

SYRIAN ARAB REPUBLIC

Damascus University

Faculty Of Dental Medicine

-*-



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

-*-

دراسة مناعية لتحري دور بعض البروتينات في تحوّل الورم الغديّ متعدّد الأشكال نحو الخباثة

An Immunohistochemical Study to Detect the Role of Some Proteins in the Transformation of Pleomorphic Adenoma into Malignancy

أطروحة قدّمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في علوم طبّ الأسنان

اختصاص النّسج والتّشريح المرضي الفموي

إعداد

الباحثة ساميا عماد كزبري

إشراف

الدكتور نبيل نادر قوشجي

الأستاذ المساعد في قسم النّسج والتّشريح المرضي

كلية طبّ الأسنان- جامعة دمشق

ماجستير

1436هـ / 2015م

قائمة المحتويات

المقدمة 9

أهداف البحث 11

الباب الأول: المراجعة النظرية 12

1.1 الغدد اللعابية 13

1.1.1 لمحة تشريحية 13

أولاً: الغدة النكفية 13

ثانياً: الغدة تحت الفك 13

ثالثاً: الغدة تحت اللسان 13

رابعاً: الغدد اللعابية الصغيرة 13

2.1.1 لمحة نسيجية 14

أولاً: الخلايا المفرزة 14

الخلايا المصلية 14

الخلايا المخاطية 14

ثانياً: الجهاز القنوي 15

الأقنية المخصوصة 15

الأقنية المخططة 15

الأقنية المفرغة 16

ثالثاً: النسيج الضام 17

رابعاً: الخلية العصبية البشرية 17

2.1 أورام الغدد اللمفاوية 20

3.1 الورم الغدي متعدد الأشكال 21

1.3.1 منشأ الورم 21

2.3.1 الأمراض 22

3.3.1 عيانياً 22

4.3.1 وراثياً 22

5.3.1 سريرياً 23

6.3.1 نسيجياً 24

7.3.1 أنماط الخلايا العصبية البشرية في الورم الغدي متعدد الأشكال 26

8.3.1 المستوى الجزيئي والمورثي 30

9.3.1 المورثة GALP 130

أولاً: الموقع 30

ثانياً: البروتين 30

ثالثاً: الطفرات 31

الجينات الطافرة و الهجينة 31

البروتين الطافر 31

10.3.1 الإندار وعوامل الخطورة 33

4.1 السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال APxeAC 33

1.4.1 وراثياً 34

- 2.4.1 عيانياً 34
- 3.4.1 سريرياً 35
- 4.4.1 نسيجياً 36
- 5.4.1 الإنذار 39
- 6.4.1 المستوى الجزيئي 40
- 5.1 تحوّل الورم الغدّي متعدّد الأشكال نحو الخباثة 41
- 6.1 واسمات الدّراسة 42
- 1.6.1 مستقبل عامل النمو البشريّ RFGE 42
- أولاً: دور RFGE في الفيزيولوجيا الفمويّة 45
- ثانياً: دور RFGE في علم الأمراض الفمويّ 45
- ثالثاً: تعبيرية RFGE في آفات الغدد اللعابية 46
- رابعاً: RFGE و تطبيقاته السريريّة 47
- 2.6.1 المورثة 5349P
- أولاً: البروتين الطّبيعيّ 49
- ثانياً: البروتين الطّافر 51
- ثالثاً: دور 53P في الورم الغدّي متعدّد الأشكال وفي تحوّل نحو الخباثة 52
- الباب الثّاني: موادّ البحث و طرائقه 54
- 1.2 وصف العينة 55
- 2.2 موادّ البحث 56
- 3.2 أجهزة البحث 59

4.2 طريقة العمل 61

أولاً: التلوين بملون الهيماتوكسلين إيوزين التقليدي 61

ثانياً: التلوين بالملونات المناعية 62

5.2 طريقة العدّ وتفسير البيانات 66

1.5.2 تعبيرية 66RFGE

2.5.2 تعبيرية 5366P

6.2 الطرائق الإحصائية التي تم استخدامها في تحليل البيانات 67

أولاً: اختبار T ستودنت للعينات المستقلة: 67tseT T delpmaS tnednepednl

ثانياً: منحنى COR : 68 citisiretcarahC gnitarepO revieceR

ثالثاً: اختبار مان وتي: 69tseT U yetihW_nnaM

رابعاً: اختبار كاي مربع للإستقلال 70

الباب الثالث: النتائج والدراسة الإحصائية 71

1.3 النتائج 72

1.1.3 المتغير الأول: قيمة تعبيرية مستقبل عامل النمو البشري 73RFGE

أولاً: المجموعة الأولى: الورم الغدي متعدد الأشكال 73

ثانياً: المجموعة الثانية: السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال 74

2.1.3 المتغير الثاني: قيمة تعبيرية البروتين 5376P

أولاً: المجموعة الأولى: الورم الغدي متعدد الأشكال 77

ثانياً: المجموعة الثانية: السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال 78

2.3 الدراسة الإحصائية 81

1.2.3 دراسة نتائج 81RFGE

2.2.3 دراسة نتائج 5388P

الباب الرابع: المناقشة 98

1.4 مناقشة نتائج قيم تعبيرية 100RFGE

2.4 مناقشة نتائج قيم تعبيرية 53103P

الباب الخامس: الاستنتاجات 107

الباب السادس: التوصيات والمقترحات 109

الباب السابع: المراجع 111

الملخص باللغة العربية 121

الملخص باللغة الإنكليزية 122

قائمة الجداول:

جدول (3 1) توزع الأفراد في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس 72

جدول (3 2) الدرجات المعتمدة للتعبيرية في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة 73

جدول (3 3) نتائج قيم تعبيرية RFGE في الورم الغدي متعدد الأشكال 74

جدول (3 4) نتائج قيم تعبيرية RFGE في السرطان النأشي على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال 75

جدول (3 5) الدرجات المعتمدة للتعبيرية في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة 77

جدول (3 6) نتائج قيم تعبيرية 53P في الورم الغدي متعدد الأشكال 78

جدول (3 7) نتائج قيم تعبيرية 53P في السرطان النأشي على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال 79

جدول (3 8) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطز المعياري و الحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس 82

جدول (3 9) نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية البروتين

RFGE بين مجموعة المحضرات السليمة و الخبيثة في عينة البحث 83

جدول (3 10) حساب مقدار المساحة تحت منحنى COR لتقييم العلاقة بين الإصابة بالسرطان وقيم نسبة تعبيرية

البروتين RFGE في عينة البحث 84

جدول (3 11) نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالسرطان وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية البروتين EGFR

في عينة البحث 85

جدول (3 12) نتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس 86

جدول (3 13) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس 87

جدول (3 14) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية البروتين RFGE بين المحضّرات السليمة والخبيثة في عينة البحث 88

جدول (3 15) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس

89

جدول (3 16) نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية البروتين 53P بين مجموعة المحضّرات السليمة والخبيثة في عينة البحث 90

جدول (3 17) حساب مقدار المساحة تحت منحنى COR لتقييم العلاقة بين التحوّل نحو الخباثة و قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث 91

جدول (3 18) نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للتحوّل نحو الخباثة وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث 92

جدول (3 19) نتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين P53 في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس 93

جدول (3 20) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس 94

جدول (3 21) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية البروتين 53P بين المحضّرات السليمة والخبيثة في عينة البحث 95

جدول (3 22) نتائج تحديد نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P في العينة وفقاً لنوع المحضّر المدروس 95

جدول (3 23) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P بين مجموعة المحضّرات الخبيثة ومجموعة المحضّرات السليمة في عينة البحث 96

قائمة الأشكال:

(الشكل 1 1) صورة ترسيمية لجزء من غدة لعابية يوضح العنبات المصلية و المختلطة مع الهلال 15

(الشكل 1 2) البنية العامة للغدة (في الأعلى) و ثلاثة أنواع للعنبات الموجودة في الغدة اللعابية (في الأسفل) 16

(الشكل 1 3) الخلية العضلية البشرية و اتصالها مع الخلية الغدية 18

(الشكل 1 4) الورم الغدي متعدّد الأشكال AP مع المحفظة تكبير x 10. 27

(الشكل 1 5) الورم الغدي متعدّد الأشكال AP يظهر المكوّنين الغدي و الضام للورم تكبير x 10. 28

(الشكل 1 6) الورم الغدي متعدّد الأشكال AP تكبير x 40. 28

(الشكل 1 7) الورم الغدّي متعدّد الأشكال يظهر المكوّن الضام المشبّه بالمخاط مع تجمّعات الخلايا الغدّيّة تكبير x1029

(الشكل 1 8) المكون المشبه بالغضروف للورم الغدّي متعدّد الأشكال مع تجمّعات الخلايا الغدّيّة تكبير x 40. 29

(الشكل 1 9) سرطان ناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال APxeAC تكبير x10. 38

(الشكل 1 10) سرطان ناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال APxeAC تكبير x 40. 39

(الشكل 2-1) الكزبلول 56

(الشكل 2-2) الكحول 56

(الشكل 2-3) الشرائح الزّجاجيّة 57

(الشكل 2-4) الهيماتوكسيلين والإيوزين 57

(الشكل 2-5) سواتر زجاجيّة رقيقة من نوع Citoglas 57

(الشكل 2-6) ضدّ وحيد النسيلة لـ P53 و EGFR

58

59 (الشكل 2-7) الكيت المناعيّ المفرد من Dako

59 (الشكل 2-8) ظروف المحلول الذّارئ من Dako

59 (الشكل 2-9) محلول استرجاع المستضدّ Dako

(الشكل 2-10) المباشرة النسيجيّة 60

(الشكل 2-11) المحمّ المائيّ 60

(الشكل 2-12) السخّان 60

(الشكل 2-13) لوحة تحكم المباشرة النسيجيّة 60

(الشكل 2-14) الممصّات 61

(الشكل 2-15) قلم التّحديد 61

64 (الشكل 2-16) تحديد العينة بقلم Dako

(الشكل 2-17) تطبيق البيروكسيداز 64

(الشكل 2-18) غمر السلايدات في حوض يحوي السائل الذّارئ 64

(الشكل 2-19) تطبيق الضدّ الأوّل 64

(الشكل 2- 20) تطبيق HRP-label على النسيج64

(الشكل 2-21) تحضير الكروموجين64

(الشكل 2- 22) تطبيق الكروموجين65

(الشكل 2- 23) تطبيق الهيماتوكسيلين بعد ترشيحه بورق نشاف65

(الشكل 2- 24): بعد تطبيق الهيماتوكسيلين65

(الشكل 2- 25): الغمر بالاكزيلول65

(الشكل 3 1) عدم وجود تعبيرية لـ RFGE (درجة 0) في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير x 40 . 76

(الشكل 3 2) تعبيرية خفيفة لـ RFGE (درجة 1) في سرطان ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال تكبير x 40 . 76

(الشكل 3 3) تعبيرية متوسطة لـ RFGE (درجة 2) في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير x 40.76

(الشكل 3 4) تعبيرية شديدة لـ RFGE (درجة 3) في سرطان ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال تكبير x 40 . 76

(الشكل 3 5) تعبيرية خفيفة لـ 53P (درجة 1) في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير x 40 . 80

(الشكل 3 6) تعبيرية متوسطة لـ 53P (درجة 2) في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير x 40 .

(الشكل 3 7) تعبيرية شديدة لـ 53P (درجة 3) في سرطان ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال تكبير x 40.81 80

قائمة المخططات:

مخطط (3 1) توزع النسبة المئوية لتوزع المحضرات النسيجية في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس72

مخطط (3 2) المتوسط الحسابي لنسبة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس82

مخطط (3 3) منحني COR بين قيم نسبة تعبيرية البروتين RFGE والإصابة بالسرطان (الخط باللون الأزرق) في عينة البحث84

مخطط (3 4) النسبة المئوية لنتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر

المدرس

84

مخطط (3 5) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدرس87

مخطط (3 6) المتوسط الحسابي لنسبة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدرس89

مخطط (3 7) منحنى COR بين قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P و الإصابة بالسرطان (الخط باللون الأزرق) في عينة

البحث91

مخطط (3 8) النسبة المئوية لنتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين P53 في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدرس

93

مخطط (3 9) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدرس94

مخطط (3 10) النسبة المئوية لنتائج تحديد نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر

المدرس96

قائمة الاختصارات:

الاختصار	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
PA	Pleomorphic Adenoma	الورم الغدي متعدد الأشكال
CAexPA	Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma	السرطان النائس على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال
EGFR	Epidermal growth factor receptor	مستقبل عامل النمو البشري
EGF	Epidermal growth factor	عامل النمو البشري

TGF- α	Transforming growth factor alpha	عامل النمو التحويلي ألفا
TGF- β	Transforming growth factor beta	عامل النمو التحويلي-بيتا
VEGF	Vascular endothelial growth factor	عامل النمو الوعائي البطاني
FGF	Fibroblast growth factor	عامل نمو مصوّرات الليف
P53	Tumor protein P53	البروتين الورمي 53P
PLAG1	Pleomorphic Adenoma Gene1	مورثة الورم الغدي متعدد الأشكال 1
II_FGI	Insulin like growth factor_II	عامل النّمو المشبّه بالأنسولين 2
HMG2	High mobility group At_hook 2	

المقدمة :

noitcudortnl

إن أورام الغدد اللعابية تصيب كلاً من الغدد اللعابية الكبيرة (النكفة،-الغدة تحت الفك، الغدة تحت اللسان) والصغيرة الموجودة في الطبقة تحت المخاطية للحفرة الفموية والبلعوم الفموي. ويعتقد أن أصل هذه الأورام هو إما من خلايا جذعية (احتياطية) موجودة في الجهاز القنيوي للغدة أو من خلايا الأقنية المخصصة أو من الخلايا العضلية البشروية.

إن الشكل النسيجي للورم الغدي متعدد الأشكال مرتبط بتكاثر خلايا ذات خواص غذية وعضلية بشروية في لحمة مشبهة بالمخاط أو مشبهة بالعضروف. وهذا يميزها عن الأورام الغذائية وحيدة الشكل المؤلفة من نمط واحد من الخلايا ولحمة ضامة أكثر تجانساً وأقل تنوعاً. إن الخلايا العضلية البشروية المتميزة تؤدي دوراً مهماً في تحديد المظهر والمكون العام في الأورام الغذائية متعددة الأشكال.

السرطان النأسي على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال APxeAC هو عبارة عن ورم خبيث نادر، لا يزال يلتبس به بعض الغموض، و يفرض صعوبات تشخيصية على الممارس . يتطور من ورم غدي متعدد الأشكال أولي أو ناكس. يعد هذا السرطان فريداً ومثيراً للاهتمام بسبب تنوعه النسيجي واحتوائه على الورم الغدي متعدد الأشكال السليم والمكونات الخبيثة في آن واحد. إن التنوع الشكلي لهذا الورم يجعل من الصعب شرح الآليات الكامنة وراء هذا التحول الخبيث وتفسيرها.

