80 سنة	1	3.8%	8.3%	25	96.2%	8%	26	8.0%
الإجمالي	12	3.7%		314	96.6%		326	100%

(1): النسبة المئوية حسب الفئة العمرية، (2): النسبة المئوية حسب الجنس.

تبين نتائج الجدول السابق أن نسبة الإناث اللواتي راجعن المستشفى في عينة الدراسة أعلى من نسبة الذكور حيث بلغت 97.4%، كانت الفئة العمر التي تتراوح (بين 40 و49 سنة) قد شكلت نسبة 23.9% فكانت أعلى فئة عمرية لدى المريضات ممن راجعن المستشفى بشكوى أفة في الثدي. وبينما أعلى نسبة لدى الذكور ممن راجعوا المستشفى بشكوى أفة ضمن الثدي فكانت في الفئة العمرية (دون 20 سنة) حيث بلغت نسبتهم 41.7%.

ويبين المخطط التالي(١) توزع المرضى في كل فئة عمرية حسب الجنس:



المخطط (1) توزع المرضى في كل فئة عمرية حسب الجنس

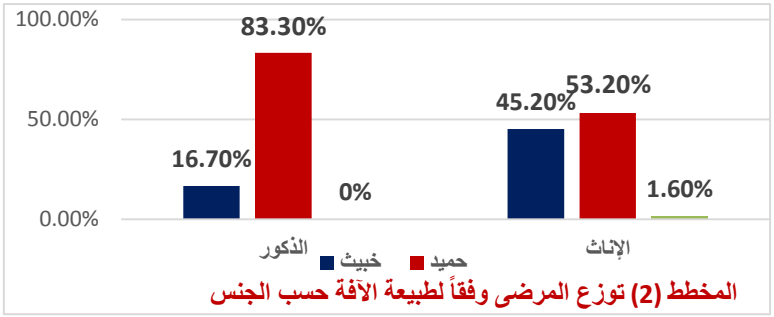
يبين الجدول التالي(٤) توزع الذكور والإناث حسب طبيعة الآفة:

الجدول (4) توزع الذكور والإناث حسب طبيعة الآفة n=326								
	الذكور			الإناث			الإجمالي	
	التكرار	النسبة المئوية		التكرار	النسبة المئوية		التكرار	النسبة المئوية
		(1)	(2)		(1)	(2)		
خبيث	2	1.4%	16.7%	142	98.6%	45.2%	144	44.2%
حميد	10	5.6%	83.3%	167	94.4%	53.2%	177	54.3%
لانمطية	0	0%	0%	5	100%	1.6%	5	1.5%
الإجمالي	12	3.7%		314	96.3%		326	100%
(1): النسبة المئوية حسب طبيعة الآفة، (2): النسبة المئوية حسب الجنس.								

تبين نتائج الجدول السابق أن نسبة المرضى من كلا الجنسين ممن راجعوا بأفه حميدة أعلى من نسبة المرضى ممن راجعوا بأفة خبيثة أو افة تبدي لانمطية ضمن عينة الدراسة حيث بلغت 54.3%. وكانت نسبة الذكور ممن لديهم آفة حميدة 83.3% بمتوسط أعمار بلغ 10.881 ±21.8 أما متوسط أعمار الذكور المصابين بآفات خبيثة فبلغ 19.092 ±59.5.

أما نسبة الإناث المصابات بآفات حميدة فبلغت 53.2% من المرضى الإناث بمتوسط أعمار بلغ 13.252 ± 35.63 في حين أن متوسط أعمار الإناث المصابات بأفة خبيثة 12.784 ± 53.42.

ويبين المخطط التالي(٢) توزع المرضى وفقاً لطبيعة الآفة حسب الجنس:

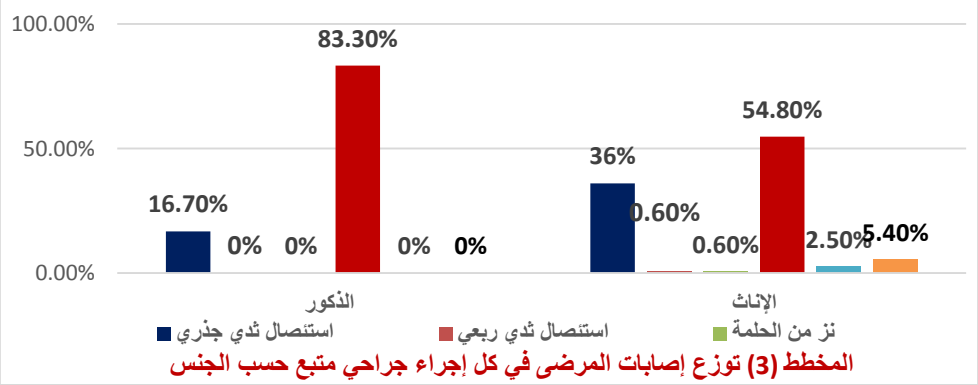


المخطط (2) توزع المرضى وفقاً لطبيعة الآفة حسب الجنس

يبين الجدول التالي(٥) توزع الذكور والإناث حسب الإجراء الجراحي المتبع للتشخيص:

الجدول(5) توزع الذكور والإناث حسب الإجراء الجراحي المتبع للتشخيص n=326								
	الذكور			الإناث			الإجمالي	
	التكرار	النسبة المئوية		التكرار	النسبة المئوية		التكرار	النسبة المئوية
		(1)	(2)		(1)	(2)		
استئصال ثدي جذري	2	1.7%	16.7%	113	98.3%	36%	115	35.3%
استئصال ثدي ربعي	0	0%	0%	2	100%	0.6%	2	0.6%
نز من الحلمة	0	0%	0%	2	100%	0.6%	2	0.6%
استئصال الكتلة	10	5.5%	83.3%	172	94.5%	54.8%	182	55.8%
خزعة بالإبرة الدقيقة	0	0%	0%	8	100%	2.5%	8	2.5%
رشافة	0	0%	0%	17	100%	5.4%	17	5.2%
الإجمالي	12	3.7%		314	96.3%		326	100%
(1): النسبة المئوية حسب الإجراء الجراحي المتبع للتشخيص، (2): النسبة المئوية حسب الجنس.								

تبين نتائج الجدول السابق أن الإجراء الجراحي استئصال الكتلة مثل أعلى نسبة من مجمل الإجراءات الجراحية عند المرضى حيث بلغت نسبتهم 55.8% ضمن عينة الدراسة. وكانت نسبة الذكور الذين خضعوا لإستئصال كتلة 83.3%،أما نسبة الإناث اللواتي خضعن لإستئصال كتلة 54.8% من المرضى الإناث، ويبين المخطط التالي(٣) توزع المرضى في كل إجراء جراحي متبع في التشخيص حسب الجنس:



المخطط (3) توزع إصابات المرضى في كل إجراء جراحي متبع حسب الجنس

يبين الجدول التالي (٦) المتوسطات الحسابية لأعمار المرضى حسب نوع الآفة وجنس المرضى:

الجدول (6) وصف أعمار المرضى حسب الجنس ونوع الآفة

نوع الآفة	الذكور		الإناث		الإجمالي	
	التكرار	متوسط الأعمار	التكرار	متوسط الأعمار	التكرار	متوسط الأعمار
Gynecomastia	10	21.8 ± 10.88	_	_	10	21.8 ± 10.88
IDC	2	59.5 ± 19.09	_	_	2	59.5 ± 19.09
Breast abscess	_	_	3	47.67 ± 16.56	3	47.67 ± 16.56
Duct ectasia	_	_	5	44.6 ± 5.857	5	44.6 ± 5.857
Fat necrosis	_	_	6	44 ± 14.142	6	44 ± 14.142
FCC / Proliferative / without atypia	_	_	30	42.9 ± 8.036	30	42.9 ± 8.036
FCC/ Proliferative / with atypia	_	_	2	43 ± 4.243	2	43 ± 4.243
FCC /Non- Proliferative / without atypia	_	_	20	46.45 ± 11.27	20	46.45 ± 11.27
fibroadenoma / Proliferative / without atypia	_	_	4	31 ± 7.832	4	31 ± 7.832
fibroadenoma / Non-proliferative / without atypia	_	_	67	25.37 ± 8.266	67	25.37 ± 8.266
Fibrous Mastopathy	_	_	2	34.5 ± 10.607	2	34.5 ± 10.607
Granulomatous Mastitis	_	_	12	36.25 ± 6.355	12	36.25 ± 6.355
IBC,NST	_	_	90	52.62 ± 11.94	90	52.62 ± 11.94
ILC	_	_	33	55.21 ± 14.00	33	55.21 ± 14.00
ICC	_	_	4	55.5 ± 19.053	4	55.5 ± 19.053

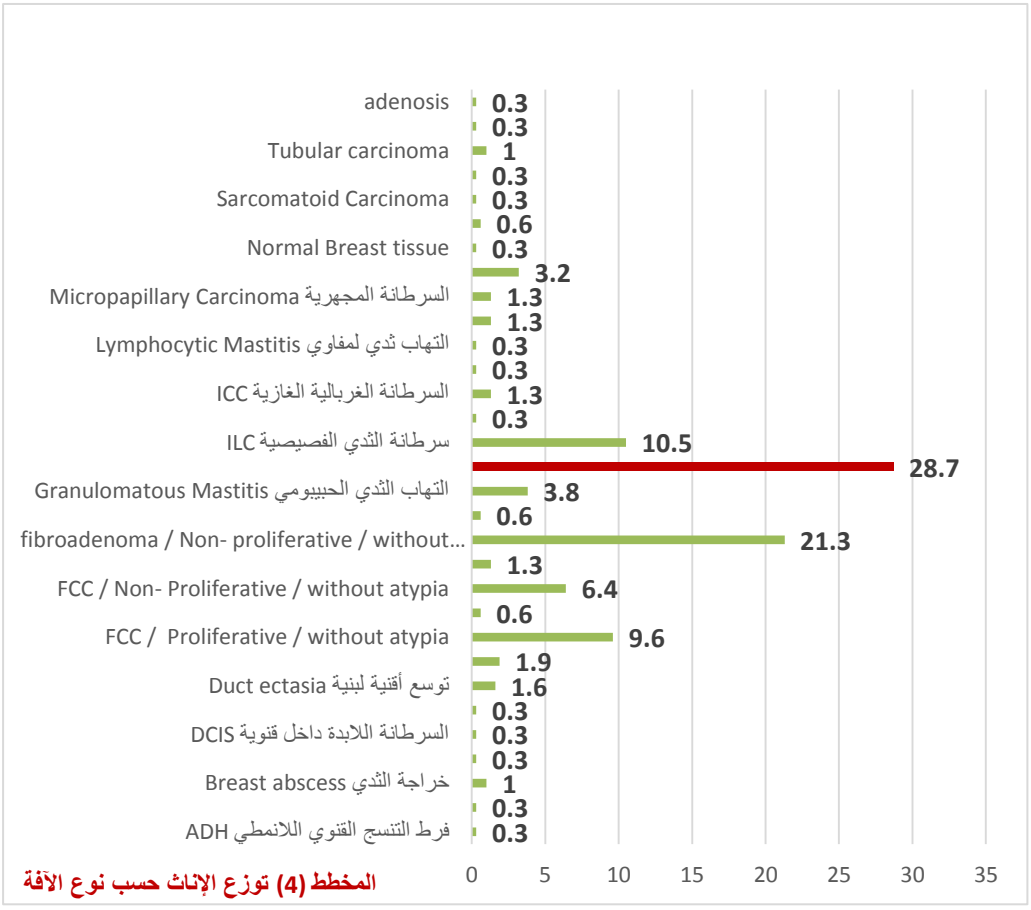
47.8 ± 6.752	4	47.8 ± 6.752	4	_	_	Malignant Phyllodes Tumor
58 ± 4.619	4	58 ± 4.619	4	_	_	Micropapillary Carcinoma
38.9 ± 10.92	10	38.9 ± 10.92	10	_	_	Cytopathology:Negative for abnormal cells
45.5 ± 9.192	2	45.5 ± 9.192	2	_	_	phyllodes tumor
46 ± 24.25	3	46 ± 24.25	3	_	_	Tubular carcinoma

اشتملت العينة على ٣٣ نمط من أفات الثدي المختلفة، وفي الجدول السابق تم عرض المتوسط الحسابي لأعمار المرضى من كلا الجنسين للآفات التي أصيب بها أكثر من مريضٍ واحد، وبالتالي فإن الجدول السابق يعرض المتوسطات الحسابية لأعمار المرضى لـ 20 آفة شوهدت ضمن عينة الدراسة.

وتبين أن الغالبية العظمى من أفراد العينة الذكور راجعوا بأفة وكان التشخيص تثدي (Gynecomastia) حيث بلغت نسبة المرضى الذكور المصابين بها 83.3%.

كما بلغت نسبة المرضى الذكور المصابين بسرطانة الثدي القنوية (IDC) 16.7%. كما تبين أن السرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص (IBC,NST) هي الآفة الأعلى نسبةً عند المرضى الإناث حيث بلغت نسبة المرضى الإناث المصابات بها 28.7%، تلاها الورم الغدي الليفي fibroadenoma حيث بلغت نسبته 22.6% و تلته سرطانة الثدي الفصيصية بنسبة 10.5% .

ويبين المخطط التالي(٤) توزع الإناث حسب نوع الآفة:



المخطط (4) توزع الإناث حسب نوع الآفة

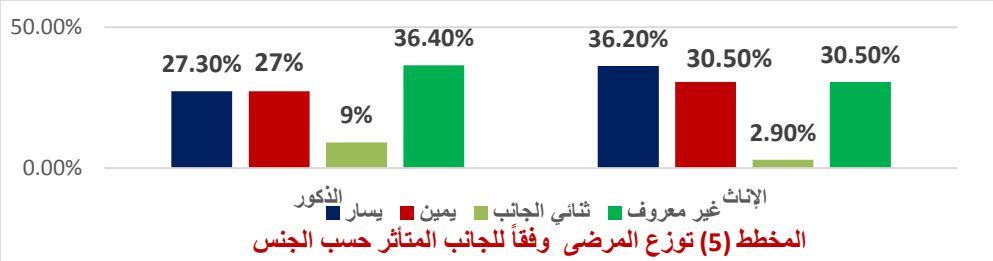
يبين الجدول التالي(٧) توزع الذكور والإناث حسب الجانب المتأثر:

الجدول (7) توزع الذكور والإناث حسب الجانب المتأثر n=326

	الذكور			الإناث			الإجمالي	
	التكرار	النسبة المئوية (1)	النسبة المئوية (2)	التكرار	النسبة المئوية (1)	النسبة المئوية (2)	التكرار	النسبة المئوية
أيسر	3	2.6%	25%	114	97.4%	36.3%	117	35.9%
أيمن	3	3.0%	25%	96	97%	30.6%	99	30.4%
ثنائي الجانب	1	10%	8.3%	9	90%	2.9%	10	3.1%
غير معروف	5	5%	41.7%	95	95%	30.3%	100	30.7%
الإجمالي	12	3.7%		314	96.3%		326	100%

(1): النسبة المئوية حسب الجانب المتأثر، (2): النسبة المئوية حسب الجنس.

كانت معظم أفات الثدي عند الإناث في الجانب الأيسر بنسبة 36.3%، 42 مريضة منهنّ شُخص لها سرطانة ثدي غازية بلا نمط خاص (IBC,NST) و20 مريضة شُخص لها ورم غدي ليفي (fibroadenoma) و22 مريضة شُخص لها سرطانة ثدي فصيصية (ILC)، بينما كانت نسبة الأفات في الثدي الأيمن 30.6%، 39 مريضة شُخص لها سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص (IBC,NST) و13 مريضة شُخص لها ورم غدي ليفي (fibroadenoma) و10 مريضات شُخص لهن سرطانة ثدي فصيصية (ILC)، ويبين المخطط التالي(٥) توزع المرضى وفقاً للجانب المتأثر حسب الجنس:



المخطط (5) توزع المرضى وفقاً للجانب المتأثر حسب الجنس

يبين الجدول التالي(٨) توزع نوع الآفات الخبيثة عند الإناث حسب فئات العمر:

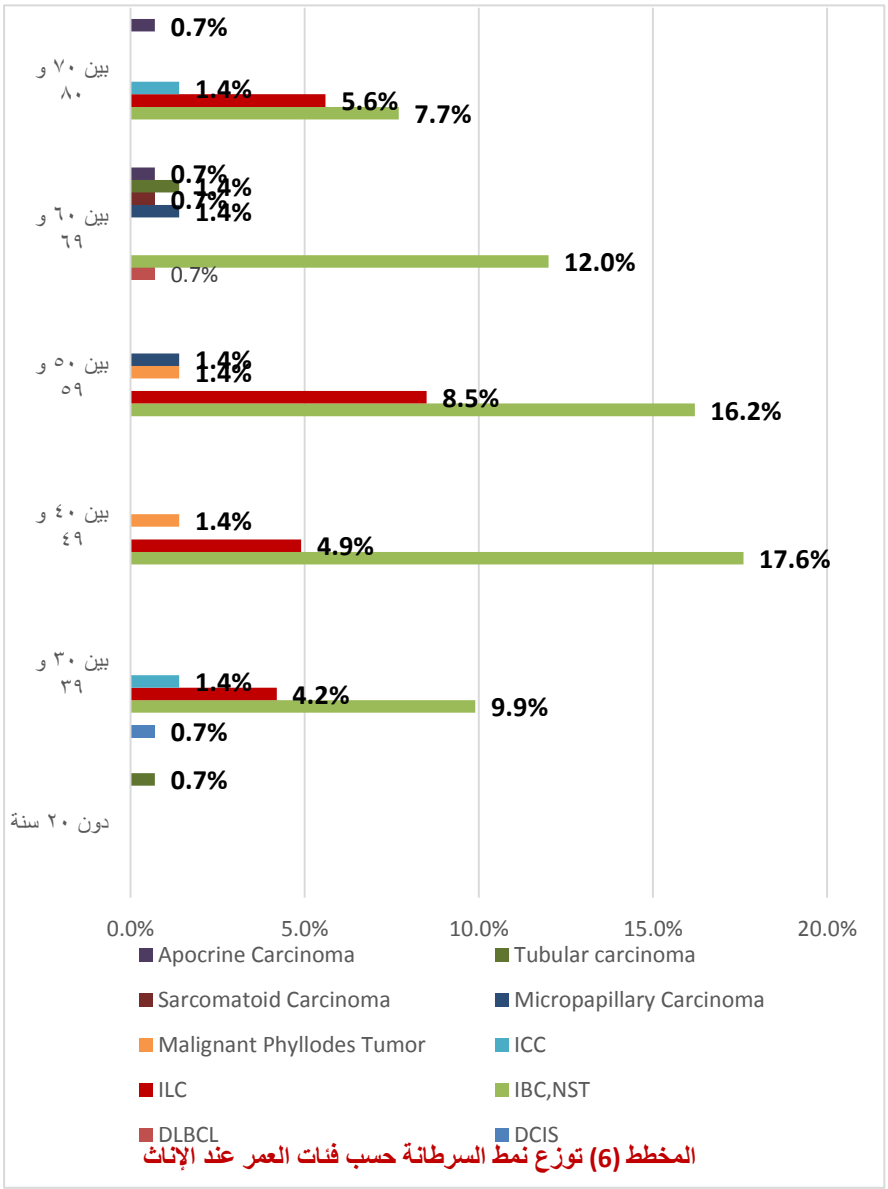
الجدول (8) توزع نوع الآفات الخبيثة عند الإناث حسب فئات العمر

		دون 20 سنة	بين 30 و 39	بين 40 و 49	بين 50 و 59	بين 60 و 69	بين 70 و 80
DCIS السرطانة اللابدة داخل قنوية	التكرار	0	1	0	0	0	0
	النسبة (1)	0%	4.3%	0%	0%	0%	0%
	النسبة (2)	0%	100%	0%	0%	0%	0%
DLBCL اللمفومة البائية الخلايا الكبيرة المنتشرة	التكرار	0	0	0	0	1	0
	النسبة (1)	0%	0%	0%	0%	4.3%	0%
	النسبة (2)	0%	0%	0%	0%	100%	0%
IBC,NST سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	التكرار	0	14	25	23	17	11
	النسبة (1)	0%	60.9%	73.5%	59%	73.9%	50%
	النسبة (2)	0%	15.6%	27.8%	25.6%	18.9%	12.2%
ILC سرطانة الثدي الفصيصية	التكرار	0	6	7	12	0	8
	النسبة (1)	0%	26.1%	20.6%	30.8%	0%	36.4%
	النسبة (2)	0%	18.2%	21.2%	36.4%	0%	24.2%
ICC السرطانة الغربالية الغازية	التكرار	0	2	0	0	0	2
	النسبة (1)	0%	8.6%	0%	0%	0%	9.1%
	النسبة (2)	0%	50%	0%	0%	0%	50%

Malignant Phyllodes Tumor الورم الورقي الخبيث	التكرار	0	0	2	2	0	0
	النسبة (1)	0%	0%	5.1%	5.9%	0%	0%
	النسبة (2)	0%	0%	50%	50%	0%	0%
Micropapillary Carcinoma السرطانة الحليمية المجهرية	التكرار	0	0	0	2	2	0
	النسبة (1)	0%	0%	0%	5.1%	8.7%	0%
	النسبة (2)	0%	0%	0%	50%	50%	0%
Sarcomatoid Carcinoma	التكرار	0	0	0	0	1	0
	النسبة (1)	0%	0%	0%	0%	4.3%	0%
	النسبة (2)	0%	0%	0%	0%	100%	0%
Tubular carcinoma	التكرار	1	0	0	0	2	0
	النسبة (1)	100%	0%	0%	0%	8.7%	0%
	النسبة (2)	33.3%	0%	0%	0%	66.7%	0%
Apocrine Carcinoma	التكرار	0	0	0	0	0	1
	النسبة (1)	0%	0%	0%	0%	0%	4.5%
	النسبة (2)	0%	0%	0%	0%	0%	100%

(1): النسبة المئوية من فئة العمر، (2): النسبة المئوية من النمط النسيجي للأفات

تبين نتائج الجدول السابق أن سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص هي السرطانة الخبيثة الأكثر شيوعاً بين عمر 30 سنة وحتى 80 سنة.ويبين المخطط التالي(٦) النسب المئوية لتوزع النمط النسيجي للأفات الخبيثة حسب فئات العمر عند الإناث:



المخطط (6) توزع نمط السرطانة حسب فئات العمر عند الإناث

يبين الجدول التالي(٩) متوسط أعمار الإناث المصابات بأفات ثدي خبيثة حسب النمط النسيجي للأفات:

الجدول (9) وصف أعمار الإناث المصابات بالأفات الخبيثة تبعاً لنوع الآفة		
نوع الآفة	عدد الحالات	متوسط العمر وانحرافه المعياري
DCIS السرطانة اللابدة داخل قنوية	1	39
DLBCL اللمفومة البائية الخلايا الكبيرة المنتشرة	1	60
IBC,NST سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	90	52.62 ± 11.936
ILC سرطانة الثدي الفصيصية	33	55.21 ± 14.004
ICC السرطانة الغربالية الغازية	4	55.50 ± 19.052
Malignant Phyllodes Tumor الورم الورقي الخبيث	4	47.75 ± 6.752
Micropapillary Carcinoma السرطانة الحليمية المجهرية	4	58 ± 4.619
Sarcomatoid Carcinoma	1	66
Tubular carcinoma	3	46 ± 24.249
Apocrine Carcinoma	1	79
الكلي	142	53.42 ± 12.784

تبين نتائج الجدول السابق أن متوسط أعمار المرض الإناث ممن شُخص لهن أفات خبيثة 53 سنة، منهن 90 مريضة شُخص لهن سرطانة من نمط سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص بمتوسط أعمار 53 سنة، أما متوسط أعمار المريضات ممن شُخص لهن سرطانة الثدي الفصيصية فهو 55 سنة.

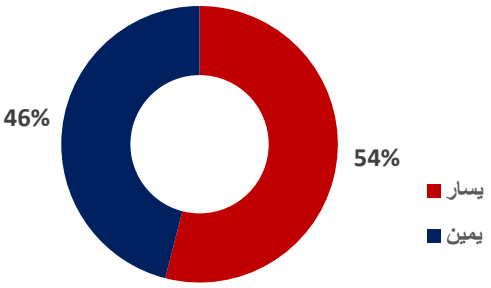
3-2-2-الدراسة الوصفية لعينة الدراسة وهي مجمل الحالات الداخلة إلى المشفى بشكوى سرطانة ثدي غازية والتي توافرت فيها المشعرات الإنذارية المعيارية المعروفة في السرطانة الغازية (n=100)

يبين الجدول التالي(١٠) توزع المرضى الإناث حسب العمر والتشخيص والجانب المتأثر:

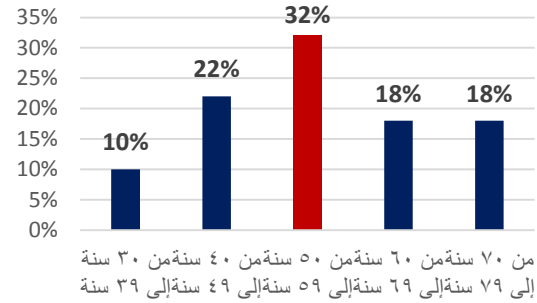
الجدول (10) توزع المرضى حسب العمر والتشخيص والجانب المتأثر n=100			
المتغير	الفئة	التكرار	النسبة المئوية
العمر	من 30 سنة إلى 39 سنة	10	10%
	من 40 سنة إلى 49 سنة	22	22%
	من 50 سنة إلى 59 سنة	32	32%
	من 60 سنة إلى 69 سنة	18	18%
	من 70 سنة إلى 79 سنة	18	18%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
الجهة	يمين	46	46%
	يسار	54	54%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
نوع الآفة (النمط النسيجي للورم)	IBC,NST سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	60	60%
	ILC سرطانة الثدي الفصيصية	30	30%
	ICC السرطانة الغربالية الغازية	4	4%
	Micropapillary Carcinoma السرطانة المجهرية	4	4%
	Tubular carcinoma السرطانة الأنبوبية	2	2%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**

بينت النتائج أن المريضات ضمن عينة الدراسة (n=100) واللواتي توافرت المشعرات الإنذارية المعيارية المعرفة ضمن بياناتهن تراوحت أعمارهنّ بين 33 سنة و79 سنة إلا أن 32% منهن تراوحت أعمارهم بين 50 سنة و59 سنة (أي أن الذروة في العقد الخامس)، 54% منهنّ قد قمن باستئصال الثدي الأيسر، و60% منهنّ شُخصت أورامهن سرطانة ثدي غازية بلا نمط خاص.

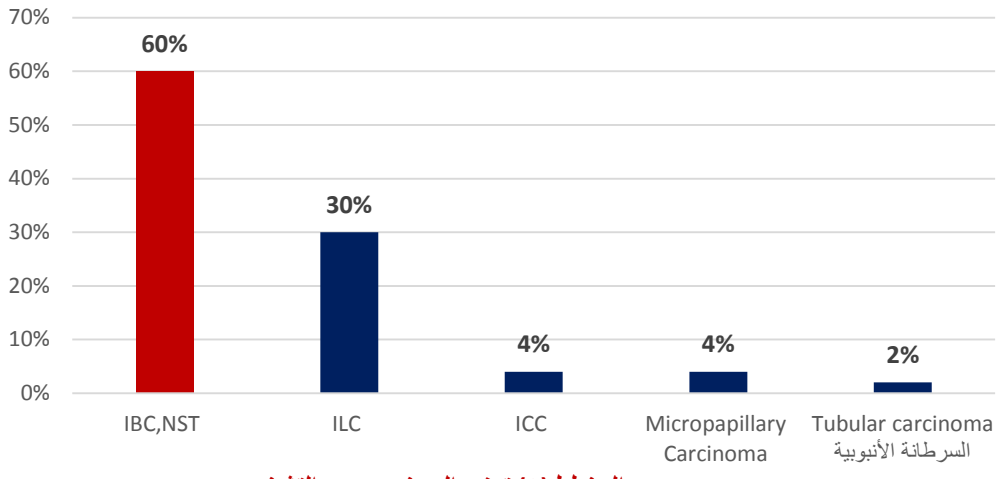
وتبين المخططات البيانية التالية (٩,٨,٧) توزع المرضى حسب العمر والجانب المتأثر والتشخيص:



المخطط (7) توزع المرضى حسب الجانب المتأثر



المخطط (8) توزع المرضى حسب العمر



المخطط (9) توزع المرضى حسب التشخيص

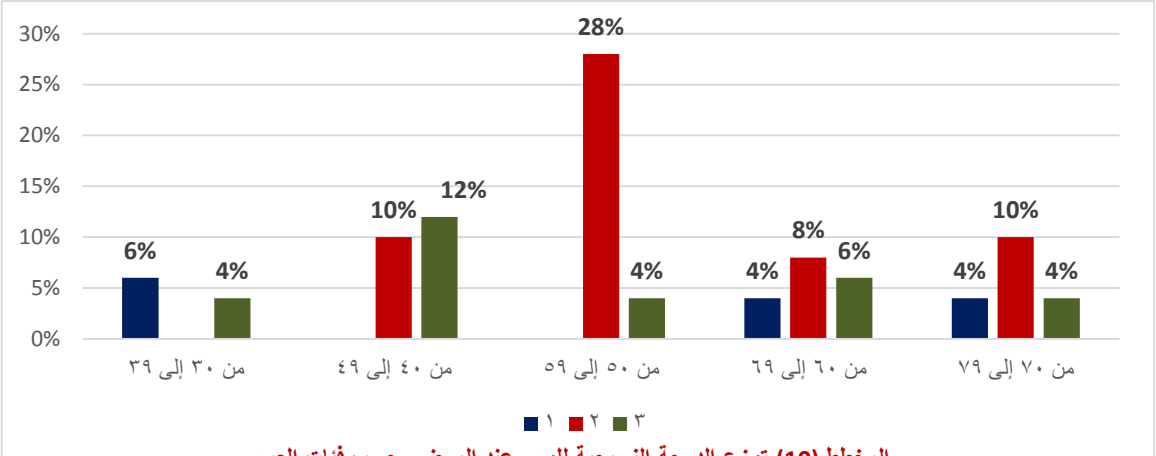
يبين الجدول التالي(١١) توزع المرضى الإناث حسب الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي:

الجدول (11) توزع المرضى حسب الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي n=100

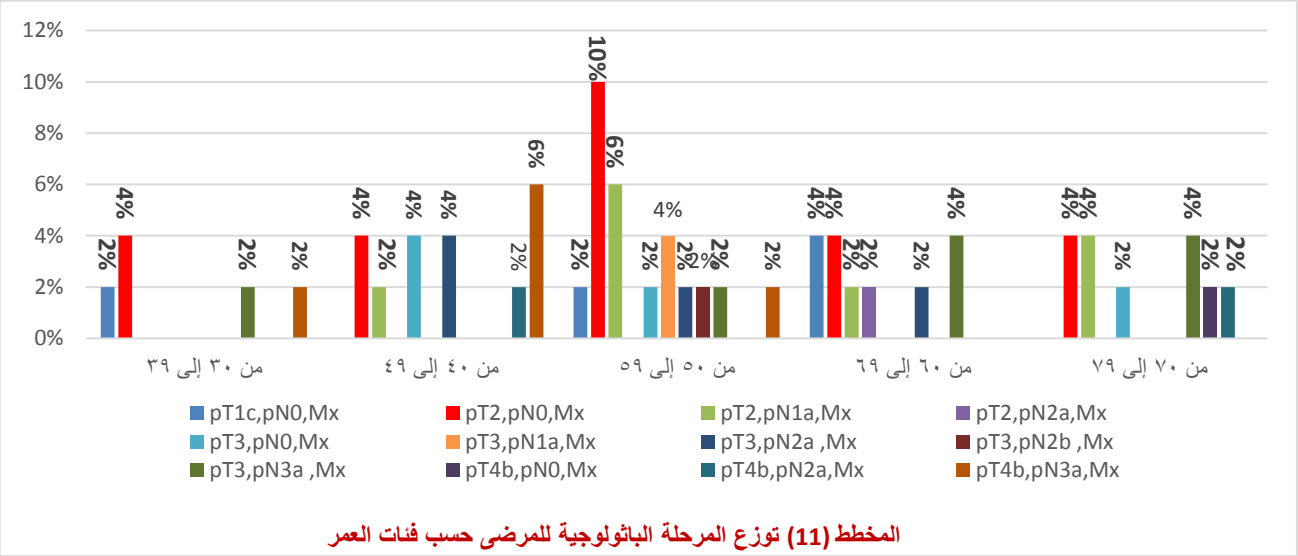
المتغير	الفئة	التكرار	النسبة المئوية
الدرجة النسيجية للورم Histologic grade	1	14	14%
	2	56	56%
	3	30	30%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
المرحلة الباثولوجية Pathologic stage	pT1c,pN0,Mx	8	8%
	pT2,pN0,Mx	26	26%
	pT2,pN1a,Mx	14	14%
	pT2,pN2a,Mx	2	2%
	pT3,pN0,Mx	8	8%
	pT3,pN1a,Mx	4	4%
	pT3,pN2a,Mx	8	8%
	pT3,pN2b,Mx	2	2%
	pT3,pN3a,Mx	12	12%
	pT4b,pN0,Mx	2	2%
	pT4b,pN2a,Mx	4	4%
	pT4b,pN3a,Mx	10	10%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
الرشاحة اللمفاوية الورمية TILs	present موجود	54	54%
	Absent غائب	46	46%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
الغزو الوعائي اللمفي LVI	present موجود	84	84%
	Absent غائب	16	16%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**

تبين نتائج الجدول أن 56% من المرضى كانت درجة الخباثة النسيجية لأورامهن هي أورام درجة الثانية II، وتبين أن 82% من المرضى لديهم بؤرة واحدة، و54% من المرضى كانت الرشاحة اللمفاوية الورمية لديهم موجودة، و84% من المرضى كان لديهم غزو وعائي لمفي.

وتبين المخططات البيانية التالية (١٠,١١) توزع الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية لدى المريضات الإناث حسب فئات العمر:



المخطط (10) توزع الدرجة النسيجية للورم عند المرضى حسب فئات العمر



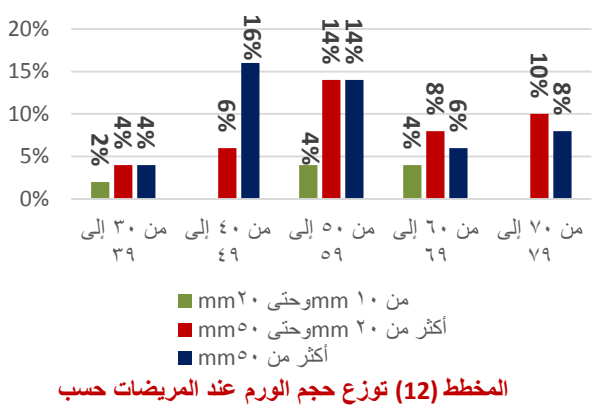
المخطط (11) توزع المرحلة الباثولوجية للمرضى حسب فئات العمر

يبين الجدول التالي(١٢) توزع المريضات حسب حجم الورم وعدد العقد اللمفاوية وفقاً لنظام الـ TNM:

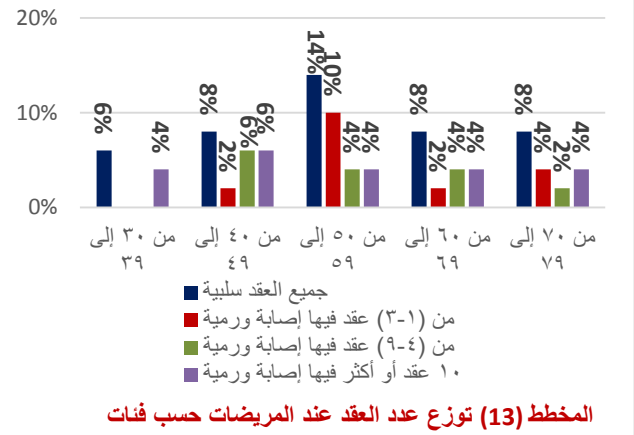
الجدول (12) توزع المرضى حسب حجم الورم وعدد العقد اللمفاوية n=100

المتغير	الفئة	التكرار	النسبة المئوية
حجم الورم	من 10mm وحتى 20mm	10	10%
	أكثر من 20mm وحتى 50mm	42	42%
	أكثر من 50mm	48	48%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
عدد العقد	جميع العقد سلبية(N0)	44	44%
	من (1-3) عقد فيها إصابة ورمية (N1)	18	18%
	من (4-9) عقد فيها إصابة ورمية (N2)	16	16%
	10 عقد أو أكثر فيها إصابة ورمية (N3)	22	22%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**

تبين نتائج الجدول السابق أن 48% من المرضى تجاوز حجم الورم لديهنّ 50mm، كما تبين أن 44% من المرضى كانت جميع العقد لديهنّ سلبية و22% منهنّ لديهنّ 10 عقد أو أكثر فيها إصابة ورمية. تبين المخططات البيانية التالية(١٢,١٣) توزع حجم الورم وعدد العقد اللمفاوية لدى المريضات وفقاً لنظام TNM حسب فئات العمر:



المخطط (12) توزع حجم الورم عند المريضات حسب فئات العمر



المخطط (13) توزع عدد العقد عند المريضات حسب فئات العمر

يبين الجدول التالي(١٣) وصف عدد العقد ومتوسط عدد العقد اللمفاوية المستأصلة :

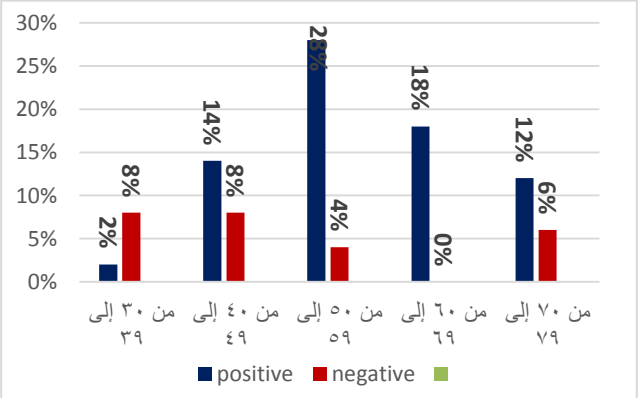
الجدول (13) وصف عدد العقد n=100						
المتغير	حجم العينة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المدى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عدد العقد	100	0	25	25	8.26	3.087

يبين الجدول التالي(١٤) توزع المريضات حسب امتداد الورم خارج محافظ العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية وتعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون:

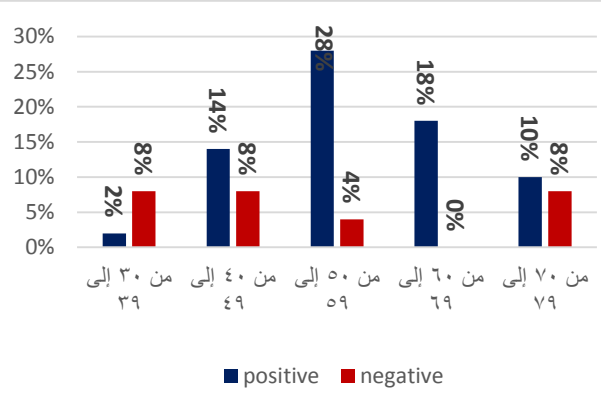
الجدول (14) توزع المريضات حسب امتداد الورم خارج محافظ العقد اللمفاوية وتعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون n=100			
المتغير	الفئة	التكرار	النسبة المئوية
امتداد الورم خارج المحفظة Extra-nodal Extension	present	48	48%
	absent	52	52%
	المجموع الكلي	100	100%
تعبيرية مستقبل الاستروجين Expression ER	positive	74	74%
	negative	26	26%
	المجموع الكلي	100	100%
تعبيرية مستقبل البروجيسترونPgR Expression	positive	72	72%
	negative	28	28%
	المجموع الكلي	100	100%

تبين نتائج الجدول أن 74% من المريضات كانت تعبيرية مستقبل الاستروجين لديهن إيجابية، بينما أبدى مستقبل البروجستيرون إيجابية في 72% من الحالات.

