الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم النسج و التشريح المرضي

بحث علمي لنيل درجة الدكتوراه في علوم طب الأسنان

بعنوان

تحري سبل تعطل البروتين P53 في بعض أورام الغدد اللعابية

إعداد
الباحث الدكتور حبيب مثلج السلوم

إشراف
الأستاذ الدكتور نبيل قوشجي

المشرف المشارك
الأستاذ الدكتور أحمد المنديلي

2017م

افتتاحية

العلم يرفع بيتاً لا عماد له والجهل يهدم بيت العز والحسب .

أحمد شوقي

تصريح

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي .

الإهداء :

إلى كل من علمني حرفاً في هذه الحياة

إلى روح أبي الزكية الطاهرة..... مثلج السلوم

إلى أمي نبع الحنان و ملاكي الحارس..... ليندا النظامي

إلى زوجتي رفيقة دربي..... سيرين يازجي

إلى شمعتي المضيئة..... ليندا السلوم

إلى روحي..... الياس السلوم

إلى أخوتي الأعزاء..... خلود و فداء و حسان و حسام

إلى كل من ساعد في إنجاز هذا البحث

أتقدم بجزيل الشكر و الامتنان

و التقدير العميق

إلى الأستاذ المشرف :

الدكتور نبيل قوشجي

و الأستاذ المشرف المساعد :

الدكتور أحمد المنديلي

قائمة المحتويات

List Of Contents

	العناوين	الصفحة
1	صفحة العنوان	1
2	افتتاحية	2
3	تصريح	3
4	الإهداء	4
5	الشكر	5
6	فهرس المحتويات	14-6
7	قائمة الجداول	18-15
8	قائمة الصور	22-19
9	قائمة الأشكال و المخططات البيانية	24-23
10	قائمة المختصرات	28-25
11	المقدمة و الهدف من البحث	36-29
12	الباب الأول : المراجعة النظرية	37
13	1- تعريف الغدد اللعابية	38
14	1-1- اضطرابات الغدد اللعابية	40
15	1-2- أورام الغدد اللعابية	47-41

16	1-2-1- منشأ الأورام في الغدد اللعابية	49-48
17	1-2-2- تصنيف أورام الغدد اللعابية	50-49
18	1-2-3- وصف لبعض أنواع أورام الغدد اللعابية الخبيثة	52
19	1-2-3-1- السَرَطانَ المُخاطِيَّ المشبه بالبَشْرَوِيَّ	54-52
20	1-2-3-2- السرطان عِنَبِيَّ الخلايا	54
21	1-2-3-3- السَرَطانَ الغُدَّيَّ الكيسِيَّ	55
22	1-2-3-4- السَرَطانَ الغُدِّيّ	56
23	1-2-3-5- السَرَطانَ الغُدِّيَّ مُنْخَفِض الدَّرَجَة مُتَعَدِّد الأَشْكال	56
24	1-2-3-6- السرطان البشروي العضلي	56
25	1-2-3-7- السَرَطانَ شائكَّ الخَلايا	56
26	1-2-3-8- التحولات الخبيثة في الورم الغدي المتعدد الأشكال	57
27	1-2-4- وصف لبعض أنواع أورام الغدد اللعابية السليمة	58
28	1-2-4-1- الوَرَم الغُدِّيّ المُتَعَدِّدُ الأَشْكال أو الورم المختلط	59-58
29	1-2-4-2- ورم وارتين	59
30	1-2-5- المظاهر السريرية لأورام الغدد اللعابية	59
31	1-2-6- المسببات المرضية	60
32	1-2-7- معالجة أورام الغدد اللعابية	62-60

33	1-2-8- الإنذار	62
34	2-الدورة الخلوية	63
35	2-1- دور بعض البروتينات في دورة حياة الخلية	64-63
36	2-1-1- الجينات الورمية	65-64
37	2-1-2- الجينات الكابتة للسرطان	67-66
38	2-1-3- الجينات المنظمة للموت الخلوي المبرمج	67
39	2-1-4- الجينات المُصلحة DNA	67
40	3-البروتين الكابح الورمي P53	68
41	3-1- المورثة P53	71-68
42	3-2- تفعيل البروتين P53	74-71
43	4-البروتين P21	75
44	4-1- المورثة P21	75
45	4-2- تفعيل البروتين P21	78-76
46	5-البروتين MDM2	78
47	5-1- المورثة MDM2	78
48	5-2- تفعيل البروتين MDM2	84-79
49	6-مراحل تفعيل و عمل البروتين P53	85-84
50	7-آلية عدم تفعيل البروتين P53	85

51	8-التعبيرية المناعية للبروتينات (P53/MDM2/P21) في أورام الغدد اللعابية	86
52	8-1- تعبيرية البروتين P53 في أورام الغدد اللعابية	89-86
53	8-1-1- تعبيرية البروتين P53 في أورام الغدد اللعابية السليمة	90-89
54	8-1-2- تعبيرية البروتين P53 في أورام الغدد اللعابية الخبيثة	94-90
55	8-2- تعبيرية البروتين P21 في أورام الغدد اللعابية	98-95
56	8-3- تعبيرية البروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية	98
57	8-3-1- تعبيرية البروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية السليمة	98
58	8-3-2- تعبيرية البروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية الخبيثة	101-99
59	الباب الثاني : مواد و طرق البحث	102
60	1- مواد البحث	103
61	1-1- عينات البحث	107-103
62	1-2- المواد و الأجهزة المستخدمة في البحث	107
63	1-2-1- مواد و أجهزة التلوين النسيجي التقليدي	107
64	1-2-2- مواد و أجهزة التلوين المناعي	113-110
65	1-3-الطرائق	114
66	1-3-1-طريقة التلوين التقليدية بالهيماتوكسيلين الإيوزين	115-114
67	1-3-2-طريقة التلوين المناعي	117-115

68	1-3-3-الدراسة النسيجية التقليدية	117
69	1-3-4-الطرائق الإحصائية التي استخدمت في تحليل البيانات	118-117
70	الباب الثالث : النتائج	119
71	1- تسجيل نتائج البحث	126-120
72	2- صور نتائج البحث	127
73	2-1- صور من بعض الخزعات الملونة بالملونات المناعية	137-127
74	2-2- صور من بعض الخزعات الملونة بالملونات التقليدية (هيماتوكسيلين – الأيوزين)	140-138
75	3- الدراسة الإحصائية	140
76	3-1- وصف العينة	140
77	3-1-1- توزع المرضى في عينة البحث وفقاً لنوع للإصابة الورمية	141
78	3-1-2- توزع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث وفقاً لنوع الإصابة (سليم – خبيث)	142-141
79	3-1-3- توزع المرضى في عينة البحث حسب الفئة العمرية	144-143
80	3-1-4- توزع الخزعات في عينة البحث وفقاً لمكان توضع الإصابة	145
81	3-1-5- توزع الخزعات في عينة البحث وفقاً لمكان توضع الإصابة و جنس المريض	146- 148
82	3-1-6- توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	151-149

83	3-1-7- توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة و_نوع الخزعة المدروسة	151
84	3-2- الدراسة الإحصائية التحليلية	152
85	3-2-1- المعلومات الإحصائية الوصفية	152
86	3-2-2- التحاليل الإحصائية	152
87	أولا" : تحليل t student	153
88	1- دراسة العلاقة بين التعبيرية المناعية للبروتينات (P53-MDM2-P21) فيما بينها ضمن المجموعة الواحدة	154-156
89	1-1- نتائج تحليل t student في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة	156
90	1-1-1- دراسة العلاقة بين إيجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين MDM2	156
91	1-1-2- دراسة العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين P21	156
92	1-1-3- العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين MDM2 و البروتين P21	157
93	1-2- نتائج تحليل t student في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة	157
94	1-2-1- العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين MDM2	157
95	1-2-2- العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين P21	157
96	1-2-3- العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين MDM2 و البروتين P21	158

97	2- دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية لكل بروتين على حدا و نوع الخزعة النسيجية	161-159
98	3- نتائج تحليل t student لدراسة العلاقة بين عمر المريض و نوع الخزعة النسيجية	161
99	ثانيا" : تحليل بيرسون person	162
100	1- دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات المناعية في كل مجموعة على حدا	162
101	1-1- في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة	162
102	1-2- في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة	163
103	ثالثا" : تحليل Anova	165-164
104	1- دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات المناعية و الجنس	165
105	2- دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات و مكان الإصابة (الغدة المصابة)	166
106	3- دراسة العلاقة بين العمر و نوع الخزعة النسيجية	167
107	4- دراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات (P53/MDM2/P21) في مجموعة الأورام السليمة	169-168
108	5- دراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات (P53/MDM2/P21) في مجموعة الأورام الخبيثة	171-170
109	6- دراسة العلاقة بين التابع المتغير p53 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة)	171
110	7- دراسة العلاقة بين التابع المتغير Mdm2 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة)	172
111	8- دراسة العلاقة بين التابع المتغير p21 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة)	173

112	الباب الرابع : المناقشة	176-174
113	أولا": مناقشة نتائج الوبائيات	183-177
114	ثانيا": مناقشة نتائج الدراسة التحليلية الإحصائية	183
115	1- في كامل العينة	183
116	1-1- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P53) في كامل العينة	183
117	1-2- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (MDM2) في كامل العينة	184
118	1-3- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P21) في كامل العينة	184
119	2- في مجموعة الأورام السليمة	185
120	2-1-مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P53) في مجموعة الأورام السليمة	186-185
121	2-2- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (MDM2) في مجموعة الأورام السليمة	186
122	2-3- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P21) في مجموعة الأورام السليمة	187
123	3- في مجموعة الأورام الخبيثة	189
124	3-1- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P53) في مجموعة الأورام الخبيثة	190-187
125	3-2- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (MDM2) في مجموعة الأورام الخبيثة	191
126	3-3- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P21) في مجموعة الأورام الخبيثة	192-193

127	ثالثا" : مناقشة نتائج دراسة تعبيرية البروتين P53 في مجمل دراستنا	198-193
128	رابعاً : مناقشة نتائج تأثير نوع الخزعة النسيجية على الايجابية التعبيرية لكل بروتين على حدا	200-198
129	الباب الخامس : الاستنتاجات	202-201
130	الباب السادس : المقترحات و التوصيات	204-203
131	الملخص باللغة العربية	209-205
132	الملخص باللغة الأجنبية abstract	215-210
133	ملحق	235-216
134	المراجع	251-236

LIST OF TABLES قائمة الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
1	تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO في عام 2005 لأورام الغدد اللعابية	51
2	المظاهر السريرية لأورام الغدد اللعابية	60
3	معلومات عن الخزعات المدروسة (التشخيص– مكان الإصابة– جنس المريض– عمر المريض– رقم الخزعة)	103-106
4	قاعدة البيانات الخاصة بالملون المناعي P53 في كامل العينة	120-121
5	قاعدة البيانات الخاصة بالملون المناعي MDM2 في كامل العينة	122-123
6	قاعدة البيانات الخاصة بالملون المناعي P21 في كامل العينة	123-124
7	قاعدة البيانات و هي نتائج النسب المئوية للايجابية التعبيرية للملون المناعي كلا" على حدا (P53/MDM2/P21) و في كل خزعة نسيجية مدروسة و بحسب مجموعة الدراسة (أورام سليمة/أورام خبيثة)	125-126
8	يبين توزع المرضى في عينة البحث حسب نوع الإصابة	140
9	توزع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث و وفقا" لنوع الإصابة	141
10	توزع المرضى في عينة البحث حسب الفئة العمرية	143
11	أماكن توزع الأورام الغدية السليمة و الخبيثة في عينة البحث	145
12	النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية السليمة في مختلف أنواع الغدد اللعابية و حسب الجنس	146
13	النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية الخبيثة في مختلف أنواع الغدد اللعابية و حسب الجنس	148

14	توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	149
15	توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة و نوع الخزعة المدروسة	151
16	البيانات الإحصائية الوصفية في كل مجموعة و في كامل العينة	152
17	المقارنة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام السليمة	153
18	المقارنة بين ارتباط تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام السليمة	154
19	المقارنة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام الخبيثة	155
20	المقارنة بين ارتباط تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام الخبيثة	155
21	نتائج تحليل t student للمقارنة بين الايجابية التعبيرية بين مجموعتين من الملونات المناعية في مجموعة الأورام السليمة ثم في مجموعة الأورام الخبيثة	159
22	نتائج تحليل t student لدراسة تأثير نوع الخزعة النسيجية على الايجابية التعبيرية لكل بروتين على حدا	161
23	نتائج تحليل t student لدراسة العلاقة بين عمر المريض و نوع الخزعة النسيجية	162
24	نتائج تحليل بيرسون لدراسة إيجابية الملونات المناعية في مجموعة الأورام السليمة	163
25	نتائج تحليل بيرسون لدراسة إيجابية الملونات المناعية في مجموعة الأورام الخبيثة	164
26	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات المناعية و الجنس	165

27	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات و مكان الإصابة (نوع الغدة)	166-167
28	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين العمر و نوع الخزعة النسيجية	168
29	المعلومات الوصفية الإحصائية لمجموعات التلوين المناعي في مجموعة الأورام السليمة	168
30	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام السليمة	169
31	المقارنات المتعددة ما بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة	169
32	المعلومات الوصفية الإحصائية لمجموعات التلوين المناعي في مجموعة الأورام الخبيثة	170
33	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام الخبيثة	170
34	المقارنات المتعددة ما بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة	171
35	نتائج تحليل levene لدراسة علاقة التابع المتغير (الملون المناعي P53) و نوع الخزعة النسيجية	171
36	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملون المناعي (P53) و نوع الخزعة النسيجية	172
37	نتائج تحليل levene لدراسة علاقة التابع المتغير الملون المناعي (MDM2) و نوع الخزعة النسيجية	172
38	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملون المناعي (MDM2) و نوع الخزعة النسيجية	173
39	نتائج تحليل levene لدراسة علاقة التابع المتغير الملون المناعي (P21) و نوع الخزعة النسيجية	173

40	نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملون المناعي (P21) و نوع الخزعة النسيجية	173

قائمة الصور LIST OF FIGURES

رقم الصورة	عنوان الصورة	رقم الصفحة
1	محَمّ لإزالة البارافين و السخان	108
2	المبشرة النسيجية و المحمّ	108
3	محاليل و مواد التلوين التقليدية (هيماتوكسلين – الأيوزين)	109
4	الملون المناعي P53	111
5	الملون المناعي P53	111
6	الملون المناعي p21	111
7	تلوين الشرائح بالملون المناعي p21	111
8	الملون المناعي MDM2	112
9	تلوين الشرائح بالملون المناعي p21	112
10	مجموعة التلوين المناعي المفرد	113
11	ممص من نوع eppendorf	113
12	المحلول الدارئ للغسيل TBST	113
13	سلة الغسيل بالمحلول الممدد TBST	116
14	تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية(رقم العينة 248) بتكبير (×100)	127
15	تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية (رقم العينة 8977) بتكبير (×40).	128

16	تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم myoepithelioma ضمن الغدة النكفية (العينة 6431) بتكبير (×100).	128
17	تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم وارطن ضمن الغدة النكفية (العينة 9025) بتكبير (×40).	129
18	تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية (العينة 5104) بتكبير (×10).	129
19	تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية (العينة 5104) بتكبير (×40).	130
20	تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال في الغدة النكفية (العينة 4125) بتكبير (×40).	130
21	تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال من كتلة داخل الفم (العينة 4195) بتكبير (×40).	131
22	تلون نوى و هيولى الخلايا بالملون MDM2 في ورم Oncocytoma من كتلة داخل الغدة النكفية (العينة 2566) بتكبير (×40).	131
23	تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال من كتلة داخل الغدة النكفية (العينة 8169) بتكبير (×40).	132

24	تلون نوى الخلايا بالملون P21 في سرطان Polymorphous low-grade من كتلة داخل الفم (العينة 2699) بتكبير (×10).	132
25	تلون نوى الخلايا بالملون P21 في سرطان mucoepidermoid carcinoma (العينة 2196) بتكبير (×40).	133
26	تلوّن نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم غدي متعدد الأشكال في كتلة داخل الفم (العينة 4195) و بتكبير (×10)	133
27	تلوّن نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم غدي متعدد الأشكال في الغدة تحت الفك (العينة 5104) و بتكبير (×40) .	134
28	تلوّن نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم وارطن في الغدة تحت الفك (العينة 2290) و بتكبير (×10) .	134
29	تلوّن نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم وارطن في الغدة تحت الفك (العينة 2290) و بتكبير (×40) .	135
30	تلوّن نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم وارطن في الغدة تحت الفك (العينة 4517) و بتكبير (×40) .	135
31	تلوّن نوى الخلايا بالملون MDM2 ضمن ورم ductal carcinoma في الغدة النكفية (العينة 5564) و بتكبير (×40) .	136

32	تلوّن نوى و هيولى الخلايا بالملون P53 ضمن mucoepidermoid adeno carcinoma low grade (العينة 2196) و بتكبير (40×)	136
33	تلوّن نوى الخلايا بالملون P21 ضمن mucoepidermoidadeno carcinoma low grade (العينة 2196) و بتكبير (40×)	137
34	تلوّن نوى الخلايا بالملون MDM2 ضمن الورم الغدي السليم متعدد الأشكال في الغدة النكفية (العينة 6381) و بتكبير (40×)	137
35	الورم الغدي السليم متعدد الأشكال بتلوين الهيماتوكسيلين – الأيوزين (العينة 6381) و بتكبير (10×)	138
36	الورم الغدي السليم متعدد الأشكال بتلوين الهيماتوكسيلين – الأيوزين (العينة 8169) و بتكبير (10×)	139
37	السرطان الغدي المشبه بالبشروي mucoepidermoid adeno carcinoma low grade بتلوين الهيماتوكسيلين – الأيوزين (العينة 2196) و بتكبير (40×)	139

قائمة المخططات LIST OF Diagrams

رقم المخطط	عنوان المخطط	رقم الصفحة
1	مراحل الدورة الخلوية الطبيعية	64
2	مخطط آلية تحول الخلية الطبيعية باتجاه التطور الخبيث و مجموعة العوامل الجينية المؤثرة فيها .	66
3	آلية تفعيل و تعطيل البروتين P53 و علاقته بمجموعة البروتينات الجينية المؤثرة و المتأثرة فيه	70
4	عوامل الأذية الخلوية المفعلة للبروتين P53 و النتائج المحتملة للتفعيل	73
5	العلاقة المتبادلة بين البروتين P53 و البروتين P21 و نتائج التفعيل	77
6	العلاقة بين تفعيل البروتين P53 و تفعيل و تثبيط البروتين MDM2 و تفعيل البروتين P21	81
7	التأثير المتبادل بين البروتين P53 و البروتين MDM2 عند حدوث الأذية الخلوية	83
8	النسبة المئوية لتوزع المرضى في عينة البحث حسب نوع الورم	140
9	توزّع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث و وفقاً لنوع الإصابة (سليمة/خبيثة)	142
10	النسبة المئوية لتوزع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث و وفقاً لنوع الإصابة	142
11	توزع المرضى في عينة البحث حسب الفئة العمرية	144
12	أماكن توزع الأورام الغدية السليمة و الخبيثة في عينة البحث	145

13	النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية السليمة في مختلف أنواع الغدد و حسب الجنس	147
14	النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية الخبيثة في مختلف أنواع الغدد اللعابية و حسب الجنس	148
15	توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	149
16	النسبة المئوية لتوزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	150
17	النسبة المئوية لتوزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً المجموعة المدروسة و نوع الخزعة المدروسة	151

List of Abbriviations قائمة الاختصارات

الاختصار	الاسم الكامل باللغة الانكليزية	معنى الاسم باللغة العربية
AI	apoptotic index	مؤشر الموت الخلوي المبرمج
AR	Androgen Receptor	مستقبل الأندروجين
ATM	Ataxia telangiectasia mutated	مورثة رنح توسع الشعيرات الطافرة
ATR	ATM- and rad 3 related	البروتين المرتبط بالـ ATM و الـ rad 3
AciCC	acinic cell carcinoma	السرطان الغدي عنيبي الخلايا
ACC	Adenoid cystic carcinoma	السرطان الغدي الكيسي
AC	Actinic cheilitis	التهاب الشفة الشعاعي
BAX	BCL-2 associadted X protein	البروتين X المرتبط بالـ BCL-2
Bcl2	B-cell lymphoma 2	بروتين أول ما وجد في اللمفوما البائية
CBP	CREB-binding protein	البروتين المرتبط بالـ CREB
Cdc	Cell division cycle	بروتين دورة الانقسام الخلوي
Cdk	Cyclin-dependent kinase	الكيناز المعتمد على السيكلين

C-fos	Competence gene	مورثة تنافسية
CSG	cancer supressor genes	الجينات الكابتة للسرطان
CXPA	Malignant change in pleomorphic adenoma	التحول الخبيث للورم الغدي متعدد الاشكال
DNA-PK	DNA-dependent protein kinase	بروتين كيناز المعتمد على الـ DNA
EMC	Epithelial-myoepithelial carcinoma	السرطان البشروي العضلي
E2F	Essential transcription factor	عامل النسخ الأساسي
HATs	Histone acetyltransferases	الأنزيمات الناقلة للأستيل الخاصة بالهيستونات
HDAC2	Histone deacetylase 2	الأنزيم المانع لأستلة الهيستونات 2
IHC	Immunohistochemistry	كيميانسيجي مناعي
Ki-67	protein that in humans is encoded by the *MKI67* gene	البروتين المرمز من الجين *MKI67* عند البشر
MDM2	Murine Double Minute 2	الدقائق المزدوجة الفأرية 2
MEC	mucoepidermoid carcinoma	السرطان الغدي المشبه بالبشروي
MYC	Competence gene= c-myc	مورثة تنافسية

(MRI)	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
Numb	Nuclear mitotic apparatus protein	بروتين جهاز الانقسام النووي
P16	Protein 16	بروتين 16
PA	Pleomorphic adenoma	الورم الغدي متعدد الأشكال
PBS	Phosphate-buffered saline	المحلول الدارئ الفوسفاتازي
P53	Protein 53	البروتين 53 ذو الوزن الجزيئي 53KDa
P21	Protein 21	البروتين 21
p21WAF1	Wild-type p21 activated factor 1	عامل تفعيل البروتين P21 الطبيعي
P-AKT	**Protein-Akt** (**AKT** Serine/Threonine Kinase)	بروتين من عائلة الكيناز تيرونين
PLGA	Polymorphous low-grade adenocarcinoma	السرطان الغدي منخفض الدرجة متعدد الاشكال
pRB	Retinoblastoma protein	بروتين ورم مصورات الشبكية
Ras	RAT sarcoma	أول ما اكتشف في سرطان ضام عند الجرذ
RB	Retinoblastoma	ورم مصورات الشبكية
SDC	salivary duct carcinoma	سرطان قنيوي غدي

SCC	squamous cell carcinoma	السرطان شائك الخلايا
SGCs	Salivary gland cancers	سرطانات الغدد اللعابية
TAFs	TBP–associated factors	العامل المرافق للـ TBP (البروتين الرابط للـ TATA–box)
TP53	Tumor Protein 53	البروتين الورمي 53 و هو الاسم الآخر للبروتين p53
TSA–IHC	tyramide signal amplified immunohistochemistry	تضخيم لإشارة التيراميد المناعية
TSG	Tumor suppressor genes	المورثات الكابحة للورم
Wtp53	Wild Type P53	البروتين الطبيعي السليم P53
WAF1	Wild type activated factor 1	عامل التفعيل الطبيعي 1
WHO	World health organization	منظمة الصحة العالمية

المقدمة

Introduction

المقدمة Introduction

قُدّرت نسبة الإصابة بسرطانات الرأس والعنق (السرطان الفموي – السرطانات البلعومية – سرطانات الغدد اللعابية – سرطانات الحنجرة) بحوالي (500) ألف إصابة سنوياً وهذا الأمر يستدعي احتلاله المرتبة السابعة بين مجمل الإصابات السرطانية ، و تتوقع الأبحاث ازدياد النسبة إلى حوالي مليون إصابة سنوياً مترافقةً مع وفيات بمعدل النصف مع حلول عام 2020 (Marron et al., 2010) .

يحتل السرطان الفموي بين مجمل السرطانات في العالم المرتبة (12) عند الرجال والمرتبة (17) عند النساء (Jemal et al., 2011) .

تشكل أورام الغدد اللعابية مجموعةً واسعةً من الأمراض مترافقةً بتغييرات شكلية واضطرابات بالسلوك البيولوجي ، وبسبب طبيعتها النادرة وغير المتجانسة ، فإنَّ هذه الأورام غالباً ما تقدم صعوبات تشخيصية وعلاجية و تعتبر آليات تكون وتطور الورم مبهمة وغير واضحة (Neville et al., 2009) (Papadogeorgakis et al., 2011) .

لا يمكن التنبؤ بالمسار السريري والنتيجة النهائية للكثير من المرضى الذين يعانون من أورام الغدد اللعابية بشكل موثوق على أساس الخصائص النسيجية ، لذلك من المفضل إيجاد علامات إنذارية جديدة تهدف إلى تحسين وصف العدوانية الورمية (Nagler et al., 2003)

هدف البحث The Aim of Study

نهدف من خلال هذا البحث إلى محاولة الوصول للآلية المرضية لطريقة نشوء أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة ، من خلال تحليل و تقييم تعطل وظيفة البروتين (P53) معتمدين على علم البيولوجيا الجزيئية من خلال استخدامنا للملونات المناعية المُظهرة لبروتينات تتدخل في دورة حياة الخلية وهي :

(P53 – P21– MDM2) بسبب التأثير المتبادل فيما بينها عند حدوث الأذية .

هناك العديد من الفرضيات حول دور هذه البروتينات في أورام الغدد اللعابية ، و يحقق الترابط فيما بينها التوازن بين موت الخلايا والبقاء على قيد الحياة . ومع ذلك، فإنَّ العديد من الأحداث الجزيئية التي تنشطها أو تعطلّها لا تزال مجهولة (de Lima et al., 2009) (Marques et al., 2008) .

هناك نتائج متضاربة بالنسبة لتعبيرية البروتين (P53) كعلامة إنذارية في الأورام الخبيثة للرأس والعنق ، و لا يزال دور طفرات المورثة (P53) في تطور أورام الغدد اللعابية غير معروف إلى حد كبير (Nagler et al., 2003) ، إلا أنه وفقا" للأدب الطبي ، تعتبر المورثة (TP53) من أهم المورثات الكابحة للورم و التي تلعب دوراً هاماً في تطور أورام الغدد اللعابية (Kiyoshima et al., 2001) (HIROYUKIMUTOH and KAZUTOOHNO, 2001) (Nagao et al., 1998) ، فعندما تصاب هذه المورثة بالطفرات تزداد تعبيرية البروتين الطافر

(P53) في الخلايا الورمية حيث يفقد وظيفته الرقابية مما يسمح للخلية بالانقسام العشوائي .

يمكن تعطيل المورثة (P53) إمّا عن طريق الحذف أو الطفرة الجينية في العديد من السرطانات التي تصيب الإنسان (Jagani et al., 2013) (Wang et al., 2004) . و قد تجلى فقدان وظيفة البروتين (p53) في حوالي نصف حالات السرطان عند الإنسان (Shi et al., 2010) ، بما في ذلك أورام الغدد اللعابية الخبيثة (Röijer et al., 1997) (Affolter et al., 2005a) AL-Rawi et al.,) 2010) .

بشكل عام يمكن إرجاع تعطل وظيفة البروتين (P53) السليم في الخلايا الورمية إلى سببين : إمّا زيادة كبحه أو قلة تفعيله ، حيث يتم تفعيل البروتين (P53) بآليات عديدة أهمها سبيل (ATM) ، بينما يتم كبحه بآليات عدة أهمها سبيل (MDM2) (Underwood et al., 2007) .

إنّ تحري البروتين (P53) بالكيمياء المناعية النسيجية ومشاهدته في نوى الخلايا الورمية يعني وجود طفرة في المورثة (P53) ، لأنّ الجينة الطافرة منها وليست السليمة هي التي تتراكم في النوى (Ivan D, 1996) .

في البدايات كان هناك ندرة في البيانات عن مشاركة البروتينات التنظيمية لدورة حياة الخلية في التسبب في أورام الرأس والعنق ، وخاصة في الغدد اللعابية الكبيرة و الصغيرة منها و على اختلاف أنواع الأورام التي يمكن أن تصيبها

(, Kelsch et al., 1997, Russo et al., 2005bRusso et al., 2005a)

(Roth et al., 1998) ، و لكن مع التقدم الذي أُحرِزَ مؤخراً في الطب الجزيئي

فقد بحثت دراسات عديدة في المشهد الجزيئي لعدة أنواع من أورام الغدد اللعابية

مثل السرطان الغدي الكيسي (ACC) ، السرطان المخاطي المشبه بالبشروي (MEC)

السرطان الغدي متعدد الأشكال منخفض الدرجة (PLGA) ، وسرطان القناة اللعابية

(SDC) ، و من بينها دراسات :

Weinreb et) (Ku et al., 2014) (Ho et al., 2013) (Dalin et al., 2016)

. (Skálová et al., 2016) (Kang et al., 2016) (al., 2014

وجد العديد من الباحثين أن تحليل التعبير المناعي للبروتين (p53) قد يكون مؤشراً مفيداً

لتقييم العدوانية الورمية

. (Wegner et al., 2006) (Choi et al., 2001) (Zhu et al., 1997)

في دراسة قام (Yanamoto S) و زملاؤه وكان الغرض منها تقييم العلاقة بين تعبيرية

البروتينات (MDM2 / P21 / P53) المرتبطة بالدورة الخلوية , مع المعطيات السريرية

للسرطان شائك الخلايا (SCC) في الفم , و قد أُجريت على (69) حالة داخل الفم ، كانت

الإيجابية التعبيرية للبروتين (P53) (44) حالة و بنسبة (63.8٪) ، و للبروتين

(MDM2) (25) حالة و بنسبة (36.2٪) ، و للبروتين (P21) (37) حالة و بنسبة

(53.6٪) ، وأظهرت الحالات التي اشتملت على اجتماع إيجابية التعبير

مابين البروتين (MDM2 / p53) وجود علاقةٍ ذات دلالةٍ إحصائيةٍ مع حجم الورم ، و أظهر اجتماع إيجابية التعبير مابين البروتين (P53 / P21) وجود علاقةٍ ذات دلالةٍ إحصائيةٍ مع الانتقال الورمي للعقد اللمفاوية (Yanamoto et al., 2002) .

من خلال مراجعتنا للأبحاث التي تناولت أورام الغدد اللعابية ، وجدنا العديد من الدراسات التي قامت بدراسة التعبيرية المناعية لبعض البروتينات (بروتين واحد أو أكثر) في نوع محدد من الأورام ، كدراسة (Mutoh) و زملائه (HIROYUKIMUTOH and KAZUTOOHNO, 2001) و دراسة (Alves) و زملائه (Alves et al., 2004) ، حيث قاموا بتقييم تعبيرية البروتين (P53) في السرطان المخاطي المشبه بالبشروي ، و دراسة (Kuzenko YV) و زملائه و التي أجريت على مجموعة (15) مريضاً مصابين بورم وارطن بهدف تحري الأسباب المؤدية لنشوء الورم ، من خلال دراسة التعبيرية المناعية للبروتينات المناعية (MGMT, CD3, HSP90AA1, MMP−1, Bcl−2, CD79A, IgG, p53, IgM, Ki67) (Kuzenko et al., 2016) ، و دراسة قام بها (Marques) و زملائه لتقييم و ربط التعبيرات المناعية للبروتينات (MDM2، P53، P21WAF1 وPAKT) على مجموعة من أورام الغدد اللعابية السليمة (Marques et al., 2008) ، و دراسة قام بها (Santini) و زملائه على (49) حالة من السرطان الغدي المشبه بالبشروي (MEC) ، حيث تمّ تقييم التعبير المناعي للبروتينات (Ki−67) و(EGFR) وأجريت تحليلات مناعية إضافية مع بروتينات أخرى

(p53, ACE, bcl2, CD 117, her2) (Santini et al., 2011) ، و دراسة قام بها (Kim JW) و زملائه على سرطان الورم الحميد متعدد الأشكال (CXPA) من خلال تقييم التعبير المناعي لمجموعة من البروتينات (p53, VEGF, c-erbB-2, c-kit, Glut-1) (Kim et al., 2011) .

أجريت دراسات أخرى على الحيوانات مثل دراسة (Adnane) و زملائه و التي تناولت تعبيرية البروتين (P21) في الغدد اللعابية عند الفئران لتقييم دوره في عدوانية الورم وحجمه (Adnane et al., 2000) .

بالمحصلة لم نجد دراسة واحدة ، تناولت أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة بغض النظر عن نوع الورم أو نوع الغدة المصابة ، و من نظرة تحليلية و مناعية نسيجية للدور الذي يمكن أنّ تلعبه البروتينات (P53/ P21/ MDM2) في تطور هذه الأورام و دراسة إمكانية وجود علاقة ما بين هذه الاضطرابات الجينية مع بعض المعطيات التشخيصية و السريرية المتعلقة بالإصابة الورمية .

إنّ العديد من الدراسات التي أجريت على أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة قد أظهرت وجود بروتين (P53) طافراً في الخلايا الورمية ، وتناولت دراسات أخرى الحالات الورمية التي لم تترافق خلاياها بوجود بروتين (p53) طافراً حيث قامت بدراسة وجود الشكل السليم من البروتين من حيث تعطّله أو قيامه بعمله ، فبرزت فكرة تعطّل البروتين السليم (p53) حيث ذكرت مجموعة من الأبحاث تعطله في 50 %

من السرطانات البشرية (Peel and Seethala, 2007) .

في دراسة أجريت في قسم النسج و التشريح المرضي– كلية طب الأسنان– جامعة دمشق على (30) خزعة من السرطان الشائك الخلايا ، وجدت أنّ التعبيرية المناعية للبروتين (P53) كانت (42,1%) و للبروتين (MDM2) كانت (51,9%) ، و أنّ البروتين (P53) السليم يرتبط مع كلّ من البروتين (MDM2) و البروتين (ATM) في الخلايا السليمة بعلاقة طردية في حين تكون عكسية في الحالة السرطانية ، و خلصت الدراسة أنّ البروتين (MDM2) و البروتين (ATM) تلعب دوراً في تعطل البروتين (P53) السليم في الأورام الخبيثة (AL–jokhadar and Al–mandily) .

يهدف البحث إلى :

1) تحّري تعبيرية البروتينات (P53 و P21 وMDM2) في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة بهدف مقارنتها مع تعبيريتها في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة .

2) دراسة إمكانية وجود ارتباط بين تعبيرية البروتينات (P53 و P21 وMDM2) فيما بينّها ضمن عينة الأورام السليمة ، و فيما بينها ضمن عينة الأورام الخبيثة .

3) دراسة إمكانية وجود ارتباط بين تعبيرية البروتينات (P53 و P21 وMDM2) مع بعض المعطيات التشخيصية و السريرية المتعلقة بالإصابة الورمية .

الباب الأول

المراجعة النظرية Literature Review

المراجعة النظرية Literature Review

1- تعريف الغدد اللعابية .

هي أعضاء مفرزة مركبة تفتح أقنيتها المفرغة على حفرة الفم و تقوم بتصنيع اللعاب وإفرازه (500–1600 ملليتر) ، و تتألف الغدد اللعابية من ثلاثة أزواج من الغدد اللعابية الكبيرة major salivary glands (الغدة النكفية ، الغدة تحت الفك ، الغدة تحت اللسان) و تحتوي على أقنية مفرغة رئيسية تنفتح على الحفرة الفموية ، وتساهم بنسبة (85–90%) من كمية اللعاب و من غدد لعابية صغيرة minor salivary glands تنتشر في الطبقة تحت المخاطية (الشفة، اللسان، قبة الحنك) وتساهم بنسبة (10–15%) من كمية اللعاب و تنفتح على الحفرة الفموية مباشرة (Nanci, 2007) تتألف الغدد اللعابية الكبيرة من أجزاء مفرزة إنتهائية (تتألف من خلايا مصلية أو مخاطية أو أجزاء مخاطية انتهائية محاطة بهلال مصلي) و نظام قنيوي مؤلف من أقنية (مخصورة ، مخططة ، مفرغة) تقوم بتعديل اللعاب المفرز من الأجزاء الإنتهائية و إفراغه في الحفرة الفموية ، تتوزع الخلايا العضلية البشروية (myoepithelial cells) ذات القدرة على التقلص حول الأجزاء الإنتهائية و الأقنية المخصورة و هي خلايا مسطحة متغصنة تتوضع بين الغشاء القاعدي والغشاء السيتوبلاسمي للخلية المفرزة ونواتها مسطحة و تحيط بكلا النوعين من العنبات المصلية والمخاطية كما أنها مزودة باستطالات تمتد حول الوحدات المفرزة و تدفع بتقلصاتها المفرزات من اللمعة إلى الجهاز المفرغ (Neville et al., 2015) ، و تحاط الغدة بنسيج ضام بشكل محفظة تمتد منه شرائط فتقسم الغدة إلى عدة فصوص و الفصوص يقسمها إلى

فصيصات و الفصيصات تضم مجموعة من العنبات الغدية ، و يكون النسيج الضام مغمداً بالأوعية الدموية واللمفاوية والأعصاب الخاصة بالغدة ، كما يغمد الأقنية المفرغة . (Nanci, 2007)

تعتبر الغدة النكفية غدة مصلية صرفة (serous glands) حيث تفرز الأميلاز الغنية في حين أن الغدة تحت الفك تنتج اللعاب المختلط (mixed glands) مع سيطرة للعاب المصلي و الغدة تحت اللسان تنتج اللّعاب المخاطي بشكل شبه صرف (mucous glands) ، و تعتبر الغدد اللعابية الصغيرة غدد مخاطية في الغالب باستثناء غدد فون ايبنر التي تتوضع في اللسان و تنفتح على الحليمات الكأسية . (Nanci, 2007)

تؤثّر أمراض الغدد اللّعابية على معدل إفراز اللعاب ، وهذه التغيرات يكون لها تأثير ثانوي من حيث أنّها تؤدي إلى تشكيل اللويحة الجرثومية ، والذي بدوره له تأثير مباشر على بدء تنخّر الأسنان و أمراض اللثّة . بالإضافة إلى ذلك، هناك العديد من الأمراض العامة (مرض السكري) تؤثر على التدفقات اللعابية ، و قد تشتدّ هذه الأمراض بعد العلاج الشعاعي للأورام ، كما أنّ الغدد اللعابية تصبح أقل نشاطاً مع تقدم العمر حيث يعتقد أنّ التغيرات التنكسية الدهنية والتليف قد يحدث ذلك ، و يعتقد أنّ الخلايا الظهارية قد تبدي بعض التحولات الورمية قد تؤدي إلى الإصابة بالأورام (Thomas et al., 2010) .

1-1- اضطرابات الغدد اللعابية .

تشمل الاضطرابات ما يأتي :

1- أمراض التهابية و خمجية Inflammatory and Infectious Diseases :

تصاب الغدد اللعابية بعناصر من الفلورا الجرثومية الموجودة في تجويف الفم ، ومن جراثيم متعددة قد تخمج الغدة اللعابية يذكر منها العنقودية المذهبة (Staphylococcus Aureus) وقد تؤدي هذه الأخماج إلى تضيقات وانسدادات في قنوات الغدة ، وقد تكون سبباً لتشكل الحصيات (Daniel and Kanaan, 2014) .

2- أمراض مناعية ذاتية Autoimmune Diseases : تُعرف باسم متلازمة (s'Sjogren Syndrome) تتظاهر بتوسع الغدة مع التهابات متكررة Sialoadenitis واضطراب في بنية الأنسجة الضامة ، يلاحظ مجهرياً وجود فرط تصنع لمفاوي شبكي Lymphoreticular hyperplasia ويمكن أن تتطور بعض الحالات إلى الخباثة (Xu et al., 2017) ، و تكون الأعراض المميزة للإصابة هي جفاف الفم و جفاف الملتحمة والقرنية و أمراض النسيج الضام (الداء الرثياني مثلاً) (Tzioufas and Moutsopoulos 2015) .

3- أمراض ضخامية Hypertrophy : وتلاحظ ارتشاحات نسيجية شحمية في الغدة مع تبدلات في بنية الغدة وهيكلها . ومن أهم أسبابها الإدمان على تناول الكحول أو الإصابة ببعض الأمراض الاستقلابية .

4- الانسدادات Diseases Obstructive : إن أهم أسباب الانسدادات هو تشكل الحصيات في قناة الغدة Sialolithiasis ، وهي شائعة في الغدة تحت الفك و بنسبة

(80 %) سواء ضمن القناة أو ضمن الغدة و في العقود المتوسطة من العمر و لدى الذكور أكثر من النساء (Regezi, Sciubba et al. 2016) ، ومن أهم عوامل تشكل الحصيات : اضطرابات إفراز الغدة ، تراكم خلايا متوسفة ومكونات إفرازية وتشكل جميعها نواة لفوسفات الكالسيوم ومنه حدوث التهابات وأخماج متكررة ويشعر المريض بالألم عند تناول الطعام (Ugga et al., 2017) (De Luca et al., 2015) .

يعتبر النكاف من أهم الآفات الالتهابية الحادة فيروسية المنشأ التي تصيب الغدة النكفية وهي إصابة شائعة عادة عند الأطفال ، تتصف بألم شديد مع انتباج و وهن عضلي وحرارة ، وتتراجع الأعراض خلال الأسبوع الأول ، كما تصاب الغدد اللعابية بالتهابات جرثومية حادة أو مزمنة قد تعود للركودة اللعابية ، وعدم العناية بنظافة الفم والأسنان وكذلك عند المرضى السكريين و ناقصي المناعة (Bruch and Treister, 2017) .

1- 2- أورام الغدد اللعابية .

تعد أورام الغدد اللعابية غير شائعة نسبياً ، فهي لا تشمل أكثر من (1٪) من جميع الأورام و (2-3٪) من جميع أورام الرأس والعنق (Regezi et al., 2016) ، و تقع في المرتبة الثانية من الأورام الأكثر شيوعاً في الفم بعد السرطان الشائك الخلايا (squamous cell carcinoma) ، في حين اعتبر تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2005 أنها تشكل (6%) من أورام الرأس و العنق و معدل حدوثها السنوي يتراوح بين (0.4 إلى 13.5%) عند (100000) شخص للأورام الحميدة و (0.4 إلى 2.6%) عند (100000) شخص للأورام الخبيثة (Barnes et al., 2005b) .

تقدّر نسبة حدوث سرطانات الغدد اللعابية في أوروبا بحوالي (0,0012%) ، و تُقدَّر في إنكلترا و ويلز بحوالي (600) حالة سرطانية تُسجَّل سنويَّاً (Thompson, 2006) في الولايات المتحدة ، تمثل أورام الغدد اللعابية السليمة (0,4%-13،5%) من أورام الرأس و العنق ، وتمثل الأورام الخبيثة للغدد اللعابية (6٪) من الأورام الخبيثة في الرأس و (0.3٪) من جميع الأورام الخبيثة (Rousseau and Badoual, 2011) و يشكّل سرطان الغدد اللعابية الكبيرة (11٪) من أورام الفم والبلعوم (Just et al., 2008) .

يعتبر التنوع الشكلي وندرة الإصابة في كثير من الأحيان تحدياً في التشخيص والعلاج (Papadogeorgakis et al., 2011) .

هناك صعوبة بالغة في تشخيص أورام الغدد اللعابية بسبب تنوع المظاهر النسيجية ضمن الآفة الواحدة و وجود عدد من الأنماط و المتغيرات ، بالإضافة إلى تداخل الأنماط النسيجية الملاحظ في العديد من الأورام و احتمال التحول للخباثة الملاحظ في بعضها (Nagao et al., 2012) .

يُعتقد أنّ التطور السريري و الإنذار النهائي للكثير من المرضى الذين يعانون من أورام الغدد اللعابية لا يمكن التنبؤ به بشكل موثوق على أساس الميزات الشكلية النسيجية لذلك من المُفضّل بشكل كبير العثور على علامات تشخيصية جديدة تهدف إلى تحسين التنبؤ بعدوانية و إنذار الورم (Nagler et al., 2003) .

- **النسب المئوية للإصابة**

وجدت دراسات سابقة أن (50%) من أورام الغدد اللعابية تكون خبيثة و يشكل الورم الغدي متعدد الأشكال (85%) من أورام الغدد اللعابية السليمة و بنسبة (50%) في الغدة تحت الفك و (70%) في الغدة النكفية (Grage et al., 1961) ، في حين اعتبرت دراسات أخرى أن أغلب أورام الغدد اللعابية عي أورام حميدة و (20%) منها تكون خبيثة (Parkin et al., 2010) .

بينت دراسات حديثة أنّ أكثر من (75%) من أورام الغدد اللعابية هي أورام سليمة (Thompson, 2006) ، وفي بعض الدراسات تراوحت نسبة الأورام السليمة بين (54–79٪) من جميع الأورام اللعابية ، و نسبة الأورام الخبيثة (21– 46٪) (Barnes, 2005) .

تحدث معظم الأورام الخبيثة في الغدد تحت اللسان و بنسبة (70–90٪) ، و بنسبة (15–32٪) من أورام الغدة النكفية و حوالي (40٪) من أورام الغدد تحت الفك (Barnes, 2005) ، و بالنسبة لأورام الغدد اللعابية الصغيرة (50٪) منها هي أورام خبيثة ، وفي كثير من الأحيان تعتبر الأورام اللعابية في اللسان وقاع الفم والمناطق خلف الرحوية هي الأكثر خبثاً (Barnes, 2005) .

ذكرت دراسات سابقة أن معظم الإصابات الخبيثة تحدث في الغدة النكفية و بنسبة (59٪ –81٪ من الحالات) ، ولكنها قد تنشأ أيضا في الغدة اللعابية تحت الفك السفلي و بنسبة (6٪ –21٪) ، أو في الغدد اللعابية الصغيرة و بنسبة (7٪ –22٪)

Fitzpatrick and) (Renehan et al., 1996) (Terhaard et al., 2004)
. (Theriault, 1986

- **الجنس**

عادةً ما تصاب النساء بالأورام السليمة أكثر قليلاً من الرجال مع حدوث ذروة في العقود الثالثة والرابعة من العمر (Grage et al., 1961) .

بيّنت دراسة أُجريت في الأردن على (221) مريضاً مصابين بأورام الغدد اللعابية أنّ نسبة توزع أورام الغدد اللعابية تكون أعلى عند الذكور و بنسبة (61,5%) منها عند الإناث (38,5%) (Ma'aita et al., 1999) .

في دراسة قام بها IsraelYair و زملائه على (216 ورم حميد و 71 ورم خبيث) من أورام الغدد اللعابية ، كان لدى الإناث (45٪) من الأورام الخبيثة و(59٪) من الأورام الحميدة (Israel et al., 2016) .

أظهر تصنيف لمنظمة الصحة العالمية في عام (2005) أنّ أورام الغدد اللعابية تنشأ في الغالب لدى المرضى من النساء ونسبة الإصابة بالأورام يختلف وفقا لنوع الجنس (Barnes, 2005) ، في حين بينت دراسة قام بها Tonon أنّ أكثر الإصابات شيوعاً تكون لدى الرجال منها لدى النساء (Tonon et al., 2004) .

- **العمر**

إن متوسط عمر المرضى حوالي (45) سنة و أكثر الإصابات الورمية النوعية تكون في العقد (السادس و السابع) (Simpson, Rousseau and Badoual, 2011 , 2013) ، ومع ذلك ، فإن الإصابة بالورم الغدي متعدد الأشكال (PA) ، و السرطان

المخاطي المشبه بالبشروي (MEC) ، و السرطان الغدي عنيبي الخلايا (AciCC) يكون أعلى في العقدين الثالث والرابع (Rousseau and Badoual, 2011) . (Barnes et al., 2005a)

في دراسة نسيجية كيميائية مناعية قام بها Shukla و زملائه و أجريت في الهند على (30) حالة من أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة ، تراوحت أعمار المرضى بين (7–87 سنة) و بمتوسط قدره (43 سنة) (Shukla et al., 2012) .

يعتبر السرطان المخاطي المشبه بالبشروي (mucoepidermoid carcinoma) أكثر شيوعاً لدى الأطفال ، و تعتبر الأورام الغدية الظهارية الخبيثة أكثر شيوعاً في هذه الفئة العمرية مقارنةً مع المرضى البالغين (Rousseau and Badoual, 2011) .

بيّنت دراسة قام بها Ali Zeki Naji في خلال خمس سنوات من (2005–2010) على (66) خزعة من الغدد اللعابية ، و قد قُسّمت إلى (التهابية (24 حالة) _ ورمية سليمة (35) حالة _ ورمية خبيثة (7) حالات) ، أنّ العقد (الثالث–الرابع) من العمر هو المفضل للآفات اللعابية الالتهابية و للإصابات الورمية الحميدة ، في حين كان العقد (الخامس والسادس) من العمر هو الفئة العمرية الشائعة للأورام الخبيثة . (Naji, 2012)

بينت دراسة قام بها Tonon أنّ أكثر الإصابات شيوعاً تكون بين العقدين الخامس و السادس من العمر (Tonon et al., 2004) .

وجدت دراسة قام بها IsraelYair و زملائه لفحص الخصائص السكانية و العرقية والسريرية لأورام الغدد اللعابية الحميدة والخبيثة من خلال متابعة (287 حالة) من السجلات الطبية (216 ورم حميد و 71 ورم خبيث) ، أنّ متوسط العمر عند التشخيص كان (56.4 سنة) بالنسبة لأولئك الذين يعانون من الأورام الخبيثة و (48.5 سنة) لأولئك الذين يعانون من الأورام السليمة (Israel et al., 2016) .

في دراسة أجراها الباحث محمود مللي ، بهدف تتبع أورام الغدة تحت الفك باعتبارها جزءاً من الأمراض اللعابية ، على (56) مريضاً يشكون من تضخم في الغدة تحت الفك و قد راجعوا مشفى المواساة في دمشق خلال الفترة الواقعة فيما بين عامي (2004/2002) ، أثبتت نتائج الدراسة أن (19) منهم لديهم حصاة ، وأن (28) منهم مصابون بأورام سليمة، وأن (9) منهم فقط مصابون بأورام خبيثة, وقد تبين أن معظم الإصابات تحدث في الأعمار بين العاشرة والثلاثين ، وليس لنوع الجنس علاقة بالإصابة (2005 ، محمود مللي) .

- **الغدة المصابة**

- تشكلُّ أورام الغدة النكفية (78%) من كافة أورام الغدد اللعابية ، و (15%) منها تكون خبيثة (Just et al., 2008) ، و هذا يتماشى مع العديد من الدراسات و منها دراسة Ali Zeki Naji حيث كانت الغدة النكفية الموقع الأكثر شيوعاً لأورام الغدد اللعابية و بنسبة (63.6٪) (Naji, 2012) .
- تشكلّ أورام الغدة اللعابية تحت الفك السفلي (12%) من كافة أورام الغدد اللعابية و (30%) منها تكون خبيثة (Just et al., 2008) ، و هذا يتماشى مع العديد

من الدراسات و منها دراسة أجريت في مشفى المواساة – دمشق بين عامي (1977–1997) على (210 حالة) ورم غدة نكفية ، و (22 حالة) ورم غدة تحت الفك و تحت اللسان ، حيث كانت نسبة الإصابة في الغدة تحت الفك (11%) (محمود مللي ، 2005) .

- تشكلّ أورام الغدة اللعابية تحت اللسان (0.3%) من كافة أورام الغدد اللعابية و (86 %) منها تكون خبيثة (Barnes et al., 2005a) .
- تشكّل أورام الغدد اللعابية الصغيرة داخل الفموية (10%) من كافة أورام الغدد اللعابية و (45%) منها تكون خبيثة (Barnes et al., 2005a) .

وجد IsraelYair و زملائه أن (87٪) من الأورام الحميدة و (55٪) من الأورام الخبيثة تحدث في الغدة النكفية ، و كانت نسبة (36.6٪) من الأورام الخبيثة و (4.7٪) من الأورام الحميدة في الغدد اللعابية الصغيرة (Israel et al., 2016) .

- **نوع الورم**

يمثل السرطان الغدي المشبه بالبشروي (MEC) أحد أكثر أورام الغددِ اللعابيةِ الخبيثِة شيوعاً في حوالي (50–60٪) من الحالات و يعتبر ورم وارطن (Warthin tumor) الورم الثاني الأكثر شيوعا من الأورام الحميدة (Tonon et al., 2004) .

تعتبر الغدة النكفية من أكثر الغدد إصابةً بالورم الغدي متعدد الأشكال (PA) و بنسبة (70%) (Debiec–Rychter et al., 2001) (Voz et al., 2000) ، و أكثرها إصابةً بورم وارطن (Wemmert et al., 2014) (O'Neill, 2009) ، في حين أنّ السرطان الغدّي متعدد الأشكال عادة ما ينشأ في الغدد الصغيرة (Simpson, 2013).

في دراسة أجريت على (54) حالة للسرطانِ الغدي المشبه بالبشروي (MEC) الناشئ في الغددِ اللعابيةِ الصغيرة والرئيسيةِ أدخلت إلى مستشفيات في العراق بين الأعوام (1991–2003) ، كَشفت النَتائِج بأنّ (44%) من الحالات أصيبت بها الغددِ اللعابيةِ الكبيرة و (39%) من الحالات كانت في الغددِ اللعابيةِ الصغيرة (AL–Timimi and AL–Katib) .

1–2–1 منشأ الأورام في الغدد اللعابية .

تعتبر المعلومات عن أسباب نشوء أورام الغدد اللعابية قليلة ما عدا تلك الأورام التي تنشأ عن تشعيع منطقة الرأس و العنق (Peel and Seethala, 2007) .

لا يزال نشوء الأورام اللعابية مثيراً للجدل ، فالبعض يعزيها لوجود خلايا جذعية أو احتياطية ضمن الجهاز القنيوي ، وهي المسؤولة عن نشوء الأورام ، بينما يرى آخرون أنّ الخلايا الغدية و خلايا الأقنية المخصورة قادرة على تشكيل الأورام أيضاً (Regezi et al., 2016) (Sapp et al., 1997) ، و أنّ البنية النسيجية المعقدة للأورام اللعابية تعود في جزء منها إلى توّرط أكثر من خلية ، قد تكون عنبية أو قنيوية أو قاعدية أو حرشفية أو عضلية بشروية ، و يشتمل القالب العضوي على مواد تفرز من قبل الخلية العضلية البشروية (Marx and Stern, 2003) .

وضعت نظريتان لتفسير التنوع النسيجي في أورام الغدد اللعابية و محاولة فهمه ، وهما نظرية (bicellular theory) و نظرية (multicellular theory) حيث تفترض النظرية الأولى أن منشأ السرطان شائك الخلايا و السرطان المخاطي المشبه بالبشروي يكون من الخلايا القاعدية الموجودة في الأقنية المفرغة ، بينما تعطي الخلايا الجذعية

الموجودة في الأقنية المخصورة الورم الغدي المتعدد الأشكال و السرطان الكيسي المشبه بالغدي ، و السرطان عنبي الخلايا (Hanna and Suen, 2003) .

تفترض النظرية الثانية نشوء الأورام من الخلايا المتمايزة نفسها ضمن الوحدة الغدية فالأقنية المخططة تعطي الأورام ذات الخلايا المنتبجة (oncocytic) ، و الخلايا العنبية تعطي السرطان عنبي الخلايا ، وخلايا القناة المفرغة تعطي السرطان شائك الخلايا و السرطان المخاطي المشبه بالبشروي ، أمّا الأورام المتعددة الأشكال فتنشأ على حساب الأقنية المخصورة و الخلايا العضلية البشروية (Dardick, 1998) .

1-2-2- تصنيف أورام الغدد اللعابية .

صنّفت منظمة الصحة العالمية في عام 1972 أورام الغدد اللعابية إلى مجموعتين :

1- الأورام البشرية .

2- الأورام اللابشرية ,

صنفت منظمة الصحة العالمية (WHO) أورام الغدد اللعابية الحميدة والخبيثة في عام (2005) ، وقد أعتبر التصنيف المرضي القياسي في العديد من الأبحاث و المقالات (Barnes, 2005) (Bradley, 2016) (Vander Poorten and Guntinas-Williams and) (Seethala and Stenman, 2017) (Lichius, 2016 . (Simpson, 2013) (Tischler, 2017

شمل التصنيف (10) أورام حميدة و(23) ورم خبيث من منشأ ظهاري . **(جدول -1)**

تعتبر الأورام غير الظهارية نادرة ، و تمثل حوالي (2-5٪) ، و لن يتم التطرق لها في بحثنا ، وهي تشمل ، الورم الوعائي الدموي (haemangioma) ، الورم اللمفي

(lymphangioma) ، الورم الليفي العصبي (neurofibroma) ، الورم الشحمي (lipoma) ، الساركومات (sarcoma) ، والأورام اللمفاوية (lymphoma) ، و أورام (schwannoma) .

جدول –1 : يبين تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) في عام 2005 لأورام الغدد اللعابية .

الأورام البشروية السليمة **Benign epithelial tumors**	الأورام البشروية الخبيثة **Malignant epithelial tumors**
Pleomorphic adenoma -ورم غدي متعدد الاشكال	Acinic cell carcinoma - سرطان خلايا عنيبية
Myoepithelioma - ورم عضلي ظهاري	Mucoepidermoid carcinoma -سرطان مخاطي مشبه بالبشروي
Basal cell adenoma - ورم غدي قاعدي الخلايا	Adenoid cystic carcinoma -سرطان غدي كيسي
Warthin tumor - ورم وارطن	Polymorphous low-grade adenocarcinoma - سرطان غدي متعدد الاشكال بدرجة منخفضة
Oncocytoma - ورم المنتبجات	Epithelial-myoepithelial carcinoma - سرطان عضلي ظهاري
Canalicular adenoma - ورم غدي قنيوي	Clear cell carcinoma, not otherwise specified - سرطان الخلايا الرائقة الغير محدد
Sebaceous adenoma -ورم غدي زهمي	Basal cell adenocarcinoma -سرطان غدي قاعدي
Lymphadenoma -ورم عقدي لمفاوي	Malignant sebaceous tumors -أورام غدية خبيثة زهمية
Ductal papilloma -ورم حليمي قنوي	Cystadenocarcinoma -سرطان غدي كيسي
Cystadenoma -ورم غدي كيسي	Low-grade cribriform cystadenocarcinoma - سرطان غدي غربالي منخفض الدرجة
	Mucinous adenocarcinoma -سرطان غدي مخاطي
	Oncocytic carcinoma -سرطان المنتبجات
	Salivary duct carcinoma -سرطان غدي قنيوي
	Adenocarcinoma, not otherwise specified - سرطان غدي غير محدد
	Myoepithelial carcinoma -سرطان عضلي ظهاري
	Carcinoma ex pleomorphic adenoma - السرطان الناشئ في الورم الغدي متعدد الاشكال
	Carcinosarcoma -سرطان خبيث
	Metastasizing pleomorphic adenoma - ورم غدي متعدد الاشكال نقيلي
	Squamous cell carcinoma -سرطان شائك الخلايا
	Small cell carcinoma -سرطان صغير الخلايا
	Large cell carcinoma -سرطان كبير الخلايا
	Lymphoepithelial carcinoma -سرطان ظهاري لمفاوي
	Sialoblastoma -ورم أرومي للقناة اللعابية

1-2-3- وصف لبعض أنواع أورام الغدد اللعابية الخبيثة

1-2-3-1- السَرَطانَ المُخاطِيَّ المشبه بالبَشْرَوِيَّ (MEC)

Mucoepidermoid carcinoma

يعتبر أكثر شيوعاً عند البالغين و الأطفال ، مابين العقدين الثاني و السابع (متوسط العمر 45 سنة) و يميل إلى إصابة النساء أكثر ، و يشكل (10%) من أورام الغدد اللعابية و أقل من (5%) من سرطانات الرأس و العنق .