أوضحت الدراسات الجزيئية أن تطور السرطان على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال يتبع نموذج تسرطن متعدد المراحل. هناك العديد من المورثات المرشحة التي تؤدي دوراً في عملية التسرطن هذه. منها المورثات الكابحة للأورام (seneg rosserpus romut)، المورثات المسؤولة عن دورة حياة الخلية (lleclortnoc elcyc)، بالإضافة لعوامل النمو (htworg) (srotcaf)، والتصاق الخلايا واتصالها مع بعضها البعض (noisehda llec_llec).

لا تزال الآليات الإمراضية المتورطة في تطور الورم الغدي متعدد الأشكال نحو الخباثة غير واضحة؛ وتتطلب المزيد من الدراسات الجزيئية على كل من الورم الغدي متعدد الأشكال والسرطان المتطور عنه.

أهداف البحث :

Aims Of Study

يهدف هذا البحث إلى:

1. تحري تعبيرية RFGE و 53P في الورم الغدي متعدّد الأشكال.

2. تحريّ تعبيرية RFGE و P53 في السرطان الناشئ على حساب الورم الغديّ متعدّد الأشكال.

الباب الأوّل: المراجعة النظرية --

weiveR erutaretiL

1.1 الغدد اللعابية:

1.1.1 لمحة تشريحية:

تتألف الغدد اللعابية من ثلاثة أزواج من الغدد اللعابية الكبيرة (الغدة النكفية، الغدة تحت الفك، الغدة تحت اللسان) ومن عدد لعابية صغيرة تنتشر في الطبقة تحت المخاطية في أرجاء الحفرة الفموية و تنفتح عليها مباشرة (icnaN, 2008).

أولاً: **الغدة النكفية (Pdnalg ditora)**: هي غدة مصليّة صرفة وهي الأكبر بين الغدد اللعابية، يتراوح وزنها بين 14 و 28 غ. يتوضع الفصّ السطحي لها تحت الجلد أمام الأذن الخارجية ويتوضع الفص العميق خلف الشعبة الصاعدة للفك السفلي. هذه الغدة ترتبط بشكل وثيق مع الفروع المحيطة للعصب الوجهي، وتسمى قنواتها المفرغة قناة ستنسن (Sduct tensen's).

ثانياً: الغدة تحت الفك (Submandibular gland): هي غدة مختلطة مصليّة، يتراوح وزنها

بين 10 و 15 غ. تقع في القسم الخلفي لأرض الفم بجوار السطح الأنسي للفك السفلي وتلتف حول الحافة الخلفيّة للعضلة الضرسية اللامية. تسمى قناتها المفرغة قناة وارطون (Wharton's duct).

ثالثاً: الغدة تحت اللسان (Sublingual gland): هي غدة مختلطة مخاطيّة وهي الأصغر

بين أزواج الغدد اللعابية الكبيرة، وزنها حوالي 2 غ. تقع في القسم الأمامي لأرض الفم بين مخاطية الفم والعضلة الضرسية اللامية. تنفتح على مخاطية الفم عن طريق مجموعة من الفتحات الصغيرة على طول الطية تحت اللسانية تسمى قنات روفينوس (Rofinus ducts)، أو عبر قناة كبيرة تنفتح مع قناة الغدة تحت الفك تسمى قناة بارتولين (Bartholin's duct).

رابعاً: الغدد اللعابية الصغيرة (Minor salivary glands): توجد بشكل تجمّعات صغيرة

من الخلايا المفرزة في الطبقة تحت المخاطية بأرجاء الفم يتراوح عددها بين 600 إلى 1000 غدة. المكانان الوحيدان اللذان لا توجد فيهما هذه الغدد هما اللثة الملتصقة والقسم الأمامي لقبّة الحنك.

هي غدد مخاطيّة في الغالب باستثناء غدد فون إيبينر التي تتوضع في اللسان وتنفتح على

الحليمات الكأسية (Nakan, 2008).

2.1.1 لمحة نسيجية:

تتألف الغدد اللعابية من أجزاء مفرزة انتهائية (تتألف من خلايا مصليّة أو مخاطيّة، أو أجزاء

مخاطيّة انتهائية محاطة بهلال مصلي) ونظام قنوي مؤلف من أفنية (محصورة، مخطّطة،

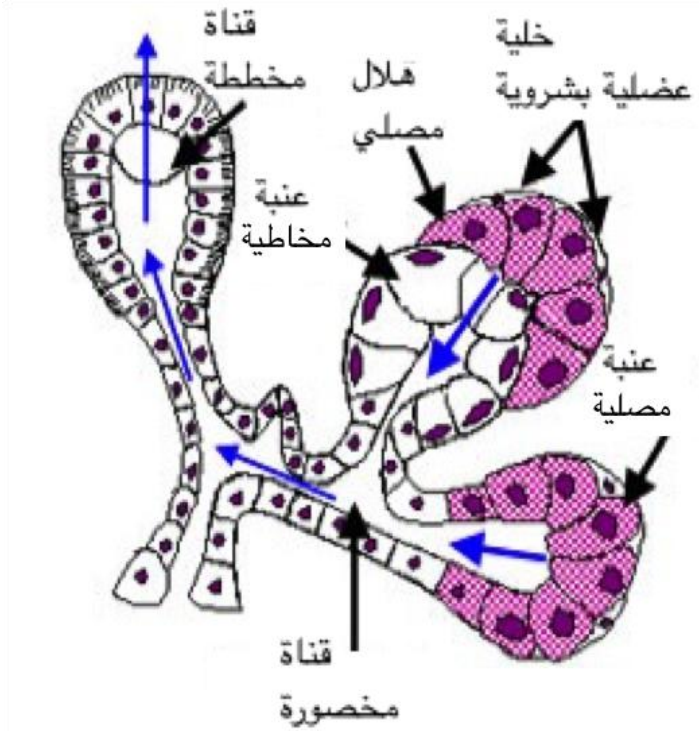
مفرغة) تقوم بتعديل اللّعب المفرز من الأجزاء الإنتهائية وإفراغه إلى الحفرة الفموية. تتوزّع الخلايا العضلية البشروية ذات القدرة على التقلص حول الأجزاء الانتهائية والأقنية المخصصة. الغدّة مدعومة بنسيج ضام يحمل التّوعية والتّعصيب والوارد اللّمي للأجزاء الضامّة (icnaN, 2008).

أولاً: الخلايا المفرزة (sillec yroterceS):

الخلايا المصلية (sillec suorres): لهذه الخلايا شكل هرمي تتصل قاعدته بالغشاء القاعدي وتطلّ ذروته على اللّمة. تتوضع نواة الخلية المدوّرة في الجزء القاعدي وحبباتها الإفرازية في القسم العلوي. تتجمع هذه الخلايا معاً لتشكل الوحدة الوظيفية للغدد اللّعابية التي تسمى العنبة التي تأخذ شكلاً كروياً في العنبات المصلية.

الخلايا المخاطية (sillec suocum): لها شكل مضلع هرمي ذروته باتجاه اللّمة. تكون

نواتها قاعدية مدوّرة أو مسطّحة بعض الشيء لأن المفرزات المخاطية تدفعها باتجاه الغشاء القاعدي. هذه المفرزات تظهر غير ملوّنة بالملونات التقليدية معطية الخلية مظهراً فارغاً. تتجمع هذه الخلايا لتشكل العنبات التي تكون أكبر من العنبات المصلية وتأخذ شكلاً أنبوبياً. قد تترافق هذه العنبات مع خلايا مصلية تحيط بها وتظهر بعد التّحضير بشكل هلال يسمى هلال جيانوزي (senulimed suorres)(icnaN, 2008).



(الشكل 11) صورة ترسيمية لجزء من غدة لعابية يوضح العنبات المصلية و المختلطة مع الهلال srevinUyti fo sdeeL

(2015).

ثانياً: الجهاز القنوي (Ductal system):

الأقنية هي شبكة من الأنابيب يزداد قطرها بدءاً من العنبات المفرزة وانتهاءً بالحفرة الفموية، ولها

ثلاثة أنواع، الأقنية المخصورة والمخططة والمفرغة (icnaN, 2008).

الأقنية المخصوصة (Intercalated ducts):

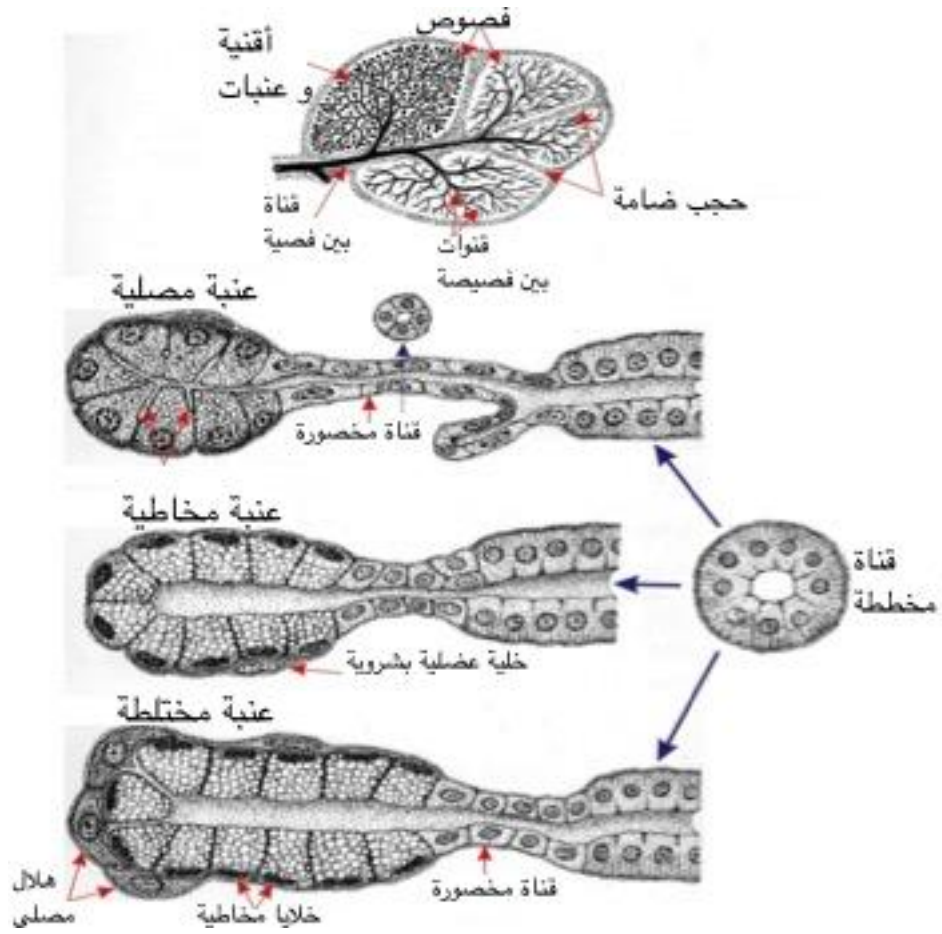
تتصل بالعنات مباشرةً وتبطن طبقة من خلايا مكعبة نواتها مركزية، تحاط هذه الأقنية بالخلايا العضلية البشروية.

الأقنية المخططة (stcud detairtS):

هي أقنية بين فصيصية، تبطن طبقة من خلايا أسطوانية نواتها مركزية. هذه الأقنية تكون ذات لمعة أكبر وأضخم من لمعة الأقنية المخصوصة. سميت بالأقنية المخططة بسبب انثناءات بالغشاء القاعدي تتوضع بينها الجسي مات الكوندرية فتعطي المظهر المخطط تحت المجهر الإلكتروني.

الأقنية المفرغة (stcud yrotercxE):

هي أقنية بين فصية أضخم من سابقتها وتبطن ببشرة اسطوانية موهمة التطبق وتصبح رصفية مطبقة عند انفتاحها على الحفرة الفموية (icnaN, 2008).



(الشكل 1 2) البنية العامة للغدة (في الأعلى) و ثلاثة أنواع للعنبات الموجودة في الغدد اللعابية (في الأسفل) (Clermont et

. al., 2015)

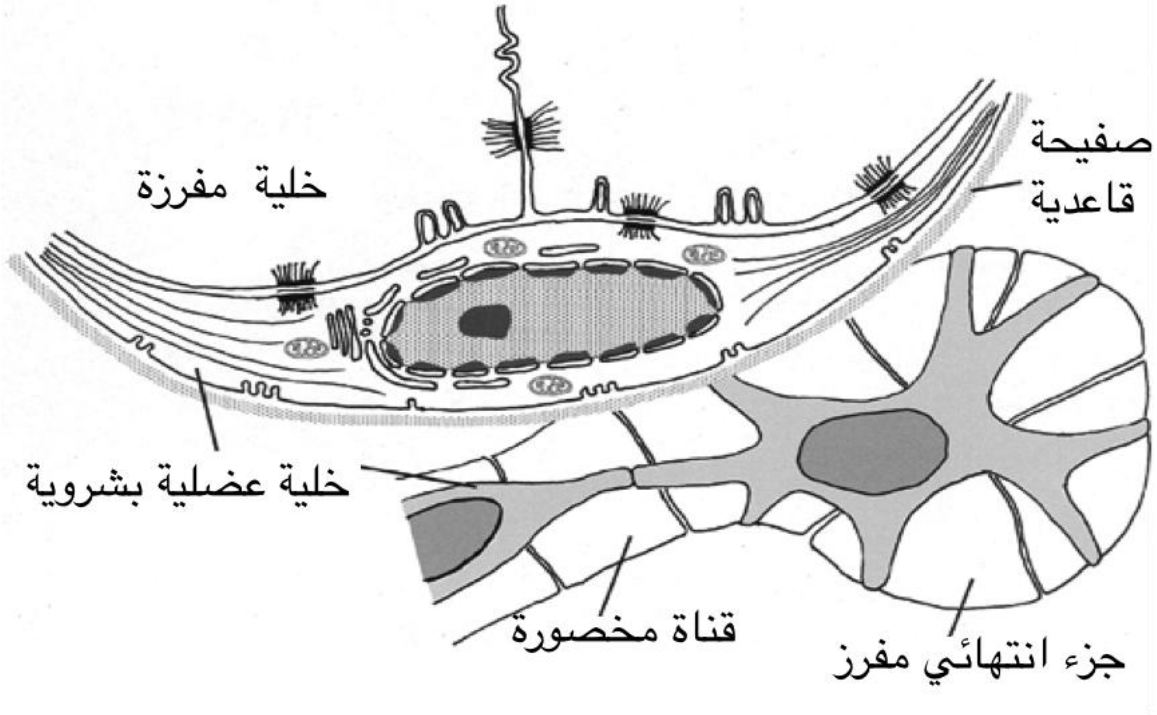
ثالثاً: النسيج الضام:

يتألف من المحفظة ومن الحجب الضامة التي ترسلها إلى داخل الغدة فتقسمها إلى فصوص وفصيصات، تحتوي المحفظة والحجب على الأعصاب، والتوعية الدموية واللمفية، والأقنية المفرغة (icnaN, 2008).