وتبين المخططات البيانية التالية (١٥,١٤) توزع تعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون للمريضات حسب فئات العمر:



المخطط (15) توزع تعبيرية الاستروجين عند المريضات حسب فئات العمر



المخطط (14) توزع تعبيرية البروجيستيرون عند المريضات حسب فئات العمر

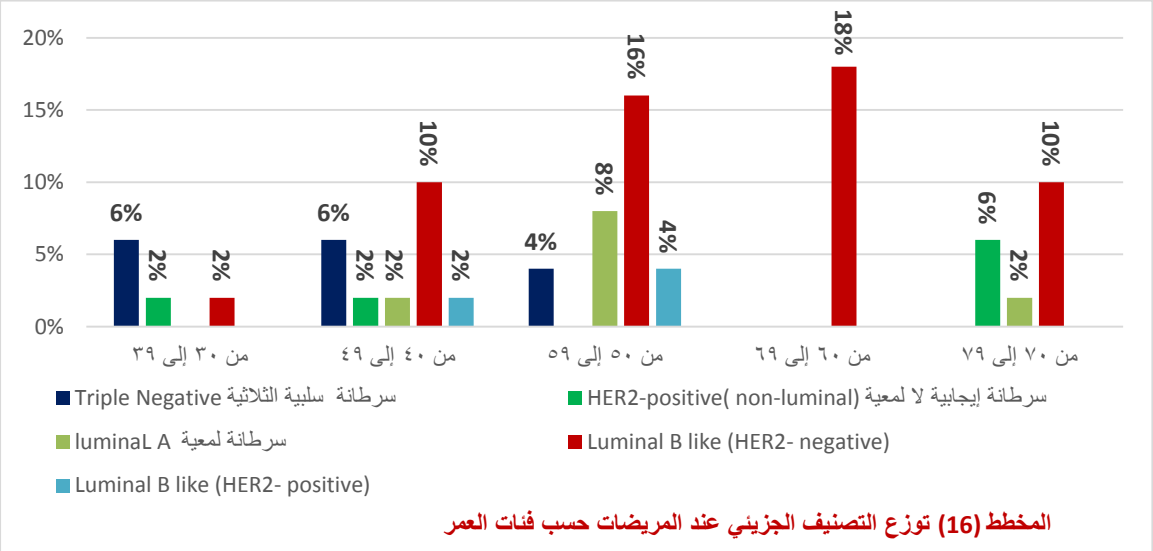
يبين الجدول التالي(١٥) توزع المريضات حسب تعبيرية مستقبل HER2/neu ونتيجة المشعر التكاثريKI67 والتصنيف الجزيئي وتعبيرية المشعر CD10 والبروتين p53:

الجدول (15) توزع المريضات حسب تعبيرية مستقبل HER/neu ونتيجة المشعر التكاثري والتصنيف الجزيئي للأورام و تعبيرية البروتين CD10 و البروتين P53 n=100

المتغير	الفئة	التكرار	النسبة المئوية
HER2/neu	positive	16	16%
	negative	80	80%
	Equivocal	4	4%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
نتيجة المشعر التكاثري KI67	low index	16	16%
	Intermediate index	28	28%
	High index	56	56%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
CD10 Result	Strong positive	32	32%
	weak positive	28	28%
	Negative	40	40%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
p53 score	<1% negative	20	20%
	1-10% intermediate expression	50	50%
	>10% over expression	30	30%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
p53 Result	positive	80	80%
	negative	20	20%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
التصنيف الجزيئي Molecular classification	Triple Negative	16	16%
	HER2-positive(non-luminal)	10	10%
	luminal A	12	12%
	Luminal B like (HER2- negative)	56	56%
	Luminal B like (HER2- positive)	6	6%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**

تبين نتائج الجدول أن 80% من المرضى كان عامل النمو البشري HER2 لديهم سلبي، و56% من المرضى كان مؤشر المشعر التكاثري لديهم مرتفع، و40% من المرضى كانت نتيجة CD10 لديهم سلبية، و50% من المرضى كان p53 score لديهم intermediate expression، و80% من المرضى كان p53 Result لديهم إيجابي، و56% من المرضى كان التصنيف الجزيئي لديهم Luminal B like (HER2- negative).

يبين المخطط البياني التالي(١٦) توزع التصنيف الجزيئي عند المريضات حسب العمر:



المخطط (16) توزع التصنيف الجزيئي عند المريضات حسب فئات العمر

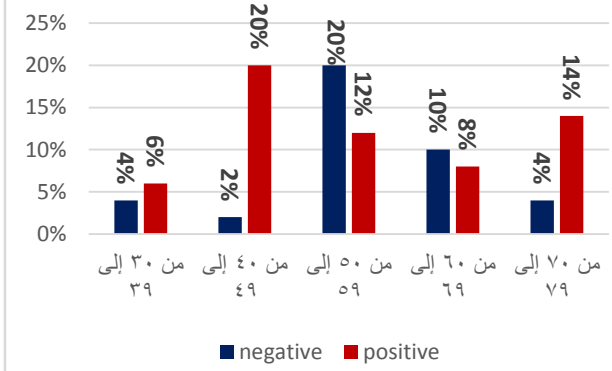
يبين الجدول التالي(١٦) توزع المرضى حسب تعبيرية المشعر CD10 وفقاً للحرز النهائي المستخدم في الدراسات العالمية ودرجة الرشاحة اللمفاوية الورمية:

الجدول (16) توزع المرضى حسب تعبيرية المشعر CD10 ودرجة الرشاحة اللمفاوية الورمية n=100

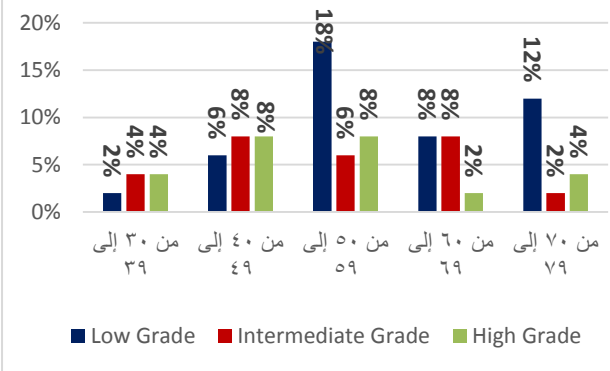
المتغير	الفئة	التكرار	النسبة المئوية
تعبيرية المشعر CD10	negative	40	40%
	positive	60	60%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	نسبة الرشاحة أقل من 10% (Low Grade)	46	46%
	نسبة الرشاحة بين 10% و 40% (Intermediate Grade)	28	28%
	نسبة الرشاحة أكثر من 40% (High Grade)	26	26%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**

تبين نتائج الجدول السابق أن 60% من المريضات كانت تعبيرية المشعر CD10 لديهن إيجابية، كما تبين أن 46% منهن كانت الرشاحة اللمفاوية الورمية لديهن منخفضة الدرجة.

تبين المخططات البيانية التالية(١٨,١٧) توزع تعبيرية المشعر CD10 ودرجة الرشاحة اللمفاوية الورمية للمريضات حسب فئات العمر:



المخطط (18) توزع تعبيرية الـ CD10 عند المرضى حسب فئات العمر



المخطط (17) توزع درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية حسب فئات العمر حسب فئات العمر

يبين الجدول التالي (١٧) النسب المئوية لتوزع النمط النسيجي للورم حسب أعمار المريضات:

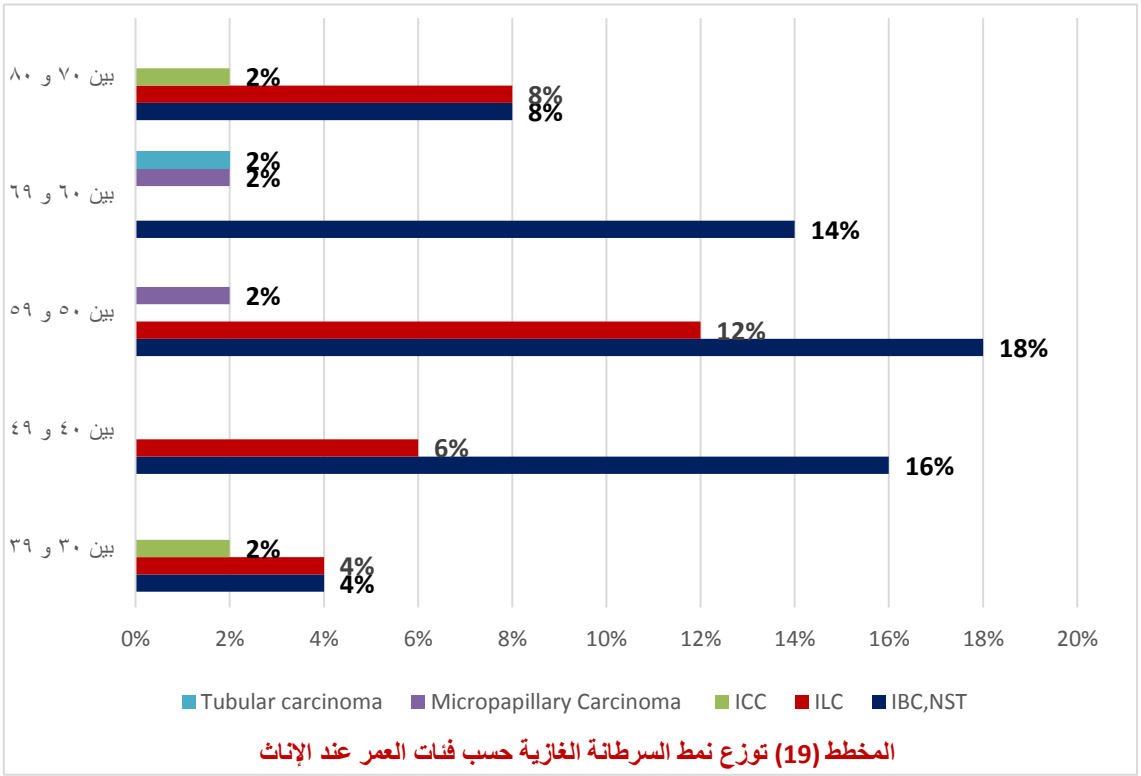
الجدول (17) توزع النمط النسيجي للورم حسب فئات العمر

		بين 30 و 39	بين 40 و 49	بين 50 و 59	بين 60 و 69	بين 70 و 80
IBC,NST سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	التكرار	4	16	18	14	8
	النسبة (1)	40%	72.7%	56.3%	77.8%	44.4%
	النسبة (2)	6.7%	26.7%	30%	23.3%	13.3%
ILC سرطانة الثدي الفصيصية	التكرار	4	6	12	0	8
	النسبة (1)	40%	27.3%	37.5%	0%	44.4%
	النسبة (2)	13%	20%	40%	0%	26.7%
ICC السرطانة الغربالية الغازية	التكرار	2	0	0	0	2
	النسبة (1)	20%	0%	0%	0%	11.1%
	النسبة (2)	50%	0%	0%	0%	50%
Micropapillary Carcinoma السرطانة الحليمية المجهرية	التكرار	0	0	2	2	0
	النسبة (1)	0%	0%	6.3%	11.1%	0%
	النسبة (2)	0%	0%	50%	50%	0%
Tubular carcinoma	التكرار	0	0	0	2	0
	النسبة (1)	0%	0%	0%	11.1%	0%
	النسبة (2)	0%	0%	0%	100%	0%

(1): النسبة المئوية من فئة العمر، (2): النسبة المئوية من النمط النسيجي للورم.

تبين نتائج الجدول السابق أن سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص هي السرطانة الأكثر تواتراً في الفئة العمرية (بين 50 و 59) بنسبة بلغت 30%.

ويبين المخطط البياني التالي(١٩) النسب المئوية لتوزع النمط النسيجي للورم حسب أعمار المريضات:



المخطط (19) توزع نمط السرطانة الغازية حسب فئات العمر عند الإناث

يبين الجدول التالي(١٨) متوسط أعمار الإناث المصابات حسب أنماط السرطانة الغازية:

الجدول (18) وصف الأعمار حسب النمط النسيجي للورم		
نوع الآفة	عدد الحالات	متوسط العمر وانحرافه المعياري
IBC,NST سرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	60	55 ± 10.631
ILC سرطانة الثدي الفصيصية	30	57.07 ± 13.248
ICC السرطانة الغربالية الغازية	4	55.50 ± 19.053
Micropapillary Carcinoma السرطانة المجهرية	4	58 ± 4.619
Tubular carcinoma	2	60 ± 0.00
الكلي	100	55.86 ± 11.48

تبين نتائج الجدول التالي أن متوسط أعمار المريضات المصابات بسرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص 55 سنة، أما متوسط أعمار المريضات المصابات بسرطانة الثدي الفصيصية 57 سنة.

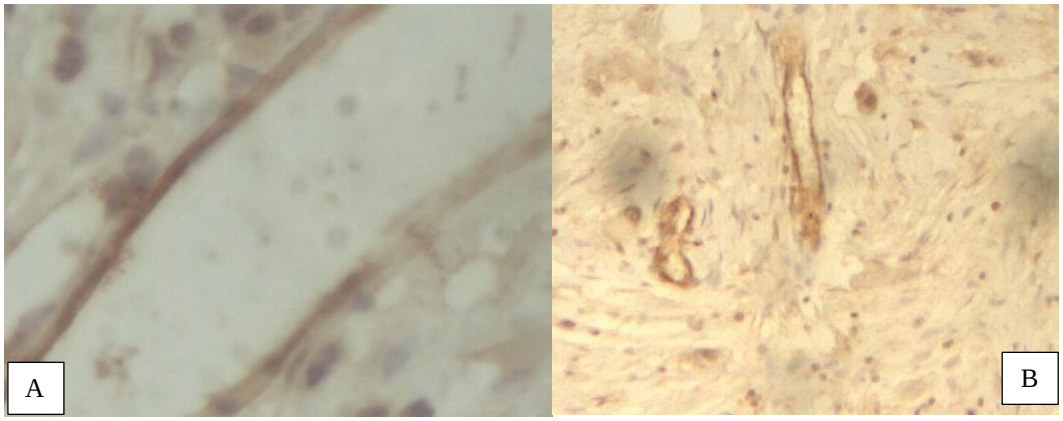
يبين الجدول التالي(١٩) وصف المتغيرات الكمية التالية:

الجدول (19) وصف المتغيرات الكمية التالية n=100						
المتغير	حجم العينة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المدى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العمر	100	33	79	46	55.86	11.482
مشعر نوتنغهام	100	4	9	5	6.92	1.203
نسبة TILs	100	0	0.8	0.8	0.198	0.2391
رقم العقد اللمفاوية	100	0	25	25	4.92	6.942
ER Allred score	100	0	8	8	4.34	2.938
ER H-score	100	0	280	280	102.6	90.281
PgR Allred score	100	0	8	8	4.04	2.842
PgR H-score	100	0	290	290	91.3	89.402
نسبة KI67	100	0.1	0.6	0.5	0.258	0.13794
مجموع CD105	100	12	90	78	38.58	18.68083
متوسط CD105	100	3	22.5	**19.5**	9.6448	4.87042

3-2-3-المشعر CD105 وعلاقته بالمشعرات الإنذارية السريرية والباثولوجية المعيارية في سرطانة الثدي الغازية(n=100):

في هذا القسم سيتم دراسة علاقة المشعر CD105 بمجمل العوامل الإنذارية والسريرية والباثولوجية وهي (العمر، حالة العقد اللمفاوية، درجة الورم، النمط النسيجي للورم، مرحلة الورم، حجم الورم، حالة المستقبلات الهرمونية ER وPR ، HER2-neu، التصنيف الجزيئي للأورام، الغزو الوعائي اللمفي، النقائل للعقد االلمفاوية، عدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية، المشعر التكاثري KI67) والمشعرات الإنذارية الجديدة كالمشعر CD10 المتعلق باللحمة الورمية والبروتين p53 ضمن نوى الخلايا الورمية وذلك عن طريق ارتباط سبيرمان Spearman correlation.

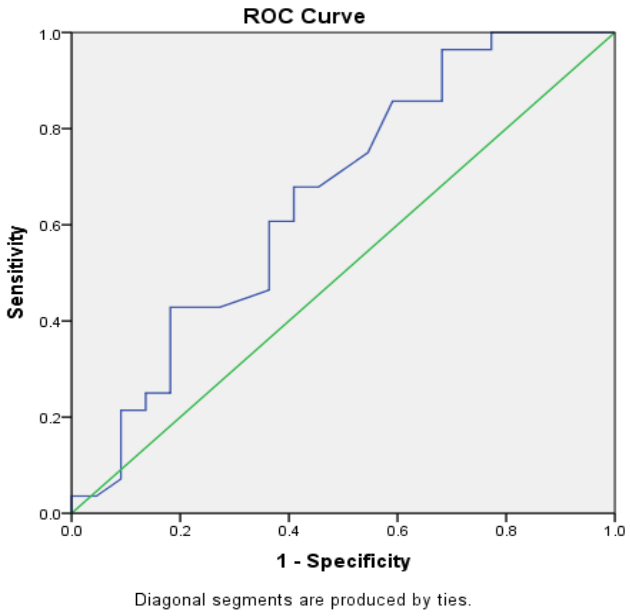
تقييم كثافة الأوعية الدموية الجديدة عبر كثافة تلوين الـ CD105 حيث شوهدت إيجابية المشعر بشكل ترسبات خطية رقيقة ضمن الغشاء السيتوبلاسمي والهيولى للخلايا البطانية المبطنة للأوعية الدموية الجديدة ضمن الورم (الشكل ١).



الشكل (١): A+B:التلون الخطي السيتوبلاسمي للمشعر CD105 ضمن هيولى الخلايا البطانية للأوعية الجديدة الورمية من دراستنا الحالية.

تحليل الحساسية والنوعية منحنى ROC Curve:

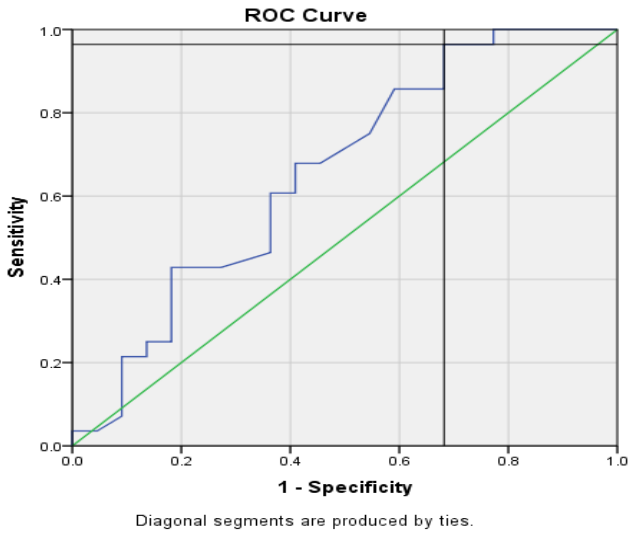
تحليل الحساسية _ النوعية منحنى ROC Curve: حيث استخدم لتحديد نقطة القطع للمشعر الوعائي والتي يطور المرضى عندها نقائل للعقد اللمفاوية وهذا المنحنى يظهر الحساسية (تحقق إصابة العقد اللمفاوية بنقائل ورمية) والنوعية (عدم تحقق إصابة العقد اللمفاوية بنقائل ورمية) وهذا المنحنى يأخذ الحساسية على المنحنى العمودي ويأخذ متمم النوعية (١- النوعية) على المنحنى الأفقي المخطط التالي(٢٠).



المخطط(20) منحنى ROC لقيم CD105 والذي يمثل الحساسية على المحور العمودي

ومتمم النوعية على المحور الأفقي

نقوم بتحديد نقطة القطع الأقرب للزاوية اليسارية الشمالية لتكون نقطة القطعcut–off والتي تمثل القيمة الأكثر احتمالية التي تفصل بين ممن لديهم نقائل للعقد اللمفاوية وممن لم يطوروا نقائل للعقد اللمفاوية الإبطية ويمكن تحديدها عبر المخطط والتي تحمل الأبعاد على مقياس الحساسية (0.964) وعلى متمم النوعية (0.682) وتحدد بالرسم المخطط التالي(٢١).



المخطط (21) منحنى ROC لقيم CD105 مع تحديد النقطة الأقرب للزاوية اليسارية الشمالية

تم حساب المساحة تحت المنحنى وقيمة اختبار معنوية المنحنى كما في الجدول التالي (٢٠)

الجدول (20) المساحة تحت المنحنى وقيمة اختبار معنوية المنحنى

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): CD105

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.657	.056	.007	.547	.768

The test result variable(s): CD105 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

من الجدول (20) تبين أن منحنى ROC ذو دلالة معنوية لأن قيمة P–value أصغر من مستوى الدلالة α ، كما نرى أن منحنى ROC ذو أهمية لأن قيمة المساحة تحت المنحنى تساوي 65.7% ولهذا يمكن الأخذ بنتائجه.

جدول مختصر لقيم الحساسية ومتمم النوعية لقيم المشعر CD105 هو الجدول التالي (٢١) :

الجدول (21) جدول مختصر لقيم الحساسية ومتمم النوعية لقيم الواسم CD105

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): CD105

متوسط عدد الأوعية الدموية في الساحات الأربعة	Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
2.0000	11.0000	1.000	1.000
3.1250	12.5000	1.000	.909
3.3750	13.5000	1.000	.864
3.7500	15.0000	1.000	.773
4.2500	17.0000	.964	.773
4.6200	18.5000	.964	.727
4.8700	19.5000	.964	.682
5.1250	20.5000	.929	.682
5.5000	22.0000	.893	.682
6.1250	24.5000	.857	.682
6.6250	26.5000	.857	.636

من الجدول (21) نختار قيمة CD105 (لعدد الأوعية في أربع ساحات) (19.5)، وقيمة CD105 (لمتوسط الساحات الأربع) (4.87)، لأنها تحقق الحساسية والنوعية الأفضل حسب القيم المبينة بالرسم.

فكانت النتائج كما يلي: المرضى ممن لديهم قيمة CD105 لمتوسط أربع ساحات أكثر من ٤.٨٧ هم أكثر احتمالاً لتطوير نقائل للعقد اللمفاوية Lymph node metastasis.

كما أوضحت الدراسة أن عدد الأوعية الدقيقة المجهرية إيجابية المشعر CD105 ومتوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات يعتبر مشعر إنذاري وله قيمة تنبؤية أقوى من درجة الورم والنمط النسيجي حتى عند المرضى سلبيي العقد اللمفاوية. بينما لم تبين الدراسة وجود إرتباط بين متوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات باستخدام المشعر CD105 والدرجة النسيجية (P=0.387) والنمط النسيجي (P=0.698) ولكنه يبدي علاقة طردية مع كل من حجم الورم (P=0.005) وإصابة العقد اللمفاوية (P=0.006) وعدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية (P=0.014) ونسبة المشعر التكاثري (P=0.002).

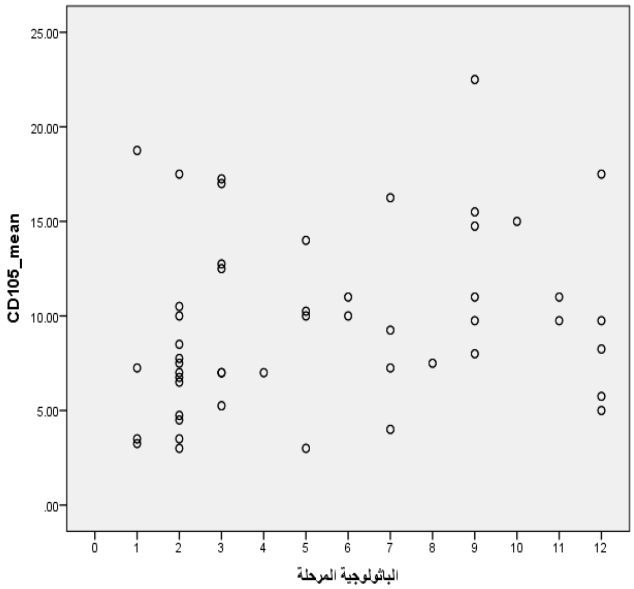
ويبين الجدول التالي(٢٢) نتائج الاختبار:

الجدول (22): ارتباط المشعر CD105 بالعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية

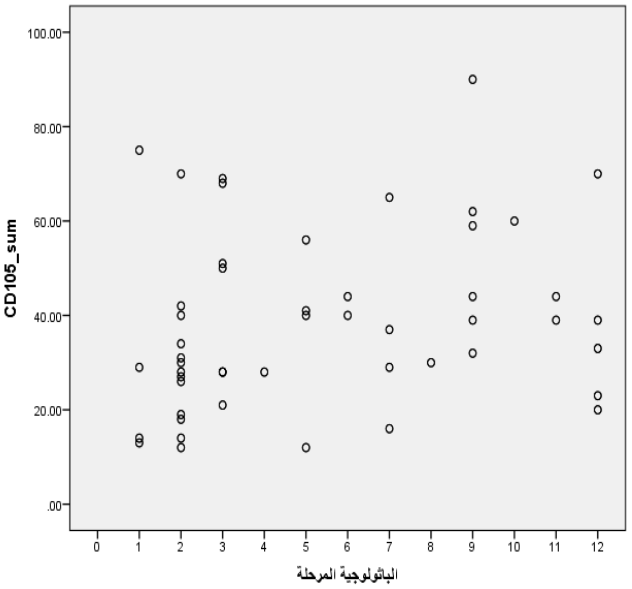
المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية	المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية
مجموع CD105	العمر	-0.047	0.645	NS	متوسط CD105	العمر	-0.047	0.645	NS
مجموع CD105	النمط النسيجي	-0.039	0.698	NS	متوسط CD105	النمط النسيجي	-0.039	0.698	NS
مجموع CD105	الدرجة النسيجية	0.087	0.387	NS	متوسط CD105	الدرجة النسيجية	0.087	0.387	NS
مجموع CD105	المرحلة الباثولوجية	0.299	0.002	**	متوسط CD105	المرحلة الباثولوجية	0.299	0.002	**
مجموع CD105	عدد البؤر	-0.049	0.629	NS	متوسط CD105	عدد البؤر	-0.049	0.629	NS
مجموع CD105	حجم الورم	0.279	0.005	**	متوسط CD105	حجم الورم	0.279	0.005	**
مجموع CD105	حالة العقد اللمفاوية	0. 271	0.006	**	متوسط CD105	حالة العقد اللمفاوية	0. 271	0.006	**
مجموع CD105	امتداد الورم خارج المحفظة	0.100	0.323	NS	متوسط CD105	امتداد الورم خارج المحفظة	0.100	0.323	NS
مجموع CD105	تعبيرية الاستروجين	-0.036	0.719	NS	متوسط CD105	تعبيرية الاستروجين	-0.036	0.719	NS
مجموع CD105	تعبيرية البروجيستيرون	-0.074	0.464	NS	متوسط CD105	تعبيرية البروجيستيرون	-0.074	0.464	NS
مجموع CD105	HER2/neu	0.189	0.059	NS	متوسط CD105	HER2/neu	0.189	0.059	NS
مجموع CD105	KI67 Result	0.234	0.019	*	متوسط CD105	KI67 Result	0.234	0.019	*
مجموع CD105	الغزو الوعائي اللمفي	0.068	0.501	NS	متوسط CD105	الغزو الوعائي اللمفي	0.068	0.501	NS
مجموع CD105	التصنيف الجزيئي	0.056	0.581	NS	متوسط CD105	التصنيف الجزيئي	0.056	0.581	NS
مجموع CD105	رقم العقد اللمفاوية	0.245	0.014	*	متوسط CD105	رقم العقد اللمفاوية	0.245	0.014	*
مجموع CD105	ER Allred score	-0.151	0.134	NS	متوسط CD105	ER Allred score	-0.151	0.134	NS
مجموع CD105	ER H-score	-0.158	0.117	NS	متوسط CD105	ER H-score	-0.158	0.117	NS
مجموع CD105	PgR Allred score	-0.015	0.882	NS	متوسط CD105	PgRAllred score	-0.015	0.882	NS
مجموع CD105	PgRH-score	-0.017	0.864	NS	متوسط CD105	PgR H-score	-0.017	0.864	NS
مجموع CD105	نسبة KI67	0.309	0.002	**	متوسط CD105	نسبة KI67	0.309	0.002	**

ارتباط سبيرمان Spearman Correlation، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا ، (*) : جوهرية عند P<0.05 ، (**) جوهرية عند P<0.01 ، (***) جوهرية عند P<0.001،

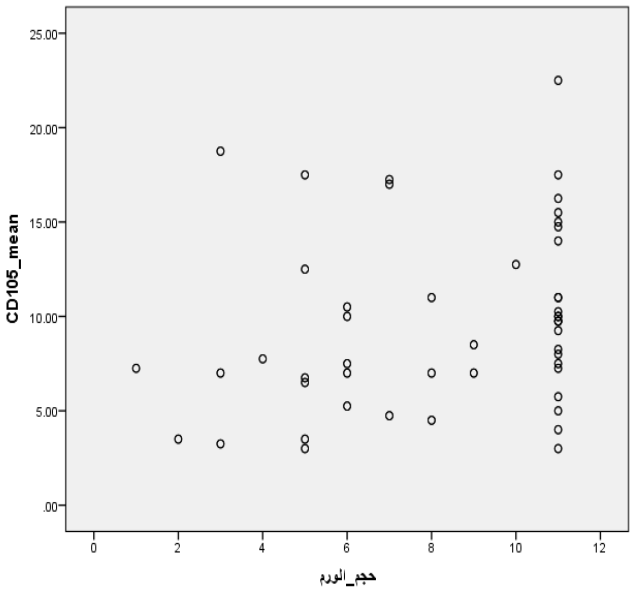
تبين مخططات الانتشار التالية العلاقة بين المشعر CD105 والمتغيرات التي أبدت وجود علاقة ارتباط بينها وبين مجموع عدد الأوعية في الساحات الأربعة ومتوسط عدد الأوعية في الساحات الأربعة:



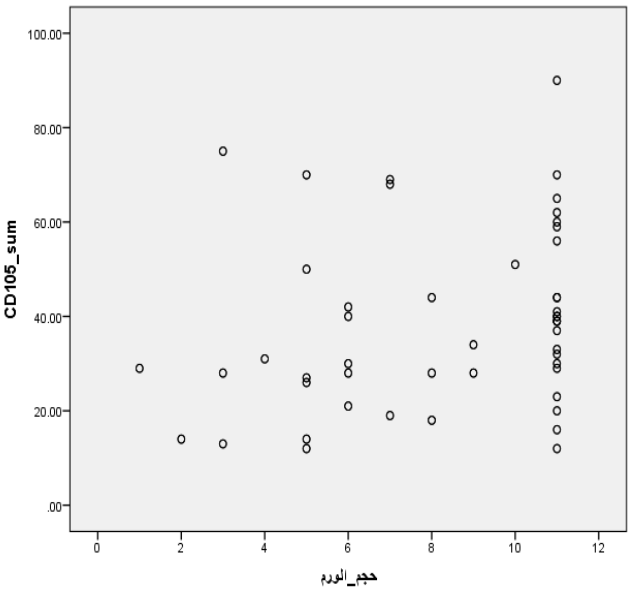
المخطط (22) العلاقة بين المرحلة الباثولوجية ومتوسط عدد الأوعية في الساحات الأربعة



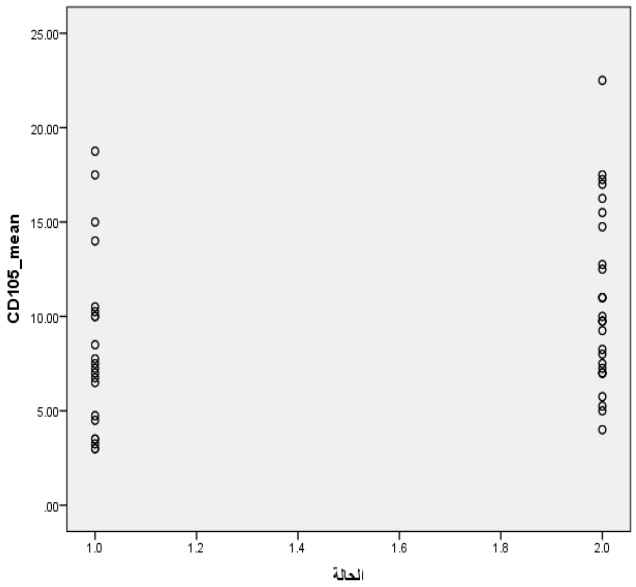
المخطط (23) العلاقة بين المرحلة الباثولوجية ومجموع عدد الأوعية في الساحات الأربعة



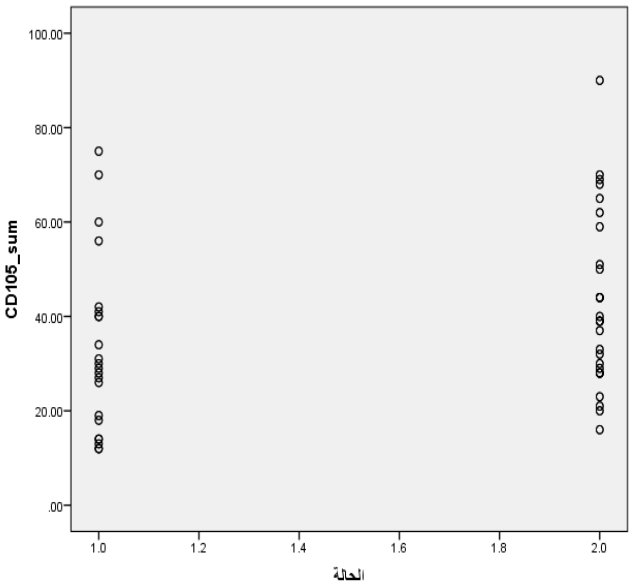
المخطط (24) العلاقة بين حجم الورم ومتوسط عدد الأوعية في الساحات الأربعة



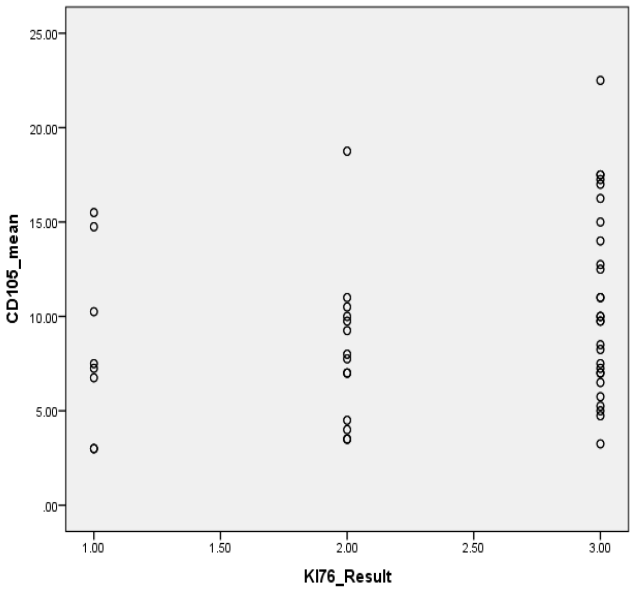
المخطط (25) العلاقة بين حجم الورم ومجموع عدد الأوعية في الساحات الأربعة