تظهر معظم هذه الأورام من الناحية السريرية كانتباجٍ قاسٍ ثابتٍ وغير مؤلمٍ و يمكن أن نلخص الأعراض بالألم و النزف و ذلك عند توضع الإصابة في الغدد اللعابية الكبيرة في حين تكون الأورام الفموية السطحية حمراء مزرقة وقد تكون المخاطية المغطية لها في قبة الحنك حليمية وقد تظهر شعاعياً تخرباً عظمياً تحتها .

تتظاهر الآفات داخل العظم ، كانتباج عظمي غير مؤلم ، و تبدو شعاعياً كشفافية موسعة للصفائح القشرية وأحياناً نلاحظ تخريباً لحواف العظم .

يتنوع حجم الورم من أقل من (اسم) حتى أكبر من (12سم) في الغدد اللعابية الكبيرة و بحدود (5 سم) في الغدد اللعابية الصغيرة (Stenman, 2013) .

تنتشر سرطانات الغدة النكفية للعقد اللمفية ما حول الأذن المجاورة ثم إلى المنطقة تحت الفك أمّا سرطانات الغدة تحت الفك فتنتشر للقناة اللمفاوية الوداجية العلوية في حين يمكن أن تمتد آفات قبة الحنك للأقنية التنفسية العلوية ولقاعدة الجمجمة ، أمّا النقائل

البعيدة فيمكن أن تصل للرئتين والكبد والعظام والدماغ ، يمكن للسرطان داخل العظم أن ينتشر ويعطي نقائله عبر الطريقين الدموي أو اللمفاوي (Stenman, 2013) .

نسيجياً ، يتسم الورم بوجود خلايا مشبهة بالبشروية وخلايا منتجة للمخاط (مخاطية) وبشكل أقل شيوعاً تظهر الخلايا الرائقة والخلايا الأسطوانية (المنتبجة) يختلف وجود الخلايا المتمايزة وبناها الهندسية (تشكل البنى الكيسية) بين هذه السرطانات ، إذ تكون هذه السرطانات كيسية مع مكونات صلدة وأحياناً تكون الأخيرة هي البارزة (Miyabe et al., 2009) (Seethala and Stenman, 2017) .

إنّ المظاهر النسيجية الأكثر أهمية للتنبؤ بالخباثة المرتفعة وبالسلوك الغازي هي المكون الكيسي الذي يكون أقل من (20%) بالإضافة إلى نسبة الخلايا المخاطية مقارنة مع الخلايا المشبهة بالبشرة و وجود أربعة مظاهر انقسامية أو أكثر في (10) ساحات بتكبير (40) والغزو العصبي والتموت وعدم التصنع (تعدد الأشكال النووية و زيادة نسبة النواة للهيولى والنويات الكبيرة وتفاوت اللون وزيادته) (Kurman et al., 2008) (Thompson, 2006) .

يعتمد إنذار السرطان المخاطي المشبه بالبشروي بشكل كبير على المرحلة السريرية ودرجة خباثة الورم وكفاية العلاج (El-Mofty, 1997) ، في حين اعتبر آخرون عمر المريض ذا علاقة بتحديد الإنذار ، إذ اعتبروا أنّ الأفراد بأعمار فوق (47) سنة يكون إنذارهم أسوأ (Wilson et al., 2014) (Mandel, 2014) .

تستأصل سرطانات الحنك وسرطانات الغدد اللعابية الصغيرة الأخرى منخفضة الخباثة مع حواف أمان بمقدار(1سم) ، أمّا معالجة السرطان منخفض الخباثة في الغدة النكفية

فيتم باستئصال الفص السطحي منها إلّا إذا امتد الورم للفص العميق أو شمل العصب الوجهي فيتم الاستئصال الكامل للغدة ، أمّا في السرطانات متوسطة وعالية الخباثة في الحنك فيتم استئصال نصف الفك العلوي أو كله (بحسب الإصابة) مع علاج شعاعي ويتم تجريف العنق في حال إصابة العقد اللمفية العنقية ، في حين تتطلب سرطانات الغدة النكفية استئصالاً كاملاً للغدة وتجريفاً للعنق بالجانب نفسه مع علاج شعاعي (Marx and Stern, 2003) (Philipsen et al., 2016).

وجدت دراسة أجراها Ali H.AL-Timimi و زملائه على (54) حالة من السرطانِ الغدي المشبه بالبشروي ، أنّ نسبة البقاءِ ولفترة (5 سنوات) للمرضى المصابين بأورامِ الغددِ اللعابيةِ الرئيسيةِ ، كَانت (22.5%) للورم ذي الدرجةً العاليةً و (97.0%) للورم ذي الدرجةً المنخفضةً ، و في المرضى المصابين بأورامِ الغددِ اللعابيةِ الصغيرة ، كَانت النِسب المئوية (35.3%) لدرجةِ الخباثة العاليةِ و (80.0%) لأورامِ الدرجةِ المنخفضةِ استنتجت الدراسة أن الأورام الناشئة في الغددِ اللعابيةِ الرئيسيةِ و بحسب الدرجة الورمية لها , ترتبطُ ارتباطاً حسناً بإنذار الورم (AL-Timimi and AL-Katib) .

1-2-3-2- السرطان عِنَبِيَّ الخلايا Acinic cell carcinoma (AciCC)

يعتبر من الأورام النادرة و يُقدَّر بحوالي (2 %) من أورام الغدد اللعابية (Hsieh et al., 2016) .

يبدي نسيجيًّاً نمطاً متجانساً موحَّداً من الخلايا الكبيرة ، مُشابهة للخلايا المصلية ، ذات هيولى حُبيبيَّة سهلة الاصطباغ بالملونات و ذات ترتيب عُنيبي (Lakshmi et al., 2014) .

من الممكن في السرطان العِنَبِيَّ الخلايا مشاهدة الشكلِ النووي المتعدد الأشكال و فرط الاصطباغ (Stenman, 2013) ، و تبلغ نسبة النكس من 8 إلى 59% على الرغم من أن نسبة البقية قدرت بحوالي 5 سنوات إلا إن الدراسات طويلة الأمد قد أظهرت عدداً كبيراً من الأشحاص الذين عاشوا بعد 15–20 سنة بعد المعالجة الأولية و بذلك تعتبر المراقبة طويلة الأجل مهمة .

1–2–3–3– السَرَطانَ الكيسي المشبه بالغُدَّيَّ Adenoid cystic carcinoma (ACC)

عادةً ما يكون للسرطان الغدي الكيسي نموذجاً نسيجياً متميِّزاً بوضوح مؤلف من مجموعات مدوَّرة من الخلايا الصغيرة المُصطبِغة بشكلٍ داكن و ذات حجم متجانس تقريباً ، و مُحاطة بمسافات صغيرة واضحة متعددة ، النموذج المِصفَوِي الشكل (الغربالي)(cribriform) أو نموذج الجبن السويسري (swiss cheese) .

يتصف الورم بالنمو البطيء مع تكرار النكس ، تحدث الانتقالات في وقت متأخر و النتيجة قاتلة في نهاية المطاف (Khafif et al., 2005) .

تشكل أنماط النمو (الأنبوبي، الغربالي، والصلد) أساسا" للتصنيف النسيجي ، وتعتبر كمية المكون الصلد (الغني بالخلايا) المشعر الأهم للتنبؤ السلبي (da Cruz Perez et al., 2006) و من الصعب التنبؤ والتكهن بالإنذار الورمي بالاعتماد على الموجودات النسيجية وحدها (Ciccolallo et al., 2009) ، و يعتبر الإنذار سيئاً ما لم يُعالج الورم بقوة بالاستئصال الواسع في أبكر وقت ممكن و أبكر مرحلة من مراحل الورم ، و كثيراً ما يترافق بالعلاج الشعاعي .

1-2-3-4- السَرَطانَ الغُدِّيّ Adenocarcinoma

يظهر السرطان الغدي في الغدد اللعابية بمظاهر متنوعة ، حيث تُظهر بعض الأنواع محاولات لتشكيل سرطان غدي نموذجي في القناة ، بينما في أنواع أخرى قد نجد النموذج الكيسي الحُليمي (Weinreb et al., 2014) .

1-2-3-5- السَرَطانَ الغُدِّيَّ مُنْخَفِض الدَّرَجَة مُتَعَدِّد الأَشْكال (PLGA)

Polymorphous low-grade adenocarcinoma

ينشأ في الغدد اللعابية الصغيرة ، و بشكلٍ خاص في قبة الحنك ، و يتألف نسيجِيَّاً من خلايا تأخذ اصطباغاً ضعيفاً و تتوضع بنموذج فُصيصي أو حليمي أو كيسي حليمي مُرَتَّبة على شكل مصفوي أو حُويجزي . يعتبر عدوانياً اجتياحياً غازياً و من الممكن أن ينتشر على طول أغماد الأعصاب (Verma et al., 2014) .

1-2-3-6- السرطان البشروي العضلي (EMC)

Epithelial-myoepithelial carcinoma

يعتبر من أورام الغدد اللعابية الكبيرة ، و يتألف من خلايا قنوية أو حويجزية تبدو حميدة و تأخذ اصطباغاً داكناً مع طبقة خارجية من الخلايا الواضحة الصافية (Chaudhari et al., 2016) .

1-2-3-7- السَرَطانَ شائكَّ الخَلايا Squamous cell carcinoma (SCC)

يمكن للسرطان الشائك الخلايا أن يصيب الغدد اللعابية من خلال الانتقالات الخلوية و يتألف عادةً من خلايا متراصة بإحكام بجانب بعضها و صغيرة و تأخذ اصطباغاً

داكناً و ذات هيولى قليلة ، و تعتبر سريعة الانتشار و الانتقال الورمي (Stenman, 2013) .

1-2-3-8- التحولات الخبيثة في الورم الغدي المتعدد الأشكال (CXPA)

Malignant change in pleomorphic adenoma

يُعد الورم الغدي المتعدد الأشكال (PA) واحداً من الأورام السليمة القليلة التي من الممكن أن تخضع لتحولٍ خبيث و بنسبة قليلة (1%) ، و يتجلى سريرياً من خلال النشاط المُفاجئ في النمو أو تطور في الألم أو الشلل الوجهي .

نسيجياً , تُشاهد التحولات الخبيثة من خلال المظاهر الخبيثة الواضحة المجاورة للصورة الخلوية السليمة المُتَبَقِّيَّة من الورم ، و يظهر بشكلٍ مُتأخِّر بعد أن يكون الورم موجوداً لعدة سنوات أو في حالات النكس بعد الاستئصال غير الكافي .

تلعب المورثة (TP53) دوراً هاماً في المراحل الأولى من التطور الخبيث ضمن هذا الورم ، و تعتبر الإيجابية التعبيرية المناعية للبروتين (P53) من العلامات المفيدة لتحديد المناطق الخبيثة فيه (Di Palma, 2013) .

في الأدب الطبي ، تمّ توثيق تطّور الورم (PA) إلى الشكل الخبيث (CXPA) في كلٍّ من الغدد اللعابية و الغدد الدمعية ، حيث تلعب الجينات الكابتة و تفعّيل الجينات المسرطنة دوراً هاماً في التحول السرطاني من خلال تثبيط البروتين (P53) و تفعيل الجينات الورمية (P21 , c-myc , c-ras) ، و التي تم توثيقها في الدراسات الحيوانية و دراسات زرع الخلايا (Castillo-Ronquillo, 2009) .

1-2-4- وصف لبعض أنواع أورام الغدد اللعابية السليمة .

1-2-4-1- الوَرَم الغُدِّيّ المُتَعَدِّدُ الأَشْكال (PA)

يعتبر من أكثر أورام الغدد اللعابية السليمة شيوعاً (Ungari et al., 2008) و يُشكِّل حوالي (75 %) من أورام الغدة النكفيَّة ، و يشكّل نسبة منخفضة من أورام الغدد اللعابية الداخل فموية و الغدد اللعابية تحت الفك و قد يخضع للتحول السرطاني خلال مساره الطبيعي (Demasi et al., 2009) حيث يشكّل النوع الخبيث حوالي (3.6%) من جميع أورام الغدد اللعابية و (11.7%) من أورام الغدد اللعابية الخبيثة (Chen et al., 2010) .

يعتبر الورم الغدي السليم متعدد الأشكال في الغدة تحت الفك السفلي نادر وهو ما يمثل حوالي (8٪) ، صعب التشخيص ، أكثر ما يصيب النساء بالأعمار المتوسطة و من الممكن أن يتحول إلى الخبث (Karegoudar et al., 2014) .

يبدو في الغدة النكفية على شكل كتلة نامية ببطء على القطب السفلي ، و عادة ما يكون مجسوساً ، و نادراً ما يسبب شلل في الوجه .

يتصف بتنوعه من الناحية النسيجية ، حيث يضم مجموعة من الخلايا الظهارية و الخلايا البشروية العضلية و المرتبة بنسب مختلفة على أرضية مخاطية أو شبه غضروفية ، و قد يحتوي على أقنية و خلايا بشروية على شكل صفائح أو حزم ذات لون غامق ، تبدلات شائكة ، نسيج ليفي مرن ، نسيج مخاطي و يمكن مشاهدة نسيج

غضروفي متكلس أحياناً و نادراً ما يتشكل عظم حقيقي

. (Regezi et al., 2016)

تُسيطر على بعض الأورام اللُّحمة المخاطية و يمكن أن تنفجر أثناء العملية الجراحية إذا لم يتم التعامل معها بشكل لطيف ، و بالتالي من الممكن أن ينكس الورم .

ينمو الوَرَم بشكل بطيء و يمكن أن يأخذ عدة سنوات حتى يصل قطره إلى (2.5 سم) و إذا تُرِكَ الورم و أُهمِل قد ينمو إلى أحجام كبيرة و أحياناً يخضع لتحوُّلات خبيثة .

المعالجة بالاستئصال الواسع مع احتمال النكس (Neville et al., 2015) .

1-2-4-2- ورم وارطن Warthin tumor

يعتبر أكثر شيوعاً لدى الرجال منه لدى النساء ، و بين العقدين الخامس و السادس من العمر (Tonon et al., 2004) ، و يعرف أيضاً باسم الورم اللمفاوي الغدي الكيسي الحليمي ، و يتكون من مركبين نسيجيين ، نسيج بشري و نسيج لمفاوي ، و يظهر تشكل كيسي مع نتوءات حليمية في المسافات الكيسية و شريط لمفاوي ذو مراكز انتاشية و تكون الخلايا البشروية المغطية للنتوءات الحليمية محبة للأيوزين .

تعتبر أسباب الورم غير معروفة حتى الآن ولكنّ المعروف والسبب القوي لحدوثه هو تدخين السجائر، حيث يتعرض المدخنون لخطر أكثر بـ 8 مرات لتطور ورم وارطن من عموم الأشخاص (Bradley, 2016) .

1-2-5- المظاهر السريرية لأورام الغدد اللعابية . (جدول -2)

من غير الممكن في المراحل المبكرة للورم التمييز سريرياً ما بين أورام الغدد اللعابية الحميدة و الخبيثة (Peel and Seethala, 2007) .

جدول-2 : يبين المظاهر السريرية لأورام الغدد اللعابية

الأورام الخبيثة	الأورام السليمة
أحياناً سريعة النمو	بطيئة النمو
أحياناً قاسية بالجس	طرية أو مطاطية بالجس
يمكن أن تتقرَّح و يمكن أن تغزو العظم	لا تتقرَّح
يمكن أن تسبب شلل الأعصاب القحفية	لا تترافق بعلامات عصبية

1-2-6- المسببات المرضية .Etiology

تعتبر المسببات غير معروفة حتى الآن ، وتشتمل عوامل الخطر المفترضة تدخين السجائر، و الاستعداد الوراثي ، والالتهابات الفيروسية ، و تصنيع المطاط و بعض أنواع من الأخشاب ، والتعرض لمركبات النيكل .

يرتفع عامل الخطر كثيراً ، لدى المرضى المعالجين شعاعياً ، حيث ارتبط التعرض للإشعاع و التدخين بتطور ورم وارطن الحميد.

درست التعديلات الوراثية (فقدان الأليلات وإعادة ترتيب الهيكلية) كعوامل مهمة في تطوير أورام الغدد اللعابية (Ghahhari et al., 2012) .

1-2-7- معالجة أورام الغدد اللعابية .

يعتبر الاستئصال الجراحي هو حجر الزاوية في المعالجة ، وغالباً ما يشمل العمل الأولي قبل الجراحة إجراء خزعة تقليدية أو عن طريق الإبرة أو عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) للرأس والعنق (Song Aghaghazvini et al., 2015 , et al., 2015, Heaton et al., 2013) .

يترافق العلاج الجراحي في بعض الحالات المختارة مع العلاج الإشعاعي المساعد (Panwar et al., 2015) .

يعتمد التشخيص بشدة على المعطيات السريرية ، مع التأكيد على أهمية التشخيص المبكر حيث أنّ الجراحة الأولية الجيدة تقلل من خطر تكرار الإصابة ، وبالتالي من خطر الانتقالات البعيدة .

لم يتم اختبار العلاج المنهجي بشكل كاف في العديد من الأنواع الفرعية لأورام الغدد اللعابية ، وأظهر العلاج الكيميائي تأثير محدود بشكل عام .

في دراسة تهدف إلى تسليط الضوء على الآراء الحالية فيما يتعلق بمعالجة الأورام الغدية متعددة الأشكال (PA) بين جراحي الفم والوجه والفكين في المملكة المتحدة.

تمت صياغة استبيان وإرساله إلى جميع أعضاء الجمعية البريطانية لجراحي الوجه والفكين (263 طبيب) واقتراح العلاج الأنسب لورم غدي متعدد الأشكال تم تشخيصه حديثاً و بقطر (3 سم) في الفص السطحي للغدة النكفية عند البالغين والأطفال و خيارات العلاج له .

كان معدل الاستجابة النهائي (67٪) من مجموع الأطباء ، وأظهرت النتائج توافقاً كبيراً في آراء المستطلعين بخصوص العلاج ، حيث أظهر الاستطلاع أنّ استئصال الفص السطحي للغدة النكفية هو أسلوب العلاج القياسي له ، وكانت الجراحة جنباً إلى جنب مع العلاج الشعاعي هي الخيار المفضل في حالة الأورام متعددة العقيدات المتكررة والجراحة وحدها في حال وجود عقيدة مفردة (DERNEĞİ, 2010) .

1-2-8- الإنذار .

يعتمد الإنذار على المرحلة السريرية و درجة خباثة الورم و كفاية العلاج ، في حين اعتبر عمر المريض و جنسه ذا علاقة بتحديد الإنذار، فالمرضى فوق (40 سنة) يكون إنذارهم أسوأ (Peel and Seethala, 2007) .

بالنسبة للمرحلة السريرية ، تعتمد على حجم الورم الأولي ووجود أو غياب الامتداد الورمي الموضعي المشاهد سريرياً أو عيانياً مثل الغزو للجلد أو للنسيج الضام أو إلى العظم أو إلى العصب (Laurie and Licitra, 2006) .

بّينت بعض الدراسات أنّ إنذار الأورام اللعابية لا يتعلق بالنوع النسيجي المجهري للورم حيث لا يمكن التنبؤ بالسلوك الورمي تبعاً لنوع الورم ، و يتعلق الإنذار بموقع الإصابة فالمرضى المصابين بورم (MEC) في الغدة النكفية ، يكون الإنذار أفضل من الإصابة بالورم نفسه في الغدة تحت الفك السفلي ، و بعض أنواع الأورام يكون الإنذار جيداً عند الأعمار الشابة وفي المرضى الإناث (Ellis, 1996) .

يُعتبر شلل العصب الوجهي مؤشراً سيئاً من حيث الإنذار و البقاء على قيد الحياة .

يُعتبر الإنذار سيئاً جداً في الإصابات الناكسة أو مع وجود انتقالات ورمية (Licitra et al., 2003) (Terhaard et al., 2004) .

2- الدورة الخلوية The Cell Cycle .

2-1- دور بعض بروتينات دورة حياة الخلية .

ينظّم تقدم الدورة الخلوية عن طريق مجموعة متنوعة من البروتينات التي تلعب دوراً هاماً في السماح بالترتيب و التوقيت الصحيح لمجموعة من الأحداث الجزيئية المشاركة في إصلاح عيوب الصبغيات ، التضاعف ، و أخيراً الانقسام (Kapuy et al., 2009) .

تتّم عملية النسخ و النمو الطبيعية بإشراف ثلاثة أصناف من الجينات المنظمة الطبيعية و هي :

1) بادئات الجينات الورمية المحرضة للنمو .
growth promoting proto- oncogenes

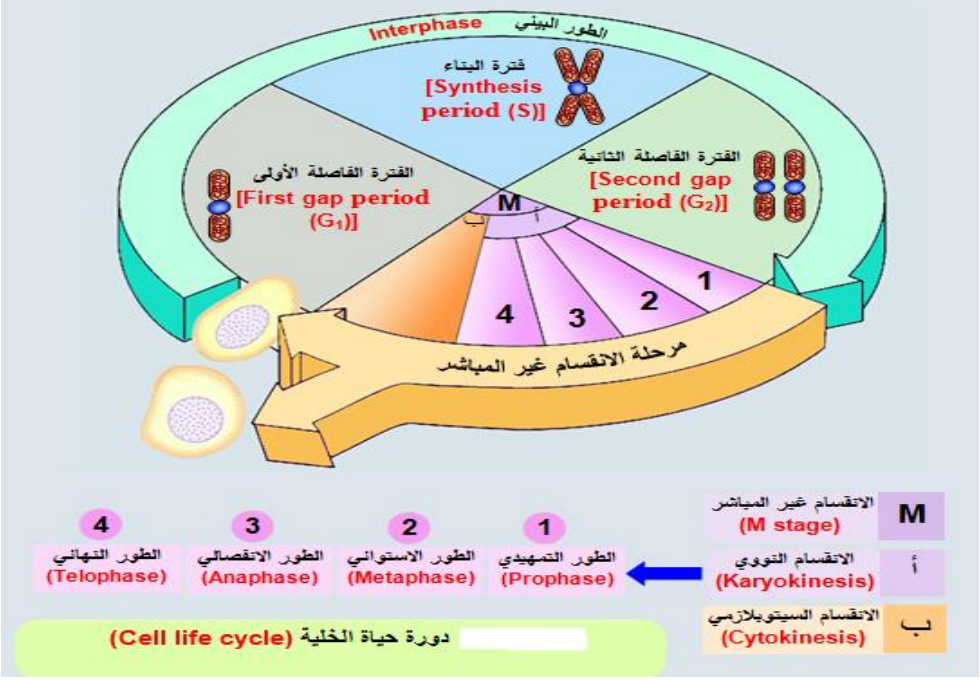
2) الجينات الكابتة للسرطان المثبطة للنمو .
Growth inhibitor cancer suppressor genes

3) الجينات المنظمة لموت الخلية المبرمج .
Genes regulate apoptosis

4) و إضافة إلى ذلك فهنالك صنف رابع من الجينات له دور في إصلاح العيوب

الناتجة عن أذيات DNA و يكون تأثيرها غير مباشر على حياة الخلايا و تكاثرها بإصلاحها الطفرات الحادثة على الجينات السابقة (Li et al., 2009) .

تتمثل الدورة الخلوية الطبيعية بالمراحل التالية : ارتباط عوامل النمو بمستقبلها النوعي على الغشاء الخلوي ، وتفّعيل محدود لمستقبلات النمو التي تُفَعِّل بروتينات إشارات تبادل المورثات على الوريقة الداخلية من الغشاء البلازمي ، ونقل هذه العلاقة عبر العصارة النووية بوساطة نواقل ثانوية وتفعيل عوامل التنظيم النووي التي تُوعز ببدء تَنسّخ DNA ، وأخيراً دخول الخلية وتقدمها في الدورة الخلوية ممّا يؤدي في النهاية إلى الانقسام الخلوي (Damjanov et al., 1996, Vinay et al., 1997)(مخطط 1-)



مخطط و رسم توضيحي 1- : تبين مراحل الدورة الخلوية الطبيعية (Pavelka and Roth, 2015)

2-1-1- الجينات الورمية أو المسببة للسرطان oncogenes .

تشتق من بادئات الجينات الورمية (proto- oncogenes) و هي جينات خلوية تحض على النمو و التمايز ، اكتشفت عام 1989 على هيئة رسل داخل المجموع

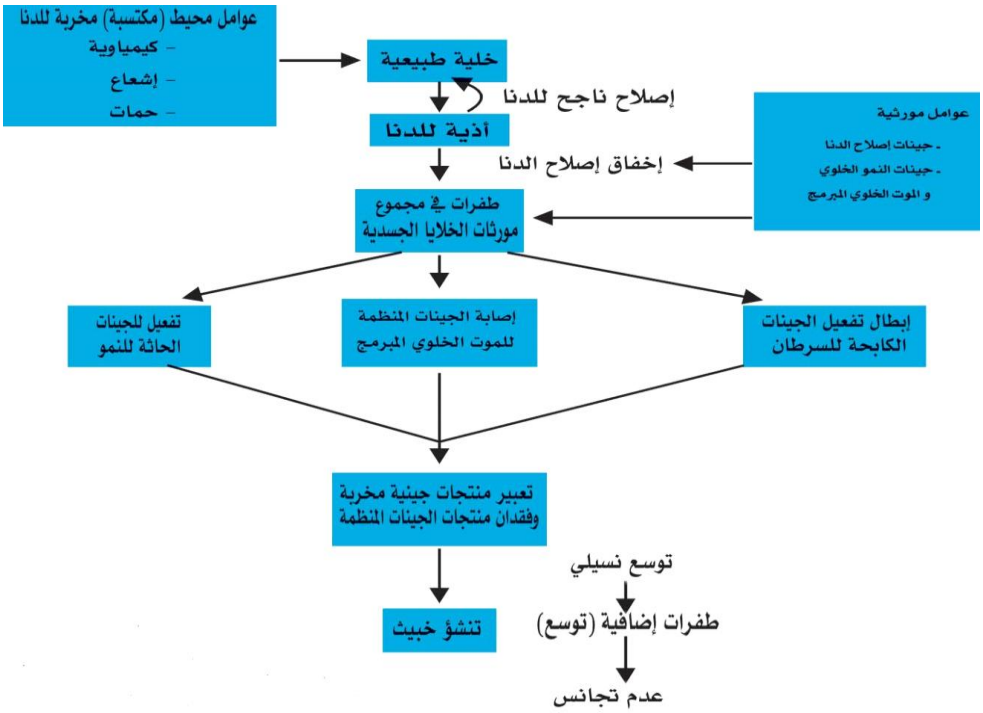
المورثي (genome) و أمكن تعّرف قدرتها الكامنة على التحول إلى جينات ورمية سرطانية .

تُرمِّز الجينات الورمية بروتينات تدعى بالبروتينات الورمية (oncoproteins) تشبه النواتج الطبيعية لبادئات الجينات الورمية .

تشكّل البروتينات الورمية مجموعة تتضمن: عوامل النمو، ومستقبلات عوامل النمو وبروتينات الإشارة ، وعوامل التنسخ النووي، والسيكلين‌از والكين‌از المتعلق بالسيكلينات. وتسبب هذه البروتينات خللاً في نظام عمل الدورة الخلوية الطبيعية .

تتحول بادئات الجينات الورمية إلى جينات ورمية تبعاً لنوعين من التبدلات : أولهما تبدلات تؤدي إلى تركيب منتج جيني غير طبيعي (بروتين ورمي) له وظيفة غير طبيعية والآخر تبدلات في نظام التعبير الجيني تؤدي إلى زيادة غير طبيعية في إنتاج البروتين البنيوي المحُفِّز للنمو الطبيعي ، وأيّ طفرة تحدث بها قادرة على تحويلها من حالاتها كجينات مسرطنة أولية طبيعية لا تسبب ضرر للإنسان بل تشترك في عمليات الانقسام الطبيعي للخلايا ، إلى جينات مُسرطنة فعالة وبذلك تستمر الخلية في الانقسام بشكل متوالي غير طبيعي (Vicente-Dueñas et al., 2013) .

و يمكن تتبع مراحل تحول الخلية الطبيعية على المستوى الجزيئي إلى خلية سرطانية من خلال المخطط التالي : (مخطط 2-)



مخطط -2: تبين مخطط آلية تحول الخلية الطبيعية باتجاه التطور الخبيث و مجموعة العوامل الجينية المؤثرة فيها (شريف السالم،1981).

2-1-2- الجينات الكابتة للسرطان cancer supressor genes .

تقوم منتجات الجينات الكابتة للسرطان بتثبيط النمو الورمي ، وتعّد الجينتان (P53 /Rb) من أهم الجينات الكابتة للأورام ، ولقد دُرست جينة (p53) دراسة وافية وهي الأكثر استهدافاً للاضطرابات الجينية في الأورام الإنسانية ، وتمارس نشاطها بالتأثير على الجينة (Rb) (Moreno, 2013) .

تصنّف الجينات الكابحة للورم إلى صنفين: 1- حرس البوابات gates keepers تعبيراً عن جينات نقاط الفحص الخلوية (cell check points) الناظمة للانقسام

والاستماتة (Knudson, 2002) .

2- جينات الرعاية care takers تعبيراً عن جينات ترميم (DNA) و هي ترتبط بجينات حرس البوابات ارتباطا" وثيقاً ، إذ أن أذية DNA تفعل جينات نقاط الفحص و التي بدورها تعيق عبور الخلية من طور إلى آخر لاجمةً تقدم دورة الخلية ، مما يتيح لجينات الرعاية الوقت الكافي لترميم أذية (DNA) .

إنّ فعالية جينات الصنف الأول تتضح عند نقطتي العبور: من (G1 إلى S) ومن (G2 إلى M) ، وخلال الطور (S) أيضاً وهي خاضعةٌ لإنزيمي كيناز هما (ATM و ATR) ، فبينما يختص الأول بتفعيل منظومات الترميم ، نجد الثاني فعالاً عند تعطل آلية تضاعف DNA (Knudson, 2002) .

يعتبر تفّعيل الجين (p53) النتيجة النهائية لكل شلالات الفسفرة التي يقدحها (ATM و ATR) (Vazquez et al., 2008) .

2-1-3- الجينات المنظمة للموت الخلوي المبرمج .

اكتشفت فصيلة كبيرة من الجينات المنظمة للموت الخلوي، على رأسها الجينة (bcl-2) (Miyashita et al., 1994) .

2-1-4- الجينات المُصلحة DNA .

تشرف هذه الجينات على ترميم الأذيات الحاصلة على (DNA) والناتجة من مختلف أنواع المُسرطنات .

تترافق الإصابة الورمية من وجهة النظر الجينية بحدوث طفرات جينية ، تؤدي إما إلى

تثبيط للمورثات الكابحة للنمو كالمورثة (p53) أو إلى تفعيل للمورثات الورمية المحفزة للنمو كالمورثة (Mdm2) أو إلى تغيرات في المورثات المنظمة للموت الخلوي المبرمج أو إلى تبدلات في هذه العمليات الثلاثة مجتمعة .

3- البروتين الكابح الورمي P53

3-1- المورثة P53 .

يتوضع الجين (TP53) على الذراع القصير للصبغي (17) وهو يرمّز البروتين(P53) و الذي يتثبت على (DNA) ممارساً فعله كعامل انتساخ له ، و يلعب دورا" في مقاومة الخلية للعديد من إشارات الأذية (stress signals) من خلال استجابته لها و قد تبين دوره المركزي في كبح التطور الورمي (Das et al., 2008) ، و تعتبر طفرة البروتين (P53) هي الأكثر شيوعاً في السرطان البشري (Yonish-Rouach and Resnitzky, 1991) (Shi et al., 2010) ، و في حوالي (50%) من جميع أنواع السرطانات ترافقت طفرة (P53) في (45%) من حالات سوء التصنع (AL-jokhadar and Al-mandily) (Lentsch and Myers, 2003) .

تلعب طفرة الجين (P53) دورا" هاما" في تطور الأورام و في معدل البقاء غلى قيد الحياة بالنسبة للمرضى (Fisher, 2001) .

وفي ما يلي تعداد لبعض فعالياته:

أولاً: يحفز انتساخ الجين (P21) المرمّز للبروتين (P21) و الذي يثبط عدداً من السيكلينات والبروتينات كيناز المتعلقة بها، وبصورة خاصة Cdk-2 المسؤول عن

انتقال دورة الخلية من الطور G1 (الفترة الفاصلة الأولى) إلى الطور S (فترة البناء) و تفعيل انتساخ العديد من الجينات (Damjanov et al., 1996) .

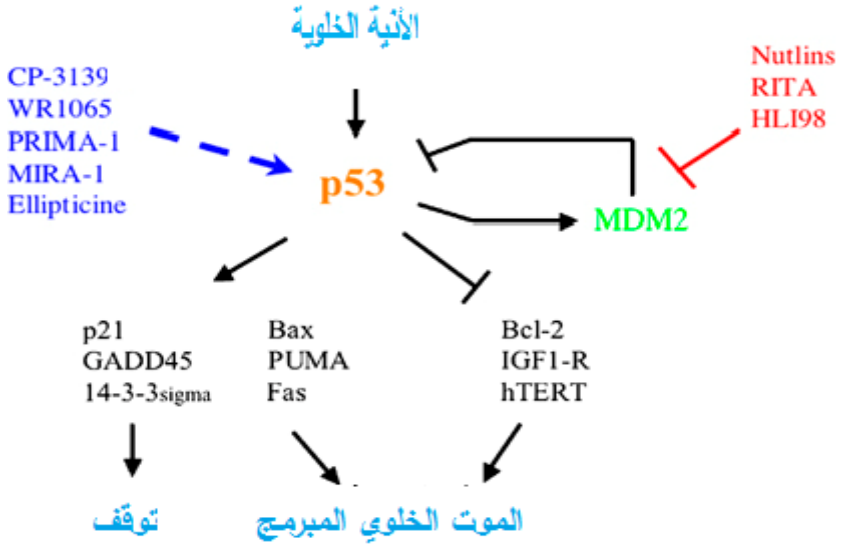
إنّ تعطيل الجين (P53) يثبط تفعيل العديد من الجينات و بالتالي توقف النمو الخلوي ودخول الخلية في حالة من الهجوع (senescence) أو دخولها في مرحلة الموت الخلوي المبرمج (apoptosis) (Fulda, 2009) (Zhang et al., 2009a) .

عندما يتأذى الحمض النووي للخلية ، يبدأ البروتين (P53) بالتراكم في النواة ، فإذا لم يكن الضرر شديداً يوجه (P53) بتشكيل بروتين آخر وهو (P21) ، الذي يوقف تقدم الدورة الخلوية إلى أن يتم إصلاح (DNA) ، فإذا كان الضرر في (DNA) كبيراً ولا يمكن إصلاحه ، يأمر (P53) الخلية بالموت من خلال عملية الموت الخلوي المبرمج (AL-Timimi and AL-Katib) (Gibbs and Oliff, 1994)

. (Karagiannis et al., 2010)

ثانياً: يكبح انتساخ الجينات المثبطة لعملية الموت الخلوي المبرمج (Fulda, 2009)

ثالثاً: تفعيل الجين (MDM2) و الذي بدوره يحفز إنتاج أنزيم نووي هو رابط الأُبيكيتين و الذي بدوره يؤثر على البروتين (P53) و يثبطه لذلك يعتبر بمثابة منظم سلبي لعمل البروتين P53 . (مخطط -3)



مخطط 3- : يبين آلية تفعيل و تعطيل البروتين P53 و علاقته بمجموعة البروتينات الجينية المؤثرة و المتأثرة فيه(May P, 1999)

يلعب البروتين (MDM2) دوراً في تقدم الدورة الخلوية و التحول الورمي بشكل مستقل عن قدرته التثبيطية لوظيفة البروتين (P53) (Freedman et al., 1999) (Levine et al., 1994) .

إنّ تعطيل الجين (P53) يخضع لمجموعة من المتغيرات المتعلقة بتكوينه وهيكليته التي تسبب التعطيل وتجعل من المستحيل القيام بوظيفته (Levine et al., 1994) و يؤدي التعطيل إلى قدر أكبر من الاستقرار و الذي يزيد بشكل كبير (Field et al., 1993) ، و بالتالي السماح لتحديد البروتين بالوسائل المناعية الكيميائية النسيجية

Muller and Vousden,) (Finlay et al., 1989) (Filipescu et al., 2017)
. (2013

يستجيب الجين (P53) للعديد من الأحداث الخلوية المحرّضة للتسرطن ، بما في ذلك تلف الحمض النووي ونقص الأكسجين و التكاثر الشاذّ ، من خلال تفعّيله الذي يثبط النمو الخلوي بسرعة بإيقاف الدورة الخلوية أو تحريض الموت الخلوي المبرمج وبالتالي يمنع التكاثر الخلوي الذي قد يخضع للتحول الخبيث

. (Ryan, 2011) (Vogelstein and Kinzler, 2001)

3-2- البروتين P53 الوظيفي .

بيّنت الدراسات أنّ الارتفاع المشاهد في مستوى تعبيرية البروتين (P53) في العديد من الخلايا الورميّة إنّما هو مؤشر لطفرة مورثة (P53) ، و أن البروتين ذا الصفة الورمية هو البروتين الطافر (Olson and Levine, 1994) .

يوجد البروتين (P53) بشكل طبيعي في الخلية السليمة بمستويات منخفضة ثابتة و ازدياد نصف عمر الأنماط الطافرة من البروتين بالمقارنة مع البروتين السليم إنّما هو عائد للتغير في البنية الهيكلية للبروتين الطافر (Bieging et al., 2014)

(Maltzman and Czyzyk, 1984) ، كما تبّين أنّ البروتين الطافر يمكن أن يقوم بدور سلبي مسيطر بتعطيل الفعالية الكابحة الورمية للبروتين P53 السليم (Finlay et
. (Milner and Medcalf, 1991) (Kern et al., 1991) (al., 1989

يتمّ إنتاج البروتين (P53) من خلال تفعيل الجين (P53) حيث يتم فسفرة البروتين (P53) وتفعيله ، و إذا فشلت هذه العملية ، فإنّه يعمل على نسخ الجينات التي تتحكم

في دورة الخلية وتعزيز الموت الخلوي المبرمج (Maltzman and Czyzyk, 1984) (Colman et al., 2000) .

يقوم البروتين (P53) في الحالة الطبيعية بإخراج الخلية من الدورة الخلوية الانقسامية في المرحلة (G1) وذلك نتيجة ضرر ما أصاب (DNA) (Hinds and Weinberg, 1994) وعندها يمكن أن يحدث عدة احتمالات :

1- إمّا أن يتم إصلاح الخلل وتعود بعدها الخلية إلى الانقسام بشكل طبيعي أو ما يسمى هدوء محدد.

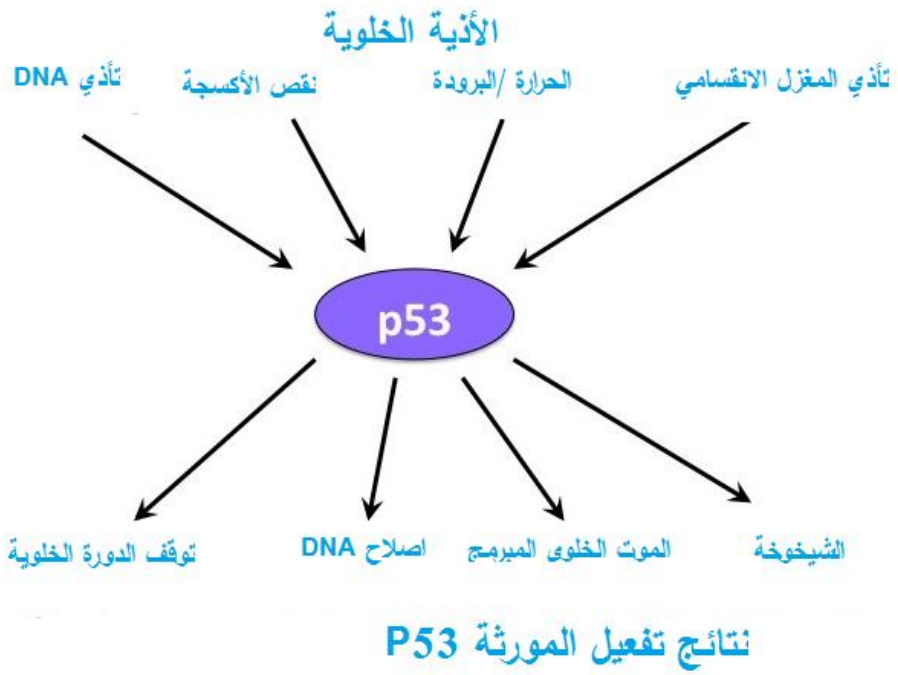
2- إذا لم ينجح إصلاح (DNA) المتضرر فهناك احتمالين:

أ- أنّ تدخل الخلية الشيخوخة المحرضة بواسطة (P53) .

(P53 induced senescence)

ب- أنّ تدخل الخلية بالموت الخلوي المبرمج (Hinds, 2016) . (مخطط 4)

أمّا في الحالة الورمية فإنّ طفرة تحدث تؤدي إلى غياب (P53) وبالتالي انفلات (DNA) المشوه من الرقابة ، وبالتالي سوف يتم نسخ (DNA) المشوه وتهرب الخلية بذلك من الموت الخلوي أو من إصلاح (DNA)(Hartwell and Kastan, 1994) .



مخطط 4– يبين عوامل الأذية الخلوية المفعلة للبروتين P53 و النتائج المحتملة للتفعيل (May P, 1999)

تحفّز الأذية الخلوية عوامل تمنع إخراج (P53) من النواة إلى الهيولى ممّا يساعد على تجمعه في النواة ، كما تساعد على تفعيله و قيامه بدوره كعامل نسخ عبر فسفرته و أستلته ، و يمكن للبروتين (P53) أن يعمل خارج النواة لتحقيق الموت الخلوي عبر ارتباطه مع بروتينات المتقدرات .

عند زوال الأذية يتواسط البروتين (MDM2) بإخراج (P53) من النواة و تواسط تفكيكه ، فتكون مستويات البروتين P53 في حدودها الدنيا ضمن النواة . (Roth et al., 1998)

خَلُصَت دراسة قام بها Luukkaa H و زملائه و أجريت في فنلندا ، من أجل تقييم سلوك و إنذار الورم في (212) حالة من أورام الغدد اللعابية الخبيثة من خلال دراسة التعبير المناعي للبروتين (Ki-67) و البروتين (P53) خلال فترة خمسة سنوات من المتابعة ، إلى أنّ الطفرات في البروتين (P53) ترتبط مع تقدم و تطور أنواع مختلفة من السرطانات و لا يكون لها قيمة إضافية في التنبؤ بالبقاء على قيد الحياة مقارنة مع المعايير السريرية المستخدمة عادة ، في حين يعتبر التعبير المناعي للبروتين (Ki-67) مؤشراً جيداً للبقاء على قيد الحياة (Luukkaa et al., 2006) .

وجدت دراسة أجريت للمقارنة بين التعبيرية المناعية للبروتينات (P53/MDM2/P21) في الأنسجة الطبيعية للشفة مع تعبيريتها في التهاب الشفة الشعاعي المزمن (AC) و الذي يعتبر مقدمة للسرطان شائك الخلايا في الشفة ، أنّ التعبيرية المناعية للبروتينات (P53/MDM2) كانت أكبر في الحالات المصابة بالتهاب الشفة في حين لم تُبدِ تعبيرية البروتين (P21) أي اختلاف بين المجموعتين ، و أنّ هناك ارتباط قوي بين تعبيرية البروتينات (MDM2/P21) و تعبيرية (P53) في مجموعة الشفاه السليمة في حين وُجد ارتباط بين تعبيرية (MDM2) و تعبيرية (P53) فقط في مجموعة الحالات الالتهابية ، و خَلُصَت الدراسة أن تعبيرية البروتين (P53) تُعد المؤشر الوحيد لإمكانية تطور التهاب الشفة الشعاعي المزمن إلى الأورام الخبيثة للشفاه بصورة مبكرة (Martínez et al., 2008) .

تترافق الإصابة بسرطان الأقنية اللعابية الخبيث مع حدوث طفرة في الجين (TP53) و فرط تعبيرية للبروتين (P53) (Hoang et al., 2001) و قد ارتبط فرط التعبيرية

للبروتين (P53) مع سلوك أكثر عدوانية للورم (Jaehne et al., 2005) .

4- البروتين P21 .

4-1- المورثة P21 .

يعتمد انقسام الخلية على تفعيل السيكلينات و التي ترتبط بالكينازات المعتمدة على السيكلين (CDKs) للتحريض على التقدم بدورة حياة الخلية للدخول في الطور (S) ومن ثم البدء بالانقسام ، و إنّ أحد أسباب السرطان هو عدم السيطرة على الكيناز المعتمد على السيكلين ، و يتّم التحكم بهذه الوظيفة من خلال عائلتين من مثبطات دورة حياة الخلية (Sherr and Roberts, 1999) (Affolter et al., 2005b)

(Hernandez-Zavala et al., 2005) ، تتضمن العائلة الأولى من هذه المثبطات بروتينات (INK4a) و التي ترتبط فقط مع كينازات (cdk4-cdk6) و لا ترتبط مع السيكلين و بالتالي فهي نوعية للطور (G1) ، و تتألف العائلة الثانية من بروتينات (Cip/Kip) مثل (p21/ p57/ p27) و التي تثبط كل معقدات cyclin-CDK و هي ليست نوعية لطور بحدّ ذاته و لا تفكك معقدات cyclin-CDK مثل بروتينات (INK) (Hirai et al., 1995) (Choi et al., 2001)

. (Sherr and Roberts, 1999) (Chung et al., 2008)

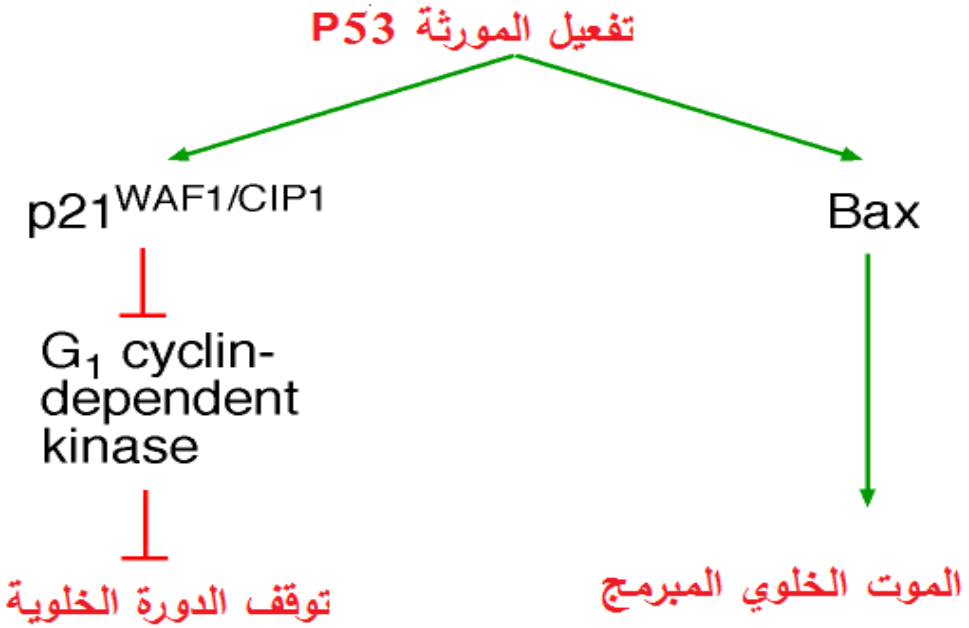
تمتلك جينات الأسرة (CIP/CIP) تشابهاً في الهيكلية ، وهو أمر مهم جداً لنشاطها المثبط ، و تعتبر هذه البروتينات مثبطات قوية لمجموعة واسعة من معقدات السيكلين و التي تتدخل في المرحلة (G1) والمرحلة (S) من الدورة الخلوية

. (Croucher et al., 2010) (Chung et al., 2008) (Choi et al., 2001)

تلعب مجموعة (CDKs) دوراً في تشكيل مجموعة من البروتينات (heterodimeric protein complexes) تظهر و تتحلل خلال خطوات محددة سلفاً في دورة حياة الخلية (Schoelch et al., 1999) و تسمح هذه البروتينات بالتقدم المنظم لدورة الخلية الأساسية (Martinsson-Ahlzén et al., 2008) .

4-2- تفعيل البروتين P21 .

يعتبر البروتين (P21) منتجاً جينياً من المورثة (p21WAF1/CIP1) ، والتي تلعب دوراً هاماً في تنظيم الانتقال (G1-S) في دورة حياة الخلية (Chung et al., 2008) و في حال تعرض (DNA) للتلف ، يتراكم البروتين (p53) في النواة و يفعل مورثات (p21WAF1/CIP1) و التي بدورها تقوم بتثبيط نشاط معقدات السيكلين لمنع تقدم دورة الخلية (Li et al., 1994) (Huo et al., 2004) (Giordano et al., 2017). (مخطط 5)



مخطط -5 : يبين العلاقة المتبادلة بين البروتين P53 و البروتين P21 و نتائج التفعيل (Peeper, (2006))

يرتبط تفعيل (p21WAF1/CIP1) مع التمايز النهائي والشيخوخة الخلوية ، وبالتالي قد تلعب دوراً في نضوج الخلايا وموت الخلايا (Schwandner et al., 2002) .

ذكرت دراسات عديدة وظائف أخرى للبروتين (P21) بحسب موقعه ضمن الخلية بحيث يمكن له أنّ يسّهل تجميع (cyclinD) مع (CDK) و بالتالي تسهيل إكمال الخلية لدورة حياتها و الهروب من الموت الخلوي المبرمج و كل ذلك عندما يكون هيولياً بالإضافة لدوره في تنظيم حركة الخلايا و الحد من انتشارها (Coqueret, 2003) .

بينّت دراسة قام بها Adnan J و زملائه أنّ فقدان تعبيرية البروتين (p21) يلعب دوراً هاماً في عدوانية الورم و حجم الورم (Adnane et al., 2000) .

يتمّ تنظيم مستويات البروتين (P21) من خلال مسارات معتمدة على البروتين (P53) و مسارات مستقلة عنه (Ng et al., 1999) و تعتبر التعبيرية المناعية للبروتين (P21) معبرة عن الجين الطبيعي (P21) و هي بمثابة علامة مفيدة لتقييم وظيفته (Goan et al., 2005) .

تختلف تعبيرية البروتين (P21) في مختلف أنواع الأورام الخبيثة (Huang and Tao, 2000) ، وقد ذكر أن تعبيره يزداد في سرطان الخلايا الحرشفية الجلدية (Stoyanova et al., 2012) ، وسرطان الرئة non-small-cell lung carcinoma (Groeger et al., 1999) ، وسرطان الرأس والعنق (Kapranos et al., 2000) ، وسرطان الكبد (Zhang et al., 2009b) ، و ينخفض في سرطان القولون والمستقيم (Al-Maghrabi et al., 2012) وسرطان المبيض (Yan et al.,

. (2004

لا يتفعّل البروتين (P21) عن طريق البروتين (P53) فقط ، بلّ يمكن أن يتفعّل من خلال حمض الريتيونيك أو من خلال عوامل النمو أو حتى من خلال (البروستاغلاندين A2) ليبدأ نسخ هذا البروتين ، أيّ أنّ البروتين (P53) يفعل البروتين (P21) لكنه ليس حصرياً له

. (Etemad-Moghadam et al., 2007)

5- البروتين MDM2 .

5-1- المورثة MDM2 .

توجد المورثة (MDM2) عند البشر على الصبغي (12q13-14), و قد تبّين دور البروتين (MDM2) الكابح للمورثة (p53) (Freedman et al., 1999) .
ظهر اسم (MDM2) اختصاراً (Murine Double Minute 2)(الدقائق المزدوجة الفأرية 2) نتيجة لاكتشاف المورثة (MDM2) في سلسلة الخلايا (3T3 – DM) الفأرية التي تبدي نمواً كبيراً ضمن أجسام نووية دقيقة غير مركزية و خارج صبغية تدعى بالدقائق المزدوجة .
تشّفر المورثة (MDM2) بروتيناً يتألف من (491) حمض أميني ، و من وظائفه : ينظم عمل البروتين (P53) بآلية التلقيم الراجع : بتفعيل البروتين (P53) يتفعل البروتين (MDM2) و المعاكس في فعله لوظيفة (P53) ، إذ يفّعل البروتين (P53) نسخ البروتين (MDM2) الذي يكبح فعالية (P53) مما يخفض من مستويات البروتين (P53) (Kubbutat et al., 1997) (Iwakuma and Lozano, 2003)

. (Dimri and Dimri, 2017)

5-2- تفعيل البروتين MDM2 .

يقمع البروتين (MDM2) قدرة البروتين (P53) من خلال منع انتشاره الخلوي أو من خلال الحثّ على الموت الخلوي المبرمج (Yang-Hartwich et al., 2015)

وغالبا"ما تكون فرط التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) هي السائدة في مختلف الأورام البشرية (Daujat et al., 2001) (Rosso, 2015) .

تحدث فرط تعبيرية البروتين (MDM2) إيقافاً لوظيفة البروتين (P53) و هذا ما يحفّز النمو الورمي (Chen et al., 1996a) (Fortunato et al., 2014) كما أنّ البروتين (MDM2) بحد ذاته قد يلعب دوراً في تقدم دورة حياة الخلية أو التحول الورمي بشكل مستقل عن قدرته التثبيطية لوظيفة البروتين (P53)

(Fortunato et al., 2014) .

يعتبر تشكيل تجمعات من البروتينات عن طريق تفعيل البروتين (MDM2) واحدة من الآليات لتفعيل البروتين (P53) ، واعتبرت كآلية للتحول الخبيث (De Araujo et al., 2000) (Kresty et al., 2002) (Kresty et al., 2008) .

يلعب البروتين (MDM2) دوراً في إخراج البروتين (P53) من النواة ، فبعد ارتباطه به يصدر (MDM2) إشارة للنواة تخرج (P53) إلى الهيولى ليتم تحليله من خلال الجسيمات الحالة مما يؤثر على وظيفة الأخير النسخية (Chène, 2003) (Patil et al., 2015) (Tao and Levine, 1999) (Kubbutat et al., 1997) .

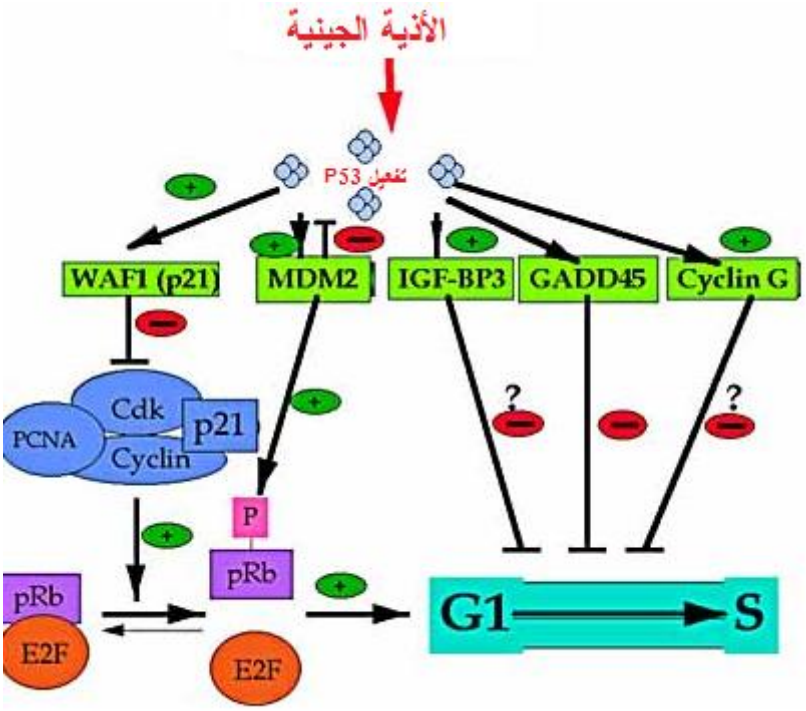
يعتبر (MDM2) مسؤولا" عن تفكيك و تحلل البروتين (P53) ، إلّا أنّ الدراسات الحديثة بيّنت وجود بروتين (Siva) يلعب دور المكيّف (adapter) بين

(P53/MDM2) و هنا تكمن المشكلة في الخلايا السرطانية فالبروتين (Siva الطافر) يرتبط بأحد البروتينات (MDM2 أو P53) و قد يكون ارتباطه بالبروتين السليم (P53) هو ما يكبح فعاليته (Du et al., 2009) ، كما يمكنه تحريض تحلله و تفكيكه الذاتي (Honda and Yasuda, 2000) .

يتفاعل البروتين (MDM2) مع البروتين (RB) فيكبح قدرة (RB) الكابحة للبروتين (E2F) (Hsieh, Chan et al. 1999) و بالتالي يكبح إيقاف الخلية في المرحلة (G1)

(, Hsieh et al., 1999, Hasty et al., 2016Xiao et al., 1995)

و بالتالي يقطع (MDM2) الاستموات المتواسط بالبروتين (E2F) (Hernández-Monge et al., 2016) (Loughran and La Thangue, 2000) (Martin et al., 1995) (Xiao et al., 1995) . (مخطط 6-)



مخطط 6- : يبين العلاقة بين تفعيل البروتين P53 و تفعيل و تثبيط البروتين MDM2 و تفعيل البروتين P21

(Jonathan R Aspe, 2010)

يرتبط كلّ من (MDM2) و (P53) مع (P300/CBP) بشكل مستقل و ارتباط (MDM2) مع (P53) يكبح ربط الأخير مع (P300/CBP) ويكبح الأستلة المتواسطة بال (P300/CBP) مما يقلل من فعالية (p53) . (Wadgaonkar and Collins, 1999)

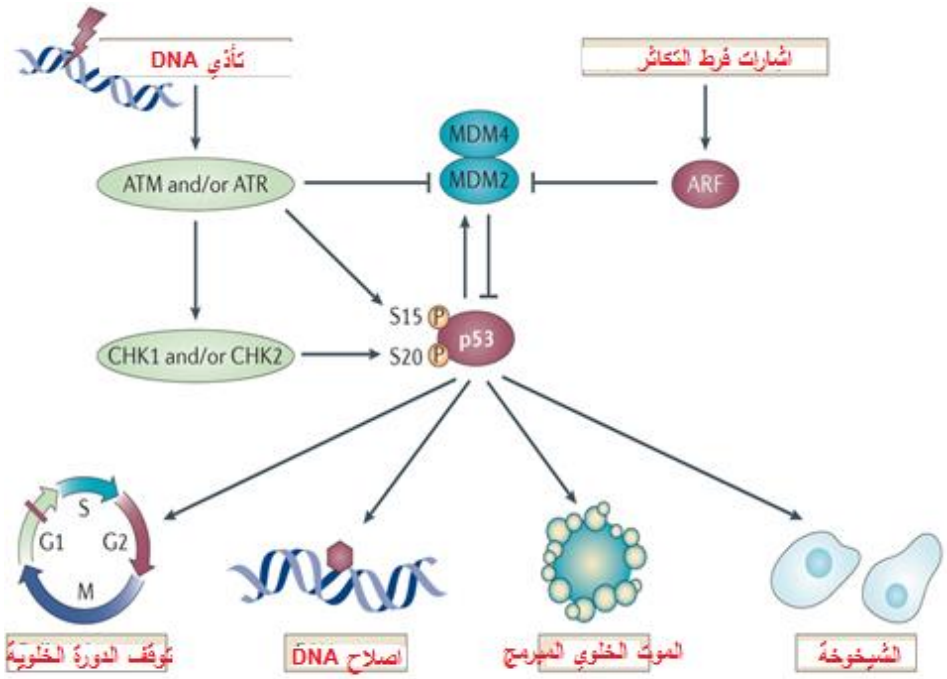
يُعتبر (MDM2) مسؤولاً عن تدرك عدد من البروتينات مثل : مستقبل الأندروجين (AR) (Lin et al., 2002) ، و البروتين (Numb) (Brodsky et al., 2014) (Juven-Gershon et al., 1998) و الذي له دور في تقرير مصير الخلية خلال التطور .