رابعاً: الخلية العضلية البشرية:

الخلايا العضلية البشرية تكون في علاقة مع الأجزاء الانتهائية المفرزة ومع الأقنية المخصصة، هذه الخلايا تحتل المسافة بين الغشاء القاعدي والغشاء السيتوبلاسمي القاعدي للخلية الغدية. للخلية العضلية البشرية جسم مركزي مسطح تمتد منه حوالي خمس إلى ثماني استطالات تنفرع وتمتد على المحور الطولي للوحدة الإفرازية (العنبة). تحتوي هذه الاستطالات الخلوية على العديد من اللييفات الدقيقة (stnemaliforcim) التي تظهر كتكتلات بشكل أجسام كثيفة داكنة تماثل العناصر التقلصية في العضلات الملساء، وهي خييطات الأكتين والميوزين. هيولى الخلية العضلية البشرية تقسم إلى أجزاء خيطية وأخرى غير خيطية، لا تحتوي اللييفات التقلصية وتتوزع العضيات (sellenagro) في المناطق التي تحيط بالنواة (silleE, 1991). تتصل الخلية العضلية البشرية بالخلية الغدية بواسطة جسيمات الوصل وبالغشاء القاعدي بواسطة أنصاف جسيمات الوصل، ويحتوي الغشاء الخلوي على فجوات كثيرة لها دور في بدء التقلص (la te avohkulG, 1995). تكون الخلايا العضلية البشرية المرتبطة بالأقنية عادةً أكثر مغزلية مع عدد أقل من الاستطالات، وتشكل طبقة مستمرة، أما الخلايا المحيطة بالعنبات

فتكون نجمية وتشكل شبكة تشبه السلّة (krowten ekil_teksab) حول العنبات سامحة لبعض الخلايا الغذائية البشرية بالاتصال المباشر مع الغشاء القاعدي (Sternlicht et al., 1997).



(الشكل 1 3) الخلية العضلية البشرية و اتصالها مع الخلية الغذائية (icnaN, 2008)

خلال التطور الجنيني للغدد اللعابية تؤدي الخلايا العضلية البشرية دوراً في النمو المتفرع للغدة (sisenogohprom gnihcnarb) وفي تمايز الخلايا الغذائية (sille, 1991).

الخلايا العضلية البشرية وبسبب موقعها بين الخلايا البشرية الغذائية المطلّة على اللمعة وبين اللحم الضامة تكون مهية للتواصل مع هذين المكونين، وتشير الدراسات إلى أنّ الخلايا العضلية البشرية تعمل حارساً لسلامة النسيج عن طريق المحافظة على استقطابه (kciwsnuR .la te nossojd, 2001)، (uG2002). فالخلايا الغذائية المزروعة في المختبر في أوساط زرع تتكوّن من الكولاجين النمط الأوّل تكون غير مستقطبة وتفقر للغشاء القاعدي، بعكس الخلايا التي تزرع في الوسط MCErI. ويتمّ تصحيح الاستقطاب عند إضافة الخلايا العضلية البشرية (2002 .la te nossojduG).

الخلايا العضلية البشرية في الغدد السليمة وفي الآفات قبيل السرطانية التي تبقى محيطة بالآفة نادراً ما تتحوّل، وعندما تتحوّل فإنّها تعطي أوراًماً منخفضة الخباثة . وخلال تطوّر السرطانات فإنّ الخلايا العضلية البشرية المكمّلة التمايز تصبح قليلة العدد مقارنةً مع الخلايا السرطانية وتختفي تدريجياً. هذا الاختفاء ينسجم مع النظرية القائلة بأنّ الخلايا العضلية البشرية هي كابحة للأورام (rosserppus romut) (la te thcilnretS, 1997).

تسهم الخلايا العضلية البشرية بشكل واضح في إفراز الغشاء القاعدي والمادّة الأساسيّة خارج الخلية عن طريق إفراز الكولاجين النمط الرابع والفيرونكتين والتيدوجين (negodin) واللامينين (nimal evitcaoib) (2002 .la te nossojduG).

كما تحوي على مستقبلات الغشاء القاعدي مثل (snirgetni) التي تتواسط الاتّصال الخلوي بالغشاء القاعدي وأحياناً التفاعلات بين الخلية (1991 .la te siluokuoK). للخلايا العضلية

البشروية دور كاجح للغزو والاستعمار عن طريق تعزيز تمايز الخلايا البشروية، وتصنيع الغشاء القاعدي وإفراز كاجحات حالات البروتين وكاجحات تكوّن الأوعية (sillE, 1991).

وقد وجد إجابية لبعض البروتينات الكاجحة للورم عند التّحري عنها مثل (63p, 73 p، nipsam، la te nospmiS, 2004)، (Yamamoto et al., 2001).

منشأ الخلايا العضلية البشروية: مع أنّ هناك تشابهاً بنيوياً بين الخلايا العضلية البشروية والخلايا العضلية الملساء فإنّها تعدّ خلية بشروية المنشأ بسبب موقعها الدائم بين الغشاء القاعدي وبين اللحم الضامة (sillE, 1991). تمّ إثبات هذه النظرية عن طريق زرع الخلايا باستعمال سلالات صافية من الخلايا الغدية والعضلية البشروية وتمّت معرفة نوع الخلايا الذي يمكن له أن يتمايز بأنّج اه النوع الآخر عبر تغيير أوساط الزرع. فقد وجد أنّ الخلية البشروية الغدية الصافية هي القادرة على التحوّل التدريجي إلى عضلية بشروية عند تغيير وسط الزرع وهذا الاستنتاج اعتمد على الفقدان التدريجي للسيرتوكيراتينات واكتساب تعبيرية لل nitnemiv و nitca elcsum htooms_a (la te nesreteP, 2003). ومن الدراسات التي تؤيد هذه النظرية دراسة (Kao et al., 1995)، إذ وصف نوعين من الخلايا البشروية، النوع الأول إجابي التّعبيرية للواسمات البشروية والجذعية؛ والنوع الثاني له نمط عضلي بشروي. وما يثير الاهتمام أنّه فقط خلايا المجموعة الأولى قادرة على التّمايز باتجاه المجموعة الثانية وليس العكس (la te oak, 1995). لذلك من المنطقي الاستنتاج أنّ سلالاتي الخلايا البشروية والعضلية البشروية مرتبطتان، وأنّ الخلايا البشروية هي التي تعطي الخلايا العضلية البشروية.

2.1 أورام الغدد اللعابية:

أورام الغدد اللعابية غير شائعة عموماً وهناك صعوبة بالغة في التشخيص بسبب تنوع المظاهر النسيجية ضمن الآفة الواحدة ووجود عدد من الأنماط والمتغيرات، بالإضافة إلى تداخل الأنماط النسيجية الملاحظ في العديد من الأورام واحتمال التحول للخباثة الملاحظ في بعضها (oagan la te ., 2012). التصنيف معقد ولكن له صلة وثيقة بالإندار والعلاج. وعموماً يتم تصنيف أورام الغدد اللعابية اعتماداً على تصنيف منظمة الصحة العالمية OHW لعام 2005 (L senraB ., la te ., 2005).

إنّ أغلب أورام الغدد اللعابية سليمة و 20% من الأورام فقط تكون خبيثة (la te nikraP ., 2010). تشكّل هذه الأورام 6% من أورام الرأس والعنق ومعدّل حدوثها السنوي يتراوح بين 13.5.0.4 عند 100000 شخص للأورام السليمة، و 2.6. 0.4 % عند 100000 شخص للأورام الخبيثة في أنحاء العالم حسب منظمة الصحة العالمية لعام 2005 (L senraB ., la te ., 2005)، مع أعلى نسبة حدوث في كرواتيا (la te nikraP ., 2010). يكون التوزع بين الجنسين متساوياً بالنسبة إلى سرطانات الغدد اللعابية مع حدوث أغلب الحالات في العقد السادس (L ., la te artici ., 2003). تحدث الأورام في كلّ من الغدد اللعابية الصغيرة والكبيرة، 80% من أورام الغدد اللعابية الكبيرة تصيب الغدة النكفية، بينما توجد معظم أورام الغدد اللعابية الصغيرة في الحنك (S ., terraB dna thgiep ., 2002). نسبة الأورام الخبيثة إلى السليمة في

كل غدة تختلف حسب الغدة، وكقاعدة عامة في الممارسة السريرية كلما صغرت الغدة اللعابية المصابة بالورم كلما زاد احتمال الخباثة فيها. في الغدة النكفية 25.20% من الأورام خبيثة، وهذه النسبة ترتفع إلى 40% في الغدة تحت الفك، و 90% في الغدة تحت اللسان (te izegeR, 2012).

ترتبط إصابة المريض بسرطانات سابقة مرتبطة بفيروس ابشتاين بار (uriv s rraB_nietspE)، و/أو الكبت المناعي، و/أو التعرض للإشعاع بارتفاع احتمال الإصابة بسرطانات الغدد اللعابية. فمثلاً لوحظ في دراسة في السويد أنّ احتمال الإصابة بسرطانات الغدد اللعابية تضاعف 4 مرّات لدى مرضى لمفوما هودجكن (dna gnoDiknimmeH, 2001). كما أنّ الإصابة بفيروس VIH يزيد احتمال الإصابة (la te nuS, 1999).

3.1 الورم الغدي متعدّد الأشكال :

1.3.1 منشأ الورم:

إنّ الأصل لتسجيل الورم الغدي متعدّد الأشكال يبقى موضوع جدل، تندمج نظريّتان أساسيتان:

الأول يفسّر الورم الغدي متعدّد الأشكال علناً نتيجة لتوسّع نسيلة خلية متعدّدة الكوامن pluripotential -)

raggaN , 1999 , la te sikastaB , 1989 (le dna sikastaB) ، وترى

النظرية الثانية هذا الورم أنماطاً آخر من الأورام ثنائية الطور في الغدد اللمفاوية تنتج عن النمو المنظم لمجموعات خلوية
مشتقة من خلايا تحفظ قدرتها على التكاثر في النسيج اللمفاوي (كراس، 2008).

نظرية النسيلة الواحدة قد تمت توضيحها مسبقاً في الأورام الغدية متعددة الأشكال، (N la te ihcugo)،
(1996)، في الدراسات التي تدعم نظرية الخلية المشتركة متعددة الكوامن (pluripotential)
في أورام الغدد اللمفاوية.

(N la te)، ceibeD2001
rethcyR) بدراسة كيميائية نسيجية ووراثية أوضح أن بروتين PLAG1 موجود في كل مجموعة خلايا الورم
مما يحاكي على الإزفاءات q 128 في الورم الغدي متعدد الأشكال، مع
أن تعبيراتها وخصائصها الخلوية التي تظهر نمطاً ظاهرياً مميزاً نسيجياً (mysenchymal phenotype).

2.3.1 الأمراض:

مع أن الأمراض الورم الغدي متعدد الأشكال غير معروفة، إلا أنه وجد أن نسبة حدوثه تزداد بعد
التعرض للأشعة بحوالي 15 إلى 20 سنة (E alcu dna sillE, 1996).
وهناك دراسة تقترح أن الفيروس simian virus (SV40) قد يؤدي دوراً مسبباً في تطور الورم
الغدي متعدد الأشكال (M illenitra, 2002).

3.3.1 عيانياً:

يكون الورم الغدّي متعدّد الأشكال عيانياً على شكل كتلة مفردة صلبة متحركة واضحة الحدود، لونها بين الأبيض والرّمادي وقد يميل للازرقاق، يتراوح حجمها بين عدّة ميلليمترات، وقد يصل إلى حجوم عملاقة (la te amahakaT, .2008).

وعموماً فالورم الغدّي متعدّد الأشكال له شكل غير نظامي و سطح ذو بروزات.

قد تلاحظ التغيّرات الكيسيّة والاستحاليّة عند القطع، ومن الممكن مشاهدة دلائل على احتشاء بؤري أو ضخّم. تميل الأورام التّاكسة للظهور بشكل عقد متعدّدة ذات حجوم مختلفة (izegeR) (la te, .2012).

4.3.1 وبانياً:

إنّ الورم الغدّي متعدّد الأشكال هو أشيع ورم يصيب الغدد اللعابية الكبيرة والصّغيرة لدى الأطفال والبالغين . وهو يمثل 45-75% من أورام الغدد اللعابية (la te .L senraB, .2005).

نسبة الحدوث السنوية هي تقريباً بحدود 2-3.5 حالة في تعداد 100000 شخص (notskniP) (eloC dna, 1999).

تحتلّ الغدّة التّكفيّة المرتبة الأولى في الإصابة بهذه الأورام بنسبة 85% في حين أنّ الغدّة تحت الفكّ والغدّة تحت اللسان تحتلّ 8% و7% بالترتيب (izegeR, la te, .2012).

إنّ هذه الأورام تصيب أيّ فئة عمريّة ولكنّ أغلب إصاباتهما بين العقدين الثّالث والخامس، ولها ميل طفيف لإصابة النّساء أكثر من الرّجال (la te elliveN, 2009).

وقد ذكر تزامن حدوث الورم الغدّي متعدّد الأشكال مع ورم وارطون (romut s'nihtraW) وهوثاني أشيع ورم سليم يصيب الغدد اللّعابية (la te neddoG, 2000)، (te derfdluG)، (la te akanaT, 2008)، (la te akanaT, 2007).

5.3.1 سريريّاً:

عندما تتشكّل الأورام الغدّيّة متعدّدة الأشكال في الغدّة النّكفيّة تكون عموماً بطيئة النّموّ وغير مؤلمة (la te elliveN, 2009). تتوضّع عادةً تحت الأذن وإلى الخلف من عظم الفكّ السفلي. عندما تتوضّع في القطب السفلي للنّكفة قد تظهر هذه الأورام تحت زاوية الفكّ السفلي وإلى الخلف من العضلة القصيّة التّرقوية الخشائيّة (la te izegeR, 2012).

تشكّل هذه الأورام حوالي 50% من إصابات الغدد اللّعابيّة الصّغيرة، وتظهر بشكل عقدة متحرّكة في قبة الحنك الصّلبة. تظهر بشكل انتباج قاسٍ غير مؤلم في أغلب الحالات، ولايسبّب تقرّحاً في المخاطيّة المغطية له. أشيع مكان للإصابة داخل الفمويّة هو قبة الحنك تتبعها الشّفة العلويّة ثمّ المخاطيّة الخديّة (la te izegeR, 2012).

تتراوح أحجام هذه الأورام بين عدّة ميلليمترات إلى عدّة سنتيمترات قطراً ولها القدرة على بلوغ أحجام عملاقة في الغدد اللّعابيّة الكبيرة وخاصّة النّكفة (la te amahakaT, 2008). يكون الورم غالباً مفصّصاً، وتحيط به محفظة كاذبة من النّسيج الضامّ تختلف سماكتها في الغدد الكبيرة، أما في الغدد الصّغيرة فتكون محدّدة بشكل ضعيف، وقد تغيب في بعض المناطق. يكون النّسيج الورميّفي الأماكن التي تكون فيها المحفظة ناقصة بتماسٍ مباشر أو ممتدّ بجوار نسيج الغدّة اللّعابيّة، وهذا الأمر قد يسهم بالنّكس في حال كان الاستئصال محافظاً (te izegeR, 2012).