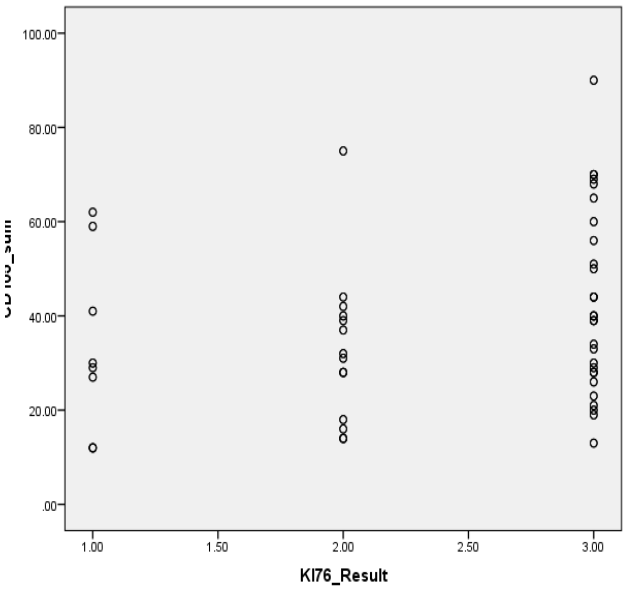
المخطط (26) العلاقة بين حالة العقد اللمفاوية ومتوسط عدد الأوعية في الساحات الأربعة، حيث 1 يعبر عن عدم الإصابة و 2 يعبر عن الإصابة



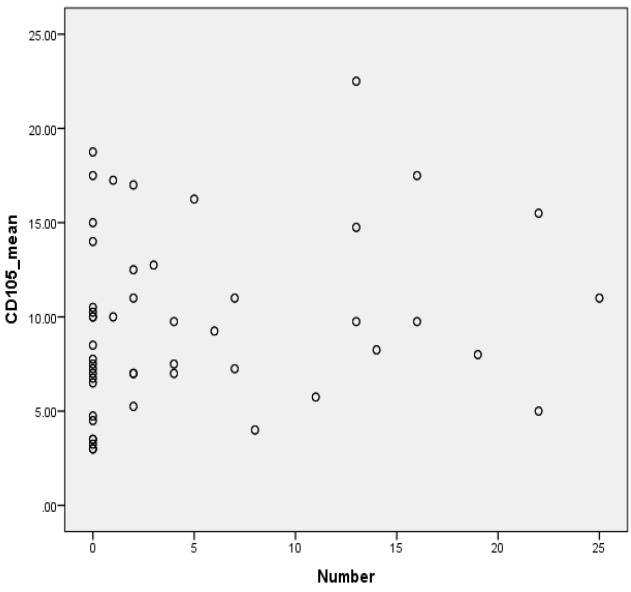
المخطط (27) العلاقة بين حالة العقد اللمفاوية ومجموع عدد الأوعية في الساحات الأربعة ، حيث 1 يعبر عن عدم الإصابة و 2 يعبر عن الإصابة



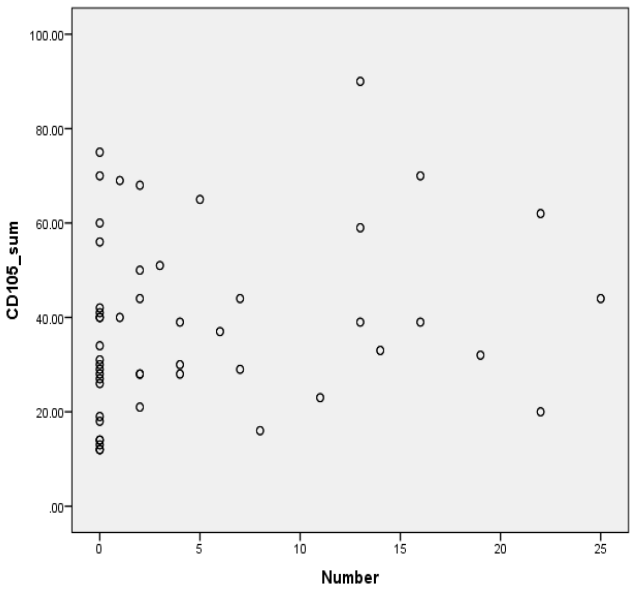
المخطط (28) العلاقة بين نتيجة المشعر التكاثري ومتوسط عدد الأوعية في الساحات الأربعة،حيث 1 يعبر عن المشعر المنخفض و 2 يعبر عن المشعر المتوسط و 3 يعبر عن المشعر المرتفع



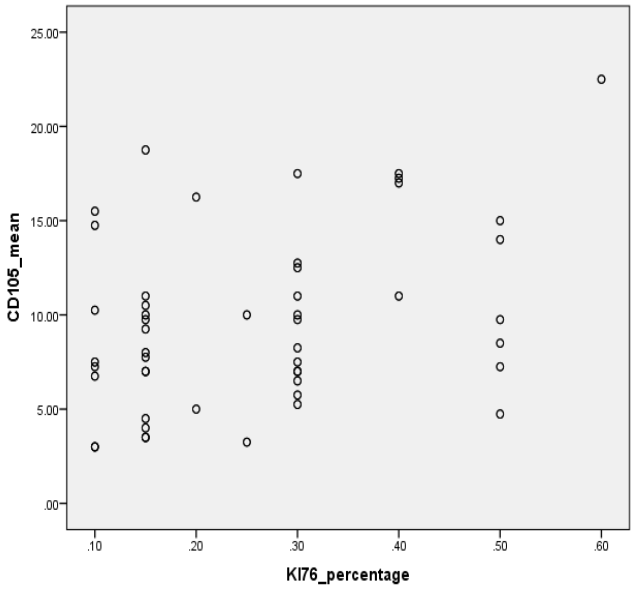
المخطط (29) العلاقة بين نتيجة المشعر التكاثري ومجموع عدد الأوعية في الساحات الأربعة، حيث 1 يعبر عن المشعر المنخفض و 2 يعبر عن المشعر المتوسط و 3 يعبر عن المشعر المرتفع



المخطط (30) العلاقة بين عدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية ومتوسط عدد الأوعية في الساحات الأربعة



المخطط (31) العلاقة بين عدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية ومجموع عدد الأوعية في الساحات الأربعة



المخطط (32) العلاقة بين نسبة المشعر التكاثري ومتوسط عدد الأوعية في الساحات الأربعة

3-2-4-دراسة العلاقة بين المشعر CD10 والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية:

في هذا القسم سيتم دراسة علاقة المشعر CD10 مع العوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية وهي (العمر، حالة العقد اللمفاوية، درجة الورم، النمط النسيجي للورم، مرحلة الورم، حجم الورم، حالة المستقبلات الهرمونية ER و PR و HER2-neu، التصنيف الجزيئي للأورام، الغزو الوعائي اللمفي، النقائل للعقد االلمفاوية، عدد العقد اللمفاوية المصابة، المشعر التكاثري KI67، المشعر الورمي p53).

وذلك عن طريق اختبار مربع كاي مربع وارتباط سبيرمان وذلك وفقاً للحرز المناعي المستخدم وفق الدراسات العالمية حسب الجدول رقم (٢) الوارد أعلاه في المواد والطرائق.

ويبين الجدول التالي(٢٣) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين المشعر CD10 والعوامل الباثولوجية وهي (المشعر التكاثري، مستقبل HER2/neu، مستقبل الاستروجين، مستقبل البروجيستيرون):

الجدول (23) العلاقة بين المشعر CD10 والعوامل الباثولوجية

المتغير	الفئة	إيجابية قوية (%)	إيجابية ضعيفة (%)	سلبي (%)
تعبيرية مستقبل HER2/neu	positive	6 (37.5%)	10 (62.5%)	0 (0%)
	negative	26 (32.5%)	16 (20%)	38 (47.5%)
	Equivocal	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
	P-value		0.001 (***)	
نتيجة المشعر التكاثري ki67	low index	4 (25%)	2 (12.5%)	10 (62.5%)
	Intermediate index	4 (14.3%)	4 (14.3%)	20 (71.4%)
	High index	24 (42.9%)	22 (39.3%)	10 (17.9%)
	P-value		0.000 (***)	
تعبيرية مستقبل الاستروجين Expression ER	positive	18 (24.3%)	22 (29.7%)	34 (45.9%)
	negative	14 (53.8%)	6 (23.1%)	6 (23.1%)
	P-value		0.018 (*)	
تعبيرية مستقبل البروجيسترون Expression PgR	positive	18 (25%)	20 (27.8%)	34 (47.2%)
	negative	14 (50%)	8 (28.6%)	6 (21.4%)
	P-value		0.026 (*)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر CD10 بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2/neu حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.001، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية للمشعر CD10 بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2/neu حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية للمشعر CD10 في العينة للمريضات ممن كانت تعبيرية مستقبل عامل HER2/neu لديهم إيجابية بنسبة 37.5%.

كما تبين وجود فرق في الإيجابية الضعيفة للمشعرCD10 بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2/neu حيث أن أعلى نسبة للإيجابية الضعيفة للمشعر CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية مستقبل HER2/neu لديهم إيجابية بنسبة 62.5%.

وتبين وجود فرق في سلبية المشعر CD10 بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2/neu حيث أن أعلى نسبة لسلبية المشعر CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية مستقبل HER2/neu لديهن سلبية بنسبة 47.5% .

وتبين وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر CD10 وتعبيرية المشعر التكاثري حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية للمشعرCD10 بين نتائج المشعر التكاثري حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية للمشعر CD10 في العينة للمريضات ممن كانت نتيجة المشعر التكاثري لديهن مرتفعة بنسبة 42.9% .

كما تبين وجود فرق في الإيجابية الضعيفة للمشعر CD10 بين نتائج المشعر التكاثري حيث أن أعلى نسبة للإيجابية الضعيفة للمشعر CD10 في العينة للذين كانت نتيجة المشعر التكاثري لديهن مرتفعة أيضاً بنسبة 39.3% .

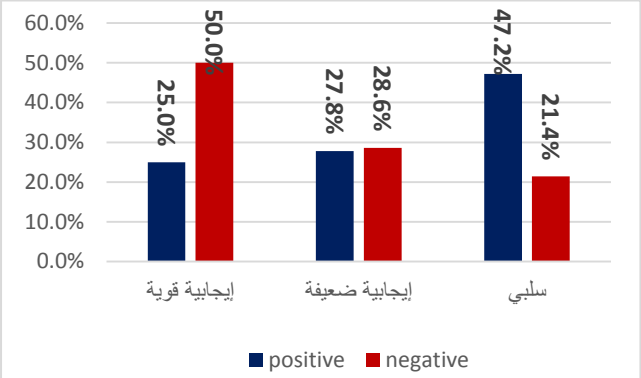
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر اللحمي بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.018، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية للمشعر CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية لـ CD10 في العينة للمريضات ممن كانت تعبيرية الاستروجين لديهن سلبية بنسبة 53.8%، أما ممن كانت تعبيرية الاستروجين لديهن إيجابية فنسبتهم 24.3%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم إيجابية بنسبة 45.9% أما الذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم سلبية فنسبتهم 23.1%.

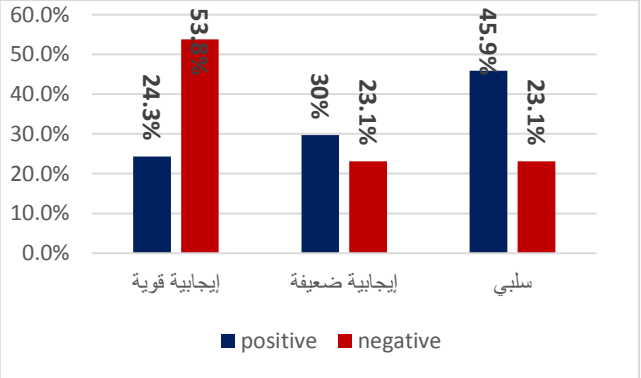
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.026، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية لـ CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية لـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهن سلبية بنسبة 50% ،أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم إيجابية فنسبتهم 25%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث أن أعلى نسبة لسلبية لـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهن إيجابية بنسبة 47.2%، أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهن سلبية فنسبتهم 21.4%.

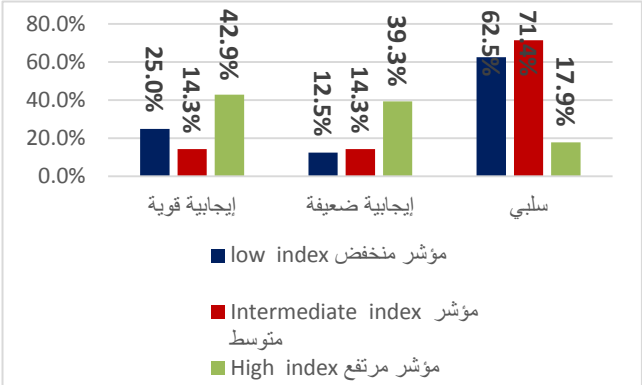
وتبين المخططات البيانية التالية(٣٣,٣٤,٣٥,٣٦) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب مستويات مستقبل HER2/neu ونتيجة المشعر التكاثري وتعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون:



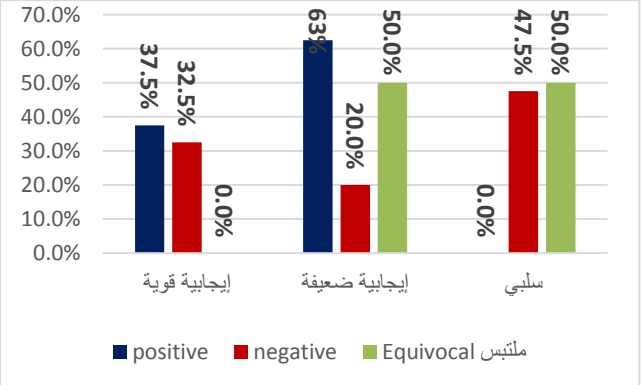
المخطط (33) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين تعبيريتي مستقبل البروجيستيرون



المخطط (34) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين تعبيريتي مستقبل الاستروجين



المخطط (35) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين نتيجة المشعر التكاثري



المخطط (36) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين تعبيرية HER2/neu

ويبين الجدول التالي(٢٤) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين الـ CD10 والعوامل السريرية وهي (العمر والنمط النسيجي للمرض):

الجدول (24) العلاقة بين المشعر CD10 والعمر والنمط النسيجي للمرض

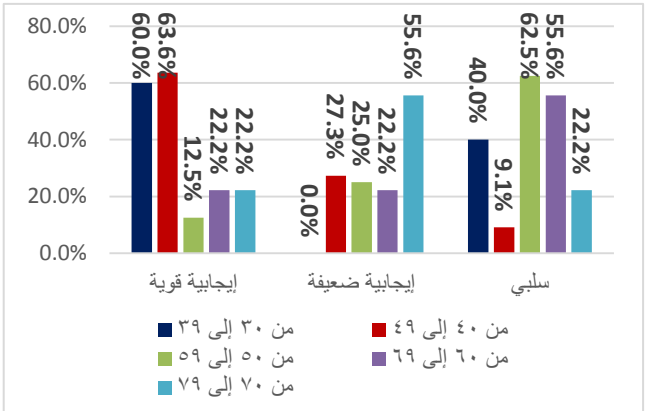
المتغير	الفئة	إيجابية قوية (%)	إيجابية ضعيفة (%)	سلبي (%)
فئات العمر	من 30 إلى 39	6 (60%)	0 (0%)	4 (40%)
	من 40 إلى 49	14 (63.6%)	6 (27.3%)	2(9.1%)
	من 50 إلى 59	4 (12.5%)	8 (25%)	20 (62.5%)
	من 60 إلى 69	4 (22.2%)	4 (22.2%)	10 (55.6%)
	من 70 إلى 79	4 (22.2%)	10 (55.6%)	4 (22.2%)
	P-value		0.000 (***)	
النمط النسيجي للورم	IBC,NSTسرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	22 (36.7%)	16 (26.7%)	22 (36.7%)
	ILCسرطانة الثدي الفصيصية	6 (20%)	12 (40%)	12 (40%)
	ICCالسرطانة الغربالية الغازية	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)
	Micropapillary Carcinomaالسرطانة الحليمية المجهرية	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)
	Tubular carcinomaالسرطانة الأنبوبية	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
	P-value		0.283 (NS)	

□: **الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001**

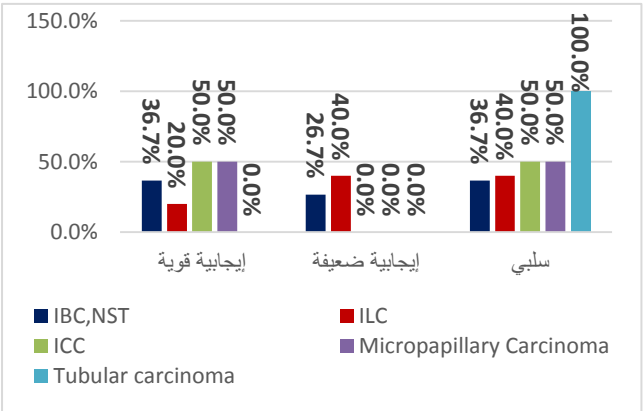
تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر اللحمي بين فئات العمر المختلفة حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية لـ CD10 بين فئات العمر المختلفة

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في تعبيرية الـ CD10 بين الأنماط النسيجية للورم لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين المخططات البيانية التالية(٣٧,٣٨) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب فئات العمر والأنماط النسيجية للورم:



المخطط (38) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين فئات العمر المختلفة



المخطط (37) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين الأنماط النسيجية المختلفة

يبين الجدول التالي(٢٥) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين الـ CD10 والعوامل السريرية وهي: (الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي).

الجدول (25) العلاقة بين المشعر CD10 و (الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي)

المتغير	الفئة	إيجابية قوية (%)	إيجابية ضعيفة (%)	سلبي (%)
الدرجة النسيجية للورم Histologic grade	1	4 (28.6%)	0 (0%)	10 (71.4%)
	2	10 (17.9%)	20 (35.7%)	26 (46.4%)
	3	18 (60%)	8 (26.7%)	4 (13.3%)
	P-value		0.000 (***)	
المرحلة الباثولوجية Pathologic stage	pT1c,pN0,Mx	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
	pT2,pN0,Mx	8 (30.8%)	6 (23.1%)	12 (46.2%)
	pT2,pN1a,Mx	4 (28.6%)	4 (28.6%)	6 (42.9%)
	pT2,pN2a,Mx	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
	pT3,pN0,Mx	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)
	pT3,pN1a,Mx	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
	pT3,pN2a,Mx	0 (0%)	2 (25%)	6 (75%)
	pT3,pN2b,Mx	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
	pT3,pN3a,Mx	6 (50%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)
	pT4b,pN0,Mx	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
	pT4b,pN2a,Mx	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
	pT4b,pN3a,Mx	8 (80%)	2 (20%)	0 (0%)
	P-value		0.000 (***)	
الغزو الوعائي اللمفي LVI	present موجود	28 (33.3%)	26 (31%)	30 (35.7%)
	Absent غائب	4 (25%)	2 (12.5%)	10 (62.5%)
	P-value		0.114 (NS)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين درجات الخباثة النسيجية للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.000، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية لـ CD10 بين الدرجات النسيجية للورم حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية لـ CD10 في العينة كانت للدرجة الثالثة بنسبة 60%.

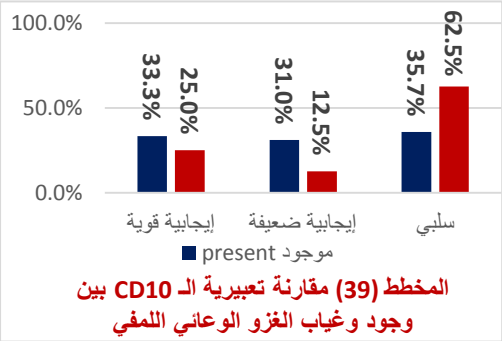
وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين الدرجات النسيجية للورم حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة كانت للدرجة الأولى بنسبة 71.4%، تليها الدرجة الثانية بنسبة 46.4% وأخيراً الدرجة الثالثة بنسبة 13.3%.

وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين المراحل الباثولوجية للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية لـ CD10 بين المراحل الباثولوجية للورم حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية لـ CD10 في العينة للمرحلة (pT4b,pN3a,Mx) بنسبة 80% تليها المرحلة (pT3,pN0,Mx) بنسبة 75% تليها المرحلة (pT3,pN3a,Mx) بنسبة 50% تليها المرحلة (pT2,pN0,Mx) بنسبة 30.8% تليها المرحلة (pT2,pN1a,Mx) بنسبة 28.6%.

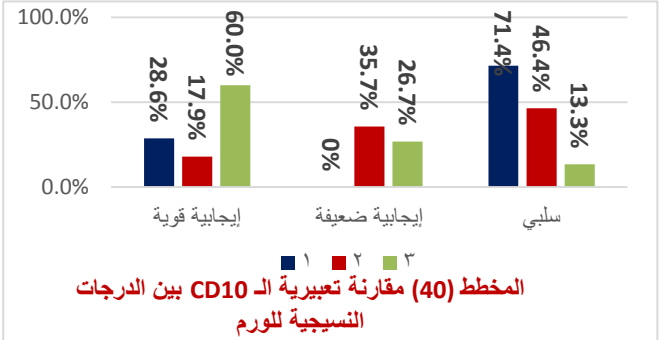
وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين المراحل الباثولوجية للورم حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة كانت للمراحل (pT1c,pN0,Mx) (pT2,pN2a,Mx) بنسبة 100%.

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في تعبيرية الـ CD10 بين وجود وعدم وجود غزو وعائي لمفي، لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

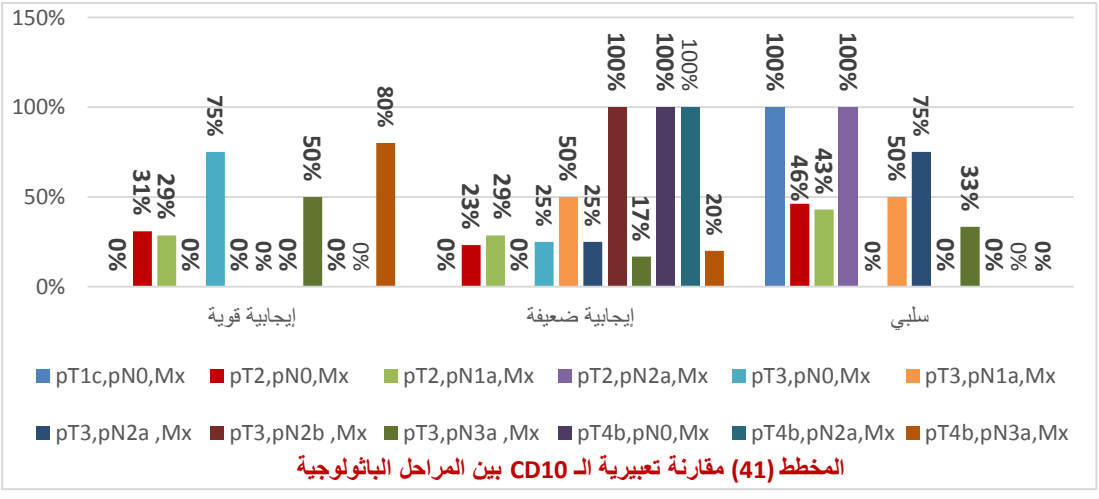
وتبين المخططات البيانية التالية (٣٩,٤٠,٤١) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وجود الغزو الوعائي اللمفي:



المخطط (39) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي



المخطط (40) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين الدرجات النسيجية للورم



المخطط (41) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين المراحل الباثولوجية

يبين الجدول التالي(٢٦) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين الـ CD10 حالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي.

الجدول (26) العلاقة بين الـ CD10 وحالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي

المتغير	الفئة	إيجابية قوية (%)	إيجابية ضعيفة (%)	سلبي (%)
حالة العقد اللمفاوية Status node Lymph	positive / Metastases	18 (32.1%)	18 (32.1%)	20 (35.7%)
	negative / No metastases	14 (31.8%)	10 (22.7%)	20 (45.5%)
	P-value		0.505 (NS)	
التصنيف الجزيئي Molecular classification	Triple Negative	10 (62.5%)	0 (0%)	0 (0%)
	HER2-positive(non-luminal)	4 (40%)	6 (60%)	0 (0%)
	luminal A	2 (16.7%)	2 (16.7%)	8 (66.7%)
	Luminal B like (HER2- negative)	14 (25%)	16 (28.6%)	26 (46.4%)
	Luminal B like (HER2- positive)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0 (0%)
	P-value		0.001 (***)	

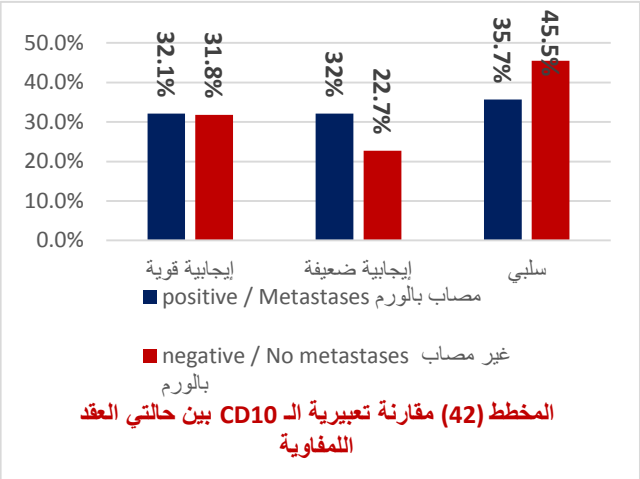
□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية الـ CD10 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.001، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية لـ CD10 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية لـ CD10 في العينة للمريضات ممن كان التصنيف الجزيئي لهن سرطانة سلبية الثلاثية Triple Negative بنسبة 62.5%، يليه التصنيف الجزيئي(HER2−positive(non−luminal بنسبة 40% يليه التصنيف الجزيئي Luminal B like (HER2− positive) بنسبة 33.3% والتصنيف الجزيئي Luminal B like (HER2− negative) بنسبة 33.3% وأخيراً التصنيف الجزيئي luminal A بنسبة 16.7%.

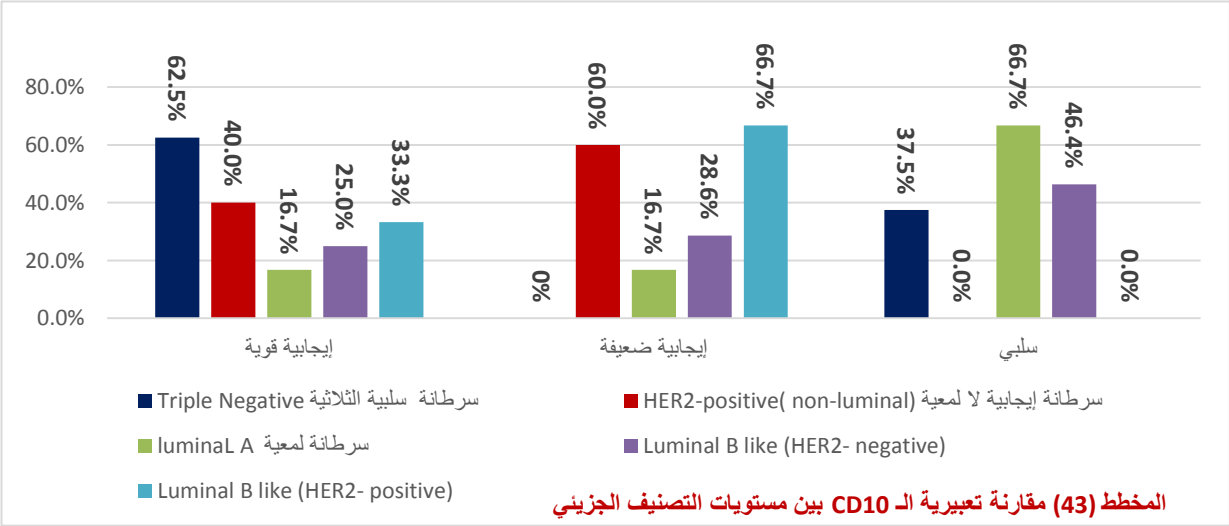
وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة ذات التصنيف الجزيئي (luminal A) بنسبة 66.7%.

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في تعبيرية الـ CD10 بين حالتي العقد اللمفاوية لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين المخططات البيانية التالية(٤٢,٤٣) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب حالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي:



المخطط (42) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين حالتي العقد اللمفاوية



المخطط (43) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين مستويات التصنيف الجزيئي

يبين الجدول التالي(٢٧) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين المشعر CD10 والمشعرات الجديدة (الرشاحة اللمفاوية الورمية و p53).

الجدول (27) العلاقة بين المشعر CD10 والمشعرات الجديدة (الرشاحة اللمفاوية الورمية و p53)

المتغير	الفئة	إيجابية قوية (%)	إيجابية ضعيفة (%)	سلبي (%)
الرشاحة اللمفاوية الورمية TILs	present موجود	22 (40.7%)	16 (29.6%)	16 (29.6%)
	Absent غائب	10 (21.7%)	12 (26.1%)	24 (52.2%)
	P-value		0.048 (*)	
p53 score	<1% negative	0 (0%)	4 (20%)	16 (80%)
	1-10% intermediate expression	22 (44%)	14 (28%)	14 (28%)

10 (33.3%)	10 (33.3%)	10 (33.3%)	>10% over expression	
	0.001 (***)		**P-value**	
24 (30%)	24 (30%)	32 (40%)	positive	**P53 Result**
16 (80%)	4 (20%)	0 (0%)	negative	
	0.000 (***)		**P-value**	

□: **الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001**

وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر اللحمي بين وجود وعدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.048، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية لـ CD10 بين وجود وعدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية لـ CD10 في العينة للذين وجدت لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية بنسبة 40.7% أما الذين لم توجد لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية فنسبتهم 21.7%.

كما تبين وجود فرق في الإيجابية الضعيفة لـ CD10 بين وجود وعدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية حيث أن أعلى نسبة للإيجابية الضعيفة لـ CD10 في العينة للذين وجدت لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية بنسبة 29.6% أما الذين لم توجد لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية فنسبتهم 26.1%.

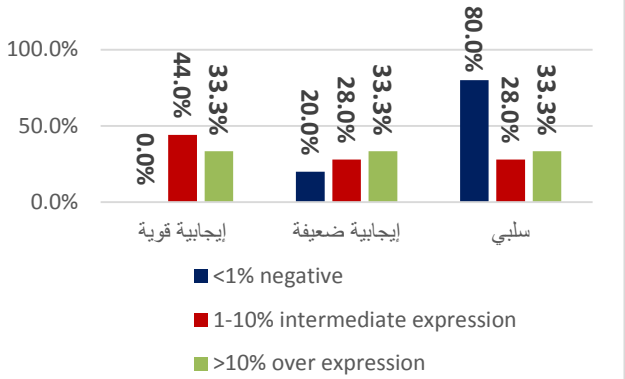
وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين وجود وعدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين لا توجد لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية بنسبة 52.2% أما الذين وُجدت لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية فنسبتهم 29.6%.

وتبين وجود فروق حقيقية في تعبيرية الـ CD10 بين نتائج p53 حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.000، وتبين وجود فرق في الإيجابية القوية لـ CD10 بين نتائج p53 حيث أن أعلى نسبة للإيجابية القوية لـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية p53 لديهم إيجابية بنسبة 40% تليها التعبيرية السلبية بنسبة 0%.

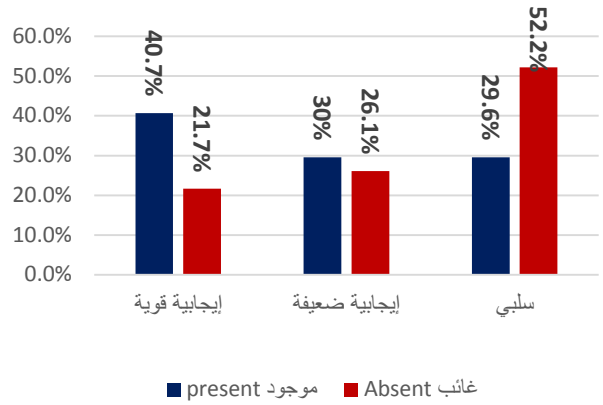
كما تبين وجود فرق في الإيجابية الضعيفة لـ CD10 بين نتائج p53 حيث أن أعلى نسبة للإيجابية الضعيفة لـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية p53 لديهم إيجابية بنسبة 30% تليها التعبيرية السلبية بنسبة 20%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين نتائج p53 حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية p53 لديهم سلبية بنسبة 80% تليها التعبيرية الإيجابية بنسبة 30%.

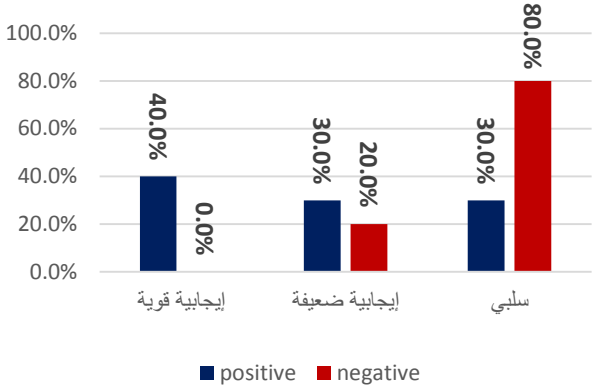
وتبين المخططات البيانية التالية(٤٥,٤٦، ٤٤) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 وغياب أو وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية و p53:



المخطط (44) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين مستويات p53 Score



المخطط (45) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين وجود أو عدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية



المخطط (46) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين نتائج p53

يبين الجدول التالي (٢٨) نتائج اختبار سبيرمان لدراسة علاقة الارتباط بين تعبيرية الـ CD10 مع مشعر نوتنغهام ونسبة TILs وعدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية وحالة المستقبلات الهرمونية وفقا للحرز المناعي للمستقبلات الهرمونية Allred score و H_score ونسبة KI67 ومجموع عدد الأوعية الدموية الجديدة في الساحات الأربعة باستخدام المشعر CD105 متوسط عدد الأوعية الدموية الجديدة في الساحات الأربعة باستخدام المشعر CD105:

الجدول (28): ارتباط تعبيرية المشعر CD10 مع مشعر نوتنغهام ونسبة TILS وعدد العقد اللمفاوية و ER Allred score و ER H-score و PgR Allred score وPgR H-score و نسبة ki67 ومجموع CD105 متوسط CD105

المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية
تعبيرية الـ CD10	مشعر نوتنغهام	0.383	0.000	***
تعبيرية الـ CD10	نسبة TILS	0.187	0.062	NS
تعبيرية الـ CD10	عدد العقد اللمفاوية	0.197	0.049	*
تعبيرية الـ CD10	ER Allred score	-0.286	0.004	**
تعبيرية الـ CD10	ER H-score	-0.344	0.000	***
تعبيرية الـ CD10	PgR Allred score	-0.232	0.020	*
تعبيرية الـ CD10	PgR H-score	-0.274	0.006	**
تعبيرية الـ CD10	نسبة KI67	0.453	0.000	***
تعبيرية الـ CD10	مجموع CD105	0.315	0.001	***
تعبيرية الـ CD10	متوسط CD105	0.315	0.001	***

ارتباط سبيرمان Spearman Correlation، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا ، (*) : جوهرية عند P<0.05 ، (**) جوهرية عند P<0.01 ، (***) جوهرية عند P<0.001،

تبين نتائج الجدول السابق وجود علاقة ارتباط طردية بين تعبيرية الـ CD10 و (مشعر نوتنغهام، نسبة KI67، مجموع عدد الأوعية في أربع ساحات باستخدام المشعر CD105، متوسط عدد الاوعية في أربع ساحات باستخدام المشعر CD105) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

كما تبين وجود علاقة ارتباط طردية متوسطة بين تعبيرية المشعر CD10 وعدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%. وتبين وجود علاقة ارتباط عكسية متوسطة بين تعبيرية المشعر CD10 و ER H-score لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

كما تبين وجود علاقة ارتباط عكسية ضعيفة بين تعبيرية المشعر CD10 وER Allred score وPgR Allred score وPgR H-score لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

3-2-5-دراسة العلاقة بين المشعر CD10 والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية وفقاً للحرز المناعي النهائي المستخدم في الدراسات

<u>الحرز المناعي النهائي:يعتبر المشعر اللحمي إيجابياً عندما يبدي تفاعلاً مناعياً إيجابياً في ١٠% أو أكثر من من خلايا اللحمة الورمية</u>

وفي هذا القسم سيتم دراسة علاقة الـ CD10 والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية وهي (العمر، حالة العقد اللمفاوية، درجة الخباثة النسيجية للورم، النمط النسيجي للورم، مرحلة الورم، حجم الورم، حالة المستقبلات الهرمونية ER و PR و HER2-neu، التصنيف الجزيئي للأورام، الغزو الوعائي اللمفي، النقائل للعقد اللمفاوية، عدد العقد اللمفاوية المصابة، المشعر التكاثريKI67، البروتين الورمي p53 و درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية) وذلك عن طريق اختبار مربع كاي وارتباط سبيرمان.