يعتقد أنّ للمورثة (MDM2) دوراً في تشكيل الأنزيمات الريبوزومية ، أو نقلها إلى النواة

أو تنظيم الترجمة (Donati et al., 2013) (Cui et al., 2014) (Guerra and Issinger, 1998) و ذلك لقدرتها على الارتباط بالوحدات الريبوزومية و الحمض النووي (RNA) (Du et al., 2016) (Elenbaas et al., 1996) .

إنّ فسفرة (P53) قد تسبب فسفرة (MDM2) و ذلك لتشاركهما بالعوامل المفسفرة مثل (ATM) و (DNA-PK) (Levav-Cohen et al., 2014) مما يبقي (MDM2) مفسفراً بعد زوال الأذية و يمنع ارتباطه مع (P53) (Chen et al., 2016) .

تسبب عوامل الأذية فسفرة البروتين (P53) و مواقع الفسفرة قريبة من منطقة ارتباط البروتين (MDM2) مع البروتين (P53) مما قد يمنع الارتباط بينهما (Sakaguchi et al., 2000) و تحرر مجمل هذه الأمور البروتين (P53) من سيطرة البروتين (MDM2) و بالتالي يقوم البروتين (P53) بوظيفته كعامل نسخ ، و من البروتينات التي يقوم بتواسط نسخها البروتين (MDM2) لكنّ بقاء إشارات أذيّة (DNA) تمنع البروتين (MDM2) من القيام بالدور المعاكس للبروتين (P53) ممّا يرفع من مستوى البروتين (P53) المستقر و المفعّل و من مستوى البروتين (MDM2) غير المستقر و غير المفعّل (Fåhraeus and Olivares-Illana, 2014) . (مخطط -7)



مخطط 7- : يبين التأثير المتبادل بين البروتين P53 و البروتين MDM2 عند حدوث الأذية الخلوية و النتائج المتوقعة (Read, 1999)

حالما تزول الأذية و يتم إصلاح (DNA) ، يعود استقرار (MDM2) فيعاود عمله في عدم تفعيل (P53) الذي سبق و تجمع بمستويات عالية ، و بالتالي تنتج الخلية عند أذية (DNA) و بالاعتماد على (P53) بروتين (MDM2) و بكميات كبيرة لكنّها تكبحه لتستفيد منه فيما بعد عند زوال الأذية في تنظيم مستويات (P53) .

يؤدي البروتين الوظيفي (P53) إلى تفعيل البروتين (MDM2) بينما لا يمتلك البروتين (P53 الطافر) القدرة على تفعيله (Yamaguchi et al., 2001) (Neitemeier et al., 2014) .

أظهرت دراسة أجراها Pan و زملائه إلى أنّ أذية (DNA) تترافق مع زيادة في التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) في الخلايا التي تظهر P53 سليم (Wtp53)

(Pan and Chen, 2003) ، و بينت دراسة أخرى وجود علاقة عكسية بين تعبيرية البروتين (Wtp53) و البروتين (MDM2) في خلايا سرطان الرئة (Wang et al., 2005) ، و خلصت دراسة أخرى أنّ زيادة مستويات البروتين (P53) لا يعني بالضرورة زيادة مستويات البروتين (MDM2) و ذلك لأن زيادة مستويات البروتين (P53) يجب أن ترافقها تعديلات أخرى على البروتين مثل الفسفرة و الأستلة كي يصبح البروتين جاهزاً لتفعيل نسخ بروتينات معينة مثل البروتين (MDM2) و أنّ المشكلة في الخلايا السرطانية قد تكون على هذا المستوى (Riley et al., 2008) .

وجدت دراسة قام بها F Nör و زملائه لتقييم الاستراتيجيات العلاجية الكيميائية للسرطان الغدي الكيسي أن الأدوية الكيميائية المؤدية لتثبيط المسار (P53/MDM2) تعطي نتائجاً إيجابيةً فيما يتعلق بحجم الورم و إنذاره (Nör et al., 2017) .

6- مراحل تفعيل و عمل البروتين P53 (Riley et al., 2008) .

1- يُفعَّل طريق (P53) عند حدوث أذيّة داخلية أو خارجية .

2- تتفعّل مجموعة من البروتينات (ATM-P14-ATR-CHK2) حسب نوع الأذية و تنقل المعلومات إلى (P53) فتفعّله بفسفرته ، و يكبح تفككه المتواسط بال (MDM2) ، مما يؤدي إلى زيادة نصف عمر (P53) من 20 دقيقة إلى ساعات.

3- تزدّاد مستويات (P53) .

4- تتلو الفسفرة أستلة (P53) و متيلته مما يزيد استقراره و ارتباطه بمواقع خاصة من (DNA) .

5- يحدث توازن بين العوامل المفعّلة و الكابحة للبروتين (P53) لذا يقوم الأنزيم

(HDAC2) بمنع ارتباط (P53) مع (DNA) بمنع استلته (Harms and Chen, 2007) .

6- ترتبط الوحدات المفردة للـ (P53) مع بعضها على شكل رباعيات .

7- يستجلب (P53) عوامل مساعدة (TAFs) (Farmer et al., 1996) (HATs) (Gu et al., 1997) و يرتبط (P53) مع (DNA) .

8- يقوم (P53) بتواسط تفعيل أو نسخ المورثات النوعية ، التي تنتج بروتينات يكون لها الدور الكبير في منع تشكل الورم إما باصلاح (DNA) أو ايقاف الدورة الخلوية أو الاستموات (Colman et al., 2000) (AL-Timimi and AL-Katib) .

7- آلية عدم تفعيل البروتين P53 .

أوضحت الدراسات أنّ سبب عدم تفعيل البروتين (P53) يعود لآلية مباشرة و هي طفرة المورثة بكلا أليليها و التي وجدت في نصف حالات السرطانات البشروية ، أو لآليات غير مباشرة و التي منها : ارتباط البروتين (P53) السليم مع بروتينات فيروسية أو حدوث اضطراب في مورثات البروتينات التي تفعل البروتين (P53) السليم في الحالة الطبيعية (Vazquez et al., 2008) .

توصّلت مجموعة من الأبحاث إلى أنّ البروتين (P53) السليم الموجود في الخلايا السرطانية يكون معطلاً بمعنى وظيفته مضطربة (Machado-Silva et al., 2010) ، كما بينت دراسة أخرى أنّ (95%) من الخلايا السرطانية في عينات للسرطان شائك الخلايا تبدي تعطلاً بالبروتين (P53) و كانت الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (21%) (Balz et al., 2003) .

8- التعبيرية المناعية للبروتينات (P53/MDM2/P21) في أورام الغدد اللعابية

8-1 تعبيرية البروتين P53 في أورام الغدد اللعابية .

في دراسة قام بها AL-Rawi و زملائه و كان الغرض منها تحليل التعبير المناعي للبروتين (P53) و البروتين (BCL- 2) في بعض أورام الغدد اللعابية و علاقته بحجم الورم و التصنيف النسيجي ومدى الغزو ، و قد تكونت الدراسة من (22) خزعة من أورام الغدد اللعابية التي تم جمعها من ملفات قسم علم الأمراض / كلية طب الأسنان / جامعة بغداد ، وتألفت العينة من (10) أورام حميدة للغدد اللعابية (الورم الغدي متعدد الأشكال) و (12) خزعة من الأورام الخبيثة للغدد اللعابية : (2) السرطان الغدي متعدد الأشكال ، (3) السرطان المشبه بالبشروي ، (2) السرطان الغدي (5) السرطان اللمفاوي الكيسي وقد تم إخضاع العينات للتلوين المناعي (P53) و(BCL- 2) .

أظهرت النتائج أنّ الورم الغدي متعدد الأشكال سلبي التعبير للبروتين (P53) في (70٪) من الحالات ، في حين أنّ جميع أورام الغدد اللعابية الخبيثة كانت إيجابية التعبير مع (P53) و (BCL- 2) ، و كانت نسبة تعبيرية البروتين (P53) (35%) .

ارتبط التفاعل المناعي(P53) و (BCL- 2) مع حجم الورم ، ودرجة الخباثة الورمية و مع شدة الغزو الورمي .

خلصت الدراسة أنّ التعبير المناعي للبروتين (P53) يمكن أن يستخدم كعلامة مفيدة للتحول السرطاني في الورم الغدي متعدد الأشكال والتعبير المناعي للبروتين (BCL-2) يمكن أن يستخدم كعلامة مفيدة لقياس العدوانية الورمية (AL-Rawi et al., 2010) .

في دراسة نسيجية كيميائية مناعية قام بها Shukla و زملائه و أجريت في الهند على (30) حالة من أورام الغدد اللعابية و باستخدام الملون المناعي (P53) ، كانت الأورام الغدية متعدد الأشكال (15) حالة الأكثر شيوعاً و بنسبة (54.3%) يليه ورم وارطن و بنسبة (15%) ، و كان السرطان الغدي المشبه بالبشروي سائدا" في الأورام الخبيثة و بنسبة (7.9%) .

كانت التعبيرية المناعية للبروتين (P53) سلبية في كافة الحالات ، و خلصت الدراسة إلى أنه لا يعتمد على تعبيرية البروتين (P53) كمؤشر استقصائي في أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة (Shukla et al., 2012) .

في دراسة قام بها Gomes و زملائه و تناولت (20) حالة من أورام الغدد اللعابية السليمة و (7) حالات من أورام الغدد اللعابية الخبيثة ، و هدفت الدراسة لتقييم التعبير المناعي للبروتينات (BCL-2/ BAX/ p53) في أورام الغدد اللعابية و مقارنة هذه البيانات مع حجم الورم والنشاط التكاثري .

أثبتت الدراسة فرط تعبيرية (BCL-2) في الأورام اللعابية ، كما وجدت ارتباطاً بين تعبيرية (BCL-2/BAX) مع فرط التعبيرية المناعية للبروتين (p53) ، و خلصت الدراسة إلى أنّ تعبيرية الجينات المنظمة للموت الخلوي المبرمج في أورام الغدد اللعابية ترتبط مع تعبيرية البروتين (p53) ، ولكنّها مستقلة عن تكاثر الخلايا وحجم الورم (Gomes et al., 2012) .

في دراسة قام بها Bassel Tarakji و زملائه لتقييم التعبير المناعي للبروتين (P53) في مجموعة مؤلفة من (29 خزعة) من الأورام الغدية المتعددة الأشكال الحميدة (PA)

مع مجموعة مؤلفة من (27 خزعة) من السرطانات الغدية الناشئة على حساب الأورام الغدية المتعددة الأشكال (CXPA) ، بغرض تقييم إمكانية اعتبار التعبيرية المناعية للبروتين (P53) علامة تشخيصية مفيدة للتفريق ما بين (PA) و (CXPA) .

كانت نسبة الإيجابية التعبيرية في محضرات الأورام السليمة (20.7%) ، وفي محضرات الأورام الخبيثة (37%) ، و خلصت الدراسة إلى أن تثبيط البروتين (P53) يمكن أن يلعب دوراً مهماً في تطور الورم الغدي المتعدد الأشكال و السرطان الغدي الناشئ على حسابه (Tarakji et al., 2010) .

في دراسة مناعية قام بها Vékony H و زملائه على (49) حالة من الأورام الظهارية المخاطية السليمة التي تصيب الغدد اللعابية و (30) حالة من الأورام الظهارية المخاطية الخبيثة و التي تصيب الغدد اللعابية ، لتقييم التعبيرية المناعية لمجموعة من الجينات (EZH2,BMI-1, MEL-18 ,E2F1 p16, p53, cyclin D1, Ki67) كانت الإيجابية التعبيرية المناعية للبروتين (P53) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة عند مقارنتها مع مجموعة الأورام السليمة (Vékony et al., 2008) .

8-1-1- تعبيرية البروتين P53 في أورام الغدد اللعابية السليمة .

في دراسة قام بها Kuzenko YV و زملائه و أجريت على مجموعة (15) مريضاً مصابين بورم وارطن بهدف تحري الأسباب المؤدية لنشوء الورم ، من خلال دراسة التعبيرية المناعية لمجموعة من البروتينات المناعية (MGMT, CD3, HSP90AA1, MMP-1, Bcl-2, CD79A, IgG, Ki-67, p53, IgM) .

كانت تعبيرية البروتين P53 (11,6%±2,3) (Kuzenko et al., 2016) .

في دراسة أخرى قام بها Marques و زملائه و أجريت لتقييم و ربط التعبيرات المناعية للبروتينات (MDM2، P53، P21WAF1 و PAKT) على مجموعة من أورام الغدد اللعابية السليمة ، حيث كانت تعبيرية (MDM2 و PAKT) قوية و موجودة في جميع العينات ، مع غياب كامل لتعبيرية (p53 و P21) ، و بّينت الدراسة أن فرط تعبيرية البروتين (MDM2) تلعب دوراً هاماً في تكوين الورم من خلال تعطيل عمل البروتين (p53) (Marques et al., 2008) .

في مراجعة منهجية قام بها Alaizari NA و زملاؤه بهدف دراسة التعبيرية المناعية للبروتين (P53) في الورم الغدي السليم متعدد الأشكال ، حيث تمّ إجراء بحث شامل عن الدراسات ذات الصلة و التي نشرت من عام 2000 حتى نهاية عام 2014 و قد أدرجت (18) دراسة مؤهلة في هذا التحليل . بينت الدراسة الإحصائية أن متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (25,4%) (Alaizari et al., 2015) .

قام Ferreira JC و زملائه بتحليل (31) حالة من الورم الغدي متعدد الأشكال (PA) من الناحية المناعية بدراسة التعبيرية المناعية لمجموعة من البروتينات المناعية المؤثرة على الموت الخلوي المبرمج (Bcl-2, Bax و p53) و البروتينات المؤثرة على التكاثر الخلوي (Ki-67) و البروتينات المؤثرة على النشاط الانقسامي المخاطي (MUC1) ، وقد وجدت الدراسة سلبية تعبيرية مناعية للبروتين (P53) و البروتين (Ki67) و بنسبة (≤5٪) (Ferreira et al., 2014) .

8-1-2- تعبيرية البروتين P53 في أورام الغدد اللعابية الخبيثة .

في دراسة قام بها الباحث زاهر عبدو في كلية طب الأسنان – جامعة دمشق – قسم

النسج و التشريح المرضي على (18) خزعة من السرطان الغدي المشبه بالبشروي الموجود في الغدد اللعابية الصغيرة و الغدة النكفية ، كانت التعبيرية المناعية للبروتين (P53)(31,5%) (زاهر عبدو ،2011) .

بينت نتائج دراسة قام بها de Lima و زملائه و أجريت لتقييم و ربط التعبيرات المناعية للبروتينات (MDM2، P53، P21WAF1 وPAKT) في (22) حالة من السرطان الغدي الكيسي ، أن تعبيرية البروتين (MDM2) كانت قوية وتعبيرية البروتينات (PAKT، P53) كانت ضعيفة ، مع سلبية تامة لتعبيرية البروتين (P21WAF1) (de Lima et al., 2009) .

قام Grünewald و زملائه بدراسة (51) حالة من السرطان الغدي القنيوي Salivary duct carcinoma (SDC) والذي يعتبر من السرطانات الغدية العدوانية ، و من ضمن البحث تم دراسة التعبيرية المناعية للبروتينات (CDK4/ MDM2/ p53) حيث كانت الإيجابية التعبيرية للبروتين (P53) بمستوى مرتفع في (13) حالة و بنسبة (25,5%) (Grünewald et al., 2016) .

في دراسة قام بها Abd-Elhamid وزميله ، كانت نسبة تعبيرية البروتين (P53) (80%) في مجموعة من السرطان المخاطي المشبه بالبشروي الأولي (غير الناكس) (*Abd-Elhamid and Elmalahy, 2010*) و قد تقاربت مع نتائج دراسة Kiyoshima و زملائه (*Kiyoshima et al., 2001*) .

أظهرت دراسة قام بها Gallo و زملائه على (47) خزعة متنوعة من أورام الغدد اللعابية الخبيثة ، أن النسبة المئوية للإيجابية التعبيرية للبروتين (P53)

كانت (67%) (*Gallo et al., 1995*) .

وجدت دراسة قام بها Potencz و زملاؤه على مجموعة متنوعة من أورام الغدد اللعابية الخبيثة ، أنّ متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين (p53) كانت (50%) (Potencz et al., 1997) .

كانت نسبة تعبيرية البروتين (p53) في دراسة قام بها Soini و زملائه على (12) حالة من السرطان الغدي المشبه بالبشروي (21%) (Soini et al., 1992) .

قام Kaplan و زملائه بدراسة تعبيرية البروتين (P53) في مجموعة من السرطان المخاطي المشبه بالبشروي منخفض الخباثة ، و قد تراوحت نسبة التعبيرية بين (0%) و (17.2%) (Kaplan et al., 2005) .

كانت نسبة تعبيرية البروتين (P53) (53.3%) في دراسة قام بها Alves و زملائه (Alves et al., 2004) على (15) خزعة من أورام الغدد اللعابية الخبيثة و بنسبة (43%) في دراسة HIROYUKIMUTOH و زملائه (HIROYUKIMUTOH and KAZUTOOHNO, 2001) ، وبنسبة (41.5%) في دراسة Chen و زملائه (Chen et al., 1996b) .

في دراسة قام بها Qian X و زملائه على (67) حالة من السرطان الغدي الكيسي وكان الهدف الرئيسي من الدراسة هو فحص المؤشرات الحيوية الموثوقة والعوامل المرتبطة بالمريض والتي قد يكون لها تأثير على إنذار الورم ، و بيّنت الدراسة وجود فرط في التعبيرية المناعية للبروتين (P53) و البروتين (Ki67) في (28) حالة (Qian et al., 2016) .

في دراسة قام بها Santini و زملاؤه على (49) حالة من السرطان المخاطي المشبه بالبشروي (MEC) ، حيث تمّ تقييم التعبير المناعي للبروتينات (Ki-67) و (EGFR) وأجريت تحليلات مناعية إضافية مع بروتينات أخرى (p53, ACE, bcl2, CD 117, her2) ، لم تُظهر الدراسة تعبيرية مناعية مهمة للبروتين (P53) و خلصت إلى أنّ معدل البقاء على قيد الحياة أفضل عندما تكون التعبيرية المناعية للبروتينات (Ki-67) و (EGFR) أقل من (10٪) . (Santini et al., 2011)

في دراسة قام بها Kim JW و زملائه على سرطان الورم الحميد متعدد الأشكال (CXPA) من خلال تقييم التعبير المناعي لمجموعة من البروتينات (p53, VEGF, c-erbB-2, c-kit, Glut-1) ، وجدت الدراسة أنّ التعبيرية المناعية للبروتين (P53) كانت مرتفعة في المناطق السرطانية مقارنة مع المناطق السليمة في الورم (Kim et al., 2011) .

أظهرت دراسة مناعية قام بها Malhotra KP على حالة سريرية لسرطان غدي كيسي عالي الخباثة موجود في الغدة النكفية ، وجود فرط في التعبيرية المناعية للبروتين (P53) في العناصر النسيجية غير المتمايزة للورم عند مقارنتها مع العناصر النسيجية التقليدية المكونة له (Malhotra et al., 2009) .

تناولت دراسة مناعية نسيجية ، قام بها Barrera و زملائه ، التعبير المناعي للبروتين (p53) في (47) عينة نسيجية من السرطان الغدي الكيسي ، لتحديد فيما لو كان التعبير المناعي البسيط أو التعبير المناعي الشديد قد يؤثّر على التطور الطبيعي لهذا

السرطان ، وقد ظهر الانحراف الجيني (P53) في (26) عينة نسيجية و تراوحت التعبيرية المناعية للبروتين P53 بين السلبية المطلقة و الإيجابية الشديدة (Barrera et al., 2008) .

كان الهدف من الدراسة التي قام بها Wegner و زملائه على (30) حالة من السرطان الغدي الكيسي في الغدد اللعابية ، تقييم التعبير المناعي للبروتين (p53) و البروتين (cyclin D1) ، و كانت نسبة الإيجابية التعبيرية للبروتين (P53) (70%) و (90%) للبروتين (cyclin D1) (Wegner et al., 2006) .

في دراسة قام بها Röijer و زملائه و أُجريت لتحري التعبيرية المناعية للبروتين (P53) في السرطان الغدي الكيسي . كانت نتائج التعبيرية المناعية معتدلة الشدة و قد ارتبطت مع حجم الورم و شدة الغزو و أخيراً مع درجة الخباثة النسيجية (Röijer et al., 1997) و قد تقاربت مع نتائج الدراسة التي قام بها Kiyoshima و زملائه (Kiyoshima et al., 2001) و مع دراسة Da Cruz Perez و زملائه (da Cruz Perez et al., 2006) .

خلصت الدراسة التي قام بها Yin و زملائه أنّ الإيجابية التعبيرية للبروتين (P53) في السرطان المخاطي المشبه بالبشروي تكون حاضرة في الدرجات العالية من الخباثة النسيجية و أقترحت الدراسة أنّ تعبيرية البروتين (P53) تعتبر مؤشراً غير كافياً لتقييم إنذار الورم (Yin et al., 2000) .

في دراسة قام بها Talaat, Iman M لتقييم التعبير المناعي للبروتينات (p53/p27/ p21) ، على (15) مريض مصابين بالسرطان المخاطي المشبه بالبشروي (7) حالات

و السرطان الغدي الكيسي (8) حالات في الغدد اللعابية الصغيرة ، وارتباطها المحتمل مع درجات الخباثة النسيجية المرضية ، و قد كانت نسبة الإيجابية التعبيرية المناعية للبروتين P53 (53,33%) (8 حالات/15 حالة) و كانت نسبة الإيجابية التعبيرية المناعية للبروتين P21 (20٪) (3 حالات/15 حالة) في حين كانت نسبة البروتين P27 (40%) (6 حالات/15 حالة) ، و خلصت الدراسة أنّ الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 قد تكون العلامة الأكثر فائدة عند تقييمها مع الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 في أورام الغدد اللعابية الخبيثة (Talaat, 2013) .

8-2- تعبيرية البروتين P21 في أورام الغدد اللعابية .

في دراسة قام بها Bassel Tarakji و زملائه و تهدف لتوصيف التعبير المناعي للبروتين (P21) في الأنسجة الطبيعية للغدد اللعابية المحيطة بالورم الغدي السليم متعدد الأشكال (PA) ، و في الورم بحد ذاته وفي الخلايا السرطانية الموجودة في السرطان الناشئ ضمنه .

تمت دراسة سلسلة مختارة من (29) حالة من الأورام الغدية متعددة الأشكال، و (27) حالة من السرطان الناشئ في الورم الغدي السليم متعدد الأشكال .

أظهرت النتائج أن التعبير المناعي للبروتين (P21) كان سلبياً في معظم مكونات الأنسجة الطبيعية للغدة اللعابية المحيطة بالورم الغدي السليم متعدد الأشكال .

تبّين في الأورام الغدية السليمة متعددة الأشكال ، أن حالتين من أصل (29) عبّرت بإيجابية مناعية قوية للبروتين (P21) ، و ظهرت التعبيرية المناعية للبروتين (P21)

بقوة في الخلايا السرطانية في (9) حالات من أصل (27) حالة من الأورام السرطانية الناشئة في الورم الغدي السليم متعدد الأشكال .

خلصت الدراسة إلى أنّ تعبيرية (P21) تزداد في الأورام الغدية الخبيثة مقارنة مع الأورام الغدية السليمة (Tarakji and Nassani, 2010) .

قام Deguchi و زملائه بدراسة مناعية كيميانسيجية ، بهدف فحص التعبير المناعي لمجموعة من الجينات الورمية مثل (c-myc, p53, p21) في الأورام الغدية السليمة متعددة الأشكال و في السرطان الناشئ في الورم الغدي السليم متعدد الأشكال و مقارنتها مع تعبيرها المناعي في الأنسجة الطبيعية للغدة اللعابية .

كانت الإيجابية التعبيرية للبروتين (c-myc) موجودة في (42٪) ضمن الأورام الغدية السليمة متعددة الأشكال وفي (56٪) ضمن السرطان الخبيث للورم الحميد متعدد الأشكال ، وقد لوحظ إيجابية التعبير للبروتين (p21) في (24٪) من الأورام الغدية السليمة متعددة الأشكال ، وفي (50٪) من السرطان الخبيث للورم الحميد متعدد الأشكال و تمّ الكشف عن التعبير المناعي للبروتين (p53) في (18٪) من الأورام الغدية السليمة متعددة الأشكال و (67٪) من السرطان الخبيث للورم الحميد متعدد الأشكال .

بيّنت الدراسة وجود دلالة إحصائية في التعبير المناعي للبروتين (p21) و البروتين (p53) بين الورم الحميد متعدد الأشكال وشكله الخبيث و عدم وجود فرق ذو دلالة إحصائية للتعبير المناعي للبروتين (c-myc) بين الأشكال الحميدة والخبيثة (Deguchi et al., 1993) .

في دراسة قام بها Bassel Tarakji و زملائه بهدف توصيف التغيير في التعبير المناعي للبروتين (P21) والبروتين (p53) في الأنسجة الطبيعية المحيطة بسرطانات الغدد اللعابية الناشئة في الورم الحميد متعدد الأشكال ، و في الخلايا السرطانية للسرطان الناشئ في الورم الحميد متعدد الأشكال ، وكذلك لتحديد ما إذا كان تحريض التعبيرية المناعية للبروتين (P21) يعتمد أو هو مستقل عن التعبيرية المناعية للبروتين (p53) في السرطان الناشئ في الورم الحميد متعدد الأشكال.

تمّت دراسة سلسلة مختارة من (27) حالة من سرطان الورم الحميد متعدد الأشكال و أظهرت النتائج أن تعبيرية البروتين (P21) و تعبيرية البروتين (p53) كانتا سلبيتان في معظم مكونات الأنسجة الطبيعية للغدة اللعابية المحيطة بالسرطان الناشئ في الورم الحميد متعدد الأشكال ، وكانت تعبيرية البروتين (P21) قوية في الخلايا السرطانية في (9) حالات من أصل (27) حالة ، وكانت تعبيرية البروتين (p53) قوية في الخلايا السرطانية في (10) حالات من أصل (27) حالة .

أظهرت الدراسة تشارك في التعبيرية السلبية بين البروتين (P21) والبروتين (p53) في (9) حالات ، و في التعبيرية الإيجابية في (8) حالات .

أظهر البروتين (P21) تعبيرية سلبية في (4) حالات مترافقاً مع تعبيرية إيجابية للبروتين (p53) في نفس الحالات .

أظهر البروتين (P21) تعبيرية إيجابية في (6) حالات مترافقاً مع تعبيرية سلبية للبروتين (p53) في نفس الحالات .

وخَلُصَت الدراسة إلى أنّ تثبيط البروتين (p53) و البروتين (p21) تلعب دوراً هاماً في

تطور السرطان الناشئ في الورم الحميد متعدد الأشكال ، و تعبيرية البروتين (P21) مستقلة عن تعبيرية البروتين (p53) في السرطان الناشئ في الورم الحميد متعدد الأشكال (Tarakji et al., 2012) .

في دراسة قام بها Affolter A و زملائه بهدف إظهار ومقارنة التعبير المناعي للبروتينات (p21 ، p27، p53) على مجموعة من الأورام الحميدة والخبيثة في الغدد اللعابية والجيوب الأنفية . تم الكشف عن التعبير المناعي للبروتينات باستخدام الطرق المناعية التقليدية immunohistochemistry (IHC) ، بالإضافة إلى ذلك ، تمّ إجراء تضخيم لإشارة التيراميد المناعية

tyramide signal amplified immunohistochemistry (TSA-IHC)

لمستويات البروتينات (p21 و p53) .

اشتملت الدراسة على (9) حالات من السرطان الغدي الكيسي ، (5) حالات من السرطان الغدي ، (4) حالات من السرطان الغدي ذو الخلايا الاسطوانية ، وكذلك (30) حالة من الورم الغدي متعدد الأشكال و (26) حالة من الأورام الحليمية .

اتضح أن كل الأورام الخبيثة كانت ذات إيجابية تعبيرية للبروتين (p21) بطريقة (TSA-IHC) ، على الرغم من أن (72٪) من تلك العينات أظهرت تعبيرية مناعية ضعيفة تصل إلى حد السلبية باستخدام الطرق المناعية التقليدية (IHC) (Affolter et al., 2005b) .

في دراسة قام بها الباحث زاهر عبدو في كلية طب الأسنان – جامعة دمشق – قسم النسج و التشريح المرضي على (18) خزعة من السرطان المخاطي المشبه بالبشروي

المتواجد في الغدد اللعابية الصغيرة و الغدة النكفية ، كانت تعبيرية البروتين (P21) (95,6%) (زاهر عبدو ،2011) .

أظهرت دراسة قام بها Etemad-Moghadam و زملائه ، و أجريت على (35) حالة من السرطان الغدي المشبه بالبشروي (MEC) لتحري التعبيرية المناعية للبروتين (p21) ، أن جميع العينات كانت إيجابية التعبير و بنسبة تتراوح بين (8.6٪ و 22.9٪) و لم يُلاحظ إحصائياً وجود علاقة بين التعبيرية و الدرجة الورمية للعينات و خلصت الدراسة أن تأثير البروتين (p21) قد يكون في المراحل المبكرة من التطور الورمي (Etemad-Moghadam et al., 2007) .

8-3- تعبيرية البروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية

8-3-1-تعبيرية البروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية السليمة .

في دراسة مناعية نسيجية قام بها Marques YM و زملائه و أجريت على مجموعة من الأورام الغدية السليمة متعددة الأشكال بهدف تحليل التعبير المناعي للبروتينات (PAKT / p21/ p53/ MDM2) ، كان فرط التعبيرية للبروتينات (PAKT/ MDM2) حاضراً في جميع الأورام المدروسة ، في حين اعتبر التعبير عن البروتينات (p21 / p53) غائباً ، و خلصت الدراسة إلى وجود مشاركة هامة في تطور الأورام الغدية السليمة متعددة الأشكال بين فرط تعبيرية البروتين (MDm2) (من خلال تعطيل عمل البروتين p53) و فرط تعبيرية البروتين (PAKT) (من خلال زيادة نقل البروتين (Mdm2) إلى النوى الخلوية) (Marques et al., 2008) .

8-3-2- تعبيرية البروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية الخبيثة .

في دراسة قام بها الباحث زاهر عبدو في كلية طب الأسنان – جامعة دمشق – قسم النسج و التشريح المرضي على (18) خزعة من السرطان المخاطي المشبه بالبشروي الناشئ في الغدد اللعابية الصغيرة و الغدة النكفية ، كانت تعبيرية البروتين (MDM2) (83,2%) (زاهر عبدو ،2011) .

قام Schlott و زملائه بتحليل (9) عينات نسيجية من الأورام الحميدة و(9) عينات من الأورام الخبيثة للغدد اللعابية لتقييم التعديلات الوراثية للجين الورمي (MDM2) و باستخدام مجموعة من التقنيات المناعية ، و وجدت الدراسة إيجابية تعبيرية قوية للبروتين (MDM2) في ثلاثة أورام خبيثة فقط (Schlott et al., 2001) .

في دراسة أخرى قام بها Abd-Elhamid وزميله ، كانت نسبة تعبيرية البروتين (MDM2) (70%) في السرطان المخاطي المشبه بالبشروي ضمن الغدة النكفية (Abd-Elhamid and Elmalahy, 2010) .

قام Oga A و زملائه بإجراء تحليل مناعي على (10) حالات من السرطان الغدي الكيسي وأظهرت حالتان تعبير مناعي متوسط المستوى (>50%) للبروتين (MDM2) وتعبير منخفض المستوى للبروتين (P53) (<20٪) (Oga et al., 2011) .

أظهرت نتائج دراسة قام بها de Lima D و زملائه و أجريت على (22 خزعة) من أجل تقييم و ربط التعبيرات المناعية للبروتينات (MDM2 ، P53، P21WAF1 PAKT) في السرطان الغدي الكيسي (ACC) ، أنّ التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) و للبروتين (P53) كانت قوية جداً ، و كانت تعبيرية البروتين (PAKT)

متغيرة ، في حين كانت تعبيرية البروتين (P21) تافهة و غير دالة إحصائياً ، و لم تجد الدراسة أيّة علاقة إحصائية عند مقارنة تعبيرية البروتين (MDM2) و تعبيرية البروتين (PAKT) في (3) أنواع فرعية من السرطان الغدي الكيسي ، و خلصت النتائج إلى أن تعبيرية البروتين (MDM2) و البروتين (PAKT) ترتبط بتشكل الأورام الغدية الكيسية ، ولكنها قد لا تكون مرتبطة مباشرة بتطور الورم ، و أنّ الحركة المكوكية للبروتين (MDM2) من السيتوبلازما إلى النواة يدفع بفسفرة البروتين (P53) و ينقله إلى السيتوبلازما من أجل التفكك و التحلل (de Lima et al., 2009) .

في دراسة قام بها de Araújo VC و زملائه و أجريت على مجموعة من أورام الغدد اللعابية الصغيرة لتقييم التعبير المناعي للبروتين (MDM2) و علاقته مع التعبير المناعي للبروتين (P53) ، حيث تم تسجيل الفعالية المناعية النووية للبروتين (MDM2) على الشكل التالي : (1) سلبية (0–25٪ نوية إيجابية) ، (2) ضعيفة (26–50٪) ، (3) متوسطة (51–75٪) و (4) شديدة (> 75٪) ، وكانت النتائج على الشكل التالي :

- الورم الغدي السليم متعدد الأشكال (PA) = (3) .
- السرطان الغدي الكيسي (ACC) = (4/3) .
- السرطان الغدي متعدد الأشكال منخفض الدرجة (PLGA) = (4/1) .
- السرطان الغدي (ACA) = (4/2) .

خلصت الدراسة أنه مع الأورام اللعابية الخبيثة و بغض النظر عن نوعها تكون التعبيرية المشتركة للبروتين (MDM2) فيما بينها = 4 (> 75٪) و لم يتم الكشف

عن أي تعديلات على الحمض النووي الجيني للبروتين (P53) ، و أن التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) قد تمثل آلية مهمة لتحري تطور أورام الغدد اللعابية الخبيثة (De Araujo et al., 2000) .

خلصت دراسة فام بها Röijer E و زملائه أنّ فرط التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) و البروتين (HMGIC) قد تكون من الأحداث الجينية الهامة التي قد تسهم في التحول الخبيث للورم الغدي السليم متعدد الأشكال (Röijer et al., 2002) .

بينت دراسة كيميانسيجية مناعية قام بها Jia L و زملائه على (39) حالة من السرطان الغدي الكيسي لتقييم مستوى موت الخلايا المبرمج من خلال مؤشر الموت الخلوي المبرمج (AI) و التعبيرات المناعية للبروتينات (p53 /mdm2/ bcl– 2) ، أن هناك دلالة إحصائية عكسية بين مؤشر الموت الخلوي المبرمج (AI) و التعبير المناعي للبروتين (bcl–2) ، في حين لم يتم العثور على ارتباط بينه وبين التعبير المناعي للبروتينات (p53 /mdm2) ، و تم العثور على تعبير مناعي مشترك بين البروتين (p53) و البروتين (mdm2) في (22) حالة ، و كان إنذار المرضى الذين يعانون من إيجابية تعبيرية للبروتين (p53) أسوأ من أولئك الذين يعانون من سلبية في التعبير ، و خلصت الدراسة إلى أن التعبير المناعي للبروتين (p53) و مؤشر الموت الخلوي المبرمج (AI) يلعبان دوراً هاماً في تحديد إنذار الورم (Jia et al., 2004) .

الباب الثانـي

مواد وطرق البحث

Materials and methods

الباب الثاني: مواد وطرق البحث Materials and methods

1- مواد البحث .

1-1- عينات البحث Samples

تمّت دراسة (50) خزعة نسيجية مأخوذة من مرضى ، راجعوا قسم جراحة الفم و الفكين في كلية طب الأسنان جامعة دمشق وقسم الجراحة الفكية وقسم جراحة الأذن و الأنف و الحنجرة في مشفى ابن النفيس ومشفى دمشق بين أعوام (2008-2013) ، مصابين بأعراض تتعلق بأورام الغدد اللعابية و قد أجري لهم العمل الجراحي بعد الفحص و تشخيص الإصابة الورمية .

تتألف عينة البحث من (50) خزعة ورمية مقسمة إلى مجموعتين :

1- مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة و عددها (24) خزعة .

2- مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة و عددها (26) خزعة . (جدول -3)

جدول -3 : يبين معلومات عن الخزعات المدروسة (التشخيص – مكان الإصابة – جنس المريض –عمر المريض – رقم الخزعة)

رقم الخزعة	الجنس	العمر	مكان الإصابة	التشخيص	نوع الخزعة
1	ذكر	30	الغدة تحت فك	warthin s tumor	مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة
2	ذكر	39	الغدة تحت فك	pleomorphic adenoma	
3	ذكر	28	الغدة النكفية	warthin s tumor	
4	انثى	4	الغدة النكفية اليمنى	warthin s tumor	
5	انثى	30	الغدة النكفية اليسرى	myoepithelioma	
6	انثى	26	الغدة النكفية اليمنى	pleomorphic adenoma	
7	انثى	28	الغدة النكفية	Oncocytoma	
8	ذكر	43	الغدة تحت فك	warthin s tumor	
9	أنثى	22	الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	

10	ذكر	32	قبة الحنك ممتدة حتى الشراع	pleomorphic adenoma	
11	ذكر	27	قبة حنك رخوة و صلبة	Myoepithelioma	
12	انثى	29	الناحية الدهليزية بالفك العلوي	Cystadenoma	
13	ذكر	30	الغدة تحت فك	warthin s tumor	
14	انثى	30	الغدة تحت فك	warthin s tumor	
15	انثى	22	الغدة تحت فك	pleomorphic adenoma -- --mixed tumor	
16	ذكر	30	الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	
17	ذكر	42	الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	
18	ذكر	22	الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	
19	انثى	24	الغدة النكفية	warthin s tumor	
20	انثى	27	كتلة داخل الفم	pleomorphic adenoma	
21	ذكر	47	كتلة فوق الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	
22	ذكر	49	الغدة النكفية	warthin s tumor	
23	انثى	50	كتلة في الغدة النكفية	Basal cell adenoma	
24	انثى	46	كتلة فوق الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	
25	ذكر	49	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة
26	ذكر	56	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
27	أنثى	39	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
28	ذكر	37	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
29	ذكر	46	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	

30	ذكر	46	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
31	ذكر	49	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
32	ذكر	44	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
33	أنثى	34	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
34	ذكر	39	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
35	ذكر	63	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
36	ذكر	52	الغدة النكفية	mucoepidermoid carcinoma	
37	ذكر	71	الغدة تحت الفك	mucoepidermoid carcinoma	
38	أنثى	44	الغدة تحت الفك	mucoepidermoid carcinoma	
39	ذكر	73	الغدة النكفية	Adenoid cystic carcinoma	
40	أنثى	56	غدة صغيرة باطن الخد	mucoepidermoid adeno carcinoma	
41	ذكر	60	قبة الحنك الرخو	Adenoid cystic carcinoma	
42	أنثى	45	الغدة تحت الفك	mucoepidermoid carcinoma	
43	ذكر	56	الغدة تحت الفك	duct carcinoma	
44	ذكر	40	الغدة تحت الفك مع عقدة لمفاوية	duct carcinoma	
45	انثى	40	الغدة تحت الفك	Adenocarcinom	
46	ذكر	56	قبة الخنك مقابل الرحى الاولى	Polymorphous low-grade	

47	أنثى	45	الغدة تحت الفك	Adenoid cystic carcinoma	
48	ذكر	60	سنخ رحى اولى سفلية	Adenocarcinom	
49	ذكر	48	منطقة الناب العلوي الايسر	mucoepidermoid carcinoma low grade	
50	ذكر	55	قبة حنك رخوة و صلبة	mucoepidermoid carcinoma	

تمّ أخذ (4) شرائح نسيجية من كل خزعة للقيام بعملية التلوين على الشكل التالي :

1- مجموعة الشرائح الملونة بالملون هيماتوكسيلين الأيوزين ، (24) شريحة لأورام الغدد اللعابية السليمة ، (26) شريحة لأورام الغدد اللعابية الخبيثة ، و كان المجموع الكامل (50) شريحة .

2- مجموعة الشرائح الملونة بالملون المناعي (P53) (24) شريحة لأورام الغدد اللعابية السليمة ، (26) شريحة لأورام الغدد اللعابية الخبيثة ، و كان المجموع الكامل (50) شريحة (مجموعة دراسة تعبيرية البروتين p53) .

3- مجموعة الشرائح الملونة بالملون المناعي (MDM2) (24) شريحة لأورام الغدد اللعابية السليمة ، (26) شريحة لأورام الغدد اللعابية الخبيثة ، و كان المجموع الكامل (50) شريحة (مجموعة دراسة تعبيرية البروتين MDM2) .

4- مجموعة الشرائح الملونة بالملون المناعي (P21) (24) شريحة لأورام الغدد اللعابية السليمة ، (26) شريحة لأورام الغدد اللعابية الخبيثة ، و كان المجموع الكامل (50) شريحة (مجموعة دراسة تعبيرية البروتين P21) .

كان العدد الكامل للشرائح النسيجية الملونة بالملونات المناعية (150) شريحة ، و كان العدد الكامل للشرائح النسيجية المدروسة (200) شريحة نسيجية ، و اعتمدنا على الشرائح الملونة بالملون هيماتوكسيلين الأيوزين لتأكيد التشخيص النسيجي ولم يتم إدخالها في الدراسة الإحصائية .

- **طريقة العدّ و تفسير البيانات Scoring :**

اعتبرنا في دراستنا أن البروتين معبراً عندما يكون في النواة فقط ، و قد تمّ عدّ الخلايا ذات الإيجابية النووية في (4) ساحات عالية التكبير من كلّ محضر بالنسبة إلى عدد الخلايا الكلي ، مع اختيار الساحات الغنية بالمكونات الغدية و التي لا يحتل النسيج الضام مساحات واسعة منها ، وتمّ حساب النسبة المئوية للخلايا المتلونة من مجموع خلايا الورم كاملة عند التكبير(40×10) (Deb-Joardar et al., 2007) .

1-2- المواد و الأجهزة المستخدمة في البحث .

1-2-1- مواد و أجهزة التلوين النسيجي التقليدية .

المبشرة النسيجية Microtome (LEICA RM,ألمانيا) ، كحوليات متدرجة التركيز كزيلول ، ملونا الهيماتوكسيلين و الأيوزين ، بلسم كندا ، الماء المقطر سواتر زجاجية لامات زجاجية عادية ، محم لإزالة البارافين ، ورق نشاف ، الماء العادي ، سخان من نوع (LEICA ، ألمانيا) ، الايتانول النقي بتركيز 100% ، والتجاري بتراكيز 95% و70% و50% ، ممص من نوع (eppendrof) مع رؤوس خاصة له ، شرائح زجاجية خاصة تستخدم للتلوين المناعي ، مجهر ضوئي ياباني الصنع من نوع NIKON للدراسة المجهرية .(صورة 1-2-3-)

صورة –1 : محم لإزالة البارافين من نوع nuva و سخان من نوع (LEICA ، ألمانيا)

صورة –2: المبشرة النسيجية Microtome (LEICA RM,ألمانيا) و المحم المستخدمان

صورة –3 : محاليل و مواد التلوين التقليدية (هيماتوكسلين – الأيوزين)

مواد التلوين المناعي :

الأضداد الأولية ، وهي من إنتاج شركة BIO SB الأميركية :

1- ضد الـ AbD serotec : **p53** (الصورة -4)(الصورة -5) .

RABBIT ANTI HUMAN P53

(0.1 mg/ml)

AHP 535T

Batch No : 674890

2- ضد الـ ab cam : **p21** (الصورة -6)(الصورة -7) .

Rb pAb to P21

100 ul (1 mg\ml)

Ab 18209 – 100

Lot : 867578

3- ضد الـ ab cam : **MDM2** (الصورة -8)(الصورة -9) .

Rb pAb to MDM2

1u l (0.2 mg \ ml)

Ab 15471

Lot 888943

المحاليل و الكواشف من أجل التلوين المناعي من إنتاج شركة BIO SB الأميركية

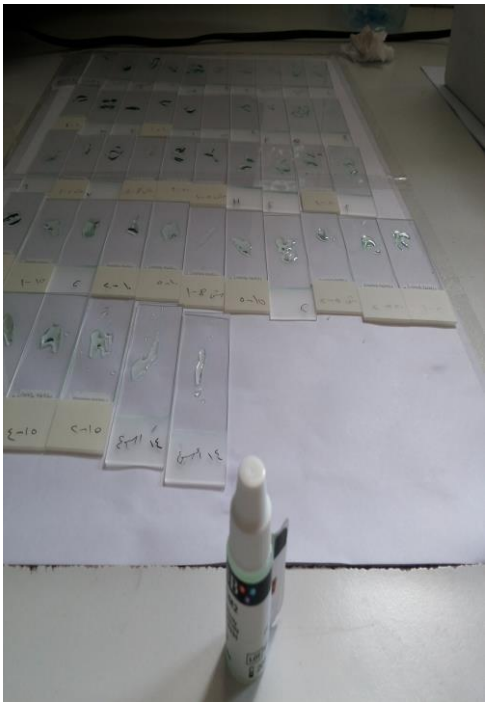
(الصورة -10) .

الصورة –4 : الملون المناعي P53

الصورة –5 : الملون المناعي P53

الصورة –6 : الملون المناعي p21

الصورة –7 : تلوين الشرائح بالملون المناعي p21

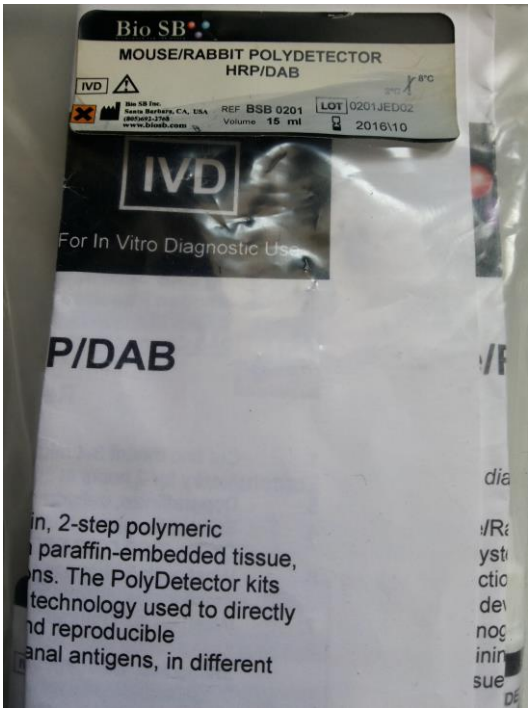


الصورة –8 : الملون المناعي MDM2

الصورة –9 : تلوين الشرائح بالملون p21

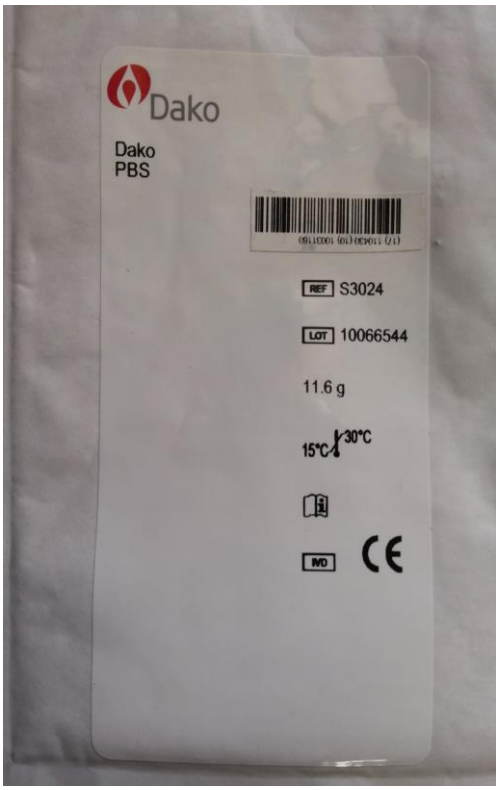
1–2–2– مواد و أجهزة التلوين المناعي .

تطلب التلوين المناعي استخدام : الكزيلول ، الايتانول بتراكيز (100% – 95% – 70% – 50%) ، المحلول الدارئ للغسيل TBST من شركة Dako (صورة –12) ، المحلول المُظهر للمُستضد (ضمن كيت التلوين) ، الماء المقطر ، ممّص من نوع eppendorf (صورة –11) ، مجموعة التلوين المناعي المفرد و تتضمن (بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 3% / المحلول الدارئ المغلق للمستقبلات / ممدد الضد الأولي) ، ملوّن الهيماتوكسيلين ، وَسط حضن دائم .



الصورة –10 : مجموعة التلوين المناعي المفرد من إنتاج شركة BIO SB الأميركية .

الصورة –11 : ممص من نوع Dakoeppendorf



الصورة –12 : المحلول الدارئ للغسيل TBST

1-3- الطرائق methods

1- طريقة التلوين التقليدية بملون الهيماتوكسلين – الأيوزين .

2- طريقة التلوين المناعي .

1-3-1- طريقة التلوين التقليدية بالهيماتوكسيلين الإيوزين :

إعادة تقطيع وتلوين القوالب الشمعية للتأكد من التشخيص أولاً وقد استخدمنا الطريقة التالية :

1- يتمّ تثبيت القالب الشمعي على المبشرة النسيجية Microtome (LEICA RM – ألمانيا) وتمّ تحديد سماكة المقطع (4) ميكرونات .

2- توضع المقاطع البارافنية في محم مائي (LEICA – المانيا) بدرجة حرارة حوالي40 – 45° لإزالة التجاعيد ليتم تحميلها على الشرائح الزجاجية .

3- توضع الشرائح الزجاجية على سخّان من نوع (LEICA – ألمانيا) لتجفيفها من الماء .

4- توضع الشرائح في حمّامين من الكزيلول (دقيقتين لكل حمام) ، لإزالة شمع البارافين .

5- توضع في الكحول المُطلَق ثم كحول بنسبة 95% ومن ثم 70% ومن ثم 50% لمدة دقيقتين لكل حمام ثم بالماء فتتم إزالة الكزيلول .

6- نغسل الشرائح بالماء وتوضع في الهيماتوكسيلين لبضع دقائق ثم تغسل بالماء .

7- توضع بعد ذلك في الإيوزين لمدة تتراوح بين دقيقة حتى دقيقة ونصف وتغسل بالماء .

8- توضع في حمّام كحول بنسبة 70% لمدة دقيقة وبنسبة 95% لمدة دقيقة ثم في حمامين من الكحول المطلق كل حمّام دقيقة واحدة ليتمّ طرد الماء من النسيج .

9- توضع في الكزيلول لمرتين متتاليتين لمدة 3 دقائق في كل مرة لنزع الكحول .

10- وأخيراً تستر الشرائح الزجاجية بسواتر باستخدام بلسم كندا لتصبح جاهزة للفحص النسيجي.

1-3-2- طريقة التلوين المناعي .

1- إزالة شمع البارافين :

تسخين الشرائح في فرن بدرجة حرارة 65° لمدة ساعة واحدة ، ثم سلسلة من الحمّامات تتضمن اثنان من الكزيلول (3 دقائق لكل واحد) ليتبع بحمّامات من الإيتانول بتركيز 100% ليتبع بالإيتانول بتركيز 95% و 70% و 50% (3دقائق لكل غسول) ليتبع بمحلول TBST (المحلول الدارئ) ويتم رج الشرائح لمدة 3 دقائق .

2- مُظهر المُستضد:

تغمس الشرائح ضمن سلات التلوين الحاوية على المحلول المظهر للُمستضد وتوضع ضمن المايكرويف بدرجة حرارة 125° لمدة 30 ثانية لتتبع بدرجة حرارة 90 ° لمدة 10 ثواني ، ثم نترك الشرائح لتبرد بدرجة حرارة الغرفة (من 10 حتى 20 دقيقة) ، ثم تتمّ إزالة الشرائح و تُغسل في TBST لمدة 3 دقائق . (صورة-13)

الصورة –13 : سلة الغسيل بالمحلول الممدد TBST

3– التلوين

يُغطى النسيج ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز 3% لمدة 5 دقائق ، ثم تُغسل الشرائح ثلاث مرات بالـ TBST ثم يستخدم مغلق المستقبلات لمدة ساعة واحدة .

يُمدد الضد الأولي بممدد الضد الأولي حسب تعليمات الشركة المصنعة للضد ثم يُطبق لكل مقطع وذلك باستخدام الممص من نوع (eppendorf) ويحضن لمدة 24 ساعة في حجيرة رطبة و بدرجة 4 °.

تُغسل الشرائح بالـ TBST ثم يُطبق الضد الممدد في المحلول المغلق للمستقبلات بحسب تعليمات الشركة المنتجة ، وقد تمّت لكل ضدّ كما يلي :

- بالنسبة لضد الـ p53 : يكون التركيز بنسبة 1\40 .
- بالنسبة لضد الـ p21 : يكون التركيز بنسبة (1mg/ml) .
- بالنسبة لضد الـ MDM2 : يكون التركيز بنسبة (0.2mg/ml) .

ويُحضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة .

تُغسل الشرائح بالـ TBST ثلاثة مرات (5دقائق لكل مرة مع الرج) .

يُطبق محلول DAB (ضمن كيت التلوين) الممدد حديثاً لكل المقاطع ويبقى حتى يحصل التلوين عيانياً (والذي يكون عادة خلال 10 ثواني) .

تُغسل المقاطع بالماء ، ثم يوضع الهيماتوكسيلين (10 ثوان عادة) ، ثم تُغسل المقاطع بالماء و تُجفف بوضعها بحمّامين من الإيتانول بتركيز 100% ليتبع بحمّامين من الكزيلول ، و أخيراً يتم ستر الشرائح باستخدام وسط الحضن الدائم .

1-3-3- الدراسة النسيجية التقليدية .

تمت بعد الانتهاء من مراحل التلوين ، وبتكبير 40 بواسطة مجهر ضوئي خاص بالدراسة النسيجية .

1-3-4- الطرائق الإحصائية التي استخدمت في تحليل البيانات Statistical analysis .

استخدمنا لتحليل النتائج الاختبارات التالية :

1- قمنا باستخدام تحليل T للعينة المزاوجة (paired sample t-test) ضمن المجموعة الواحدة ، كما تم تطبيق تحليل T ثنائي العينة (two sample t-test)

للمقارنة بين المجموعتين .

2- اختبار انوفا للعينات المستقلة (Anova Test) .

3- اختبار معامل الارتباط بيرسون (Person Test) .

احتوى التحليل الإحصائي على جداول بالإحصاءات الوصفية ، وتمّت معالجة البيانات باستخدام برنامج SPSS الإصدار 13.0 عند مستوى دلالة أصغر من 0.05 و مستوى ثقة 95% (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) .

من الجدير ذكره أن جميع العينات المدروسة قد تم أرشفتها في أقسام النسج و التشريح المرضي التابعة للمستشفيات التي أخذت منها و من أرشيف قسم النسج و التشريح المرضي في كلية طب الأسنان في جامعة دمشق ، آخذين بعين الاعتبار أن صحة المعلومات من حيث عمر و جنس المريض و مكان الإصابة كما ورد في تقارير الفحص النسيجي المؤرشفة تقع على مسؤوليتها .

اشتملت عينة البحث على ستة أنواع من أورام الغدد اللعابية السليمة و هي (**warthin s – Oncocytoma – myoepithelioma – pleomorphic adenoma – tumor**) و على خمسة أنواع من أورام الغدد اللعابية الخبيثة و هي (**Basal cell adenoma – Cystadenoma – Adenoid cystic carcinoma – mucoepidermoid carcinoma – Polymorphous low-grade – Adenocarcinom – duct carcinoma**) .

الباب الثالث

النتائج Results

الباب الثالث :النتائج Results

1- تسجيل النتائج

تم إحصاء أعداد الخلايا ذات الإيجابية التعبيرية للملون المناعي المستخدم و أعداد الخلايا السلبية ضمن الساحة المجهرية المنتقاة (4 ساحات) و في كلّ خزعة نسيجية مدروسة ، ثم تمّ حساب النسب المئوية الموافقة للإيجابية التعبيرية لكلّ بروتين بحسب المعادلة التالية :

نسبة الإيجابية التعبيرية للبروتين المدروس = (عدد الخلايا ذات الإيجابية التعبيرية للبروتين (4 ساحات) ÷ عدد الخلايا الكلي (4 ساحات)) × 100, وفق الجداول التالي :

(جدول –4) و (جدول –5) و (جدول –6)

جدول – 4 : يبين قاعدة البيانات الخاصة بالملون المناعي P53 في كامل العينة .

رقم الخزعة	عدد الخلايا الإيجابية التعبيرية (4 ساحات)	عدد الخلايا سلبية التعبيرية (4 ساحات)	عدد الخلايا الكلي (4 ساحات)	النسبة المئوية	الملون المناعي p53
1	338	76	414	81.6	مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة
2	175	254	429	40.8	
3	136	302	438	31	
4	476	210	686	69.4	
5	59	364	423	13.9	
6	440	329	769	57.2	
7	568	141	709	80.1	
8	157	362	519	30.5	
9	118	174	292	40.4	
10	398	277	675	58.9	
11	374	56	430	86.9	
12	231	85	316	73.1	
13	191	96	287	66.5	
14	191	96	287	66.5	
15	126	156	282	44.7	
16	88	174	262	33.6	

	61.2	588	228	360	17
	59.2	706	288	418	18
	29	392	278	114	19
	61.1	378	147	231	20
	61.9	339	129	210	21
	54.3	635	290	345	22
	24.6	426	321	105	23
	38.3	230	142	88	24
مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة	96	525	21	504	25
	6.1	1053	989	64	26
	0.3	914	911	3	27
	0	400	400	0	28
	27.9	451	325	126	29
	23	1755	1352	403	30
	13.9	1042	897	145	31
	34.6	962	629	333	32
	65.8	792	271	521	33
	85.7	454	65	389	34
	0	400	400	0	35
	0	400	400	0	36
	0	400	400	0	37
	67.2	482	158	324	38
	95.5	758	34	724	39
	39.6	1402	847	555	40
	0	400	400	0	41
	0	400	400	0	42
	62.3	300	113	187	43
	53.9	1291	595	696	44
	68.2	211	67	144	45
	89.5	390	41	349	46
	29.3	335	237	98	47
	77.4	221	50	171	48
	84.6	272	42	230	49
	86.9	430	56	374	50

جدول – 5 : يبين قاعدة البيانات الخاصة بالملون المناعي MDM2 في كامل العينة .