6.3.1 نسيجياً:

تظهر الأورام الغدّية متعدّدة الأشكال طيفاً واسعاً من الأنماط النّسجيّة. الأنماط المتعدّدة والنّسب المتغيّرة للخلايا الغدّية والعضليّة البشريّة هي المسؤولة عن تسميته بالورم المتعدّد الأشكال (la te izegeR, 2012).

الورم الغدّي متعدّد الأشكال يشنقّ من مزيج من عناصر غدّية وعضليّة بشرويّة. هناك تنوع واضح بالمظهر النّسجيّ بين ورم وآخر وحتىّ بمناطق مختلفة من نفس الورم. وعليه فإنّ مصطلح الورم الغدّي متعدّد الأشكال أو سابقاً الورم المختلط هو محاولة لوصف المظاهر النّسجيّة غير الإعتياديّة لهذا الورم ولكنّ كلا المصطلحين ليسا دقيقين بشكل كامل. فمع أنّ نمط هذه الأورام متغيّر بشدّة، إلا أنّه نادراً ما تكون الخلايا الفرديّة متعدّدة الأشكال بالواقع (درجة قليلة من اللانموذجيّة الخلويّة تكون مقبولة). و بشكل مشابه فمع أنّ الورم له مكّون سائد مثبّه بالميزانشيم فهو ليس بالحقيقة ورماً مختلطاً مشتقاً من أكثر من وريقة (la te elliveN, 2009).

عندما يغلب المكوّن الخلويّ تكون النّتيجة ورماً غدّياً متعدّد الأشكال غنياً بالخلايا البشريّة أو بالخلايا العضليّة البشريّة، وعندما يغلب المكوّن الميزانشيميّ تكون النّتيجة ورماً غدّياً متعدّد الأشكال غنياً باللّحمة الضامّة التي قد تأخذ نماذج متعدّدة، وعندما يتساوى المكوّنان البشريّ والضمّ نحصل على ما يسمّى الورم الغدّي متعدّد الأشكال التقليديّ .

تحوي حوالي ثلث الأورام نسبة متماثلة من المكوّن البشريّ والميزانشيميّ (الذي يعتقد أنّه مشتق من الخلايا العضليّة البشريّة المتمايزة).

لا يعطي الاختلاف في نسب المكونين البشريّ والضمّ أيّ خلافاً سريريّة في نهج الورم، وهناك العديد من الحالات التي تظهر اختلافاً كبيراً في الشّكل والخلويّة ضمن الورم الواحد. تمّ الإشارة سابقاً إلى أنّ الخلايا العضليّة البشريّة لها دور كبح للورم فلماذا لا يكون إنذار

الأورام الغنيّة بها أفضل؟ ذلك لأنّ سلالة الخلايا العَضليّة البَشرويّة الورميّة تكون معطوبة وظيفياً حيث تفتقر إلى تعبيرية اللّامينين وإلى دورها في استقطاب الخلايا الغديّة البَشرويّة (la te nhazlaM, 1998).

يكون الورم الغديّ متعدّد الأشكال في الغدد اللّعابيّة الكبيرة محاطاً بمحفظة ليفيّة تختلف في ثخانتها وقد تغيب جزئياً في بعض المناطق. أمّا في الغدد اللّعابيّة الأصغيرة فيخلو الورم عادةً من المحفظة (la te izegeR, 2012).

يمكن أن يلاحظ عقيدات مجهرية من الورم أو ما يسمّى أرجلاً كاذبة (aidopoduesp) تخترق المحفظة وهذا قد يكون سبب النّكس المتكرّر للورم الغديّ متعدّد الأشكال في الحالات التي تعالج باستئصال بسيط أو في حالات القطع الجراحيّ مع حوافّ جراحية غير مناسبة (reffuatS dna nerabZ, 2007).

تكون الخلايا البَشرويّة الصّرفة مكعبة، أمّا الخلايا العَضليّة البَشرويّة فقد تكون مغزليّة (eldnips)، أو مشبّهة بالمصوريّة (diotycausalp)، أو مشبّهة بالبَشرويّة (dioilehtipe)، أو رائقة (raelc)، أو منتبجة (citycocno) (la te otl, 2009).

أظهرت الدّراسات أنّ أكثر نمط مشاهد للخلايا العَضليّة البَشرويّة في الورم الغديّ متعدّد الأشكال هو النّمط المشبّه بالمصوريّ (diotycausalp)، أمّا النّمط المغزليّ فهو ثاني أكثر الأنماط شيوعاً (la te otl, 2009). تظهر كل العناصر الخلويّة طبيعيّة بالواقع (درجة قليلة من اللّانموجيّة الخلويّة تكون مقبولة) ولا تظهر انقسامات خلويّة.

يظهر المكوّن البَشرويّ بشكل أفنية أو أنابيب أو جزر أو بني كيسيّة. يظهر في بطانة البني القنويّة والأنابيب المشاهدة في الورم الغديّ متعدّد الأشكال نوعان من الخلايا. طبقة داخلية بَشرويّة مكعبة، وطبقة أو طبقات محيطيّة عضليّة بَشرويّة ذات هيولى رائقة واصطبغ أكثر للنّواة. تميل هذه الخلايا للاندماج باللحمة الضّامة المحيطة التي تحوي خلايا عضليّة بَشرويّة معدّلة بشكل مفرد أو بشكل مجموعات. قد يشاهد الانقلاب الشّانك في النّمطين القنويّ والصفائح ومن الممكن أن يشكّل كرات تقرّن.

إنّ المكوّن الميزانثيميّ الضّام هو منتج من الخلايا العَضَلِيّة البَشْرِيّة المعدّلة، وقد يظهر بشكل هِيَالِينِي زجاجي، أو مشبّه بالمخاط، أو مشبّه بالعضروف، أو مخاطي، أو عضروفي، أو حتّى عظميّ (Shi et al., 2008)، (Kotaka et al., 2007). وقد تتعرّض الخلايا العَضَلِيّة البَشْرِيّة المعدّلة لانقلاب خلويّ عظميّ أو عضروفيّ.

وجد العلماء أن غزارة المكوّن الهِيَالِينِيّ أو الزّجاجيّ قد يكون له علاقة باحتمال تحوّل الورم للخباثة (Alicandri et al., 1996).

قد يظهر أحياناً الورم الغدّي متعدّد الأشكال مكوّنات غير اعتياديّة تتضمّن خلايا شحميّة، أو مخاطيّة، أو شائكة، أو منتبجة. عند وجود الخلايا المخاطيّة قد يختلط التّشخيص مع السرطان المخاطيّ المشبّه بالبشرويّ. (Mardi and Sharma, 2007) قد توجد عنبات مصليّة أو نسيج ليفيّ شحميّ (Kotaka, 2009)، و تكوّنات بلّوريّة مثل التّيروزين وأوكسالات الكريستال.

كما قد تشاهد التغيّرات الكيسيّة في الورم الغدّي متعدّد الأشكال بشكل جوف محاط بالخلايا الورميّة. لا تصادف مناطق التّموت والانقسامات الخلويّة المتزايدة عادةً في الورم الغدّي متعدّد الأشكال ولكن عندما تشاهد فلا بدّ من دراسة عميقة لإيجاد الدليل على تحول الورم نحو الخباثة. الخزعة الارتشافية (ANF) والاحتشاء البوريّ قد يعطي تغيّرات مماثلة لذلك يجب أخذ هذه الاحتمالات بعين الاعتبار (Kotaka et al., 2007).

إنّ ظهور أجزاء من الورم بالمسافات الوعائيّة داخل الورم أو في محيطه تكون بسبب التّعامل مع الورم والمناطق المحيطة به في أثناء القطع الجراحيّ، ويجب ألاّ تعدّ غزواً للأوعيّة أو دليلاً على وجود النّقائل (Kotaka et al., 2007).

7.3.1 أنماط الخلايا العَضَلِيّة البَشْرِيّة في الورم الغدّي متعدّد الأشكال:

تعتمد أنماط الخلايا العَضَلِيّة البَشْرِيّة على التّمايز الخلويّ ونمط القلب العضويّ المرتبط به وكمّيّته:

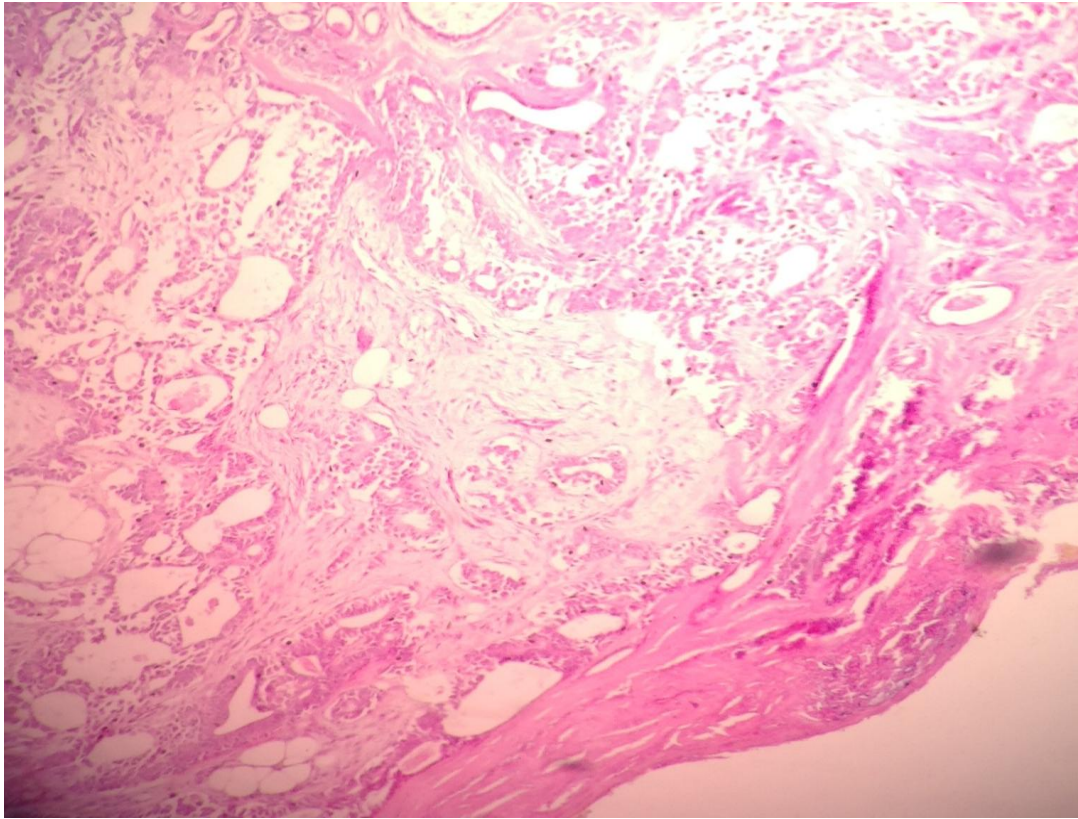
غدي كاذب (**raludnalgoduesp**): تجمعات من خلايا مشبهة بالبشرية تشكّل بنى واسعة ولمعات كاذبة (**snemuloduesp**) مع قالب عضويّ شبه مخاطي.

كيسيّ كاذب (**citsycoduesp**): فراغات كيسية بأحجام مختلفة ضمن أعشاش من الخلايا الورمية تحتوي على مادة شبه مخاطية أو زجاجية.

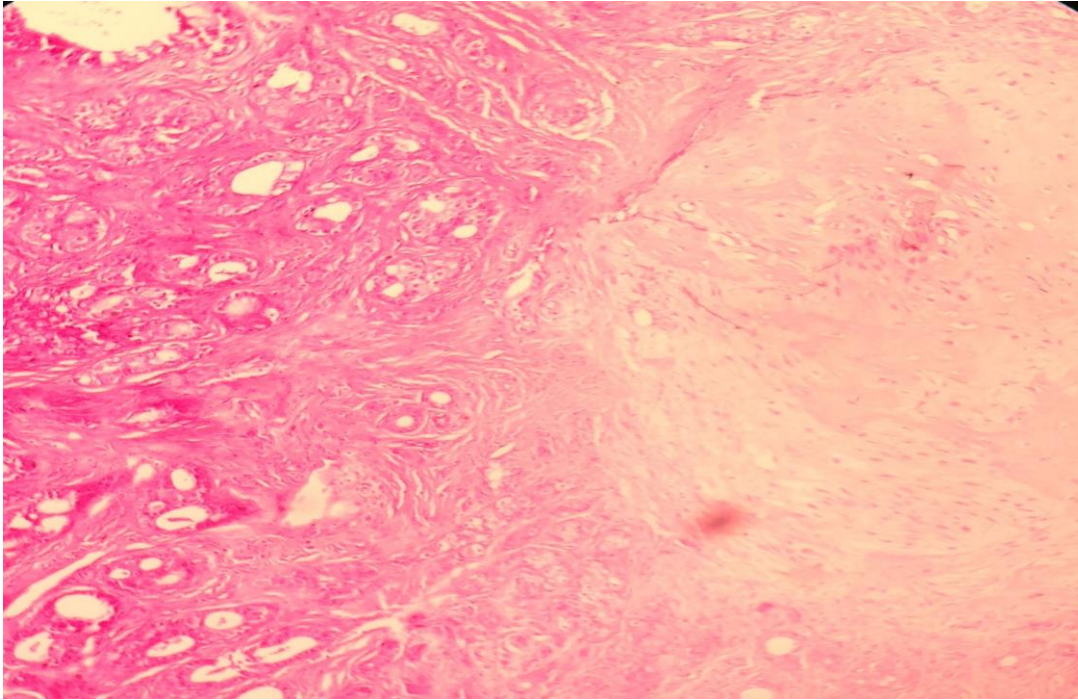
شبه مخاطي (**dioxym**): تتبعثر فيه الخلايا الورمية عشوائياً ضمن لحمة مخاطية غزيرة.

صلد (**dilos**): على شكل أعشاش و صفائح من الخلايا تتخلّلها لحمة ليفية أو زجاجية محدودة.