ويبين الجدول التالي(٢٩) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين الـ CD10 والعوامل الباثولوجية وهي (المشعر التكاثري، مستقبل HER2/neu، مستقبل الاستروجين، مستقبل البروجيستيرون):

الجدول (29) العلاقة بين المشعر CD10 والعوامل الباثولوجية

المتغير	الفئة	سلبي (%)	إيجابي (%)
تعبيرية مستقبل HER2/neu	positive	0 (0%)	16 (100%)
	negative	38 (47.5%)	42 (52.5%)
	Equivocal	2 (50%)	2 (50%)
	P-value		0.002 (NS)
نتيجة المشعر التكاثري ki67	low index	10 (62.5%)	6 (37.5%)
	Intermediate index	20 (71.4%)	8 (28.6%)
	High index	10 (17.9%)	46 (82.1%)
	P-value		0.000 (NS)
تعبيرية مستقبل الاستروجين Expression ER	positive	34 (45.9%)	40 (54.1%)
	negative	6 (23.1%)	20 (76.9%)
	P-value		0.041 (*)
تعبيرية مستقبل البروجيسترون Expression PgR	positive	34 (47.2%)	38 (52.8%)
	negative	6 (21.4%)	22 (78.6%)
	P-value		0.018 (*)

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروق جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبلHER2/neu حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.002، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2/neu حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية مستقبل HER2/neu لديهم إيجابية بنسبة بلغت 100% أما الذين كانت تعبيرية مستقبل HER2/neu حيث لديهم سلبية فنسبتهم 52.5%. وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2/neu حيث النسبة المئوية لسلبية الـ CD10 للذين كانت تعبيرية مستقبل HER2/neu لديهم سلبية هي 47.5%.

وتبين وجود فروق حقيقية في تعبيرية الـ CD10 بين نتائج المشعر التكاثري حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين نتائج المشعر التكاثري حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة للذين كانت نتيجة المشعر التكاثري لديهم مرتفعة بنسبة 82.1%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين نتائج المشعر التكاثري حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين كانت نتيجة المشعر التكاثري لديهم متوسطة بنسبة 71.4% تليها المنخفضة بنسبة 62.5% وأخيراً المرتفعة فنسبتهم 17.9%.

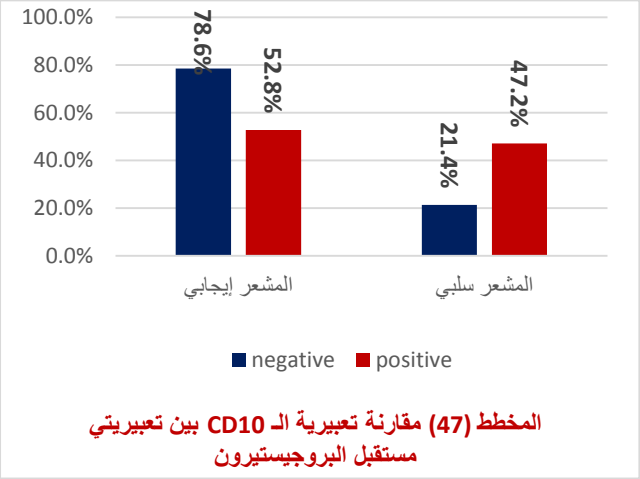
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.041، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم سلبية بنسبة 76.9% أما الذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم إيجابية فنسبتهم 54.1%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم إيجابية بنسبة 47.2% أما الذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم سلبية فنسبتهم 21.4%.

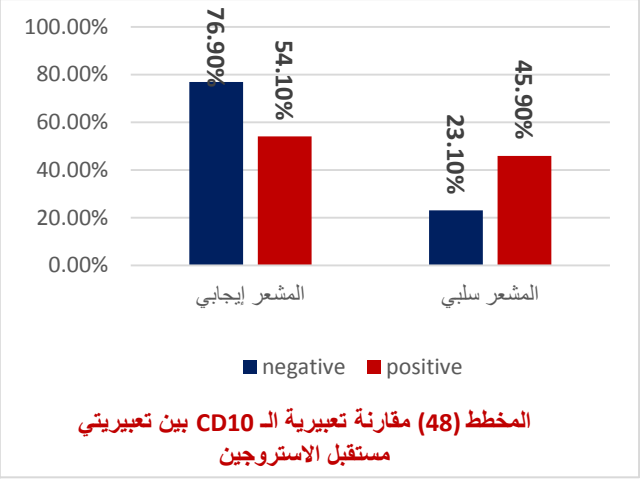
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.018، وتبين وجود فرق في إيجابية المشعر CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث شوهدت أعلى نسبة لإيجابية المشعر CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم سلبية بنسبة 78.6% أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم إيجابية فنسبتهم 52.8%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم إيجابية بنسبة 47.2% أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم سلبية فنسبتهم 21.4%.

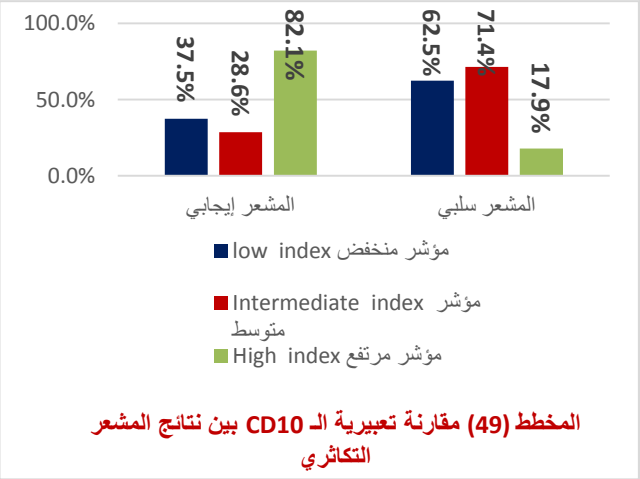
وتبين المخططات البيانية التالية (٤٧,٤٨,٤٩,٥٠) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب مستويات مستقبلHER2/neu ونتيجة المشعر التكاثري وتعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون:



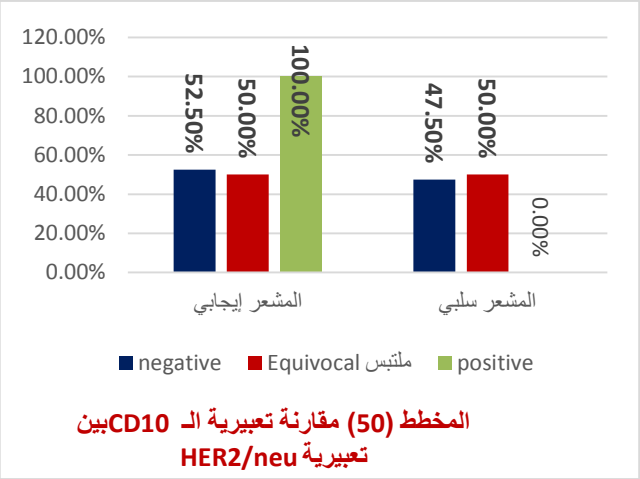
المخطط (47) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين تعبيريتي مستقبل البروجيستيرون



المخطط (48) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين تعبيريتي مستقبل الاستروجين



المخطط (49) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين نتائج المشعر التكاثري



المخطط (50) مقارنة تعبيرية الـ CD10بين تعبيرية HER2/neu

ويبين الجدول التالي(٣٠) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين الـ CD10 والعوامل السريرية وهي (العمر والنمط النسيجي للمرض):

الجدول (30) العلاقة بين المشعر CD10 والعمر والنمط النسيجي للمرض

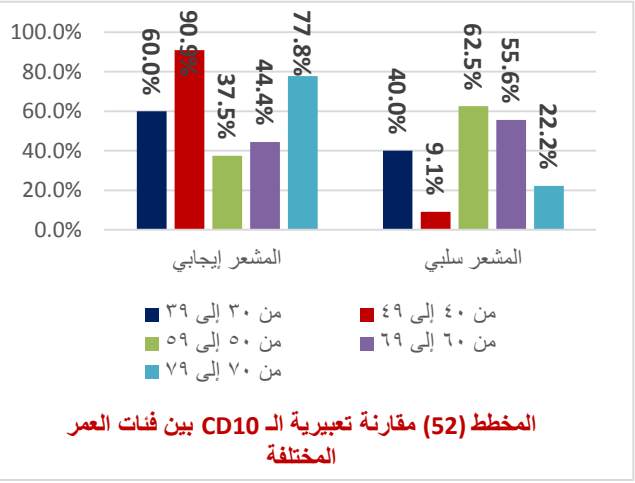
المتغير	الفئة	سلبي (%)	إيجابي (%)
فئات العمر	من 30 إلى 39	4(40%)	6 (60%)
	من 40 إلى 49	2 (9.1%)	20 (90%)
	من 50 إلى 59	20 (62.5%)	12 (37.5%)
	من 60 إلى 69	10(55.6%)	8 (44.4%)
	من 70 إلى 79	4 (22.2%)	14 (77.8%)
	P-value	0.001 (***)	
النمط النسيجي للورم	IBC,NSTسرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	22 (36.7%)	38 (63.3%)
	ILCسرطانة الثدي الفصيصية	12 (40%)	18 (60%)
	ICCالسرطانة الغربالية الغازية	2 (50%)	2 (50%)
	Micropapillary Carcinomaالسرطانة الحليمية المجهرية	2 (50%)	2 (50%)
	Tubular carcinomaالسرطانة الأنبوبية	2 (100%)	0 (0%)
	P-value	0.461 (NS)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقّ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

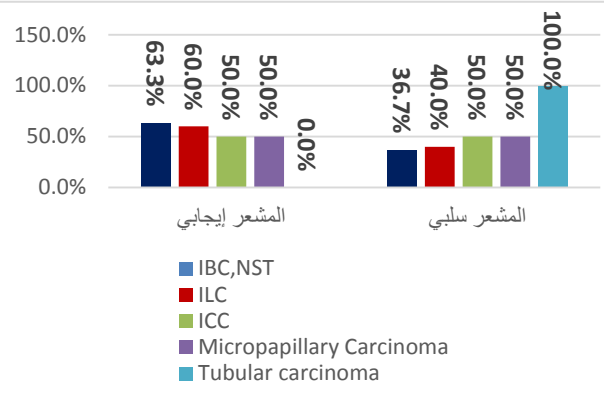
تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر اللحمي بين فئات العمر المختلفة حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.001، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين فئات العمر المختلفة حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة كانت للفئة العمرية (من 40 إلى 49) بنسبة 90%.

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في تعبيرية الـ CD10 بين الأنماط النسيجية للورم لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين المخططات البيانية التالية(٥١,٥٢) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب فئات العمر والأنماط النسيجية للورم:



المخطط (52) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين فئات العمر المختلفة



المخطط (51) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين الأنماط النسيجية المختلفة

يبين الجدول التالي(٣١) اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الـ CD10 والعوامل السريرية والباثولوجية وهي: (الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي):

الجدول (31) العلاقة بين المشعر CD10 ودرجة الخباثة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية غياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي

المتغير	الفئة	سلبي (%)	إيجابي (%)
الدرجة النسيجية للورم Histologic grade	1	10 (71.4%)	4 (28.6%)
	2	26 (46.4%)	30 (53.6%)
	3	4 (13.3%)	26 (86.7%)
المرحلة الباثولوجية Pathologic stage	pT1c,pN0,Mx	8 (100%)	0 (0%)
	pT2,pN0,Mx	12 (46.2%)	14 (53.8%)
	pT2,pN1a,Mx	6 (42.9%)	8 (57.1%)
	pT2,pN2a,Mx	2 (100%)	0 (0%)
	pT3,pN0,Mx	0 (0%)	8 (100%)
	pT3,pN1a,Mx	2 (50%)	2(50%)
	pT3,pN2a,Mx	6 (75%)	2 (25%)
	pT3,pN2b,Mx	0 (0%)	2 (100%)
	pT3,pN3a,Mx	4 (33.3%)	8 (66.7%)
	pT4b,pN0,Mx	0 (0%)	2 (100%)
	pT4b,pN2a,Mx	0 (0%)	4 (100%)
	pT4b,pN3a,Mx	0 (0%)	10 (100%)
	P-value	0.000 (***)	

الغزو الوعائي اللمفي LVI	present موجود	30 (35.7%)	54(64.3%)
	Absent غائب	10 (62.5%)	6 (37.5%)
	P-value	0.045 (*)	

□ **: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001**

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين الدرجات النسيجية للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.000، وتبين وجود فرق في إيجابية المشعر CD10 بين درجات الخباثة النسيجية للورم حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة كانت للدرجة الثالثة بنسبة 86.7% تليها الدرجة الثانية بنسبة 53.6% وأخيراً الدرجة الأولى بنسبة 28.6%، وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين الدرجات النسيجية للورم حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة كانت للدرجة الأولى بنسبة 71.4% تليها الدرجة الثانية بنسبة 46.4% وأخيراً الدرجة الثالثة بنسبة 13.3%.

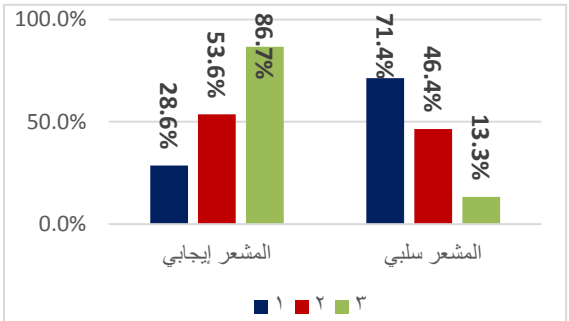
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين المراحل الباثولوجية للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين المراحل الباثولوجية للورم حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـCD10 في العينة للمراحل (pT3,pN0,Mx)، (pT3,pN2b,Mx)، (pT4b,pN0,Mx)، (pT4b,pN2a,Mx)، (pT4b,pN3a,Mx) بنسبة 100% .

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين المراحل الباثولوجية للورم حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـCD10 في العينة كانت للمراحل (pT1c,pN0,Mx) (pT2,pN2a,Mx) بنسبة 100% .

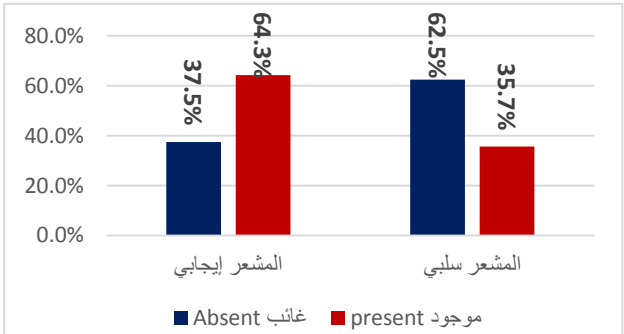
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.045، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة كانت للذين كان الغزو الوعائي اللمفي موجود لديهم ونسبتهم 64.3% تليها نسبة المرضى الذين كان الغزو الوعائي اللمفي لديهم غائباً ونسبتهم 37.5%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة كانت للذين كان الغزو الوعائي اللمفي غائب لديهم ونسبتهم 62.5% تليها نسبة المرضى الذين كان الغزو الوعائي اللمفي لديهم موجود ونسبتهم 35.7%.

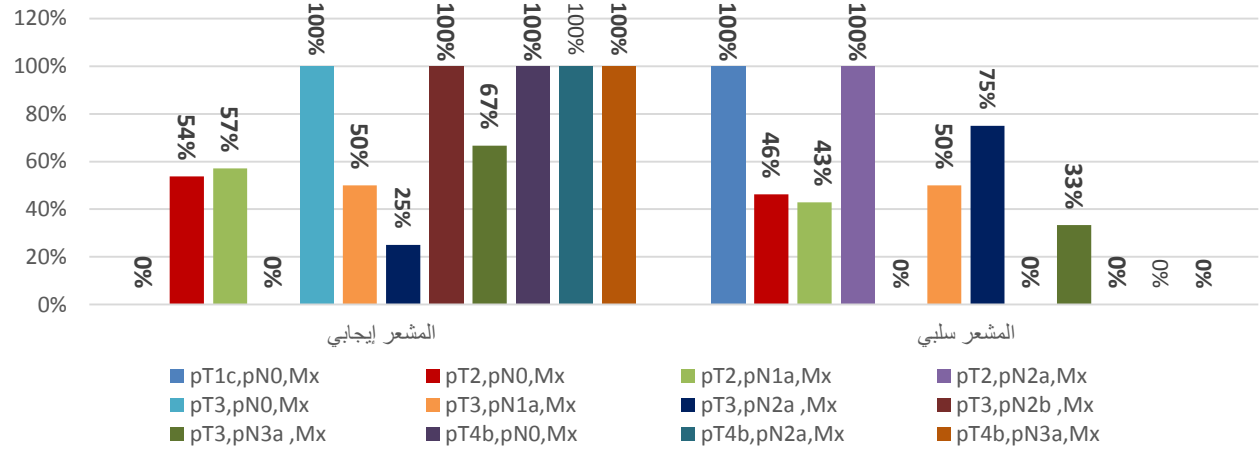
وتبين المخططات البيانية التالية (٥٣,٥٤,٥٥) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب درجة الخباثة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي:



المخطط (53) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين الدرجات النسيجية للورم



المخطط (54) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي



المخطط (55) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين المراحل الباثولوجية

يبين الجدول التالي(٣٢) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين الـ CD10 والعوامل السريرية والباثولوجية وهي (حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي).

الجدول (32) العلاقة بين المشعر CD10 وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي

المتغير	الفئة	سلبي (%)	إيجابي (%)
حجم الورم	من 10mm وحتى 20mm	10 (100%)	0 (0%)
	أكبر من 20mm وحتى 50mm	18 (42.9%)	24 (57.1%)
	أكبر من 50mm	12 (25%)	36 (75%)
	P-value	0.000 (***)	
عدد العقد اللمفاوية	جميع العقد سلبية	20 (45.5%)	24 (54.5%)
	من 1 إلى 3 عقد فيها إصابة ورمية	8 (44.4%)	10 (55.6%)
	من 4 إلى 9 عقد فيها إصابة ورمية	8 (50%)	8 (50%)
	10 عقد أو أكثر فيها إصابة ورمية	4 (18.2%)	18 (81.8%)

	P-value	0.126 (NS)	
حالة العقد اللمفاوية Lymph Status node	positive / Metastases مصاب بالورم	20 (35.7%)	36 (64.3%)
	negative / No metastases غير مصاب بالورم	20 (45.5%)	24 (54.5%)
	P-value	0.324 (NS)	
التصنيف الجزيئي Molecular classification	Triple Negativeسرطانة سلبية الثلاثية	6 (37.5%)	10 (62.5%)
	HER2-positive(non-luminal) سرطانة إيجابية لا لمعية	0 (0%)	10(100%)
	luminal A سرطانة لمعية	8 (66.7%)	4 (33.3%)
	Luminal B like (HER2- negative)	26 (46.4%)	30 (53.6%)
	Luminal B like (HER2- positive)	0 (0%)	6 (100%)
	P-value	0.004 (**)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

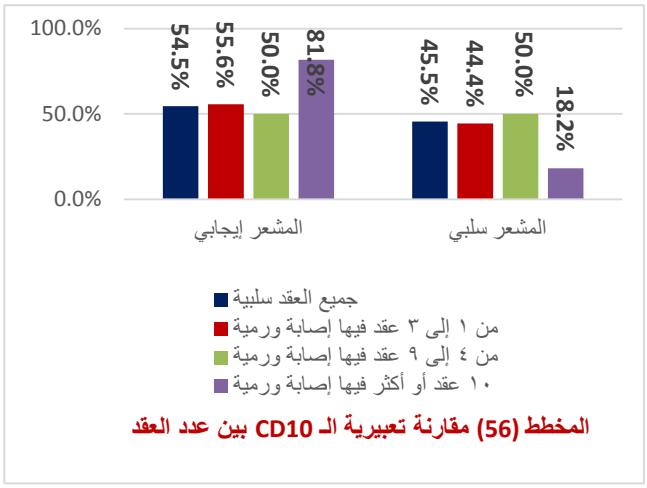
تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في تعبيرية الـ CD10 بين حجوم الورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين حجوم الورم حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة كانت للمرضى الذين تجاوز حجم الورم لديهم 50mm ونسبتهم 75% تليهم المرضى الذين تراوح حجم الورم لديهم بين 21mm و50mm ونسبتهم 57.1%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين حجوم الورم حيث أن أعلى نسبة سلبية الـ CD10 في العينة كانت للمرضى الذين تراوح حجم الورم لديهم بين 10mm و20mm ونسبتهم 100% تليهم المرضى الذين تراوح حجم الورم لديهم بين 20mm و50mm ونسبتهم 42.9% وأخيراً المرضى الذين تجاوز حجم الورم لديهم 50mm ونسبتهم 25%.

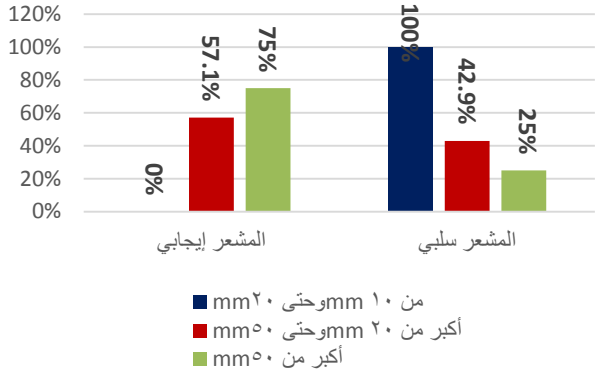
وتبين وجود فروق حقيقية في تعبيرية الـ CD10 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.004، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة للنمطين ((HER2-positive(non-luminal)) و (Luminal B like (HER2- positive)) بنسبة 100% يليه النمط (Triple Negative) بنسبة 62.5% يليه النمط (Luminal B like (HER2- negative)) بنسبة 53.6% وأخيراً النمط (luminal A) بنسبة 33.3%.وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للنمط (luminal A) بنسبة 66.7% يليه النمط (Luminal B like (HER2- negative)) بنسبة 46.4% يليه النمط (Triple Negative) بنسبة 37.5% وأخيراً الأنماط ((HER2-positive(non-luminal)) و (HER2-positive(non-luminal)) بنسبة 0%.

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في تعبيرية الـ CD10 بين حالتي العقد اللمفاوية وعددها لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

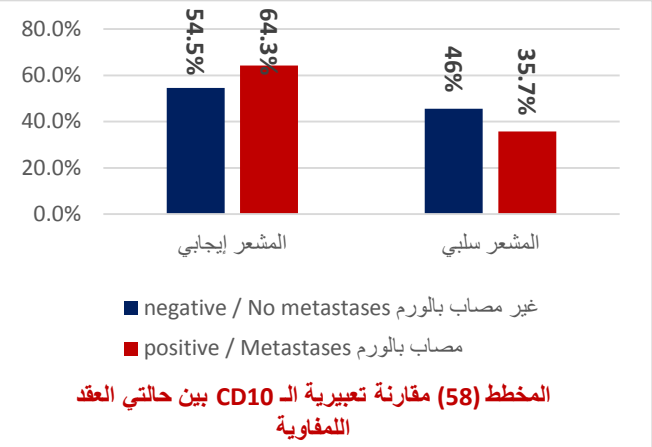
وتبين المخططات البيانية التالية(٥٦,٥٧,٥٨,٥٩) النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 حسب حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي:



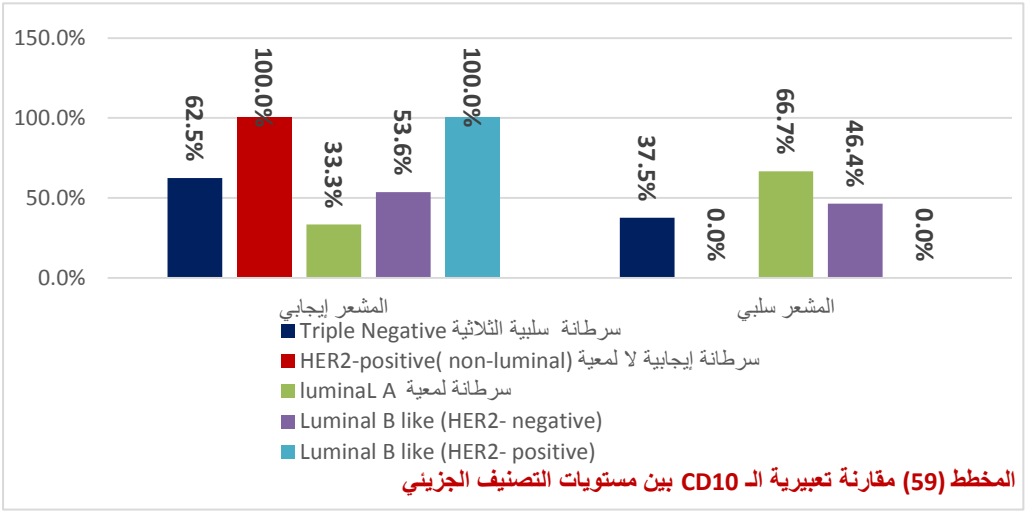
المخطط (56) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين عدد العقد



المخطط (57) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين حجوم الورم



المخطط (58) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين حالتي العقد اللمفاوية



المخطط (59) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين مستويات التصنيف الجزيئي

يبين الجدول التالي(٣٣) اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الـ CD10 والمشعرات الجديدة (الرشاحة اللمفاوية الورمية والـ p53):

الجدول (33) العلاقة بين المشعر CD10 والمشعرات الجديدة (الرشاحة اللمفاوية الورمية و p53)

المتغير	الفئة	سلبي (%)	إيجابي (%)
الرشاحة اللمفاوية الورمية TILs	present موجود	16 (29.6%)	38 (70.4%)
	Absent غائب	24 (52.2%)	22 (47.6%)
	P-value	0.022 (*)	
p53 score	<1% negative	16 (80%)	4 (20%)
	1-10% intermediate expression	14 (28%)	36 (72%)
	>10% over expression	10 (33.3%)	20 (66.7%)
	P-value	0.000 (***)	
p53 Result	positive	24 (30%)	56 (70%)
	negative	16 (80%)	4 (20%)
	P-value	0.000 (***)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

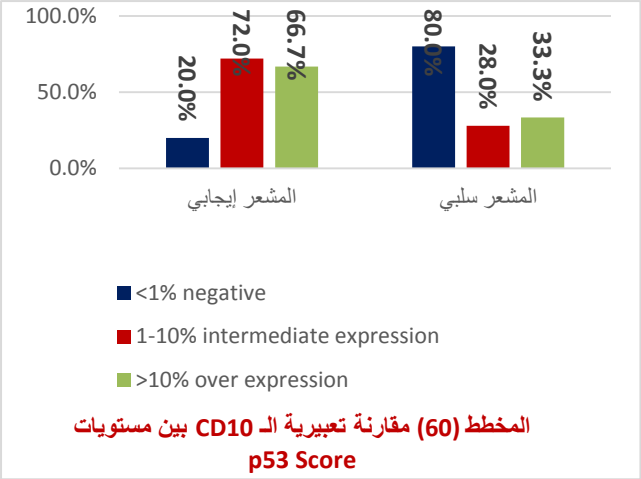
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين وجود وعدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.022، وتبين وجود فرق في إيجابية المشعر CD10 بين وجود وعدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 في العينة للذين وجدت لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية بنسبة 70.4% أما الذين لم توجد لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية فنسبتهم 47.6%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين وجود وعدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين لا توجد لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية بنسبة 52.2% أما الذين وُجدت لديهم الرشاحة اللمفاوية الورمية فنسبتهم 29.6%.

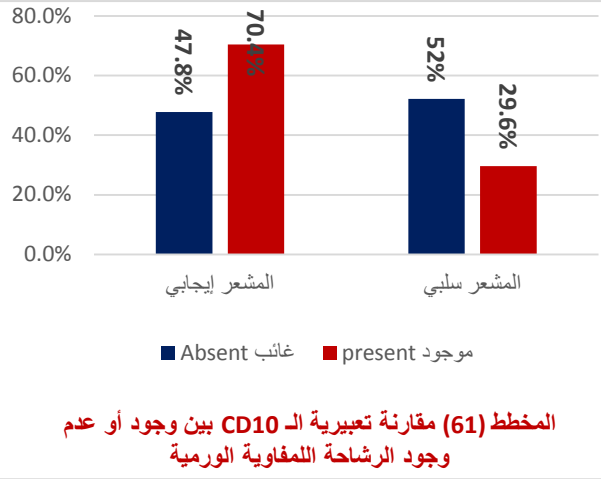
وتبين وجود فروق حقيقية في تعبيرية الـ CD10 بين نتائج p53 حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في إيجابية الـ CD10 بين نتائج p53 حيث أن أعلى نسبة لإيجابية CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية p53 لديهم إيجابية بنسبة 70% تليها التعبيرية السلبية بنسبة 20%.

وتبين وجود فرق في سلبية الـ CD10 بين نتائج p53 حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ CD10 في العينة للذين كانت تعبيرية p53 لديهم سلبية بنسبة 80% تليها التعبيرية الإيجابية بنسبة 30%.

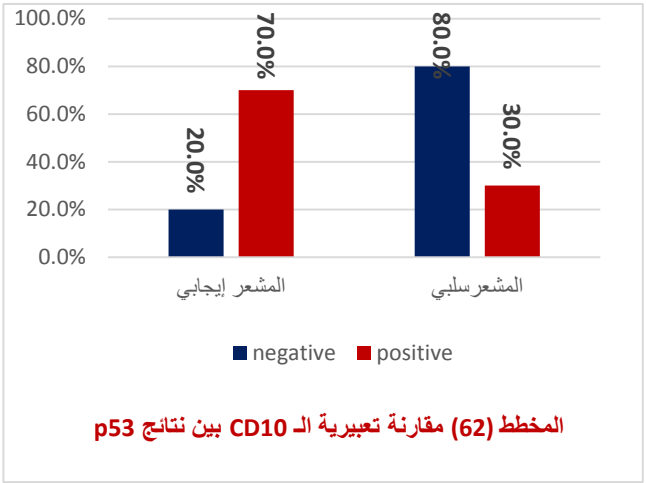
وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لتعبيرية الـ CD10 وغياب أو وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية و الـ p53:



المخطط (60) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين مستويات p53 Score



المخطط (61) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين وجود أو عدم وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية



المخطط (62) مقارنة تعبيرية الـ CD10 بين نتائج p53

يبين الجدول التالي(٣٤) نتائج اختبار سبيرمان لدراسة علاقة الارتباط بين تعبيرية الـ CD10 مع مشعر نوتنغهام ونسبة TILs و ER Allred score و ER H-score و PgR Allred score و PgR H-score ونسبة KI67 ومجموع عدد الأوعية الدموية في أربع ساحات باستخدام المشعر CD105 ومتوسط CD105 عدد الأوعية الدموية في أربع ساحات :

جدول (34): ارتباط تعبيرية المشعر CD10 مع مشعر نوتنغهام ونسبة TILs و ER Allred score و ER H-score و PgR Allred score وPgR H-score و نسبة KI67 ومجموع CD105 متوسط CD105 ▯

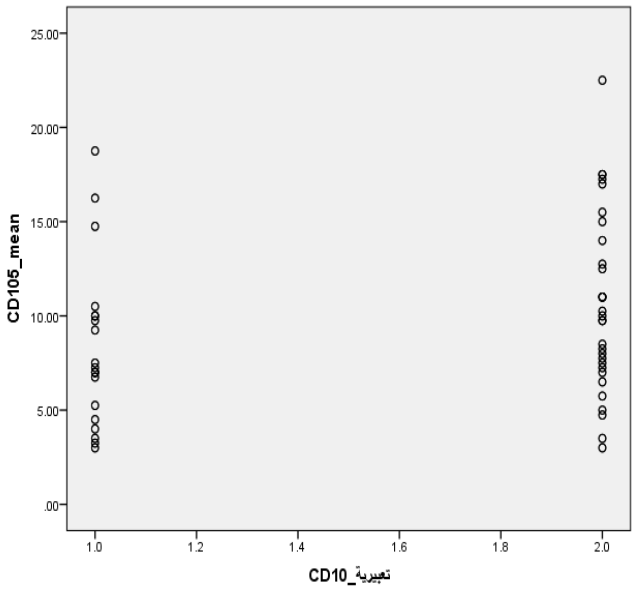
المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية
تعبيرية الـ CD10	مشعر نوتنغهام	0.354	0.000	***
تعبيرية الـ CD10	نسبة TILs	0.212	0.034	*
تعبيرية الـ CD10	عدد العقد اللمفاوية	0.173	0.085	NS
تعبيرية الـ CD10	ER Allred score	-0.257	0.01	*
تعبيرية الـ CD10	ER H-score	-0.297	0.003	**
تعبيرية الـ CD10	PgR Allred score	-0.193	0.055	NS
تعبيرية الـ CD10	PgR H-score	-0.208	0.037	*
تعبيرية الـ CD10	نسبة KI67	0.556	0.000	***
تعبيرية الـ CD10	مجموع CD105	0.270	0.007	***
تعبيرية الـ CD10	متوسط CD105	0.270	0.007	***

▯ ارتباط سبيرمان Spearman Correlation، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا ، (*) : جوهرية عند P<0.05 ، (**) جوهرية عند P<0.01 ، (***) جوهرية عند P<0.001،

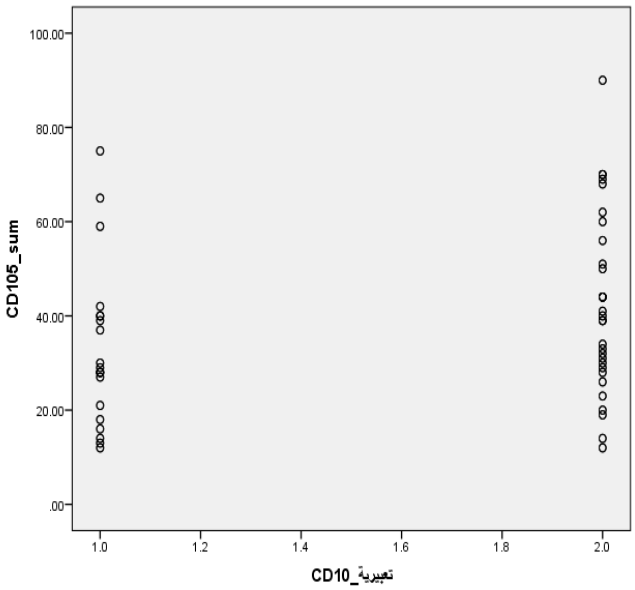
تبين نتائج الجدول السابق وجود علاقة ارتباط طردية بين تعبيرية الـ CD10 و (مشعر نوتنغهام، نسبة ki67) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

كما تبين وجود علاقة ارتباط طردية بين تعبيرية الـ CD10 و (نسبة TILs، مجموع CD105، متوسط CD105) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين وجود علاقة ارتباط عكسية بين تعبيرية الـ CD10 و(ER H-score، ER H-score، PgR H-score) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.



المخطط (63) العلاقة بين تعبيرية الـ CD10 ومتوسط المساحات، حيث 1 يعبر عن السلبية و 2 يعبر عن الإيجابية



المخطط (64) العلاقة بين تعبيرية الـ CD10 ومجموع المساحات، حيث 1 يعبر عن السلبية و 2 يعبر عن الإيجابية

3-2-6-دراسة العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية

في هذا القسم سيتم دراسة علاقة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية وهي وذلك عن طريق اختبار مربع كاي وارتباط سبيرمان.

ويبين الجدول التالي(٣٥) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والعوامل الباثولوجية:

الجدول (35) العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية و والعوامل الباثولوجية

High Grade (%)	Intermediate Grade (%)	Low Grade (%)	الفئة	المتغير
10 (62.5%)	0 (0%)	6 (37.5%)	positive	تعبيرية مستقبل HER2/neu
14 (17.5%)	26 (32.5%)	40 (50%)	negative	
2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	Equivocal	
0.001 (***)			P-value	
4 (25%)	2 (12.5%)	10 (62.5%)	low index	نتيجة المشعر التكاثري KI67
4 (14.3%)	8 (28.6%)	16 (57.1%)	Intermediate index	
18 (32.1%)	18 (32.1%)	20 (35.7%)	High index	
0.136 (NS)			P-value	
18 (24.3%)	16 (21.6%)	40 (54.1%)	positive	تعبيرية مستقبل الاستروجين Expression ER
8 (30.8%)	12 (46.2%)	6 (23.1%)	negative	
0.015 (*)			P-value	
16 (22.2%)	16 (22.2%)	40 (55.6%)	positive	تعبيرية مستقبل البروجيسترون Expression PgR
10 (35.7%)	12 (42.9%)	6 (21.4%)	negative	
0.008 (**)			P-value	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروق جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2-neu حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.001، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2-neu حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة في العينة للذين كانت تعبيرية مستقبل HER2-neu لديهم سلبية بنسبة 50% أما الذين كانت تعبيرية مستقبل HER2-neu لديهم إيجابية فنسبتهم 37.5%.

وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة بين ايجابية وسلبية والتباس مستقبل HER2-neu حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة في العينة للذين كانت تعبيرية مستقبل HER2-neu لديهم إيجابية بنسبة 62.5% أما الذين كانت تعبيرية مستقبل HER2-neu لديهم سلبية فنسبتهم 17.5%.

وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.015، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة في العينة للذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم إيجابية بنسبة 54.1% أما الذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم سلبية فنسبتهم 23.1%.

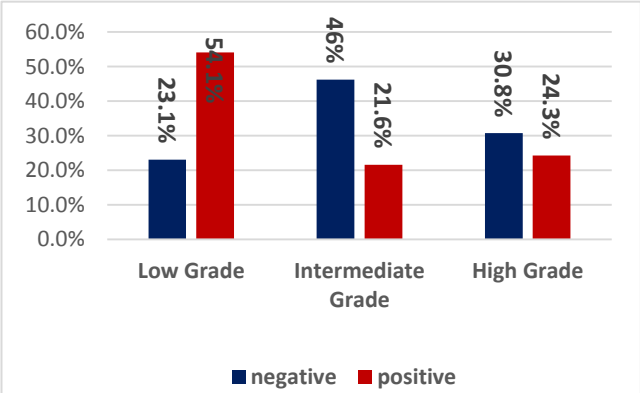
وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة بين ايجابية وسلبية مستقبل الاستروجين حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة في العينة للذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم سلبية بنسبة 30.8% أما الذين كانت تعبيرية الاستروجين لديهم سلبية فنسبتهم 24.3%.

وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.008، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة في العينة للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم إيجابية بنسبة 55.6% أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم سلبية فنسبتهم 21.4%.

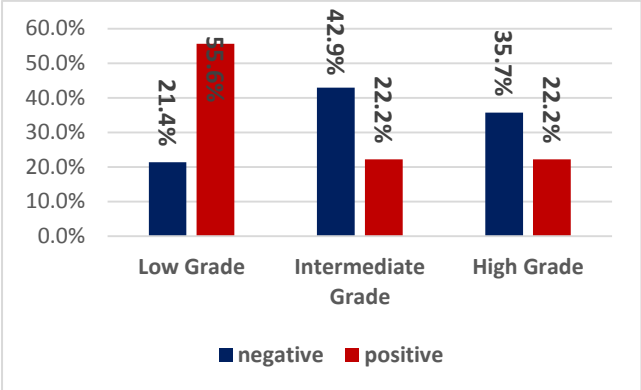
وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة في العينة للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم سلبية بنسبة 35.7% أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم إيجابية فنسبتهم 22.2%.

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين نتائج المشعر التكاثري لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

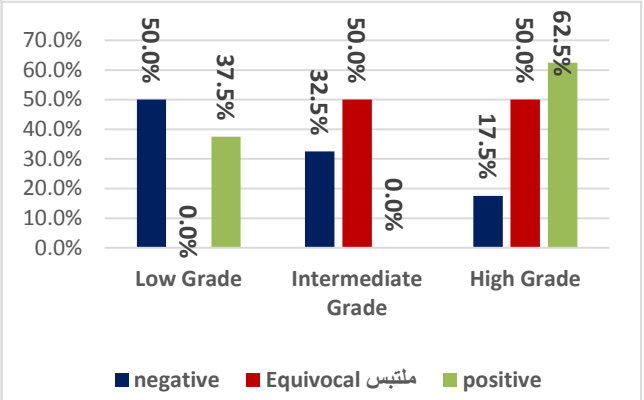
وتبين المخططات البيانية التالية(٦٥,٦٦) النسب المئوية لدرجة الرشاحة اللمفاوية الورمية حسب مستويات مستقبل HER2–neu ونتيجة المشعر التكاثري وتعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون:



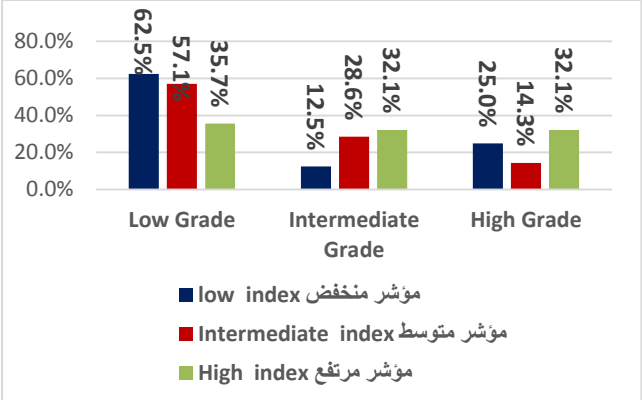
المخطط (65) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين تعبيريتي مستقبل الاستروجين



المخطط (66) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين تعبيريتي مستقبل البروجيستيرون



المخطط (68) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين تعبيرية HER2/neu



المخطط (67) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين نتائج المشعر التكاثري

ويبين الجدول التالي(٣٦) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والعوامل السريرية وهي (العمر والنمط النسيجي للمرض):

الجدول (36) العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والعمر والنمط النسيجي للأورام

المتغير	الفئة	Low Grade (%)	Intermediate Grade (%)	High Grade (%)
فئات العمر	من 30 إلى 39	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)
	من 40 إلى 49	6 (27.3%)	8 (36.4%)	8 (36.3%)
	من 50 إلى 59	18 (56.3%)	6 (18.8%)	8 (25%)
	من 60 إلى 69	8 (44.4%)	8 (44.4%)	2 (11.1%)
	من 70 إلى 79	12 (66.7%)	2 (11.1%)	4 (22.2%)
	P-value		0.070 (NS)	
النمط النسيجي للورم	IBC,NSTسرطانة الثدي الغازية بلا نمط خاص	22 (36.7%)	20 (33.3%)	18 (30%)
	ILCسرطانة الثدي الفصيصية	18 (60%)	6 (20%)	6 (20%)
	ICCالسرطانة الغربالية الغازية	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	Micropapillary Carcinomaالسرطانة الحليمية المجهرية	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
	Tubular carcinomaالسرطانة الأنبوبية	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	P-value		0.060 (NS)	

□: **الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001**

تبين نتائج الجدول السابق أنه لا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين فئات العمر وبين الأنماط النسيجية للورم لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

يبين الجدول التالي(٣٧) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والعوامل السريرية والباثولوجية وهي: (الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي):

الجدول (37) العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية و (الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي)

High Grade (%)	Intermediate Grade (%)	Low Grade (%)	الفئة	المتغير
2 (14.3%)	4 (28.6%)	8 (57.1%)	1	الدرجة النسيجية للورم Histologic grade
12 (21.4%)	12 (21.4%)	32 (57.1%)	2	
12 (40%)	12 (40%)	6 (20%)	3	
	0.016 (*)		P-value	
2 (25%)	0 (0%)	6 (70%)	pT1c,pN0,Mx	المرحلة الباثولوجية Pathologic stage
4 (15.4%)	6 (23.1%)	16 (61.5%)	pT2,pN0,Mx	
4 (28.4%)	4 (28.6%)	6(42.9%)	pT2,pN1a,Mx	
0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	pT2,pN2a,Mx	
0 (0%)	4 (50%)	4 (50%)	pT3,pN0,Mx	
2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	pT3,pN1a,Mx	
2 (25%)	0 (0%)	6 (75%)	pT3,pN2a,Mx	
0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	pT3,pN2b,Mx	
4 (33.3%)	6 (50%)	2 (16.7%)	pT3,pN3a,Mx	
0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	pT4b,pN0,Mx	
0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	pT4b,pN2a,Mx	
6 (60%)	4 (40%)	0 (0%)	pT4b,pN3a,Mx	
	0.005 (**)		P-value	
26 (31%)	26 (31%)	32 (38.1%)	present موجود	الغزو الوعائي اللمفي LVI
0 (0%)	2 (12.5%)	14 (87.5%)	Absent غائب	
	0.001 (***)		P-value	

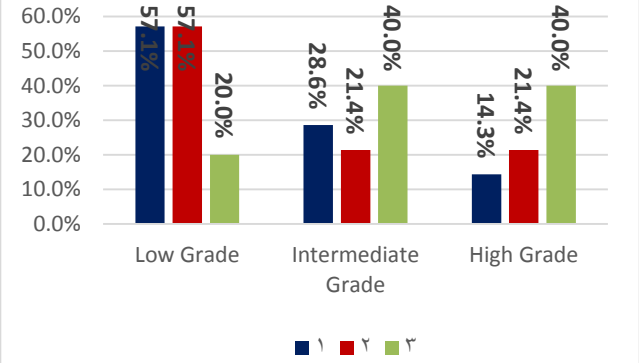
□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين الدرجات النسيجية للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.016، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين درجات الخباثة النسيجية للورم حيث أن أعلى نسبة للدرجة المنخفضة للرشاحة اللمفاوية الورمية في العينة كانت للدرجة الأولى والثانية بنسبة 57.1% تليهما الدرجة الثالثة بنسبة 20%.

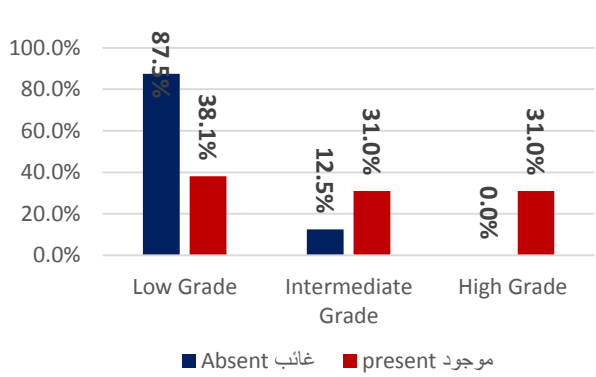
وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين المراحل الباثولوجية للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.005.

وبينت النتائج وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.001، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة في العينة للمرضى الذين لديهم غياب في الغزو الوعائي اللمفي بنسبة 87.5% أما المرضى الذين كان الغزو الوعائي اللمفي لديهم موجود فنسبتهم 38.1%. وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة في العينة للمرضى الذين كان الغزو الوعائي اللمفي لديهم موجود بنسبة 100% أما المرضى الذين لديهم غياب في الغزو الوعائي اللمفي فنسبتهم 0%.

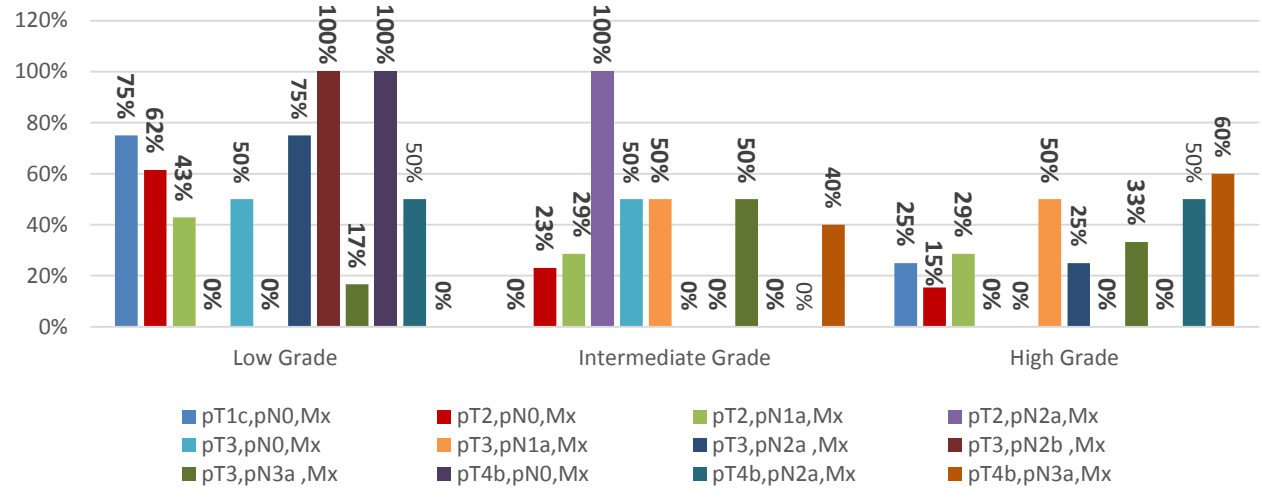
وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لدرجة الرشاحة اللمفاوية الورمية حسب الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي:



المخطط (69) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية بين الدرجات النسيجية للورم



المخطط (70) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي



المخطط (71) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين المراحل الباثولوجية

يبين الجدول التالي(٣٨) اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والعوامل الباثولوجية وهي (حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية وعددها والتصنيف الجزيئي):

الجدول (38) العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية و (حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية وعددها والتصنيف الجزيئي)

المتغير	الفئة	Low Grade (%)	Intermediate Grade (%)	High Grade (%)
حجم الورم	من 10mm وحتى 20mm	6 (60%)	0 (0%)	4 (40%)
	أكبر من 20mm وحتى 50mm	24 (57.1%)	12 (28.6%)	6 (14.3%)
	أكبر من 50mm	16 (33.3%)	16 (33.3%)	16 (33.3%)
	P-value		0.033 (*)	
عدد العقد	جميع العقد سلبية	28 (63.6%)	10 (22.7%)	6 (13.6%)
	من 1 إلى 3 عقد فيها إصابة ورمية	6 (33.3%)	6 (33.3%)	6 (33.3%)
	من 4 إلى 9 عقد فيها إصابة ورمية	10 (62.5%)	2 (12.5%)	4 (25%)
	10 عقد أو أكثر فيها إصابة ورمية	2 (9.1%)	10 (45.5%)	10 (45.5%)
	P-value		0.001 (***)	
حالة العقد اللمفاوية Lymph Status node	مصاب بالورم positive / Metastases	18 (32.1%)	18 (32.1%)	20 (35.7%)
	غير مصاب بالورم negative / No metastases	28 (63.6%)	10 (22.7%)	6 (13.6%)
	P-value		0.005 (**)	
امتداد الورم خارج المحفظة Extension Extra nodal	present امتداد	16 (33.3%)	14 (26.2%)	18 (37.5%)
	absent لاامتداد	30 (57.7%)	14 (26.9%)	8 (15.4%)
	P-value		0.019 (*)	
التصنيف الجزيئي Molecular classification	Triple Negativeسرطانة سلبية الثلاثية	0 (0%)	12 (75%)	4 (25%)
	HER2-positive(non-luminal)سرطانة إيجابية لا لمعية	6 (60%)	0 (0%)	4 (40%)
	luminal Aسرطانة لمعية	10 (83.3%)	0 (0%)	2 (16.7%)
	Luminal B like (HER2- negative)	30 (53.6%)	16 (28.6%)	10 (17.9%)
	Luminal B like (HER2- positive)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
	P-value		0.000 (***)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين حجوم الورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.033، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين حجوم الورم حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة في العينة كانت للمرضى الذين تراوح حجم الورم لديهم بين 10mm و20mm ونسبتهم 60% تليهم المرضى الذين تراوح حجم

الورم لديهم بين 21mm و50mm ونسبتهم 57.1% وأخيراً المرضى الذين تجاوز حجم الورم لديهم 50mm ونسبتهم 33.3%.

وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية متوسطة الدرجة الدرجة بين حجوم الورم حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية متوسطة الدرجة في العينة كانت للمرضى الذين تجاوز حجم الورم لديهم 50mm ونسبتهم 33.3% يليهم المرضى الذين تراوح حجم الورم لديهم بين تراوح حجم الورم لديهم بين 21mm و50mm ونسبتهم 28.6% وأخيراً المرضى الذين تراوح حجم الورم لديهم بين 10mm و20mm ونسبتهم 0%.

وتبين وجود فروق حقيقية في في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين عدد العقد اللمفاوية حيث بلغت قيمة الاحتمالية 0.001، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين عدد العقد اللمفاوية حيث أن أعلى نسبة منخفضة الدرجة للرشاحة اللمفاوية الورمية في العينة كانت للمرضى ممن كانت جميع العقد اللمفاوية سلبية ونسبتهم 63.6% يليهم المرضى الذين تراوحت العقد المصابة لديهم بين (4-9) ونسبتهم 62.5% يليهم المرضى الذين تراوحت العقد المصابة لديهم بين (1-3) ونسبتهم 33.3% وأخيراً المرضى الذين كانت العقد المصابة لديهم 10 أو أكثر ونسبتهم 9.1%.

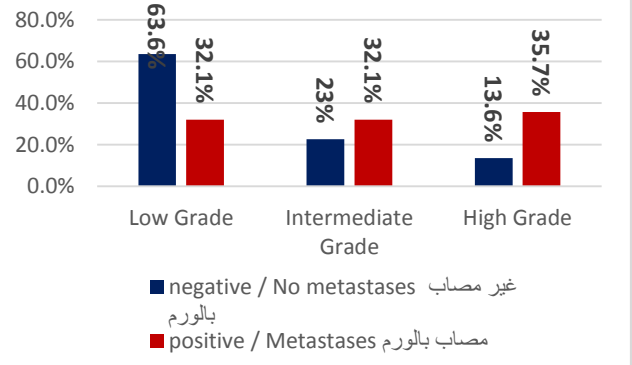
وتبين وجود فرق في للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة بين عدد العقد اللمفاوية حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة في العينة كانت للمرضى الذين كانت العقد المصابة لديهم 10 أو أكثر ونسبتهم 45.5% يليهم المرضى الذين تراوحت العقد المصابة لديهم بين (1-3) ونسبتهم 33.3% يليهم المرضى الذين تراوحت العقد المصابة لديهم بين (4-9) ونسبتهم 25% وأخيراً المرضى ممن كانت جميع العقد اللمفاوية سلبية لديهم ونسبتهم 13.6%.

وتبين وجود فروق حقيقية في في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين حالتي العقد اللمفاوية حيث بلغت قيمة الاحتمالية 0.005، وتبين وجود فرق في الدرجة المنخفضة للرشاحة اللمفاوية الورمية بين حالتي العقد اللمفاوية حيث أن أعلى نسبة للدرجة المنخفضة للرشاحة اللمفاوية الورمية في العينة كانت للمرضى غير المصابين بالورم ونسبتهم 63.6% أما المصابين بالورم فنسبتهم 32.1%.
وتبين وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة بين مستويات التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة في العينة للسرطانة اللمعية(luminal A) بنسبة 83.3%.

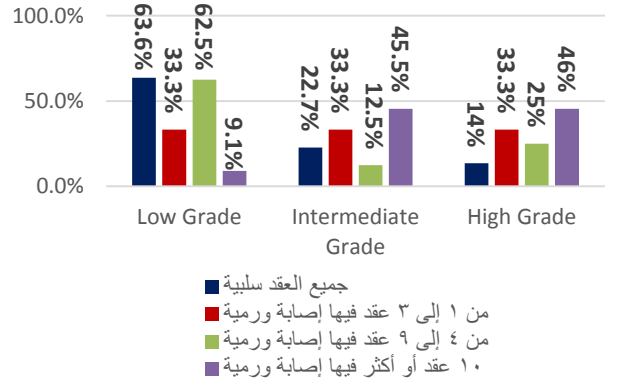
وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية متوسطة الدرجة بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة للدرجة المتوسطة للرشاحة اللمفاوية الورمية في العينة ممن كان تصنيفهم الجزيئي (Triple Negative) بنسبة 75% يليه ((Luminal B like (HER2- negative) بنسبة 28.6%.

وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة الرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة في العينة ممن كان تصنيفهم الجزيئي (Luminal B like (HER2- positive)) بنسبة 100% يليه (HER2-positive) بنسبة 40% يليه (Triple Negative) بنسبة 25% يليه المرضى ممن تصنيفهم الجزيئي (Luminal B like (HER2- negative)) بنسبة 17.9% وأخيراً (luminal A) بنسبة 16.7%.

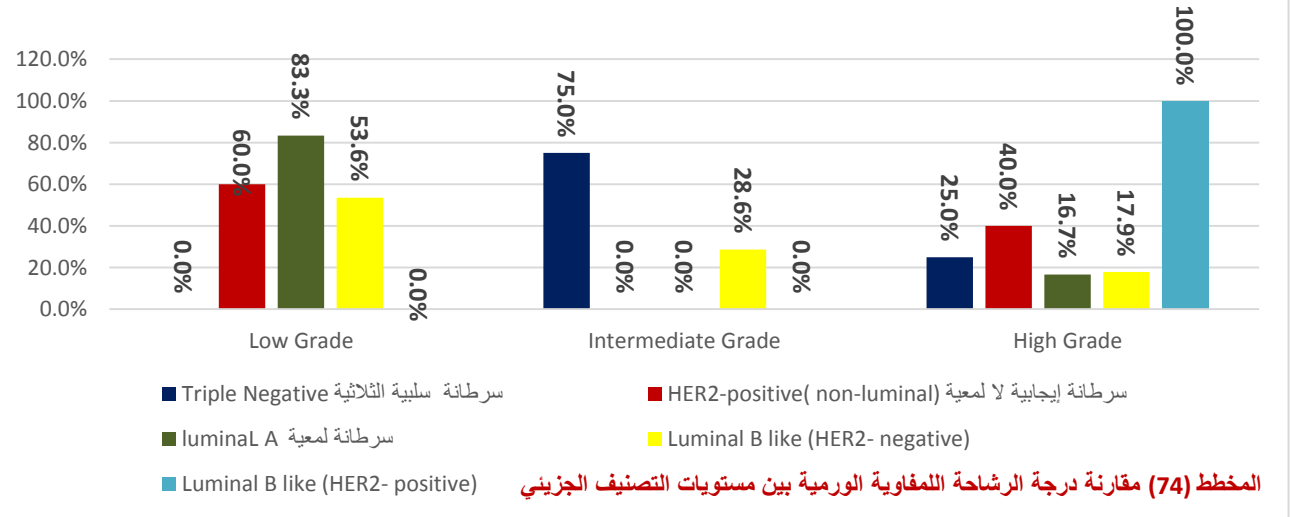
وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لدرجة الرشاحة اللمفاوية الورمية حسب حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية وعددها والتصنيف الجزيئي:



المخطط (72) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين حالتي العقد اللمفاوية



المخطط (73) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين عدد العقد



المخطط (74) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين مستويات التصنيف الجزيئي

يبين الجدول التالي(٣٩) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والمشعرات الجديدة (CD10 و p53):

الجدول (39) العلاقة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية والمشعرات الجديدة (CD10 وp53)

High Grade (%)	Intermediate Grade (%)	Low Grade (%)	الفئة	المتغير
18 (30%)	20 (33.3%)	22 (36.7%)	positive	المشعر CD10
8 (20%)	8 (20%)	24 (60%)	negative	
	0.071 (NS)		**P-value**	
4 ((20%)	4 (20%)	12 (60%)	<1% negative	p53 score
12 (24%)	10 (20%)	28 (56%)	-10% intermediate expression1	
10 (33.3%)	14 (46.7%)	6 (20%)	>10% over expression	
	0.013 (***)		**P-value**	

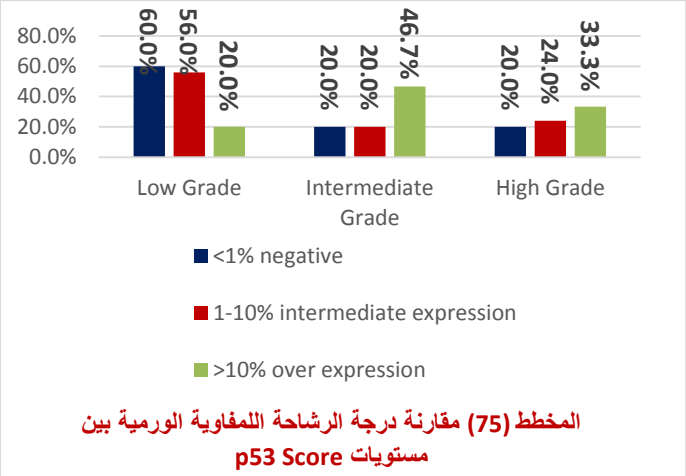
□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

وتبين وجود فروق حقيقية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين p53 حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.013، وتبين وجود فرق في الدرجة المنخفضة للرشاحة اللمفاوية الورمية بين مستويات الحرز المناعي المستخدم للمشعر p53 حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية منخفضة الدرجة في العينة للذين كان الحرز المناعي للمشعر p53 لديهم (1%>) بنسبة 60% الحرز المناعي (1-10%) بنسبة 56% وأخيراً (10%>) فنسبتهم 20%.

وتبين وجود فرق في الرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة بين مستويات p53 حيث أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة في العينة للذين كانت للحرز المناعي للمرضى ممن كان المشعر p53 لديهم (10%>) بنسبة 33.3% تليها المستوى (1-10%) بنسبة 24% وأخيراً المستوى (1%>) فنسبتهم 20%.

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين تعبيريتي المشعر CD10، لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لدرجة الرشاحة اللمفاوية الورمية وتعبيرية المشعر CD10 و p53:



المخطط (75) مقارنة درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية بين مستويات p53 Score

يبين الجدول التالي(٤٠) نتائج اختبار سبيرمان لدراسة علاقة الارتباط بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية مع مشعر نوتنغهام و ER Allred score و ER H-score و PgR Allred score و PgR H-score ونسبة KI67 ومجموع عدد الأوعية الدموية في أربع ساحات باستخدام المشعر CD105 متوسط عدد الأوعية الدموية في أربع ساحات باستخدام المشعر CD105:

الجدول (40): ارتباط درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية مع مشعر نوتنغهام ونسبة TILs و ER Allred score و ER H-score و PgR Allred score و PgR H-score و نسبة ki67 ومجموع CD105 متوسط CD105

المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	مشعر نوتنغهام	0.276	0.005	**
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	ER Allred score	-0.094	0.352	NS
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	ER H-score	-0.064	0.529	NS
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	PgR Allred score	-0.108	0.286	NS
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	PgR H-score	-0.145	0.150	NS
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	نسبة KI67	0.250	0.012	*
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	مجموع CD105	0.183	0.069	NS
درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية	متوسط CD105	0.183	0.069	NS

ارتباط سبيرمان Spearman Correlation، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا ، (*) : جوهرية عند P<0.05 ، (**) جوهرية عند P<0.01 ، (***) جوهرية عند P<0.001،

تبين نتائج الجدول السابق وجود علاقة ارتباط طردية ضعيفة بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية و (مشعر نوتنغهام، نسبة KI67) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

3-2-7-دراسة العلاقة بين المشعر p53 والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية:

في هذا القسم سيتم دراسة علاقة البروتين الورمي p53 والعوامل الإنذارية والسريرية والباثولوجية وهي (العمر، حالة العقد اللمفاوية، درجة الورم، النمط النسيجي للورم، حجم الورم، حالة المستقبلات الهرمونية ER و PR و مستقبل HER2-neu، التصنيف الجزيئي للأورام، الغزو الوعائي اللمفية، النقائل للعقد االلمفاوية، عدد العقد اللمفاوية المصابة، المشعر التكاثري KI67). وذلك عن طريق اختبار كاي مربع وارتباط سبيرمان

الحرز المناعي النهائي:يعتبر الـ p53 إيجابياً في حال أبدى تلون في ١% أو أكثر من نوى الخلايا الورمية.

يبين الجدول التالي(٤١) اختبار مربع كاي لدراسة العلاقة بين المشعر الورمي p53 والعوامل الباثولوجية وهي (تعبيرية مستقبل HER2-neu ونتيجة المشعر التكاثري وتعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون)

الجدول (41) العلاقة بين المشعر الورمي P53 والعوامل الباثولوجية

المتغير	الفئة	negative سلبي (%)	positive إيجابي (%)
تعبيرية مستقبل HER2/neu	negative	18 (22.5%)	62 (77.5%)
	Equivocal	2 (50%)	2 (50%)
	positive	0 (0%)	16 (100%)
	P-value	0.038 (*)	
نتيجة المشعر التكاثري KI67	low index	12 (75%)	4 (25%)
	Intermediate index	6 (21.4%)	22 (78.6%)
	High index	2 (3.6%)	54 (96.4%)
	P-value	0.000 (***)	
تعبيرية مستقبل الاستروجين Expression ER	negative	2 (7.7%)	24 (92.3%)
	positive	18 (24.3%)	56 (75.7%)
	P-value	0.068 (NS)	
تعبيرية مستقبل البروجيسترون Expression PgR	negative	2 (7.1%)	26 (92.9%)
	positive	18 (25%)	54 (75%)
	P-value	0.045 (*)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في نتائج المشعر الورمي بين تعابير عامل النمو البشري حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.038، وتبين وجود فرق في سلبية المشعر الورمي بين تعبيرية مستقبل HER2-neu حيث أن أعلى نسبة لسلبية المشعر الورمي في العينة للذين كانت تعبيرية العامل HER2-neu لديهم ملتبسة ونسبتهم 50% تليها التعبيرية السلبية ونسبتهم 22.5% أما الذين كانت تعبيرية العامل HER2-neu لديهم إيجابية فنسبتهم 0%.

كما تبين وجود فرق في إيجابية المشعر الورمي بين تعبيرية العامل HER2-neu حيث أن أعلى نسبة لإيجابية المشعر الورمي في العينة للذين كانت تعبيرية العامل HER2-neu لديهم إيجابية ونسبتهم

100% تليها التعبيرية السلبية ونسبتهم 77.5% أما الذين كانت تعبيرية العامل HER2-neu لديهم ملتبسة فنسبتهم 50%.

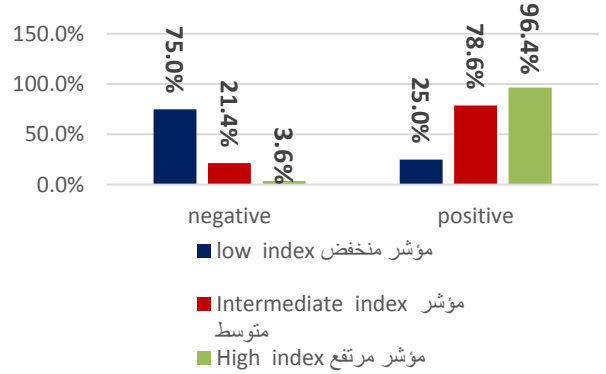
كما بينت النتائج وجود فروق حقيقية في نتائج المشعر الورمي بين نتائج المشعر التكاثري حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000، وتبين وجود فرق في سلبية المشعر الورمي بين نتائج المشعر التكاثري حيث أن أعلى نسبة لسلبية المشعر الورمي في العينة للمرضى ممن كان لديهم مشعر تكاثري المنخفض ونسبتهم 75%

كما تبين وجود فرق في إيجابية المشعر الورمي بين نتائج المشعر التكاثري حيث أن أعلى نسبة لإيجابية المشعر الورمي في العينة للمرضى ممن كان لديهم مشعر تكاثري مرتفع ونسبتهم 96.4% ثم المرضى ممن لديهم مشعر تكاثري متوسط ونسبتهم 78.6% وأخيراً المرضى ممن كان المشعر التكاثري لديهم منخفض ونسبتهم 25%.

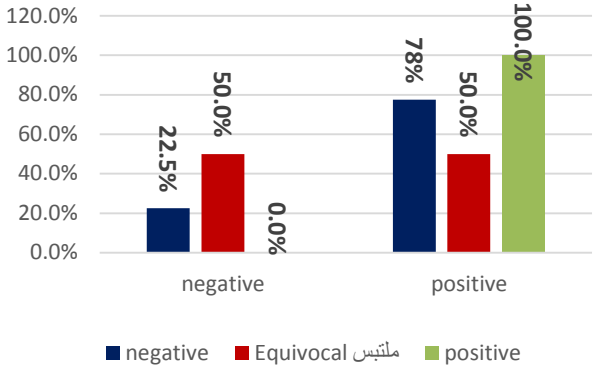
كما بينت النتائج وجود فروق حقيقية في نتائج المشعر الورمي بين ايجابية وسلبية مستقبل البروجيستيرون حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.045، وتبين أن أعلى نسبة لسلبية الـ p53 في العينة للمرضى للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم سلبية بنسبة 25% أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم إيجابية فنسبتهم 7.1%.

وشوهدت أعلى نسبة لإيجابية الـ p53 في العينة للمرضى للذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم سلبية بنسبة 92.9% أما الذين كانت تعبيرية البروجيستيرون لديهم إيجابية فنسبتهم 75%.

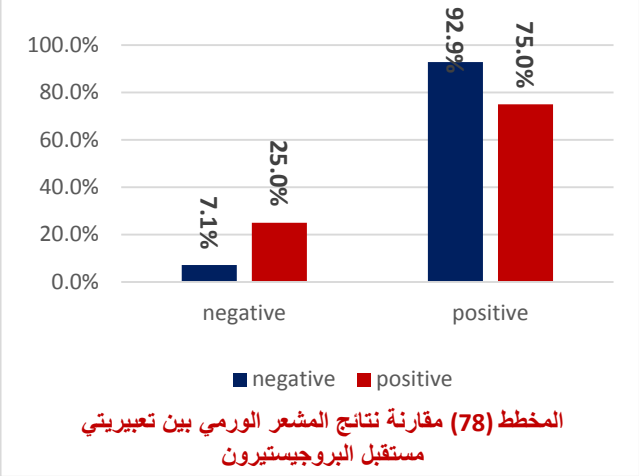
ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في نتائج الـ p53 وتعبيرية مستقبل الاستروجين، لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%. وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لنتائج الـ p53 حسب تعبيرية مستقبل HER2-neu ونتيجة المشعر التكاثري وتعبيرية مستقبل الاستروجين وتعبيرية مستقبل البروجيستيرون:



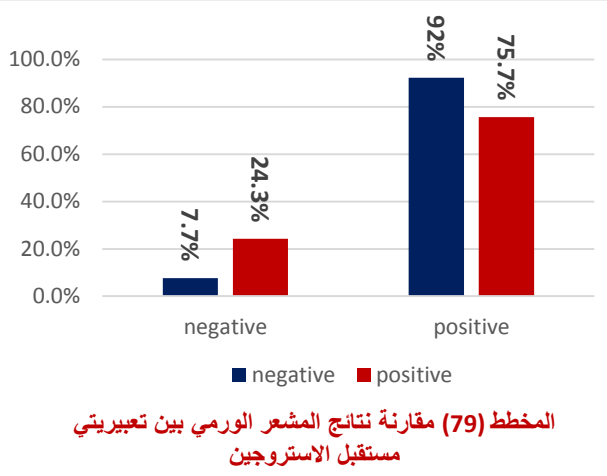
المخطط (76) نتائج المشعر الورمي بين نتائج المشعر التكاثري



المخطط (77) مقارنة نتائج المشعر الورمي بين تعابير HER2/neu



المخطط (78) مقارنة نتائج المشعر الورمي بين تعبيريتي مستقبل البروجيستيرون



المخطط (79) مقارنة نتائج المشعر الورمي بين تعبيريتي مستقبل الاستروجين

ويبين الجدول التالي(٤٢) اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الـ p53 والعوامل السريرية وهي: (العمر والنمط النسيجي للمرض):

الجدول (42) العلاقة بين الـ p53 والعمر والنمط النسيجي للمرض

المتغير	الفئة	negative سلبي (%)	positive إيجابي (%)
فئات العمر	من 30 إلى 39	2 (20%)	8 (80%)
	من 40 إلى 49	2 (9.1%)	20 (90%)
	من 50 إلى 59	12 (37.5%)	20 (62.5%)
	من 60 إلى 69	0 (0%)	18 (100%)
	من 70 إلى 79	4 (22.2%)	14 (77.8%)
	P-value	0.015 (*)	
النمط النسيجي للورم	IBC,NST	4 (6.7%)	56 (93.3%)
	ILC	14 (46.7%)	16 (53.3%)
	ICC	2 (50%)	2 (50%)
	Micropapillary Carcinoma	0 (0%)	4 (100%)
	Tubular carcinoma	0 (0%)	2 (100%)
	P-value	0.000 (***)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

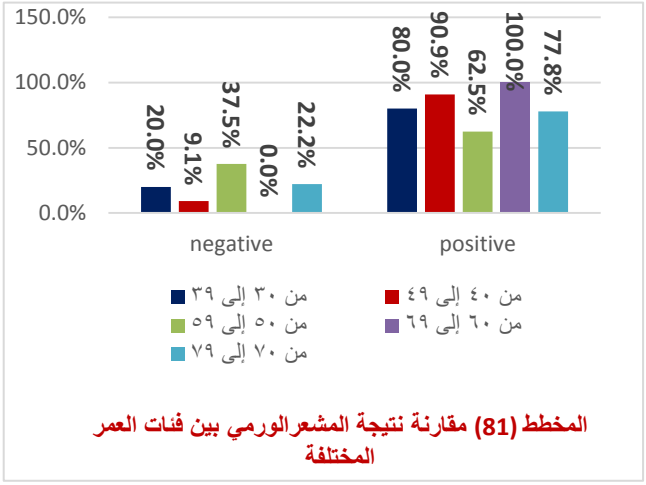
تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في نتيجة الـ p53 بين فئات العمر المختلفة حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.015.

كما تبين وجود فروق حقيقية في نتيجة الـ p53 بين الأنماط النسيجية المختلفة للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P= 0.000، وتبين وجود فرق في سلبية المشعر الورمي بين الأنماط النسيجية المختلفة للورم، حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ p53 في العينة كانت للنمط (ICC) بنسبة 50% يليه النمط (ILC) بنسبة 46.7% يليه النمط (IBC, NST) بنسبة 6.7% وأخيراً النمطين (Tubular carcinoma) و (Micropapillary Carcinoma) بنسبة 0%.

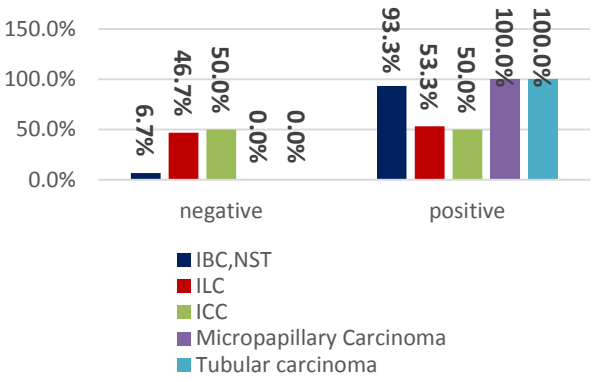
وتبين وجود فرق في إيجابية الـ p53 بين الأنماط النسيجية المختلفة للورم حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ p53 في العينة كانت للنمطين (Tubular carcinoma) و (Micropapillary Carcinoma)

بنسبة 100% يليه النمط (IBC, NST) بنسبة 93.3% يليه النمط (ILC) بنسبة 53.3% وأخيراً االنمط (ICC) بنسبة 50%.

وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لنتيجة الـ p53 حسب فئات العمر والجانب المتأثر والأنماط النسيجية للورم:



المخطط (81) مقارنة نتيجة المشعرالورمي بين فئات العمر المختلفة



المخطط (80) مقارنة نتيجة المشعر الورمي بين الأنماط النسيجية المختلفة

يبين الجدول التالي(٤٣) اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الـ p53 والعوامل السريرية والباثولوجية وهي: (الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي)

الجدول (43) العلاقة بين الـ p53 و (الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي)

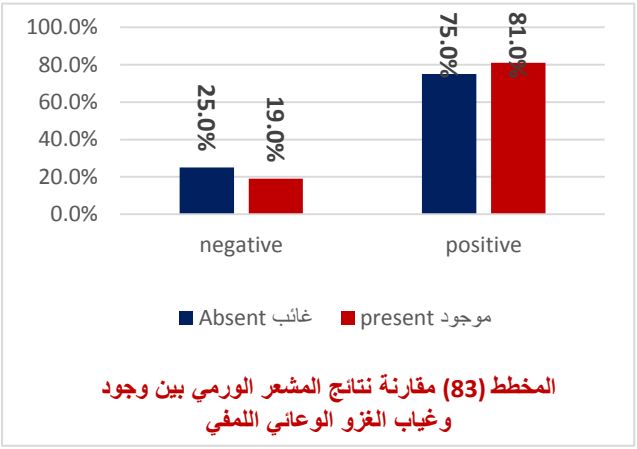
المتغير	الفئة	negative سلبي (%)	positive إيجابي (%)
الدرجة النسيجية للورم Histologic grade	1	6 (42.9%)	8 (57.1%)
	2	14 (25%)	42 (75%)
	3	0 (0%)	30 (100%)
	P-value	0.002 (**)	
المرحلة الباثولوجية Pathologic stage	pT1c,pN0,Mx	4 (50%)	4 (50%)
	pT2,pN0,Mx	6 (23.1%)	20 (76.9%)
	pT2,pN1a,Mx	4 (28.6%)	10 (71.4%)
	pT2,pN2a,Mx	0 (0%)	2 (100%)
	pT3,pN0,Mx	2 (25%)	6 (75%)
	pT3,pN1a,Mx	0 (0%)	4 (100%)
	pT3,pN2a,Mx	2 (25%)	6 (75%)
	pT3,pN2b,Mx	0 (0%)	2 (100%)
	pT3,pN3a,Mx	2 (16.7%)	10 (83.3%)
	pT4b,pN0,Mx	0 (0%)	2 (100%)
	pT4b,pN2a,Mx	0 (0%)	4 (100%)
	pT4b,pN3a,Mx	0 (0%)	10 (100%)
	P-value	0.392 (NS)	
الغزو الوعائي اللمفي LVI	Absent غائب	4 (25%)	12 (75%)
	Present موجود	16 (19%)	68 (81%)
	P-value	0.585 (NS)	

□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01، جوهرية عند (***) P<0.001

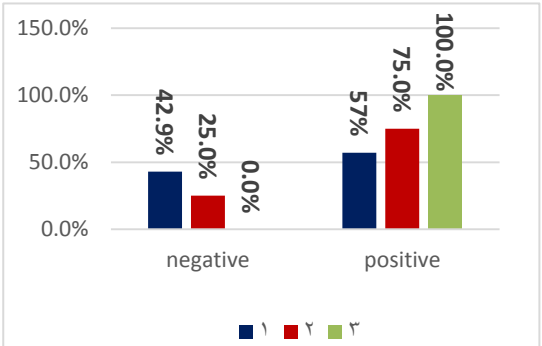
تبين نتائج الجدول السابق وجود فروق حقيقية في نتائج الـ p53 بين الدرجات النسيجية للورم حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.002، وتبين وجود فرق في سلبية المشعر الورمي بين الدرجات النسيجية للورم حيث أن أعلى نسبة لسلبية الـ p53 في العينة كانت للدرجة الأولى بنسبة 42.9% تليها الدرجتين الثانية بنسبة 25% وأخيراً الدرجة الثالثة بنسبة 0%.

كما تبين وجود فرق في إيجابية الـ p53 بين الدرجات النسيجية للورم حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ p53 في العينة كانت للدرجة الثالثة بنسبة 100% تليها الدرجة الثانية بنسبة 75% وأخيراً الدرجة الأولى بنسبة 57.1%. ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في نتائج الـ p53 بين المراحل الباثولوجية والغزو الوعائي اللمفي، لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لنتائج الـ p53 حسب الدرجة النسيجية للورم والمرحلة الباثولوجية وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي:



المخطط (83) مقارنة نتائج المشعر الورمي بين وجود وغياب الغزو الوعائي اللمفي



المخطط (82) مقارنة نتائج المشعر الورمي بين الدرجات النسيجية للورم

يبين الجدول التالي(٤٤) اختبار مربع كاي مربع لدراسة العلاقة بين الـ p53 و (حالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي)

الجدول (44) العلاقة بين الـ p53 و (حالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي)

المتغير	الفئة	سلبي negative (%)	إيجابي positive (%)
حالة العقد اللمفاوية Status node Lymph	negative / No metastases	12 (27.3%)	32 (72.7%)
	positive / Metastases	8 (14.3%)	48 (85.7%)
	P-value	0.107 (NS)	
التصنيف الجزيئي Molecular classification	Triple Negative	2 (12.5%)	14 (87.5%)
	HER2-positive(non-luminal)	0 (0%)	10 (100%)
	luminal A	10 (83.3%)	2 (16.7%)
	Luminal B like (HER2- negative)	8 (14.3%)	48 (85.7%)
	Luminal B like (HER2- positive)	0 (0%)	6 (100%)
	P-value	0.000 (***)	

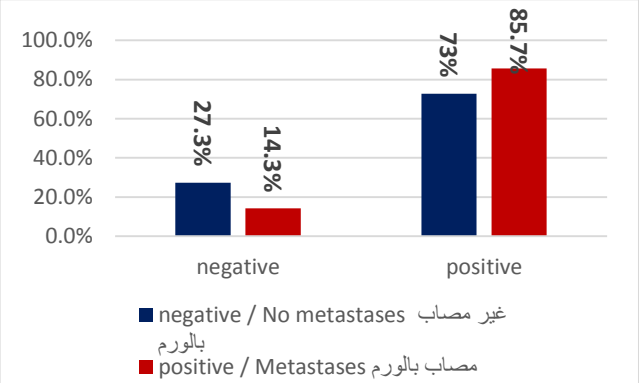
□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين وجود فروق حقيقية في نتائج الـ p53 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث بلغت قيمة الاحتمالية P=0.000.

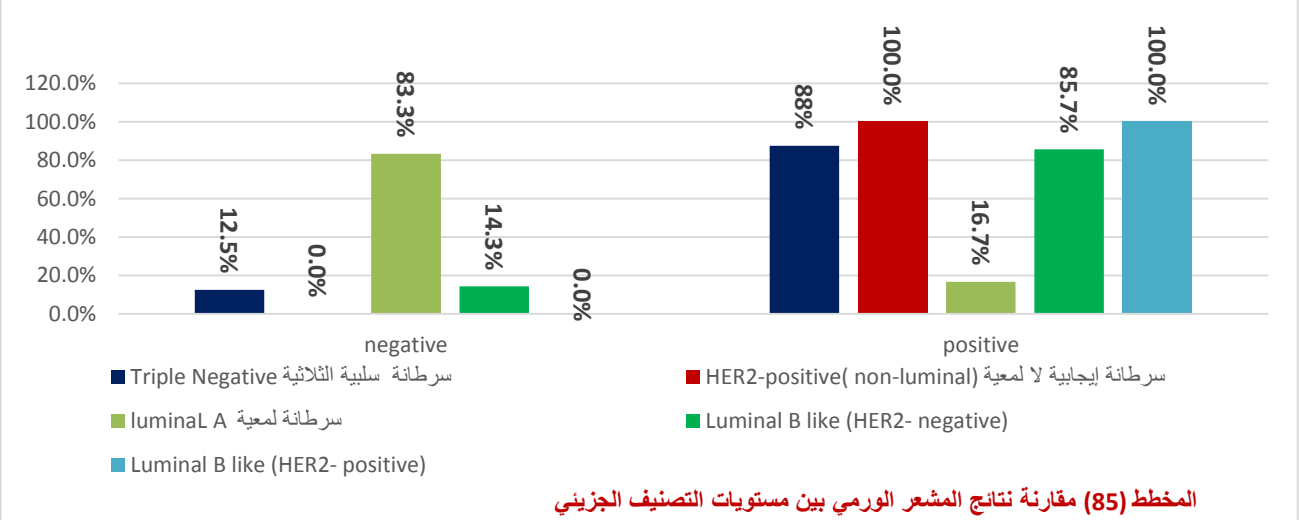
حيث تبين وجود فرق في إيجابية الـ p53 بين أنماط التصنيف الجزيئي حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ p53 في العينة للتصنيفين ((HER2-positive(non-luminal)) و (Luminal B like (HER2- positive)) بنسبة 100% يليه التصنيف (Triple Negative) بنسبة 87.5% يليه التصنيف (Luminal B like (HER2- negative)) بنسبة 85.7% وأخيراً (Luminal A) بنسبة 16.7%.

ولا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في نتائج الـ p53 بين حالتي العقد اللمفاوية لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لنتائج الـ p53 حسب حالة العقد اللمفاوية والتصنيف الجزيئي:



المخطط (84) مقارنة نتائج المشعر الورمي بين حالتي العقد اللمفاوية



المخطط (85) مقارنة نتائج المشعر الورمي بين مستويات التصنيف الجزيئي

يبين الجدول التالي (٤٥) العلاقة بين الـ p53 والمتغيرات كحجم الورم وعدد العقد اللمفاوية وفقاً لنظام TNM:

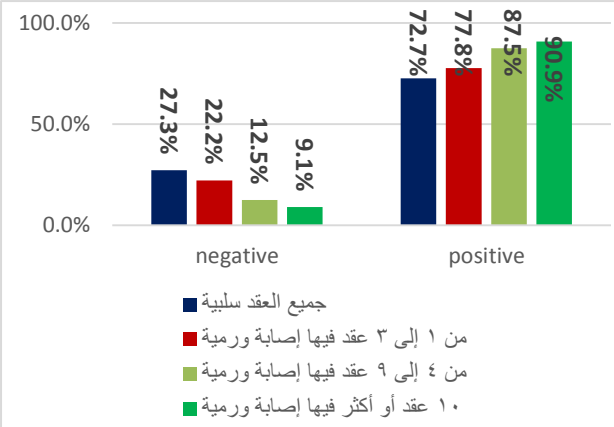
الجدول (45) العلاقة بين الـ p53 وحجم الورم وعدد العقد

المتغير	الفئة	negative (%)	Positive (%)
حجم الورم	من 10mm وحتى 20mm	4 (40%)	6 (20%)
	أكبر من 20mm وحتى 50mm	10 (23.8%)	32 (76.2%)
	أكبر من 50mm	6 (12.5%)	42 (87.5%)
	P-value	0.102 (NS)	
عدد العقد	جميع العقد سلبية	12 (27.3%)	32 (72.7%)
	من 1 إلى 3 عقد فيها إصابة ورمية	4 (22.2%)	14 (77.8%)
	من 4 إلى 9 عقد فيها إصابة ورمية	2 (12.5%)	14 (87.5%)
	10 عقد أو أكثر فيها إصابة ورمية	2 (9.1%)	20 (90.9%)
	P-value	0.000 (***)	

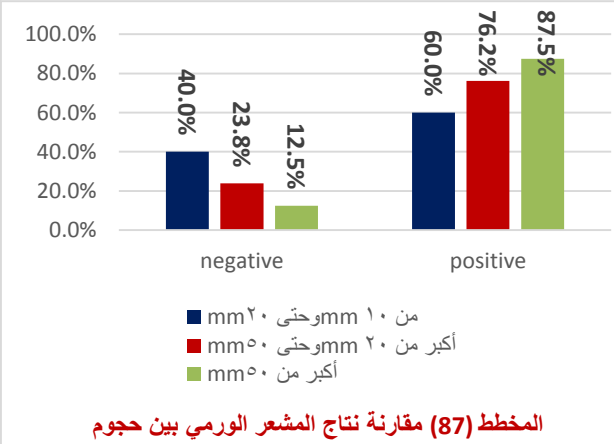
□: الاختبار المستخدم كاي مربع (Chi Square)، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا، (*) :جوهرية عند P<0.05، (**) جوهرية عند P<0.01 ،جوهرية عند (***) P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق أنه لا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في نتائج الـ p53 بين حجوم الورم وعدد العقد لأن قيمة الإحتمالية أكبر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين المخططات البيانية التالية النسب المئوية لنتائج الـ p53 حسب مستويات حجم الورم وعدد العقد:



المخطط (86) مقارنة نتاج المشعر الورمي بين عدد العقد



المخطط (87) مقارنة نتاج المشعر الورمي بين حجوم الورم

يبين الجدول التالي(٤٦) نتائج اختبار سبيرمان لدراسة علاقة الارتباط بين الـ p53 مع مشعر نوتنغهام ورقم العقد اللمفاوية و ER Allred score و ER H-score و PgR Allred score و PgR H-score و نسبة KI67 ومجموع عدد الأوعية في أربع ساحات باستخدام المشعر CD105 و متوسط عدد الأوعية في أربع ساحات باستخدام المشعر CD105:

جدول (46): ارتباط الـ p53 مع مشعر نوتنغهام وعدد العقد اللمفاوية و ER Allred score و ER H-score و PgR Allred score و PgR H-score ونسبة KI67 ومجموع CD105 متوسط CD105

المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية
p53 Result	مشعر نوتنغهام	0.428	0.000	***
p53 Result	عدد العقد اللمفاوية	0.207	0.039	*
p53 Result	ER Allred score	-0.153	0.128	NS
p53 Result	ER H-score	-0.153	0.128	NS
p53 Result	PgR Allred score	-0.116	0.249	NS
p53 Result	PgR H-score	-0.122	0.225	NS
p53 Result	نسبة KI67	0.497	0.000	***
p53 Result	مجموع CD105	0.078	0.440	NS
p53 Result	متوسط CD105	0.078	0.440	NS

ارتباط سبيرمان Spearman Correlation، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا ، (*) : جوهرية عند P<0.05 ، (**) جوهرية عند P<0.01 ، (***) جوهرية عند P<0.001

تبين نتائج الجدول السابق وجود علاقة ارتباط طردية متوسطة بين نتيجة الـ p53 وكل من (مشعر نوتنغهام، نسبة KI67) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

كما تبين وجود علاقة ارتباط طردية ضعيفة بين نتيجة الـ p53 ورقم العقد اللمفاوية لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%. يبين الجدول التالي(٤٧) نتائج اختبار سبيرمان لدراسة علاقة الارتباط بين الـ p53 والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية:

جدول (47): ارتباط الـ p53 بالعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية

المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية	المتغير الأول	المتغير الثاني	ارتباط سبيرمان	P-value	الجوهرية
P53 score1	العمر	-0.072	0.476	NS	P53 score2	العمر	-0.044	0.661	NS
P53 score1	النمط النسيجي	-0.476	0.000	***	P53 score2	النمط النسيجي	-0.493	0.000	***
P53 score1	الدرجة النسيجية	0.452	0.000	***	P53 score2	الدرجة النسيجية	0.463	0.000	***
P53 score1	المرحلة الباثولوجية	0.396	0.000	***	P53 score2	المرحلة الباثولوجية	0.386	0.000	***
P53 score1	عدد البؤر	-0.046	0.561	NS	P53 score2	عدد البؤر	-0.072	0.474	NS
P53 score1	حجم الورم	0.337	0.001	***	P53 score2	حجم الورم	0.334	0.001	***
p53 score1	حالة العقد اللمفاوية	0.306	0.002	**	P53 score2	حالة العقد اللمفاوية	0.305	0.002	**
p53 score1	امتداد الورم خارج المحفظة	0.188	0.06	NS	P53 score2	امتداد الورم خارج المحفظة	0.204	0.041	*
p53 score1	تعبيرية الاستروجين	-0.337	0.001	***	P53 score2	تعبيرية الاستروجين	-0.310	0.002	**
p53 score1	تعبيرية البروجيستيرون	-0.321	0.001	***	P53 score2	تعبيرية البروجيستيرون	-0.295	0.003	**
p53 score1	HER2	0.132	0.191	NS	P53 score2	HER2	0.149	0.140	NS
p53 score1	KI67 Result	0.411	0.000	***	P53 score2	KI67 Result	0.412	0.000	***
p53 score1	الغزو الوعائي اللمفي	0.224	0.024	*	P53 score2	الغزو الوعائي اللمفي	0.227	0.023	*
p53 score1	التصنيف الجزيئي	-0.108	0.283	NS	P53 score2	التصنيف الجزيئي	-0.078	0.439	NS
p53 score1	مشعر نوتنغهام	0.459	0.000	***	P53 score2	مشعر نوتنغهام	0.468	0.000	***
p53 score1	رقم العقد اللمفاوية	0.339	0.001	***	P53 score2	رقم العقد اللمفاوية	0.340	0.001	***
p53 score1	ER Allred score	-0.279	0.005	**	P53 score2	ER Allred score	-0.244	0.014	*
p53 score1	ER H-score	-0.279	0.005	**	P53 score2	ER H-score	-0.244	0.014	*
p53 score1	PgR Allred score	-0.229	0.022	*	P53 score2	PgR Allred score	-0.199	0.047	*
p53 score1	PgR H-score	-0.264	0.008	**	P53 score2	PgR H-score	-0.227	0.023	*
p53 score1	نسبة KI67	0.414	0.000	***	P53 score2	نسبة KI67	0.427	0.000	***
p53 score1	مجموع CD105	0.127	0.209	NS	P53 score2	مجموع CD105	0.140	0.165	NS
p53 score1	متوسط CD105	0.127	0.209	NS	P53 score2	متوسط CD105	0.140	0.165	NS

ارتباط سبيرمان Spearman Correlation، (NS): لا توجد فروقٌ جوهرية احصائيا ، (*) : جوهرية عند P<0.05 ، (**) جوهرية عند P<0.01 ، (***) جوهرية عند P<0.001،

تبين نتائج الجدول السابق وجود علاقة ارتباط طردية متوسطة بين p53 score وكل من (الدرجة النسيجية، المرحلة الباثولوجية، حجم الورم، حالة العقد اللمفاوية، KI67 Result، مشعر نوتنغهام، عدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية ، نسبة KI67)، لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

كما تبين وجود علاقة ارتباط طردية ضعيفة بين الـ p53 والغزو الوعائي اللمفي لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين وجود علاقة ارتباط عكسية متوسطة بين الـ p53 وكل من (النمط النسيجي، تعبيرية البروجيستيرون، تعبيرية الاستروجين) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

وتبين وجود علاقة ارتباط عكسية بين الـ p53 وكل من (ER Allred score، ER H-score، PgR Allred score، PgR H-score) لأن قيمة الإحتمالية أصغر من 0.05 عند مستوى ثقة 95%.

الفصل الرابع: تفسير النتائج ومناقشتها ومقارنتها مع الدراسات العالمية Discussion

سرطانة الثدي هي الورم الخبيث الأكثر شيوعاً عند النساء ويشكل ٢٥-٣٣% من كل السرطانات عند النساء[5] .

توجد في الولايات المتحدة تقريباً ٢٣٠,٠٠٠ حالة جديدة تشخص سنوياً و تتوفى ٤٠,٠٠ مريضة من المرض سنوياً تقريباً[13]، ويقدر أن يكون العبء العالمي لسرطانة الثدي في العام ٢٠٣٠ أكثر من ٢مليون سنوياً [14].

تعتبر سرطانة الثدي هي المشكلة الصحية الأساسية في آسيا والدول العربية و يتراوح معدل الحدوث ١٦.٩ لكل ١٠٠,٠٠٠ امرأة في المملكة السعودية وتصل إلى ٥٥.٩ لكل ١٠٠,٠٠٠ امرأة في البحرين[16].

في دراستنا الحالية تم دراسة مشعرات إنذارية وعلاجية جديدة متعلقة بالبيئة المجهرية الورمية للمساهمة باقتراح علاجات جديدة متممة لدى مريضات سرطانة الثدي الغازية معتمدة على المشعرات الجديدة، حيث تم تطبيق هذه الواسمات الجديدة على ١٠٠ مريضة شُخص لها سرطانة ثدي غازية ثم تمت دراسة هذه المشعرات الجديدة بالمشعرات المعيارية لدى المريضات.

4-1-مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية بالنسبة للمشعر CD105:

بينت النتائج أن المريضات اللواتي تم أدخالهن ضمن الدراسة تراوحت أعمارهن بين ٣٣ و٧٩ سنة والذروة كانت بالعقد الخامس (٣٢%) و ٥٤% منهن خضعن لاستئصال الثدي الأيسر Left Radical mastectomy و٦٠% منهن شخص لديهن سرطانة ثدي غازية بلا نمط خاص Invasive breast carcinoma,no special type(NST)، ٥٦% منهن كانت الدرجة النسيجية لأورامهن هي الدرجة الثانية2 Grade ،كان الغزو الوعائي اللمفي(LVI)Lymphovascular invasion موجود في ٨٤% من المرضى ،٤٨% من المرضى كان حجم الورم أكبر من 50mm، شوهدت إيجابية مستقبل الاستروجينER في ٧٤% من المرضى مع ايجابية بنسبة ٧٢% بالنسبة لمستقبل البروجستيرونPgR، ٨٠% من المرضى كان لديهن HER2/neu سلبياً و٥٦% من المرضى لديهن مشعر تكاثريKI67 مرتفع.

سرطانة الثدي على الرغم من كونها ورم ظهاري فإن البيئة المجهرية الورمية تلعب دوراً هاماً في إحداث الغزو والنقائل والتي تعتبر عملية التكون الوعائي جزءاً أساسياً منها لذا إقترحت الدراسات استخدام كمية الأوعية الجديدة باستخدام المشعر CD105 في الأورام الصلدة كمشعر انذاري[149].

أظهرت نتائج التلوين المناعي للمشعر CD105 الملون للأوعية الدموية الجديدة ضمن كتلة الورم–الذي يبدي ترسب خطي ضمن هيولى الخلايا البطانية للاوعية المستحدثة– أن عدد الأوعية الدقيقة المجهرية إيجابية الـ CD105 ومتوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات يعتبر مشعر إنذاري وله قيمة تنبؤية أقوى من درجة الورم والنمط النسيجي حتى عند المرضى سلبيي العقد اللمفاوية وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية. وبينت الدراسة أن لا إرتباط بين متوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات باستخدام الـ CD105 والدرجة النسيجية والنمط النسيجي ولكنه يبدي علاقة طردية مع كل من حجم الورم وإصابة العقد اللمفاوية وعدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية ونسبة المشعر التكاثري، إي أن كثافة الأوعية الدموية الجديدة تترافق مع العوامل الإنذارية الهامة المعيارية المعروفة لدى المريضات دالة على إنذار أسوأ.

أوضحت دراستنا الحالية أن المريضات ممن لديهن قيمة CD105 لمتوسط أربع ساحات أكثر من ٤.٨٧ ومن لديهم قيمة CD105 لعدد الأوعية تزيد في أربع ساحات عن ١٩.٥ هم أكثر احتمالاً لتطوير نقائل للعقد اللمفاوية Lymph node metastasis.

كما أوضحت الدراسة أن عدد الأوعية الدقيقة المجهرية إيجابية المشعر CD105 ومتوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات يعتبر مشعر إنذاري وله قيمة تنبؤية أقوى من درجة الورم والنمط النسيجي حتى عند المرضى سلبيي العقد اللمفاوية. وبينت الدراسة أن لا إرتباط بين متوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات باستخدام المشعر CD105 والدرجة النسيجية (P=0.387) والنمط النسيجي (P=0.698) ولكنه يبدي علاقة طردية مع كل من حجم الورم (P=0.005) وإصابة العقد اللمفاوية (P=0.006) وعدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية (P=0.014) ونسبة المشعر التكاثري (P=0.002).

وعند المقارنة مع دراسة RAU et al [149] أجريت على ٢٠١ مريضة سرطانة ثدي تهدف إلى دراسة تحديد الأهمية الإنذارية لـ CD105 وعلاقته بالمشعرات السريرية والباثولوجية تبين أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطانة الغازية بلا نمط خاص invasive breast carcinoma, no special type(NST) ومعظم المرضى هم مرحلة ثانية وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا كما بينت الدراسة ذاتها

وجود إيجابية تجاه المستقبل الهرموني ER بنسبة ٥٨.٢% وإيجابية المستقبل الهرموني PR في ٦٥.٧% من الأورام وفرط تعبيرية مع المشعر HER2/neu في ١٥.٤% من الأورام وهذه النتائج متقاربة جداً مع نتائج دراستنا، كما أوضحت الدراسة ذاتها أنه لا علاقة بين كثافة الأوعية الدموية الإيجابية تجاه هذا المشعر مع النمط النسيجي والدرجة النسيجية وهذا أيضاً يتوافق مع نتائج دراستنا، كما بينت الدراسة ذاتها أن متوسط عدد الأوعية الدموية الجديدة باستخدام الـ CD105 عند نقطة قطع (Cut-off 11 microvessels) يؤكد الأهمية الإنذارية حتى لدى المرضى سلبيي العقد وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

عند المقارنة مع دراسة Dales et al [148] المجراة على ٩٢٩ حالة سرطانة ثدي بينت أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطانة الغازية بلا نمط خاص ٦٨% ومعظم الأورام هي مرحلة ثانية٥١% وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، كما بينت الدراسة ذاتها أن عدد الأوعية الدموية الجديدة باستخدام المشعرCD105 عند نقطة قطع (Cut-off (15 microvessels يؤكد الأهمية الإنذارية حتى لدى المرضى سلبيي العقد وهو يقدم قيمة إنذارية أهم من القيمة الإنذارية لكل من الدرجة النسيجية والنمط النسيجي وهذه النتائج متقاربة جداً مع نتائج دراستنا.

في مجمل الدراسات نلاحظ تقارب النتائج النهائية مع اختلاف القيمة الإنذارية وقد نعزو السبب لإختلاف حجوم العينات بين دراستنا والدراسات الأخرى وقد تعود أيضاً لإختلاف العد للأوعية الدموية واختيار الساحات المجهرية التي ربما تخضع لطيف واسع من الإختلافات التقديرية.

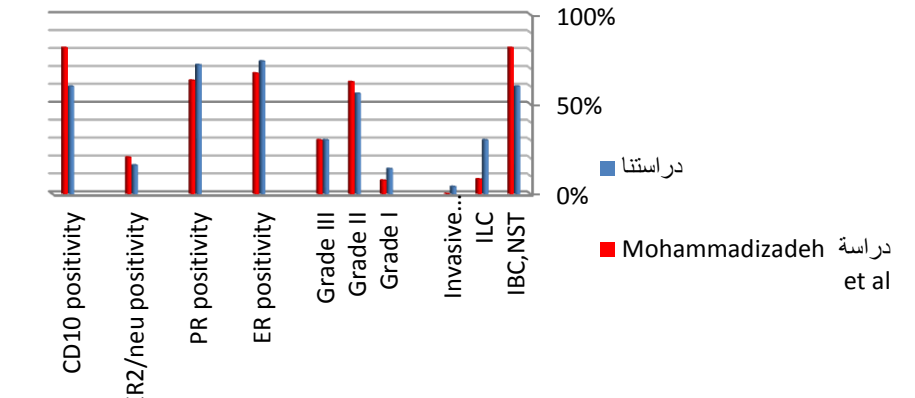
4-2- مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية بالنسبة للمشعرCD10

أظهرت نتائج التلوين المناعي للمشعر CD10 على خلايا اللحمة الورمية أو ضمن اللحمة خارج خلوية المحيطة بالخلايا الورمية أن إيجابية هذا المشعر أكثر تواتراً مع العوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية المعيارية لدى المريضات دالة على إنذار أسوأ كسلبية المستقبلات الهرمونية وترتبط إيجابية هذا المشعر طرداً مع إيجابية العامل HER2/neu وزيادة أحجام الورم ودرجة الخباثة النسيجية للورم والغزو الوعائي اللمفي والمشعر التكاثريKI67 المرتفع ومعظم هذه النتائج تتوافق مع نتائج الدراسات العالمية.

تم فحص جميع الشرائح الزجاجية الملونة بالمشعر اللحمي وتم اعتماد الحرز المناعي المستخدم في الدراسات العالمية الجدول أعلاه (٤) ،أعتبرت طبقة الخلايا العضلية الظهارية المبطنة للأقنية والعنبات شاهداً داخلياً إيجابياً لـ CD10، ودرست علاقة هذا المشعر بالمشعرات الإنذارية الباثولوجية المعروفة وتبين مايلي:

أبدى المشعر CD10 تفاعلاً مناعياً إيجابياً مع خلايا اللحمة في ٦٠% من الحالات(٦٠ حالة) ،٣٢% (٣٢ حالة) أبدت إيجابية قوية و ٢٨%(٢٨حالة) أبدت إيجابية ضعيفة، بينما أبدى تفاعلاً مناعياً سلبياً في ٤٠ % (٤٠ حالة).

في دراسة[146] Mohammadizadeh et al التي أجريت حول تعبيرية الـ CD10 في سرطانة الثدي(٤٩ حالة) بينت الإحصاءات الوصفية للعينة المدروسة أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً وIBC,NST بنسبة ٨١.٦%(٤٠ حالة) تليه السرطانة الفصيصية الغازية ILC بنسبة ٨.٢% (٢ حالة)، معظم الأورام المشخصة كانت ذات درجة خباثة نسيجية ثانية بنسبة ٦٢.٥% تليه الدرجة الثالثة بنسبة ٣٠% ثم تتبعه أورام الدرجة الأولى بنسبة ٧.٥%،كان المستقبل الهرموني ER إيجابياً في ٦٧.٣% من الحالات، بينما المستقبل الهرمونيPR كان إيجابياً في ٦٣.٣% وكان HER2/neu إيجابياً في ٢٠.٤%، أبدى المشعر CD10 إيجابية في ٤٠ حالة (٨١.٦%)، بينما كان سلبياً في ٩ حالات(٨١.٦%)، فكانت جميع نتائج هذه الإحصاءات الوصفية متقاربة جداً مع نتائج الإحصاءات الوصفية لدراستنا الحالية (١٠٠ حالة سرطانة ثدي غازية).



المخطط(88) مقارنة الإحصاءات الوصفية

كما تمت مقارنة الإحصاءات الوصفية لدراستنا مع عدد من الدراسات العالمية ملخصة ضمن الجدول التالي(٤٨) :

المتغيرات		دراستنا	B. V. Anuradha [150]	Pradhan S, et al [151]
النمط النسيجي	IBC,NST	60%	93%	83.30%
	ILC	30%	2%	4.16%
	Invasive micropapillary carcinoma	4%	0%	2.08%
درجة الخباثة النسيجية	Grade I	14%	16%	25%
	Grade II	56%	52%	54.80%
	Grade III	30%	32%	29.2%
CD10	CD10 +ve	60%	81%	89%

من الجدول السابق نلاحظ تقارب الإحصاءات الوصفية بين دراستنا الحالية والدراسات الأخرى المجراة حول سرطانة الثدي الغازية وتعبيرية المشعر اللحمي CD10.

علاقة الـ CD10 مع تعبيرية مستقبل الأستروجين في دراستنا والدراسات العالمية

بينت دراستنا الحالية (n=100) وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين سلبية وايجابية المستقبل الأستروجينER حيث بلغت القيمة الإحتمالية(p=0.041) حيث شوهدت أعلى نسبة لإيجابية المشعر CD10 لدى المرضى ممن كانت تعبيرية الأستروجين لديهن سلبية بنسبة ٧٦.٩% ، بينما شوهدت إيجابية المشعر لدى ٥٤% ممن كانت تعبيرية الأستروجين لديهن إيجابية

في دراسة[152] Thomas S et alحول تعبيرية المشعر تبين أن إيجابية هذا المشعر مع سلبية المستقبلات الهرمونية، كما وجدت ذات النتيجة في دراسة 145 Vandana Puri et al ودراسة Maria Kamal et al[153] وجميع هذه النتائج تتوافق مع دراستنا الحالية.

علاقة الـ CD10 مع تعبيرية مستقبل البروجستيرون في دراستنا والدراسات العالمية

بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين سلبية وايجابية مستقبل البروجستيرونPgR حيث بلغت القيمة الإحتمالية (p=0.018) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية المشعر CD10 لدى المريضات ممن كانت تعبيرية البروجستيرون لديهن سلبية بنسبة ٧٨.٦%%، بينما شوهدت إيجابية المشعر لدى ٥٢.٨% ممن كانت تعبيرية البروجستيرون لديهن إيجابية.

في دراسة[152] Thomas S et al والتي أجريت في العام 2013 حول تعبيرية المشعر تبين أن إيجابية هذا المشعر مع سلبية المستقبلات الهرمونية وهذا يتفق مع دراستنا الحالية، بينما أظهرت دراسة Nikita A Makretsov et al [137] المجراة في العام 2007 أن مقارنة إيجابية المشعر CD10 مع سلبية

المستقبل الهرموني PR لم تكن ذات دلالة هامة إحصائياً (P>0.05) وذات النتيجة وجدت في دراسة Ali T aghizadeh-Kermani et al [154] (P=0.21) وهذا يتناقض مع دراستنا الحالية.

علاقة الـ CD10 مع تعبيرية مستقبل HER2/neu في دراستنا والدراسات العالمية

بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر بين سلبية وايجابية والتباس العامل HER2/neu حيث بلغت القيمة الإحتمالية (p=0.002) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية المشعر CD10 شوهدت لدى المريضات ممن كانت تعبيرية HER2/neu لديهن إيجابية بنسبة ١٠٠%، بينما شوهدت إيجابية المشعر لدى ٥٢.٥% ممن كانت تعبيرية HER2/neu لديهن سلبية.

في دراسة Vandana Puri et al [145] حول تعبيرية المشعر تبين أن إيجابية هذا المشعر مع إيجابية العامل HER2/neu (P=0.000) وذات النتيجة شوهدت في دراسة Maria Kamal et al [153] المجراة في العام 2019 (P=0.0061) وجميع هذه النتائج تتوافق مع دراستنا الحالية.

بينما أظهرت دراسة Nikita A Makretsov et al [137] أن مقارنة إيجابية المشعر CD10 مع تعبيرية العامل HER2/neu لم تكن ذات دلالة هامة إحصائياً (P>0.05) وهذا يتناقض مع دراستنا الحالية .

علاقة الـ CD10 مع تعبيرية المشعر التكاثري KI67 في دراستنا والدراسات العالمية

بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية المشعر اللحمي وتعبيرية المشعر التكاثريKI67 حيث بلغت القيمة الإحتمالية(P=0.000) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الـ CD10 شوهدت لدى المريضات ممن لديهن مشعر تكاثري عالي (High index) بنسبة ٨٢.١%، بينت دراسة Vandana Puri et al [145] ذات النتيجة وكذلك دراسة Monideepa Chattopadhyay et al [155] المجراة في العام 2019 وكلاهما يتفق مع نتائج دراستنا الحالية.

علاقة الـ CD10 مع حجم الورم في دراستنا والدراسات العالمية

بينت الدراسة وجود ارتباط هام إحصائياً بينت إيجابية الـ CD10 مع حجم الورم وذلك عند القيمة الإحتمالية (P=0.000)، بينما بينت دراسة Emad Sadaka et al [156] في العام 2016 عدم وجود إرتباط هام إحصائياً بين تعبيرية الـ CD10 وحجم الورم عند القيمة الإحتمالية (P=0.113) وذات النتيجة لوحظت في دراسة Maria Kamal et al [153] وهذا يتناقض مع دراستنا الحالية.

علاقة الـ CD10 مع حالة العقد اللمفاوية في دراستنا والدراسات العالمية :

بينت دراستنا الحالية عدم وجود إرتباط هام إحصائياً بيت تعبيرية الـ CD10 وبين حالة العقد اللمفاوية (P=0.324) ولكن على الرغم من ذلك لوحظ أن إيجابية المشعر أكثر تواتراً مع المجموعة N3 وفقاً لنظام الـ TNM وكذلك لوحظ وجود ذات النتيجة في دراسة[155] Monideepa Chattopadhyay et al

المجراة في العام 2019 وهذا يتفق مع نتائج دراستنا الحالية، في حين بينت دراسة [153] Maria Kamal et al وجود إرتباط هام إحصائياً بين إيجابية المشعر وإصابة العقد اللمفاوية بنقائل ورمية عند القيمة الإحتمالية (P=0.0016).

علاقة الـ CD10 مع وجود الغزو الوعائي اللمفي في دراستنا والدراسات العالمية

بينت دراستنا الحالية عدم وجود ارتباط هام إحصائياً بيت تعبيرية الـ CD10 وبين وجود الغزو الوعائي اللمفي (P=0.45) وشوهدت ذات النتيجة في دراسة [156] Emad Sadaka et al في العام 2016 (P<0.001) وهذا يتفق مع دراستنا الحالية.

علاقة الـ CD10 مع التصنيف الجزيئي للأورام في دراستنا والدراسات العالمية

بينت دراستنا الحالية وجود إرتباط هام إحصائياً بين تعبيرية المشعر CD10 التصنيف الجزيئي (P=0.004)، كما أوضحت دراسة [138] Louhichi et al أن إيجابية المشعر أكثر تواتراً مع الأورام سلبية الثلاثية والأورام إيجابية المستقبل HER2/neu مقارنة بالنمطين Luminal A و Luminal B ولكن الفروق لا تصل لكونها فروق هامة إحصائياً وكذلك ذات النتيجة شوهدت في دراسة [153] Maria Kamal et al .