رقم الخزعة	عدد الخلايا الإيجابية التعبيرية (4 ساحات)	عدد الخلايا سلبية التعبيرية (4 ساحات)	عدد الخلايا الكلي (4 ساحات)	النسبة المئوية	الملون المناعي MDM2
1	142	356	498	28.5	مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة
2	55	88	143	38.5	
3	130	219	349	37.2	
4	87	260	347	25	
5	64	1223	1287	4.9	
6	69	751	820	8.4	
7	431	61	492	87.6	
8	168	218	386	43.4	
9	22	406	428	5.1	
10	280	455	735	38	
11	26	155	181	14.4	
12	85	64	149	57	
13	624	63	687	90.8	
14	624	63	687	90.8	
15	85	351	436	19.5	
16	18	194	212	8.5	
17	85	620	705	12	
18	81	284	365	22.2	
19	117	550	667	17.5	
20	593	240	833	71.2	
21	44	173	217	20.3	
22	140	290	430	32.5	
23	23	374	397	5.8	
24	23	169	192	11.9	
25	878	35	913	96.2	مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة
26	1047	51	1098	95.4	
27	1519	71	1590	95.5	
28	405	40	445	91	
29	410	18	428	95.8	
30	816	285	1101	74.1	
31	1707	11	1718	99.4	
32	832	66	898	92.7	
33	481	14	495	97.2	
34	700	391	1091	64.2	
35	532	11	543	98	
36	1078	773	1851	58.2	

37	542	166	708	76.6	
38	402	19	421	95.5	
39	245	822	1067	23	
40	1135	58	1193	95.1	
41	1065	59	1124	94.8	
42	784	60	844	92.9	
43	126	132	258	48.8	
44	240	573	813	29.5	
45	11	196	207	5.3	
46	19	187	206	9.2	
47	27	268	295	9.1	
48	55	209	264	20.8	
49	93	215	308	30.2	
50	26	155	181	14.4	

جدول – 6 : يبين قاعدة البيانات الخاصة بالملون المناعي P21 في كامل العينة .

رقم الخزعة	عدد الخلايا الإيجابية التعبيرية (4 ساحات)	عدد الخلايا سلبية التعبيرية (4 ساحات)	عدد الخلايا الكلي (4 ساحات)	النسبة المئوية	الملون المناعي P21
1	34	295	329	10.3	مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة
2	88	78	166	53	
3	36	284	320	11.3	
4	150	835	985	15.2	
5	24	425	449	5.3	
6	30	380	410	7.3	
7	109	415	524	20.8	
8	35	251	286	12.2	
9	13	411	424	3	
10	41	270	311	13.2	
11	44	175	219	20	
12	148	142	290	51	
13	168	38	206	81.5	
14	175	50	225	77.8	
15	63	288	351	17.9	
16	27	326	353	7.6	
17	62	211	273	22.7	
18	109	1047	1156	9.4	
19	109	1110	1219	8.9	
20	41	129	170	24.1	
21	28	364	392	7.1	

22	113	276	389	29	
23	2	1124	1126	0.1	
24	117	349	466	25.1	
25	1285	82	1367	96	مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة
26	1394	13	1407	99.1	
27	1217	35	1252	97.2	
28	533	6	539	98.9	
29	571	8	579	98.6	
30	1542	77	1619	95.2	
31	618	38	656	94.2	
32	522	12	534	97.8	
33	800	18	818	97.8	
34	578	24	602	96	
35	558	7	565	98.8	
36	616	68	684	90.1	
37	392	23	415	94.5	
38	469	4	473	99.2	
39	607	196	803	75.6	
40	974	20	994	98	
41	947	20	967	97.9	
42	471	2	473	99.6	
43	121	561	682	17.7	
44	54	418	472	11.4	
45	21	41	62	33.9	
46	17	64	81	20.9	
47	38	122	160	23.7	
48	174	54	228	76.3	
49	221	102	323	68.4	
50	22	252	274	8	

تمّ تسجيل الإيجابية التعبيرية لكلّ خزعة مدروسة بحسب الملون المناعي المستخدم و بحسب مجموعة الدراسة (مجموعة الأورام السليمة و مجموعة الأورام الخبيثة)

و كانت قاعدة البيانات في بحثنا هي نتائج النسب المئوية للايجابية التعبيرية للملون المناعي كلاً على حدا (P53/MDM2/P21) و في كلّ خزعة نسيجية مدروسة و بحسب

مجموعة الدراسة (أورام سليمة/أورام خبيثة) ، و من خلال قاعدة البيانات استطعنا الحصول على متوسط الإيجابية التعبيرية لكل ملون مناعي (P53/MDM2/P21) لكلّ مجموعة (أورام سليمة/أورام خبيثة) ، و استطعنا من خلالها إجراء التحاليل الإحصائية .(جدول –7)

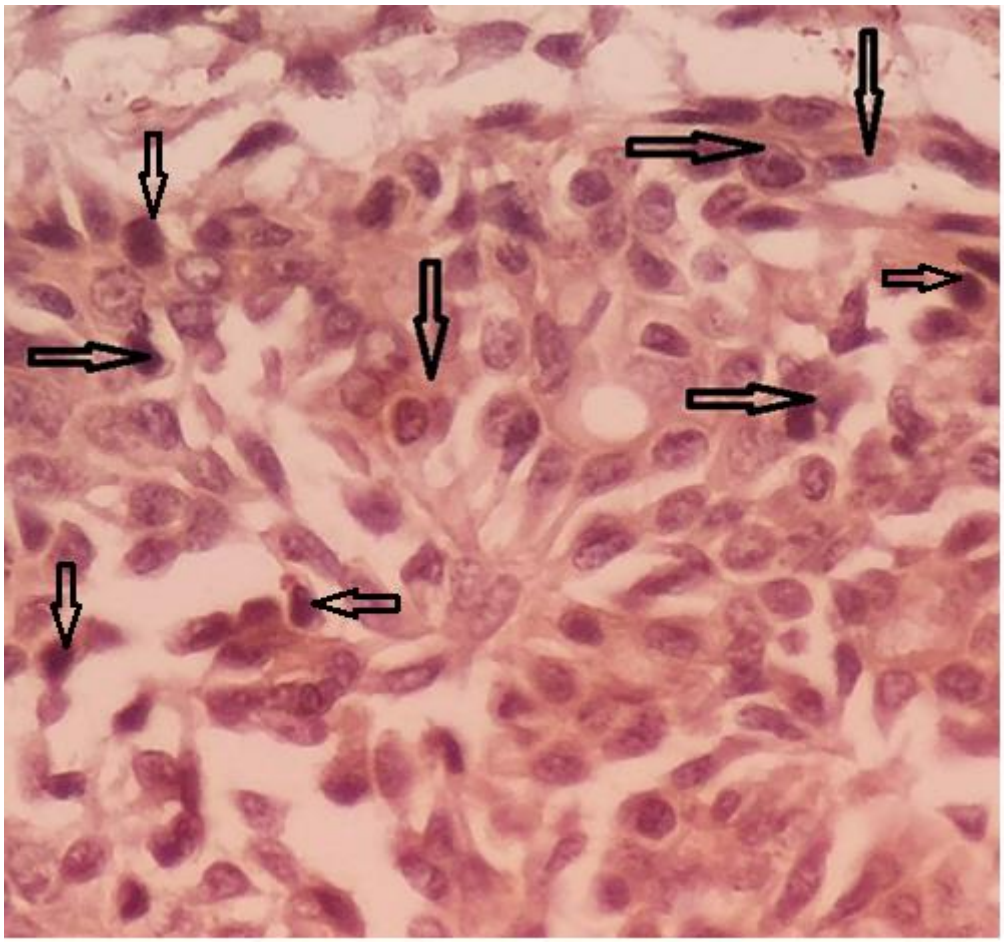
جدول –7: يبين قاعدة البيانات و هي نتائج النسب المئوية للايجابية التعبيرية للملون المناعي كلا" على حدا (P53/MDM2/P21) و في كل خزعة نسيجية مدروسة و بحسب مجموعة الدراسة (أورام سليمة/أورام خبيثة)

رقم الخزعة	النسبة المئوية لإيجابية الملون P53	النسبة المئوية لإيجابية الملون MDM2	النسبة المئوية لإيجابية الملون P21	نوع الخزعة
1	81.6	28.5	10.3	مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة
2	40.8	38.5	53	
3	31	37.2	11.3	
4	69.4	25	15.2	
5	13.9	4.9	5.3	
6	57.2	8.4	7.3	
7	80.1	87.6	20.8	
8	30.5	43.4	12.2	
9	40.4	5.1	3	
10	58.9	38	13.2	
11	86.9	14.4	20	
12	73.1	57	51	
13	66.5	90.8	81.5	
14	66.5	90.8	77.8	
15	44.7	19.5	17.9	
16	33.6	8.5	7.6	
17	61.2	12	22.7	
18	59.2	22.2	9.4	
19	29	17.5	8.9	
20	61.1	71.2	24.1	

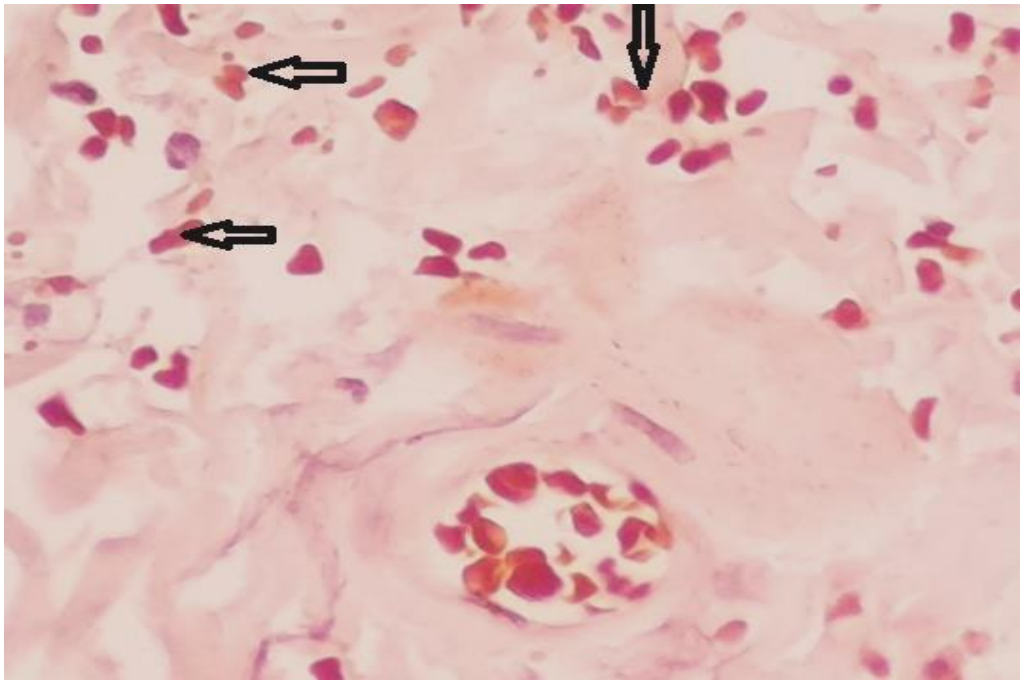
	7.1	20.3	61.9	21
	29	32.5	54.3	22
	0.1	5.8	24.6	23
	25.1	11.9	38.3	24
مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة	96	96.2	96	25
	99.1	95.4	6.1	26
	97.2	95.5	0.3	27
	98.9	91	0	28
	98.6	95.8	27.9	29
	95.2	74.1	23	30
	94.2	99.4	13.9	31
	97.8	92.7	34.6	32
	97.8	97.2	65.8	33
	96	64.2	85.7	34
	98.8	98	0	35
	90.1	58.2	0	36
	94.5	76.6	0	37
	99.2	95.5	67.2	38
	75.6	23	95.5	39
	98	95.1	39.6	40
	97.9	94.8	0	41
	99.6	92.9	0	42
	17.7	48.8	62.3	43
	11.4	29.5	53.9	44
	33.9	5.3	68.2	45
	20.9	9.2	89.5	46
	23.7	9.1	29.3	47
	76.3	20.8	77.4	48
	68.4	30.2	84.6	49
	8	14.4	86.9	50

2- صور النتائج .

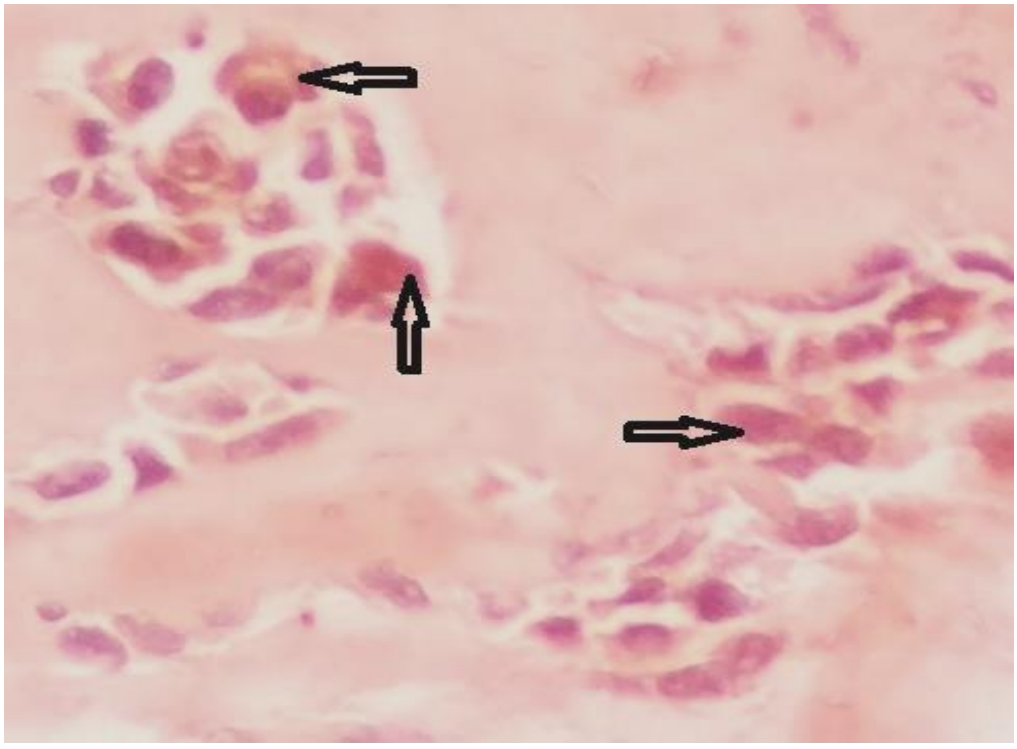
2-1- صور من بعض الخزعات الملونة بالملونات المناعية .



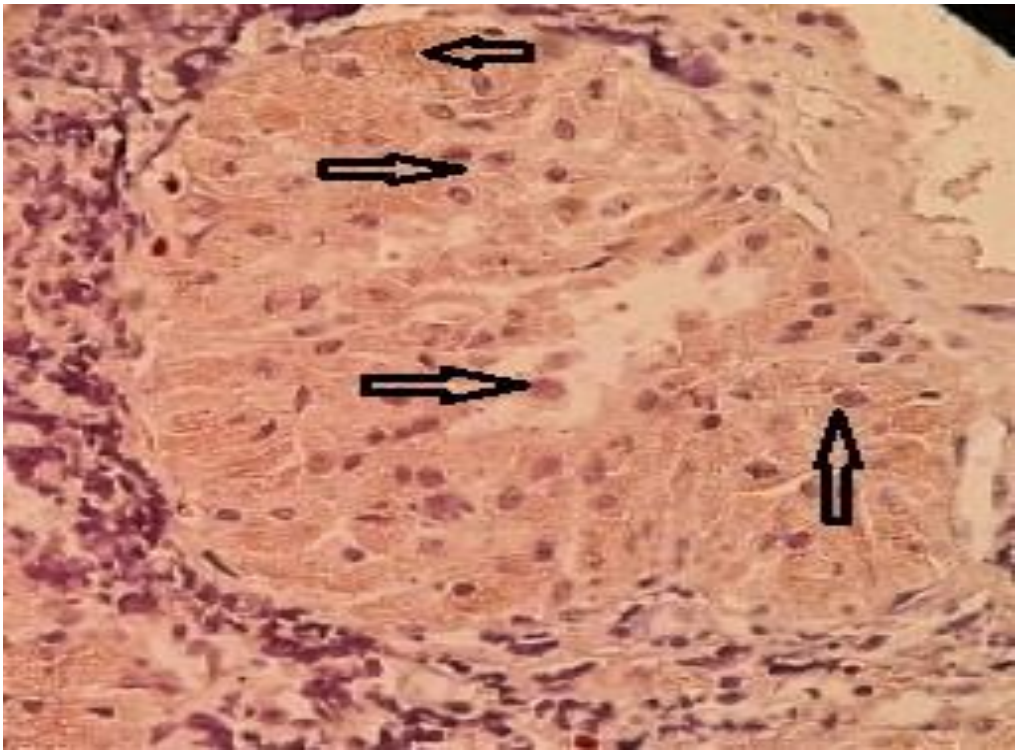
الصورة -14 : تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية (رقم العينة 248) بتكبير (×100).



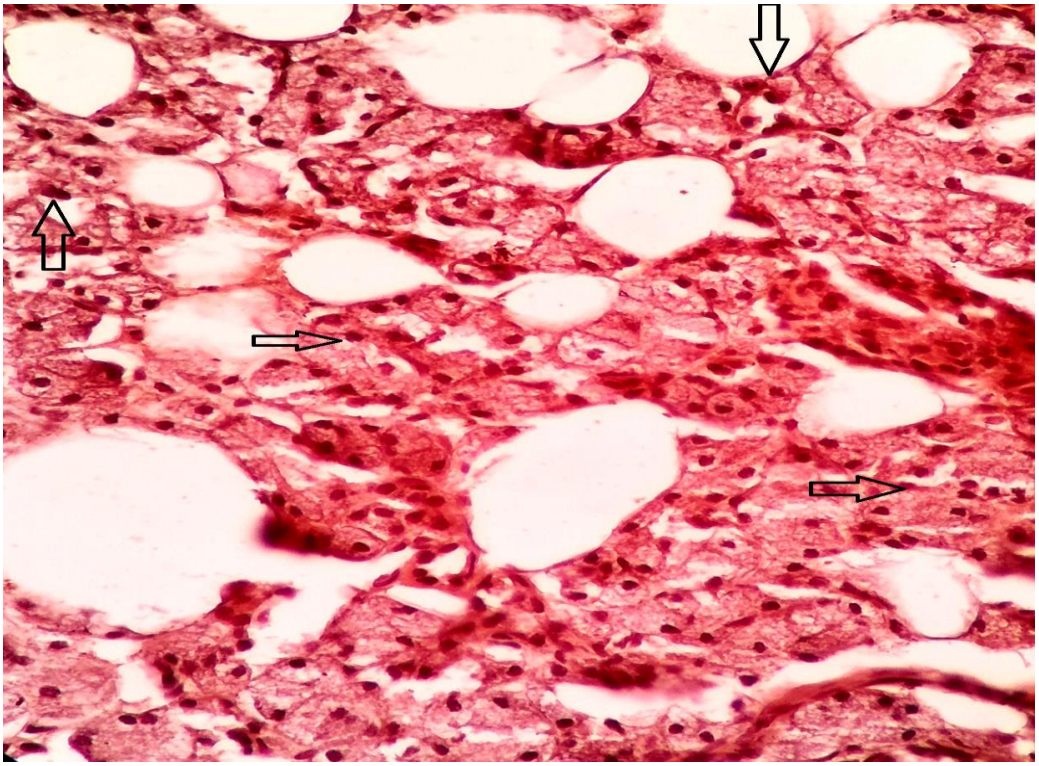
الصورة –15 : تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية (رقم العينة 8977) بتكبير (×40).



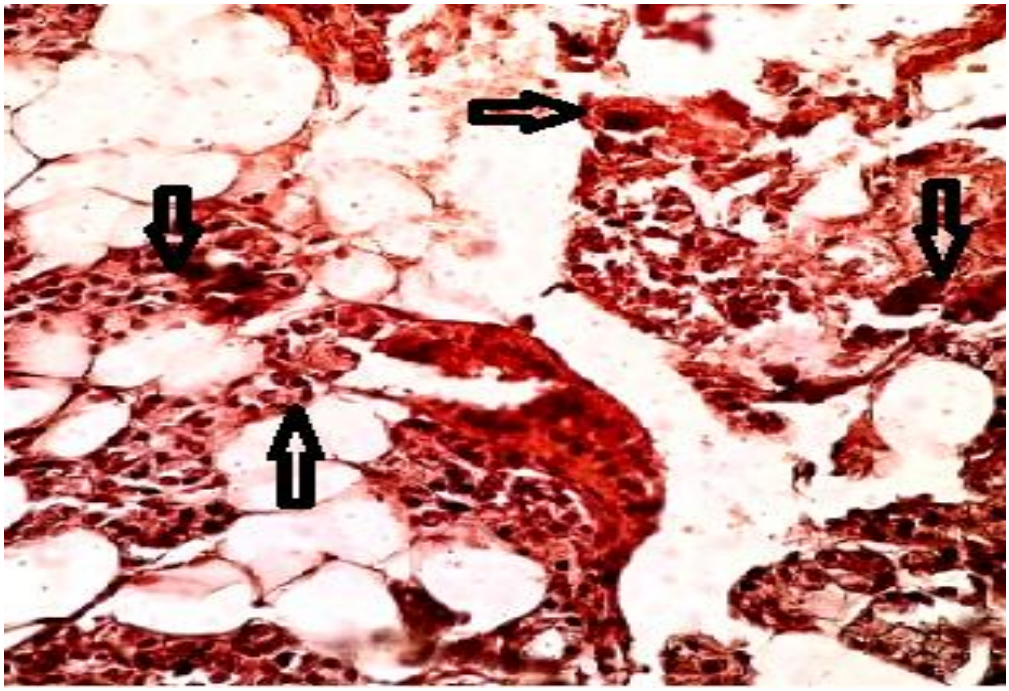
الصورة –16 : تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم myoepithelioma ضمن الغدة النكفية (العينة 6431) بتكبير (×100).



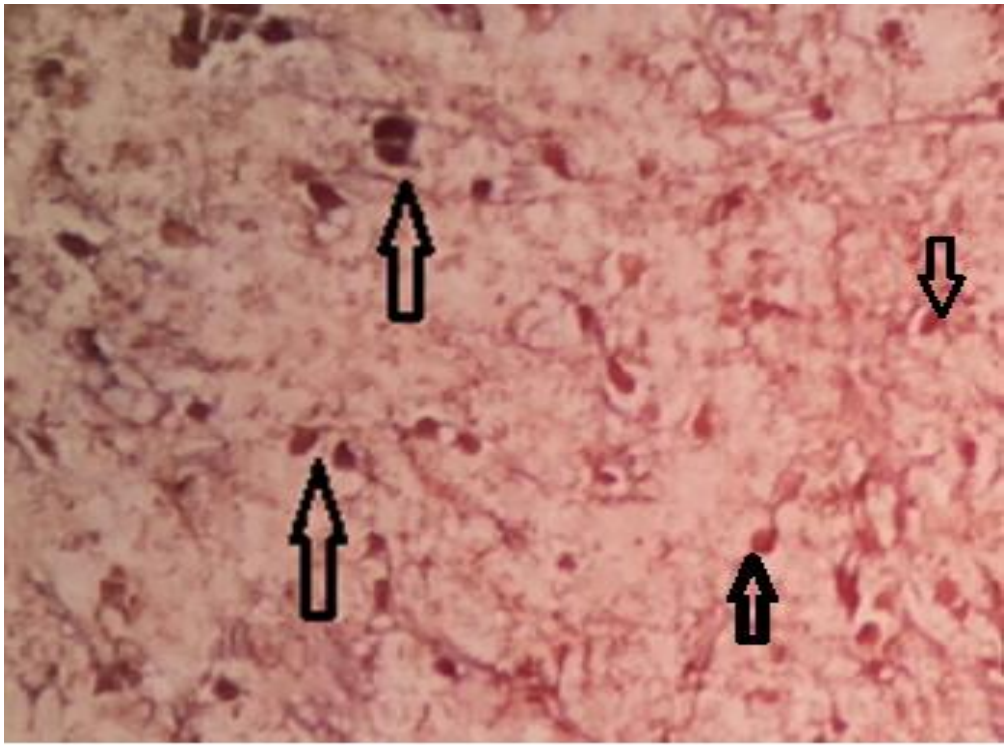
الصورة –17 : تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم وارطن ضمن الغدة النكفية (العينة 9025) بتكبير (×40).



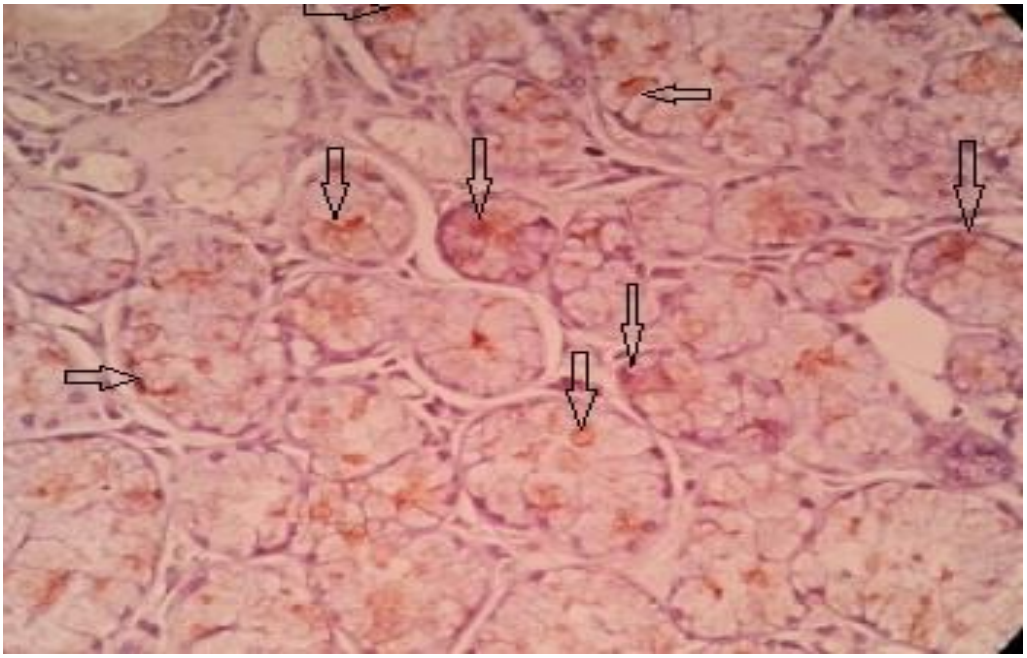
الصورة –18 : تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية(العينة 5104) بتكبير (×10).



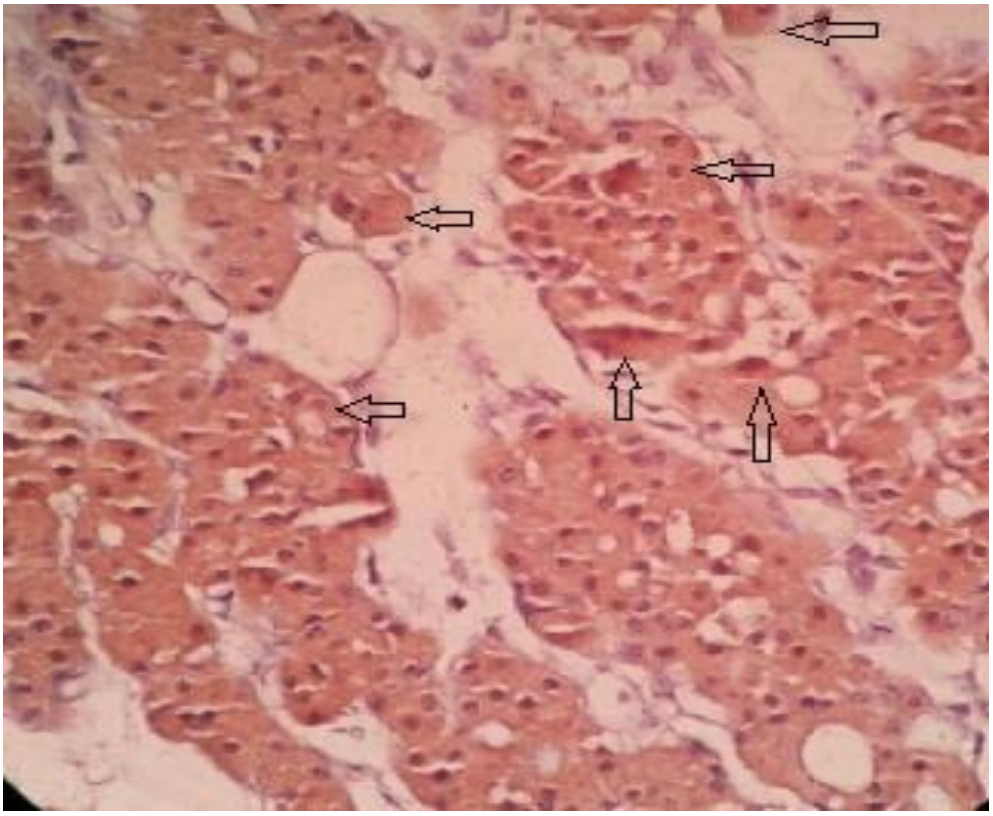
الصورة –19 : تلون نوى الخلايا بالملون p53 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال ضمن الغدة النكفية(العينة 5104) بتكبير (×40).



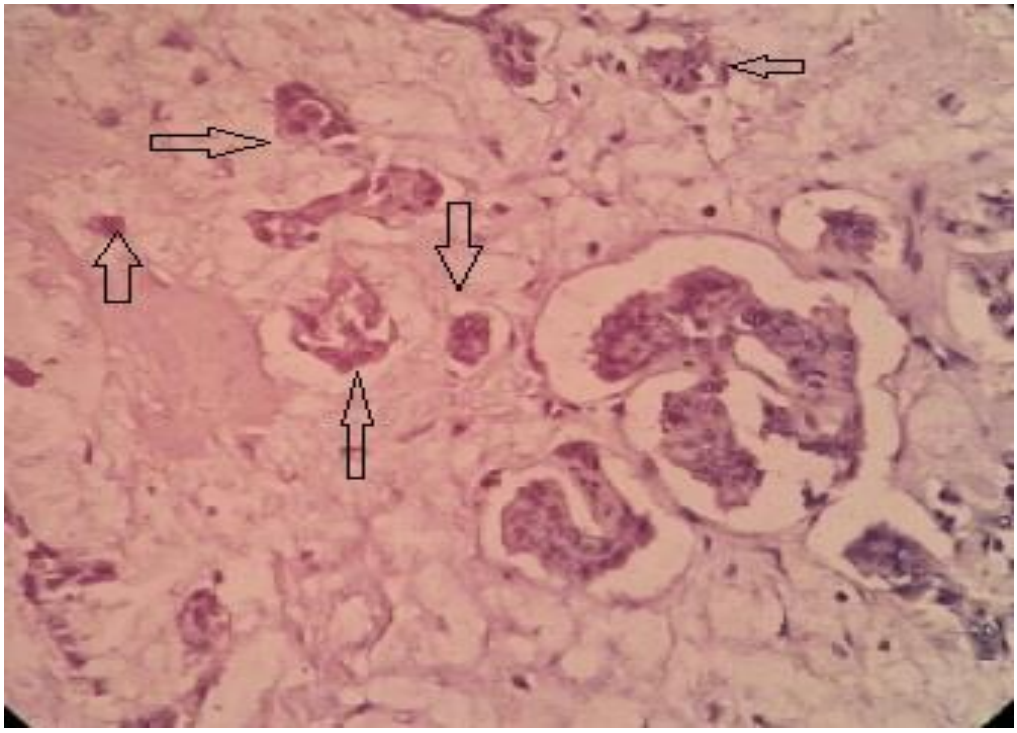
الصورة –20 : تبين تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم وارطن ضمن الغدة النكفية (العينة420) و بتكبير (×40).



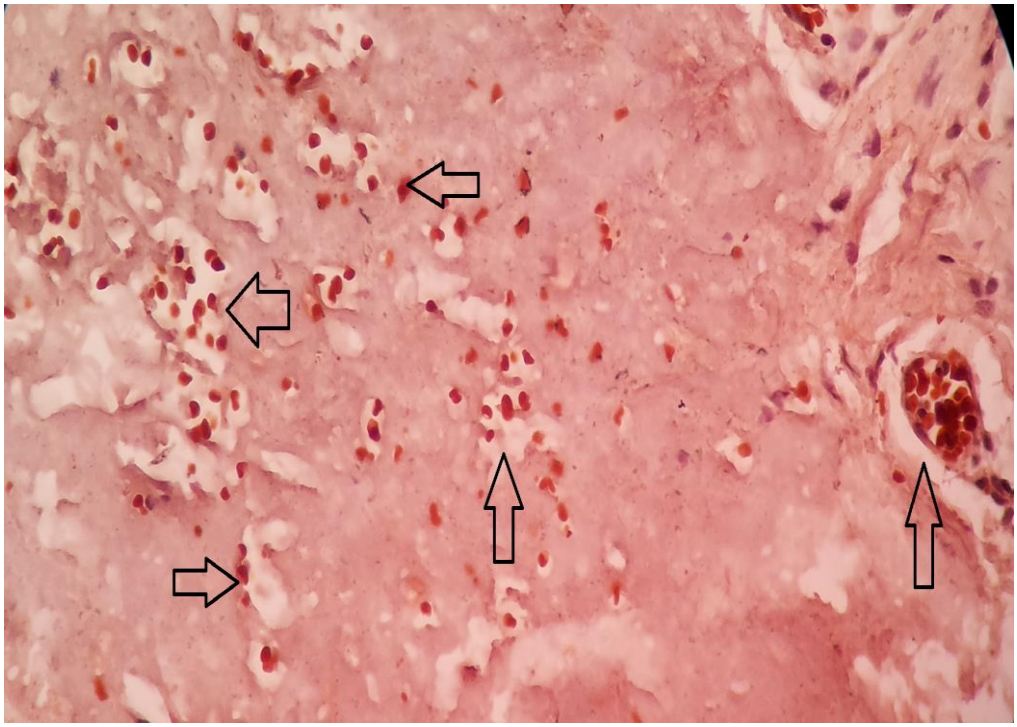
الصورة –21 : تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال من كتلة داخل الفم (العينة 4195) بتكبير (×40).



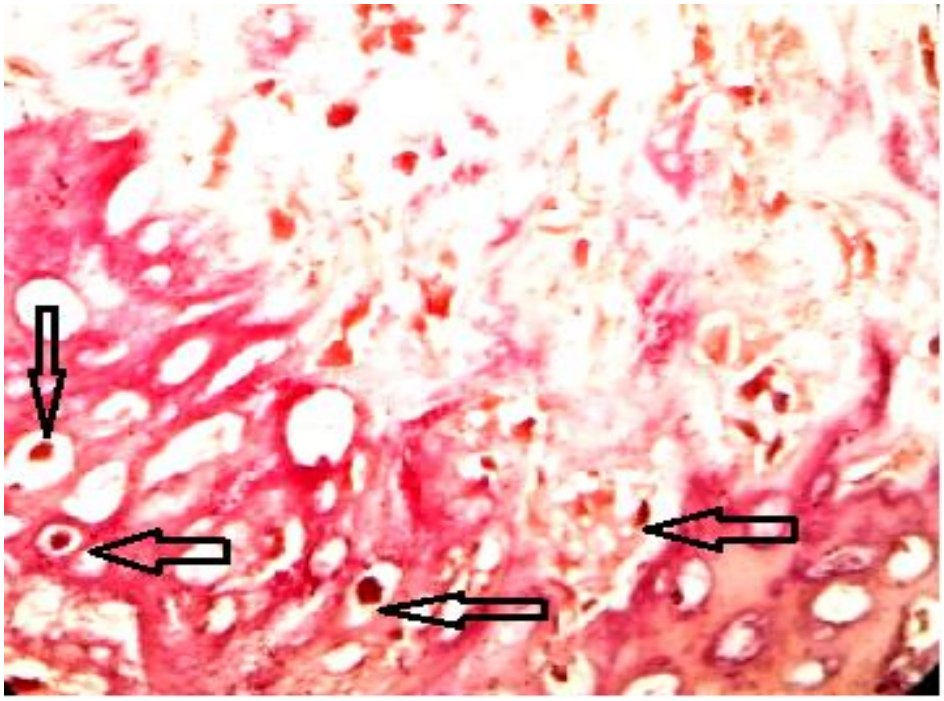
الصورة –22 : تلون نوى و هيولى الخلايا بالملون MDM2 في ورم Oncocytoma من كتلة داخل الغدة النكفية (العينة 2566) بتكبير (×40).



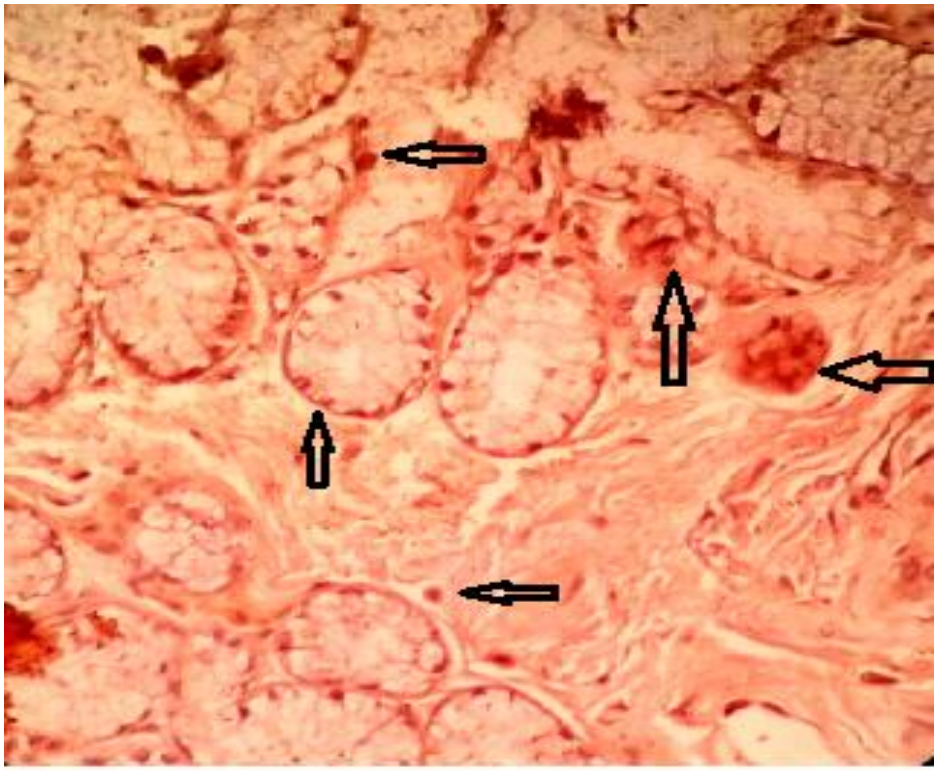
الصورة –23 : تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال من كتلة داخل الغدة النكفية (العينة 8169) بتكبير (×40).



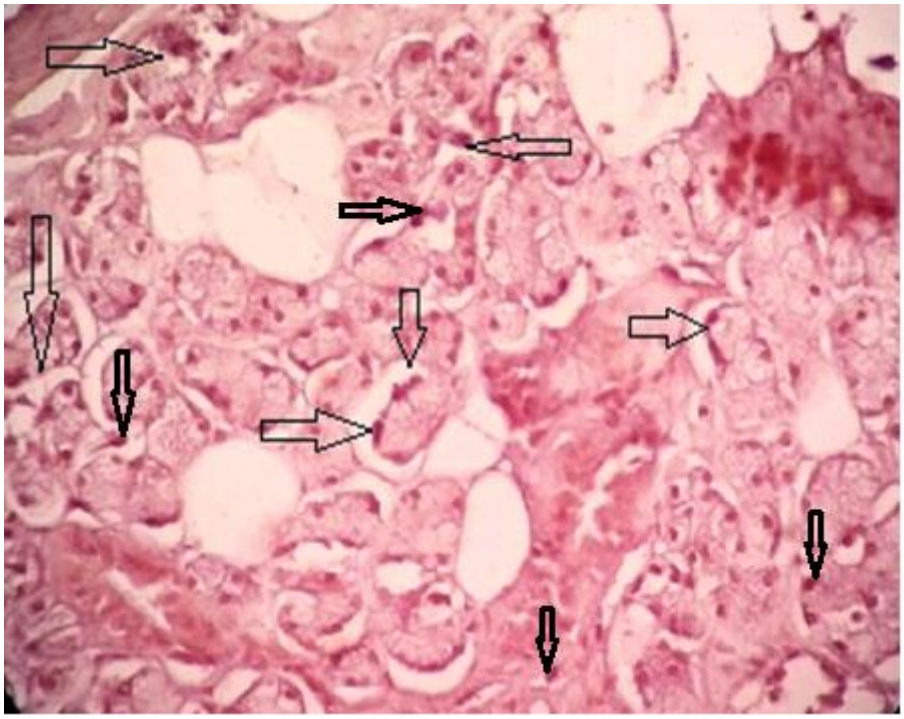
الصورة –24 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 في سرطان Polymorphous low–grade من كتلة داخل الفم (العينة 2699) بتكبير (×10).



الصورة –25 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 في سرطان mucoepidermoid adeno carcinoma (العينة 2196) بتكبير (×40).

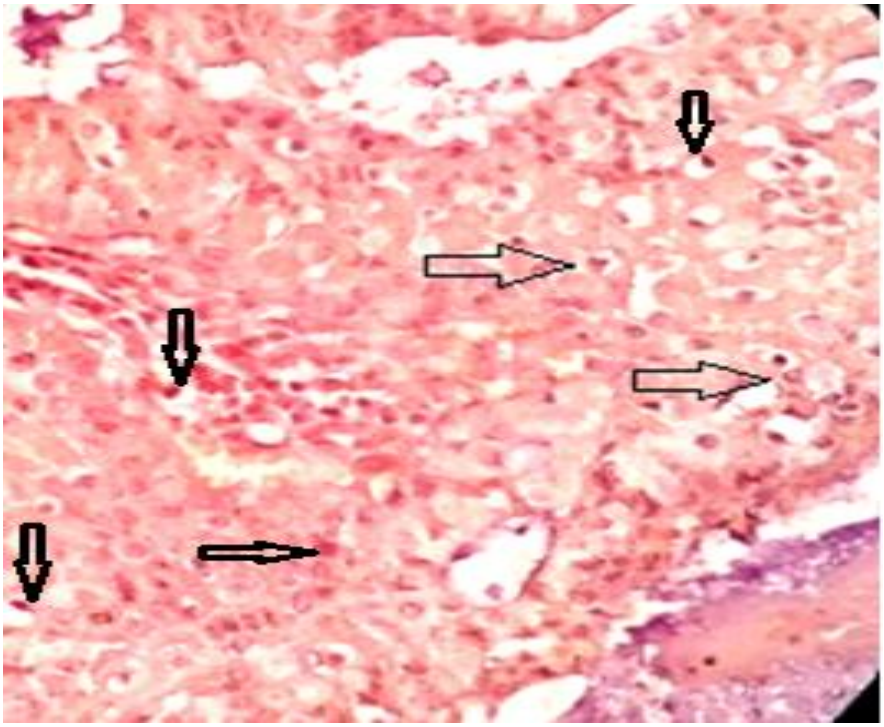


الصورة –26 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم غدي متعدد الأشكال في كتلة داخل الفم (العينة 4195) و بتكبير **(×10)** .



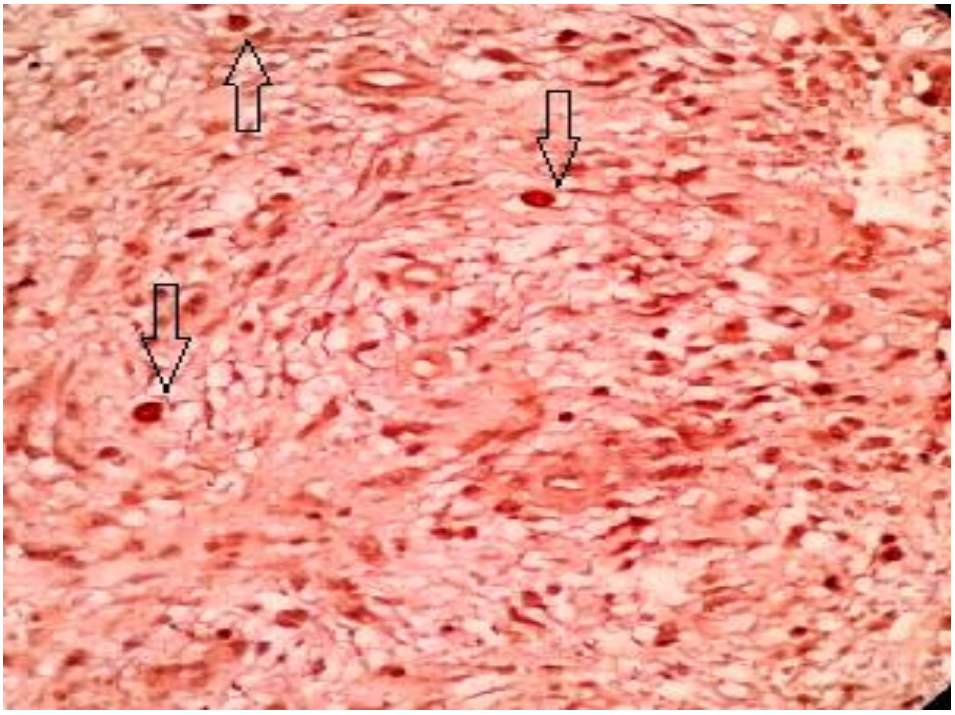
الصورة –27 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم غدي متعدد الأشكال في الغدة تحت الفك (العينة 5104)

و بتكبير **(40×)** .

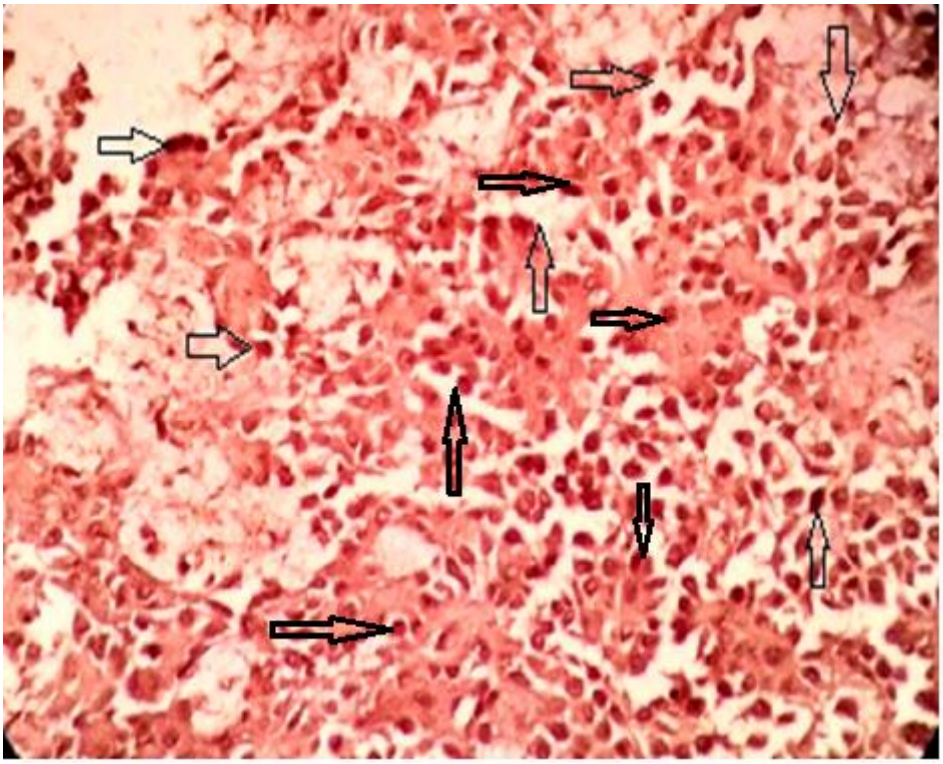


الصورة –28 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم وارطن في الغدة تحت الفك (العينة 2290) و بتكبير

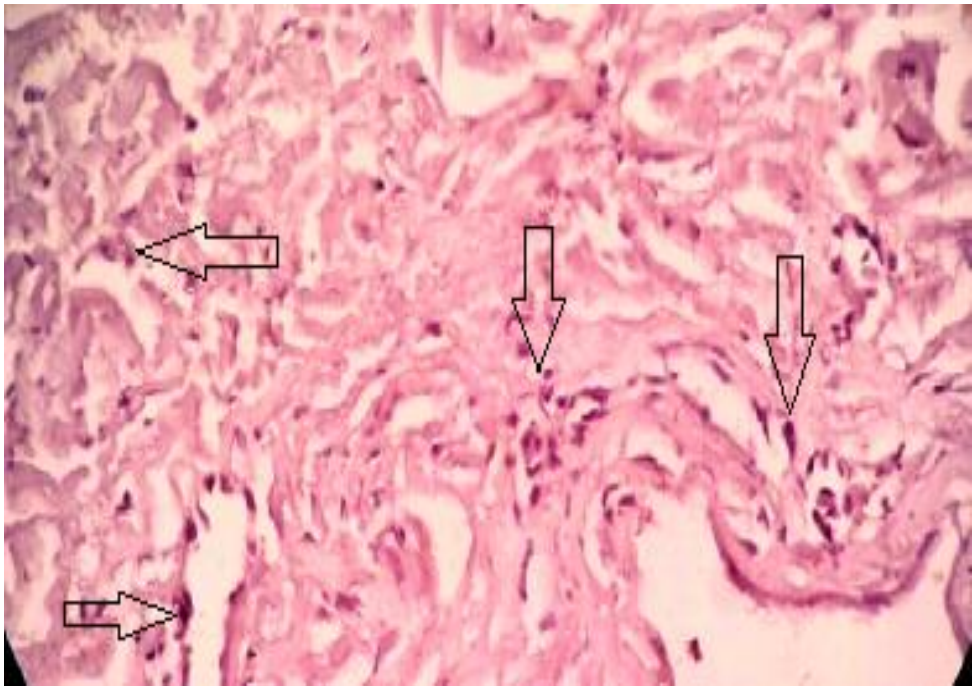
(10×) .



الصورة –29 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم وارطن في الغدة تحت الفك (العينة 2290) و بتكبير **(40×)** .

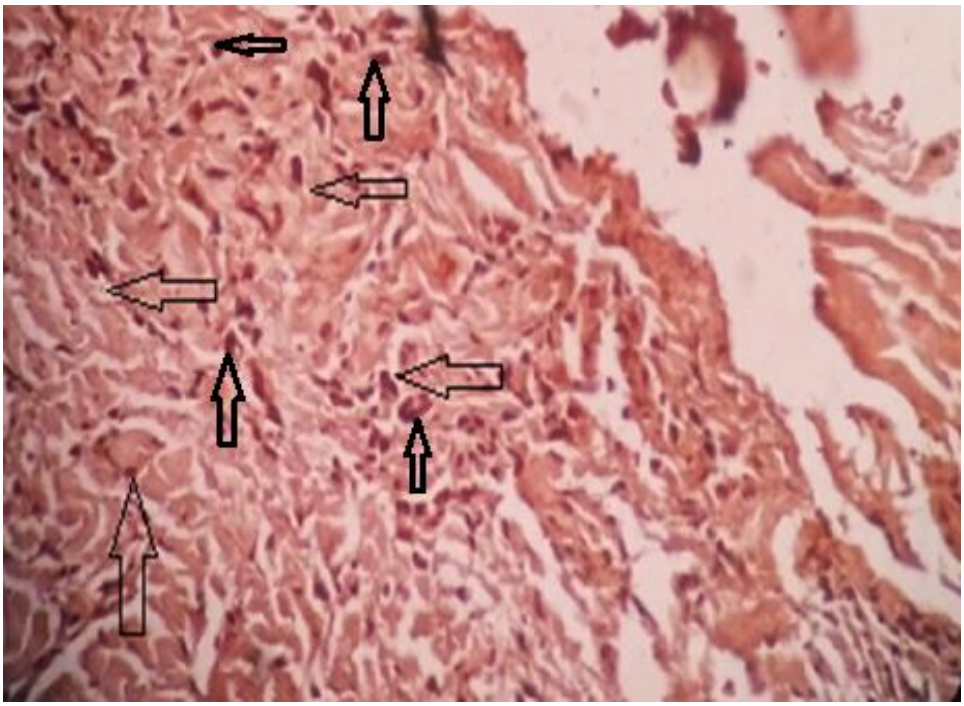


الصورة –30 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 ضمن ورم وارطن في الغدة تحت الفك (العينة 4517) و بتكبير **(40×)** .

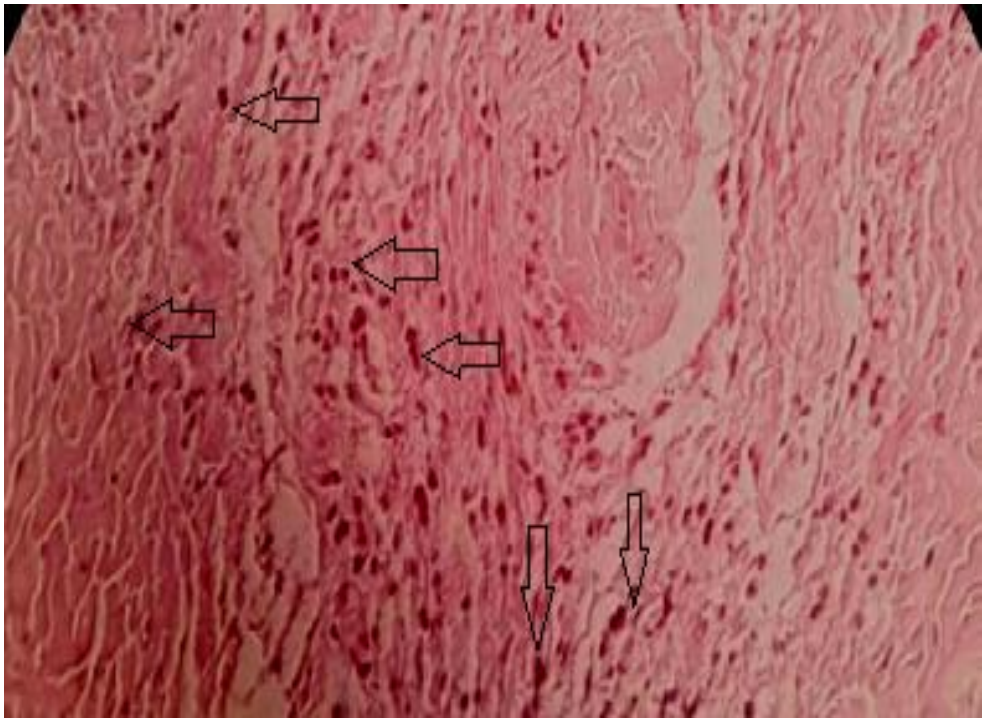


الصورة –31 : تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 ضمن ductal carcinoma في الغدة النكفية (العينة 5564)

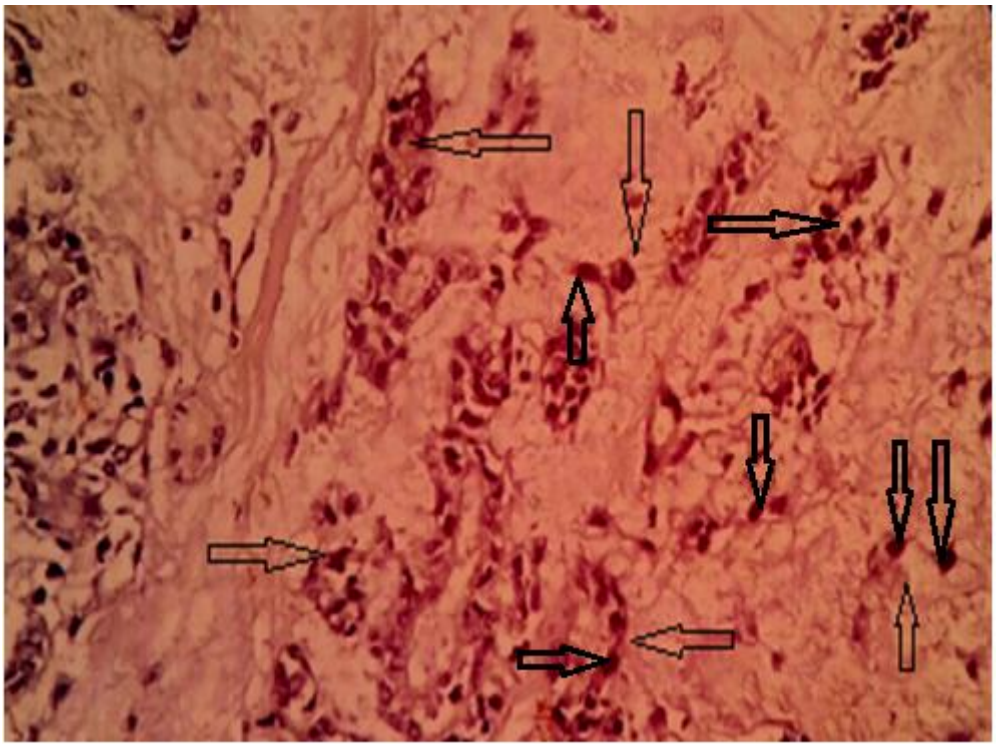
و بتكبير (×40) .



الصورة –32 : تلون نوى و هيولى الخلايا بالملون P53 ضمن mucoepidermoid adeno carcinoma low grade (العينة 2196) و بتكبير (×40) .

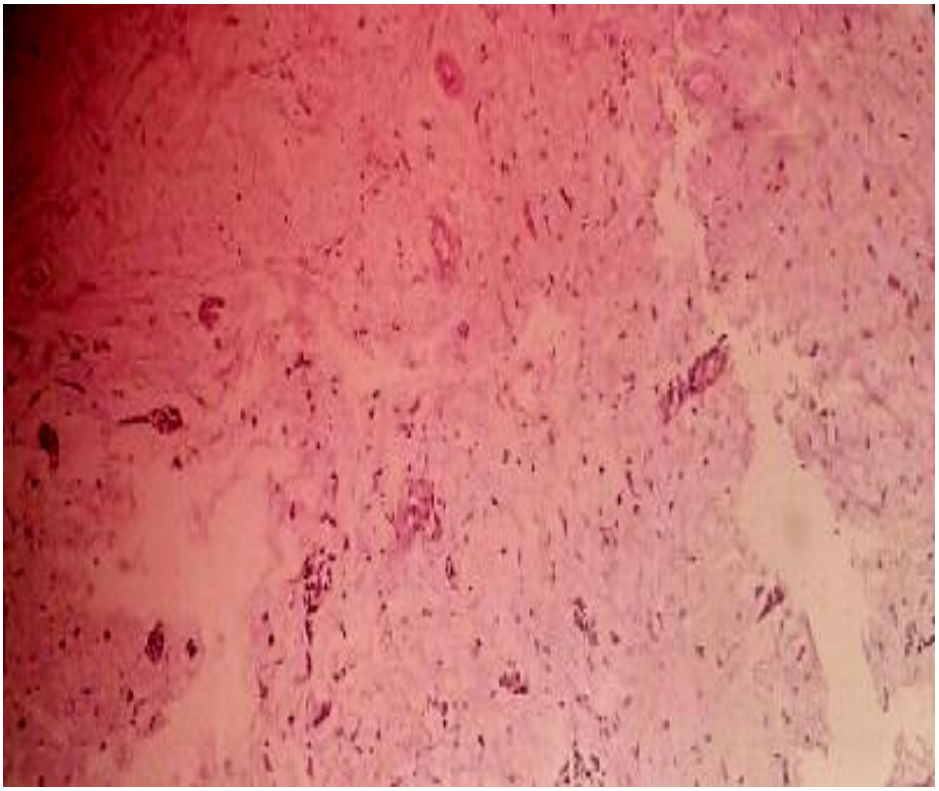


الصورة –33 : تلون نوى الخلايا بالملون P21 ضمن mucoepidermoid adeno carcinoma low grade (العينة 2196) و بتكبير (×40) .