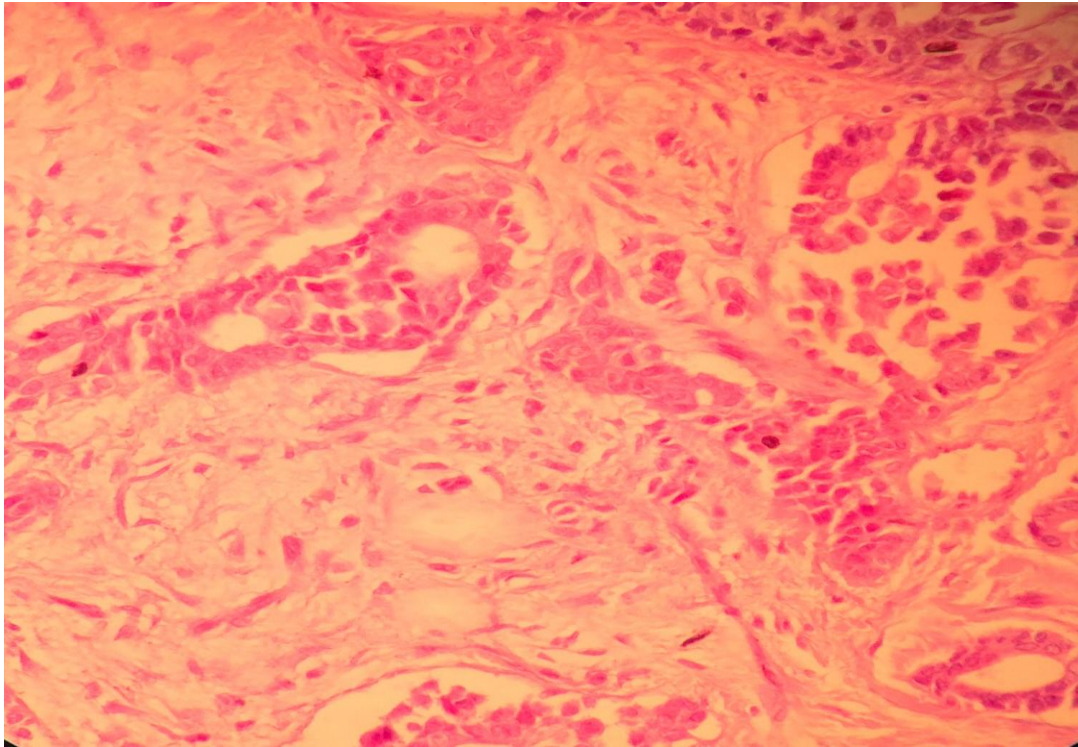
شبيكي (**raluciter**): حبال متشابكة من خلايا شبه بشرية على شكل نوافذ تمتلئ بالمادة المخاطي (Ellis, 1991).



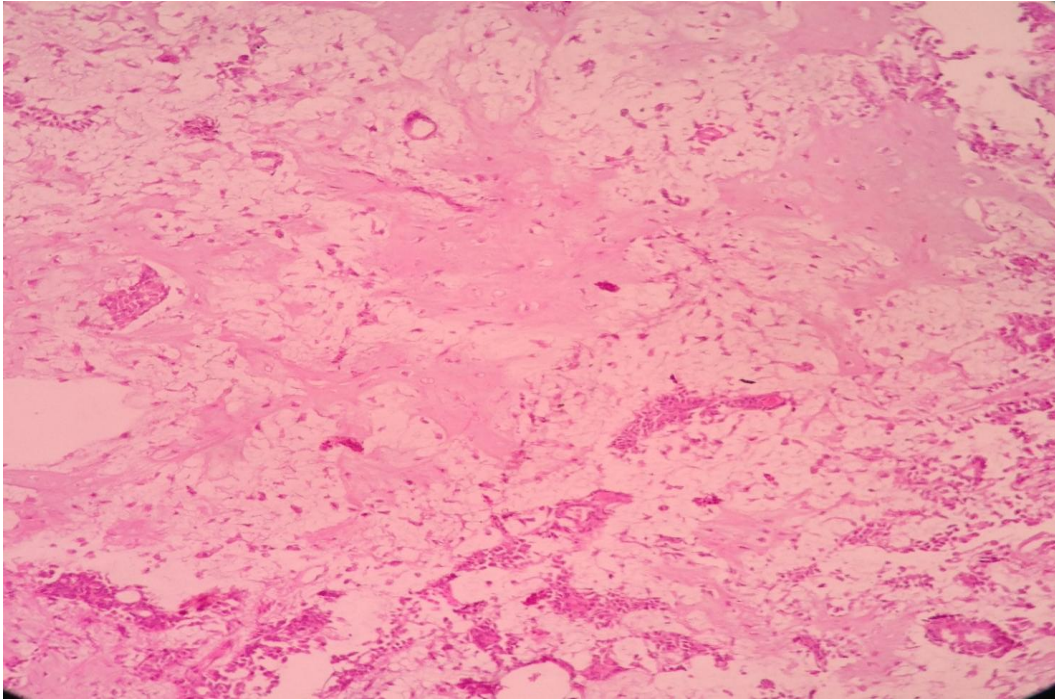
(الشكل 1 4) الورم الغدي متعدد الأشكال AP مع المحفظة تكبير 10 x.



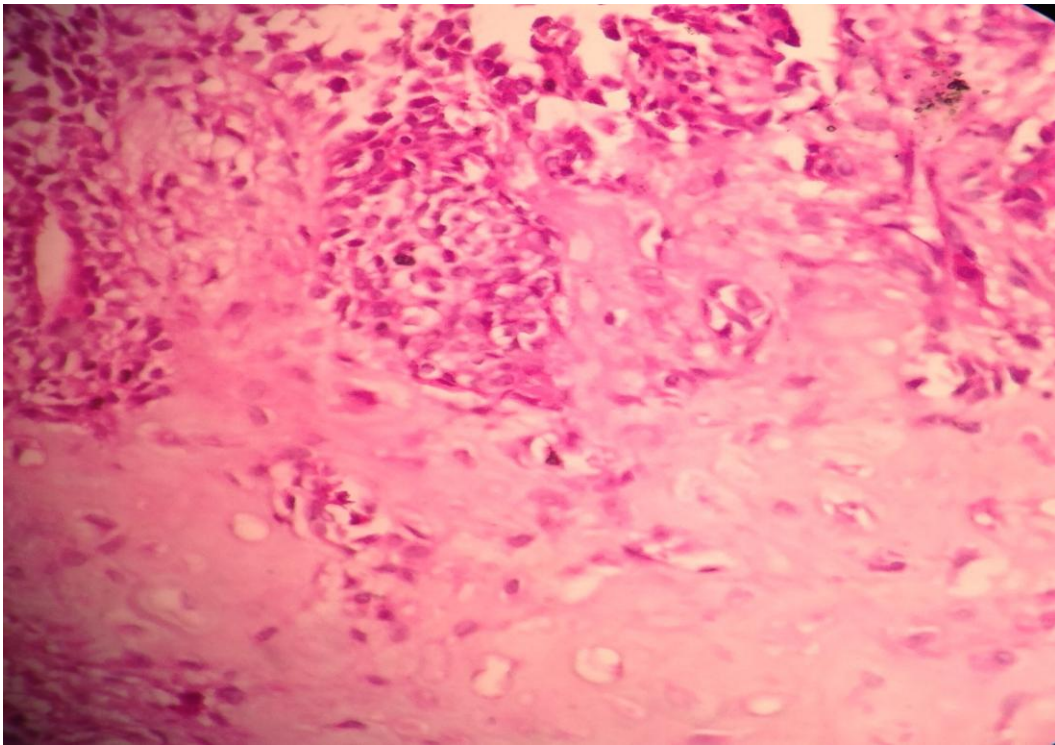
(الشكل 1 5) الورم الغدي متعدّد الأشكال AP يظهر المكوّنين الغدي و الضام للورم تكبير $10 \times$.



(الشكل 1 6) الورم الغدي متعدّد الأشكال AP تكبير $40 \times$.



(الشكل 1 7) الورم الغدي متعدد الأشكال يظهر المكون الضام المشبه بالمخاط مع تجمعات الخلايا الغدية تكبير x 10.



(الشكل 1 8) المكون المشبه بالغضروف للورم الغدي متعدد الأشكال مع تجمعات الخلايا الغدية تكبير x 40.

8.3.1 المستوى الجزيئي و المورثي:

تظهر 70% من حالات الورم الغدي متعدد الأشكال انحرافات خلوية
(2009 ,.la te gnahZ) snoitarrebacitenegotyc، (2009 ,.la te nossreP).

هذه الانحرافات تتظاهر في النماذج الثلاث الآتية :

- إعادة ترتيب في شريط الصبغي 8 q12 ، المورثة الهدف هي (GALP1)
(cihpromoelp1 eneg amoneda)، 39% من الحالات.
- إعادة ترتيب في شريط الصبغي 12q13-15 المورثة الهدف هي (HMGA2) ، 8%
من الحالات.
- تغيرات عشوائية أو نسيجية لا تتضمن الصبغيات السابقة 23% من الحالات.

9.3.1 المورثة 1GALP

إن المورثة (1GALP) (cihpromoelp1 eneg amoneda) هي مورثة عامل نسخ
لمنطقة regnif cniZ يحدث فيها دوماً إعادة ترتيب أو زيادة في التعبيرية في الأورام الغدية متعددة
الأشكال الحاوية على الإزفاءات (translocations) : (8q12 ,.la te) ceibeD 2001
(rethcyR).

وحدثاً التوضيحاً المورثة PLAG1 تعمل حقيقة كطليعة مورثة ورمية (protooncogene)
وأن الزيادة في تعبيريتها مع إلقاء الضوابط التنظيمية علمورثاتها الهدف يسهم
في حدوث الأورام الغدية متعددة الأشكال (la te snitraM, .2005).

أولاً: الموقع: 8q12.1

ثانياً: البروتين:

الوصف: ٥٠٠ حمض أميني مع ثلاث مناطق وظيفية على الأقل.

التعبيرية: القلب والمشيمة والمبيض والبروستات والخصية والأمعاء الدقيقة والعديد من الأورام.

المكان: داخل النواة.

ثالثاً: الطفرات: جسدية، مرتبطة بإعادة ترتيب الكروموزومات في الأورام البشروية والضامة. وهي

عادة شذوذات بنيوية معقدة، ينتج عنها تبادل في العناصر المنظمة وتعبيرية غير طبيعية

للبروتين (nosslessiG, 2002).

هذه الطفرة متورطة في الورم الغدي متعدد الأشكال، السرطان الناشئ على حساب هذا الورم،

وورم المصوّرات الشحمية lipoblastoma (la te mortsA, .2000).

في علم الوراثة الخلوي: أشيع مناطق للتبادل (stniopkaerb) في الورم الغدي متعدد

الأشكال هي :

3p21, 8q12, and 12q15

الجينات الطافرة والهجينة: الإزفاءات (snoitacolsnart) الآتية ذكر أنها تنتج مورثات هجينة
تؤثر في 1GALP :

t(3;8)(p21;q12): CTNNB1 CTNNB1/PLAG1

t(5;8)(p13;q12): LIFR/PLAG1

(Voz et al., 1998).

البروتين الطافر: يحصل الالتحام في خمسة مواقع منظمة ويؤدي إلى تبادل في طلائع المورثات
وتفعيل تعبيرية 1GALP مع المحافظة على تسلسل التريبب (nosslessiG, 2002).

إنّ t(3;8)(p21;q12) هو أشيع مكان لإعادة الترتيب (rearrangement) الحاصلة في
موقع التبادل في الورم الغدي متعدّد الأشكال حيث تلتحم (ninetaC_B 1BNNTC)
retomorp مع 1GALP retomorp ، وهذا يؤدي إلى زيادة واضحة في تعبيرية
1GALP. هذا الالتحام يؤدي إلى تعديل في الطبيعة البنيوية للمحرّضات المورثية المسؤولة
عن تنظيم عمليات نسخ الـ AND المسؤولة عن تنظيم نسخ الـ 1GALP ، يرمز الالتحام هذا
بالنمط 1. ما يثير الاهتمام أنّ هذا الالتحام بين 1GALP promoter و ninetaC_B
retomorp يؤدي إلى تناقص في تعبيرية ninetaC_B مما يؤدي إلى تفعيل عدّة طرق
معروفة تساهم في نشوء الأورام (essuN dna nosleN, 2004).

إنّ استبدال 1GALP retomorp الذي يكون غير فعّال بالغدد اللعابية الناضجة السليمة
بأخر أقوى مشتق من (ninetaC_B 1BNNTC) أو من المورثة yrotibihnl aimekueL
RFIL rotpeceR rotcaF يؤدي إلى تعبيرية غير اعتيادية لبروتين المورثة 1GALP في
الخلايا الورمية (la te saK, 1998).

تؤدي عوامل النسخ التي تؤدي تفعيلها إلى زيادة تعبيرية مورثاتها الهدف مثل IGF_II إلى
تكاثر غير منضبط للخلايا، إذ لوحظ عند زيادة تعبيريتها في الخلايا المزروعة معدّل أعلى من
التكاثر ومن التحوّل الخلوي (la te avoktaZ, 2004).

1GALP يرتبط بـ II_FGI 3 retomorp و يحرّض نسخه وتفعيله، ونجد أنّ نسخ II_FGI تزداد تعبيريتها بشدّة في أورام الغدد اللعابية التي فيها فرط تعبيرية 1GALP، وبالعكس فإنّها تكون غائبة في الأورام التي لا تحوي زيادة في تعبيرية 1GALP، وفي الغدد اللعابية السليمة. وهذا يشير إلى العلاقة بين 1GALP و بين تعبيرية II_FGI، و يقترح أنّ II_FGI هو أحد المورثات الهدف لـ 1GALP و يزودنا بالدلائل التي تساعد على فهم دور 1GALP في تطوّر أورام الغدد اللعابية (la te zoV, 2000).

في دراسة (la te amayustaM, 2011) على ٤٥ ورماً غذياً متعدّد الأشكال إيجابياً لتعبيرية 1PLAG بغضّ النّظر عن إعادة التّرتيب (rearrangement) الحاصلة، وجد أنّ الخلايا الورمية التي تظهر تمايزاً لمكوّن غضروفيّ أو لخلايا عضلية بشروية كانت تقريباً دائماً الإيجابية لـ 1PLAG، بينما كانت التّعبيرية محدودة في الخلايا الغدّية أو المتقرّنة.

10.3.1 الإنذار و عوامل الخطورة:

إنذار الورم ممتاز بعد الإستئصال الجراحيّ لمعظم المرضى ذوي الأورام السليمة والحدود الواضحة، و لكنّ النّكس يعدّ مشكلة خاصّة في أورام الغدّة النّكفية. النّكس مرتبط بالعديد من العوامل منها المحفظة غير المكتملة، وامتداد الورم إلى مابعد المحفظة بالأرجل الكاذبة، انتقاب

الورم خلال العمل الجراحيّ وخروج محتوياته إلى الحقل الجراحيّ، كما تم الرّبط بين النّكس وبين المحتوى العالي من اللّحمة الضامّة خصوصاً اللّحمة المشبّهة بالمخاط والمشبّهة بالغضروف (la te daiR, 2011).

النّكس يحدث عادةً بشكل متعدّد العقيدات، ويكون أكثر شيوعاً عند اليافعين (Wittekindt et al., 2007).

4.1 السرطان النّاشئ على حساب الورم الغديّ متعدّد الأشكال Carcinoma Ex

:cihpromoelPamonedA

هذا السرطان غير شائع، ويفرض تحدياً في تشخيصه على الممارسين السريريّين والمشرّحين المرضيّين على حدّسواء (Aa te ynot2012).

هناك ثلاثة أنماط للورم الغديّ متعدّد الأشكال الخبيث: (la te iksludotS, 2007)

• السرطان النّاشئ على حساب الورم الغديّ متعدّد الأشكال CxE amonicra

:amonedA cihpromoelP: يكون المكوّن الخبيث فيه غديّاً (بشروياً فقط) وهو

الأكثر شيوعاً.