و عند مناقشة النتائج المتعلقة بعلاقة المشعر اللحمي CD10 بمختلف المشعرات الإنذارية المعيارية بين دراستنا الحالية والدراسات العالمية نلاحظ تقارب في أغلب النتائج مع معظم الدراسات وقد نعزوها لتقارب خصائص الإحصاء الوصفي للعينات الداخلة ضمن دراستنا والدراسات التطبيقية الأخرى وذلك بالعودة للإحصاء الوصفي لكل دراسة على حدى، أما نقاط الإختلاف بالنتائج يعود بعضها لإختلاف خصائص الإحصاء الوصفي والأخر يعود لصغر حجم العينات أيضاً بالعودة لصفات العينات لكل دراسة بشكل مستقل.

4-3- مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية بالنسبة للواسم p53

العديد من الدراسات تؤكد أنه من الأهمية تحري العلاقة بين تعبيرية الـ p53 والمشعرات المعيارية في سرطانة الثدي الغازية وعدوانية السرطانة وبشكل عام تُشاهد فرط تعبيرية الـ p53 في سرطانة الثدي الغازية في حوالي١٩-٤٠% من الحالات[157]، والذي هو بروتين يرمز عبر جينة TP53 تتوضع على الموقع الصبغي 17p13 [157]، ويقوم هذا المشعر كأحد السبل الهامة في السيطرة على دورة الخلايا[158]، وتعتبر جينة TP53 هي الجينة الطافرة الأكثر تواتراً في الخباثات البشرية[159,161,160] .

تقترح الدراسات الحديثة كون تواتر وطيف طفرات هذه الجينة تختلف باختلاف الانماط الجزيئية للسرطانة الغازية فهي أقل شيوعاً في الأورام ذات التصنيف الجزيئي(Luminal A,B) مقارنة بالأنماط Basal Like وهذا ما قد يكون له دور باختلاف الإنذار والاستجابة للعلاج و البقيا[162] وقد اعتمدت

الدراسات حرزاً مناعياً خاصاً بالمشعر لتقييم تعبيريته ضمن نوى الخلايا الورمية كما في الجدول التالي (٤٩) [162].

نسبة نوى الخلايا الورمية إيجابية المشعر الورمي	التعبيرية
< 1%	Negative
1-10%	Intermediate expression
>10%	overexpression

الحرز المناعي النهائي:يعتبر الـ p53 إيجابياً في حال أبدى تلون في ١% أو أكثر من نوى الخلايا الورمية.

في دراستنا الحالية تبين أن أعلى نسبة لفرط تعبيرية الـ p53 تشاهد في الأورام التي تبدي إيجابية HER2/neu عند قيمة احتمالية(P=0.038) والأورام التي تتصف بمشعر تكاثري مرتفع عند قيمة إحتمالية(P=0.000) والأورام التي بسلبية التعبيرية تجاه المستقبل الهرموني PR عند قيمة إحتمالية (P=0.045) ، كما لوحظ وجود فرق هام احصائياً في تعبيرية المشعر بين الأنماط النسيجية للورم عند قيمة إحتمالية(P=0.000) حيث شوهدت أعلى نسبة لتعبيرية المشعر في السرطانة الحليمية المجهرية و السرطانة الأنبوبية والسرطانة الغازية بلا نمط خاص.

كما لوحظ وجود فرق هام احصائياً في تعبيرية المشعر بين الفئات العمرية عند قيمة إحتمالية(P=0.015) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية المشعر شوهدت في العقد السادس بنسبة ١٠٠%، كما لوحظ وجود فرق هام إحصائياً في تعبيرية المشعر بين درجات الخباثة النسيجية للأورام عند قيمة إحتمالية(P=0.002) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية المشعر شوهدت في الدرجة III بنسبة ١٠٠%، لوحظ أيضاً وجود فرق هام احصائياً في تعبيرية الـ p53 بين أنماط التصنيف الجزيئي للأورام عند قيمة إحتمالية(P=0.000) حيث أن أعلى نسبة لفرط تعبيرية الـp53 شوهدت في الأورام إيجابية المستقبل HER2/neu والأورام سلبية الثلاثية، كما ان أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية شوهدت مع الحرز المناعي المرتفع لـ p53 (أكثر من ١٠%) يليه الحرز المتوسط (بين ١-١٠%) ثم المنخفض (أقل من ١٠%) وذلك عند القيمة الإحتمالية (P=0.013).

بينت دراستنا الحالية لا فروق هامة إحصائياً بين فرط تعبيرية الـp53 وحالة العقد اللمفاوية والغزو الوعائي اللمفي وتعبيرية المستقبل الهرموني ER وأحجام الورم.

في دراسة Aziz et al [157] حول الـ p53 تبين في هذه الدراسة أن أعمار المريضات بين ٢٥ و ٧٨سنة واالعمر الوسطي ٥١.٥ ومعظم المريضات في العقد الرابع بينت هذه الدراسة وجود إرتباط عكسي بين فرط تعبيرية الـ p53 والعمر عند قيمة إحتمالية P<0.001 حيث أن النسبة العظمى لإيجابية الـp53 شوهدت في العقد الثالث، كما شوهد فرط التعبيرية في ٣٨.٣% من مجمل الحالات وكانت معظم الحالات إيجابية المشعر هي من نمط(IBC(NST، كما تبين وجود إرتباط هام بين فرط

تعبيرية الـp53 وحجم الورم عند قيمة إحتمالية(P=0.00274) والدرجة النسيجية (P=0.032) والمرحلة (P<0.001). وأوضحت الدراسة عدم وجود إرتباط بين فرط تعبيرية الـp53 ونقائل العقد الإبطية (P=0.471) وهنا نلاحظ تباين النتائج بين دراستنا والدراسة العالمية وتوافقها من حيث وجود إرتباط هام مع الدرجة النسيجية للورم.

في دراسة [158] Hashmi et al المجراة في العام 2018 تبين أن ٥١% من الحالات أبدت فرط تعبيرية p53 وإن النسبة التي تبدي مشعر مرتفع تترافق مع مشعر تكاثري مرتفع ومراحل متقدمة ونقائل للعقد اللمفاوية ومع درجات خباثة نسيجية عالية للأورام، وهنا نلاحظ تباين النتائج بين دراستنا والدراسة العالمية وتوافقها من حيث وجود إرتباط هام مع الدرجة النسيجية للورم و مشعر تكاثري مرتفع.

في دراسة [159] Eman M.S Muhammad et al حول تعبيرية الـp53 تبين أن فرط تعبيرية الـp53 شوهدت في ١١% من الحالات وإن تعبيرية الـ p53 ترتبط بشكل هام مع زيادة درجة الورم عند قيمة إحتمالية (P<0.006) ومع وجود الغزو الوعائي اللمفي (P<0.003) ومع وجود الرشاحة اللمفاوية الورمية TILs عند قيمة إحتمالية (P<0.004)، كما اوضحت ذات الدراسة أنه لا علاقة بين تعبيرية الـp53 وحالة العقد اللمفاوية وكما نلاحظ أن معظم هذه النتائج تتوافق مع نتائج دراستنا الحالية.

في دراسة حديثة [160] Jindal et al المجراة في العام 2020 أوضحت هذه الدراسة أن النسبة العظمى من التعبير المرتفع للواسم p53 شوهدت في السرطانة الغازية بلا نمط خاص IBC (NST) بنسبة ٥٣.٧% بينما أبدت السرطانة الفصيصية سلبية تجاه المشعر.

كما أوضحت هذه الدراسة أن فرط تعبيرية الـp53 شوهدت عند أحجام ورم تزيد عن 50 mm في ٦٠% من الحالات، كما أن النسبة العظمى من تعبيرية هذا المشعر إرتبطت بأورام عالية الدرجة III ثم درجة II ثم درجة I، وترتبط أيضاً مع الحالات التي يشاهد فيها نقائل للعقد اللمفاوية الإبطية بنسبة ٦٥% مقارنة بالحالات التي لا تبدي نقائل ورمية للعقد اللمفاوية وهذا الإرتباط هام إحصائياً عند قيمة إحتمالية (P=0.044171) وهنا نلاحظ تباين النتائج بين دراستنا والدراسة العالمية وتوافقها من حيث وجود إرتباط هام مع الدرجة النسيجية للورم.

في دراسة [161] Hidaya Mansouri et al المجراة في العام 2019 على 76 مريضة سرطانة ثدي غازية بينت هذه الدراسة أنه لا علاقة بين تعبيرية المشعر p53 و Kl67، وبينت أنه لا وجود لإرتباط هام إحصائياً بين فرط تعبيرية هذا المشعر والمشعرات الإنذارية السريرية والباثولوجية كالعمر والمرحلة ودرجة الورم وحالة العقد اللمفاوية عند قيمة إحتمالية (P>0.005) وربما هذه النتائج تعود لصغر حجم العينة المدروسة والمطبق عليها المشعر المدروس وهنا نلاحظ توافق النتائج بين دراستنا والدراسة العالمية بالنسبة لبعض المشعرات الإنذارية.

4-4-مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية بالنسبة للمشعر الإنذاري الجديد المرتبط باللحمة الورمية وهو الرشاحة اللمفاوية الورمية TILs

في دراستنا الحالية تبين أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة تشاهد بشكل أكثر تواتراً مع إيجابية المستقبل HER2/neu وهذا الإرتباط هام إحصائياً عند قيمة إحتمالية (P=0.001)، وأوضحت دراستنا أيضاً أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة تشاهد بشكل أكثر تواتراً مع سلبية المستقبلات الهرمونية HR (ER,PR) وهذا الإرتباط هام إحصائياً عند قيم إحتمالية (P=0.015,P=0.008) على الترتيب، وأظهرت أيضاً أن أعلى نسبة للرشاحة اللمفاوية الورمية عالية الدرجة تشاهد بشكل أكثر تواتراً مع الحالات التي أبدت غزو وعائي لمفي بنسبة 100% وهذا الإرتباط هام إحصائياً عند قيمة إحتمالية (P=0.001) وكذلك مع الاورام عالية الدرجة عند قيمة إحتمالية (P=0.016) ومع إصابة العقد اللمفاوية (١٠ عقد لمفاوية أو أكثر) وهذا عند قيمة إحتمالية (P=0.005)، في حين تبين عدم وجود إرتباط أو فروق هامة إحصائياً بين درجة الرشاحة اللمفاوية الورمية و درجة المشعر التكاثريKI67 و العمر والنمط النسيجي للأورام.

أظهرت دراسة Kurozumi et al [163] المجراة في العام 2019 أن التعبيرية العالية للرشاحة اللمفاوية الورمية ترتبط بالاورام سلبية المستقبل الهرموني ER أكثر من الأورام إيجابية المستقبل الهرموني ER ودرجات الخباثة النسيجية العالية عند قيمة إحتمالية (P<0.001) وترتبط بشكل هام إحصائياً مع الأورام إيجابية المستقبل HER2/neu عند قيمة إحتمالية (P=0.004) وهذه النتائج تقارب نتائج دراستنا.

أظهرت دراسة Losurdo et al [164] المجراة في العام 2020 أن التعبيرية العالية للرشاحة اللمفاوية الورمية ترتبط بالأورام التي تبدي مشعر تكاثري KI67 مرتفع وهذا يتناقض مع الدراسة الحالية ومع إصابة العقد اللمفاوية وهذا مشابه لنتائج دراستنا.

وهنا نلاحظ تقارب النتائج بين دراستنا والدراسات المتوافرة حول هذا المشعر الإنذاري الجديد والسبب يعود لتقارب صفات العينات المدروسة.

محددات الدراسة: الكلفة العالية للواصمات المستخدمة المطبقة ضمن دراستنا الحالية، وأيضاً عدم القدرة على متابعة المرضى للربط بين المشعرات والبقيا والنكس، وكذلك اضطررنا لاستبعاد عينات فقط لعدم توافر البارافين الخاص بها ضمن المستشفى بسبب سحبها من قبل المرضى مع صعوبة تأمينها من قبلهم لعدة أسباب.

نقاط القوة: هو البحث الأول من نوعه في سورية، القدرة على الجزم بعلاقة البيئة الورمية والمشعرات المرتبطة بها في ترقي الأورام وتعزيز التسرطن وحدوث النقائل الورمية وأضافت معايير إنذارية وعلاجية جديدة لمرضى سرطانة الثدي الغازية وأمل جديد في علاج متمم.

الباب الثالث

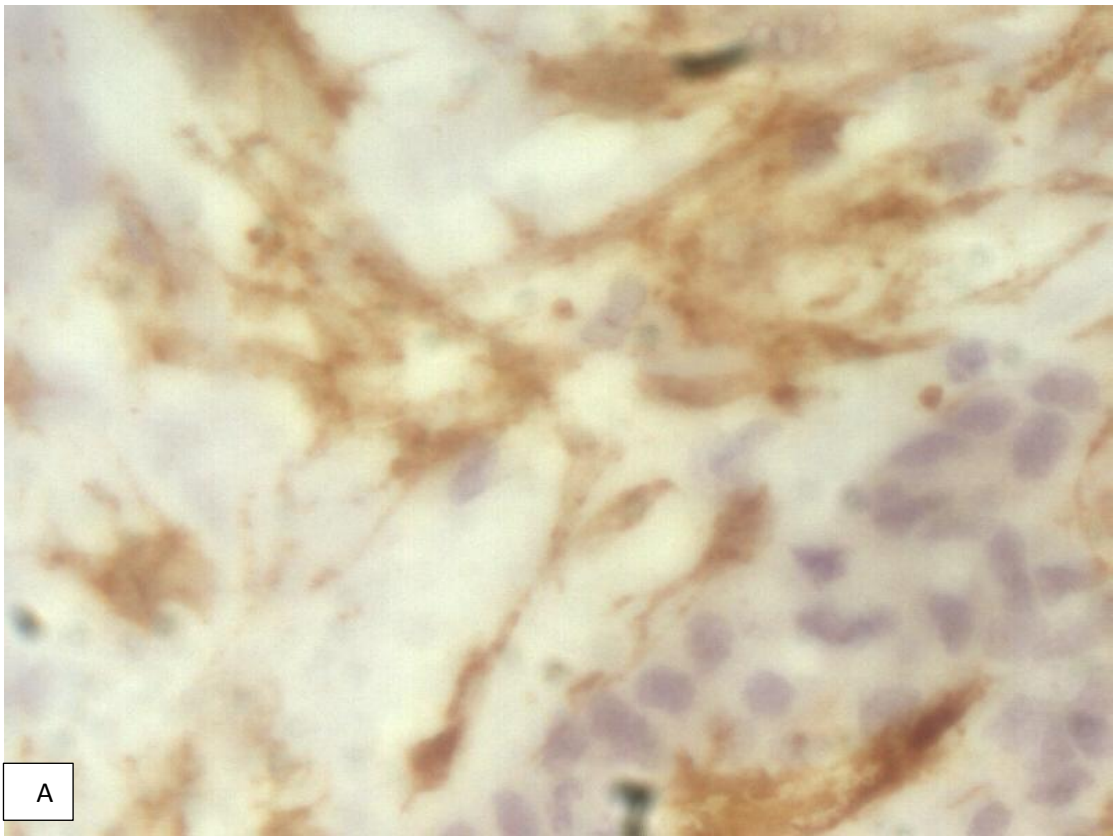
الإستنتاجات والمقترحات والتوصيات

- بتحليل تعبيرية المشعر CD10 في ١٠٠ حالة سرطانة ثدي عند السيدات ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية وجدنا أن تعبيرية هذا المشعر اللحمي في خلايا اللحمة الورمية– والتي تعتبر جزءاً من البيئة المجهرية الورمية– ترتبط بشكل هام مع مشعرات باثولوجية دالة على إنذار أسوأ و سلوك عدواني للأورام كدرجة الورم ومشعر تكاثري مرتفع وهذه الموجودات تدعم دور المشعر CD10 كبروتين أنزيمي في ترقي الورم والغزو والنقائل وإن دراسات أكثر وعلى عدد أكبر من المريضات موصى بها من أجل تقييم مدى الفائدة من إقتراح علاجات هدفية جديدة ومستقبلية متممة معتمدة على تثبيط فعالية الـ CD10 وكذلك نوصي بأن تكون الدراسات دراسات متابعة لنتمكن من تحديد علاقة هذا المشعر بالبقيا لدى مريضات سرطانة الثدي.
- بتحليل تعبيرية الـ CD105 ومقارنتها مع النتائج للدراسات العالمية المماثلة نوصي بتطبيق هذا المشعر الخاص بالأوعية المستحدثة بشكل روتيني لدى مريضات سرطانة الثدي الغازية للتنبوء بالإنذار واختطار تطوير نقائل للعقد اللمفاوية لدى المريضات لكونه يقدم قيمة إنذارية أقوى من بعض المشعرات المعيارية كالنمط النسيجي ودرجة الورم على أن تجرى دراسات مماثلة على حجوم عينات أكبر مع دراسات متابعة للاستفادة من القيمة الإنذارية للمشعر المحددة ضمن دراستنا ولدراسة علاقة هذه القيمة بالبقيا لدى المريضات سرطانة الثدي للإستفادة منه كأداة لإختيار المريضات ممن سيستفدن من العلاج المساعد المتمم المضاد للتكون الوعائي بأضداد الـ CD105.
- أيضاً نوصي بتقييم الرشاحة اللمفاوية الورمية في الكتل الورمية للاستفادة منها كأداة لتحديد الإنذار لدى مريضات سرطانة الثدي الغازية واستخدام واصمات كيمياء نسيجية مناعية لتحديد طبيعة الرشاحة للاستفادة منها لتكون مقترح جديد علاجي يسمى العلاج المناعي المعتمد على الخلايا المناعية.
- أيضا نوصي بتطبيق المشعر الورميp53 كمشعر روتيني لتقييم الإنذار وكشف الأورام عالية الدرجة وعدوانية السير والسلوك السريري والباثولوجي وكذلك تقييم تعبيريته ضمن اللحمة الورمية إذ ذكرت دراسات حول تعبيريته في خلايا اللحمة ودوره في الإنذار ويعطي أمل جديد في العلاج المستقبلي الجيني.
- كل ماسبق ينعكس بشكل يساهم بترشيد استخدام العلاج الكيميائي وانعكاسه بشكل فعال على المرضى وقسم معالجة الأورام.

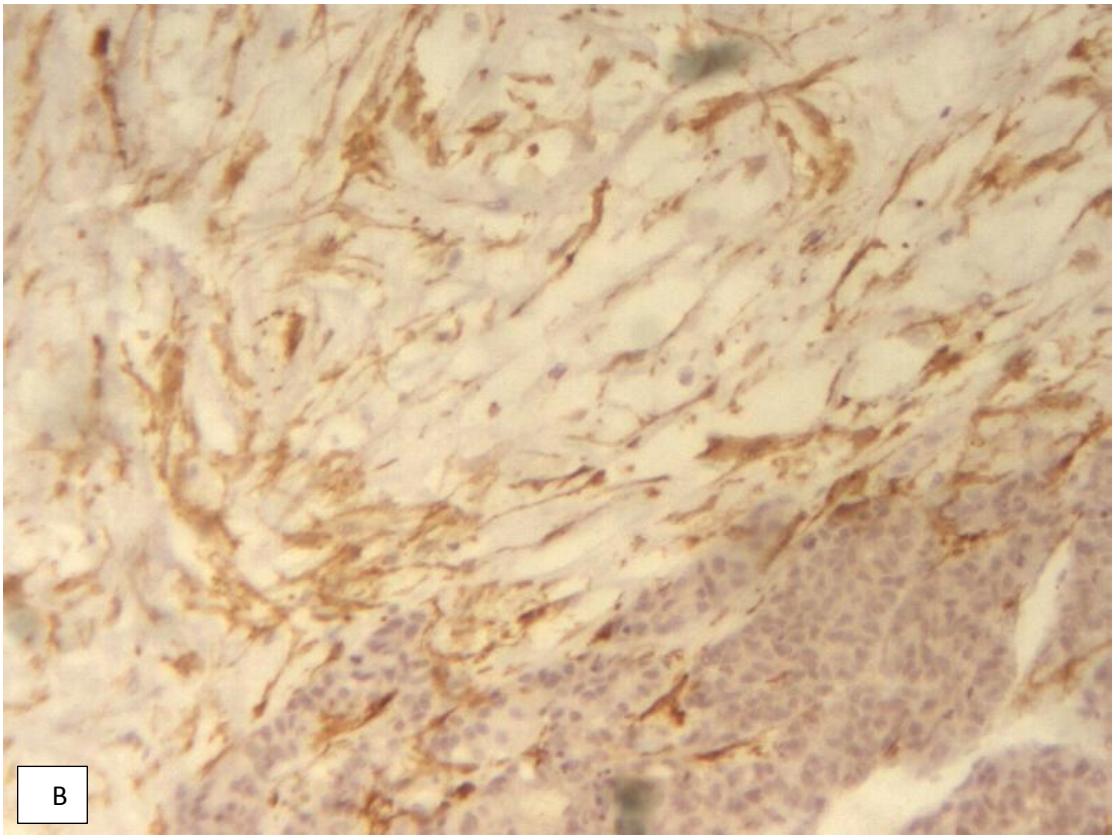
- نوضي بتطبيق المشعر اللحمي CD10 أيضاً على الأورام السليمة للثدي وتقييم تعبيريته دوره الإنذاري والعلاجي المستقبلي المتمم.

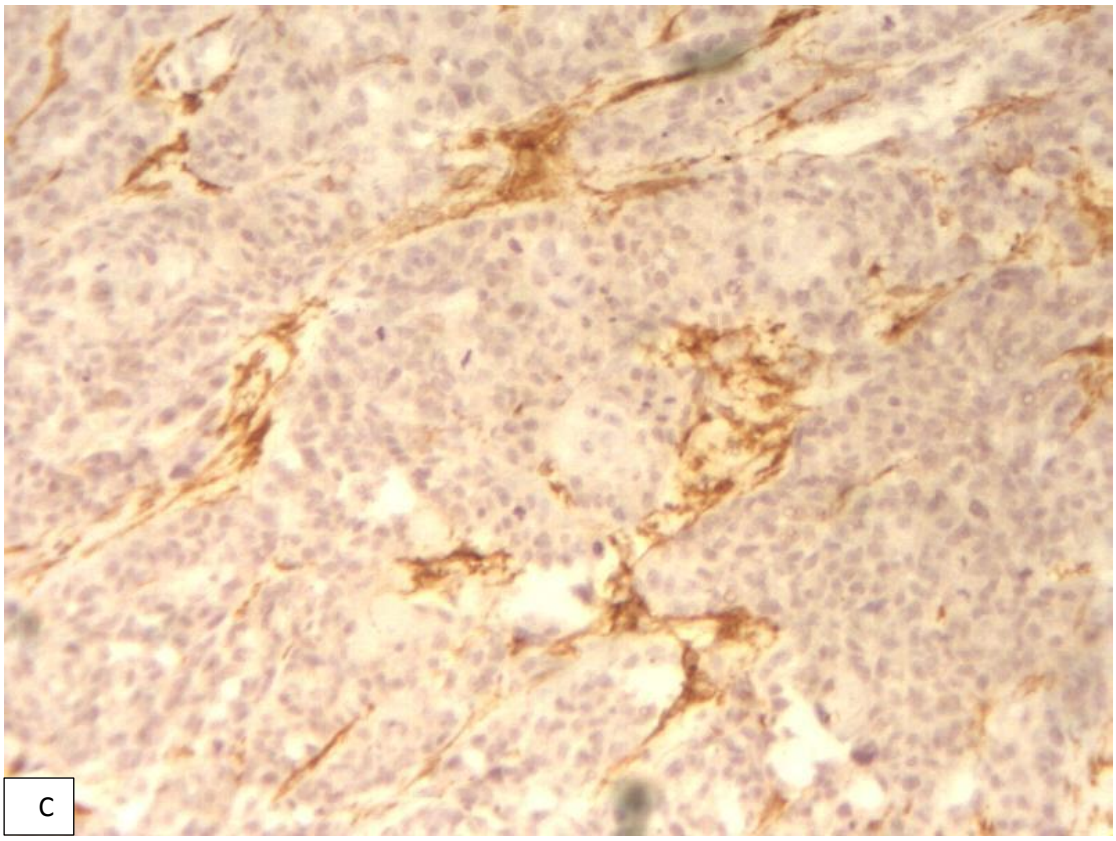
الباب الرابع

صور نسيجية ومناعية لبعض الحالات المدروسة من بحثنا الحالي

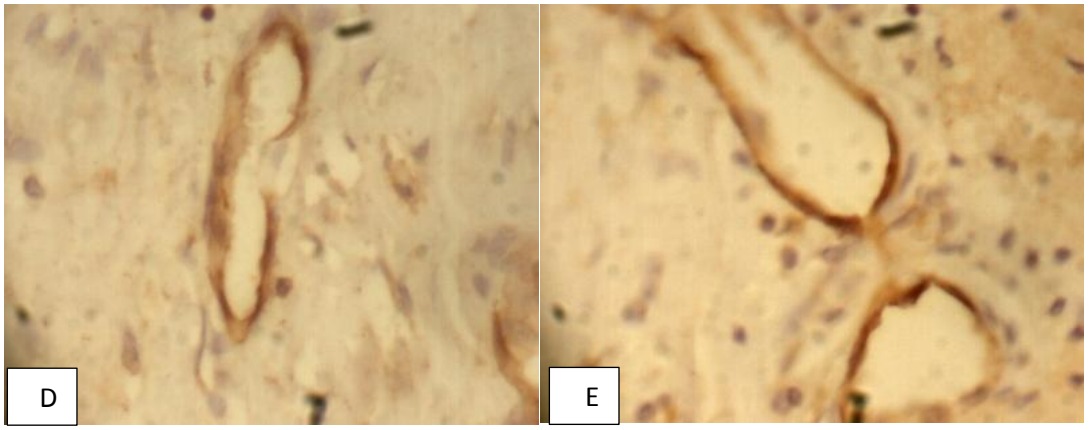


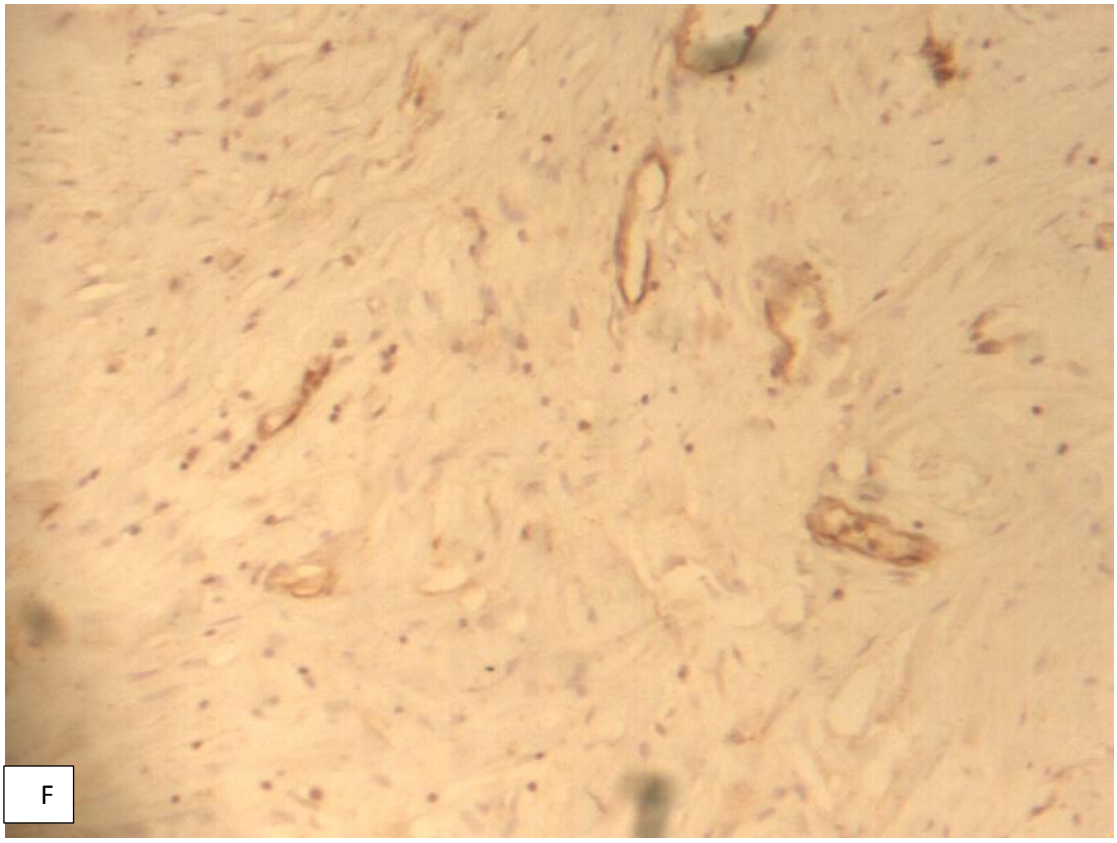
A

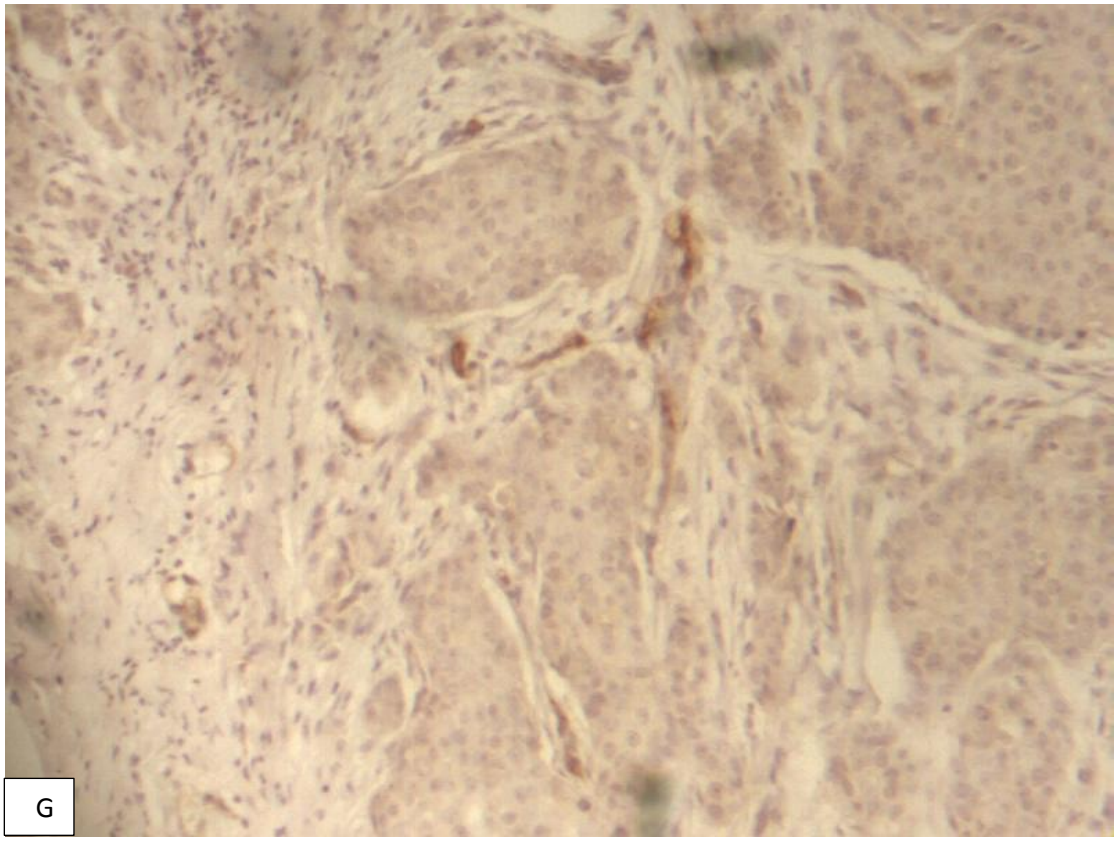


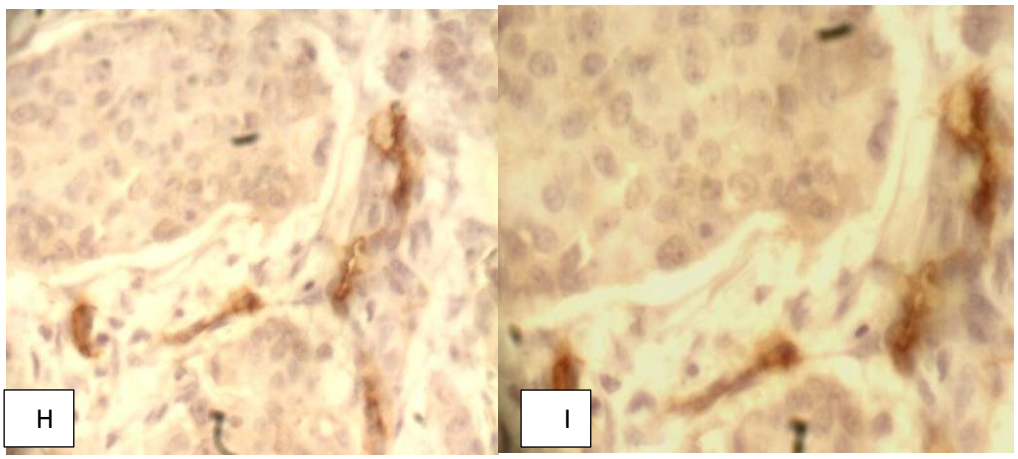


الشكل (٢) :A+B+C إيجابية المشعر CD10 ضمن اللحمة الورمية بتقنية الكيمياء النسيجية المناعية (Score2)

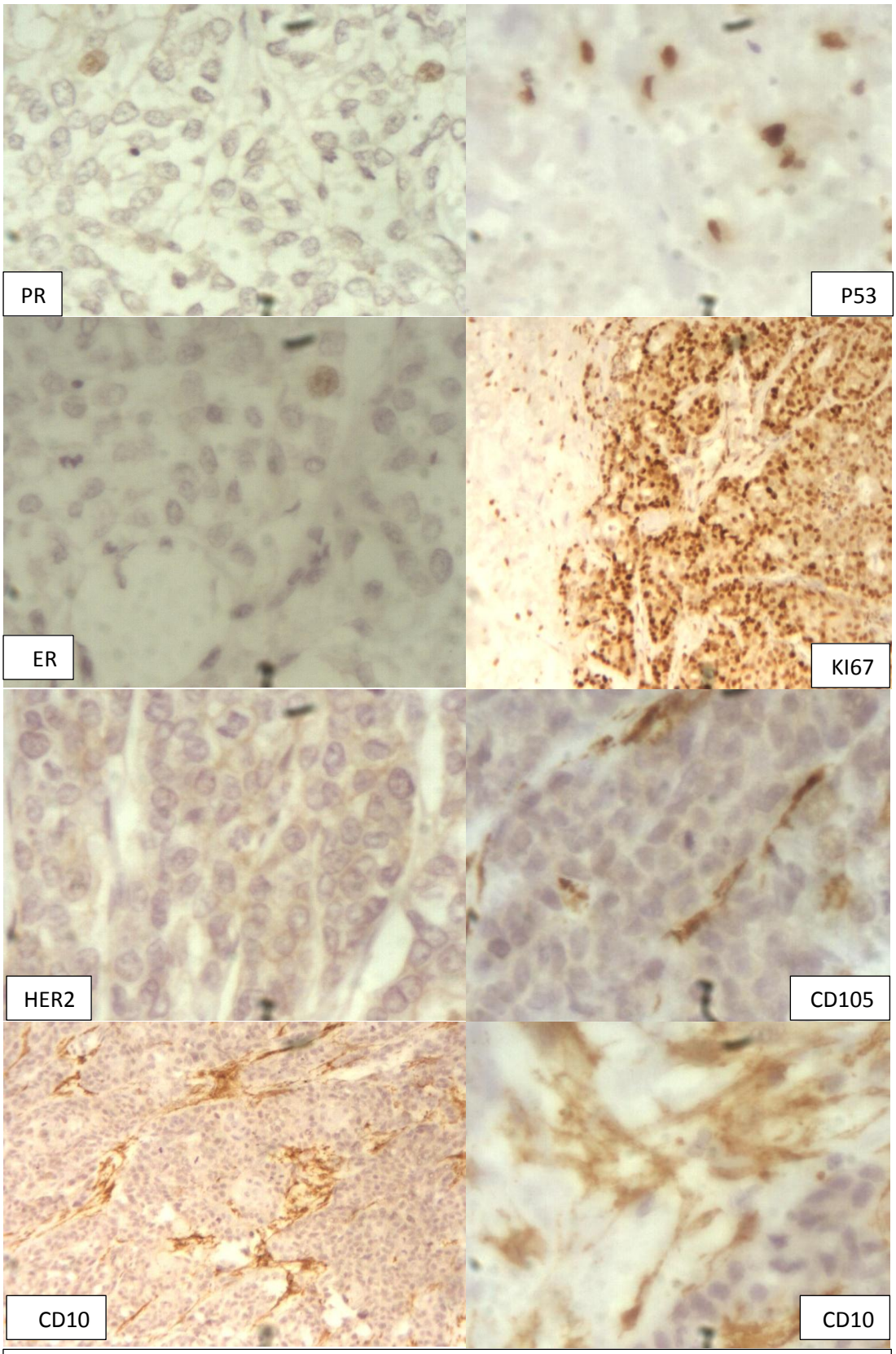

D
E


F





الشكل (٢) :D+E+F+G+H+I إيجابية المشعر CD105 ضمن هيولى الخلايا البطانية للأوعية المستحدثة بتقنية الكيمياء النسيجية المناعية (ترسب خطي)



الشكل(٣): تعبيرية مختلف التلوينات المناعية مع المشعرات الجديدة من دراستنا الحالية