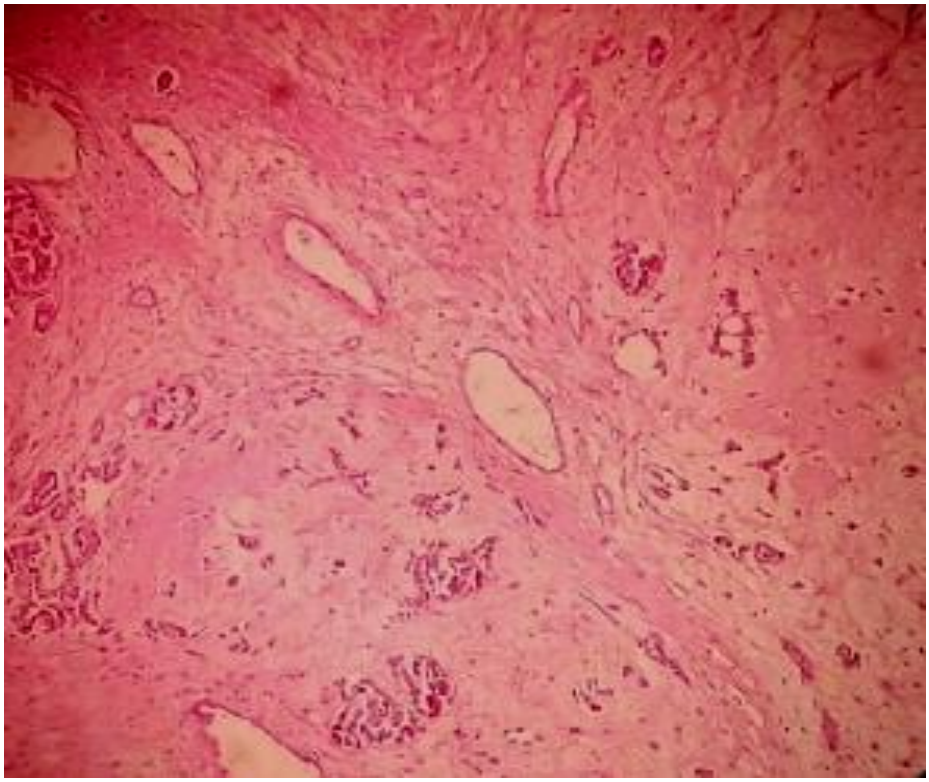


الصورة –34 : تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 ضمن الورم الغدي السليم متعدد الأشكال في الغدة النكفية (العينة 6381) و بتكبير (×40) .

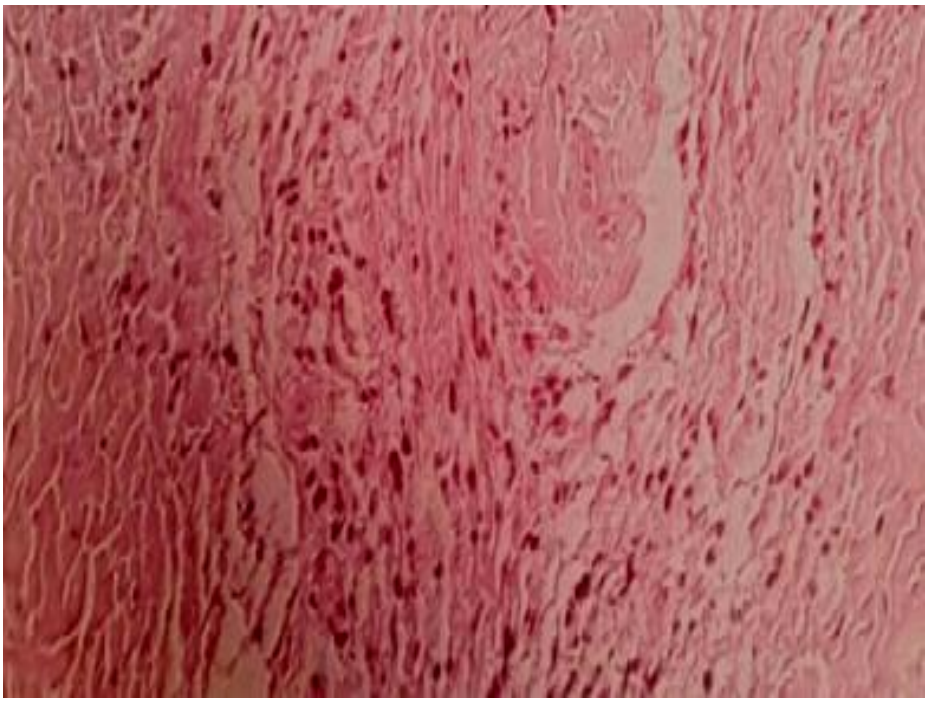
2-2- صور من بعض الخزعات الملونة بالملونات التقليدية (هيماتوكسيلين – الأيوزين)



الصورة -35 : الورم الغدي السليم متعدد الأشكال بتلوين الهيماتوكسيلين – الأيوزين (العينة 6381) و بتكبير (×10) .



الصورة –36 : الورم الغدي السليم متعدد الأشكال بتلوين الهيماتوكسيلين – الأيوزين (العينة 8169) و بتكبير (10×) .



الصورة –37 : السرطان الغدي المشبه بالبشروي mucoepidermoid adeno carcinoma low grade بتلوين الهيماتوكسيلين – الأيوزين (العينة 2196) و بتكبير (40×) .

3- الدراسة الإحصائية .

3-1- وصف العينة .

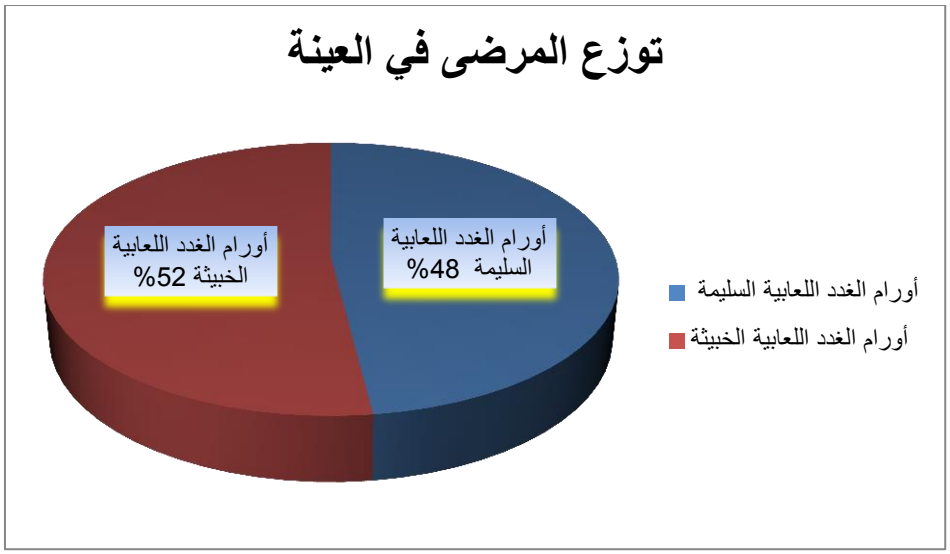
3-1-1- توزع المرضى في عينة البحث وفقاً لنوع الإصابة الورمية .

كان توزع الإصابة متجانساً إلى حدٍ ما بين المرضى حسب نوع الورم (24 ورماً سليماً وبنسبة 48%) و (26 ورماً خبيثاً و بنسبة 52%) . (جدول -8) و (مخطط -8)

جدول -8 : يبين توزع المرضى في عينة البحث حسب نوع الورم

الإصابة بأورام الغدد اللعابية	عدد المرضى	النسبة المئوية
أورام سليمة	24	%48
أورام خبيثة	26	%52
المجموع	50	%100

مخطط -8 ؛ يبين النسبة المئوية لتوزع المرضى في عينة البحث حسب نوع الورم



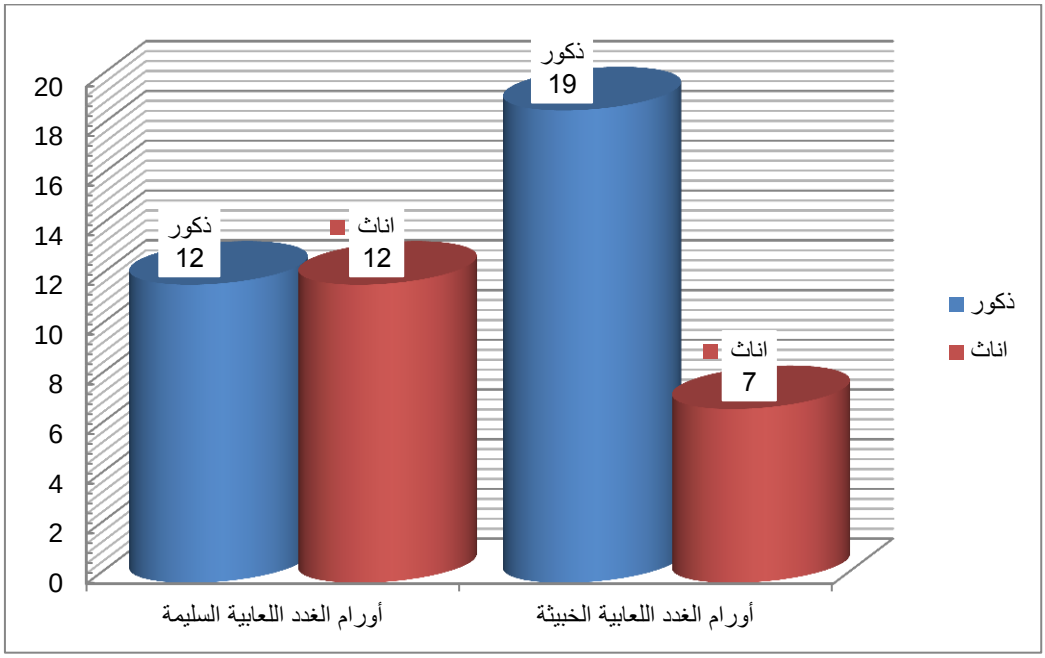
3-1-2- توزع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث و وفقاً لنوع الإصابة (سليم – خبيث)

لم يكن توزع الإصابة متجانساً بين المرضى حسب جنس المريض في كامل العينة (31 مريضاً ذكراً من أصل 50 مريضاً و بنسبة 62% ، 19 مريضة و بنسبة 38%) ، و في مجموعة الأورام الخبيثة (19 مريضاً ذكراً من أصل 26 مريضاً و بنسبة 73,07% ، 7 مريضة و بنسبة 26,92%) ، و كان متجانساً في مجموعة الأورام السليمة (12 مريضاً ذكراً و 12 مريضاً أنثى من أصل 24 مريضاً و بنسبة 50%) .(جدول -9) و (مخطط -9) و (مخطط -10)

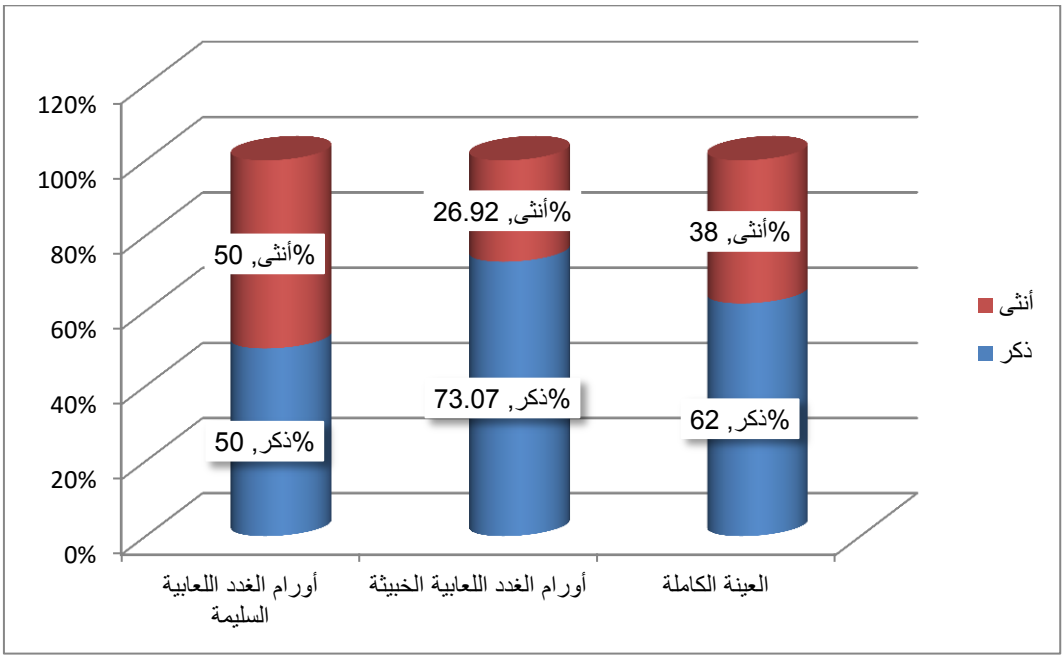
جدول -9 : يبين توزع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث و وفقا" لنوع الإصابة

الإصابة بأورام الغدد اللعابية	عدد المرضى و النسبة المئوية		
	ذكر	انثى	المجموع
أورام سليمة	12 (50%)	12 (%50)	24 (%100)
أورام خبيثة	19 (%73.07)	7 (%26.92)	26 (%100)
مرضى عينة البحث كاملة	31 (%62)	19 (%38)	50 (%100)

مخطط –9 : يبين توزع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث و وفقا" لنوع الإصابة



مخطط –10 : يبين النسبة المئوية لتوزع المرضى (حسب الجنس) في عينة البحث و وفقا" لنوع الإصابة



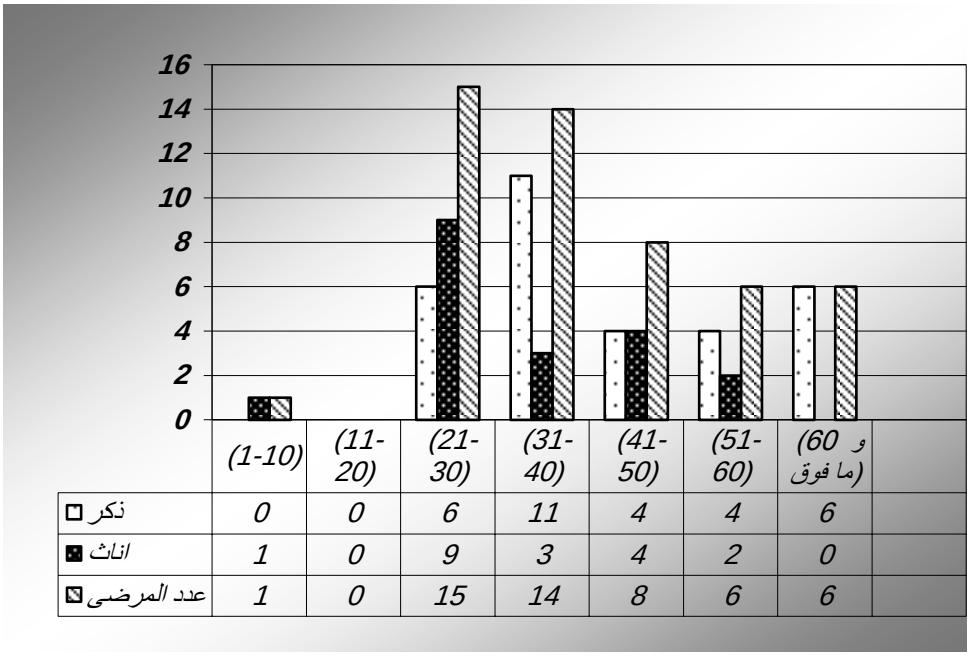
3-1-3- توزع المرضى في عينة البحث حسب الفئة العمرية

لم يكن توزع الإصابة متجانساً بين المرضى حسب فئاتهم العمرية ، و أكثر الإصابات الورمية كانت في الفئة العمرية (21-30 سنة) بنسبة مئوية و قدرها (30%) تليها الفئة العمرية (31-40 سنة) بنسبة مئوية و قدرها (28%) و كانت أقل الإصابات في الفئة العمرية (1-10سنوات) بنسبة مئوية و قدرها (2%) في حين كانت الإصابات معدومة في الفئة العمرية (11-20 سنة) . (جدول -10) و (مخطط -11)

جدول -10 : يبين توزع المرضى في عينة البحث حسب الفئة العمرية .

الفئة العمرية	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
عدد المرضى	1	0	15	14	8	6	6
النسبة المئوية	%2	%0	%30	%28	%16	%12	%12
الجنس	1 أنثى		6 ذكر 9 أنثى	11ذكر 3 أنثى	4 ذكر 4 أنثى	4 ذكر 2 أنثى	6 ذكر
العدد الإجمالي	50						

مخطط –11 : يبين توزع المرضى في عينة البحث حسب الفئة العمرية



	(1-10)	(11-20)	(21-30)	(31-40)	(41-50)	(51-60)	(60 و ما فوق)
ذكر	0	0	6	11	4	4	6
اناث	1	0	9	3	4	2	0
عدد المرضى	1	0	15	14	8	6	6

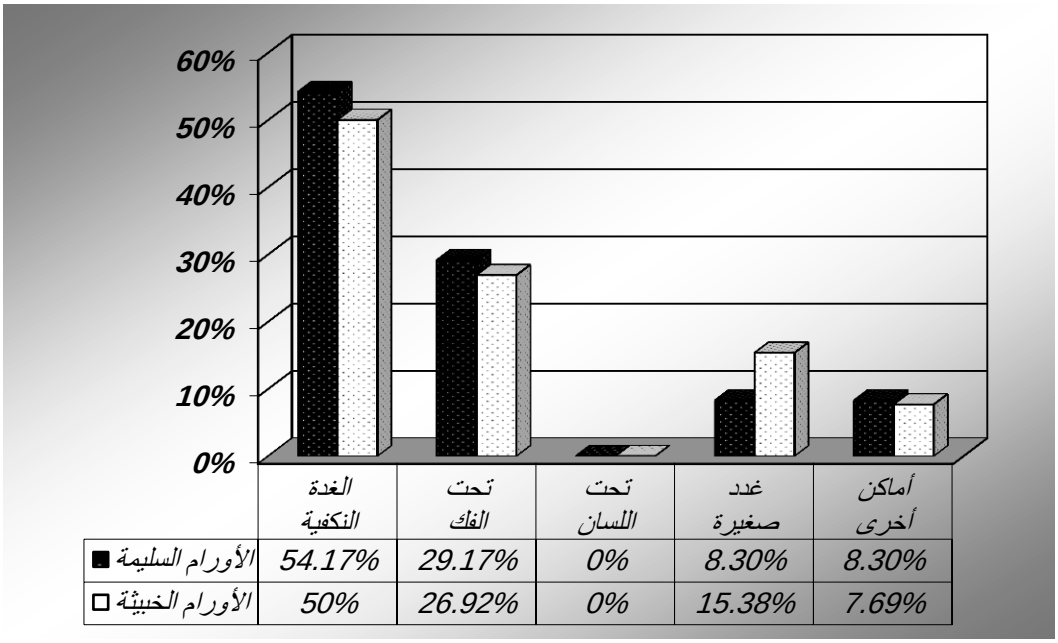
3-1-4- توزع الخزعات في عينة البحث وفقاً لمكان توضع الإصابة

إن أكثر الإصابات في عينة البحث كانت في الغدة النكفية (26 حالة و بنسبة 52% وفي مجموعة الأورام السليمة (13 حالة و بنسبة 54.17%) و في مجموعة الأورام الخبيثة (13 حالة و بنسبة 50%) ، و احتلت الغدة تحت الفك المرتبة الثانية في كامل العينة (14 حالة و بنسبة 28%) و في مجموعة الأورام السليمة (7 حالات و بنسبة 29.17%) و في مجموعة الأورام الخبيثة (7 حالات و بنسبة 26.92%) ، لم تشتمل العينة على إصابات في الغدة تحت اللسان سواء كانت سليمة أو خبيثة ، و كانت نسبة إصابة الغدد الصغيرة في كامل العينة (6 حالات و بنسبة 12%) و في مجموعة الأورام السليمة (2 حالة و بنسبة 8,3%) و في مجموعة الأورام الخبيثة (4 حالات و بنسبة 15,38%) . (جدول –11) و (مخطط –12)

جدول-11 : يبين أماكن توزع الأورام الغدية السليمة و الخبيثة في عينة البحث

نوع الخزعة	مكان الخزعة				
	نكفية	تحت فك	تحت لسان	غدد صغيرة	أماكن أخرى
ورم سليم	13 (%54.17)	7 (%29.17)	0	2 (%8.3)	2 (%8.3)
ورم خبيث	13 (%50)	7 (%26.92)	0	4 (%15.38)	2 (%7.69)
المجموع	26 (%52)	14 (%28)	0	6 (%12)	4 (%8)

مخطط -12: يبين أماكن توزع الأورام الغدية السليمة و الخبيثة في عينة البحث



3-1-5- توزع الخزعـــات في عينـــة البحث وفقاً لمكـــان توضع الإصـــابة و جـنس المريض

1 – في مجموعة الأورام السليمة :

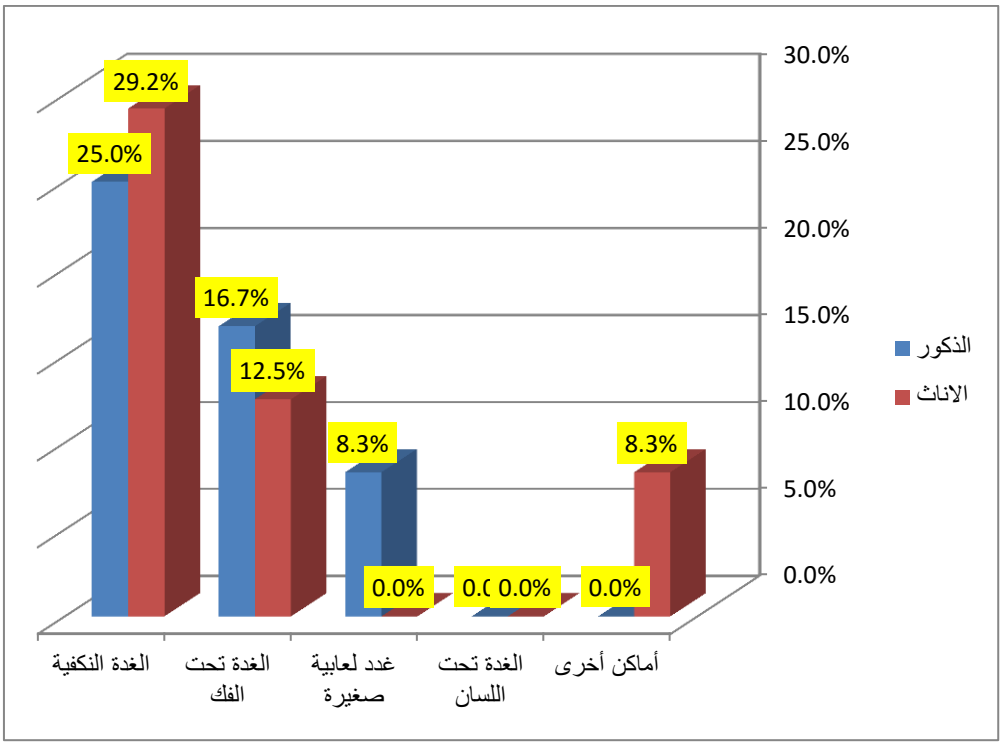
يبّين الجدول و المخطط التاليين أنّ أكثـر الأورام السـليمة التي تصيب الغـدة النكفية تكون عند الإناث (7 حالات و بنسبة 29.2%) تليها عند الذكور (6 حالات و بنسبة 25%) ، بينما في الغدة تحت الفك كانت الإصابات الأكثر لدى الذكور (4 حـــالات و بنسبة 16.7%) بينما لدى الإناث (3 حالات و بنسبة 12.5%) .

(جدول –12) و (مخطط –13)

جدول –12 : يبين النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية السليمة في مختلف أنواع الغدد اللعابية و حسب الجنس

الجنس	أورام سليمة				
	نكفية	تحت فك	غدد صغيرة	غدة تحت اللسان	اماكن أخرى
ذكر	6 (%25)	4 (%16.7)	2 (%8.3)	0	0
أنثى	7 (%29.2)	3 (%12.5)	0	0	2 (%8.3)

مخطط –13 : يبين النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية السليمة في مختلف أنواع الغدد اللعابية و حسب الجنس



2 – في مجموعة الأورام الخبيثة :

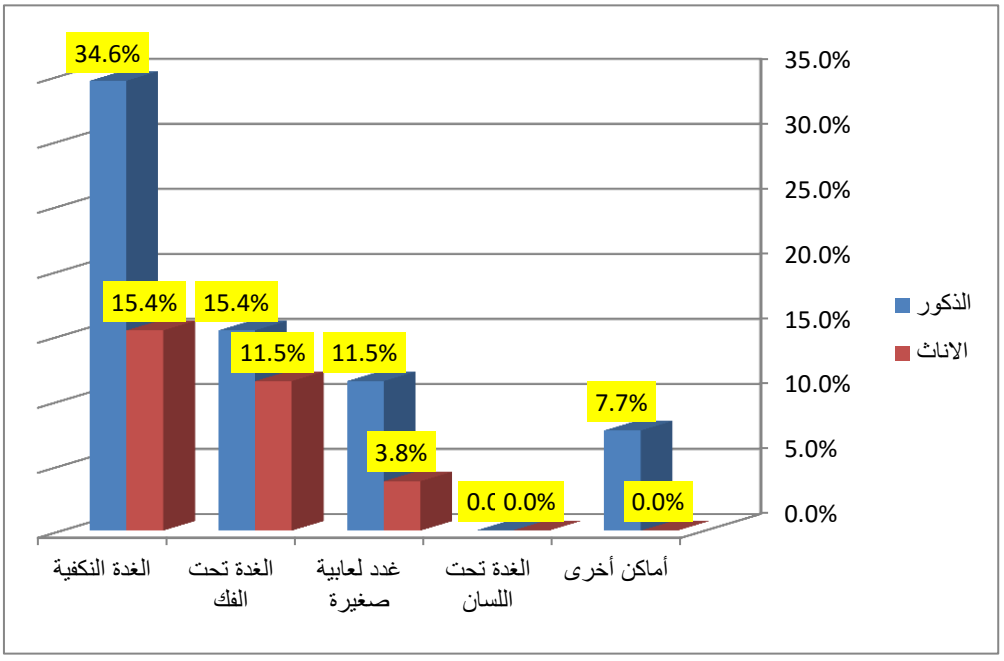
يّبين الجدول و المخطط التاليين أنّ أكثر الأورام الخبيثة التي تصيب الغدة النكفية تكون عند الذكور (9 حالات و بنسبة 34.6%) تليها عند الإناث (4 حالات و بنسبة 15.4%) ، بينما في الغدة تحت الفك كانت الإصابات الأكثر لدى الذكور (4 حالات و بنسـبة 16.7%) بينما لدى الإناث (3 حالات و بنسبة 12.5%) .

(جدول –13) و (مخطط –14)

جدول -13 : يبين النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية الخبيثة في مختلف أنواع الغدد اللعابية و حسب الجنس

الجنس	أورام خبيثة				
	نكفية	تحت فك	غد صغيرة	غدة تحت اللسان	اماكن أخرى
ذكر	9 (%34.6)	0	4 (%15.4)	3 (%11.5)	2 (%7.7)
أنثى	4 (%15.4)	0	3 (%11.5)	1 (%3.8)	0

مخطط -14 : يبين النسبة المئوية لتوزع الإصابة بأورام الغدد اللعابية الخبيثة في مختلف أنواع الغدد اللعابية و حسب الجنس



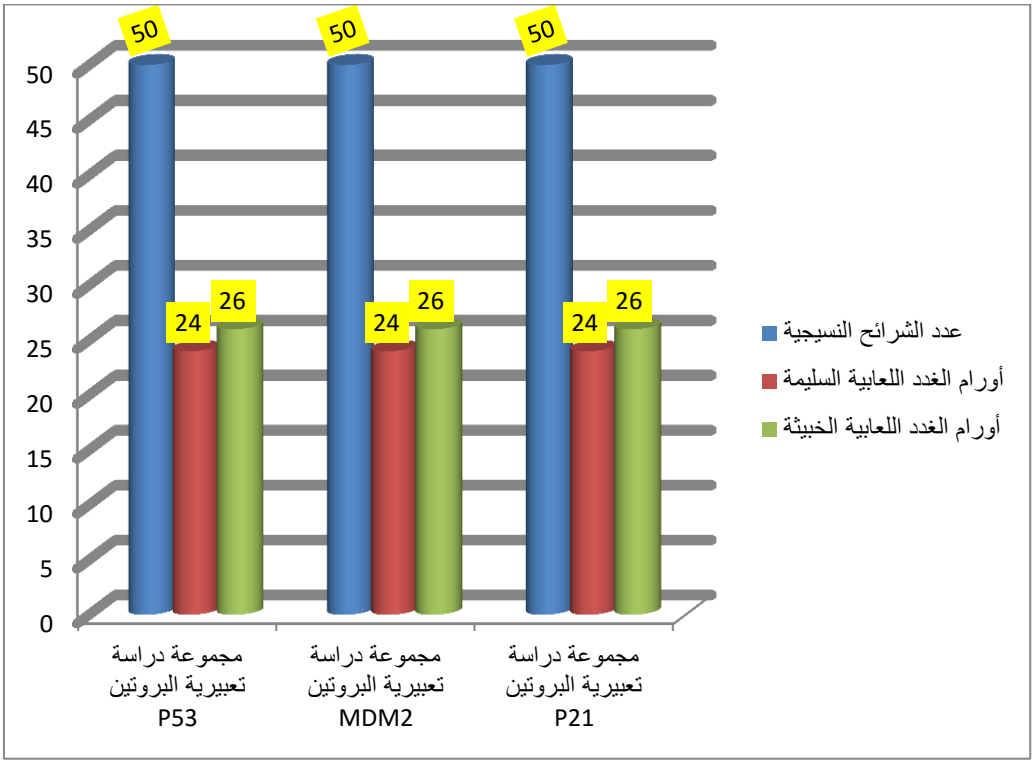
3-1-6- توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

(جدول -14) و (مخطط -15) و (مخطط -16)

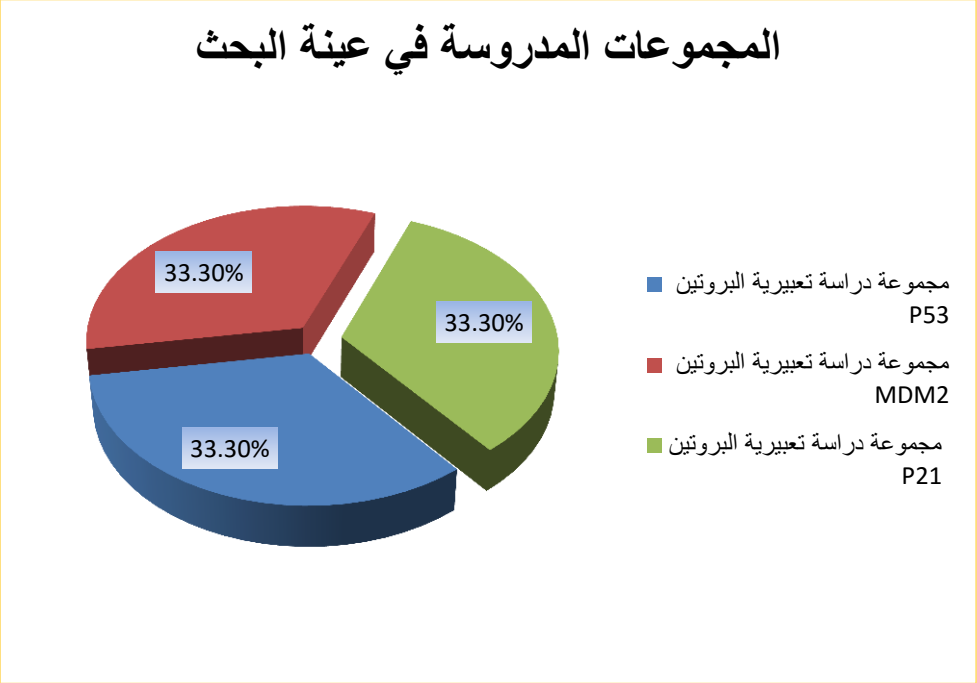
جدول -14 : يبين توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

المجموعة المدروسة في عينة البحث	عدد الشرائح النسيجية	النسبة المئوية
مجموعة دراسة تعبيرية البروتين P53	50	%33.3
مجموعة دراسة تعبيرية البروتين MDM2	50	%33.3
مجموعة دراسة تعبيرية البروتين P21	50	%33.3
المجموع	150	%100

مخطط -15 : يبين توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة



مخطط -16 : يبين النسبة المئوية لتوزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

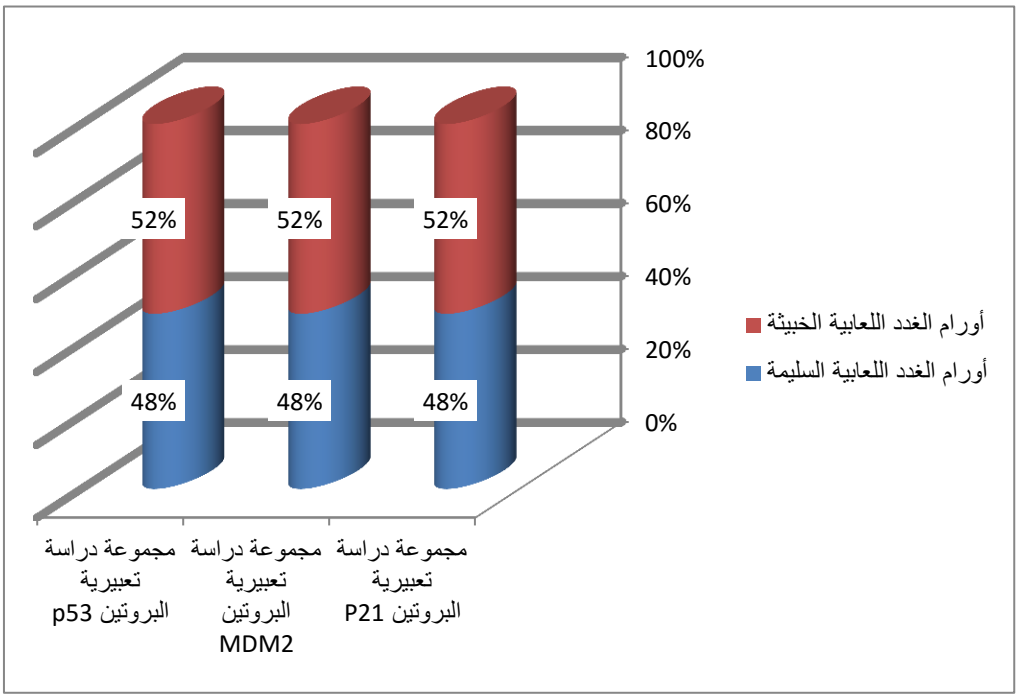


3-1-7- توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة و_نوع الخزعة المدروسة (جدول -15) و (مخطط -17)

جدول -15 : يبين توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة و نوع الخزعة المدروسة

المجموعة المدروسة	عدد الخزعات			النسبة المئوية		
	خزعة خبيثة	خزعة سليمة	المجموع	خزعة خبيثة	خزعة سليمة	المجموع
مجموعة دراسة تعبيرية البروتين P53	26	24	50	52%	48%	100%
مجموعة دراسة تعبيرية البروتين MDM2	26	24	50	52%	48%	100%
مجموعة دراسة تعبيرية البروتين P21	26	24	50	52%	48%	100%

مخطط -17 : يبين النسبة المئوية لتوزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً المجموعة المدروسة و نوع الخزعة



3-2- الدراسة الإحصائية التحليلية

تمّ إحصاء أعداد الخلايا ذات فرط التعبيرية المناعية لكلّ من البروتينات (P53/ MDM2 /P21) و أعداد الخلايا السلبية في كلّ خزعة من مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ، و في كلّ خزعة من مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة ، ثم تمّ حساب النسبة المئوية لفرط التعبيرية المناعية لكلّ بروتين على حدا من خلال المعادلة التالية :

نسبة الخلايا ذات فرط التعبيرية المناعية في كل خزعة = (عدد الخلايا ذات فرط التعبيرية المناعية ÷ عدد الخلايا الكلي) × 100 .

3-2-1- المعلومات الإحصائية الوصفية (جدول -16)

جدول -16 : يبين البيانات الإحصائية الوصفية في كل مجموعة و في كامل العينة

الورم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري
سليم	24	52.69	19.68
خبيث	26	40.96	36
العينة	50	46.59	29.64

3-2-2- التحاليل الإحصائية: Statistical Analysis

أولاً : تحليل t student

قمنا باستخدام تحليل T للعينة المزاوجة (paired sample t-test) ضمن المجموعة الواحدة للمقارنة بين التعبيرية المناعية المختلفة (P53/MDM2/P21) ، كما تمّ

تطبيق تحليل T ثنائي العينة (two sample t-test) للمقارنة بين المجموعتين في تعبيرية البروتين الواحد .

1- دراسة العلاقة بين التعبيرية المناعية للبروتينات (P53-MDM2-P21) فيما بينها ضمن المجموعة الواحدة

تمّ تطبيق اختبار T للعينة المزاوجة (paired sample t-test) لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم الإيجابية التعبيرية (النسبة المئوية) بين الملونات المناعية المدروسة (P53-P21-MDM2) و ذلك في كل مجموعة على حدة ، و كانت النتائج كالتالي :

مجموعة الأورام السليمة (B =(سليم) benign)

يبيّن الجدول (17) أنّه في مجموعة الأورام السليمة تكون النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (52,7%) و هي تعتبر تعبيرية متوسطة الشدة و تكون النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (32,9%) و هي تعتبر تعبيرية ضعيفة الشدة ، و أخيراً النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 (22,2%) و هي تعتبر تعبيرية سلبية . (جدول -17)

جدول -17 : يبين المقارنة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام السليمة

		المتوسط	العدد	الانحراف المعياري	الخطأ القياسي للمتوسط
المقارنة 1	p53B	52.6958	24	19.68450	4.01808
	MDM2B	32.9583	24	27.51241	5.61595
المقارنة 2	p53B	52.6958	24	19.68450	4.01808
	P21B	22.2417	24	21.97496	4.48562
المقارنة 3	MDM2B	32.9583	24	27.51241	5.61595
	P21B	22.2417	24	21.97496	4.48562

يبين الجدول (18) أنّ البيانات موزعة توزيعاً طبيعياً لأنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 . (جدول -18)

جدول -18 : يبين المقارنة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام السليمة

مجموعة الأورام السليمة		العدد	معامل الارتباط	مستوى الدلالة
المقارنة 1	p53B & MDM2B	24	.451	.027
المقارنة 2	p53B & P21B	24	.349	.044
المقارنة 3	MDM2B & P21B	24	.741	.000

مجموعة الأورام الخبيثة (M =(خبيث) malignant)

يبين الجدول (19) أنّه في مجموعة الأورام الخبيثة تكون النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (40,9%) و هي تعتبر تعبيرية ضعيفة الشدة (منخفضة) ، و تكون النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (64,6%) و هي تعتبر تعبيرية متوسطة الشدة ، و أخيراً النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 (76,2%) و هي تعتبر تعبيرية شديدة الشدة . (جدول-19)

جدول –19 : يبين المقارنة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام الخبيثة .

		المتوسط	العدد	الانحراف المعياري	الخطأ القياسي للمتوسط
مقارنة 1	P53M	40.9577	26	36.01054	7.06
	MDM2M	64.6077	26	34.72877	6.81
مقارنة 2	P53M	40.9577	26	36.01054	7.06
	P21M	76.2385	26	33.03209	6.47
مقارنة 3	MDM2M	64.6077	26	34.72877	6.81
	P21M	76.2385	26	33.03209	6.47

يبين الجدول (20) أن البيانات موزعة توزيعاً طبيعياً لأنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 . (جدول –20)

جدول –20 : يبين المقارنة بين ارتباط تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام الخبيثة .

مجموعة الأورام الخبيثة		العدد	معامل الارتباط	مستوى الدلالة
المقارنة 1	P53M & MDM2M	26	–.605	.001
المقارنة 2	P53M & P21M	26	–.489	.011
المقارنة 3	MDM2M & P21M	26	.831	.000

نتائج تحليل t student : (جدول -21)

1-1- نتائج تحليل t student في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة :

1-1-1 دراسة العلاقة بين إيجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين MDM2

يبين الجدول (21) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين P53 و متوسط تعبيرية البروتين MDM2 في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية البروتين P53 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية السليمة بالمقارنة مع نسبة تعبيرية البروتين MDM2 .

1-1-2 دراسة العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين P21

يبّين الجدول (21) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين P53 و متوسط تعبيرية البروتين P21 في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية

البروتين P53 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية السليمة بالمقارنة مع نسبة تعبيرية البروتين P21 .

1-1-3 دراسة العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين MDM2 و البروتين P21

يبّين الجدول (21) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين MDM2 و متوسط تعبيرية البروتين P21 في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية البروتين MDM2 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية السليمة بالمقارنة مع نسبة تعبيرية البروتين P21 .

1-2- نتائج تحليل t student في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة :

1-2-1 العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين MDM2

يبّين الجدول (21) أنّه لا توجد فروق دالة احصائياً .

1-2-2 العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين p53 و البروتين P21

يبّين الجدول (21) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين P53

و متوسط تعبيرية البروتين P21 في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية البروتين P21 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة بالمقارنة مع نسبة تعبيرية البروتين P53 .

3-2-1 العلاقة بين ايجابية التعبير المناعي بين البروتين MDM2 و البروتين P21

يبّين الجدول (21) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين MDM2 و متوسط تعبيرية البروتين P21 في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية البروتين P21 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة بالمقارنة مع نسبة تعبيرية البروتين MDM2 .

جدول –21 : يبين نتائج تحليل t student للمقارنة بين الايجابية التعبيرية بين مجموعتين من الملونات المناعية في مجموعة الأورام السليمة ثم في مجموعة الأورام الخبيثة .

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	العلاقة بين الملونين	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
الإيجابية التعبيرية	الأورام السليمة	P53-MDM2	3.774	.001	توجد فروق
		P53-P21	6.260	.000	توجد فروق
		MDM2-P21	2.833	.009	توجد فروق
	الأورام الخبيثة	P53-MDM2	-1.903	.069	لا توجد فروق
		P53-P21	-3.019	.006	توجد فروق
		MDM2-P21	-3.003	.006	توجد فروق

2- دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية لكل بروتين على حدا و نوع الخزعة النسيجية (جدول –22)

تمّ تطبيق تحليل T ثنائي العينة (two sample t-test) للمقارنة بين المجموعتين في تعبيرية البروتين الواحد .

بالنسبة لتعبيرية البروتين p53 ، يبين الجدول (22) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أيّ أنهّ عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً لمتوسط تعبيرية البروتين p53 مابين مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة و مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية

البروتين p53 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية السليمة .

بالنسبة لتعبيرية البروتين MDM2 ، يبين الجدول (22) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً لمتوسط تعبيرية البروتين MDM2 مابين مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة و مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية البروتين MDM2 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة .

بالنسبة لتعبيرية البروتين P21 ، يبّين الجدول (22) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائيا" لمتوسط تعبيرية البروتين P21 مابين مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة و مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن نسبة تعبيرية البروتين P21 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة .

جدول –22 : نتائج تحليل t student لدراسة تأثير نوع الخزعة النسيجية على الايجابية التعبيرية لكل بروتين على حدا

الايجابية التعبيرية	نوع الخزعة النسيجية	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	t المحسوبة	الفرق بين المتوسطين	الفرق بين الخطأين المعيارين	مستوى الدلالة	الفروق
P53	سليمة	24	52.6	19.6	4.01	1.44	11.7	8.12	.000	توجد فروق دالة
	خبيثة	26	40.9	36.0	7.06					
MDM2	سليمة	24	32.9	27.5	5.61	-3.58	-31.6	8.82	.048	توجد فروق دالة
	خبيثة	26	64.6	34.7	6.81					
P21	سليمة	24	22.2	21.9	4.48	-6.85	-53.9	7.87	.021	توجد فروق دالة
	خبيثة	26	76.2	33.0	6.47					

3 – نتائج تحليل t student لدراسة العلاقة بين عمر المريض و نوع الخزعة النسيجية (جدول –23)

يبّين الجدول (23) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، أيّ أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين عمر المرضى و نوع الخزعة ضمن عينة البحث .

و بما أن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى ، نستنتج أن العلاقة بين

العمر و نوع الخزعة تكون قوية في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة .

جدول -23 : يبين نتائج تحليل t student لدراسة العلاقة بين عمر المريض و نوع الخزعة_النسيجية

العمر	نوع الخزعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	t	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	مستوى الدلالة	دلالة الفروق
	سليمة	24	41.21	16.202	-4.177	-16.099	3.854	**.031**	توجد فروق دالة
	خبيثة	26	**57.31**	10.091					

ثانيا" : تحليل بيرسون person

1- : دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات المناعية في كل مجموعة_على حدا

1-1- في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة (B = (سليم) benign)

يبين الجدول (24) أنّ قيمة معامل بيرسون (0.451) بين الملونين P53 و MDM2 وهذا يدل على وجود علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.05 % و أنّ قيمة معامل بيرسون (0.741) بين الملونين MDM2 و P21 ، فهناك علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01% ، و أنّ قيمة معامل بيرسون (0.349) بين الملونين P53 و P21 ، فهناك علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.05% .

- نتائج تحليل بيرسون : (جدول -24)

جدول -24 : يبين نتائج تحليل بيرسون لإيجابية الملونات المناعية في مجموعة الأورام السليمة

الملون المناعي		p53B	MDM2B	P21B
p53B	ارتباط بيرسون	1	.451*	.349*
	مستوى الدلالة		.014	.047
	العدد	24	24	24
MDM2B	ارتباط بيرسون	.451*	1	.741**
	مستوى الدلالة	.014		.000
	العدد	24	24	24
P21B	ارتباط بيرسون	.349*	.741**	1
	مستوى الدلالة	.047	.000	
	العدد	24	24	24

*. الارتباط معنوي عند مستوى 0.05 .

**. الارتباط كبير عند مستوى 0.01 .

1-2- في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة (M =(خبيث) malignant)

يبّين الجدول (25) أنّ قيمة معامل بيرسون (0.605-) بين الملونين P53 و MDM2 وهذا يدل على وجود علاقة عكسية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01 % و أنّ قيمة معامل بيرسون (0.831) بين الملونين MDM2 و P21 ، فهناك علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01 % ، و أن قيمة معامل بيرسون (0.489-) بين الملونين P53 و P21 ، فهناك علاقة عكسية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01% .

- نتائج تحليل بيرسون : (جدول –25)

جدول –25 : يبين نتائج تحليل بيرسون لإيجابية الملونات المناعية في مجموعة الأورام الخبيثة

		P53M	MDM2M	P21M
P53M	ارتباط بيرسون	1	-.605**	-.489**
	مستوى الدلالة		.001	.006
	العدد	26	26	26
MDM2M	ارتباط بيرسون	-.605**	1	.831**
	مستوى الدلالة	.001		.000
	العدد	26	26	26
P21M	ارتباط بيرسون	-.489**	.831**	1
	مستوى الدلالة	.006	.000	
	العدد	26	26	26

**. الارتباط كبير عند مستوى 0.01 .

ثالثا" : تحليل ANOVA

1– دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات المناعية و الجنس

(B =(سليم benign) و (M =(خبيث malignant)

بالنسبة لجنس المريض ، نقسّم العينة إلى مجموعتين ، المجموعة الأولى (المرضى الذكور) و المجموعة الثانية (المرضى الإناث) .

نلاحظ في الجدول (26) أنّ قيم مستويات الدلالة أكبر من 0.05 (لا توجد فروق معنوية) بين التعبيرية ، و بالتالي لا يوجد علاقة بين تعبيرية البروتينات (P53/P21/MDM2) و جنس المريض ضمن مجموعة الأورام السليمة و ضمن

مجموعة الأورام الخبيثة و أخيراً ضمن كامل العينة . (جدول –26)

جدول –26 : يبين نتائج تحليل ANOVA لدراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات المناعية و الجنس

	تعبيرية الملون المناعي		مجموع القيم	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
في كامل العينة	p53	بين المجموعتين	33.200	33.200	.037	.848
		ضمن المجموعتين	43017.3	896.195		
	P21	بين المجموعتين	1885.01	1885.01	1.241	.271
		ضمن المجموعتين	72887.0	1518.47		
	MDM2	بين المجموعتين	357.739	357.739	.288	.594
		ضمن المجموعتين	59704.8	1243.852		
مجموعة الأورام السليمة	p53B	بين المجموعتين	82.510	82.510	.206	.655
		ضمن المجموعتين	8829.51	401.342		
	MDM2B	بين المجموعتين	152.007	152.007	.194	.664
		ضمن المجموعتين	17257.4	784.430		
	P21B	بين المجموعتين	189.282	189.282	.381	.543
		ضمن المجموعتين	10917.3	496.245		
مجموعة الأورام الخبيثة	MDM2M	بين المجموعتين	1319.19	1319.19	1.098	.305
		ضمن المجموعتين	28832.9	1201.37		
	P21M	بين المجموعتين	2160.34	2160.34	2.064	.164
		ضمن المجموعتين	25117.6	1046.56		
	P53M	بين المجموعتين	1636.91	1636.91	1.276	.270
		ضمن المجموعتين	30782.0	1282.58		

2- دراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات و مكان الإصابة(الغدة المصابة)

(B =(سليم) benign) و (M =(خبيث) malignant)

بالنسبة لمكان الإصابة ، قُسِّمَت العينة إلى خمسة مجموعات ، المجموعة الأولى (الغدة النكفية) و المجموعة الثانية (الغدة تحت الفك) و المجموعة الثالثة (الغدة تحت اللسان) و المجموعة الرابعة (الغدد اللعابية الصغيرة) و أخيراً المجموعة الخامسة (أماكن أخرى) .

نلاحظ في الجدول (27) أنّ قيم مستويات الدلالة أكبر من 0.05 (لا توجد فروق معنوية) و بالتالي لا يوجد علاقة بين تعبيرية البروتينات (P53/P21/MDM2) و نوع الغدة اللعابية المصابة ضمن مجموعة الأورام السليمة و ضمن مجموعة الأورام الخبيثة و أخيراً ضمن كامل العينة . (جدول -27)

جدول -27 : يبين نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين الايجابية التعبيرية للملونات و مكان الإصابة (نوع الغدة) .

	تعبيرية الملون المناعي		مجموع القيم	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
في كامل العينة	p53	بين المجموعات	6285.214	2095.071	2.621	.062
		ضمن المجموعات	36765.343	799.247		
		المجموع الكامل	43050.557			
	P21	بين المجموعات	2858.796	952.932	.610	.612
		ضمن المجموعات	71913.224	1563.331		
		المجموع الكامل	74772.020			
	MDM2	بين المجموعات	3099.093	1033.031	.834	.482
		ضمن المجموعات	56963.534	1238.338		
		المجموع الكامل	60062.627			
مجموعة الأورام السليمة	p53B	بين المجموعات	1919.050	639.683	1.830	.174
		ضمن المجموعات	6992.979	349.649		
		المجموع الكامل	8912.030			

مجموعة الأورام الخبيثة	P53M	بين المجموعات	8819.257	2939.752	2.740	.068
		ضمن المجموعات	23599.726	1072.715		
		المجموع الكامل	32418.983			
مجموعة الأورام السليمة	MDM2B	بين المجموعات	5317.867	1772.622	2.932	.059
		ضمن المجموعات	12091.591	604.580		
		المجموع الكامل	17409.458			
مجموعة الأورام الخبيثة	MDM2M	بين المجموعات	2783.559	927.853	.746	.536
		ضمن المجموعات	27368.619	1244.028		
		المجموع الكامل	30152.178			
مجموعة الأورام السليمة	P21B	بين المجموعات	3366.108	1122.036	2.899	.060
		ضمن المجموعات	7740.570	387.028		
		المجموع الكامل	11106.678			
مجموعة الأورام الخبيثة	P21M	بين المجموعات	2503.186	834.395	.741	.539
		ضمن المجموعات	24774.795	1126.127		
		المجموع الكامل	27277.982			

3- دراسة العلاقة بين العمر و نوع الخزعة النسيجية

بالنسبة للعمر ، قُسِّمت العينة إلى خمسة مجموعات ، المجموعة الأولى (من عمر 1 سنة إلى 10 سنوات) و المجموعة الثانية (من عمر 11 سنة إلى 20 سنة) و المجموعة الثالثة (من عمر 21 سنة إلى 30 سنة) و المجموعة الرابعة (من عمر 31 سنة إلى 40 سنة) و المجموعة الخامسة (من عمر 41 سنة إلى 50 سنة) و المجموعة السادسة (من عمر 51 سنة إلى 60 سنة) و أخيراً المجموعة السابعة (من عمر 60 سنة و ما فوق) .

يبّين الجدول (28) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 (توجد فروق معنوية) و بالتالي يوجد علاقة بين عمر المريض و إصابته بورم سليم أو خبيث في أورام الغدد اللعابية . (جدول -28)

جدول –28 : يبين نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين العمر و نوع الخزعة النسيجية .

التابع المتغير	المجموعات الإحصائية	مجموع القيم	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
العمر	بين المجموعات	3234.683	3234.683	18.08	.000
	ضمن المجموعات	8583.497	178.823		

4- دراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات (P53/MDM2/P21) في مجموعة الأورام السليمة

- المعلومات الوصفية الإحصائية (جدول –29)

جدول –29 : يبين المعلومات الوصفية الإحصائية لمجموعات التلوين المناعي في مجموعة الأورام السليمة .

الملون المناعي	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ القياسي	مستوى الثقة 95%	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
p53	24	**52.69**	19.6845	4.018	44.3838	61.0079
mdm2	24	32.95	27.5124	5.615	21.3409	44.5758
p21	24	22.24	21.9749	4.485	12.9625	31.5209

يبيّن الجدول (30) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 ، وهذا يدل إلى وجود فروق ما بين تعبيرية الملونات المناعية في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة.

- نتائج تحليل Anova (جدول -30)

جدول -30 : يبين نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام السليمة .

التابع المتغير	المجموعات الإحصائية	مجموع القيم	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
الملون المناعي	بين المجموعات	11454.977	5727.488	10.559	.000
	ضمن المجموعات	37428.166	542.437		

يبيّن الجدول (31) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 (توجد فروق معنوية) مابين تعبيرية (P53/MDM2) و ما بين تعبيرية (P53/P21) وبالتالي هناك علاقة بين تعبيرية البروتين P53 و تعبيرية البروتين MDM2 و تعبيرية البروتين P21 كلٍّ على حدا في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة .

جدول -31 : يبين المقارنات المتعددة ما بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة

مقارنة بين تعبيرية الملونات فيما بينها		فرق المتوسط	الخطأ القياسي	مستوى الدلالة	مستوى الثقة 95%	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
p53	mdm2	19.73750*	6.72333	.017	2.9167	36.5583
	p21	30.45417*	6.72333	.000	13.6334	47.2750
mdm2	p53	-19.73750*	6.72333	.017	-36.5583	-2.9167
	p21	10.71667	6.72333	.287	-6.1041	27.5375
p21	p53	-30.45417*	6.72333	.000	-47.2750	-13.6334
	mdm2	-10.71667	6.72333	.287	-27.5375	6.1041

* متوسط الفرق مهم عند مستوى 0.05.

5- دراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات (P53/MDM2/P21) في مجموعة الأورام الخبيثة

- **المعلومات الوصفية الإحصائية** (جدول -32)

جدول -32 : يبين المعلومات الوصفية الإحصائية لمجموعات التلوين المناعي في مجموعة الأورام الخبيثة .

الملون المناعي	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ القياسي	مستوى الثقة 95%	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
p53	26	42.6038	36.13485	7.08666	28.0087	57.1990
mdm2	26	65.4962	35.27254	6.91675	51.2493	79.7430
p21	26	**76.33**	33.09567	6.49005	62.9708	89.7061

- نتائج تحليل Anova (جدول -33)

يبّين الجدول (33) أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 , وهذا يدل إلى وجود فروق ما بين تعبيرية الملونات المناعية في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة .

جدول -33 : يبين نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة الأورام السليمة .

التابع المتغير	المجموعات الإحصائية	مجموع القيم	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
الملون المناعي	بين المجموعات	15423.526	7711.763	6.347	**.003**
	ضمن المجموعات	91130.081	1215.068		

يبيّن الجدول (34) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 (توجد فروق معنوية) مابين تعبيرية (P53/P21) وبالتالي هناك ارتباط قوي بين تعبيرية البروتين P53

و تعبيرية البروتين P21 في مجموعة الأورام الخبيثة.

جدول –34 : يبين المقارنات المتعددة ما بين تعبيرية الملونات المناعية فيما بينها في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة .

مقارنة بين تعبيرية الملونات فيما بينها		فرق المتوسط	الخطأ القياسي	مستوى الدلالة	مستوى الثقة 95%	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
p53	mdm2	-22.89231	9.66782	.067	-47.0373	1.2526
	p21	-33.73462*	9.66782	**.004**	-57.8796	-9.5897
mdm2	p53	22.89231	9.66782	.067	-1.2526	47.0373
	p21	-10.84231	9.66782	.536	-34.9873	13.3026
p21	p53	33.73462*	9.66782	**.004**	9.5897	57.8796
	mdm2	10.84231	9.66782	.536	-13.3026	34.9873

* متوسط الفرق مهم عند مستوى 0.05.

6- دراسة العلاقة بين التابع المتغير p53 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة)

يبّين الجدول (35) أنّ مستوى الدلالة أقل من 0.05 ، مما يدل على وجود عدم تجانس مابين المجموعتين وبالتالي يوجد انحراف كبير أو اختلافات بالتباين ما بين المجموعتين .

جدول –35 : يبين نتائج تحليل levene لدراسة علاقة التابع المتغير (الملون المناعي P53) و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة) .

التابع المتغير	نوع الورم	المتوسط	الانحراف المعياري	العدد	توزيع F	df1	df2	مستوى الدلالة
الملون P53	سليم	52.6958	19.68450	24	19.8	1	48	**.000**
	خبيث	42.6038	36.13485	26				

يبيّن الجدول (36) أنّ قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 (لا توجد فروق معنوية)

و بالتالي ليس هناك ارتباط بين تعبيرية البروتين p53 وكون الورم سليم أو خبيث .

جدول –36 : يبين نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملون المناعي (P53) و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة) .

التابع المتغير	التابع المستقل	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
الملون P53	نوع الورم (سليم – خبيث)	1719.544	1.997	.164

7– دراسة العلاقة بين التابع المتغير Mdm2 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة)

يبّين الجدول (37) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 ، ممّا يدّل على وجود عدم تجانس مابين المجموعتين وبالتالي يوجد انحراف كبير أو اختلافات بالتباين ما بين المجموعتين .