- الكارسينوساركوما **amocrasonicraC**: يكون المكوّن الخبيث فيه غدّيّاً وعضليّاً بشروياً في آنٍ واحدٍ.

- الورم الغدّي متعدّد الأشكال المستعمر **cihpromoelP gnizisatsateM**

amonedA: نلاحظ فيه استعمار الورم الغدّي متعدّد الأشكال السليم التقليديّ في مناطق لا علاقة لها بالغدد اللعابية.

1.4.1 وبائياً:

الورم غير شائع ويشكّل حوالي 3.6% من أورام الغدد اللعابية، وحوالي 6.2% من سرطانات الغدد اللعابية. يوجد غالباً بين العقدين السادس والثامن مع الميل الطفيف لإصابة النساء أكثر من الرجال (ppenG, 1993). لقد لوحظ بعض الاختلافات الجغرافية في انتشار هذا السرطان إذ وجد في عام 1997 أنه يشكل حوالي 25% من السرطانات الأولية التي تصيب الغدة النكفية في المملكة المتحدة (la te atalaM, 1997). وفي دراسة أخرى في عام 2008 تبين أنه يشكل 14% من السرطانات الأولية التي تصيب الغدة النكفية في سويسرا خلال فترة تتجاوز العشرين عاماً (la te nerabZ, 2008).

2.4.1 عيانياً :

إنّ نسبة المكوّن السليم إلى المكوّن الخبيث هي التي تحدّد المظاهر العيانيّة للورم. عندما يغلب المكوّن السليم (الورم الغدّي متعدّد الأشكال) يظهر الورم بلون شفاف رماديّ مزرّق إلى الأبيض المائل للصفرة. وهذا المظهر قد يعكسالتكّس الزجاجي أو التكلّس في اللّحمة الضامّة. وبالمقابل عندما يكون المكوّن الخبيث هو السائد؛ يكون الورم شديد الارتشاح، وينتج عن ذلك مناطق تموت ونزف، ويسهل تمييزه على أنّه ورم خبيث. يتراوح حجم هذه الأورام بين 1 إلى 25 سم (siweL dna neslo, 2001, la te siweL, 2001).

3.4.1 سريريّاً :

هو كارسينوما أو سرطان بشرويّ تطوّر من ورم غدّي متعدّد الأشكال سليم أوليّ أو ناكس (Nouraei et al., 2005).

إنّ التّظاهر السريريّ الأكثر شيوعاً لهذا السرطان هو بشكل كتلة صلبة في الغدّة التّكفيّة. يصيب هذا السرطان الغدد اللعابية الكبيرة مع ملاحظة أكثر الحالات في الغدّة التّكفيّة والغدّة تحت الفكّ. وقد يتظاهر في الغدد اللعابية الصّغيرة، وخاصّة في قبة الحنك الصّلبة والرّخوة (mmaD dna aisatnaF, 2001). ويكون السرطان في هذه المواقع عموماً أصغر منه في الغدد اللعابية الكبيرة. وقد سجّلت حالات لهذا السرطان في النّدي والغدد الدّمعيّة والرّغامى والحفرة الأنفيّة (la te seyaH, 2005).

يمكن للسرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال APxeAC أن يكون غير عرضي ويتشابه بالتظاهرات السريرية مع الورم الغدي متعدد الأشكال السليم باعتبار أغلب هذه السرطانات غير اجتياحية، ويحدث الألم عندما ينتشر الورم للنسج الصلبة أو الرخوة المجاورة (Z nerabZ, 2008). ولكن عندما تتضمن الإصابة إصابة في العصب الوجهي فقد يتظاهر بالشلل التام أو الجزئي. ومن التظاهرات السريرية الأخرى تقرح الجلد، واعتلال عقد لمفية مجسوس، والتصاق الجلد، وعسرة بلع، وانتباج الفك، وألم الأسنان، و فقدان المفاجئ لحيويتها (2007, la nesIO dna siweL, 2001, te naweD).

غالباً يدرك المرضى وجود السرطان عندما يختبرون نمواً سريعاً للكتلة، أو ألماً، أو أعراضاً سريرية أخرى. وبالمقابل فإن عدداً قليلاً من المرضى المصابين بالسرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال قد يتظاهر السرطان لديهم بشكل كتلة بطيئة النمو توجد لأكثر من 40 سنة قبل أن تكتشف سريريّاً (2001, siweL dna slOne).

4.4.1 نسيجياً :

السّرطان النَّاشئُ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال (AP xe AC) هو عبارة عن مزيج من الورم الغدّي متعدّد الأشكال والكارسينوما (سرطان بشرويّ) يظهر عند الفحص النسيجيّ.

هذا السّرطان وفق تصنيف منظمة الصّحة العالميّة هو عبارة عن ورم يظهر دلائل واضحة على الخباثة كعلائم الكشم الخلويّ، والانقسامات الخلويّة الشاذّة، والنّطوّر والنموّ الارتشاحيّ . ولا يزال بالإمكان العثور على مكّونات الورم الغدّي متعدّد الأشكال فيه (refieS200 ,t5).

في دراسة (la te siweL, . 2001) على 73 حالة من AP xe aC وجد أنّ المكوّن الخبيث يشكّل أكثر من 50% من الورم في 84% من الحالات.

أمّا في دراسة (la te nerabZ, . 2008) على 19 حالة من aC xe AP فقد وجد أنّ المكوّن الخبيث شكّل أقل من 33% في 21% من الحالات، وشكّل بين 33 إلى 66% في 37% من الحالات، و شكّل أكثر من 66% في 42% من الحالات.

وسيطر المكوّن الخبيث في حالات معيّنة على كامل الورم حتّى لم يبق أيّ أثر للورم الغدّي متعدّد الأشكال السّليم، وفي هذه الحالات فإنّ اكتشاف الورم الغدّي متعدّد الأشكال يعتمد على الخزعات السّابقة للورم، الارتباط السّريريّ المرضيّ، أو إجراء مقاطع إضافيّة للعينة. وبالمقابل قد يكون الورم الغدّي متعدّد الأشكال السّليم هو الغالب على العينة مع القليل من البؤر المبعثرة التي يظهر فيها التّحوّل الخبيث بشكل تعدّد أشكال النوى، مغازل انقساميّة متعدّدة أو شاذّة، نزف، أو مناطق تموت. هذه الحالات غالباً ما تفرض تحدّيات على المشرّح المرضيّ، وقد تقود إلى أخطاء في التّشخيص تؤثّر في البروتوكول المتّبع في المعالجة .

إنّ تصنيف منظمة الصّحة العالميّة يصنّف السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال APxeAC اعتماداً على درجة الغزو خارج المحفظة إلى غير اجتياحيّ (non (evisavni)، واجتياحيّ بالحدّ الأدنى (evisavni yllaminim) ، واجتياحيّ (evisavni) . (L senraB .la te .la te inametIA ,2005 ,2005).

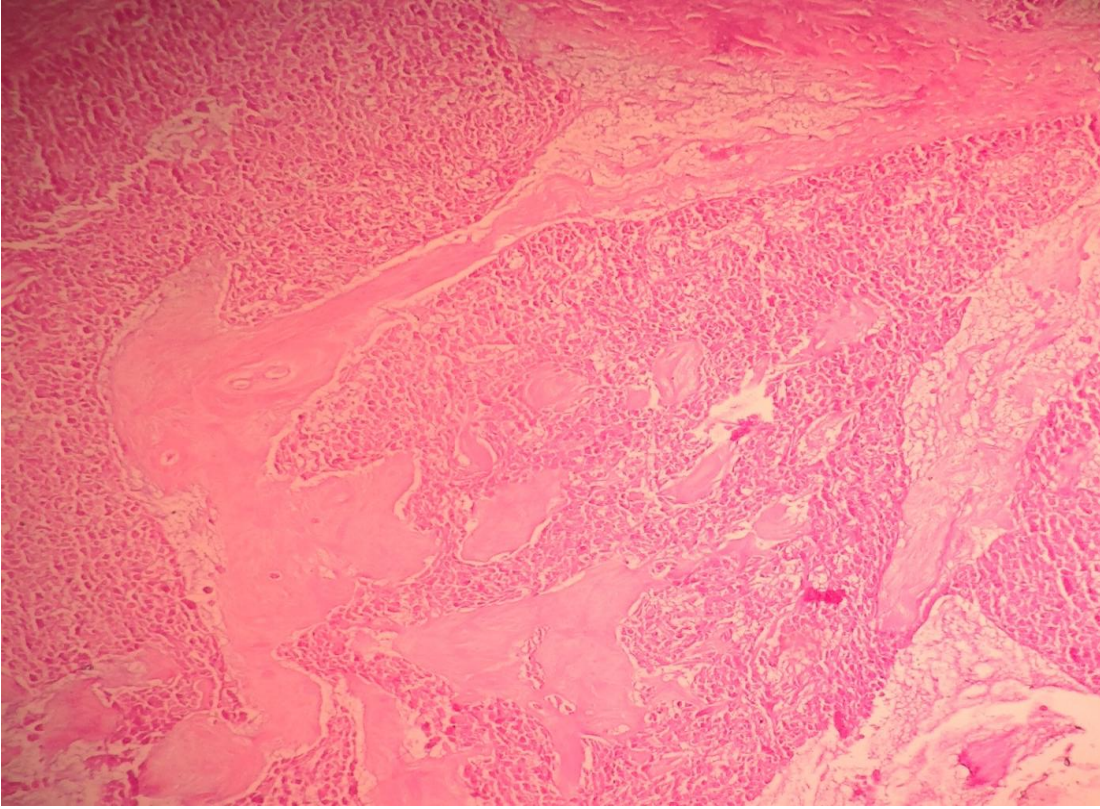
يصنّف الورم غير اجتياحيّ (evisavni non) أو داخل محفطيّ (raluspac artni) أو سرطان موضع (utis ni amonicrac) عندما يكون المكوّن الخبيث محتويّ ضمن المحفظة الضّامة للورم، مع وجود بدايات التّحوّل الخبيث، وسلوك النّهج السّليم للورم الغدّي متعدّد الأشكال (D isameD .la te .la te isameD)، وفي دراسة (Zbaren et al., 2008) وجد أنّ 26% من الأورام تقع ضمن هذه الفئة.

يصنّف الورم اجتياحيّاً بالحدّ الأدنى (mevisavni yllamini) عندما يجتاح المكوّن الخبيث المحفظة بأقلّ من 1.5 ملم (.la te .la te inametIA ,2005)، وقد وجد (Z nerabZ .la te .la te inametIA ,2005) أنّ 37% من الأورام التي درسها تقع ضمن هذه الفئة.

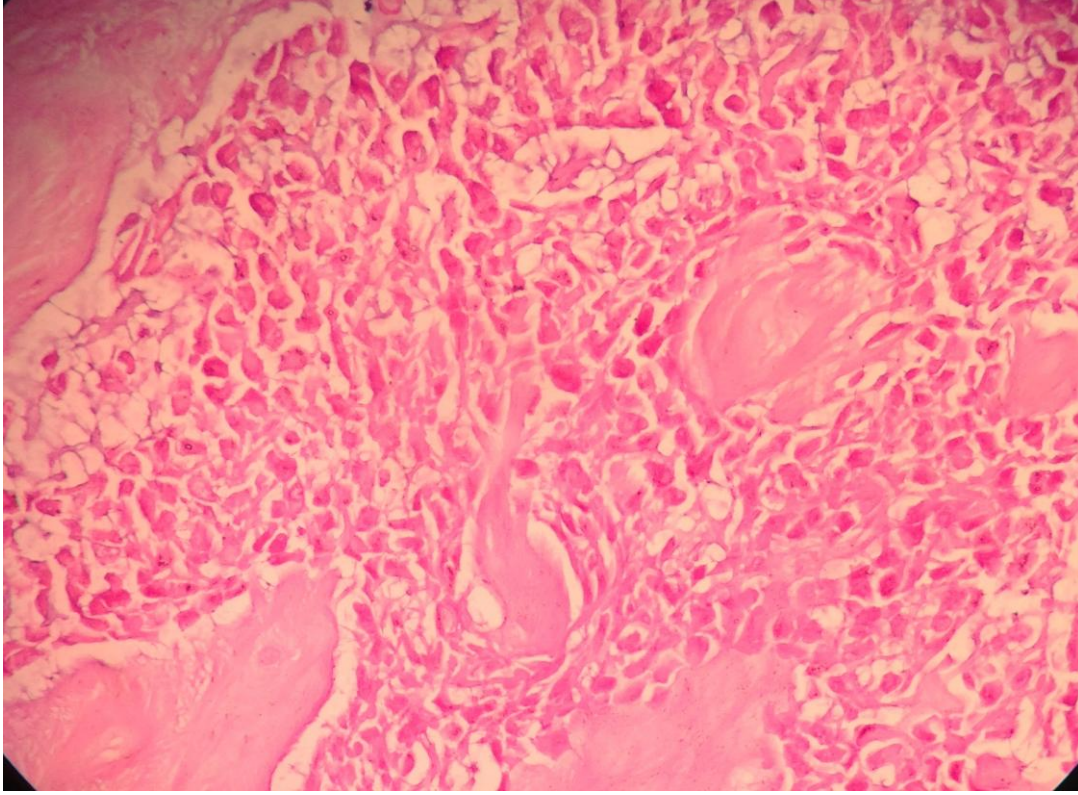
و يصنّف الورم اجتياحيّاً (evisavni) عندما يكون اجتياح المكوّن الخبيث أكثر من 1.5 ملم خارج المحفظة باتجاه النّسج المجاورة (L senraB .la te .la te inametIA ,2005). الجزء السّليم من الورم يكون عبارة عن عقيدات من نسيج استحياليّ وبنى قنويّة مبعثرة مع ازدياد نسبة مناطق الكارسينوما. وبالرّغم من تشابه مناطق الكارسينوما مع النّمودج داخل المحفطيّ للورم، تميل الخلايا السرطانية لتكون أصغر حجماً، ولتهاجر بعيداً عن منشئها (Antony et al., 2012).

يقسم السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال إلى مجموعة يكون المكوّن الخبيث فيها بشروياً (معياً) فقط، وقد وجد PA ,isamed (la te isamed, 2009) أنّ المجموعة الأولى ذات المكوّن البشريّ فقط تشكل 75% من الحالات التي درسها، ويترواح تصنيفها بحسب الاجتياح بين الدّرجات الثلاث التي تم توضيحها. ومجموعة يكون فيها مكوّن عضليّ بشرويّ خبيثوحد؛ أو مع المكوّن البشريّ. وأكّد أنّ الأورام التي تحتوي على مكوّن عضليّ بشرويّ خبيث فقط تتميز بندرتها وعدوانيتها، وإصابتها لكلّ من الغدد اللعابية الكبيرة والصّغيرة (la te isamed, 2009) (la te inametIA, 2005).