الباب الخامس

Bibliography

1. Histology for Pathologists. Stacey E. Mills,MD. Sylvia L. Asa, MD .5th Ed. Philadelphia, PA 19103 USA,2020.
2. Asma Javed, MBBS and Aida Lteif, MD. Development of the Human Breast, Semin Plast Surg. 2013 Feb; 27(1): 5–12
3. Diagnostic Pathology: Normal Histology, Matthew R. Lindberg, MD. Laura W. Lamps, MD. Canada.2th Ed , Elsevier,2017
4. Johns Hopkins .Learn about the normal anatomy of the breast. Johns Hopkins University JHO.edu , 2018.
5. Rosai and Ackerman's surgical pathology. John R. Goldblum, MD.Laura W. Lamps, MD.Jesse K. McKenney, MD .Jeffrey L. Myers MD. Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier; 2018.
6. Gustavo Zucca-Matthes, Cícero Urban André Vallejo. Anatomy of the nipple and breast ducts, Gland Surg 2016;5(1):32-36.
7. Kathryn Maree Gaskin. Structural anatomy of the breast.School of Medicine, University of Wollongong, 2017.
8. Arun Prabhakaran,M.D, Dissertation on CD10_ a new prognostic stromal marker in breast carcinoma its utility, limitations and role in breast cancer pathogenesis Stanley Medical College, Chennai 600- 001, 2016.
9. Wheater's functional histology : a text and colour atlas. Barbara Young .6 edition, Elsevier,2014.
10. Diagnostic immunohistochemistry : theranostic and genomic applications .David J. Dabbs.5 edition. Elsevier,2019
11. Expression of IGF1R in normal breast tissue and subsequent risk of breast cancer .Rulla M. Tamimi1, Graham. Colditz, Yihong Wang, Laura C. Collins, Breast Cancer Res Treat. 2011 July ; 128(1): 243–250.
12. WHO Classification of Tumours of the Breast. Sunil R. Lakhani Ian O. Ellis Stuart J. Schnitt Puay Hoon Tan Marc J. van de Vijver. IARC ,2019.
13. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster, 10 edition Elsevier 2020.
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11,2017.
15. السجل الوطني للأورام، د.سمير الجرف.
16. Ali Ahmadi, Rashid Ramazani, Tahereh Rezagholi and Parvin Yavari. Incidence pattern and spatial analysis of breast cancer in Iranian women: Geographical Information System applications, East Mediterr Health J. 2018;24(4):360–367.
17. Robbins basic pathology , Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster Tenth edition, Elsevier 2018.
18. Ivana Miše and Majda Vučić. Comparison of Syndecan-1 Immunohistochemical Expression in Lobular and Ductal Breast Carcinoma with Nodal Metastases, Hindawi, Analytical Cellular Pathology,Vol.10-2018.
19. Li-Li Tang,Ya-Xuanliu. Clinical significance of androgen receptor expression in triple negative breast cancer-an immunohistochemistry study, China,Oncology Letters, Vol.15:10008-10016, 2018.
20. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68: 7-30, 2018.
21. Arnedos M, Vicier C, Loi S, Lefebvre C, Michiels S, Bonnefoi H and Andre F: Precision medicine for metastatic breast cancer-limitations and solutions. Nat Rev Clin Oncol 12: 693-704, 2015.
22. Kathryn M. Rodgers, Julia O. Udesky, Ruthann A. Rudel, Julia Green Brody: Environmental chemicals and breast cancer: An updated review ofepidemiological literature informed by biological mechanisms. Environmental Research.Vol: 5, 73-106. 2018
23. Sangang Wu, Juan Zhou, Yufeng Ren, Jiayuan Sun: Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. International Journal of Surgery,2014
24. Sughrue T, Brody JP. Breast tumor laterality in the United States depends upon the country of birth ,but not race PLoS ONE. 2014;9(8):e103313.
25. Kanumuri P, Hayse B, Killelea BK, et al. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22(8):2475-2482.
26. Yixiao Feng a,b, Mia Spezia b, Shifeng Huang: Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes & Diseases.Vol. 5, 77-106,2018.
27. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and metaanalysis. Asia Pac J Publ Health. 2013;25(5):368-387.
28. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Familyhistory and risk of breast cancer: nurses' health study. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(3):1097e1104.
29. Willett WC, Tamimi RM, Hankinson SE, et al. Nongenetic factors in the causation of breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:248-290.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012;13: 1141-1151.
31. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. Women's Health (London, England). 2015;11: 65-77.
32. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Biochim Biophys Acta. 2015;1856(1):73e85.
33. Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K, Miotla P, Staroslawska E. Breast cancer risk factors. Prz Menopauzalny. 2015;14(3):196e202.
34. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. Breast Cancer Res. 2014; 16(5):446.
35. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst. 2013;105: 526-535.
36. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting

hormone therapy. J Natl Cancer Inst. 2011;103: 296-305.
37. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387e1397.
38. Ozsoy A, Barca N, Dolek BA, et al. The relationship between breast cancer and risk factors: a single-center study. Eur J Breast Health. 2017;13(3):145e149.
39. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. Br J Cancer. 2011;105: 709-722.
40. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(3): 229e237.
41. Boyd NF, Martin LJ, Rommens JM, et al. Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer .Mol Biol 2009;472: 343- 360.
42. Li CI, Beaber EF, Tang MT, Porter PL, Daling JR, Malone KE. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. Breast Cancer Res Treat. 2013;137: 579-587.
43. Trinh T, Christensen SE, Brand JS, et al. Background risk of breast cancer influences the association between alcohol consumption and mammographic density. British J Cancer. 2015.
44. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR, 2007.
45. Linos E, Willett WC, Cho E, Frazier L. Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19: 689-696.
46. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer − collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer. 2002;87: 1234-1245.
47. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, et al. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. J Natl Cancer Inst. 2010;102: 1422-1431.
48. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer. 2008;122: 1832-1841.
49. Byrne C, Webb PM, Jacobs TW, et al. Alcohol consumption and incidence of benign breast disease. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2002;11(11):1369e1374.
50. Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? J Natl Cancer Inst. 2014;106(8).
51. Tan DS, Marchio C, Reis-Filho JS. Hereditary breast cancer: from molecular pathology to tailored therapies . J Clin Pathol. 2008;61(10):1073-1082.
52. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med. 2009;361(2):123-134.
53. Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. Am J Clin Pathol. 2012;138(6): 770e780.
54. Collins LC, Gelber S, Marotti JD, et al. Molecular phenotype of breast cancer according to time since last pregnancy in a large cohort of young women. Oncologist. 2015;20(7):713-718.
55. Ortiz-Pagan S, Cunto-Amesty G, Narayan S, et al. Effect of Paget's disease on survival in breast cancer: an exploratory study. Arch Surg. 2011;146(11):1267-1270.
56. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant breast and bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast patients. Cancer. 1990;65(9 suppl):2121-2128.
57. Carbognin L, Pilotto S, Nortilli R, et al. Predictive and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes for early breast cancer according to disease subtypes: sensitivity analysis of randomized trials in and neoadjuvant setting.Oncologist 2016;21(3):283-291.
58. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002;94(15):1151-1159.
59. Practical surgical pathology of the breast. Juan P. Palazzo. Springer Publishing Company, New York ,2018.
60. Angela Flavia Logullo and Cristiane Nimir. Columnar cell lesions of the breast: a practical review for the pathologis. Surgical and Experimental Pathologyt,2019.
61. Patrick Mun Yew Chan, Niketa Chotai , Eileen Shujuan Lai.Majority of flat epithelial atypia diagnosed on biopsy do not require surgical excision,The Breast, 2018.
62. Schnitt SJ, Collins LC. Columnar cell lesions and flat epithelial atypia. (eds) Biopsy Interpretation of the Breast, third edition. Wolters Kluwer, Philadelphia,2018.
63. Chan PMY, Chotai N, Lai ES, Sin PY, Chen J. Majority of flat epithelial atypia diagnosed on biopsy do not require surgical excision. Cysts, and primary cancer in cysts, of the breast. Br J Surg 8: 149−166,2018.
64. Wedad M. HannaCarlos Parra-Herran. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies. Modern Pathology,2019.
65. San-Gang Wu ,Wen-Wen Zhang, Jia-Yuan Sun, Zhen-Yu He. Prognostic value of ductal carcinoma in situ component in invasive ductal carcinoma of the breast: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Cancer Management and Research, 2019.
66. Hirth JM, Hatch SS, Lin Y, Giordano SH, Silva HC, Kuo Y.Development and validation of algorithms to differentiate ductal carcinoma in situ from invasive breast cancer within administrative claims data. American Cancer Society.2018.
67. Barentsz MW, Postma EL, van Dalen T, et al. Prediction of positive resection margins in patients with non-palpable breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2015;41(1):106−112.
68. Kristen E. Muller, DO; Emily Roberts, BA; Lili Zhao, PhD; Julie M. Jorns, MD. Isolated Atypical Lobular Hyperplasia Diagnosed on Breast Biopsy. Low Upgrade Rate on Subsequent Excision With Long-Term Follow-up. Arch Pathol Lab Med,2018;142:391−395.
69. De Brot M, Koslow Mautner S, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: a single institution experience with clinical follow-up and centralized pathology review. Breast Cancer Res Treat. 2017;165(2):411−420.
70. Song-Hee Han, Milim Kim, Yul Ri Chung, Bo La Yun . Benign Intraductal Papilloma without Atypia on Core Needle Biopsy Has a Low Rate of Upgrading to Malignancy after Excision.J Breast Cancer 2018 March; 21(1): 80-86.

71. Ko D, Kang E, Park SY, Kim SM, Jang M, Yun B, et al. The management strategy of benign solitary intraductal papilloma on breast core biopsy. Clin Breast Cancer 2017;17:367-72.
72. Nakhlis F, Ahmadiyeh N, Lester S, Raza S, Lotfi P, Golshan M. Papilloma on core biopsy: excision vs. observation. Ann Surg Oncol 2015;22: 1479-82.
73. Pareja F, Corben AD, Brennan SB, Murray MP, Bowser ZL, Jakate K, et al. Breast intraductal papillomas without atypia in radiologic-pathologic concordant core-needle biopsies: rate of upgrade to carcinoma at excision. Cancer 2016;122:2819-27.
74. Yan Zhao, Nan Li1 Xiaomeng Gong1, Lan Yu, Xin Jin.Clinicopathologic features of intraductal papillary neoplasm of breast: analyses of three cases. J Clin Exp Pathol 2017;10(9):9575-9582.
75. Tan PH, Schnitt SJ, van de Vijver MJ, Ellis IO, Lakhani SR. Papillary and neuroendocrine breast lesions: the WHO stance. Histopathology 2015; 66: 761-770.
76. Raj Nagarkar, Sirshendu Roy, Vijay Palwe, Prakash Pandit Aditya Adhav Intracystic Papillary Carcinoma of breast :A case report. Journal of Evolution of General Surgery and Laparoscopy Jegsl. Vol. 2, 2016.
77. Zackariah VK Clement and Martin Jones. Solid papillary carcinoma of the breast:A review. International Journal of Surgery and Medicine.2017:3(1):57-59.
78. Rakha EA, Ahmed MA, Ellis IO. Papillary carcinoma of the breast: diagnostic agreement and management implications. Histopathology. 2016;69(5):862-870.
79. Noriko Yoshimura, ShigeruMurakami .Synchronous Bilateral Solid Papillary Carcinomas of the Breast. Hindawi Publishing Corporation. Vol. 2013,Article ID 812129.
80. Guo S, Wang Y, Rohr J, et al. Solid papillary carcinoma of the breast: A special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment. Breast. 2016;36: 67-72.
81. Hongping Tang, Fang Liu, Huang Li1, Xinyi Huang, Tong Zhao. Pleomorphic carcinoma of breast: a case report and review of literature. J Clin Exp Pathol 2014;7(8):5215-5220.
82. Ya Niu, Xin Liao, Xuenong Li, Liang Zhao Breast carcinoma with osteoclastic giant cells: case report and review of the literature. J Clin Exp Pathol 2014;7(4):1788-1791.
83. H iroko Itagaki,Tomoko Yamamoto. Synchronous and bilateral oncocytic carcinoma of the breast: A case report and review of the literature. Oncology Letters 13: 1714-1718, 2017.
84. Sami Shousha,M.D.Breast pathology in clinical practice m .Springer Nature Switzerland AG 2020.
85. Yuta Yamamoto, Toshitsugu Nakamura, Hiroshi Koyama. Sebaceous carcinoma of the breast: a casereport. Surgical Case Reports (2017) 3:38.
86. Yizi Cong,Jun Lin,YalunLi. Lipid-rich carcinoma of the breast: A report of two cases and a literature review. Oncology Letters 9: 1729-1732, 2015.
87. Takaaki Oba ,Mayu Ono,Asumi Iesato. Lipid-rich carcinoma of the breast that is strongly positive for estrogen receptor: a case report and literature review. OncoTargets and Therapy 2016:9 1641–1646.
88. Nelli Roininen, Sari Takala, Kirsi-Maria Haapasaari, Arja Jukkola-Vuorinen. Primary neuroendocrine breast carcinomas are associated with poor local control despite favourable biological profile: a retrospective clinical study. BMC Cancer (2017) 17:72.
89. Xin Yang, Youde Cao2, Chen Chen1,Lin Liu1.Primary neuroendocrine breast carcinomas: a retrospective analysis and review of literature.OncoTargets and Therapy 2017:10 397–407.
90. Petra Jurčić, Bozo Kruslin, Souzan Sanati. Breast carcinoma with neuroendocrine features: a brief review. Endocrine Oncology and Metabolism, 2016.
91. Lauren Elizabeth Rosen, MD; Paolo Gattuso, MD. Neuroendocrine Tumors of the Breast. Arch Pathol Lab Med. 2017;141:1577–1581.
92. Antonio Galzerano, M.D., Nicola Rocco, M.D., Antonello Accurso, M.D. Medullary Breast Carcinoma in an 18-Year-Old Female: Report on One Case Diagnosed on Fine-Needle Cytology Sample. Diagnostic Cytopathology,2013.
93. Santosh T, Atanu Kumar Bal, Manoj Kumar Patro and Anita Choudhury. Medullary Breast Carcinoma: A Case Report and Review of Literature. J Cancer Sci Ther 2015, 7:5.
94. Mazaher Ramezani, Shima Jalalvandi, Fatemeh Rezaali, Masoud Sadeghi. Invasive Ductal Carcinoma of the Breast with Medullary Features or Medullary Carcinoma of the Breast: A Challenging Histopathological Case Report with Review of Literature. American Journal of Medical Case Reports ajmcr, 2018.
95. Azam Salati , Mohammad Esmaeil Akbari .Comparison of Outcome between Invasive Lobular Carcinoma (ILC) and Invasive Ductal Carcinoma (IDC) Patients Treating with Breast Conserving Surgery (BCS) and Radical Dose of Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT). J cancer Manag. 2018 November; 11(11):e80985.
96. Tian Du, Li Zhu, Kevin M. Levine, Nilgun Tasdemir. Invasive lobular and ductal breast carcinoma differ in immune response, protein translation efficiency and metabolism.SCIETIFIC REPORTs:2018, 8:7205.
97. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(4):252–71.
98. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7–30.
99. Mathew, A. et al. Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 77, 660–666 (2017).
100. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, etal. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus wholebreast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet. 2014;383(9917):603–13.
101. Shuang-Long Chen , Wen-Wen Zhang The Role of Axillary Lymph Node Dissection in Tubular Carcinoma of the Breast: A Population Database Study, Med Sci Monit, 2019; 25: 880-887.
102. Poirier É, Desbiens C, Poirier B et al: Characteristics and long-term survival of patients diagnosed with pure tubular carcinoma of the breast. J Surg Oncol, 2018; 117(6): 1137–43.
103. San-Gang Wu, Wen-Wen Zhang, Jia-Yuan Sun. Omission of Postoperative radiotherapy in Women aged 65 Years or Older With Tubular carcinoma of the Breast after Breast-conserving surgery. Front. Oncol. 2018:190.
104. Chao-Hua Mo, Zacharia Ackbarkhan. Invasive cribriform carcinoma of the breast: a clinicopathological analysis of 12 cases with review of literature. J Clin Exp Pathol 2017;10(9):9917-9924.
105. Youyeon Kim,1 Kyu Ran Cho, Sung Eun Song, Bo Kyung Seo. Invasive Cribriform Carcinoma of the Breast: Radiologic and Histopathologic Features. Iran J Radiol. 2017 October; 14(4):e39058.
106. Wei Zhang, Zhichun Lin, Tongxian Zhang, Fen Liu and Yun Niu. A pure invasive cribriform carcinoma of the

breast with bone metastasis if untreated for thirteen years: a case report and literature review. World Journal of Surgical Oncology 2012, 10:251.

107. Lei Lei, Xingfei Yu, Bo Chen, Zhanhong Chen, Xiaojia Wang. Clinicopathological Characteristics of Mucinous Breast Cancer: A Retrospective Analysis of a 10-Year Study. journal.pone,2016.

108. Meng Yang Xin Lib Chun-Hong Pang Lin-Ping Huang. Pure Mucinous Breast Carcinoma: A Favorable Subtype. Breast Care 2013;8:56–59.

109. Almir G. V. Bitencourt, Luciana Graziano, Cynthia A. B. T. Osorio. MRI Features of Mucinous Cancer of the Breast: Correlation With Pathologic Findings and Other Imaging Methods. AJR 2016; 206:238–246.

110. Ning Zhang, Hanwen Zhang, Tong Chen, Qifeng Yang. Dose invasive apocrine adenocarcinoma has worse prognosis than invasive ductal carcinoma of breast: evidence from SEER database. Oncotarget, 2017.

111. Semir Vranic, Anna Sapino. Apocrine carcinoma of the breast: A comprehensive review. Histol Histopathol, 2013.

112. Halil Kiyici, Gulnur Guler, Kadri ALTundag. Carcinomas with Apocrine Differentiation: Comparison of Cinicopathologic Features with Invasive Breast Carcinoma of No Special Type (NST) in Turkish Patients. International Journal of Hematology and Oncology,2014.

113. Victor E Valdespino, Israel Lopez Matamoros , Miguel Lopez Valle , Mara Mayorga Rangel .Mucinous cystadenocarcinoma of the breast, case report. Obstet Gynecol Rep, 2019

114. Kaur M, Kaur K, Singla N .Rare breast malignancy subtypes: A cytological, histological, and immunohistochemical correlation. Niger J Surg (2019) 25: 70-75.

115. Yun Wu, Ning Zhang, Qifeng Yang. The prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared with invasive ductal carcinoma in the breast: a meta-analysis. BMC Cancer (2017) 17:839.

116. Kejin Wu, Maoli Wang, Fuwen Wang, Mingdi Zhang. Invasive micropapillary carcinoma of the breast has a better long-term survival than invasive ductal carcinoma of the breast in spite of its aggressive clinical presentations: a comparison based on large population database and case–control analysis. Cancer Medicine 2017; 6(12):2775–2786.

117. Jin-Juan Peng, Fei Ren, Wen-Tao Yang, Ke-Da Yu. Invasive micropapillary carcinoma of the breast had no difference in prognosis compared with invasive ductal carcinoma: a propensitymatched analysis. Scientifi Report (2019) 9:286.

118. Kathleen Khong, Yanhong Zhang, Mary Tomic. Aggressive Metaplastic Carcinoma of the Breast with Osteoclastic Giant Cells. Radiology Case, 9(9):11-19,2015.

119. Cuiju He , Yu Jia, Linan Liu. A Retrospective Study of the Imaging and Pathological Features of Metaplastic Breast Carcinoma and Review of the Literature.Med Sci Monit, 2019; 25: 248-258.

120. Henrique Donato, Isabel Candelária, Pedro Oliveira. Imaging Findings of Metaplastic Carcinoma of the Breast with Pathologic Correlation.Journal of the Belgian Society of Radiology. 2018; 102(1): 46.

121. Fatma Aktepe, Dauren Sarsenov, Vahit Özmen.Secretory Carcinoma of the Breast. J Breast Health 2016; 12: 174-6

122. Li D, Xiao X, Yang W. Secretory breast carcinoma: a clinicopathological and immunophenotypic study of 15 cases with a review of the literatüre. Mod Pathol 2012; 25:567-575.

123. Kulkarni MM, Khandeparkar SG, Joshi AR, Dhande AN. A rare case of multicentric secretory carcinoma of breast in an adult female with review of literature. Indian J Pathol Microbiol 2016; 59:209-211.

124. Takaaki Oba1,Mayu Ono1,Asumi Iesato1. Lipid-rich carcinoma of the breast that is strongly positive for estrogen receptor: a case report and literature review. OncoTargets and Therapy 2016:9 1641–1646.

125. Hongmei Li, MMa, Fuzhi Wang, MMa, Pingrong Shen, MMb. Pure acinic cell carcinoma of the breast .A case report and literature review. Medicine (2017) 96:47.

126. Rajeev Sen, Namita Bhutani, Jashanpreet Kamboj, Sakshi Dahiya. Primary acinic cell carcinoma of the breast: A case report with a clinicopathological and immunohistochemical study of a rare breast cancer subtype. Annals of Medicine and Surgery j.amsu.2018.09.030.

127. Minuro Fujino Diasuke,Michiaki Akashi. Mucoepidermoid Carcinoma of the breast founding during treatment of lymphoma .Case Rep Oncol 2016;9:806–814.

128. Elaine Zhong, MD, Syed Hoda, MD, FASCP, Hung Tran, Inji Baek, Wei Song, MD Tall Cell (With Reverse Polarity) Carcinoma of Breast: Molecular Characterization of Six Cases by NextGeneration Sequencing. Am J Clin Pathol 2018;150:S1-S55.

129. Hasnae Alaoui Mhamdi, Hampig Raphael Kourie, Christiane Jungels. Adenoid cystic carcinoma of the breast – an aggressive presentation with pulmonary,kidney, and brain metastases: a case report. Journal of Medical Case Reports (2017) 11:303.

130. Devon N. Thomas, Armand Asarian, Philip Xiao. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Journal of Surgical Case Reports, 2019;1, 1–3.

131. Enaam Junainah a, Muna Baslaim b, Samar Shegairi. Adenoid cystic carcinoma of the breast, high grade with basal phenotype, literature review. International Journal of Surgery Open (2018) 43-46.

132. Fouzia Mamoucha, , Narjiss Berradab, Zineb Aoullaya. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. World J Oncol. 2018;9(5-6):129-135.

133. Sangjucta Barkataki, Madhura Joglekar-Javadekar, Patti Bradfield. Inflammatory Breast Cancer: A Panoramic Overview. J Rare Dis Res Treat. (2018) 3(2): 37-43.

134. Hung MC, Lau YK. Basic science of HER-2/ neu: a review. Semin Oncol. 1999;26(4 suppl 12):51-59.

135. Yao Yuan, Yu-chen Jia ng, Chong-kui Sun and Qia n-ming Chen. ole of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). Oncology Reports 35: 2499-2515, 2016.

136. Maonan Wang, Jingzhou Zhao, Lishen Zhang, Fang Wei. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. Journal of Cancer 2017; 8(5): 761-773.

137. Makretsoy NA, Hayes M, Carter BA, et al. Stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity, and high grade. Mod Pathol 2007; 20(1): 84-9.

138. Tahani Louhichi, Hanene Saad, Myriam Ben Dhiab, Sonia Ziadi and Mounir Trimeche Stromal CD10 expression in breast cancer correlates with tumor invasion and cancer stem cell phenotype, BMC Cancer(2018)18:49.

139. G. M. K. Tse, A. K. H. Tsang, T. C. Putti et al., "Stromal CD10 expression in mammary fibroadenomas and phyllodes tumors ," Journal of Clinical Pathology.185–2005,189.

140. Bachelard Cascales E, Chapellier M, Delay E, Pochon G, Voeltzel T, Puisieux A, et al. The CD10 enzyme is a key player to identify and regulate human mammary stem cells. Stem Cells. 2010;28:1081-8.

141. Maguer- Satta V, Besançon R, Bachelard-Cascales E. Concise review: Neutral endopeptidase (CD10): A multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer Stem Cells.2011;29:389-96.
142. Thiriveni Balajji G. S, Ulaganathan S, S. Vijayalakshmi, An analysis of stromal expression of CD10 in invasive ductal carcinoma of breast and its correlation with histological grade Int J Res Med Sci. 2017 Apr;5(4):1629-1635.
143. Huang WB, Zhou XJ, Chen JY, Zhang LH, Meng K, Ma HH, etal. CD10-positive stromal cells in gastric carcinoma: correlation with invasion and metastasis. Jpn J Clin Oncol 2005; 35(5): 245-50.
144. Braham H, Trimeche M, Ziadi S, Mestiri S, Mokni M, Amara K, et al. CD10 expression by fusiform stromal cells in nasopharyngeal carcinoma correlates with tumor progression. Virchows Arch 2006; 449(2): 220-4.
145. Vandana Puri,1 Manjula Jain, Stromal Expression of CD10 in Invasive Breast Carcinoma and Its correlation with ER, PR, HER2-neu, and Ki67 , International Journal of Breast Cancer, 2011.
146. Fereshteh Mohammadizadeh, Majid Salavati, CD10 expression in stromal component of invasive breast carcinoma A potential prognostic determinant Journal of Research in Medical Sciences , 2012.
147. Farshad Nassiri, Michale D .Cusimano, Bernd W. Schitauer. Endoglin (CD105): A Review of its Role in Angiogenesis and Tumor Diagnosis, Progression and Therapy. ANTICANCER RESEARCH 31: 2283-2290 (2011).
148. Jean-Philippe Dales, MD, Stephane Garcia, MD, Pascal Bonnier. CD105 Expression Is a Marker of High Metastatic Risk and Poor Outcome in Breast Carcinomas. Am J Clin Pathol 2018.
149. Kun-ming Rau Chao-Cheng andTai-jan .Neovascularization evaluated by CD105 correlates well with prognostic factors in breast cancers.Experimental and Therapeutic Medicine. 2012; 4: 231-236.
150. B. V. Anuradha Devi, S. Chandra Sekhar, C. Saritha, S. Sanhya Anil, H. Sandhya Rani. A study on stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma. IAIM, 2016; 3(6): 142-147.
151.Swayamprava Pradhan, Chandan Bajad, Debi Prasad Mishra, Anusuya Dash, Sulata Chowdhary, Samir Kumar Behera,Manoj Kumar Patro, Atanu Kumar Bal.Stromal expression of CD10 in invasive breast carcinoma and its correlation with known prognostic markers. J. Evid. Based Med. Healthc. 2017.
152.Thomas S, Babu RJ, Agarwal K, Puri V, Jain M, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on stromal CD10 antigens in breast cancer- A preliminary study. Indian J Cancer. 2013;50:46-51.
153. Maria Kamal, Roobina Khan, Syed Harris Hasan, Veena Maheshwari. Evaluation of stromal CD10 expression and its correlation with other clinico-pathological factors in invasive breast carcinoma.IJPO,2019;6(3):417-421.
154. Taghizadeh-Kermani A, Jafarian AH, Ashabyamin R, et al. The stromal overexpression of CD10 in invasive breast cancer and its association with clincopathologic factors. Iran J Cancer Prev 10. 2014;7(1):17-21.
155. Monideepa Chattopadhyay, Ranjana Giri, Urmila Senapati .CD10 expression by stromal cells in carcinoma of breast and its correlation with ER, PR, HER2neu and Ki67-A tissue microarray study in a tertiary care hospital.IJPO 2019;6(3):445-447.
156.Sadaka E, Almorsy W, Elsaka A. CD10 Expression as a Prognostic Factor in Female Patients with Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. J Ame Sci 2016; 12:71-7.
157. Zainab W. Aziz, Shuaib H. Saleem. P53 in breast carcinoma: an immunohistochemical study. Ann. Coll. Med. Mosul 2011; 37 (1 & 2): 34-41.
158.Atif Ali Hashmi, Samreen Naz, Shumaila Kanwal Hashmi. Prognostic significance of p16 & p53 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer.BMC Clinical Pathology (2018) 18:9.
159. Eman M.S. Muhammad, Amal Ahmad. Immunohistochemical P53 Expression in Breast Carcinoma with Correlation to Clinico-Pathological Parameters. Med. J. Cairo Univ., Vol. 80, No. 2: 179-189, 2012.
160.Bharat Jindal, Rajender Kumar Thakral, Alok Mohan. Role of p53 as a prognostic marker in breast carcinoma and its correlation with tumor size, tumor grade and lymph node metastasis. Indian Journal of Pathology and Oncology. 2020;7(3):378–383 379.
161. Hidaya Mansouri, Leah F. Mnango, Erick P. Magorosa, Elingarami Sauli. Ki-67, p53 and BCL-2 Expressions and their Association with Clinical Histopathology of Breast Cancer among Women in Tanzania. Scientific Reports . (2019) 9:9918.
162.Mustapha Abubakar, Changyuan Guo, Hela Koka. Clinicopathological and epidemiological significance of breast cancer subtype reclassification based on p53 immunohistochemical expression. npj Breast Cancer (2019) 5:20
163.Sasagu Kurozumi ,Hiroshi Matsumoto. Prognostic significance of tumour-infiltrating lymphocytes for oestrogen receptor-negative breast cancer without lymph node metastasis. ONCOLOGY LETTERS 17: 2647-2656, 2019.
164.Agnese Losurdo1*, Rita De Sanctis1,2, Bethania Fernandes3. Insights for the application of TILs and AR in the treatment of TNBC in routine clinical practice. Scientific Reports . (2020) 10:20100

الباب السادس

الملاحق Appendices

الملحق الأول:

قائمة بالإختصارات الواردة ضمن الأطروحة:

IDC	Invasive ductal carcinoma		NAC	Nipple Areola Complex
TME	Tumor Microenvironment		NSM	Nipple Sparing Mastectomy
NST	No special type		TDLU .	Terminal Duct Lobular Unit
NOS	Not Otherwise Specified		CK	Cytokeratin
DCIS	Ductal carcinoma in situ		SMA	Smooth muscle Actin
MMPs	Matrixmetalloproteinases		ALDH1	Aldehyde Dehydrogenase
CD10	Cluster of differentiation		HMW	High Molecular Weight
EMT	Epithelial –mesenchymal transition		MEC	Myoepithelial cell
HER2neu	Human epidermal growth factor receptor 2		EMA	Epithelial membrane Antigen
PR	Progesterone receptor		IGF	Insulin Like Growth Factor
ER	Estrogen receptor		IGF1R	Insulin Like Growth Factor1 Receptor
IHC	Immunohistochemistry		ADH	Atypical Ductal Hyperplasia
PIP3	Phosphatidylinositol trisphosphate		ALH	Atypical Labular Hyperplasia
PTEN	Phosphatase and tensin homolog		TNBC	Triple Negative Breast cancer
MiB1	Mindbomb 1		UDH	Usual Ductal Hyperplasia
TILs	Tumor infiltrates lymphocytes		LGDCIS	Low Grade Ductal carcinoma in situ
BIRADS	Breast imaging reporting and data system		HGDCIS	High Grade Ductal carcinoma in situ
FNA	Fine Needle Aspiration		. FEA	Flat Epithelial Atypia
BRC A1	Breast cancer		LCIS	lobular carcinoma in situ
EPC	Encapsulated Papillary Carcinoma Solid Papillary Carcinoma		BCl2	B- cell Lymphoma2
SPC	Microinvasive Breast Carcinoma		LVI	Lymphovascular Invasion
MIBC			C-LCIS	Classic-LCIS

S100	Soulable in 100 ammonium sulfate		ALH	Atypical lobular Hyperplasia
ICC	Invasive Cribriform Carcinoma		LN	Lobular Neoplasm
PAS	Periodic schiff stain		P-LCIS	Pleomorphic LCIS
IMPC	Invasive Micropapillary Carcinoma		PKD1	/polycystic kidney disease1
LZTS 1	Leucine Zipper Putative Tumor Suppressor		TSC2	Tuberous Sclerosis complex2
NSE	Neuron specific enolase		LOH	Loss of Heterozygosity
TNBC	Triple negative Breast Carcinoma		AR	Androgen Receptor
LRC	Lipid-Rich Carcinoma		Tis	Tumor in situ
CEA	Carcinoembryonic Antigen		EPCs	Endothelial precursor cell
ACCA	Acinic Cell Carcinoma		M1	Macrophage
MEC	Mucoepidermoid Carcinoma		TAMs	Tumor Associated Macraphage
CCH	Clear Cell hidradenoma		IL10	Interlukin
TNM	Tumor Node Metastases		M-CSF	Macrophage colony-stimulating Factor
NECs	Neuroendocrine cells			
CAFS	Cancer associated Fibroblasts			

الملحق الثاني: التبدلات في تعبيرية المستقبلات الهرمونية والعامل HER2 وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية 2019

Reporting Results of Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) Testing*

Comment	Criteria	Result
Invasive carcinomas with 1 to 10% of cells staining for ER (**not PgR**) are reported as "Low Positive" and the following report comment is recommended: "The cancer in this sample has a low level (1-10%) of ER expression by IHC. There are limited data on the overall benefit of endocrine therapies for patients with low level (1-10%) ER expression but they currently suggest possible benefit, so patients are considered eligible for endocrine treatment. There are data that suggest invasive cancers with these results are heterogeneous in both behavior and biology and often have gene expression profiles more similar to ER negative cancers." The Low Positive designation applies only to invasive carcinoma, and is not used for Progesterone receptor or DCIS	Immunoreactive tumor cells present (≥1%)	Positive
	<1% immunoreactive tumor cells present	Negative

H-SCORE**

	Calculation of H Score	
Cell Signal	**Percentage of Cells**	**Value Multiplied**
Cells with no signal		% x 0 = 0
Cells with weak signal		% x 1 =
Cells with moderate signal		% x 2 =
Cells with strong signal		% x 3 =
Total score =		

Allred score***

Proportion Score	Positive Cells, %	Intensity	Intensity Score
0	0	None	0
1	<1	Weak	1
2	1 to 10	Intermediate	2
3	11 to 33	Strong	3
4	34 to 66		
5	≥67		

Reporting Results of HER2 Testing by Immunohistochemistry (IHC)**

Result	Criteria
Negative (Score 0)	No staining observed *or* Membrane stating that is incomplete and is faint/barely perceptible and within ≤10% of tumor cells
Negative (Score 1+)	Incomplete membrane staining that is faint/barely perceptible and within >10% of tumor cells*
Equivocal (Score 2+)†	Weak to moderate complete membrane staining in >10% of tumor cells *or* Complete membrane staining that is intense but within ≤10% of tumor cells*
Positive (Score 3+)	Complete membrane staining that is intense and >10% of tumor cells*

*/**/***/**** **Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast. CAP/ASCO ER/PgR Guideline (2019).**

Abstract

Introduction: Breast carcinoma is the most common cancer in women. Although breast carcinoma is an epithelial malignancy, the stroma plays a key role in modulating tumor invasion and metastasis. Stromal markers are now emerging as novel markers in assessing the prognosis of invasive breast carcinoma such as marker CD10. Studies showed Even if a solid tumor possesses all of the genetic aberrations that are required for malignant transformation, it cannot enlarge beyond 1 to 2 mm in diameter unless it has the capacity to induce angiogenesis Angiogenesis is a complex multistep process required for tumor growth and metastasis. It involves endothelial cell migration and proliferation, microvessel differentiation and anastomosis, and extracellular matrix remodeling.

Aim and objectives: We aimed to determine the prognostic value of marker CD105 in invasive breast carcinomas, its correlation with risk lymph node metastasis and other clinicopathological factors like, tumor size, grade, histologic type ,lymph node status, No of involved lymph nodes, percentage of KI67, also to estimate the frequency of expression of CD10 in invasive breast carcinomas, and to assess prognostic significance of CD10 expression and its correlation with other pathological factors such as:grade of tumor , hormonal receptors and proliferative index KI67 and other parameters.

Materials and methods: A total of 100 cases of breast carcinoma were included in the study. Representative sections were taken and H&E staining was done. Immunohistochemistry was performed with CD10. Expression of CD10 in stroma was statistically analyzed with different known prognostic markers of breast carcinoma. Evaluation of Intratumoral microvessel density by using CD105 marker expression in tumor sections of patients with breast carcinoma in Al_Assad University Hospital .Spearman's rho correlation was used to test the correlation between the immunohistochemical findings and conventional clinicopathological features and expression of markers. Statistics software (SPSS) was used for all calculations.

Results:The count of CD105+microvessels proved to be a prognostic indicator that exhibited a predictive value stronger than tumor grade, histological type even in node negative patients. No correlation was found between CD10 over expression and age,Tumour grade and histological type. expression of CD10 in stromal cells was found to be significant positive correlation with increasing tumour grade (P=0.000), HER2/neu positivity (P=0.002), High proliferative index (P=0.000), significant negative correlation with ER (P=0.041) and PR(P=0.018).

Conclusion: CD105 detection may be useful not only in terms of prognostic significance, but also in the potential selection of candidates who could benefit from specific for specific antiangiogenic therapy with anti-CD105 antibodies. Our findings concerning the positive correlations between CD10 expression and tumor grade, HER2 positivity and negative correlation with hormonal receptors (ER and PR) suggest a strong effect of CD10 expression on aggressive behavior of breast carcinoma and introduce this marker as a potential prognostic determinant in breast carcinoma, so the inhibition of CD10 expression may be used as supplementary therapy in given solid tumors including invasive breast carcinoma

Key words:Invasive Breast Carcinoma, Marker CD10,Marker CD105,Stroma

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pathology

The Role of The Novel Emerging Prognostic And Therapeutic Indicators Related to The Tumor Microenvironment (TME) and Its Correlation with The Standard Indicators in Invasive Breast Carcinoma

A Dissertation Submitted in Fulfilment of the Requirements for the Degree of (PhD) in Pathology

By

Safaa Qatleesh

Supervisors

Prof.M Eyad Chatty

Prof.Ayman Sammoun

2021