جدول –37 : يبين نتائج تحليل levene لدراسة علاقة (التابع المتغير الملون المناعي MDM2) و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة) .

التابع المتغير	نوع الورم	المتوسط	الانحراف المعياري	العدد	توزيع F	df1	df2	مستوى الدلالة
الملون MDM 2	سليم	32.9583	27.51241	24	4.11	1	48	.048
	خبيث	64.60	34.72877	26				

يبّين الجدول (38) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 ، (توجد فروق معنوية) و بالتالي هناك ارتباط بين تعبيرية البروتين MDM2 وكون الورم سليم أو خبيث .

جدول –38 : يبين نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملون المناعي (MDM2) و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة) .

التابع المتغير	التابع المستقل	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
الملون MDM2	نوع الورم (سليم – خبيث)	12500.99	12.61	.001

8- دراسة العلاقة بين التابع المتغير p21 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة)

يبّين الجدول (39) أنّ مستوى الدلالة أقل من 0.05 ، مما يدل على وجود عدم تجانس مابين المجموعتين وبالتالي يوجد انحراف كبير أو اختلافات بالتباين ما بين المجموعتين .

جدول -39 : يبين نتائج تحليل levene لدراسة علاقة التابع المتغير (الملون المناعي P21) و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة) .

التابع المتغير	الورم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	توزيع F	df1	df2	مستوى الدلالة
P21	سليم	24	22.2	21.97496	5.698	1	48	.021
	خبيث	26	76.3	33.09567				

يبّين الجدول (40) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 (توجد فروق معنوية) و بالتالي هناك ارتباط بين تعبيرية البروتين P21 وكون الورم سليم أو خبيث .

جدول -40: يبين نتائج تحليل Anova لدراسة العلاقة بين تعبيرية الملون المناعي (P21) و نوع الخزعة النسيجية (سليمة – خبيثة).

التابع المتغير	التابع المستقل	المتوسط الحسابي	توزيع F	مستوى الدلالة
الملون P21	نوع الورم (سليم-خبيث)	36387.360	45.502	.000

الباب الرابع

المناقشة Discussion

الباب الرابع : المناقشة **Discussion**

تمّ إجراء البحث بهدف محاولة الوصول إلى الآلية الإمراضية لطريقة نشوء أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة ، من خلال تحليل و تقييم تعطيل وظيفة البروتين (P53) معتمدين على البيولوجيا الجزيئية من خلال استخدامنا للملونات المناعية المُظهِرة لبروتينات تتدخل في دورة حياة الخلية وهي : (P53 / P21/ MDM2) بسبب التأثير المتبادل فيما بينها عند حدوث الأذية الخلوية ، فعند حدوث الأذيّة يتفّعل البروتين (P53) و يُفّعل من بعده البروتين (P21) ليتمّ إيقاف الدورة الخلوية و إعطاء الفرصة لحدوث الإصلاح أو السير نحو الموت الخلوي المبرمج (Fulda, 2009) (Zhang et al., 2009a) (Damjanov et al., 1996) (Gibbs and Oliff, 1994) (AL-Timimi and AL-Katib) (Karagiannis et al., 2010) ، مع العلم أنّ دراسات عديدة ذكرت وظائف أخرى للبروتين (P21) بحسب موقعه ضمن الخلية (في النواة أو الهيولى) بحيث يمكن له أن يسّهل تجميع (CyclinD) مع (CDK) و بالتالي تسهيل إكمال الخلية لدورة حياتها و الهروب من الموت الخلوي المبرمج و كلّ ذلك عندما يكون هيولياً بالإضافة لدوره في تنظيم حركة الخلايا و الحدّ من انتشارها (Coqueret, 2003) ، و بتفعّيل البروتين (P53) يتفعّل البروتين (MDM2) المعاكس في فعله لوظيفة البروتين (P53) إذّ يقوم البروتين (MDM2) بربط (P53) في النواة و إخراجه إلى الهيولى ليتمّ تفكيكه من خلال الجسيمات الحالة

(Tao and Levine, 1999) (Patil et al., 2015) (Chène, 2003)
(Kubbutat et al., 1997) ، يتفاعل البروتين (MDM2) مع البروتين (RB)
فيكبح قدرة (RB) الكابحة للبروتين (E2F) و بالتالي يكبح إيقاف الخلية في
المرحلة (G1) (Hsieh et al., 1999, Hasty et al., Xiao et al., 1995 ,
2016) ، و بالتالي يقطع (MDM2) الاستموات المتواسط بالبروتين (E2F)
(Hernández-Monge et al., 2016) Loughran and La Thangue,)
2000) (Martin et al., 1995) (Xiao et al., 1995) .

من المفيد مناقشة و مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج أبحاث قامت بدراسة تعبيريّة واحدة من هذه البروتينات أو أثنين منها في أورام الغدد اللعابية ، مع العلم أنّ بعض الدراسات قد اقتصرت على دراسة إحدى هذه البروتينات في نوع معين من أورام الغدد اللعابية أو وفق درجة خباثة نسيجية محدّدة ، و لم نجد أية دراسة تناولت أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة و شملت البروتينات الثلاثة مجتمعة ، ففي دراسة Marques و زملائه اختبرت التعبيرات المناعية للبروتينات (MDM2، P53، P21WAF1 وPAKT) على مجموعة من أورام الغدد اللعابية السليمة فقط (Marques et al., 2008) ، و اختبرت دراسات Abd-Elhamid (*Abd-Elhamid and Elmalahy, 2010*) / ALRawi (AL-Rawi et al., 2010) / Potencz (Potencz et al., 1997) / Soini (Soini et al., 1992) / Kaplan (Kaplan et al., 2005) / Alves (Alves et al., 2004) / Mouth

التعبيرات المناعية (HIROYUKIMUTOH and KAZUTOOHNO, 2001) للبروتينات (MDM2، P53، P21) في السرطان الغدي المشبه بالبشروي و اختبرت دراسة de Lima و زملائه التعبيرات المناعية للبروتينات (MDM2، P53، P21WAF1 وPAKT) في السرطان الغدي الكيسي (de Lima et al., 2009) .

أولا" : مناقشة نتائج الوبائيات

- عمر المرضى

وجدنا أنّ أكثر الإصابات الورمّية كانت في الفئة العمرية (21–30 سنة) بنسبة مئوية و قدرها (30%) وبشكل مخالف للدراسات التي اعتمدت تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2005 (Rousseau and Badoual, 2011) (Barnes, 2005) و التي بينّت أنّ متوسط عمر المرضى حوالي (45 سنة) و أنّ أكثر الإصابات الورمية النوعية تكون في العقود (6 و7) و يمكننا إن نعلل هذا الاختلاف للفرق في حجم العينة المدروسة ، كما نختلف مع دراسة Israel Yair و الذي وجد أنّ أكثر الإصابات الورمية تحدث في العقدين الخامس و السادس (Israel et al., 2016) و مع دراسة Ali Zeki Naji التي بّينت أنّ العقد (الثالث–الرابع) من العمر هو المفضّل للآفات اللعابية الالتهابية والحميدة ، في حين كان العقد (الخامس والسادس) من العمر هو الفئة العمرية الشائعة للأورام الخبيثة (Naji, 2012) .

نختلف مع دراسة Tonon التي بينت أنّ أكثر الإصابات تحدث بين العقدين الخامس و السادس من العمر (Tonon et al., 2004) ، و مع دراسة Shukla و زملائه حيث تراوحت أعمار المرضى بين (7-87 سنة) بمتوسط قدره (43 سنة) (Shukla et al., 2012) و يمكننا أن نعزي هذا الاختلاف إلى الفرق في حجم العينة بين دراستنا و الدراسات السابقة .

- نوع الإصابة الورمية

في دراستنا كانت نسبة الإصابة بالأورام السليمة (48%) و بالأورام الخبيثة (52%) و بذلك نقترب من دراسة (Grage et al., 1961) التي وجدت أن (50%) من أورام الغدد اللعابية تكون خبيثة ، ومن تصنيف منظمة الصحة العالمية المعتمد في العديد من المقالات و الأبحاث (Rousseau and Badoual, 2011) (Barnes et al., 2005a) و الذي بيّن أنّ (54-79٪) من أورام الغدد اللعابية هي أورام سليمة و أن نسبة الأورام الخبيثة (21- 46٪) ، و من الدراسة المنجزة قي الأردن و التي وجدت أنّ (68,4%) من الأورام هي أورام سليمة و الباقي أورام خبيثة (Ma'aita et al., 1999) ، و نختلف مع دراسة Thompson التي اعتبرت أنّ أكثر من (75%) من أورام الغدد اللعابية هي أورام سليمة (Thompson, 2006) .

- جنس المريض

نختلف مع الدراسات (Rousseau and Badoual, 2011) (Barnes et al., 2005a) فيما يتعلق بالجنس و التي أظهرت أن النساء تكون أكثر عرضة للإصابة

من الذكور حيث لم يكن توزّع الإصابة متجانساً بين المرضى حسب جنس المريض في دراستنا (31 مريضاً ذكراً من أصل 50 مريضاً و بنسبة 62% ، 19 مريضة و بنسبة 38%) و بذلك نتفق مع الدراسة التي أُجريت في الأردن و التي بيّنت أنّ نسبة توزّع أورام الغدد اللعابية تكون أعلى عند الذكور و بنسبة (61,5%) منها عند الإناث (38,5%) (Ma'aita et al., 1999) و مع دراسة Tonon التي بينت أنّ أكثر الإصابات شيوعاً تكون لدى الرجال منها لدى النساء (Tonon et al., 2004) بيّنت دراستنا أنّه في مجموعة الأورام الخبيثة كانت نسبة الإصابة عند الذكور (73,07%) و عند الإناث (26,92%) ، و في مجموعة الأورام السليمة كانت نسبة الإصابة عند الذكور و الإناث (50%) ، و بذلك نختلف مع دراسة IsraelYair و الذي وجد أنّ نسبة الإصابة لدى الإناث (45٪) من الأورام الخبيثة و(59٪) من الأورام حميدة (Israel et al., 2016) و يمكننا أنّ نعزي هذا الاختلاف إلى حجم عينة الدراسة السابقة و التي بلغت (287 خزعة) .

- الغدّة المصابة

أظهرت دراستنا أنّه بنسبة (52%) كانت الإصابات في الغّدة النكفيّة وفي مجموعة الأورام السليمة بنسبة (54.17%) و في مجموعة الأورام الخبيثة بنسبة (50%) ، وبذلك نتفق مع تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام (2005) و مع جميع الدراسات و الأبحاث التي اعتمدت هذا التصنيف (Rousseau and Badoual, 2011) (Barnes et al., 2005a) فيما يتعلق بالغدة الأكثر إصابةً و نختلف في النسبة المئوية ، حيّث بين التصنيف أنّ نسبة أورام الغدة النكفية تكون (78%) من كافة أورام

الغدد اللعابية و (15–32%) منها تكون خبيثة .

نتفق مع دراسة Ali Zeki Naji التي بيّنت أنّ الغّدة النكفيّة هي الموقع الأكثر شيوعاً للإصابة الورمية و نختلف معها بالنسبة المئوية حيث كانت (63.6٪) (Naji, 2012) نختلف أيضاً مع دراسة Yair Israel حيث كانت نسبة إصابة الغدة النكفية بالأورام السليمة (87%) و بالأورام الخبيثة (55%) (Israel et al., 2016) ، و نعتقد أنّ مرد الاختلاف يعود إلى الفرق في حجم العينة بين دراستنا و الدراسات السابقة .

وجدنا في دراستنا أنّه بنسبة (28%) احتلّت الغدّة تحت الفك المرتبة الثانية و بنسبة (29.17%) في مجموعة الأورام السليمة و بنسبة (26.92%) في مجموعة الأورام الخبيثة ، وبذلك نختلف مع تصنيف منظمة الصحة العالمية ، حيث كانت نسبة أورام الغدّة اللعابية تحت الفك (10–12%) من كافة أورام الغدد اللعابية و (30–40%) منها تكون خبيثة

(Rousseau and Badoual, 2011) (Barnes et al., 2005a) ، كما نختلف مع الدراسة التي أجريت في سوريا حيث كانت نسبة إصابة الغدّة تحت الفك (11%) (محمود مللي، 2005) و يمكننا أنّ نعزي هذا الاختلاف إلى حجم عينة الدراسة السابقة و التي بلغت (232) عينة ، و مع الدراسة المنجزة في الأردن حيث نسبة إصابة الغدة تحت الفك بالأورام السليمة و الخبيثة كانت (10,4%) من مجمل الأورام (Ma’aita et al., 1999) .

لم تشتمل دراستنا على إصابات في الغدّة تحت اللسان سواء كانت سليمة أو خبيثة و بذلك نختلف مع تصنيف منظمة الصحة العالمية حيث تشكل أورام الغدة اللعابية

تحت اللسان (0.3-1%) من كافة أورام الغدد اللعابية ، و (70-90٪) منها تكون خبيثة (Barnes et al., 2005a) .

كانت نسبة إصابة الغدد اللعابية الصغيرة في دراستنا (12%) و بذلك نقترب من الدراسات التي وجدت أن أورام الغدد اللعابية الصغيرة تشكل (10 %) من كافة أورام الغدد اللعابية (Rousseau and Badoual, 2011) (Barnes et al., 2005a) و نختلف معهم بنسبة الأورام الخبيثة حيث كانت لدينا (15,38%) بينما كانت لديهم (45-50%) .

نختلف مع الدراسة التي أجريت في العراق حيث كانت نسبة الإصابة (39%) من الحالات (AL-Timimi and AL-Katib) و يمكننا أنّ نعزي هذا الاختلاف إلى اختيارهم لنوع محدد من أورام الغدد اللعابية (السرطان الغدي المشبه بالبشروي) .

نختلف أيضاً مع دراسة Yair Israel حيث كانت نسبة إصابة الغدد اللعابية الصغيرة بالأورام السليمة (4.7%) و بالأورام الخبيثة (36.6%) (Israel et al., 2016) .

نتفق مع الدراسة التي تعتبر أن الأورام اللعابية في اللسان وقاع الفم والمناطق خلف الرحى هي الأكثر خُبثاً (Barnes et al., 2005a) ، حيث تضمنت العينة لدينا حالة سرطان غدي من الدرجة الثالثة مأخوذة من سنخ رحى سفلية لذكر يبلغ من العمر (60) سنة .

وجدنا أنّ أكثر الأورام السليمة التي تصيب الغدّة النكفية تكون عند الإناث (7 حالات و بنسبة 29.2%) تليها عند الذكور (6 حالات و بنسبة 25%) ، بينما في الغدّة تحت الفك كانت الإصابات الأكثر لدى الذكور (4 حالات و بنسبة 16.7%) بينما لدى

الإناث (3 حالات و بنسبة 12.5%) .

إنّ أكثر الأورام الخبيثة التي تصيب الغدّة النكفية تكون عند الذكور (9 حالات و بنسبة 34.6%) تليها عند الإناث (4 حالات و بنسبة 15.4%) , بينما في الغدة تحت الفك كانت الإصابات الأكثر لدى الذكور (4 حالات و بنسبة 16.7%) بينما لدى الإناث (3 حالات و بنسبة 12.5%) .

ثانيا": مناقشة نتائج الدراسة التحليلية الإحصائية

تمّ تقييم التعبيرية المناعية كما ورد في دراسات (Oga et al., 2011)

(De Araujo et al., 2000) على النحو التالي : اعتبار التعبيرية المناعية سلبية (0–25٪ نوية إيجابية) ، ضعيفة (26–50٪) ، متوسطة (51–75٪) و شديدة (> 75٪) ، و بناء عليه ، عند مقارنة نتائج بحثنا مع نتائج الأبحاث الأخرى فالاختلاف و التوافق في النتائج يكون بحسب توصيف التعبيرية المناعية مع الأخذ بعين الاعتبار النسبة المئوية للإيجابية .

1- في كامل العينة

1-1- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P53) في كامل العينة

كانت التعبيرية المناعية للبروتين (P53) أعلى في مجموعة الأورام السليمة و بنسبة (52,7%)(تعبيرية متوسطة الشدة) مقارنة مع مجموعة الأورام الخبيثة و التي كانت بنسبة (40,9%) (تعبيرية ضعيفة الشدة) ، و بذلك نختلف مع دراسة Kim JW و زملائه و التي وجدت أنّ التعبيرية المناعية للبروتين (P53) كانت مرتفعة في المناطق السرطانية مقارنة مع المناطق السليمة في الورم

(Kim et al., 2011) و نعتقد أنّ مرد هذا الاختلاف يعود لاقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام (التحول الخبيث في الورم الغدي متعدد الأشكال) ، و مع دراسة Vékony و زملائه التي وجدت أنّ التعبيرية المناعية للبروتين (P53) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة و بنسبة (67٪) مقارنة مع مجموعة الأورام السليمة و التي كانت بنسبة (18٪) (Vékony et al., 2008) و نعتقد أنّ مرد هذا الاختلاف قد يعود إلى فرق حجم العينة في الدراسة السابقة مع دراستنا ، و مع دراسة Bassel Tarakji و زملائه التي وجدت أنّ تعبيرية البروتين (P53) كانت في محضرات الأورام السليمة (20.7%) وفي محضرات الأورام الخبيثة (37%) (Tarakji et al., 2010) و مع دراسة Deguchi و زملائه التي وجدت أنّ التعبيرية المناعية للبروتين (P53) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة و بنسبة (67٪) مقارنة مع مجموعة الأورام السليمة و التي كانت بنسبة (18٪) (Deguchi et al., 1993)

و نعتقد أنّ مرد هذا الاختلاف يعود لاقتصار الدراستين السابقتين على نوع محدد من الأورام (الورم الغدي متعدد الأشكال و السرطان الغدي الناشئ على حسابه) ، و مع دراسة Gomes و زملائه التي وجدت فرط في التعبيرية المناعية للبروتين (p53) في مجموعة الأورام السليمة و الخبيثة (Gomes et al., 2012) و نعتقد أنّ صغر حجم العينة في الدراسة السابقة (20 ورم سليم و 7 حالات خبيثة) قد يبرر الاختلاف .

1-2- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (MDM2) في كامل العينة

كانت التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة و بنسبة (64,6%) (تعبيرية متوسطة الشدة) مقارنة مع مجموعة الأورام السليمة و التي كانت بنسبة (32,9%) (تعبيرية منخفضة الشدة) .

1-3- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P21) في كامل العينة

كانت التعبيرية المناعية للبروتين (P21) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة و بنسبة (76,2%)(تعبيرية شديدة الشدة) مقارنة مع مجموعة الأورام السليمة و التي كانت بنسبة (22,2%) (تعبيرية سلبيـة) ، و بذلك نتفق مع دراسـة Bassel Tarakji و التي خَلُصت إلى أنّ تعبيريـة البروتين (P21) تزداد في الأورام الغديـة الخبيثـة مقارنة مع الأورام الغدية السليمة (Tarakji et al., 2010) و مع دراسة Deguchi و زملائه التي وجدت أنّ التعبيرية المناعية للبروتين (P21) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة و بنسبة (50٪) مقارنة مع مجموعة الأورام السليمة و التي كانت بنسبة (24٪) (Deguchi et al., 1993) .

2- في مجموعة الأورام السليمة

2-1- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P53) في مجموعة الأورام السليمة

وجدنا في مجموعة الأورام السليمة أنّ متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (52,7%) و هي تعتبر تعبيرية متوسطة الشدة ، و بذلك نختلف مع دراسة AL-Rawi و زملائه و التي وجدت سلبية التعبير في (70٪) من الحالات الورمية (AL-Rawi et al., 2010) و نعتقد أنّ صغر حجم العينة في الدراسة السابقة (10 أورام سليمة و 12 ورم خبيث) قد يبرر الاختلاف مع دراستنا ، و مع دراسة Shukla و زملائه و التي وجدت سلبية التعبير في كل الأورام المدروسة (Shukla et al., 2012) وهذا الاختلاف قد يكون عائداً لانتقاء أنواع محددة من الأورام في الدراسة السابقة (الورم الغدي متعدد الأشكال ، ورم وارتن) و مع دراسة Bassel Tarakji وزملائه حيث كانت نسبة الايجابية التعبيرية (20.7%) (Tarakji et al., 2010) و نعتقد أنّ مرد هذا الاختلاف يعود لاقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام (الورم الغدي متعدد الأشكال) ، و مع دراسة Kuzenko YV و زملائه حيث تعبيرية البروتين P53 (11,6%±2,3) (Kuzenko et al., 2016) و نعتقد أنّ صغر حجم العينة في الدراسة السابقة (15 خزعة) و اقتصارها على نوع محدد من الأورام اللعابية (ورم وارتن) قد يبرر الاختلاف مع دراستنا ، و مع دراسة Ferreira JC و زملائه حيث سلبية تعبيرية مناعية للبروتين P53

(≤5٪) (Ferreira et al., 2014) و مع دراســـة Alaizari NA و زملائــه حيث كانت متوســـط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (25,4%) (Alaizari et al., 2015) و نعتقد أنّ صغر حجم العينة في الدراستين السابقتين و اقتصارهما على نوع محدد من الأورام اللعابية (الورم الغدي متعدد الأشكال) قد يبرر الاختلاف مع دراستنا و أخيراً نختلف مع دراســة Marques YM حيث كانت تعبيرية للبروتين (P53) معدومة في جميع الأورام السليمة المدروسة (Marques et al., 2008) و نعتقد هنا أنّ سبب الاختلاف يعود إلى مشاركة البروتين (PAKT) مع البروتينات (P53/MDM2/P21) في الدراسة السابقة و الذي أظهر فرطاً في التعبيرية المناعية تشير بدورها إلى تعطيل في عمل البروتين (P53) .

2-2- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (MDM2) في مجموعة الأورام السليمة

وجدنا في مجموعة الأورام السليمة أنّ متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (32,9%) و هي تُعتبر تعبيرية ضعيفة الشدة ، وبذلك نختلف مع دراسة Marques YM حيث كانت تعبيرية البروتين (Mdm2) شديدة (فرط التعبير) في جميع الأورام السليمة المدروسة (Marques et al., 2008) و نعتقد هنا أنّ سبب الاختلاف يعود إلى مشاركة البروتين (PAKT) مع البروتينات (P53/MDM2/P21) في الدراسة السابقة و الذي أظهر فرطاً في التعبيرية المناعية تشير بدورها إلى زيادة نقل البروتين (MDM2) إلى النوى الخلوية و بالتالي تعطيل في عمل البروتين (P53) .

2-3- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P21) في مجموعة الأورام السليمة

كان متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 (22,2%) و هي تُعتبر تعبيرية سلبية و بذلك نتفق مع دراسة Marques YM في تصنيف التعبيرية المناعية (سلبية) و نختلف معه من حيث النسبة المئوية لتعبيرية البروتين (P21) و التي كانت معدومة (0%) في جميع الأورام السليمة المدروسة ، و نعتقد هنا أنّ سبب الاختلاف يعود إلى مشاركة البروتين (PAKT) مع البروتينات (P53/MDM2/P21) في الدراسة السابقة و الذي أظهر فرطاً في التعبيرية المناعية تشير بدورها إلى تعطيل في عمل البروتين P53) و بالتالي توقف تفعيل البروتين (P21) (Marques et al., 2008) .

3- في مجموعة الأورام الخبيثة

3-1- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P53) في مجموعة الأورام الخبيثة

وجدنا في مجموعة الأورام الخبيثة أنّ متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (40,9%) و هي تُعتبر تعبيرية ضعيفة الشدة (منخفضة) و بذلك نتفق مع دراسة Chen و زملائه حيث النسبة (41.5%) (Chen et al., 1996b) و مع دراسة Oga A حيث أظهرت (2) حالة سرطانية تعبير منخفض المستوى (20>)٪ للبروتين (P53) (Oga et al., 2011) ، و مع دراسة Bassel Tarakji و زملائه من حيث تصنيف التعبيرية (ضعيفة) و نختلف معها بالنسبة المئوية للايجابية التعبيرية (37%) (Tarakji et al., 2010) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعد إلى اقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام (السرطان المخاطي المشبه بالبشروي) .

نتفق مع دراسة الباحث زاهر عبدو من حيث تصنيف التعبيرية (منخفضة) و نختلف معها بالنسبة المئوية لتعبيرية البروتين P53 (31,5%) و يمكننا أنّ نعلّل الاختلاف لكون عيناته مأخوذة فقط من الغدد اللعابية الصغيرة و مقتصرة على نوع محدد من الأورام (زاهر عبدو،2011) ، ونتفق مع دراسة ALRawi و زملائه من حيث تصنيف التعبيرية (منخفضة) و نختلف معها بالنسبة المئوية لتعبيرية البروتين P53 (35%) (AL-Rawi et al., 2010) و يمكننا تعليل الاختلاف إلى اقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام ، ونتفق مع دراسة Potencz وزملائه من حيث تصنيف التعبيرية (منخفضة) و نختلف معها بالنسبة المئوية لتعبيرية البروتين P53 (50%) (Potencz et al., 1997) ، و نتفق مع دراسة Mouth و زملائه من حيث تصنيف التعبيرية (منخفضة) و نختلف معها بالنسبة المئوية لتعبيرية البروتين P53 (43%) (HIROYUKIMUTOH and KAZUTOOHNO, 2001) و نعتقد أن لحجم العينة دوراً مهماً في هذا الاختلاف .

نختلف مع دراسة de Lima و زملائه حيث كانت التعبيرية المناعية للبروتين (P53) قويةً جداً (de Lima et al., 2009) و نعتقد أن سبب الاختلاف يعود إلى صغر حجم العينة في الدراسة السابقة (22) حالة و اقتصارها على نوع محدد من الأورام (السرطان الغدي الكيسي) ، كما نختلف مع دراسة Grünewald و زملائه حيث كانت الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 مرتفعة في (25,5%) من الحالات السرطانية (Grünewald et al., 2016) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى دراسته لنوع

محدد من الأورام (السرطان الغدي القنيوي) و إلى فرق حجم العينة ، و نختلف مع دراسة Shukla و زملائه و التي وجدت سلبية التعبير في كل الأورام الخبيثة المدروسة (Shukla et al., 2012) وهذا قد يكون عائداً لانتقاء نوع محدد من أورام الغدد اللعابية في الدراسة السابقة (السرطان الغدي المشبه بالبشروي) ، ومع دراسة Abd–Elhamid وزميله حيث نسبة تعبيرية البروتين P53 (80%) (*Abd–Elhamid and Elmalahy, 2010*) و قد يكون السبب في الاختلاف أن هذه الدراسة اعتبرت التعبيرية إيجابية بوجود البروتين ضمن الهيولى بالإضافة للنواة في حين اعتبرنا في دراستنا أنّ البروتين معبراً عندما يكون في النواة فقط ، و مع دراسة Gallo و زملائه حيث النسبة المئوية للإيجابية التعبيرية للبروتين P53 كانت (67%) (*Gallo et al., 1995*) ويمكننا أنّ نُعزي هذا الاختلاف إلى أنه اعتبر الخزعة هي المفردة الإحصائية وحدد فقط عدد الخزعات التي أظهرت إيجابية بالتعبير المناعي و إلى الاختلاف في حجم العينة حيث أجريت الدراسة السابقة على (47) خزعة خبيثة نختلف مع دراسة Soini و زملائه حيث نسبة تعبيرية البروتين p53 (21%) (Soini et al., 1992) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى صغر حجم العينة في الدراسة السابقة و اقتصارها على نوع محدد من الأورام (12 حالة من السرطان الغدي المشبه بالبشروي) ، و مع دراسة Kaplan و زملائه حيث تراوحت نسبة التعبيرية بين (0%) و (17.2%) (Kaplan et al., 2005) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى اقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام (السرطان الغدي المشبه بالبشروي)

نختلف مع دراسة Alves و زملائه حيث تعبيرية البروتين P53 (53.3%) (Alves et al., 2004) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى صغر حجم العينة في الدراسة السابقة (15 خزعة) .

نختلف مع دراسات ، Qian X و زملائه (Qian et al., 2016) و Santini و زملائه (Santini et al., 2011) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى كبر حجم العينة في الدراسات السابقة بالمقارنة مع حجم العينة في دراستنا و إلى مشاركة البروتين (Ki67) مع البروتين (P53) على خلاف البروتينات المشاركة في دراستنا .

نختلف مع دراسة Malhotra KP التي بينت وجود فرط في التعبيرية المناعية للبروتين P53 في العناصر النسيجية السرطانية عند مقارنتها مع العناصر النسيجية التقليدية المكونة للورم (Malhotra et al., 2009) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى صغر حجم العينة في الدراسة السابقة (حالة سريرية واحدة) ، و مع دراسة Barrera و زملائه حيث تراوحت التعبيرية المناعية للبروتين P53 بين السلبية المُطلقة و الإيجابية الشديدة (Barrera et al., 2008) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى كبر حجم العينة في الدراسة السابقة و اقتصارها على نوع محدد من الأورام (47 عينة من السرطان الغدي الكيسي) ، و مع دراسة Wegner و زملائه حيث نسبة الإيجابية التعبيرية للبروتين (P53) (70%) (Wegner et al., 2006) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى اقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام (السرطان الغدي الكيسي) .

3-2- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (MDM2) في مجموعة الأورام الخبيثة

وجدنا في دراستنا أن متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (64,6%) و هي تعتبر تعبيرية متوسطة الشدة ، وبذلك نختلف مع دراسة الباحث زاهر عبدو حيث كانت تعبيرية البروتين MDM2 (83,2%) (زاهر عبدو،2011) و يمكننا أنّ نعلّل الاختلاف لكون عيناته مأخوذة فقط من الغدد اللعابية الصغيرة و مقتصرة على نوع محدد من الأورام ، و مع دراسة Schlott و زملائه التي وجدت إيجابية تعبيرية قوية للبروتين (MDM2) في (3) أورام خبيثة فقط من أصل (9) خزعات (Schlott et al., 2001) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى صغر حجم العينة في الدراسة السابقة كما نختلف مع دراسة de Lima Mde D و زملائه حيث كانت تعبيرية البروتين MDM2 قوية (de Lima et al., 2009) و نعتقد أن مشاركة البروتين (PAKT) في الدراسة السابقة و اقتصارها على نوع محدد من الأورام (السرطان الغدي الكيسي) قد يبرر هذا الاختلاف ، و نختلف مع دراسة de Araújo VC و زملائه حيث كانت التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) في الأورام الخبيثة شديدة جدا" (> 75٪) (De Araujo et al., 2000) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى اقتصار الدراسة السابقة على الأورام الغدية الخبيثة و التي تصيب الغدد اللعابية الصغيرة .

نتفق في دراستنا مع دراسة Abd-Elhamid وزميله من حيث تصنيف التعبيرية المناعية للبروتين MDM2 (متوسطة الشدة) و نختلف معها بالنسبة المئوية و التي كانت (70%) و نعتقد أن اقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام قد يبرر

الاختلاف الحاصل ، و نتفق مع دراسة Oga A (Oga et al., 2011) و زملائه التي وجدت تعبير مناعي متوسط المستوى (50%<) للبروتين (MDM2) في حالتين خبيثتين (*Abd-Elhamid and Elmalahy, 2010*) .

3-3- مناقشة نتائج تعبيرية البروتين (P21) في مجموعة الأورام الخبيثة

وجدنا أنّ متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 (76,2%) و هي تعتبر تعبيرية شديدة الشدة ، لذلك نتفق مع دراسة Bassel Tarakji و زملائه التي وجدت أن تعبيرية البروتين (P21) كانت قوية في الخلايا السرطانية (Tarakji et al., 2010) و مع دراسة الباحث زاهر عبدو من حيث أنّ تعبيرية البروتين (P21) تكون شديدة و قوية و نختلف معها بالنسبة المئوية (95,6%) (زاهر عبدو،2011) و يمكننا أنّ نعزي هذا الاختلاف إلى صغر حجم العينة (18 خزعة) و اقتصارها على نوع محدد من الأورام (السرطان المخاطي المشبه بالبشروي) في الدراسة السابقة .

نختلف مع دراسة Affolter A و زملائه التي وجدت أنّ (72٪) من العينات السرطانية أظهرت تعبيرية مناعية ضعيفة تصل إلى حدّ السلبية باستخدام الطرق المناعية التقليدية (IHC) (Affolter et al., 2005b) ، و مع دراسة Etemad-Moghadam و زملائه حيث كانت تعبيرية البروتين (P21) بنسبة (8,6%) و يمكننا أن نعزي الاختلاف إلى اعتباره الخزعة هي المفردة الإحصائية (*Abd-Elhamid and Elmalahy, 2010*) ، و مع دراسة de Lima Mde D و زملائه حيث كانت تعبيرية البروتين (P21) معدومة (de Lima et al., 2009) ، و نعتقد أن مشاركة

البروتين (PAKT) في الدراسة السابقة و اقتصارها على نوع محدد من الأورام (السرطان الغدي الكيسي) قد يبرر هذا الاختلاف ، كما نختلف أيضاً مع دراسة Talaat, Iman M و زملائه حيث كانت تعبيرية البروتين (P21) بنسبة (20%) و يمكننا أن نعزي الاختلاف إلى صغر حجم العينة في الدراسة السابقة (15 عينة) . (Talaat, 2013)

ثالثاً : مناقشة نتائج دراسة تعبيرية البروتين P53 في مجمل دراستنا

وجدنا في دراستنا وجود ارتباط بين تعبيرية البروتينات (P53/MDM2/P21) وكون الورم سليم أو خبيث ، و عدم وجود علاقة بين تعبيرية البروتينات (P53/P21/MDM2) و جنس المريض و نوع الغدة اللعابية المصابة ضمن مجموعة الأورام السليمة و ضمن مجموعة الأورام الخبيثة و أخيراً ضمن كامل العينة ، و أخيراً وجدنا ارتباط بين عمر المريض و إصابته بورم سليم أو خبيث في أورام الغدد اللعابية

مجموعة الأورام السليمة

كانت لدينا النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (52,7%) و هي تعتبر تعبيرية متوسطة الشدة ، و كانت النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (32,9%) و هي تعتبر تعبيرية ضعيفة الشدة ، و أخيراً كانت النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 (22,2%) و هي تعتبر تعبيرية سلبية .

إنّ نسبة تعبيرية البروتين P53 كانت هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية

السليمة عند مقارنتها مع نسبة تعبيرية البروتين MDM2 و البروتين P21 كلاً على حدا ، تليها نسبة تعبيرية البروتين MDM2 ، و قد تبّين في دراستنا وجود علاقة بين تعبيرية البروتين P53 و تعبيرية البروتين MDM2 و تعبيرية البروتين P21 كلاً على حدا في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ، كما تبيّن وجود فروق ذات دلالة إحصائية في التعبير المناعي بين البروتين MDM2 و البروتين p53 ، مع ظهور علاقة طردية قوية جد"ا لها دلالة إحصائية بمستوى 0.05 % ، كما توجد فروق ذات دلالة إحصائية في التعبير المناعي بين البروتين P21 و البروتين p53 مع ظهور علاقة طردية قوية جد"ا لها دلالة إحصائية بمستوى 0.05 % ، و أخيراً توجد فروق ذات دلالة إحصائية في التعبير المناعي بين البروتين MDM2 و البروتين P21 مع ظهور علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01% .

يمكن لنا أنّ نفسّر السلبية التعبيرية للبروتين P21 بأنّه عند حدوث الأذية يتفّعل البروتين P53 السليم في الحالة الفيزيولوجية الطبيعية و في الحالة الورمية من النمط (Wild Type) ليُفعّل من بعده البروتين P21 ، ولمّا كانت نسبة إيجابية البروتين P53 هي الأعلى في مجموعة الأورم السليمة علماً أنّ هذا الملوّن يعبّر عن البروتين P53 الطافر (mutant p53) غير الفعّال و الذي لا يفعّل البروتين P21 و بالتالي كان البروتين P21 المُفعَّل المُعّبر عنه في هذه المجموعة هو الأقل .

يمكن لنا أنّ نفسّر التعبيرية الضعيفة للبروتين MDM2 إلى تحرر البروتين P53 من سيطرة البروتين MDM2 و بالتالي يقوم البروتين P53 بوظيفته كعامل نسخ و من

البروتينات التي يقوم بتواسط نسخها البروتين MDM2 لكنّ بقاء إشارات أذية DNA تمنع البروتين MDM2 من القيام بالدور المعاكس للبروتين P53 مما يرفع من مستوى البروتين P53 المستقر و المفعّل و من مستوى البروتين MDM2 غير المستقر و غير المفعّل ، كما يمكننا تفسير التعبيرية الضعيفة للبروتين MDM2 إلى أنّ زيادة مستويات البروتين (P53) لا يعني بالضرورة زيادة مستويات البروتين (MDM2) و ذلك لأن زيادة مستويات البروتين (P53) يجب أن ترافقها تعديلات أخرى على البروتين مثل الفسفرة و الأستلة كي يصبح البروتين جاهزاً لتفعيل نسخ بروتينات معينة مثل البروتين (MDM2) و بذلك نتفق مع دراسة (Riley et al., 2008) .

يمكننا أن نُعزي العلاقة الطردية بين البروتينات في هذه المجموعة في أنّ زيادة التفعّيل للبروتين P53 تحفّز نسخ البروتين P21 و البروتين MDM2 .

مجموعة الأورام الخبيثة

تكون النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P53 (40,9%) و هي تعتبر تعبيرية ضعيفة الشدة (منخفضة) ، و تكون النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (64,6%) و هي تعتبر تعبيرية متوسطة الشدة ، و أخيراً النسبة المئوية لمتوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 (76,2%) و هي تعتبر تعبيرية شديدة الشدة .

إنّ نسبة تعبيرية البروتين P21 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة عند مقارنتها مع نسبة تعبيرية البروتين MDM2 و البروتين P21 كلاً على

حدا ، و تليها نسبة تعبيرية البروتين MDM2 ، و قد تبّين في دراستنا وجود فروق معنوية ما بين تعبيرية (P53/P21) وبالتالي هناك ارتباط قوّي بين تعبيرية البروتين P53 و تعبيرية البروتين P21 في مجموعة الأورام الخبيثة ، كما تبين وجود فروق ذات دلالة إحصائية في التعبير المناعي للبروتين P21 و البروتين p53 ، مع ظهور علاقة عكسية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01% ، كما توجد فروق ذات دلالة إحصائية في التعبير المناعي للبروتين MDM2 و البروتين P21 ، مع ظهور علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01 % ، و أخيراً تبين عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في التعبير المناعي للبروتين MDM2 و البروتين p53 ، مع ظهور علاقة عكسية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0.01 % .

يمكن لنا أنّ نفسّر التعبيرية المناعية الشديدة للبروتين P21 :

1- إنّ البروتين P21 لا يتفّعل عن طريق البروتين P53 بل يمكن أن يتفعّل بوسائط أخرى مثل (البروستاغلاندين A2) و حمض الريتيونيك العابر و من خلال عوامل النمو ، أيّ أنّ البروتين P53 يُفعّل البروتين P21 لكنه ليس حصرياً له (Etemad-Moghadam et al., 2007) .

2- إنّ تعبيرية البروتين P53 المنخفضة (40,9%) هي للبروتين الطافر (mutant p53) الذي لا يفعّل البروتين P21 و ما تبقى من نسبة (40,9%) هو عبارة عن بروتين P53 السليم (Wild Type) بإمكانه تفعيل البروتين P21 و هذا ما يفسر العلاقة العكسية التي توصلنا إليها .

يمكن لنا أن نفسر التعبيرية المناعية الضعيفة للبروتين P53 إلى آلية التلقيم الراجع فبعد أن يتفعّل البروتين P35 ترتفع مستوياته عندئذٍ يلعب البروتين MDM2 دوراً في إخراج البروتين p53 من النواة إلى الهيولى ليتمّ تحليله من خلال الجسيمات الحالة (Kubbutat et al., 1997) (Freedman et al., 1999) (Iwakuma and Lozano, 2003) (Dimri and Dimri, 2017) ، و هذا ما يفسّر العلاقة العكسية التي توصلنا إليها ، أمّا بالنسبة للتعبيرية المناعية المتوسطة للبروتين MDM2 فيمكننا أنّ نعزيها إلى عدة أمور:

1- أنّه حالما تزول الأذية و يصلح DNA ، يعود استقرار MDM2 فيعاود عمله في عدم تفعّيل P53 الذي سبق و تجمع بمستويات عالية أيّ يفعّل MDM2 كي يثبط P53 .

2- أنّه عند الأذية تنتج الخلية بالاعتماد على P53 بروتين MDM2 و بكميات كبيرة لكنّها تكبحه لتستفيد منه فيما بعد عند زوال الأذية في تنظيم مستويات P53 .

3- أنّ تعبيرية البروتين P53 المنخفضة (40,9%) هي للبروتين الطافر (mutant p53) الذي لا يفعّل البروتين MDM2 و ما تبقى من نسبة (40,9%) هو عبارة عن بروتين P53 السليم (Wild Type) بإمكانه تفعّيل البروتين MDM2 و هذا ما يفسّر العلاقة العكسية التي توصلنا إليها .

4- يرتبط تفعيل البروتين MDM2 أيضاً على مجموعة أخرى من البروتينات مثل

عائلة الكيناز تيرونين P-Akt (Yamaguchi et al., 2001) (Neitemeier et al., 2014) و ليس فقط عن طريق تفعّيل البروتين P53 .

5- إنّ زيادة مستويات البروتين P53 لا يعني بالضرورة زيادة مستويات البروتين MDM2 و ذلك لأنّ زيادة مستويات البروتين P53 يجب أنّ ترافقها تعديلات أخرى على البروتين مثل الفسفرة و الأستلة كي يصبح البروتين جاهزاً لتفعيل نسخ بروتينات معينّة مثل البروتين MDM2 (Riley et al., 2008) .

يمكننا أنّ نُعزي العلاقة الطردية بين البروتينات (MDM2/P21) في هذه المجموعة في أنّ زيادة التفعّيل للبروتين P53 تحفّز نسخ البروتين P21 و البروتين MDM2 ، أما العلاقة العكسية بين (MDM2/P53) و (P53/P21) فقد يعود السبب لاضطراب في وظيفة البروتين MDM2 و البروتين P21 (غير فعّالين) أو لاضطراب في عمليات الفسفرة و الأستلة للبروتين P53 و التي تتفعّل عند قيامه بتفعيل البروتين MDM2 و البروتين P21 ، بذلك نتفق مع دراسات (Wang et al., 2005) (Pan and Chen, 2003) (Du et al., 2009) (Fortunato et al., 2014) .

رابعاً : مناقشة نتائج تأثير نوع الخزعة النسيجية على الايجابية التعبيرية لكل بروتين على حدا

وجدنا في دراستنا وجود ارتباط بين تعبيرية البروتينات (P53/MDM2/P21) وكون الورم سليم أو خبيث ، و أنّ نسبة تعبيرية البروتين P53 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية السليمة (الأقل خبثاً) عند مقارنتها بمحضرات مجموعة الأورام الخبيثة

(الأكثر خبثاً) و توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين P53 مابين مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة و مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث مع وجود تناسب عكسي بين تعبيرية البروتين P53 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة/خبيثة) بمعنى أنّه تزداد تعبيرية البروتين P53 كلما قلت الخباثة الورمية (سلامة الورم) و لذلك وجدنا أنّ نسبة تعبيرية البروتين P53 كانت أكبر في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة من النسبة في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة ، و يمكننا تفسير ذلك أنهّ في الأورام السليمة يتمّ إنتاج كمية كبيرة من بروتين P53 الطافر و التي تقلّ في الأورام الخبيثة لمرحلة قد لا تستطيع المورثة من إنتاج هذا البروتين و هذا قد يُبرر النسب الحاصلة لدينا في الدراسة ، و بالمحصلة نستطيع القول أنّ تعبيرية البروتين P53 قد تلعب دوراً هاماً في تقييم التطور النسيجي الورمي فكلما كانت التعبيرية إيجابية كلّما ابتعدت الآفة عن الخباثة ، و بذلك نختلف مع دراسة ALRawi و زملائه ، و مع دراسة Abd–Elhamid وزميله و الذين وجَدوا علاقة طردية بين تعبيرية البروتين P53 و درجة الخباثة النسيجية في مجموعة من السرطان المخاطي المشبه بالبشروي الأولي (غير الناكس) .

إنّ نسبة تعبيرية البروتين MDM2 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة ، و توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين MDM2 مابين مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة و مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث ، و مع وجود علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0,01 % بين

تعبيرية البروتين MDM2 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة/خبيثة) بمعنى أنّه تزداد تعبيرية البروتين MDM2 كلما زادت الخباثة الورمية ، و لذلك وجدنا أنّ نسبة تعبيرية البروتين MDM2 كانت أكبر في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة من النسبة في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة .

إنّ نسبة تعبيرية البروتين P21 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللعابية الخبيثة عند مقارنتها بمحضرات مجموعة الأورام السليمة و قد وجدنا فروق دالة إحصائياً بين متوسط تعبيرية البروتين P21 مابين مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة و مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة ضمن عينة البحث ، و مع وجود علاقة طردية قوية جداً لها دلالة إحصائية بمستوى 0,01 % بين تعبيرية البروتين MDM2 و نوع الخزعة النسيجية (سليمة/خبيثة) بمعنى أنّه تزداد تعبيرية البروتين MDM2 كلما زادت الخباثة الورمية و لذلك وجدنا أنّ نسبة تعبيرية البروتين MDM2 كانت أكبر في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة من النسبة في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة .

نستطيع القول أنّ الإيجابية التعبيرية للبروتين P21 و الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 تتوافق مع درجة الخباثة النسيجية (أيّ كّلما تطور الورم باتجاه الخبث ازدادت التعبيرية) بعكس تعبيرية البروتين P53 و بالتالي يمكن اعتبار هذه التعبيرات المناعية كمؤشّر إنذاري و لاسيّما في أورام الغدد اللعابية السليمة القابلة للتحول الخبيث (الورم الغدي السليم متعدد الأشكال) .

الباب الخامس

الاستنتاجات Conclusion

الباب الخامس : الاستنتاجات Conclusion

1. يكون البروتين (P53) السليم في أورام الغدد اللعابية السليمة غير فعّال بينما يكون فعّال و يقوم بوظائفه الرقابية في أورام الغدد اللعابية الخبيثة .
2. يرتبط البروتين (P53) مع كلٍّ من البروتين (MDM2) و البروتين (P21) بعلاقة طردية في أورام الغدد اللعابية السليمة في حين تكون عكسية في أورام الغدد اللعابية الخبيثة مما يبّين وجود دوراً للبروتينات (MDM2/P21) في تعطيل البروتين P53 .
3. تحدث طفرة في البروتين (P53) في أورام الغدد اللعابية السليمة بنسبة (52,7%) و في أورام الغدد اللعابية الخبيثة بنسبة (40,9%) .
4. تتعلق طفرة البروتين (P53) بنوع الورم من كونه حميد أو خبيث .
5. فرط تعبيرية البروتين (P21) في أورام الغدد اللعابية الخبيثة يدّلنا على علاقته بالتحول السرطاني .

الباب السادس

التوصيات و المقترحات

Suggestions and Rec-ommendations

الباب السادس : التوصيات و المقترحات

Suggestions and Recommendations

1- نوصي بزيادة الاهتمام بالتلوين المناعي على الخزعات المأخوذة من الغدد اللعابية خصوصاً و من الحفرة الفموية عموماً لفائدتها في وضع التشخيص المناسب و تقديم معطيات تنبؤية عن سير الآفة .

2- نقترح إجراء دراسة كيميامناعية نسيجية تشمل تحري تعبيرية البروتين (P53) السليم و الطافر في أورام الغدد اللعابية .

3- ربط الدراسات الجزيئية المناعية لدور البروتين (P53) في أورام الغدد اللعابية مع الدراسات السريرية .

4- دراسة معمقة لتعبيرية البروتين (P21) في أورام الغدد اللعابية حسب موقعه في الخلية .

5- نوصي بتلوين الخزعات السليمة المأخوذة من الغدد اللعابية و بصورة خاصة القابلة للتحول نحو الخبث (الورم الغدي متعدد الأشكال) بالملون المناعي (P21) .

الملخص

خلفية و هدف البحث : تلعب الأورام دوراً مؤثراً على حياة الإنسان مما يتوجب تحريها و تشخيصها مبكراً لنستطيع تجنبها و الحصول على العلاج المناسب لها ، مما يعطي المريض فرصة جيدة للشفاء و البقاء على قيد الحياة .

نهدف من خلال هذا البحث إلى محاولة الوصول للآلية المرضية لطريقة نشوء أورام الغدد اللعابية السليمة و الخبيثة ، من خلال تحليل و تقييم تعطيل وظيفة البروتين (P53) معتمدين على البيولوجيا الجزيئية من خلال استخدامنا للملونات المناعية المُظهرة لبروتينات تتدخل في دورة حياة الخلية وهي : (P53 – P21– MDM2) بسبب التأثير المتبادل فيما بينها عند حدوث الأذية .

يهدف البحث إلى :

1– تحّري تعبيرية البروتينات (P53 و P21 و MDM2) في مجموعة أورام الغدد اللعابية الخبيثة بهدف مقارنتها مع تعبيريتها في مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة .

2– دراسة إمكانية وجود ارتباط بين تعبيرية البروتينات (P53 و P21 وMDM2) فيما بينّها ضمن عينة الأورام السليمة ، و فيما بينها ضمن عينة الأورام الخبيثة .

3– دراسة إمكانية وجود ارتباط بين تعبيرية البروتينات (P53 و P21 وMDM2) مع بعض المعطيات التشخيصية و السريرية المتعلقة بالإصابة الورمية .

مواد و طرائق البحث : تمت دراسة (50) خزعة نسيجية مأخوذة من مرضى راجعوا قسم جراحة الفم و الفكين في كلية طب الأسنان جامعة دمشق وقسم الجراحة الفكية في مشفى ابن النفيس و مشفى دمشق بين أعوام (2008-2013) ، و كانوا مصابين بمجموعة من أورام الغدد اللعابية و قد أجري لهم العمل الجراحي المناسب بعد الفحص وتشخيص الإصابة الورمية ، وقد تضمنت العينة ((24) ورماً غدياً سليماً و (26) ورماً غدياً خبيثاً) .

تم تقطيع من كل عينة (4) شرائح ، ثلاثة منها لتلون بالملونات المناعية باستعمال مجموعة تلوين من إنتاج شركة (BIO SB) الأميركية و تشتمل على ضد فأري وحيد النسيلة للبروتين (Wild Type P53) البشري و ضد أرنب متعدد النسائل للبروتين (MDM2) البشري و أخيراً ضد البروتين (P21) ، أما الشريحة الرابعة فقد لونت بملون هيماتوكسيلين الإيوزين لتأكيد التشخيص النسيجي ولم يتم إدخالها في الدراسة الإحصائية .

استخدمنا لتحليل النتائج الاختبارات التالية :

1- تحليل T للعينة المزاوجة (paired sample t-test) ضمن المجموعة الواحدة ، كما تم تطبيق تحليل T ثنائي العينة (two sample t-test) للمقارنة بين المجموعتين .

2- اختبار انوفا للعينات المستقلة (Anova Test) .

3- اختبار معامل الارتباط بيرسون (Person Test) .

احتوى التحليل الإحصائي على جداول بالإحصاءات الوصفية ، وتمّت معالجة البيانات باستخدام برنامج SPSS الإصدار 13.0 عند مستوى دلالة أصغر من (0.05) و مستوى ثقة (95%) .

النتائج : كانت التعبيرية المناعية للبروتين (P53) أعلى في مجموعة الأورام السليمة و بنسبة (52,7%)(تعبيرية متوسطة الشدة) مقارنة مع مجموعة الأورام الخبيثة و التي كانت بنسبة (40,9%) (تعبيرية ضعيفة الشدة) ، و كانت التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة و بنسبة (64,6%) (تعبيرية متوسطة الشدة) مقارنة مع مجموعة الأورام السليمة و التي كانت بنسبة (32,9%) (تعبيرية منخفضة الشدة) ، و كانت التعبيرية المناعية للبروتين (P21) أعلى في مجموعة الأورام الخبيثة و بنسبة (76,2%) (تعبيرية شديدة الشدة) مقارنة مع مجموعة الأورام السليمة و التي كانت بنسبة (22,2%) (تعبيرية سلبيــة) .

وجدنا في دراستنا ارتباط بين تعبيرية البروتينات (P53/MDM2/P21) وكون الورم سليم أو خبيث ، و عدم وجود علاقة بين تعبيرية البروتينات (P53/P21/MDM2) و جنس المريض و نوع الغدة اللعابية المصابة ضمن مجموعة الأورام السليمة و ضمن مجموعة الأورام الخبيثة و أخيراً ضمن كامل العينة ، وأخيراً وجدنا ارتباط بين عمر المريض و إصابته بورم سليم أو خبيث في أورام الغدد اللعابية .

وجدنا في دراستنا أنّ تعبيرية البروتين (P53) قد تلعب دوراً هاماً في تقييم التطور النسيجي الورمي فكلما كانت التعبيرية إيجابية كلّما ابتعدت الآفة عن الخباثة ، و أنّ الإيجابية التعبيرية للبروتين (P21) و الإيجابية التعبيرية للبروتين (MDM2) تتوافق مع درجة الخباثة النسيجية (أيّ كّلما تطور الورم باتجاه الخبث ازدادت التعبيرية) و بصورة معاكسة مع تعبيرية البروتين (P53) و بالتالي يمكن اعتبار هذه التعبيرات المناعية كمؤشّر إنذاري و لاسيّما في أورام الغدد اللعابية السليمة القابلة للتحول الخبيث .

الاستنتاج :

- يكون البروتين (P53) السليم في أورام الغدد اللعابية السليمة غير فعّال بينما يكون فعّال و يقوم بوظائفه الرقابية في أورام الغدد اللعابية الخبيثة .
- ترتبط تعبيرية البروتين (P53) مع كلٍّ من تعبيرية البروتين (MDM2) و تعبيرية البروتين (P21) بعلاقة طردية في أورام الغدد اللعابية السليمة في حين تكون عكسية في أورام الغدد اللعابية الخبيثة مما يبّين وجود دوراً للبروتينات (MDM2/P21) في تعطيل البروتين (P53) .
- تحدث طفرة في البروتين (P53) في أورام الغدد اللعابية السليمة بنسبة (52,7%) و في أورام الغدد اللعابية الخبيثة بنسبة (40,9%) .

- تتعلق طفرة البروتين (P53) بنوع الورم من كونه حميد أو خبيث .
- فرط تعبيرية البروتين (P21) في أورام الغدد اللعابية الخبيثة يدّلنا على علاقته بالتحول السرطاني .

Abstract

Background And Aim:

Tumors play an important role on human life, which must be in-vestigated and diagnosed early so that we can avoid them and obtain appropriate treatment, giving the patient a good chance of healing and survival .

The objective of this research is to try to reach the pathogenesis mechanism for the development of benign and malignant salivary glands tumors by analyzing and evaluating the obstruction of protein function (P53) through molecular biology and the use of Immune Coloring for proteins that interfere with the cellular cycle (P53-P21-MDM2) Because of their reciprocal impact when cellular damage occurs .

The research aims to:

1. Study the immune expression of proteins (P53, P21 and MDM2) in the group of malignant salivary tumors to compare with the immune expression in the benign tumors group .

2 - study the relationship between the immune expression of proteins (P53, P21 and MDM2) within the benign group of tumors, and within the group of malignant tumors .

3 - Studying the relationship between the immune expression of proteins (P53, P21 and MDM2) with some diagnostic and clinical information related to the injury.

METHODS: We studied (50) tissue biopsies from patients who visited the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the Faculty of Dentistry, Damascus University - Department of Oral and Maxillofacial Surgery at(Ibn Al-Nafis) Hospital and (Damascus Hospital) between (2008 and 2013). They underwent surgery on the salivary glands after diagnosis was confirmed. The study included (24) benign tumors and (26) malignant tumors. Each sample was cut into four slices, three of which were immunologically stained using a coloring group produced by (BIO SB) , Includes :

- Against monoclonal mouse for protein (Wild P53 type) human .
- Against the multiviral rabbit protein (MDM2) human .
- And finally against human protein (P21) .

We used hematoxylin-eosine dye to color the fourth slide to confirm the diagnosis and did not enter the statistical study.

We used to analyze the results :

- We used (paired sample t-test) with one group, and (two sample t-test) were used to compare the two groups.
- Anova test for independent samples (ANOVA test) .
- Pearson correlation coefficient (Person Test) .

Statistical analysis included tables with descriptive statistics, and data were processed using (SPSS -13.0) at a level below 0.05 and 95% confidence level .

RESULTS:

- The P53 immune expression was highest in the benign tumors group (52.7%) compared to the malignant tumors group (40.9%) .
- The MDM2 immune expression was highest in the malig-nant tumors group (64.6%) compared to the benign tumors group (32.9%) .
- The P21 immune expression was highest in the malignant tumors group (%76,2) compared to the benign tumors group (%22,2) .

We found a link between the expression of proteins (P53 / MDM2 / P21) and tumor type (benign or malignant) , lack of re-lationship with the patient's sex and the type of infected salivary gland, and finally we found a link between age and tumor type (benign or malignant) .

The protein expression of the protein (P53) was higher in the group of intact tumors and (52.7%) than the malignant tumor group (40.9%). (MDM2) was highest in the group of malignant tumors and 64.6% (mean moderate intensity) compared to the group of intact tumors, which was (32.9%) (expression of low intensity), and was the expression of immunosuppressive protein (P21) was highest in the group of malignant tumors and 76.2% (severe expression) compared to the group of intact tumors which was (22.2%) (expressive o Endodontic). In the study, there was a correlation between the expression of proteins (P53 / MDM2 / P21), the tumor being healthy or malignant, and the absence of a relationship between the expression of proteins (P53 / P21 / MDM2) , the sex of the patient and the type of salivary gland within the group of intact tumors, Malignant tumors and finally within the whole sample, and finally we found a link between the age of the patient and a healthy or malignant tumor in salivary gland tumors. In our study, the expression of P53 protein may play an important role in assessing histological tissue

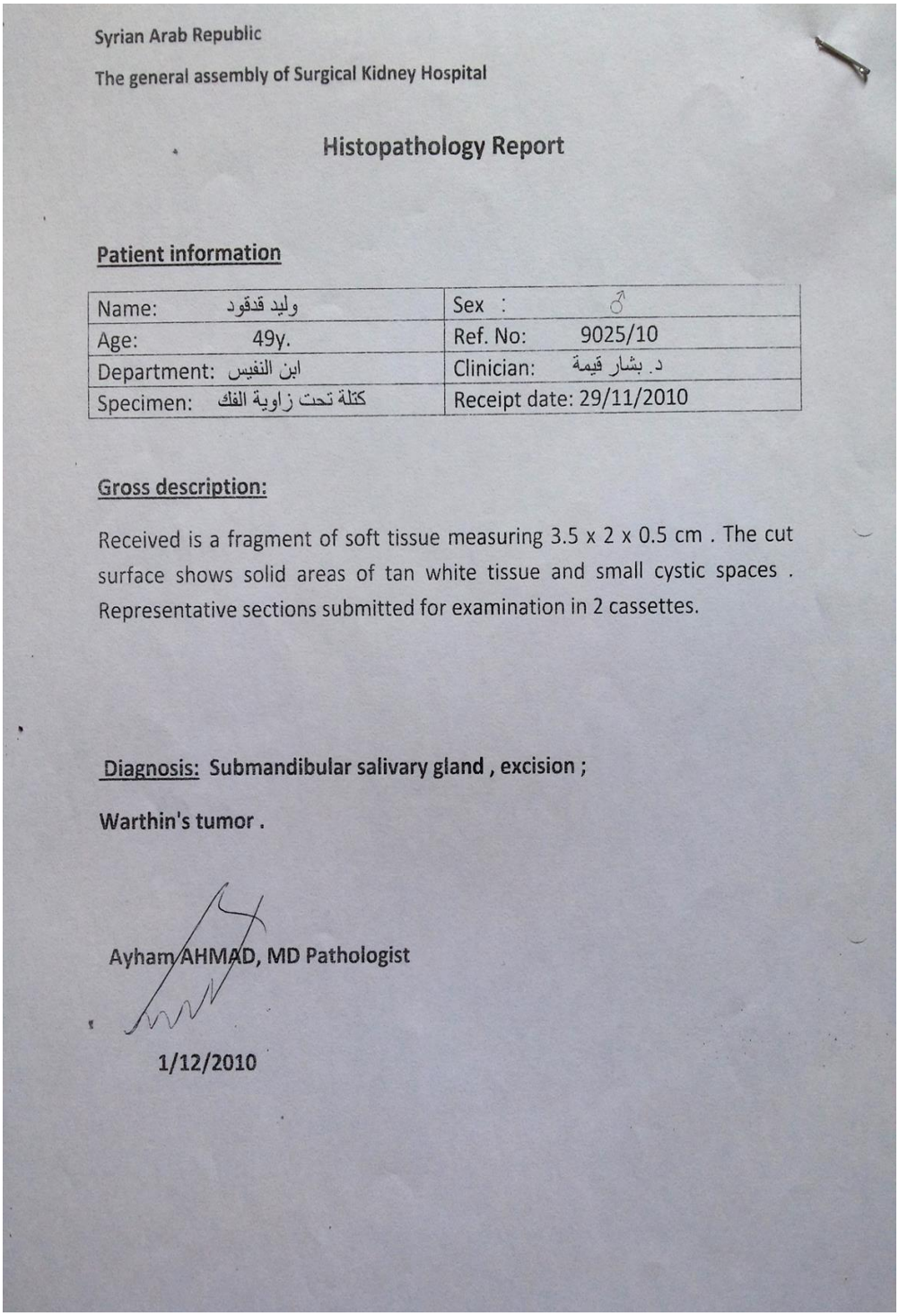
deveopment. The more positive expression is when the lesion departs from malignancy, the positive expression of P21 and the positive expression of MDM2 correspond to the degree of tissue malignancy (P53) and thus can be considered as an immunological marker, especially in healthy salivary glands malignant mutations.