يكون المكوّن الخبيث في السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال في أغلب الحالات سرطاناً غدّيّاً بشروياً غير محدّد raonedadeificeps esiwrehto ton amonic ، وأحياناً قد يكون سرطاناً كيسيّاً مشبهاً بالغدّيّ amonicrac citsyc dioneda ، أو سرطاناً مخاطياً مشبهاً بالبشريّ amonicrac diomredipeocum ، أو كارسينوما أقية الغدد اللعابية toud yravilas cracamoni . أمّا باقي الأنماط غير الشائعة فهي سرطان الخلايا العنبيّة amonicrac llec cinica ، سرطان بشرويّ/عضليّ بشرويّ llec lasab ، سرطان قاعديّ الخلايا amonicrac lailehtipeoym_lailehtipe ، سرطان شائك الخلايا amonicrac ، سرطان الخلايا الرّائقة amonicrac llec raelc ، والسرطان العضليّ البشريّ amonicrac lailehtipeoym (la te nerabZ, 2008 ,la te sreul, 2009 ,la te nabhageN, 2006).



(الشكل 1 9) سرطان ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال APxeAC تكبير 10x.



(الشكل 1 10) سرطان ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال APx في علائم الكشم الخلوي تكبير 40 x.

5.4.1 الإنذار :

إنَّ إنذار السرطان النَّاشئ على حساب الورم الغدِّي متعدّد الأشكال يعتمد على درجة الغزو واجتياح النَّسج المجاورة، وإصابة العقد اللمفيّة، والاستعمار الموضعي والبعيد. أمّا سريريّاً فيعتمد الإنذار على الاستئصال الكامل للورم (Barnes L. et al., 2005).

يزيد التشخيص الدقيق والمعالجة الجراحية والشعاعية العدوانية من معدل البقاء على قيد الحياة

للأشخاص المصابين بـ AP xe AC (Barnes L. et al., 2005).

وكان معدل البقاء على قيد الحياة للمصابين بـ AP xe AC بالمجملاً سوأ من كل السرطانات التي تصيب الغدد اللعابية.

يعدّ النكس الموضعيّ أو الناحيّ عامل الإنذار الأساسي لدى مرضى AP xe AC. في دراسة

(Olsen and Lewis, 2001) وجد أنّ النكس الموضعيّ كانت نسبته 23% أما النكس

الناحيّ فقد كانت نسبته 18% من الحالات المعالجة. الإنذار سيّئ بعد اكتشاف النكس ولا

يتجاوز معدل البقاء على قيد الحياة السنّة الواحدة.

6.4.1 المستوى الجزيئي:

إنّ تطوّر السرطان الناشئ على حساب الورم الغديّ متعدّد الأشكال AP xe AC يتبع نموذج

تسرطن متعدّد المراحل، يفقد من خلاله تماثل اللواقح تدريجياً عند ذراع الكروموزوم 8q، ثمّ عند

الذراع 12q، وبالنهاية عند الذراع 17p. (El-Naggar et al., 2000).

التحاليل الجينية التي أجريت على AND الورم الغديّ متعدّد الأشكال AP والمكوّن السليم في

السرطان الناشئ على حساب الورم الغديّ متعدّد الأشكال AP xe AC أظهرت معظمها فقداناً

في تماثل اللواقح عند ذراع الصبغي 8q مع ندرته عند الذراع 12q و 17p. أمّا المكوّن

الخبث في السرطان الناشئ على حساب الورم الغديّ متعدّد الأشكال AP xe AC فقد

أظهر فقداناً مشابهاً أو أعلى بقليل عند الذراع 8q، وفقداناً أعلى بوضوح عند ذراع الصبغي 12q و17p . (El-Naggar et al., 2000)

ونستنتج بأن فقدان تماثل اللواقح عند ذراع الصبغي 8q هو مؤشر لبداية التغيرات في الورم الغدي متعدد الأشكال AP، بينما هذا فقدان عند الذراع 12q يشير إلى الورم الغدي القابل للتحوّل الخبيث. أما التغيرات التي تصيب ذراع الصبغي 17p فتحصل في مراحل متأخرة من التسرطن (Antony et al., 2012).

هناك جينات محدّدة في هذه المناطق هي المرشحة لتلعب دوراً في تطوّر السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال. أهمها التغيرات المبكرة علي ذراع الصبغي 8q في الورم الغدي متعدد الأشكال التي غالباً ما تتضمن المورثة 1GALP (128 q.1) وهي مورثة مرتبطة بالأورام الغدية (la te rejiOR, 2002) (la te snitraM, 2005). بينما التحوّل الخبيث الذي يطرأ على الورم الغدي متعدد الأشكال قد تسهم فيه الجينات في الموقع 12q ومنها CIGMH، AGMH2، و2MDM (la te rejiOR, 2002).

5.1. تحوّل الورم الغدي متعدد الأشكال نحو الخباثة:

التحوّل نحو الخباثة سواءً في الورم الغدي متعدد الأشكال، أو في الورم الناكس، هو تطوّر بيولوجي موثّق لهذه الأورام (Gnepp, 1993).

التحول نحو الخباثة يلاحظ في 7.2 % من الحالات، ويظهر بعض الارتباط بعدد من العوامل منها (التكس المتكرر، وأورام الفص العميق من الكفة، والعمر المتقدم). ومع كلّ تكس في المعالجة يزداد احتمال التحول نحو الخباثة (la te izegeR, 2012).

نسبة تحول الورم الغدي متعدد الأشكال AP نحو الخباثة هي 2% في حال وجود الورم أقل من 5 سنوات، وتزداد إلى 10% في حال بقاء الورم 15 سنة. نسبة تكس السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال AP xe AC هي 23%. نسبة الاستعمار الناحي أو نحو العقد 56%. نسبة الاستعمار البعيد 44% غالباً للرئة، أو الكلى، أو الجهاز العصبي المركزي، أو أعضاء البطن. ومعدل البقاء على قيد الحياة 30 إلى 50 % بعد 5 سنوات (dna acuL- ,nikazneB, 2013).

تتزايد الأدلة التي تشير إلى أنّ المورثات الورميّة senegocno والمورثات الكابحة للأورام seneg rosserppus romut تتداخل في تطوّر متعدد الخطوات نحو التسرطن. ولكنّ القليل من المعلومات تتوافر حول دور هذه المورثات في أورام الغدد اللعابيّة. كما يعتقد أنّ عوامل النمو و مستقبلاتها تلعب دوراً حاسماً في هذه التحولات.

من الجينات المرشحة التي قد يكون لها دور في هذا التحول (Antony et al., 2012) :

- المورثة 53P الكابحة للورم (حارسة الجينوم) وتكبح الأورام من خلال ثلاث آليات:
 1. تفعيل الكبح المؤقت للخلايا (ecnecseiuq).

2. تحريض الكبح الدائم للخلايا أي دخولها مرحلة الشيخوخة وخروجها من الدورة

الخلوية (senescence).

3. قدح زناد الموت المبرمج للخلايا (la te ynotnA, 2012).

- مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE rotpecer rotcaf htwork lamredipe ذو الأهميّة في التطور الاجتياحيّ للسرطان الناشئ في الورم الغديّ متعدّد الأشكال من داخل محفظيّ إلى عدوانيّ اجتياحيّ، حيث إنّ فسفرة هذا المستقبل تقدح زناد العديد من العمليّات الحيويّة الأساسيّة لحركة الخلايا وللغزو الاجتياحيّ.
- المورثة 21P المنظمة للدورة الخلوية التي في حال إصابتها بالطفرات قد تؤدّي إلى تكاثر الخلايا وإلى تغيّرات سرطانيّة.
- المورثة XOC 2 التي تزداد تعبيريتها استجابة لعامل النّمّو الورميّ romut f sisorcenrotca وعامل النّمّو البشريّ rotcaf htwork lamredipe.
- (FGF) rotcaf htwork tsalborbif هي عوامل نموّ من عديدات الببتيد الصّغيرة ذات الدّور المضادّ للموت المبرمج، ولها دور في نموّ الورم، والتّمايز، والتّوعية.

6.1 واسمات الدّراسة :

1.6.1 مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE:

لقد تمّ اكتشاف عامل النّمّو البشريّ FGE rotcaf htworg lamredipe في عام 1960 وتمّ عزل مستقبلاته RFGE من قبل العالم nehoc وزملائه في عام 1980، وأجريت عليه العديد من الدّراسات لفهم دوره في التّسرطن.

إنّ مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE هو مستقبل عبر غشائيّ مع فعاليّة تيروسين كيناز، يتوسّط عمل العديد من عوامل النّمّو منها عامل النّمّو البشريّ FGE و gnimrofsnart htworgrotcaf_ahpla. يرتبط بروتين هذا المستقبل بالرّابط المخصّص له (dnagil) وتطراً عليه تعديلات وفسفرة ذاتيّة للتيروزين تقود إلى إشارات خلويّة ينتج عنها تكاثر للخلايا (idagnA dna nahom, 2014).

إنّ هذا المستقبل يؤدّي أدواراً متعدّدة في الحفاظ على الاستتباب أو التّوازن، وتشير الدّراسات الجزيئيّة الحديثة إلى دور الطّفرات التي تصيب مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE في تطوّر العديد من السرطانات البشريّة samonicrac.

يؤدّي مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE دوراً في تطوّر بنى فمويّة عديدة والحفاظ عليها، وتطوّر الأسنان، ويزوغها، وتشكلها (Mohan and Angadi, 2014).

تجرى الدّراسات حالياً على مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE بسبب الدور المحتمل الذي يمكن أن تؤدّيه كإبحاث هذا المستقبل في المعالجة الكيميائيّة للسرطانات.

مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE هو المستقبل التّمودجيّ من العائلة المؤلّفة من أربعة مستقبلات عبر غشائيّة متماثلة وهو البروتين الأوّل الذي تمّ التعرّف عليه، و تحديد تسلسله ودوره في فعاليّة التّيروزين كيناز (la te ne, 2003).baR

RFGE والمشار إليه أحياناً بـ c-erbB1 و HER (human EGF receptor) يرمز بالمرثيّة RFGE المتوضّعة على الصّبغي 127p. هذا البروتين السّكريّ عبر الغشائيّ يتألّف من 1186 حمض أمينيّ وله ثلاث أقسام رئيسيّة: خارج خلويّ *ralullecartxe*، عبر غشائيّ *enarbmemsnart*، وداخل خلويّ *ecartniralull* (idagnA dna nahom, 2014).

إنّ عائلة مستقبلات عامل النّمّو البشريّ RFGE تخلق نظاماً تفاعلياً يستقبل معلومات تساعد في العديد من الفعاليّات الخلويّة ويعالجها، وتؤدّي أدواراً فيزيولوجيّة مهمّة في تحديد النّسائل الخلويّة، وتشكّل الأعضاء، والتأقلم الخلويّ، وحركة الخلايا وهجرتها، والتكاثر، والموت الخلويّ المبرمج (la te nebaR, 2003).

في دراسة (Damjanov et al., 1986) لمحاولة تحديد موقع RFGE في النّسج المتنوّعة وفي المخاطيّة الفمويّة، استنتج أنّ موقع RFGE الغشائيّ يعطي خلية أكثر استجابة من الخلية ذات المستقبل RFGE ذي الموقع السّيتوبلازميّ. هذه الدّراسة تشير إلى أنّه من المرجّح أن يكون التّوزّع المختلف لمستقبل عامل النّمّو RFGE في أنماط خلويّة معيّنة، وفيأجزائها الخلويّة ذا دلالة على تكيّفات تسمح بالاستجابة لعوامل النّمّو والرّوابط *sdnagil* الموجودة في الجوار (Damjanov et al., 1986).

إنّ مستقبل عامل النّمّوالبشريّ RFGE له دور أيضاً في تمايز الخلايا كاسرات العظم (te iy la, 2008).

أمّا في علم الأمراض العام فإنّ مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE يؤدي دوراً أساسياً في السرطانات عند البشر. إنّ إشارات RFGE الشاذة أو المنحرفة قد تحدث بسبب تغيير في إنتاج الرابطات و عامل النمو الذي سيرتبط معه، أو طفرات في المستقبل، أو غياب المستقبل ومحوه واستمرار الإشارات التي تؤدي إلى التضاعف الخلويّ الخارج عن السيطرة، أو ازدياد التوعية، أو الغزو و الاجتياح (Mohan and Angadi, 2014).

إنّ مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE يلعب دوراً مهماً في إيقاف موت الخلايا ذاتية البلعمة المحرّض بواسطة مستقبلات تسبّب موت هذه الخلايا وهو أحد الآليات المسببة للسرطان (la te nosbiG, 2002).

هناك آلية أخرى لمستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE تمنع خلايا السرطان من الموت الخلويّ المبرمج عن طريق الأسلوب غير المعتمد على التيروسين كيناز tyrosine kinase، independent mode وذلك بتنظيم مستوى الغلوكوز القاعدي داخل الخلويّ بواسطة sodium/ glucose cotransporter 1 (SGLT1) (Weihua et al., 2008).

مستقبل عامل النّمّوالبشريّ RFGE له العديد من التأثيرات على إنذار عدد من السرطانات. وهذا سبب مهمّ في العدوانية والمقاومة للمعالجة الكيميائيةّ الملاحظة في الأورام البشريّة ذات الصلة بـ RFGE (dna itirtlacS2006 ,aglesaB).

تتراوح مستويات مستقبل عامل النّموّ البشريّ RFGE في الخلايا الطبيعيّة بين

40000 و100000 مستقبل في الخليّة الواحدة. التّعبيريّة الزّائدة لمستقبل عامل النّموّ

البشريّ RFGE هي صفة واضحة في العديد من السرطانات البشريّة كالأورام الدّبقية

glioblastomas، السرطانات الرّئويّة الغير صغيرة الخلايا Non-small cell lung

cancer، وسرطانات النّدي والمثانة والبروستات والمبيض (Ciardiello and Tortora,

2003, Scaltriti and Baselga, 2006).

أولاً: دور RFGE في الفيزيولوجيا الفمويّة:

يتم تنظيم البشرة الطبيعيّة وضبط تكاثر خلاياها بواسطة عوامل النّموّ التي منها عامل النّموّ

البشريّ FGE أو *ahpla* *gnimrofsnart* *htworg* *rotcaf* ، وهذا يعتمد على تعبيرية

المستقبلات الخاصّة بها في الخلايا الهدف. إنّ ارتباط مستقبل عامل النّموّ بالزّابط الخاصّ به

ينظّم معدّل تكاثر خلايا البشرة وتمايزها (K7 *la te irota* , 200).

إنّ مستقبل عامل النّموّ البشريّ RFGE له دور مهمّ في تطوّر الأسنان وفي بعض الأورام

سنية المنشأ، واستنتج (H *la te omiehnkie* , 1993) أنّ تنظيم تعبيرية RFGE يحدّد تطوراً

في عملية تشكّل الأسنان عند الإنسان. وأنّ البشرة السنية هي الهدف الرئيسي لعوامل النّموّ

FGE ، ahpla_GFT ، ateb_FGT التي قد يكون لها علاقة في تطوّر الأورام سنّية المنشأ (Heikinheimo et al., 1993).