Conclusions: The proper protein (P53) in healthy salivary gland tumors is not effective While being effective and performing its control functions in malignant salivary gland tumors. The protein (P53) is associated with both the MDM2 and P21 protein in a positive relationship with intact salivary gland tumors, whereas in the malignant salivary gland tumors, the role of proteins (MDM2 / P21) in P53 is inhibited. There is a mutation in protein (P53) in healthy salivary gland tumors (52.7%) and in malignant salivary gland tumors (40.9%). The protein mutation (P53) is related to the type of tumor being benign or malignant. Hyperpigmentation of protein (P21) in malignant salivary gland tumors indicates its relation to cancerous growth .

الملحق

Appendix

- بعض التقارير النسيجية المأخوذة من قسم النسج و التشريح المرضي في مشفى الكلية الجراحي التابع لمشفى ابن النفيس – دمشق



Syrian Arab Republic

The general assembly of Surgical Kidney Hospital

Histopathology Report

Patient information

Name: وليد قدقود	Sex : ♂
Age: 49y.	Ref. No: 9025/10
Department: ابن النفيس	Clinician: د. بشار قيمة
Specimen: كتلة تحت زاوية الفك	Receipt date: 29/11/2010

Gross description:

Received is a fragment of soft tissue measuring 3.5 x 2 x 0.5 cm . The cut surface shows solid areas of tan white tissue and small cystic spaces . Representative sections submitted for examination in 2 cassettes.

Diagnosis: Submandibular salivary gland , excision ;

Warthin's tumor .

Ayham AHMAD, MD Pathologist

1/12/2010

Syrian Arab Republic

The general assembly of Surgical Kidney Hospital

Histopathology Report

Patient information

Name: جميلة الفراج	Sex: ♀
Age: 50y.	Ref. No: 6430/2010
Department: ابن النفيس	Clinician: د. خليل القصير
Specimen: كتلة على حساب الغدة النكفية	Receipt date:17/2/2010

Gross description:

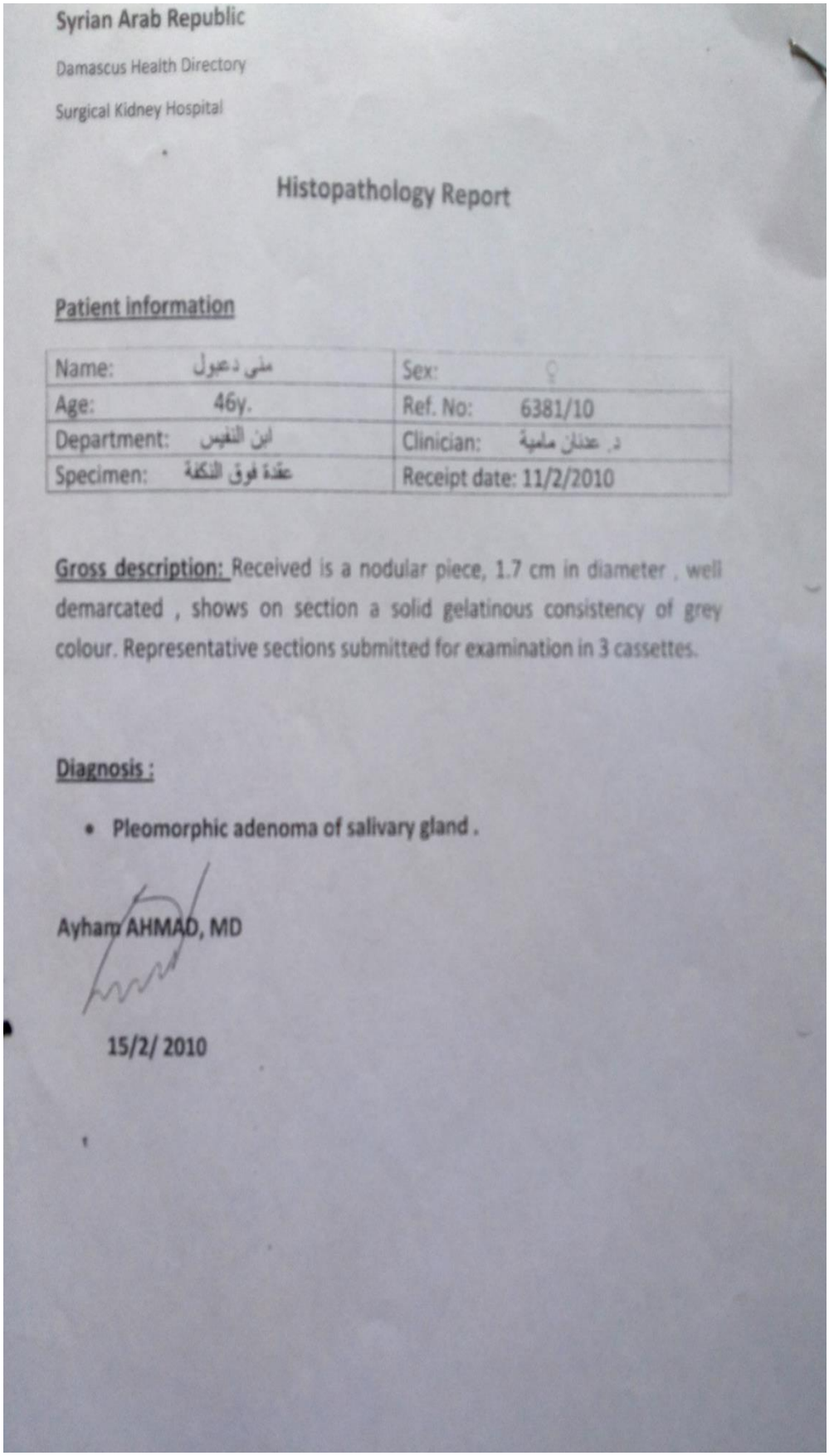
Received is a nodular mass , 3 cm in diameter , well demarcated and encapsulated . The cut surface shows soft glistening yellowish tissue . Representative sections submitted for examination in 6 cassettes.

Diagnosis:

- **Myoepithelioma of salivary gland .**

Ayham AHMAD, MD

22/ 2 / 2010



Syrian Arab Republic

Damascus Health Directory

Surgical Kidney Hospital

Histopathology Report

Patient information

Name:	منى دعبول	Sex:	♀
Age:	46y.	Ref. No:	6381/10
Department:	ابن النفيس	Clinician:	د. عدنان مامية
Specimen:	عقدة فوق الترقوة	Receipt date:	11/2/2010

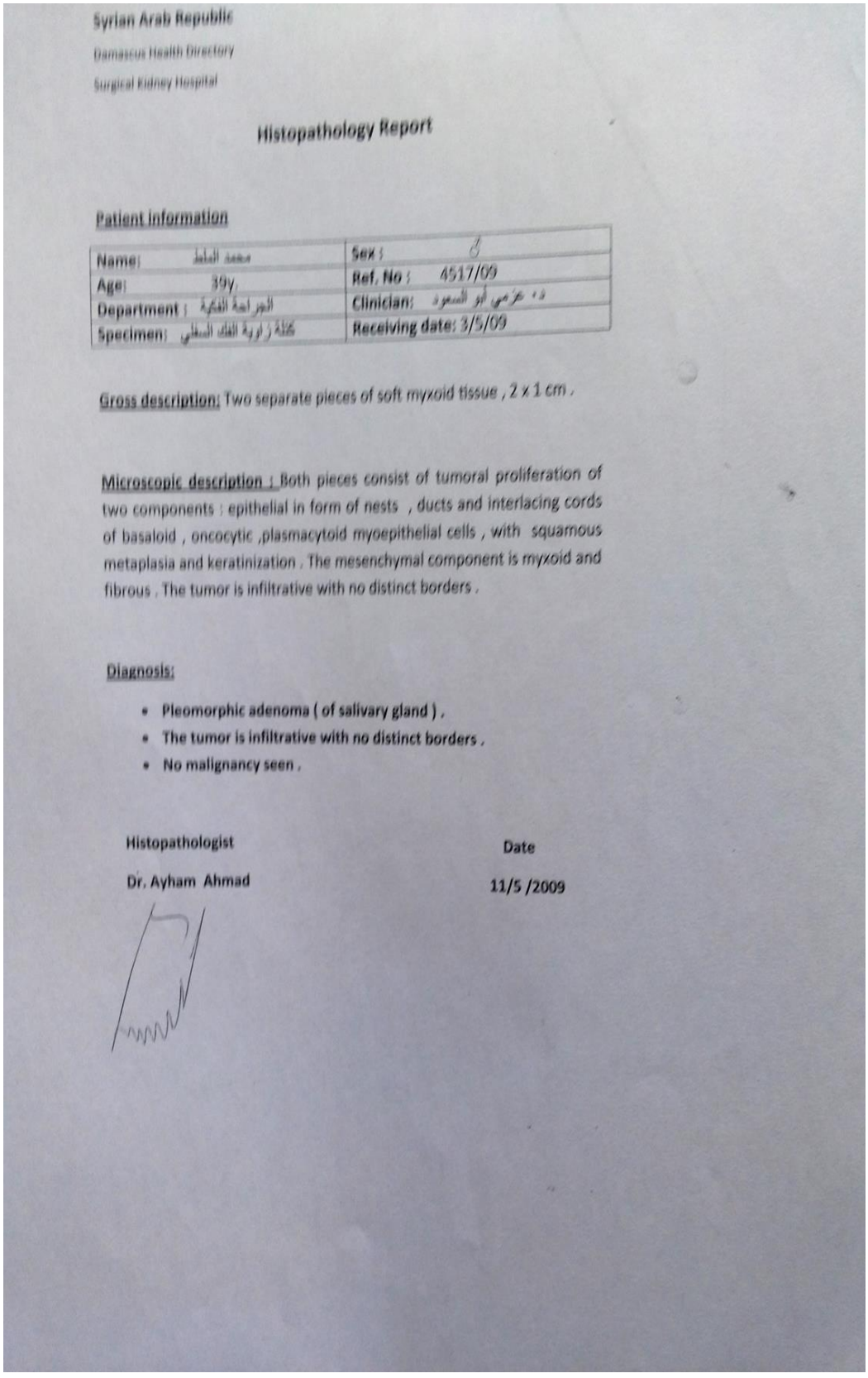
Gross description: Received is a nodular piece, 1.7 cm in diameter , well demarcated , shows on section a solid gelatinous consistency of grey colour. Representative sections submitted for examination in 3 cassettes.

Diagnosis :

- **Pleomorphic adenoma of salivary gland .**

Ayham AHMAD, MD

15/2/ 2010



Syrian Arab Republic

Damascus Health Directory

Surgical Kidney Hospital

Histopathology Report

Patient information

Name: محمد الملط	Sex : ♂
Age: 39y.	Ref. No : 4517/09
Department : الجراحة الفكية	Clinician: د. عزمي أبو السعود
Specimen: كتلة زاوية الفك السفلي	Receiving date: 3/5/09

Gross description: Two separate pieces of soft myxoid tissue , 2 x 1 cm .

Microscopic description : Both pieces consist of tumoral proliferation of two components : epithelial in form of nests , ducts and interlacing cords of basaloid , oncocytic ,plasmacytoid myoepithelial cells , with squamous metaplasia and keratinization . The mesenchymal component is myxoid and fibrous . The tumor is infiltrative with no distinct borders .

Diagnosis:

- **Pleomorphic adenoma (of salivary gland) .**
- **The tumor is infiltrative with no distinct borders .**
- **No malignancy seen .**

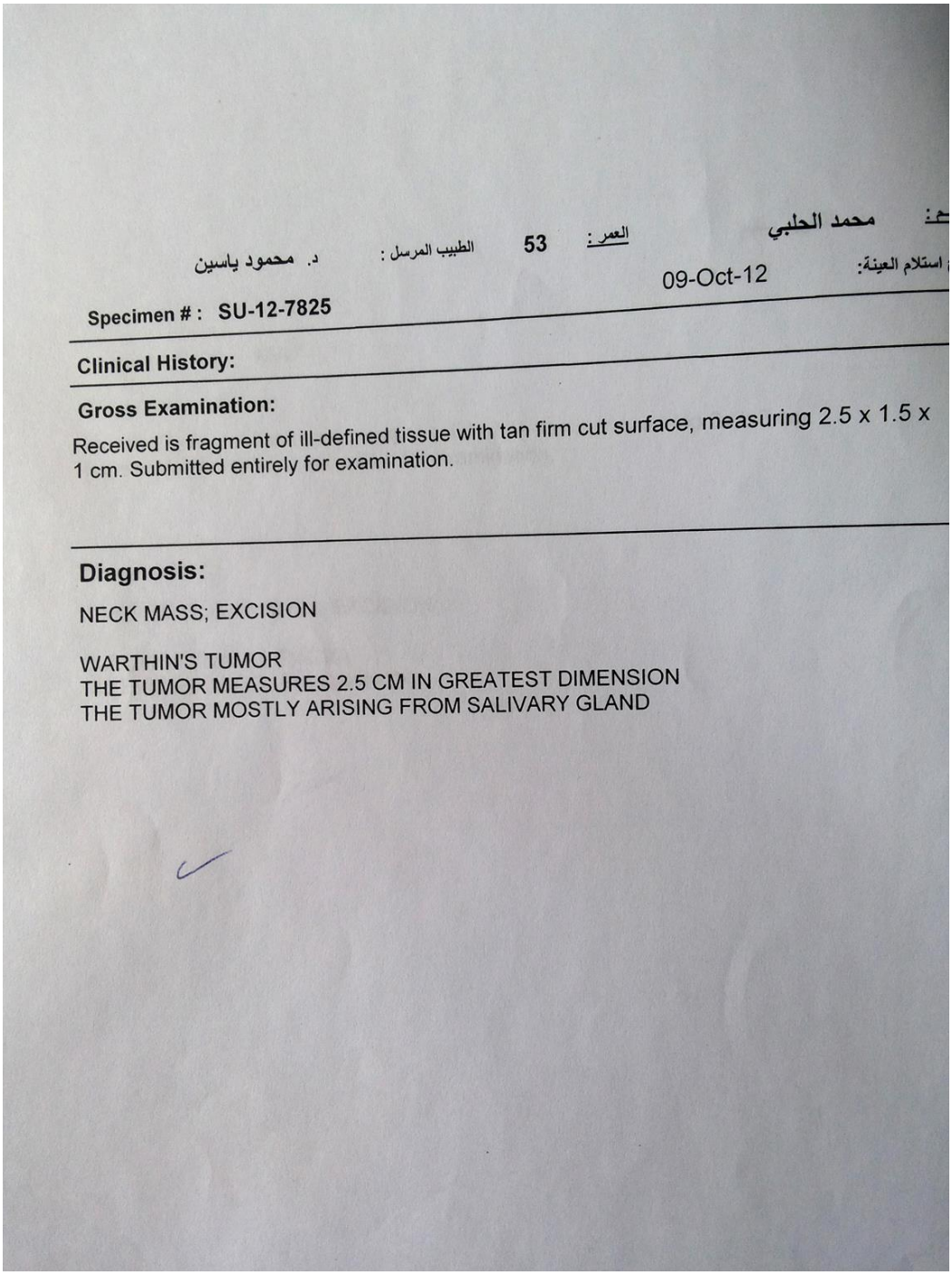
Histopathologist

Dr. Ayham Ahmad

Date

11/5 /2009

- بعض التقارير النسيجية المأخوذة من قسم النسج و التشريح المرضي في مشفى دمشق



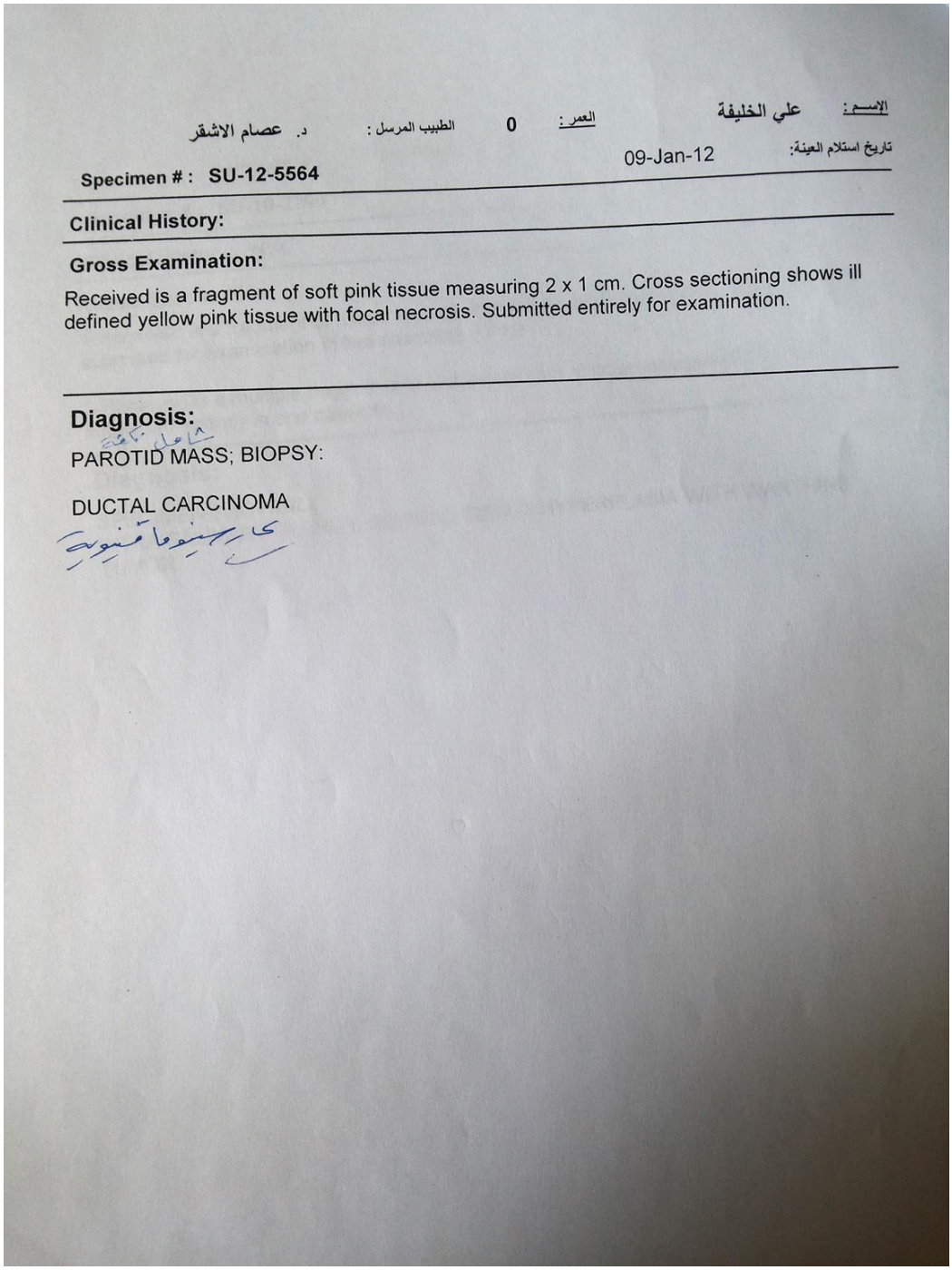
محمد الحلبي :ح
العمر: 53 الطبيب المرسل : د. محمود ياسين
استلام العينة: 09-Oct-12
Specimen # : SU-12-7825

Clinical History:

Gross Examination:
Received is fragment of ill-defined tissue with tan firm cut surface, measuring 2.5 x 1.5 x 1 cm. Submitted entirely for examination.

Diagnosis:
NECK MASS; EXCISION

WARTHIN'S TUMOR
THE TUMOR MEASURES 2.5 CM IN GREATEST DIMENSION
THE TUMOR MOSTLY ARISING FROM SALIVARY GLAND



الإسم: علي الخليفة العمر: 0 الطبيب المرسل : د. عصام الاشقر

تاريخ استلام العينة: 09-Jan-12

Specimen # : SU-12-5564

Clinical History:

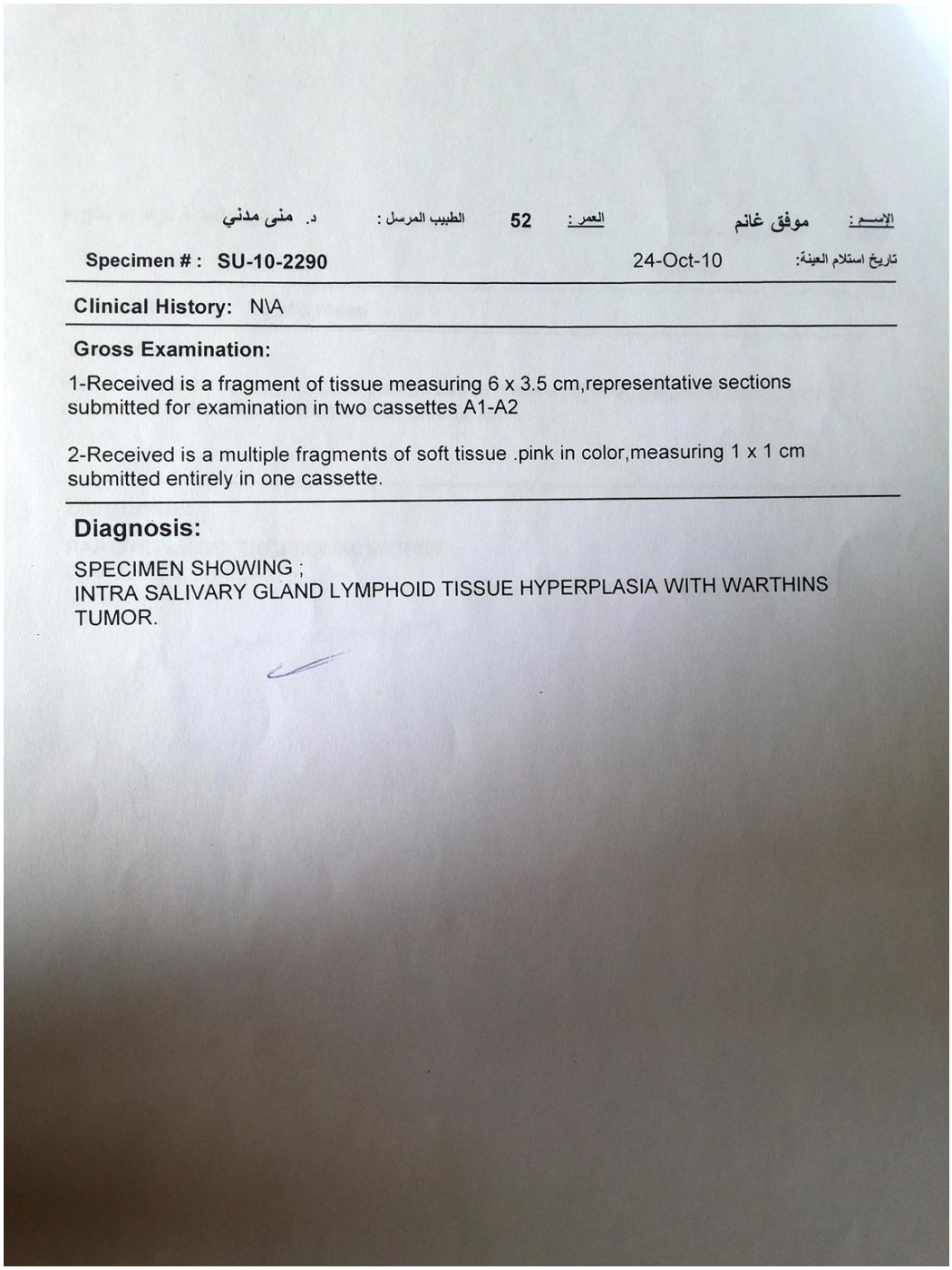
Gross Examination:

Received is a fragment of soft pink tissue measuring 2 x 1 cm. Cross sectioning shows ill defined yellow pink tissue with focal necrosis. Submitted entirely for examination.

Diagnosis:

PAROTID MASS; BIOPSY:

DUCTAL CARCINOMA



الإســم : موفق غانم العمر : 52 الطبيب المرسل : د. منى مدني

تاريخ استلام العينة: 24-Oct-10 Specimen # : SU-10-2290

Clinical History: N\A

Gross Examination:

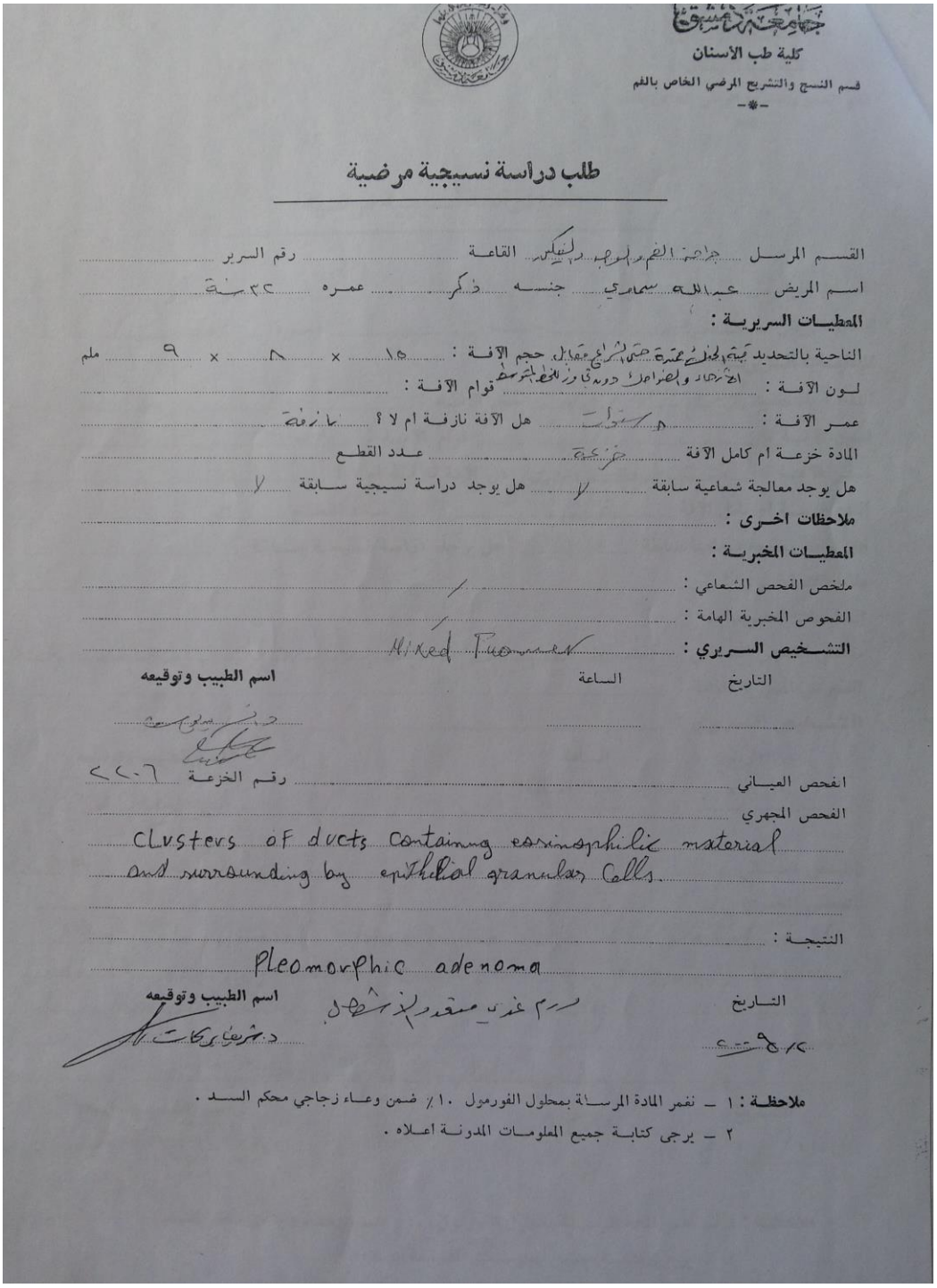
1-Received is a fragment of tissue measuring 6 x 3.5 cm,representative sections submitted for examination in two cassettes A1-A2

2-Received is a multiple fragments of soft tissue .pink in color,measuring 1 x 1 cm submitted entirely in one cassette.

Diagnosis:

SPECIMEN SHOWING ;
INTRA SALIVARY GLAND LYMPHOID TISSUE HYPERPLASIA WITH WARTHINS TUMOR.

- بعض التقارير النسيجية المأخوذة من قسم النسج و التشريح المرضي في كلية طب الأسنان – جامعة دمشق



جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم النسج والتشريح المرضي الخاص بالفم

طلب دراسة نسيجية مرضية

القسم المرسل جراحة الفم والوجه والفكين القاعة رقم السرير
اسم المريض عبد الله سماعي جنسه ذكر عمره ٣٢ سنة
المعطيات السريرية :
الناحية بالتحديد يتبع الضرس السفلي اليمين حجم الآفة : ١٥ x ٨ x ٩ ملم
لون الآفة : احمر وابيض دون فارز الفك السفلي قوام الآفة :
عمر الآفة : ٨ سنوات هل الآفة نازفة ام لا ؟ نازفة
المادة خزعة ام كامل الآفة خزعة عدد القطع
هل يوجد معالجة شعاعية سابقة لا هل يوجد دراسة نسيجية سابقة لا
ملاحظات اخرى :
المعطيات المخبرية :
ملخص الفحص الشعاعي : /
الفحوص المخبرية الهامة : /
التشخيص السريري : Mixed Tumor

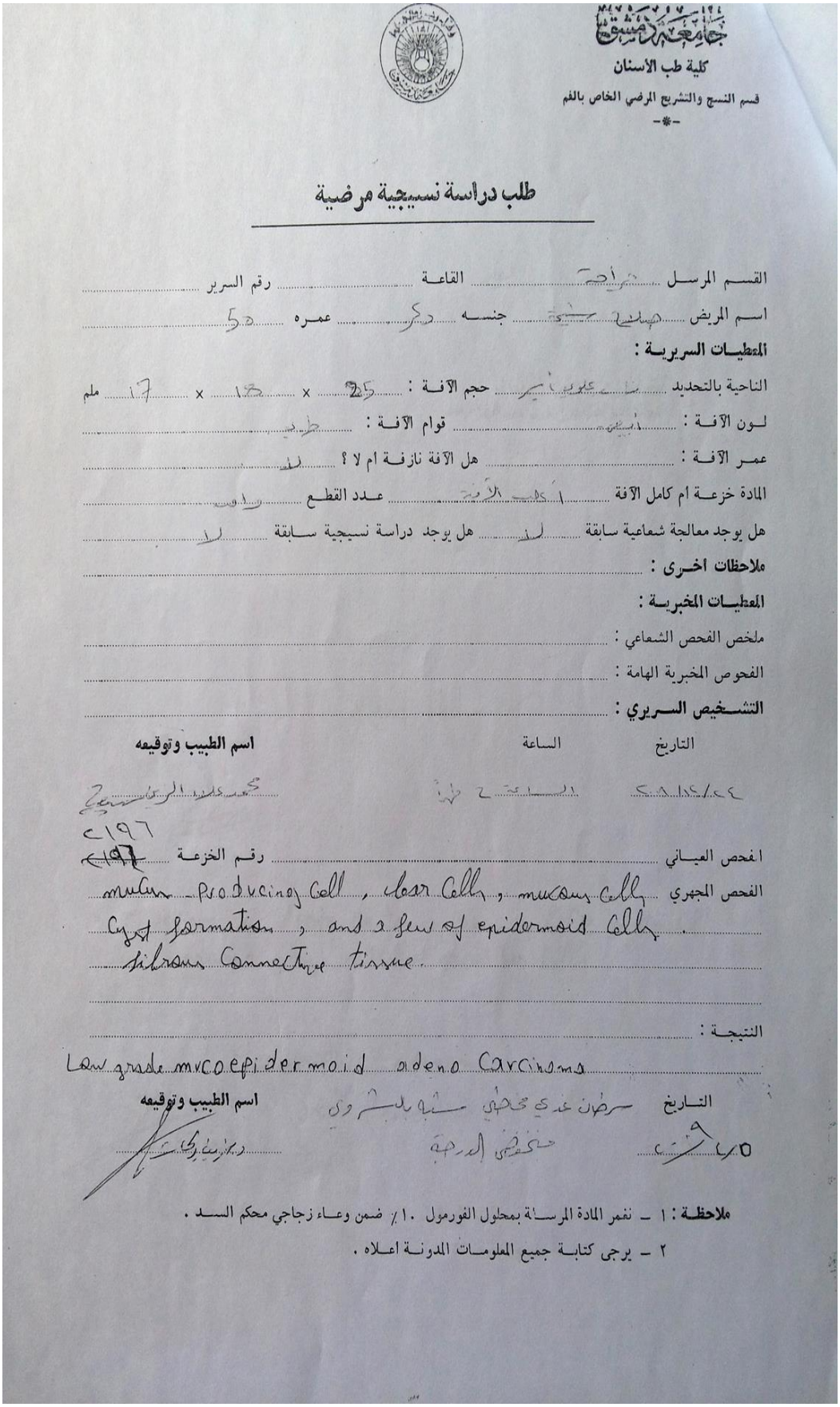
التاريخ	الساعة	اسم الطبيب وتوقيعه

رقم الخزعة ٢٢٠٦
الفحص العياني
الفحص المجهري
Clusters of ducts containing eosinophilic material and surrounding by epithial granular cells.

النتيجة :
Pleomorphic adenoma

التاريخ
اسم الطبيب وتوقيعه

ملاحظة : ١ – تغمر المادة المرسلة بمحلول الفورمول ١٠٪ ضمن وعاء زجاجي محكم السد .
٢ – يرجى كتابة جميع المعلومات المدونة اعلاه .



جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم النسج والتشريح المرضي الخاص بالفم
-*-

طلب دراسة نسيجية مرضية

القسم المرسل ... القاعة ... رقم السرير ...
اسم المريض ... جنسه ... عمره ...

المعطيات السريرية :

الناحية بالتحديد ... حجم الآفة : ... x ... x ... ملم
لون الآفة : ... قوام الآفة : ...
عمر الآفة : ... هل الآفة نازفة أم لا ؟ ...
المادة خزعة أم كامل الآفة ... عدد القطع ...
هل يوجد معالجة شعاعية سابقة ... هل يوجد دراسة نسيجية سابقة ...

ملاحظات أخرى : ...

المعطيات المخبرية :

ملخص الفحص الشعاعي : ...
الفحوص المخبرية الهامة : ...

التشخيص السريري : ...

التاريخ	الساعة	اسم الطبيب وتوقيعه

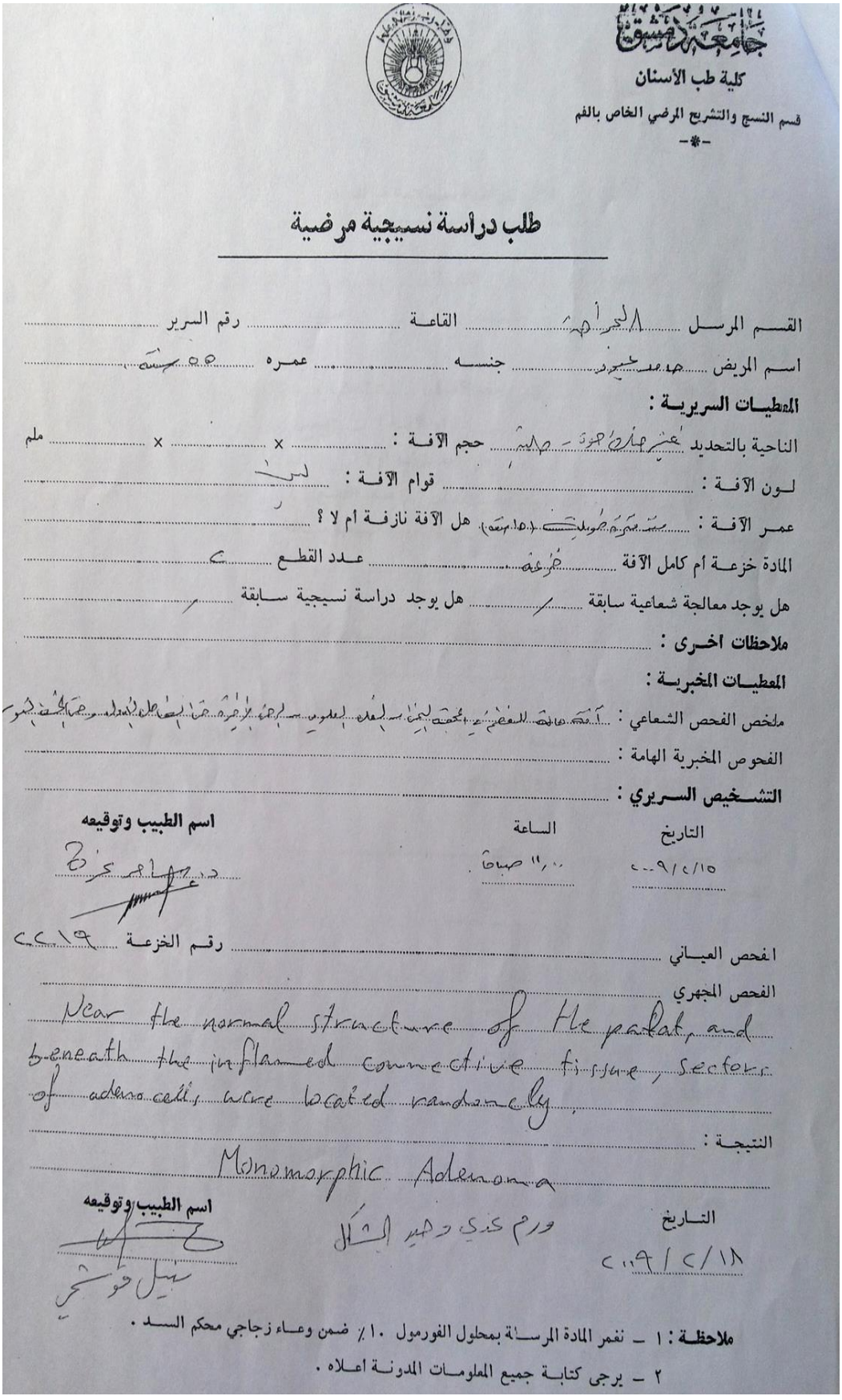
c197
~~c197~~ رقم الخزعة ...

الفحص العياني ...
الفحص المجهري mucus producing cell, clear cells, mucous cells, cyst formation, and a few of epidermoid cells. fibrous connective tissue

النتيجة : Low grade mucoepidermoid adeno carcinoma

التاريخ ... اسم الطبيب وتوقيعه ...

ملاحظة : ١ ـ نغمر المادة المرسلة بمحلول الفورمول ١٠٪ ضمن وعاء زجاجي محكم السد .
٢ ـ يرجى كتابة جميع المعلومات المدونة اعلاه .



جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم النسج والتشريح المرضي الخاص بالفم

طلب دراسة نسيجية مرضية

القسم المرسل الجراحة القاعة رقم السرير

اسم المريض جمد جيود جنسه عمره ٥٥ سنة

المعطيات السريرية :

الناحية بالتحديد غير جارح حول - حلبة حجم الآفة : x x ملم

لون الآفة : قوام الآفة : لين

عمر الآفة : منذ حوالي (١٥) يوم هل الآفة نازفة أم لا ؟

المادة خزعة أم كامل الآفة خزعة عدد القطع ٢

هل يوجد معالجة شعاعية سابقة لا هل يوجد دراسة نسيجية سابقة لا

ملاحظات اخرى :

المعطيات المخبرية :

ملخص الفحص الشعاعي : آفة حالة تحت المخاطية على الحلمة الحنكية

الفحوص المخبرية الهامة :

التشخيص السريري :

التاريخ ٢٠٠٩/٠٧/١٥ الساعة ١١,٠٠ صباحاً اسم الطبيب وتوقيعه د. عزام

رقم الخزعة ٢٠٠٩/٠٧/١٩

الفحص العياني

الفحص المجهري

Near the normal structure of the palate, and beneath the inflamed connective tissue, sectors of adenocellular are located randomely.

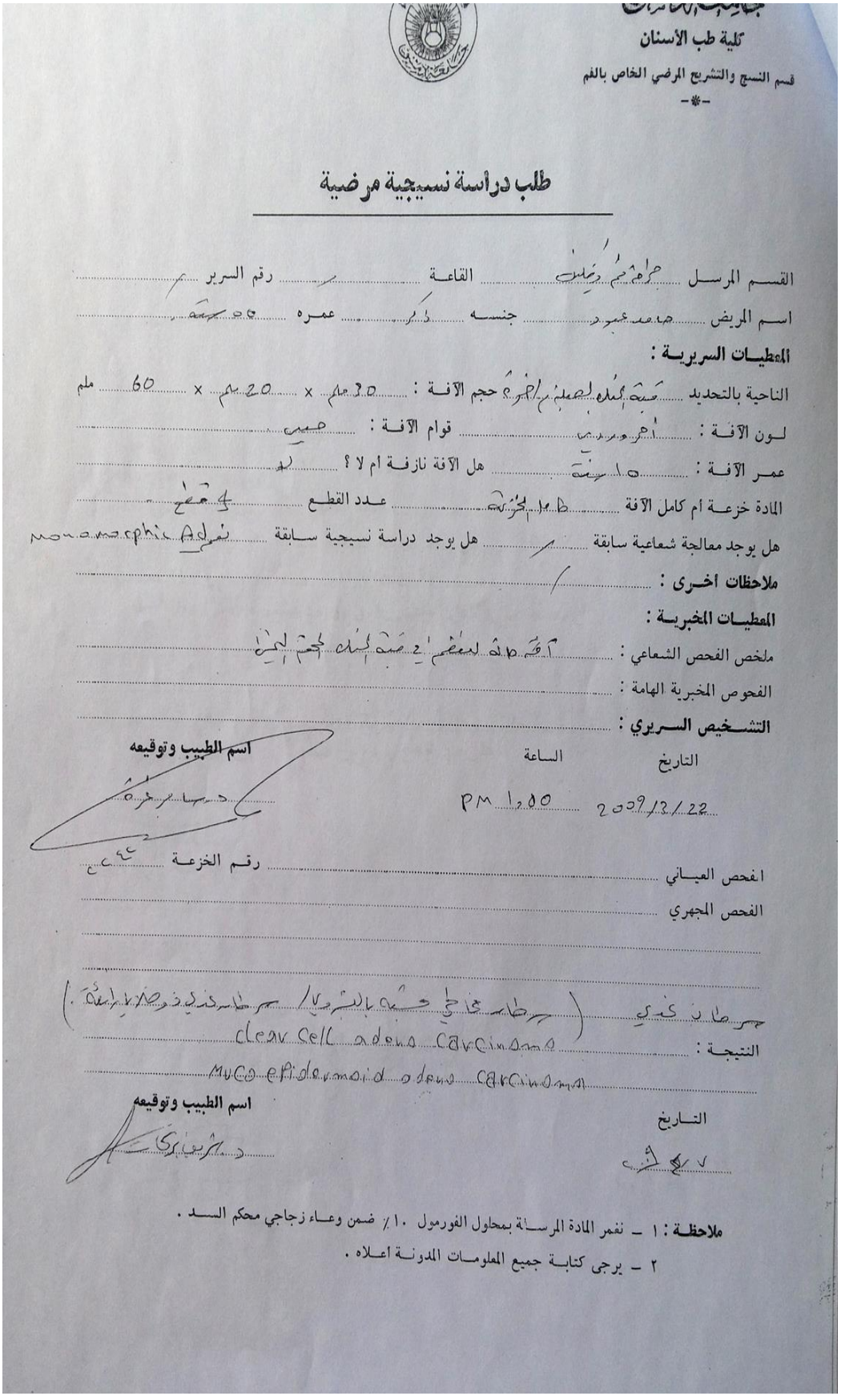
النتيجة :

Monomorphic Adenoma

التاريخ ٢٠٠٩/٠٧/١٨ ورم غدي وحيد الشكل اسم الطبيب وتوقيعه سهيل موشي

ملاحظة : ١ ـ تغمر المادة المرسلة بمحلول الفورمول ١٠٪ ضمن وعاء زجاجي محكم السد .

٢ ـ يرجى كتابة جميع المعلومات المدونة اعلاه .



كلية طب الأسنان

قسم النسج والتشريح المرضي الخاص بالفم

-*-

طلب دراسة نسيجية مرضية

القسم المرسل ..... القاعة ..... رقم السرير .....

اسم المريض ..... جنسه ..... عمره .....

المعطيات السريرية :

الناحية بالتحديد ..... حجم الآفة : ..... x ..... x ..... ملم

لون الآفة : ..... قوام الآفة : .....

عمر الآفة : ..... هل الآفة نازفة أم لا ؟ .....

المادة خزعة أم كامل الآفة ..... عدد القطع .....

هل يوجد معالجة شعاعية سابقة ..... هل يوجد دراسة نسيجية سابقة .....

ملاحظات أخرى : .....

المعطيات المخبرية :

ملخص الفحص الشعاعي : .....

الفحوص المخبرية الهامة : .....

التشخيص السريري : .....

التاريخ ..... الساعة ..... **اسم الطيب وتوقيعه**

رقم الخزعة .....

الفحص العياني .....

الفحص المجهري .....

النتيجة : .....

التاريخ .....

اسم الطيب وتوقيعه

ملاحظة : ١ ـ تغمر المادة المرسلة بمحلول الفورمول ١٠٪ ضمن وعاء زجاجي محكم السد .

٢ ـ يرجى كتابة جميع المعلومات المدونة أعلاه .

يبين الجدول التالي بعض المعلومات السريرية و التشخيصية للعينات المدروسة

	تسلسل	الجنس	العمر	مكان الاصابة	التشخيص	الاسم	رقم العينة	تاريخ الاخذ	المخبر
مجموعة الأورام السليمة	1	ذكر	52	غدة لعابية تحت فك	hyperplasia with warthins tumor--------ورم وارتون-	موفق غانم	su-10-2290	24-Oct-10	مشفى دمشق
	2	ذكر	39	غدة تحت الفك السفلي	pleomorphic adenoma	عبد المعين دباس	su-11-5487	27-Dec-11	مشفى دمشق
	3	ذكر	63	الغدة النكفية	warthin s tumor	عبد الرزاق محمد	su-10-1033	11-May-10	مشفى دمشق
	4	انثى	4	الغدة النكفية اليمنى	pleomorphic adenoma	سارة الحسن	su-13-8977	12-Mar-13	مشفى دمشق
	5	انثى	35	الغدة النكفية اليسرى	myoepithelioma	حمدية العواك	su-12-6226	25-Mar-12	مشفى دمشق
	6	انثى	46	الغدة النكفية اليمنى ـ الفص العلوي	pleomorphic adenoma ---- mixed tumor	ميساء عرار	su-13-0248	29-Jul-13	مشفى دمشق
	7	انثى	71	الغدة النكفية	diffuse oncocytoma------ ورم المنتبجات المنتشر	زينب نبوة	su-10-2566	7-Dec-10	مشفى دمشق
	8	ذكر	53	غدة تحت فك	warthin s tumor	محمد الحلبي	su-12-7825	9-Oct-12	مشفى دمشق
	9	أنثى	52	الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	عبد الكريم سالم	su-10-2369	31-Oct-10	مشفى دمشق
	10	ذكر	32	قبة الحنك ممتدة حتى الشراع	pleomorphic adenoma	عبد الله سماوي	2206	2/5/2009	كلية طب الاسنان- دمشق
	11	ذكر	55	قبة حنك رخوة	monomorphic adenoma	حامد عبود	2219	18-2-2009	كلية طب الاسنان- دمشق
	12	انثى	70	الناحية الدهليزية بالفك العلوي	myoepithelioma	فايزة الشعراني	2439	11/3/2010	كلية طب الاسنان- دمشق
	13	ذكر	30	تحت الفك السفلي	myoepithelioma	رهف عثمان	2533	17-5-2010	كلية طب الاسنان- دمشق
	14	انثى	30	تحت الفك السفلي الايسر	diffuse oncocytoma------ ورم المنتبجات المنتشر	رهف عثمان	2563	23-6-2010	كلية طب الاسنان- دمشق
	15	انثى	22	تحت الفك السفلي	pleomorphic adenoma ---- mixed tumor	هدى الاغبر	11-10569	15-9-2011	مشفى ابن النفيس
	16	ذكر	39	نكفية	pleomorphic adenoma	محمد الملط	رقم الخزعة 4517	3/5/2009	مشفى ابن النفيس
	17	ذكر	42	نكفية	pleomorphic adenoma	ناصر محمد	4536	4/5/2009	مشفى ابن النفيس
	18	ذكر	22	تحت فك	pleomorphic adenoma	غلاء كريم	5104	12/7/2009	مشفى ابن النفيس
	19	انثى	24	نكفية	warthin s tumor	هنادي نصار	8859	24-10-2010	مشفى ابن النفيس
	20	انثى	47	كتلة داخل الفم	pleomorphic adenoma	ايمان الملك	4195	15-3-2009	مشفى ابن النفيس
	21	ذكر	47	كتلة فوق الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	عبد الرحمن ابراهيم	8169	23-6-2010	مشفى ابن النفيس
	22	ذكر	49	نكفية	warthin s tumor	وليد قدقود	9025	29-11=2010	مشفى ابن النفيس
	23	انثى	50	كتلة في الغدة النكفية	myoepithelioma	جميلة الفراج	6430	17-2-2010	مشفى ابن النفيس
	24	انثى	46	كتلة فوق الغدة النكفية	pleomorphic adenoma	منى دغبول	6381	11/2/2010	مشفى ابن النفيس

مجموعة الأورام الخبيثة

25	ذكر	49	غدة لعابية صغيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
26	ذكر	56	غدة لعابية صغيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
27	أنثى	39	غدة لعابية صغيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
28	ذكر	67	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
29	ذكر	56	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
30	ذكر	66	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	منخفض الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
31	ذكر	49	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
32	ذكر	64	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
33	أنثى	34	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
34	ذكر	56	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	متوسط الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
35	ذكر	63	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
36	ذكر	52	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	منخفض الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
37	ذكر	71	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
38	أنثى	64	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
39	ذكر	57	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	متوسط الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
40	أنثى	71	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
41	ذكر	60	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
42	أنثى	56	غدة لعابية كبيرة	mucoepidermoid adeno carcinoma	عالي الخباثة				كلية طب الاسنان-دمشق
43	ذكر	45	الغدة النكفية	ductal carcinoma---------- كارسينوما قنيوية------	علي الخليفة	su=12-5564	9-Jan-12	مشفى دمشق	
44	انثى	40	الغدة تحت السفلي مع عقدة لمفاوية	Basal cell adenocarcinoma	عفاف داوود	su-10-2597	12-Dec-10	مشفى دمشق	
45	انثى	70	الغدة النكفية اليسرى	Cystadenocarcinoma	مريم الشواش	su-12-8052	12-Nov-12	مشفى دمشق	
46	ذكر	55	الغدة النكفية	Cystadenocarcinoma	عبد الله قطيفان	su-11-2699	3-Jan-11	مشفى دمشق	
47	أنثى	64	الغدة النكفية اليمنى	Adenoid cystic carcinoma	هلال اسماعيل	su-10-1615	21-Jul-10	مشفى دمشق	
48	ذكر	60	سنخ رحى اولى سفلية	carcinoma graad 3--------- مصلية سرطان غدد لعابية-	محمد البلغي	2118	27-6-2008	كلية طب الاسنان-دمشق	
49	ذكر	50	منطقة الناب العلوي الايسر حجم الكتلة(25+18+50)	mucoepidermoid adeno carcinoma low grade	صلاح شيخة	2196	5/4/2009	كلية طب الاسنان-دمشق	
50	ذكر	55	قبة حنك رخوة	mucoepidermoid adeno carcinoma	حامد عبود	2242	7/4/2009	كلية طب الاسنان-دمشق	

يبين الجدول التالي نتائج عد الخلايا الايجابية و السلبية في أربعة ساحات مجهرية مع الملون المناعي p53 في كل خزعة على حدا

	P53 الملون المناعي				
		(عد الخلايا في 4 ساحات)			
	تسلسل	ايجابي	سلبي	الكلي	نسبة مئوية
مجموعة الأورام السليمة	1	338	76	414	81.6
	2	175	254	429	40.8
	3	136	302	438	31
	4	476	210	686	69.4
	5	59	364	423	13.9
	6	440	329	769	57.2
	7	568	141	709	80.1
	8	157	362	519	30.5
	9	118	174	292	40.4
	10	398	277	675	58.9
	11	374	56	430	86.9
	12	231	85	316	73.1
	13	191	96	287	66.5
	14	191	96	287	66.5
	15	126	156	282	44.7
	16	88	174	262	33.6
	17	360	228	588	61.2
	18	418	288	706	59.2
	19	114	278	392	29
	20	231	147	378	61.1
	21	210	129	339	61.9
	22	345	290	635	54.3
	23	105	321	426	24.6
	24	88	142	230	38.3

الملون المناعي P53				
	(عد الخلايا في 4 ساحات)			
تسلسل	ايجابي	سلبي	الكلي	نسبة مئوية
25	504	21	525	96
26	64	989	1053	6.1
27	3	911	914	0.3
28	0	400	400	0
29	126	325	451	27.9
30	403	1352	1755	23
31	145	897	1042	13.9
32	333	629	962	34.6
33	521	271	792	65.8
34	389	65	454	85.7
35	0	400	400	0
36	0	400	400	0
37	0	400	400	0
38	324	158	482	67.2
39	724	34	758	95.5
40	555	847	1402	39.6
41	0	400	400	0
42	0	400	400	0
43	187	113	300	62.3
44	696	595	1291	53.9
45	144	67	211	68.2
46	349	41	390	89.5
47	98	237	335	29.3
48	171	50	221	77.4
49	230	42	272	84.6
50	374	56	430	86.9
المجموع الكلي	6340	10100	16440	

مجموعة الأورام الخبيثة

يبين الجدول التالي نتائج عد الخلايا الايجابية و السلبية في أربعة ساحات مجهرية مع الملون المناعي MDM2 في كل خزعة على حدا

	الملون المناعي MDM2				
		(عد الخلايا في 4 ساحات)			
	تسلسل	ايجابي	سلبي	الكلي	نسبة مئوية
مجموعة الأورام السليمة	1	142	356	498	28.5
	2	55	88	143	38.5
	3	130	219	349	37.2
	4	87	260	347	25
	5	64	1223	1287	4.9
	6	69	751	820	8.4
	7	431	61	492	87.6
	8	168	218	386	43.4
	9	22	406	428	5.1
	10	280	455	735	38
	11	26	155	181	14.4
	12	85	64	149	57
	13	624	63	687	90.8
	14	624	63	687	90.8
	15	85	351	436	19.5
	16	18	194	212	8.5
	17	85	620	705	12
	18	81	284	365	22.2
	19	117	550	667	17.5
	20	593	240	833	71.2
	21	44	173	217	20.3
	22	140	290	430	32.5
	23	23	374	397	5.8
	24	23	169	192	11.9

مجموعة الأورام الخبيثة	الملون المناعي MDM2			
		(عد الخلايا في 4 ساحات)		
	تسلسل	ايجابي	سلبي	الكلي	نسبة مئوية
	25	504	21	525	96
	26	64	989	1053	6.1
	27	3	911	914	0.3
	28	0	400	400	0
	29	126	325	451	27.9
	30	403	1352	1755	23
	31	145	897	1042	13.9
	32	333	629	962	34.6
	33	521	271	792	65.8
	34	389	65	454	85.7
	35	0	400	400	0
	36	0	400	400	0
	37	0	400	400	0
	38	324	158	482	67.2
	39	724	34	758	95.5
	40	555	847	1402	39.6
	41	0	400	400	0
	42	0	400	400	0
	43	187	113	300	62.3
	44	696	595	1291	53.9
	45	144	67	211	68.2
	46	349	41	390	89.5
	47	98	237	335	29.3
	48	171	50	221	77.4
	49	230	42	272	84.6
	50	374	56	430	86.9
	المجموع الكلي	6340	10100	16440	

يبين الجدول التالي نتائج عد الخلايا الايجابية و السلبية في أربعة ساحات مجهرية مع الملون المناعي p21 في كل خزعة على حدا

	الملون المناعي P21				
		(عد الخلايا في 4 ساحات)			
	تسلسل	ايجابي	سلبي	الكلي	نسبة مئوية
مجموعة الأورام السليمة	1	34	295	329	10.3
	2	88	78	166	53
	3	36	284	320	11.3
	4	150	835	985	15.2
	5	24	425	449	5.3
	6	30	380	410	7.3
	7	109	415	524	20.8
	8	35	251	286	12.2
	9	13	411	424	3
	10	41	270	311	13.2
	11	44	175	219	20
	12	148	142	290	51
	13	168	38	206	81.5
	14	175	50	225	77.8
	15	63	288	351	17.9
	16	27	326	353	7.6
	17	62	211	273	22.7
	18	109	1047	1156	9.4
	19	109	1110	1219	8.9
	20	41	129	170	24.1
	21	28	364	392	7.1
	22	113	276	389	29
	23	2	1124	1126	0.1
	24	117	349	466	25.1

	الملون المناعي P21			
	(عد الخلايا في 4 ساحات د)			
تسلسل	ايجابي	سلبي	الكلي	نسبة مئوية
25	504	21	525	96
26	64	989	1053	6.1
27	3	911	914	0.3
28	0	400	400	0
29	126	325	451	27.9
30	403	1352	1755	23
31	145	897	1042	13.9
32	333	629	962	34.6
33	521	271	792	65.8
34	389	65	454	85.7
35	0	400	400	0
36	0	400	400	0
37	0	400	400	0
38	324	158	482	67.2
39	724	34	758	95.5
40	555	847	1402	39.6
41	0	400	400	0
42	0	400	400	0
43	187	113	300	62.3
44	696	595	1291	53.9
45	144	67	211	68.2
46	349	41	390	89.5
47	98	237	335	29.3
48	171	50	221	77.4
49	230	42	272	84.6
50	374	56	430	86.9
المجموع الكلي	6340	10100	16440	

مجموعة الأورام الخبيثة

Refrences

ABD-ELHAMID, E. S. & ELMALAHY, M. H. 2010. Image cytometric analysis of p53 and mdm-2 expression in primary and recurrent mucoepidermoid carcinoma of parotid gland: immunohistochemical study. *Diagnostic pathology,* 5**,** 72.

ADNANE, J., JACKSON, R. J., NICOSIA, S. V., CANTOR, A. B., PLEDGER, W. J. & SEBTI, S. M. 2000. Loss of p21WAF1/CIP1 accelerates Ras oncogenesis in a transgenic/knockout mammary cancer model. *Oncogene,* 19**,** 5338.

AFFOLTER, A., HELMBRECHT, S., FINGER, S., HORMANN, K. & GOTTE, K. 2005a. Altered expression of cell cycle regulators p21, p27, and p53 in tumors of salivary glands and paranasal sinuses. *Oncol Rep,* 13**,** 1089-94.

AFFOLTER, A., HELMBRECHT, S., FINGER, S., HORMANN, K. & GOTTE, K. 2005b. Altered expression of cell cycle regulators p21 ,p27, and p53 in tumors of salivary glands and paranasal sinuses. *Oncology reports,* 13**,** 1089-1094.

AGHAGHAZVINI, L., SALAHSHOUR, F., YAZDANI, N., SHARIFIAN, H., KOORAKI, S., PAKRAVAN, M. & SHAKIBA, M. 2015. Dynamic contrast-enhanced MRI for differentiation of major salivary glands neoplasms, a 3-T MRI study. *Dentomaxillofac Radiol,* 44**,** 20140166.

AL-JOKHADAR, M. B. & AL-MANDILY, A. Investigating the pathway of protein p53 inhibition in head and neck squamous cell carcinoma (Immunohistochemistry study.(

AL-MAGHRABI, J., AL-AHWAL, M., BUHMEIDA, A., SYRJÄNEN, K., SIBYANI, A., EMAM, E., GHANIM, A. & AL-QAHTANI, M. 2012. Expression of cell cycle regulators p21 and p27 as predictors of disease outcome in colorectal carcinoma. *Journal of gastrointestinal cancer,* 4.287-279 ,3

AL-TIMIMI, A. H. & AL-KATIB, A. Mucoepidermoid Carcinoma of Salivary Gland Origin: Study of Clinico Pathological features and prognosis.

AL-RAWI, N. H., OMER, H. & AL KAWAS, S. 2010. Immunohistochemical analysis of P53 and bcl-2 in benign and malignant salivary glands tumors. *Journal of oral pathology & medicine,* 39**,** 48-55.

ALAIZARI, N. A., TARAKJI, B., AL-MAWERI, S. A., AL-SHAMIRI, H. M., DARWISH, S. & BABA, F. 2015. p53 expression in pleomorphic adenoma of salivary glands: A systematic review and meta-analysis. *Archives of oral biology,* 60**,** 1437-1441.

ALVES, F., PIRES, F. R., DE ALMEIDA, O., LOPES, M. & KOWALSKI, L. P. 2004. PCNA, Ki-67 and p53 expressions in submandibular salivary gland tumours. *International journal of oral and maxillofacial surgery,* 33**,** 593-597.

BALZ, V., SCHECKENBACH, K., GÖTTE, K., BOCKMÜHL, U., PETERSEN, I. & BIER, H. 2003. Is the p53 inactivation frequency in squamous cell carcinomas of the head and neck underestimated? Analysis of p53 exons 2–11 and human papillomavirus 16/18 E6 transcripts in 123 unselected tumor specimens. *Cancer research,* 63**,** 1188-1191.

BARNES, L. 2005. *Pathology and genetics of head and neck tumours*, IARC.

BARNES, L., EVESON, J., REICHART, P. & SIDRANSKY, D. 2005a. Pathology and genetics of head and neck tumors (world health organization classification of tumors). *Lyon: IARC***,** 135-9.

BARNES, L., EVESON, J., REICHART, P. & SIDRANSKY, D. 2005b. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Word Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of head and neck tumors*.

BARRERA, J. E., SHROYER, K. R., SAID, S., HOERNIG, G., MELROSE, R., FREEDMAN, P. D., WRIGHT, T. A. & GREER, R. O. 2008. Estrogen and progesterone receptor and p53 gene expression in adenoid cystic cancer. *Head and neck pathology,* 2**,** 13-18.

BIEGING, K. T., MELLO, S. S. & ATTARDI, L. D. 2014. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nature Reviews Cancer,* 14**,** 359-370.

BRADLEY, P. J. 2016. Classification of Salivary Gland Neoplasms. *Salivary Gland Neoplasms.* Karger Publishers.

BRODSKY, F. M., SOSA, R. T., YBE, J. A. & O'HALLORAN, T. J. 2014. Unconventional functions for clathrin, ESCRTs, and other endocytic regulators in the cytoskeleton, cell cycle, nucleus, and beyond: links to human disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology,* 6**,** a017004.

BRUCH, J. M. & TREISTER, N. S. 2017. Salivary Gland Disease. *Clinical Oral Medicine and Pathology.* Springer.

CASTILLO-RONQUILLO, Y. S. 2009. The mechanisms of malignant transformation in benign salivary gland tumors.

CHAUDHARI, P., KAUR, J., NALWA, A., SURI, V., PANDA, A., BHASKER, S. & CHANDER, S. 2016. Epithelial Myoepithelial Carcinoma of Parotid Gland. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery***,** 1-4.

CHEN, H.-H., LEE, L.-Y., CHIN, S.-C., CHEN, I.-H., LIAO, C.-T. & HUANG, S.-F. 2010. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of soft palate with cavernous sinus invasion. *World journal of surgical oncology,* 8**,** 24.

CHEN, J., WU, X., LIN, J. & LEVINE, A. J. 1996a. mdm-2 inhibits the G1 arrest and apoptosis functions of the p53 tumor suppressor protein. *Molecular and cellular biology,* 16**,** 2445-2452.

CHEN, K., GAO, Y. & PANG, S. 1996b. Expression of proliferating cell nuclear antigen and tumor suppressor gene P53 in mucoepidermoid carcinoma of salivary glands. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi= Zhonghua kouqiang yixue zazhi= Chinese journal of stomatology,* 31**,** 285-287.

CHEN, X., GOHAIN, N., ZHAN, C., LU, W., PAZGIER, M. & LU, W. 2016. Structural basis of how stress-induced MDMX phosphorylation activates p53. *Oncogene,* 35**,** 1919-1925.

CHÈNE, P. 2003. Inhibiting the p53–MDM2 interaction: an important target for cancer therapy. *Nature reviews cancer,* 3**,** 102-109.

CHOI, C. S., CHOI, G., JUNG, K. Y., CHOI ,J. O. & CHAE, Y. S. 2001. Low expression of p27Kip1 in advanced mucoepidermoid carcinomas of head and neck. *Head & neck,* 23**,** 292-297.

CHUNG, C.-J., HUANG, C.-J., PU, Y.-S., SU, C.-T., HUANG, Y.-K., CHEN, Y.-T. & HSUEH, Y.-M. 2008. Polymorphisms in cell cycle regulatory genes, urinary arsenic profile and urothelial carcinoma. *Toxicology and applied pharmacology,* 232**,** 203-209.

CICCOLALLO, L., LICITRA, L., CANTÚ, G., GATTA, G. & GROUP, E. W. 2009. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations. *Oral oncology,* 45**,** 669-674.

COLMAN, M. S., AFSHARI, C. A. & BARRETT, J. C. 2000. Regulation of p53 stability and activity in response to genotoxic stress. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research,* 462**,** 179-188.

COQUERET, O. 2003 .New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? *Trends in cell biology,* 13**,** 65-70.

CROUCHER, D. R., RICKWOOD, D., TACTACAN, C. M., MUSGROVE, E. A. & DALY, R. J. 2010. Cortactin modulates RhoA activation and expression of Cip/Kip cyclin-dependent kinase inhibitors to promote cell cycle progression in 11q13-amplified head and neck squamous cell carcinoma cells. *Molecular and cellular biology,* 30**,** 5057-5070.

CUI, D., LI, L., LOU, H., SUN, H., NGAI, S., SHAO, G. & TANG ,J. 2014. The ribosomal protein S26 regulates p53 activity in response to DNA damage. *Oncogene,* 33**,** 2225-2235.

DA CRUZ PEREZ, D. E., DE ABREU ALVES, F., NISHIMOTO, I. N., DE ALMEIDA, O. P. & KOWALSKI, L. P. 2006. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral oncology,* 42**,** 139-146.

DALIN, M. G., DESRICHARD, A., KATABI, N., MAKAROV, V., WALSH, L. A., LEE, K.-W., WANG, Q., ARMENIA, J., WEST, L. & DOGAN, S. 2016. Comprehensive molecular characterization of salivary duct carcinoma reveals actionable targets and similarity to apocrine breast cancer. *Clinical Cancer Research,* 22**,** 4623-4633.

DAMJANOV, I., LINDER, J. & ANDERSON, W. A. D. 1996. *Anderson's pathology*, Mosby.

DANIEL, S. J. & KANAAN, A. A. 2014. Salivary Gland Disease. *Cummings Pediatric Otolaryngology E-Book***,** 293.

DARDICK, I. 1998. Mounting evidence against current histogenetic concepts for salivary gland tumorigenesis. *European journal of morphology,* 36**,** 257-261.

DAS, S., BOSWELL, S. A., AARONSON, S. A. & LEE, S. W. 2008. P53 promoter selection: choosing between life and death. *Cell Cycle,* 7**,** 154-157.

DAUJAT, S., NEEL, H. & PIETTE, J. 2001. MDM2: life without p53. *TRENDS in Genetics,* 17**,** 459-464.

DE ARAUJO, V., MARTINS, M., LEITE, K., GOMEZ, R. & DE ARAUJO, N. 2000. Immunohistochemical Mdm2 expression in minor salivary gland tumours and its relationship to p53 gene status. *Oral oncology,* 36**,** 67-69.

DE LIMA, M. D. D. M., MARQUES, Y. M. F. S., DE MELO ALVES, S., FREITAS, V. M., SOARES, F. A., DE ARAÚJO, V. C., DOS SANTOS PINTO, D & .MANTESSO, A. 2009. MDM2, P53, P21 WAF1 and pAKT protein levels in genesis and behaviour of adenoid cystic carcinoma. *Cancer epidemiology,* 33**,** 142-146.

DE LUCA, R., TRODELLA, M., VICIDOMINI, A., COLELLA, G. & TARTARO, G. 2015. Endoscopic management of salivary gland obstructive diseases in patients with Sjögren's syndrome. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,* 43**,** 1643-1649.

DEB-JOARDAR, N., THURET, G., GAVET, Y., ACQUART, S., GARRAUD, O., EGELHOFFER, H. & GAIN, P. 2007. Reproducibility of endothelial assessment during corneal organ culture: comparison of a computer-assisted analyzer with manual methods. *Investigative ophthalmology & visual science,* 48**,** 2062-2067.

DEBIEC-RYCHTER, M., VAN VALCKENBORGH, I., VAN DEN BROECK, C., HAGEMEIJER, A., VAN DE VEN ,W. J., KAS, K., VAN DAMME, B. & VOZ, M. L. 2001. Histologic localization of PLAG1 (pleomorphic adenoma gene 1) in pleomorphic adenoma

of the salivary gland: cytogenetic evidence of common origin of phenotypically diverse cells. *Laboratory investigation*.1297-1289 ,81 ,

DEGUCHI, H., HAMANO, H. & HAYASHI, Y. 1993. c-myc, ras p21 and p53 Expression in pleomorphic adenoma and its malignant form of the human salivary glands. *Pathology International,* 43**,** 413-422.

DEMASI, A. P. D., FURUSE, C., SOARES, A. B., ALTEMANI, A. & ARAÚJO, V. C. 2009. Peroxiredoxin I, platelet-derived growth factor A, and platelet-derived growth factor receptor α are overexpressed in carcinoma ex pleomorphic adenoma: association with malignant transformation. *Human pathology,* 40**,** 390-397.

DERNEĞİ, B. B. C. 2010. Survey of opinions on the management of pleomorphic adenoma among United Kingdom oral and maxillofacial surgeons. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg,* 20**,** 129-136.

DI PALMA, S. 2013. Carcinoma ex pleomorphic adenoma, with particular emphasis on early lesions. *Head and neck pathology,* 7**,** 68-76.

DIMRI, M. & DIMRI, G. P. 2017. Senescence, Apoptosis, and Cancer. *The Molecular Basis of Human Cancer.* Springer.

DONATI, G., PEDDIGARI, S., MERCER, C. A. & THOMAS, G. 2013. 5S ribosomal RNA is an essential component of a nascent ribosomal precursor complex that regulates the Hdm2-p53 checkpoint. *Cell reports,* 4**,** 87-98.

DU, W., JIANG, P., LI, N., MEI, Y., WANG, X., WEN, L., YANG, X. & WU, M. 2009. Suppression of p53 activity by Siva1. *Cell Death* & *Differentiation,* 16**,** 1493-1504.

DU, W. W., FANG, L., YANG, W., WU, N., AWAN, F. M., YANG, Z. & YANG, B. B. 2016. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity. *Cell Death & Differentiation*.

EL-MOFTY, S. K. 1997. Tumors of the Salivary Glands, Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fasc 17. *Modern Pathology,* 10**,** 303-303.

ELENBAAS, B., DOBBELSTEIN, M., ROTH, J., SHENK, T. & LEVINE, A. 1996. The MDM2 oncoprotein binds specifically to RNA through its RING finger domain. *Molecular Medicine,* 2**,** 439.

ELLIS, G. L. 1996. Tumors of the salivary glands. *Atlas of tumor pathology***,** 4-56.

ETEMAD-MOGHADAM, S., BAGHAEE, F., TIRGARY, F., MOTAHHARY, P., KHALILI, M., ESHGHYAR, N., ALAEDINI, M. & ESLAMI, M. 2007. Expression of p21WAF in salivary gland mucoepidermoid carcinoma and its relation to histologic grade. *International journal of surgical pathology,* 15**,** 6-13.

FÅHRAEUS, R. & OLIVARES-ILLANA, V. 2014. MDM2's social network. *Oncogene,* 33**,** 4365-4376.

FARMER, G., COLGAN, J., NAKATANI, Y., MANLEY, J. L. & PRIVES, C. 1996. Functional interaction between p53, the TATA-binding protein (TBP), andTBP-associated factors in vivo. *Molecular and cellular biology,* 16**,** 4295-4304.

FERREIRA, J. C. B., MORAIS, M. O., ELIAS, M. R. A., BATISTA, A. C., LELES, C .R. & MENDONÇA, E. F. 2014. Pleomorphic adenoma of oral minor salivary glands: An investigation of its neoplastic potential based on apoptosis, mucosecretory activity and cellular proliferation. *Archives of oral biology,* 59**,** 578-585.

FIELD, J. K., PAVELIC, Z. P., SPANDIDOS, D. A., STAMBROOK, P. J., JONES, A. S. & GLUCKMAN, J. L. 1993. The role of the p53 tumor suppressor gene in

squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery,* 119**,** 1118-1122.

FILIPESCU, D., NAUGHTIN, M., PODSYPANINA, K., LEJOUR, V., WILSON, L., GURARD-LEVIN, Z. A., ORSI, G. A., SIMEONOVA, I., TOUFEKTCHAN, E. & ATTARDI, L. D. 2017. Essential role for centromeric factors following p53 loss and oncogenic transformation. *Genes & Development,* 31**,** 4.480-63

FINLAY, C. A., HINDS, P. W. & LEVINE, A. J. 1989. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell,* 57**,** 1083-1093.

FISHER, D. 2001. The p53 tumor suppressor: critical regulator of life & death in cancer. *Apoptosis,* 6**,** 7-15.

FITZPATRICK, P. & THERIAULT, C. 1986. Malignant salivary gland tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics,* 12**,** 1743-1747.

FORTUNATO, O., BOERI, M., MORO, M., VERRI, C., MENSAH, M., CONTE, D., CALECA, L., ROZ, L., PASTORINO, U & .SOZZI, G. 2014. Mir-660 is downregulated in lung cancer patients and its replacement inhibits lung tumorigenesis by targeting MDM2-p53 interaction. *Cell death & disease,* 5**,** e1564.

FREEDMAN, D., WU, L. & LEVINE, A. 1999. Functions of the MDM2 oncoprotein . *Cellular and molecular life sciences,* 55**,** 96-107.

FULDA, S. 2009. Tumor resistance to apoptosis. *International Journal of Cancer,* 124**,** 511-515.

GALLO, O., FRANCHI, A., BIANCHI, S., BODDI, V., GIANNELLI, E. & ALAJMO, E. 1995. p53 oncoprotein expression in parotid gland carcinoma is associated with clinical outcome. *Cancer,* 75**,** 2037-2044.

GHAHHARI, N. M., GHAHHARI, H. M. & KADIVAR, M. 2012. GSK3β and CREB3 Gene Expression Profiling in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors. *Iranian biomedical journal,* 1.140 ,6

GIBBS, J. B. & OLIFF, A. 1994. Pharmaceutical research in molecular oncology. *Cell,* 79**,** 193-198.

GIORDANO, C., ROVITO, D., BARONE, I., MANCUSO, R., BONOFIGLIO, D., GIORDANO, F., CATALANO, S., GABRIELE, B. & ANDÒ, S. 2017. Benzofuran-2-acetic ester derivatives induce apoptosis in breast cancer cells by upregulating p21 Cip/WAF1 gene expression in p53-independent manner. *DNA repair,* 51**,** 20-30.

GOAN, Y.-G., HSU, H.-K., CHANG, H.-C., CHOU, Y.-P. & CHENG, J.-T. 2005. Deregulated p21waf1 overexpression impacts on survival of surgical resected esophageal squamous cell carcinoma patients. AACR.

GOMES, C. C., BERNARDES, V. F., DINIZ, M. G., DE MARCO, L. & GOMEZ, R. S. 2012. Anti-apoptotic gene transcription signature of salivary gland neoplasms. *BMC cancer*.61 ,12 ,

GRAGE, T. B., LOBER, P. H. & SHAHON, D. B. 1961. Benign tumors of the major salivary glands. *Surgery*.

GROEGER, A. M., CAPUTI, M., ESPOSITO, V., BALDI, A., ROSSIELLO, R., SANTINI, D., MANCINI, A., KAISER, H. E. & BALDI, F. 1999. Expression of p21 in non small cell lung cancer relationship with PCNA. *Anticancer research,* 20**,** 3301-3305.

GRÜNEWALD, I., TRAUTMANN, M., BUSCH, A., BAUER, L., HUSS, S., SCHWEINSHAUPT, P., VOLLBRECHT, C., ODENTHAL, M., QUAAS, A. & BÜTTNER, R. 2016. MDM2 and CDK4 amplifications are rare events in salivary duct carcinomas. *Oncotarget,* 7**,** 75261.

GU, W., XIAO-LU, S. & ROEDER, R. G. 1997. Synergistic activation of transcription by CBP and p53. *Nature,* 387**,** 819.

GUERRA, B. & ISSINGER, O.-G. 1998. p53 and the ribosomal protein L 5participate in high molecular mass complex formation with protein kinase CK2 in murine teratocarcinoma cell line F9 after serum stimulation and cisplatin treatment. *FEBS letters,* 434**,** 115-120.

HANNA, E. & SUEN, J. Y. 2003. Malignant tumors of the salivary glands. *Cancer of the head and neck. 4th ed. Philadelphia: Saunders***,** 475-510.

HARMS, K. L. & CHEN, X. 2007. Histone deacetylase 2 modulates p53 transcriptional activities through regulation of p53-DNA binding activity. *Cancer research,* 67**,** 3145-3152.

HARTWELL, L. H. & KASTAN, M. B. 1994. Cell cycle control and cancer. *Science,* 266**,** 1821.

HASTY, P., CAMPISI, J. & SHARP, Z. D. 2016. Do p53 stress responses impact organismal aging? *Translational Cancer Research,* 5**,** 685-691.

HEATON, C. M., CHAZEN, J. L., VAN ZANTE, A., GLASTONBURY, C. M., KEZIRIAN, E. J. & EISELE, D. W. 2013. Pleomorphic adenoma of the major salivary glands: diagnostic utility of FNAB and MRI. *Laryngoscope,* 123**,** 3056-60.

HERNÁNDEZ-MONGE, J., ROUSSET-ROMAN, A. B., MEDINA-MEDINA, I. & OLIVARES-ILLANA, V. 2016. Dual function of MDM2 and MDMX toward the tumor suppressors p53 and RB. *Genes & Cancer,* 7**,** 278.

HERNANDEZ-ZAVALA, A., CORDOVA, E., DEL RAZO, L., CEBRIAN, M. & GARRIDO, E. 2005. Effects of arsenite on cell cycle progression in a human bladder cancer cell line. *Toxicology,* 207**,** 49-57.

HINDS, P. W. 2016. Commentary on Alfred G. Knudson, Jr.:“Hereditary Cancer, Oncogenes, and Antioncogenes”. *Cancer research,* 76**,** 2851-2853.

HINDS, P. W. & WEINBERG, R. A. 1994. Tumor suppressor genes. *Current opinion in genetics & development,* 4**,** 135-141.

HIRAI, H., ROUSSEL, M. F., KATO, J., ASHMUN, R. A. & SHERR, C. J. 1995. Novel INK4 proteins, p19 and p18, are specific inhibitors of the cyclin D-dependent kinases CDK4 and CDK6. *Molecular and cellular biology,* 15**,** 2672-2681.

HIROYUKIMUTOH, H. & KAZUTOOHNO, T. N. 2001. Analysis of thep53 gene in parotid gland cancers: a relatively high frequency of mutations in low-grade mucoepidermoid carcinomas. *International journal of oncology,* 18**,** 781-786.

HO, A. S., KANNAN, K., ROY, D. M., MORRIS, L. G., GANLY, I., KATABI, N., RAMASWAMI, D., WALSH, L. A., ENG, S. & HUSE, J. T. 2013. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nature genetics,* 45**,** 791-798.

HOANG, M. P., CALLENDER, D. L., GALLEGO, J. S., HUANG ,Z., SNEIGE, N., LUNA, M. A., BATSAKIS, J. G. & EL-NAGGAR, A. K. 2001. Molecular and biomarker analyses of salivary duct carcinomas: comparison with mammary duct carcinoma. *International journal of oncology,* 19**,** 865.

HONDA, R. & YASUDA, H. 2000. Activity of MDM2, a ubiquitin ligase, toward p53 or itself is dependent on the RING finger domain of the ligase. *Oncogene,* 19**,** 1473.

HSIEH, J.-K., CHAN, F. S., O'CONNOR, D. J., MITTNACHT, S., ZHONG, S. & LU, X. 1999. RB regulates the stability and the apoptotic function of p53 via MDM2. *Molecular cell,* 3**,** 181-193.

HSIEH, M. S., JENG, Y. M., JHUANG, Y. L., CHOU, Y. H. & LIN, C. Y. 2016. Carbonic anhydrase VI: a novel marker for salivary serous acinar differentiation and its application to discriminate acinic cell carcinoma from mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland. *Histopathology,* 68**,** 641-647.

HUANG, Q. & TAO, Y. 2000. Detection of point mutations in promoter and coding sequence of p21 gene in a variety of human malignancies. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi= Zhonghua yixue yichuanxue zazhi= Chinese journal of medical genetics,* 17**,** 169-172.

HUO, J., METZ, S. & LI, G. 2004. p53-independent induction of p21waf1/cip1 contributes to the activation of caspases in GTP-depletion-induced apoptosis of insulin-secreting cells. *Cell Death & Differentiation,* 11**,** 99-109.

ISRAEL, Y., RACHMIEL, A., ZIV, G. & NAGLER, R. 2016. Benign and Malignant Salivary Gland Tumors–Clinical and Demographic Characteristics. *Anticancer Research,* 36**,** 4151-4154.

IVAN D, J .L. 1996. Anderson's Pathology, Tenth Edition *MOSBY***,** 221-222.

IWAKUMA, T. & LOZANO, G. 2003. MDM2, an introduction. *Molecular Cancer Research,* 1**,** 993-1000.

JAEHNE, M., ROESER, K., JAEKEL, T., SCHEPERS, J. D., ALBERT, N. & LÖNING, T. 2005. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma. *Cancer,* 103**,** 2526-2533.

JAGANI, H., RAO, J., PALANIMUTHU, V., HARIHARAPURA, R. & GANG, S. 2013. A nanoformulation of siRNA and its role in cancer therapy: in vitro and in vivo evaluation. *Cellular and Molecular Biology Letters,* 18**,** 120-136.

JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E. & FORMAN, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin,* 61**,** 69-90.

JIA, L., ESGUERRA, R. L., TANG, X., YIN, H., SAKAMOTO, K., OKADA, N. & TAKAGI, M. 2004. Prognostic value of apoptosis and apoptosis-associated proteins in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Pathology international,* 54**,** 217-223.

JONATHAN R ASPE, N. R. W. 2010. Survivin-T34A: Molecular mechanism and therapeutic potential

OncoTargets and Therapy.

JUST, P.-A., MIRANDA, L., ELOUARET, Y., MEATCHI, T., HANS, S. & BADOUAL, C. Year. Classification des tumeurs des glandes salivaires. *In:* Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale, 2008. Elsevier Masson, 331-340.

JUVEN-GERSHON, T ,.SHIFMAN, O., UNGER, T., ELKELES, A., HAUPT, Y. & OREN, M. 1998. The Mdm2 oncoprotein interacts with the cell fate regulator Numb. *Molecular and cellular biology,* 18**,** 3974-3982.

KANG, H., TAN, M., BISHOP, J. A., JONES, S., SAUSEN, M., HA, P. K. & AGRAWAL, N. 2016. Whole-exome sequencing of salivary gland mucoepidermoid carcinoma. *Clinical Cancer Research***,** clincanres. 0720.2016.

KAPLAN, I., ANAVI, Y., MANOR, R., SULKES, J. & CALDERON, S. 2005. The use of molecular markers as an aid in the diagnosis of glandular odontogenic cyst. *Oral oncology,* 41**,** 895-902.

KAPRANOS, N., STATHOPOULOS, G., MANOLOPOULOS, L., KOKKA, E., PAPADIMITRIOU, C., BIBAS, A., YIOTAKIS, J. & ADAMOPOULOS, G. 2000. p53, p21 and p27 protein expression in head and neck cancer and their prognostic value. *Anticancer research,* 21**,** 521-528.

KAPUY, O., HE, E., LÓPEZ-AVILÉS, S., UHLMANN, F., TYSON, J. J. & NOVÁK, B. 2009. System-level feedbacks control cell cycle progression. *FEBS letters,* 583**,** 3992-3998.

KARAGIANNIS, G. S., PAVLOU, M. P. & DIAMANDIS, E. P. 2010. Cancer secretomics reveal pathophysiological pathways in cancer molecular oncology. *Molecular oncology,* 4**,** 496-510.

KAREGOUDAR, J. S., PRABHAKAR, P. & BELAGATTI, S. L. 2014. A Rare Presentation of Submandibular Gland: Pleomorphic Adenoma. *Indian Journal of Public Health Research & Development,* 5**,** 159-162.

KELSCH, R. D., BHUIYA, T., FUCHS, A., GENTILE, P., KAHN, M. A. & FANTASIA, J. E. 1997. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: flow cytometric, p53, and PCNA analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology,* 84**,** 391-399.

KERN, S. E., KINZLER, K. W., BRUSKIN, A., JAROSZ, D., FRIEDMAN, P., PRIVES, C. & VOGELSTEIN, B. 1991. Identification of p53 as a sequence-specific DNA-binding protein. *Science,* 25.1712-1708 ,2

KHAFIF, A., ANAVI, Y., HAVIV, J. & FIENMESSER, R. 2005. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a 20-year review with long-term follow-up. *Ear, nose & throat journal,* 84**,** 662.

KIM, J. W., KWON, G. Y., ROH, J.-L., CHOI, S.-H., NAM, S .Y., KIM, S. Y. & CHO, K.-J. 2011. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands: distinct clinicopathologic features and immunoprofiles between subgroups according to cellular differentiation. *Journal of Korean medical science,* 26**,** 1277-1285.

KIYOSHIMA, T., SHIMA, K., KOBAYASHI, I., MATSUO, K., OKAMURA, K., KOMATSU, S., RASUL, A. & SAKAI, H. 2001. Expression of p53 tumor suppressor gene in adenoid cystic and mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands. *Oral oncology,* 37**,** 315-322.

KNUDSON ,A. G. 2002. Cancer genetics. *American journal of medical genetics,* 111**,** 96-102.

KRESTY, L. A., MALLERY, S. R., KNOBLOCH, T. J., LI, J., LLOYD, M., CASTO, B. C. & WEGHORST, C. M. 2008. Frequent alterations of p16INK4a and p14ARF in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers,* 17**,** 3179-3187.

KRESTY, L. A., MALLERY, S. R., KNOBLOCH, T. J., SONG, H., LLOYD, M., CASTO, B. C. & WEGHORST, C. M. 2002. Alterations of p16INK4a and p14ARF in patients with severe oral epithelial dysplasia. *Cancer research,* 62**,** 5295-5300.

KU, B. M., JUNG, H. A., SUN, J.-M., KO, Y. H., JEONG, H.-S., SON, Y.-I., BAEK, C.-H., PARK, K. & AHN, M.-J. 2014. High-throughput profiling identifies clinically actionable mutations in salivary duct carcinoma. *Journal of translational medicine,* 12**,** 299.

KUBBUTAT, M. H., JONES, S. N. & VOUSDEN, K. H. 1997. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature,* 387**,** 299.

KURMAN, R. J., WILKINSON, E. J. & NORRIS, H. J. 2008. *Atlas of tumor pathology*, Armed Forces Institute of Pathology under the auspices of Universities Associated.

KUZENKO, Y. V., ROMANUK, A. M., DYACHENKO, O. O. & HUDYMENKO, O. 2016. Pathogenesis of Warthin's tumors. *Interventional Medicine and Applied Science,* 8**,** 41-48.

LAKSHMI, A. B., REDDI, B. R ,.BEGUM, S. A. & DEVI, P. U. 2014. Acinic cell carcinoma of parotid with predominant follicular pattern mimicking follicular neoplasm of thyroid.

LAURIE, S. A. & LICITRA, L. 2006. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *Journal of Clinical Oncology,* 24**,** 2673-2678.

LENTSCH, E. & MYERS, J. 2003. Pathogenesis and progression of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer of the Head and Neck. Edited by Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EY. Philadelphia, PA* :*Saunders***,** 5-28.

LEVAV-COHEN, Y., GOLDBERG, Z., TAN, K. H., ALSHEICH-BARTOK, O., ZUCKERMAN, V., HAUPT, S. & HAUPT, Y. 2014. The p53-Mdm2 loop: a critical juncture of stress response. *Mutant p53 and MDM2 in Cancer.* Springer.

LEVINE, A., PERRY, M., CHANG, A ,.SILVER, A., DITTMER, D., WU, M. & WELSH, D. 1994. The 1993 Walter Hubert Lecture: the role of the p53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. *British journal of cancer,* 69**,** 409.

LI, C., WANG, L. E. & WEI, Q. 2009. DNA repair phenotype and cancer susceptibility—a mini review. *International journal of cancer,* 124**,** 999-1007.

LI, Y., JENKINS, C. W., NICHOLS, M. A. & XIONG, Y. 1994. Cell cycle expression and p53 regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21. *Oncogene,* 9**,** 2261-2268.

LICITRA, L., GRANDI, C., PROTT, F. J., SCHORNAGEL, J. H., BRUZZI, P. & MOLINARI, R. 2003. Major and minor salivary glands tumours. *Critical reviews in oncology/hematology,* 45**,** 215-225.

LIN, H. K., WANG, L., HU, Y. C., ALTUWAIJRI, S. & CHANG, C. 2002. Phosphorylation-dependent ubiquitylation and degradation of androgen receptor by Akt require Mdm2 E3 ligase. *The EMBO journal,* 21**,** 4037-4048.

LOUGHRAN, Ö. & LA THANGUE, N. B. 2000. Apoptotic and growth-promoting activity of E2F modulated by MDM2. *Molecular and cellular biology,* 20**,** 2186-2197.

LUUKKAA, H., KLEMI, P., LEIVO, I., VAHLBERG, T. & GRÉNMAN, R. 2006. Prognostic significance of Ki-67 and p53 as tumor markers in salivary gland malignancies in Finland: an evaluation of 212 cases. *Acta Oncologica,* 45**,** 669-675.

MA'AITA ,J. K., AL-KAISI, N., AL-TAMIMI, S. & WRAIKAT, A. 1999. Salivary gland tumors in Jordan: a retrospective study of 221 patients. *Croat Med J,* 40**,** 539-42.

MACHADO-SILVA, A., PERRIER, S. & BOURDON, J.-C. Year. p53 family members in cancer diagnosis and treatment. *In:* Seminars in cancer biology, 2010. Elsevier, 57-62.

MALHOTRA, K. P., AGRAWAL, V. & PANDEY, R. 2009. High grade transformation in adenoid cystic carcinoma of the parotid: report of a case with cytologic, histologic and immunohistochemical study .*Head and neck pathology,* 3**,** 310.

MALTZMAN, W. & CZYZYK, L. 1984. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Molecular and cellular biology,* 4**,** 1689-1694.

MANDEL, L. 2014. Salivary gland disorders. *Medical Clinics of North America,* 98**,** 1407-1449.

MARQUES, Y. M. F. S., DE LIMA, M. D. D. M., DE MELO ALVES, S., SOARES, F. A., DE ARAÚJO, V. C., DOS SANTOS PINTO, D. & MANTESSO, A. 2008. Mdm2, p53, p21 and pAKT protein pathways in benign neoplasms of the salivary gland. *Oral oncology,* 44**,** 903-908.

MARRON, M., BOFFETTA, P., ZHANG, Z. F., ZARIDZE, D., WUNSCH-FILHO, V., WINN, D. M., WEI, Q., TALAMINI, R., SZESZENIA-DABROWSKA, N., STURGIS, E. M., SMITH, E., SCHWARTZ, S. M., RUDNAI, P., PURDUE, M. P., OLSHAN, A. F ,.ELUF-NETO, J., MUSCAT, J., MORGENSTERN, H., MENEZES, A., MCCLEAN, M., MATOS, E., MATES, I. N., LISSOWSKA, J., LEVI, F., LAZARUS, P., LA VECCHIA, C., KOIFMAN, S., KELSEY, K., HERRERO, R., HAYES, R. B., FRANCESCHI, S., FERNANDEZ, L., FABIANOVA, E., DAUDT, A .W., DAL MASO, L., CURADO, M. P., CADONI, G., CHEN, C., CASTELLSAGUE, X., BOCCIA, S., BENHAMOU, S., FERRO, G., BERTHILLER, J., BRENNAN, P., MOLLER, H. & HASHIBE, M. 2010. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol,* 39**,** 182-96.

MARTIN, K., TROUCHE, D., HAGEMEIER, C. & SORENSEN, T. S. 1995. Stimulation of E2F1/DP1 transcriptional activity by MDM2 oncoprotein. *Nature,* 375**,** 691.

MARTÍNEZ, A., BRETHAUER, U., BORLANDO, J., SPENCER, M. L. & ROJAS, I. G. 2008. Epithelial expression of p53, mdm-2 and p21 in normal lip and actinic cheilitis. *Oral oncology,* 44**,** 878-883.

MARTINSSON-AHLZÉN, H.-S., LIBERAL, V., GRÜNENFELDER, B., CHAVES, S. R., SPRUCK, C. H. & REED, S. I. 2008. Cyclin-dependent kinase-associated proteins Cks1 and Cks2 are essential during early embryogenesis and for cell cycle progression in somatic cells. *Molecular and cellular biology,* 28**,** 5698-5709.

MARX, R. E. & STERN, D. 2003. Oral and maxillofacial pathology. *Chicago: Quintessence*.

MAY P, M. E. 1999. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene,* 18(53)**,** 7621–36.

MILNER, J. & MEDCALF, E. 1991. Cotranslation of activated mutant p53 with wild type drives the wild-type p53 protein into the mutant conformation. *Cell,* 65**,** 765-774.

MIYABE, S., OKABE, M., NAGATSUKA, H., HASEGAWA, Y., INAGAKI, A., IJICHI, K., NAGAI, N., EIMOTO, T., YOKOI, M. & SHIMOZATO, K. 2009. Prognostic significance of p27 Kip1, Ki-67, and CRTC1-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma: a molecular and clinicopathologic study of 101 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,* 67**,** 1432-1441.

MIYASHITA, T., KRAJEWSKI, S., KRAJEWSKA, M., WANG, H. G., LIN, H., LIEBERMANN, D. A., HOFFMAN, B. & REED, J. C. 1994 .Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene,* 9**,** 1799-1805.

MORENO, S. 2013. Tumor Suppressor Gene. *Encyclopedia of Systems Biology.* Springer.

MULLER, P. A. & VOUSDEN, K. H. 2013. p53 mutations in cancer. *Nature cell biology,* 15**,** 2-8.

NAGAO, T., SATO, E., INOUE, R., OSHIRO, H., TAKAHASHI, R. H., NAGAI, T., YOSHIDA, M., SUZUKI, F., OBIKANE, H. & YAMASHINA, M. 2012. Immunohistochemical analysis of salivary gland tumors: application for surgical pathology practice. *Acta histochemica et cytochemica,* 45**,** 269-282.

NAGAO, T., SUGANO, I., ISHIDA, Y., HASEGAWA, M., MATSUZAKI, O., KONNO, A., KONDO, Y. & NAGAO, K. 1998. Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands. *Cancer,* 82**,** 439-447.

NAGLER, R. M., KERNER, H., BEN-ELIEZER, S., MINKOV, I. & BEN-ITZHAK, O. 2003. Prognostic role of apoptotic, Bcl-2, c-erbB-2 and p53 tumor markers in salivary gland malignancies. *Oncology,* 64**,** 389-398.

NAJI, A. Z. 2012. Salivary gland lesions in Babil: clinicopathological study. *Med J Babylon,* 9**,** 427-432.

NANCI, A. 2007. *Ten cate's oral histology-pageburst on vitalsource: development, structure, and function*, Elsevier Health Sciences.

NEITEMEIER, S., GANJAM, G. K., DIEMERT, S. & CULMSEE, C. 2014. Pifithrin-α provides neuroprotective effects at the level of mitochondria independently of p53 inhibition. *Apoptosis,* 19**,** 1665-1677.

NEVILLE, B. W., DAMM, D. D., ALLEN, C. M. & BOUQUOT, J. E. 2009. Epithelial pathology. *Oral and maxillofacial pathology,* 3**,** 362-452.

NEVILLE, B. W., DAMM, D. D., CHI, A. C. & ALLEN, C. M. 2015. *Oral and maxillofacial pathology*, Elsevier Health Sciences.

NG, I., LAM, K., NG, M. & REGEZI, J. 1999. Expression of p21/waf1 in oral squamous cell carcinomas—correlation with p53 and mdm2 and cellular proliferation index. *Oral oncology,* 35**,** 63-69.

NÖR, F., WARNER, K. A., ZHANG, Z., ACASIGUA, G. A., PEARSON, A. T., KERK, S. A., HELMAN, J. I., SANT'ANA FILHO, M., WANG, S. & NÖR, J. E. 2017. Therapeutic Inhibition of the MDM2–p53 Interaction Prevents Recurrence of Adenoid Cystic Carcinomas. *Clinical cancer research,* 23**,** 1036-1048.

O'NEILL, I. D. 2009. New insights into the nature of Warthin's tumour. *Journal of oral pathology & medicine,* 38**,** 145-149.

OGA, A., UCHIDA, K., NAKAO, M., KAWAUCHI, S., FURUYA, T., CHOCHI ,Y., IKEMOTO, K., OKADA, T., UEYAMA, Y. & SASAKI, K. 2011. Loss of 6q or 8p23 is associated with the total number of DNA copy number aberrations in adenoid cystic carcinoma. *Oncology reports,* 26**,** 1393-1398.

OLSON, D. C. & LEVINE, A. J. 1994. The properties of p53 proteins selected for the loss of suppression of transformation. *Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research,* 5**,** 61-71.

PAN, Y. & CHEN, J. 2003. MDM2 promotes ubiquitination and degradation of MDMX. *Molecular and cellular biology,* 23**,** 5113-5121.

PANWAR, A., KOZEL, J. A. & LYDIATT, W. M. 2015. Cancers of major salivary glands. *Surgical oncology clinics of North America,* 24**,** 615-633.

PAPADOGEORGAKIS, N., PARARA, E., PETSINIS, V., PAPPA, E., NIKOLAIDIS, A. & ALEXANDRIDIS, K. 2011. A retrospective review of malignant minor salivary gland tumors and a proposed protocol for future care. *Craniomaxillofacial Trauma and Reconstruction,* 4**,** 001-010.

PARKIN, D. M., FERLAY, J., CURADO, M. P., BRAY, F., EDWARDS, B., SHIN, H. R. & FORMAN, D. 2010. Fifty years of cancer incidence: CI5 I–IX. *International Journal of Cancer,* 127**,** 2918-2927.

PATIL, S. P., PACITTI, M. F., GILROY, K. S., RUGGIERO, J. C., GRIFFIN, J. D., BUTERA, J. J., NOTARFRANCESCO, J .M., TRAN, S. & STODDART, J. W. 2015. Identification of antipsychotic drug fluspirilene as a potential p53-MDM2 inhibitor: a combined computational and experimental study. *Journal of computer-aided molecular design,* 29**,** 155-163.

PAVELKA, M. & ROTH, J. 201 .5*Functional ultrastructure: atlas of tissue biology and pathology*, Springer.

PEEL, R. L. & SEETHALA, R. R. 2007. Pathology of salivary gland disease. *Salivary gland disorders.* Springer.

PEEPER, B. D. R. D. S. (2006). KLF4, p21 and context-dependent opposing forces in cancer. *Nature Reviews Cancer 6*.

PHILIPSEN, H. P., KHONGKHUNTHIANG, P. & REICHART, P. A. 2016. The adenomatoid odontogenic tumour: an update of selected issues. *Journal of Oral Pathology & Medicine*.

POTENCZ, E., CORNIANU, M., MUNTEAN, C & .SOTIRIADIS, S. 1997. The expression of p53 protein in salivary gland carcinomas. *Romanian journal of morphology and embryology= Revue roumaine de morphologie et embryologie,* 44**,** 109-115.

QIAN, X., KAUFMANN, A. M., CHEN, C., TZAMALIS, G., HOFMANN, V. M., KEILHOLZ, U., HUMMEL, M. & ALBERS, A. E. 2016. Prevalence and associated survival of high-risk HPV-related adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *International journal of oncology,* 49**,** 803-811.

READ, A. P. S., T. 1999. Human molecular genetics 2 . .*Cancer Genetics.,* Chapter 18.:

REGEZI, J. A., SCIUBBA, J. J. & JORDAN, R. C. 2016. *Oral pathology: clinical pathologic correlations*, Elsevier Health Sciences.

RENEHAN, A., GLEAVE, E., HANCOCK, B., SMITH, P. & MCGURK, M. 1996. Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *British journal of surgery,* 83**,** 1750-1754.

RILEY, T., SONTAG, E., CHEN, P. & LEVINE, A. 2008. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nature reviews Molecular cell biology,* 9**,** 402-412.

RÖIJER, E., DAHLENFORS, R., MARK, J. & STEMMAN, G. 1997. Observations by chromosome banding, FISH and immunohistochemistry in an adenoid cystic carcinoma with del (17)(p13) as the sole deviation. *Virchows Archiv,* 430**,** 339-342.

RÖIJER, E ,.NORDKVIST, A., STRÖM, A.-K., RYD, W., BEHRENDT, M., BULLERDIEK, J., MARK, J. & STENMAN, G. 2002. Translocation, deletion/amplification, and expression of HMGIC and MDM2 in a carcinoma ex pleomorphic adenoma. *The American journal of pathology,* 160**,** 433-44.0

ROSSO, M. 2015. Exploring chromatin-bound MDM2 functions in compromised transcriptional regulation of p53 target genes.

ROTH, J., DOBBELSTEIN, M., FREEDMAN, D. A., SHENK, T. & LEVINE, A. J. 1998. Nucleo-cytoplasmic shuttling of the hdm2 oncoprotein regulates the levels of the p53 protein via a pathway used by the human immunodeficiency virus rev protein. *The EMBO journal,* 17**,** 554-564.

ROUSSEAU, A. & BADOUAL, C. 2011. Solid Tumour Section. *http://AtlasGeneticsOncology. org***,** 533.

RUSSO, G., ZAMPARELLI, A ,.HOWARD, C. M., MINIMO, C., BELLAN, C., CARILLO, G., CALIFANO, L., LEONCINI, L., GIORDANO, A. & CLAUDIO, P. P. 2005a. Expression of cell cycle-regulated proteins pRB2/p130, p107, E2F4, p27, and pCNA in salivary gland tumors: prognostic and diagnostic implications. *Clin Cancer Res,* 11**,** 3265-73.

RUSSO, G., ZAMPARELLI, A., HOWARD, C. M., MINIMO, C., BELLAN, C., CARILLO, G., CALIFANO, L., LEONCINI, L., GIORDANO, A. & CLAUDIO, P. P. 2005b. Expression

of cell cycle–regulated proteins pRB2/p130, p107, E2F4, p2 ,7and pCNA in salivary gland tumors: prognostic and diagnostic implications. *Clinical cancer research,* 11**,** 3265-3273.

RYAN, K. M. 2011. p53 and autophagy in cancer: guardian of the genome meets guardian of the proteome. *European Journal of Cancer,* 47**,** 44.50-

SAKAGUCHI, K., SAITO, S. I., HIGASHIMOTO, Y., ROY, S., ANDERSON, C. W. & APPELLA, E. 2000. Damage-mediated Phosphorylation of Human p53 Threonine 18 through a Cascade Mediated by a Casein 1-like Kinase EFFECT ON Mdm2 BINDING. *Journal of Biological Chemistry,* 275**,** 9278-9283.

SANTINI, L., COULIBALY, B., GAUDART, J., TURNER, F., MICHEL, J., GIOVANNI, A., DESSI, P. & FAKHRY, N. 2011. Mucoepidermoid carcinomas of salivary glands: prognostic significance of immunohistochemistry. A study of 49 cases. *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie,* 133**,** 183-187.

SAPP, J. P., EVERSOLE, L. R. & WYSOCKI, G. 1997. Contemporary oral and maxillofacial pathology. *Implant Dentistry,* 6**,** 238-239.

SCHLOTT, T., NAGEL, H., LASKAWI, R., EIFFERT, H. & DROESE, M. 2001. Genetic analysis of the human oncoprotein MDM2 in benign and malignant tumors of the salivary gland. *Pathobiology,* 69**,** 67-76.

SCHOELCH, M. L., REGEZI, J. A., DEKKER, N. P., NG, I. O., MCMILLAN, A., ZIOBER, B. L., LE, Q. T., SILVERMAN, S. & FU, K. K. 1999. Cell cycle proteins and the development of oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology,* 35**,** 333-342.

SCHWANDNER, O., BRUCH, H.-P. & BROLL, R. 2002. Prognostic significance of p21 and p27 protein, apoptosis, clinical and histologic factors in rectal cancer without lymph node metastases. *European surgical research,* 34**,** 389-396.

SEETHALA, R. R. & STENMAN, G. 2017. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head and neck pathology,* 11**,** 55-67.

SHERR, C. J. & ROBERTS, J. M. 1999. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & development,* 13**,** 1501-1512.

SHI, M., LIU, D., SHEN, B. & GUO, N. 2010. Helpers of the cellular gatekeeper—miRNAs dance in P 53network. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer,* 1805**,** 218-225.

SHUKLA, M., RAJI, N. L., PILLAI, M. R., DIXIT, R. & PANDEY, M. 2012. p53 is not expressed in Indian salivary gland neoplasm: A light microscopic and immunohistiochemical retrospective review of 140 salivary gland neoplasms. *World Journal of Pathology,* 1.

SIMPSON, R. H. 2013. Salivary duct carcinoma: new developments—morphological variants including pure in situ high grade lesions; proposed molecular classification. *Head and neck pathology,* 7**,** 48-58.

SKÁLOVÁ, A., VANECEK, T., SIMPSON, R. H., LACO, J., MAJEWSKA, H., BANECKOVA, M., STEINER, P. & MICHAL, M. 2016. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands. *The American journal of surgical pathology,* 40**,** 3-13.

SOINI ,Y., KAMEL, D., NUORVA, K., LANE, D. P., VÄHÄKANGAS, K. & PÄÄKKÖ, P. 1992. Lowp53 protein expression in salivary gland tumours compared with lung carcinomas. *Virchows Archiv,* 421**,** 415-420.

SONG, I. H., SONG, J. S., SUNG, C. O., ROH, J. L., CHOI, S. H., NAM, S. Y., KIM, S. Y., LEE, J. H., BAEK, J. H. & CHO, K. J. 2015. Accuracy of Core Needle Biopsy Versus Fine

Needle Aspiration Cytology for Diagnosing Salivary Gland Tumors. *J Pathol Transl Med,* 49**,** 136-43.

STENMAN, G. 2013. Fusion oncogenes in salivary gland tumors: molecular and clinical consequences. *Head and neck pathology,* 7**,** 12-19.

STOYANOVA, T., ROY, N., BHATTACHARJEE, S., KOPANJA, D., VALLI, T., BAGCHI, S. & RAYCHAUDHURI, P. 2012. p21 cooperates with DDB2 protein in suppression of ultraviolet ray-induced skin malignancies. *Journal of Biological Chemistry,* 287**,** 3019-3028.

TALAAT, I. M. 2013. Expression of cell-cycle regulators p53, p27, and p21 in mucoepidermoid and adenoid cystic carcinomas of the minor salivary glands. *Egyptian Journal of Pathology,* 33**,** 120-126.

TAO, W. & LEVINE, A. J. 1999. Nucleocytoplasmic shuttling of oncoprotein Hdm2 is required for Hdm2-mediated degradation of p53. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 96**,** 3077-3080.

TARAKJI, B., BAROUDI, K., HANOUNEH, S., NASSANI ,M. Z., ALOTAIBI, A. M., KHARMA, M. Y. & AZZEGHAIBY, S. N. 2012. Expression of p21 is dependent on or independent of p53 in carcinoma ex pleomorphic adenoma (undifferentiated and adenocarcinoma types). *Pol J Pathol,* 63**,** 286-91.

TARAKJI, B., KUJAN, O. & NASSANI, M. Z. 2010. Immunohistochemical expression of p53 in pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Journal of cancer epidemiology,* 2010.

TARAKJI, B. & NASSANI, M. Z. 2010. Immunohistochemical expression of p21 in normal tissues of salivary gland, pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma-(undifferentiated and adenocarcinoma types). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal,* 15**,** e697-703.

TERHAARD, C. H., LUBSEN, H., VAN DER TWEEL, I., HILGERS, F., EIJKENBOOM, W., MARRES, H., TJHO-HESLINGA, R., DE JONG, J. & ROODENBURG, J. 2004. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head & neck,* 26**,** 681.693-

THOMAS, B. L., BROWN, J. E. & MCGURK, M. 2010. Salivary gland disease. *Salivary Glands.* Karger Publishers.

THOMPSON, L. D. 2006. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear, Nose and Throat Journal,* 85**,** 74-75.

TONON, G., GEHLHAUS, K. S., YONESCU, R., KAYE, F. J. & KIRSCH, I. R. 2004. Multiple reciprocal translocations in salivary gland mucoepidermoid carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet,* 152**,** 15-22.

UGGA, L., RAVANELLI, M., PALLOTTINO, A ,.FARINA, D. & MAROLDI, R. 2017. Diagnostic work-up in obstructive and inflammatory salivary gland disorders. *Acta Otorhinolaryngologica Italica,* 37**,** 83.

UNDERWOOD, T. J., AMIN, J., LILLYCROP, K. A. & BLAYDES, J. P. 2007. Dissection of the functional interaction between p53 and the embryonic proto-oncoprotein PAX3. *FEBS letters,* 581**,** 5831-5835.

UNGARI, C., PAPARO, F., COLANGELI, W. & IANNETTI, G. 2008. Parotid glands tumours: overview of a 10-year experience with 282 patients, focusing on 231 benign epithelial neoplasms. *Eur Rev Med Pharmacol Sci,* 12**,** 321-325.

VANDER POORTEN, V. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2016. Prognostic scoring for malignant salivary gland neoplasms. *Salivary Gland Neoplasms.* Karger Publishers.

VAZQUEZ, A., BOND, E. E., LEVINE, A. J. & BOND ,G. L. 2008. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. *Nature reviews Drug discovery,* 7**,** 979-987.

VÉKONY, H., RÖSER, K., LÖNING, T., RAAPHORST, F. M., LEEMANS, C. R., VAN DER WAAL, I. & BLOEMENA, E. 2008. Deregulated expression of p16INK4a and p53 pathway members in benign and malignant myoepithelial tumours of the salivary glands. *Histopathology,* 53**,** 658-666.

VERMA, V., MENDENHALL, W. M. & WERNING, J. W. 2014. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. *American journal of clinical oncology,* 37**,** 624-626.

VICENTE-DUEÑAS, C., ROMERO-CAMARERO, I., COBALEDA, C. & SÁNCHEZ-GARCÍA, I. 2013. Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm. *The EMBO journal,* 32**,** 1502-1513.

VINAY, K., RAMZI, S. & STANLEY, L. 199 .7Basic pathology. Figure of Cervical Cancer.

VOGELSTEIN, B. & KINZLER, K. W. 2001. Achilles' heel of cancer? *Nature,* 412**,** 865-866.

VOZ, M., VAN DE VEN, W. & KAS, K. 2000. First insights into the molecular basis of pleomorphic adenomas of the salivary glands. *Advances in dental research,* 14**,** 81-83.

WADGAONKAR, R. & COLLINS, T. 1999. Murine double minute (MDM2) blocks p53-coactivator interaction, a new mechanism for inhibition of p53-dependent gene expression. *Journal of Biological Chemistry,* 274**,** 13760-1.3767

WANG, X., TAPLICK, J., GEVA, N. & OREN, M. 2004. Inhibition of p53 degradation by Mdm2 acetylation. *FEBS letters,* 561**,** 195-201.

WANG, Y.-C., LIN, R.-K., TAN, Y.-H., CHEN, J.-T., CHEN, C.-Y. & WANG, Y.-C. 2005. Wild-type p53 overexpression and its correlation with MDM2 and p14ARF alterations: an alternative pathway to non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology,* 23**,** 154-164.

WEGNER, A., WAŚNIEWSKA, E., JARMOŁOWSKA-JURCZYSZYN, D., GOLUSIŃSKI, W. & BICZYSKO, W. 2006. The role of immunohistochemical staining (protein p53, cyclin D1) in the prognosis of adenoid cystic carcinoma salivary gland tumors. *Otolaryngologia polska= The Polish otolaryngology,* 61**,** 423-427.

WEINREB, I., PISCUOGLIO, S., MARTELOTTO, L. G., WAGGOTT, D., NG, C. K., PEREZ-ORDONEZ, B., HARDING, N. J., ALFARO, J., CHU, K. C. & VIALE, A. 2014. Hotspot activating PRKD1 somatic mutations in polymorphous low-grade adenocarcinomas of the salivary glands. *Nature genetics,* 46**,** 1166-1169.

WEMMERT, S., WILLNECKER, V., SAUTER, B., SCHUH, S., BRUNNER, C., BOHLE, R. M., URBSCHAT, S. & SCHICK, B. 2014. Genomic alterations in Warthin tumors of the parotid gland. *Oncology reports,* 31**,** 1899-1904.

WILLIAMS, M. D. & TISCHLER, A. S. 2017. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Paragangliomas. *Head and neck pathology,* 11**,** 88-95.

WILSON, K. F., MEIER, J. D. & WARD, P. D. 2014. Salivary gland disorders. *American family physician,* 89.

XIAO, Z.-X., CHEN, J., LEVINE, A. J. & MODJTAHEDI, N .1995 .Interaction between the retinoblastoma protein and the oncoprotein MDM2. *Nature,* 375**,** 694.

XU, T., XIE, W., MA, Y., ZHOU, S., ZHANG, L., CHEN, J., CAI, M., SUN, R., ZHANG, P. & YU, S. 2017. Leptin/OB-R pathway promotes IL-4 secretion from B lymphocytes and induces salivary gland epithelial cell apoptosis in Sjögren's syndrome. *Oncotarget,* 8**,** 63417.

YAMAGUCHI, A., TAMATANI, M., MATSUZAKI, H., NAMIKAWA, K., KIYAMA, H., VITEK, M. P., MITSUDA, N. & TOHYAMA, M. 2001. Akt activation protects hippocampal neurons from apoptosis by inhibiting transcriptional activity of p53. *Journal of Biological Chemistry,* 276**,** 5256-5264.

YAN, X., LIANG, L., LI, D., LI, J., ZHANG, C. & YUAN, S. 2004. Expression of p21 (WAF1) and its relationship with p53 and PCNA protein in epithelial ovarian cancer. *Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer,* 23**,** 74-80.

YANAMOTO, S., KAWASAKI, G., YOSHITOMI, I. & MIZUNO, A. 2002. p53, mdm2, and p21 expression in oral squamous cell carcinomas: relationship with clinicopathologic factors .*Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology,* 94**,** 593-600.

YANG-HARTWICH, Y., SOTERAS, M., LIN, Z., HOLMBERG, J., SUMI, N., CRAVEIRO, V., LIANG, M., ROMANOFF, E., BINGHAM, J. & GAROFALO, F. 2015. p53 protein aggregation promotes platinum resistance in ovarian cancer. *Oncogene,* 34**,** 3605-3616.

YIN, H. F., OKADA, N. & TAKAGI, M. 2000. Apoptosis and apoptotic-related factors in mucoepidermoid carcinoma of the oral minor salivary glands. *Pathology international,* 50**,** 603-609.

YONISH-ROUACH, E. & RESNITZKY, D. 1991. Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature,* 352**,** 345.

ZHANG, J., YANG, P. L. & GRAY, N. S. 2009a. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer,* 9**,** 28-39.

ZHANG, M.-F., ZHANG, Z.-Y., FU, J., YANG, Y.-F. & YUN, J.-P. 2009b. Correlation between expression of p53, p21/WAF1, and MDM2 proteins and their prognostic significance in primary hepatocellular carcinoma. *Journal of translational medicine,* 7**,** 110.

ZHU, Q., WHITE, F. & TIPOE, G. 1997. p53 oncoprotein accumulation in adenoid cystic carcinoma of parotid and palatine salivary glands. *Pathology,* 29**,** 154-158.

المراجع العربية

1- محمود مللي ، مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية- المجلد الحادي والعشرون- العدد الأول- 2005.

2- زاهر عبدو ، رسالة ماجستير، تحري تعبيرية بعض بروتينات دورة حياة الخلية في السرطان المخاطي المشبه بالبشروي في الغدد اللعابية لتحديد تنشؤ و إنذار هذا السرطان ، 95-103، 2011.

3- شريف السالم ، الموسوعة العربية-الأورام-المجلد الرابع ، الصفحة:154، 1981 .