وقد أثبت عدد من العلماء مثل esiW و fforhS و aCllihd أنّ وجود الجراب السنّي مع RFGE و عوامل النّموّ التي يرتبط بها أساسي من أجل بزوغ الأسنان.

إنّ RFGE يرتبط بقوة مع بقايا مالاسيه، وهذا يعني أنّها تخضع للاستجابة لفعاليات عامل النّموّ eFGE rotcaf htwork lamredip، وهذه الدّراسة استنتجت أنّ هذه البقايا البشريّة قد تتفعل عند وجود مستويات مرتفعة من عامل النّموّ FGE في النّسيج (ffelseht, 1987).

وفي دراسة أخرى أجريت على اللّثة الطّبيعيّة والمرضيّة وجدت تعبيريّة RFGE في طبقة الخلايا القاعدية من اللّثة المتكاثرة في حالات التهاب النّسج الدّاعمة، كما وجدت تعبيريّة واضحة في بقايا مالاسيه ممّا يشير إلى أنّ عامل النّموّ البشريّ GEF يتواسط النّموّ والنّمائزالبشريّ في النّسج الدّاعمة (la te dnuldron, 1991).

ثانياً: دور RFGE في علم الأمراض الفمويّ:

أجريت العديد من الدّراسات لتحريّ تعبيريّة RFGE في آفات فمويّة مختلفة كالسرطان شائك الخلايا، والحزاز المنبسط، وأورام الغدد اللّعابية، والأكياس والأورام سنّية المنشأ.

في المخاطيّة الفمويّة الطّبيعيّة تشاهد إيجابيّة RFGE فقط في الخلايا القاعدية، أمّا في الطّلاوة فتشاهد في الطبقة القاعدية والشائكة وفي السرطان شائك الخلايا نلاحظ فرط في النّعبيّة مع

شدة في الاصطباغ (Gombos et al., 2010)، وأن هذه الإيجابية تتناسب عكساً مع التمايز الخلوي (Hirsch et al., 2005).

ثالثاً: تعبيرية RFGE في آفات الغدد اللعابية:

لقد تمت دراسة تعبيرية RFGE في العديد من آفات الغدد اللعابية (F. la te esuru, 2010). تراوحت نسبة إيجابية RFGE في أورام الغدد اللعابية السليمة بين 5 و 44% (Yamada et al., 1989). وفي الأورام الخبيثة بين 0 و 66% (Y. la te adama, 1989). (la te, 1998).

في الدراسات الكيميائية المناعية النسيجية تم تصنيف موقع RFGE إلى نمطين، النمط الغشائي الذي وجد في الخلايا الورمية البشرية، والنمط السيتوبلازمي في الخلايا القنوية الطبيعية والخلايا اللمعية الورمية في الورم الغدي متعدد الأشكال والسرطان المخاطي المشبه بالبشري. (Yamada et al., 1989).

وفي دراسة أحدث على الورم الغدي متعدد الأشكال والسرطان المخاطي المشبه بالبشري والسرطان الكيسي المشبه بالغدي وجد تعبيرية مستقبلات عائلة RFGE في جميع هذه الأورام. وكان أوضحها وأكثرها تعبيرية ErbB-2 الذي لوحظت تعبيرية الغشائية والسيتوبلازمية، وكانت الأعلى في السرطان المخاطي المشبه بالبشري (Ito et al., 2009a).

وفي دراسة أخرى على السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال CAP xe A ظهر فرط تعبيرية RFGE على الحدود الخارجية للورم مما يشير إلى أن هذا المستقبل قد يكون له علاقة بانفصال الخلايا وقدرة الورم على الغزو والإجتياح (F la te esuru, 2010). ذكر la te onaguS في عام 1992 غياب فرط تعبيرية RFGE في مجموعة مؤلفة من 24 ورماً غذياً متعدد الأشكال AP. ولكن في حالتين من أصل ثلاث من السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال AP xe AC وصف إيجابية في المناطق التي تحوي تغيرات انتقالية بين السلامة والخبثية. هذه الملاحظة قد تشير إلى أن فرط تعبيرية RFGE هو خطوة مبكرة في تحول الورم الغدي متعدد الأشكال AP نحو الخبثية (iakuM dna onaguS, 1992).

أما la te irotak في عام 2007 فقد تحقق من فرط تعبيرية مستقبل عامل النمو البشري وcaf htworng gnimrofsnartahpla_rot حصرياً في المكون الخبيث ذي درجة الخبثية المرتفعة في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال AP xe AC وخصوصاً الكارسينوما الغدية DA onedaonicracam. أما في المكونات منخفضة درجة الخبثية فقد كانت درجة التعبيرية منخفضة. إن وجود هذا الارتباط بين فرط تعبيرية RFGE و a_FGT ودرجة الخبثية المرتفعة في الورم يشير إلى أن البروتين الورمي يرتبط بإنذار الورم (te irotak, 2007). وبالفعل كان هناك ارتباط بين إيجابية RFGE وإنذار الأورام لدى المرضى. فقد

كان هناك ارتفاع واضح في تعبيرية RFGE لدى المرضى الذين ماتوا أو كان لديهم ورم متبق، مقارنةً بالمرضى الذين عاشوا مع غياب الورم.

فهذه الدراسة تقترح وجود علاقة طردية بين ارتفاع التفاعل بين المستقبل RFGE وربطه I_rotpecerdnagi مع ارتفاع درجة الخباثة (la te irotak, 2007).

رابعاً: RFGE و تطبيقاته السريرية:

أجريت العديد من الدراسات لفهم دور RFGE في التسرطن. واعتماداً على العمل الرائد للعديد من الباحثين اقترح العالم John Mendelsohn اعتماد RFGE هدفاً في المعالجة السرطانية للعديد من السرطانات البشرية (M aglesaB dna nhosledne, 2006).

la te tsbreH في عام 2002 أثبت أنّ RFGE هو أحد أهمّ المستقبلات الحاسمة في تكاثر الخلايا، وتمايزها، وبقائها. وربط الخلل في تنظيمه بالكبت الواضح للموت المبرمج، والنّوأسط في التّشوّ الوعائيّ للأورام، وازدياد القدرة على الاستعمار، ومقاومة الأورام للمعالجة الكيميائية والشّعاعية (nihS dna tsbreH, 2002).

تجرى حالياً العديد من التجارب السريرية لاختبار المعالجة بالأضداد المضادة لمستقبل عامل النّمّو البشريّ itna_GEFR والعديد منها تتبى بنتائج واعدة للمستقبل.

إنّ الأساس المنطقيّ المعتمد عليه في المعالجة بـ RFGE_itna هو أنّها تتنافس مع عوامل نموّ داخلية مثل FGE و ahpla rotcaf htworng gnimrofsnart على مواقع الارتباط. وعند

حصول الارتباط مع RFGE تتمّ إعاقة عدد من الطّرق الحاسمة المرتبطة به، وتتداخل مع نموّ

الأورام الحاوية على فرط تعبيرية RFGE. (Bagan et al., 2012)

والسبب وراء المعالجة بـ RFGE_itn في سرطانات الرّأس والعنق هو أنّ 90% من هذه

السّرطانات تظهر فرط في تعبيرية RFGE، وأظهرت الدّراسات أنّ هذا الفرط في التّعبيرية

يرتبط بتناقص معدّل البقاء للمرضى المصابين بهذه السّرطانات (Bagan et al.,

2012)، (Thariat et al., 2012)

كما وجد أنّ فرط تعبيرية RFGE تحدث بشكل أساسي في مرحلة التّسرطن وتوجد حتّى في

الآفات قبيل السّرطانية (Bagan et al., 2012).

طريقة أخرى علاجية وهامة في الأورام إيجابية التّعبيرية لـ RFGE هي أنّ الأضداد

RFGE_itna تزيد من الاستجابة للمعالجة الشعاعية في العديد من الأورام. في تجارب سريرية

حديثة تجرى من قبل B la te renno وجد أنّ التّزامن في المعالجة الشعاعية مع المعالجة

الكيميائية عند مرضى سرطانات الرّأس والعنق أظهرت تحسناً في الاحتواء الموضعي للورم

مقارنةً بالمعالجة الشعاعية منفردة، ولكنّ الأسباب المؤدية لهذه النّتيجة لا تزال غير واضحة

(B la te renno, 2010).

2.6.1 المورثة 53P:

أولاً: البروتين الطبيعي:

إنّ البروتين الورمي 53P (P nietorp romut) يعرف أيضاً بالمستضدّ الورميّ الخلويّ 53P (P negitna romut ralullec)، أو 53P الكابح للورم (romut rosserppus)، أو الفوسفوبروتين 53P، أو حارس الجينوم بسبب دوره في الحفاظ على سلامة الجينات بمنع حدوث الطّفرات. وقد تمّ اكتشافه في عام 1979 من قبل drofwa rClenoiL، و enaL divaD، و eniveL dlonrA. وحصل على هذا الاسم بسبب البروتين ذي الوزن الجزيئيّ 53 dk كيلودالتون الذي يتألّف منه (S tegruS, .la te 2013).

وقد أثبتت الجمعية العامة للجينات السرطانيّة emoneG recnaC lanoitanretnl ehT muitrosnoC أن المورثة 53P هي أكثر مورثة تعرّضاً للطّفرات في أكثر من 50% من السرطانات عند البشر (S tegruS, .la te 2013). المورثة 53P ترمّز بروتينات ترتبط بالحمض النوويّ AND؛ وتنظّم تعبيرية مورثات معينة لتمنع حدوث الطّفرات في الجينوم (dna enaL eniveL, 2010).

إنّ المورثة 53P الكابحة للورم هي من أكثر المورثات إصابةً بالطفرات في السرطانات التي

تصيب الإنسان. موقع هذه المورثة على الذراع القصير للصبغي 17(13.1p17).

تسهم هذه المورثة فيمنع التّحول السرطانيّ عبرالعديد من الآليات، وتؤدي دوراً في الموت الخلوي المبرمج، والاستقرار الجيني، وكبح التّنشؤ الوعائيّ.

وفي دورها المضادّ للسرطان تعمل المورثة 53P عبر عدد من الآليات:

- يمكنها أن تفعّل بروتينات إصلاح الحمض النوويّ AND عندما تكون الأديّة مستمرة. وتدخل الخلية في مرحلة الكبح الدائم،ومن هنا فهي تؤدي دوراً مهماً في الشيخوخة.
- يمكنها إيقاف النّمّو بإيقاف الدّورة الخلويّة عند نقطة التّنظيم S/IG (وإذا بقي الحجز لفترة كافية)، يمكن لبروتينات إصلاح الـ AND إصلاح الضّرر، ويسمح عندها للخلية بمتابعة الدّورة الخلويّة.
- يمكنها أن تحرّض الموت الخلويّ المبرمج إذا كان الضّرر الذي أصاب الـ AND غير قابلاً للإصلاح (TREBLIG, 2013).

53P المفعل يرتبط بالحمض النوويّ AND، ويفعل تعبيرية العديد من المورثات منها 21P، sANRorcim، والعديد من الجينات. البروتين 21P يرتبط بمعقدات السيكلينات المعتمدة على الكيناز المهمة في عملية الانتقال من الطور IG إلى الطور S في الدّورة الخلوية KDC/S_1G (1KDC، 2KDC، و 6KDC/4KDC) معيقة عملها ومسببة توقف الدّورة الخلوية (la te zraM, 2012).

عندما يرتبط 21P مع 2KDC لا تستطيع الخلية المتابعة نحو المرحلة التالية للانقسام. أما 53P الطّافر فلن يرتبط بشكل فعّال بالـ AND، ونتيجة لذلك لن يكون البروتين 21P فعّالاً كإشارة لإيقاف انقسام الخلايا (la te zraM, 2012).

يمكن عدّ هذه المورثة الضابطة الأساسي للإجهاد الذي تتعرّض له الخلايا بتوجيه الخلايا المجهدة نحو الإستجابة المناسبة (poonA013, 2).

في الخلايا السّحية غير المجهدة يكون لـ 53P نصف عمر قصير حوالي 20 دقيقة بسبب ارتباطه بالبروتين 2MDM الذي يستهدف البروتين 53P ويحطّمه. أما في الخلايا المجهدة فإنّ البروتين 53P يخضع بعد نسخه لتعدّلات تحرّره من البروتين 2MDM، وبالتالي تزيد من نصف عمره. خلال هذه الفترة يتفعل 53P بوصفه عامل نسخ، ويحرّض إصلاح الحمض النوويّ AND. في حال تمّ الإصلاح، يحرّض البروتين 53P زيادة تصنيع 2MDM مؤدياً إلى تحطّمه وتحرّره من الدّورة الخلويّة من التّوقف أو الحجز الذي تمّ عليها. أما إذا كان الضّرر غير قابلاً للإصلاح خلال التّوقف السّابق؛ فإنّ البروتين 53P يحرّض الموت المبرمج (sisotpopa) أو خروج الخلايا من الدّورة الخلويّة بشكل دائم (ecnecsenes) (te ramuK) (la, 2007).

ثانياً: البروتين الطافر:

يمكن للعديد من الإجهادات المتنوعة أن تقدح زناد تفعيل عمل المورثة 53P منها نقص الأكسجة (aixona)، والتعبيرية غير المناسبة للمورثات الورمية، والأذى أو الضرر الذي يصيب الحمض النوويّ AND. وباعتبار هذه المورثة هي المسؤولة عن إدارة الاستجابة للضرر الذي يصيب الـAND فهي تسمى المورثة حارسة الجينوم (fo naidraug emoneg eht) (ramuK) (la te ,.2007).

البروتين 53P يتم إنتاجه وتحطيمه بشكل مستمرّ في خلايا الأشخاص الأصحاء. يرتبط تحطيمه بارتباطه مع البروتين 2MDM بحلقة تلتصق سلبياً. البروتين 2MDM يتحرّض إنتاجه بالبروتين 53P. أما البروتين 53P الطافر فيفشل في تحريض إنتاج 2MDM مسبباً تراكم 53P بنسب عالية جداً. بالإضافة إلى ذلك فإنّ البروتين 53P الطافر هو نفسه يكبح مستويات 53P الطبيعيّ. وفي بعض الحالات يمكن لطفرة وحيدة في المورثة 53P أن تعطل استقرار البروتين 53P ووظائفه (la te kcolluB ,.1997).

الطفرة التي تصيب المورثة 53P يجب أن تكون من النوع متمائل اللّواح (suogyzomoh أيّ إصابة كلا الأليلين) فتصبح الأذية في الحمض النوويّ AND غير قابلة للإصلاح وتخرج من سيطرة المورثة 53P وتستمرّ الخلية المصابة بالتكاثر وتقود إلى التّحول الورميّ. هناك متلازمة تسمى nys inemuarF ilMord يرث فيها المصاب أليلاً واحداً طافراً في موقع المورثة 53P

وبالتالي يكون المصاب بهذه الطفرة قابلاً للإصابة بالسرطانات أكثر بـ 25 مرة من الإنسان السليم (poonA, 2013).

يمكن للعديد من العوامل المسببة للطفرات (snegatum) كبعض المواد الكيميائية والتعرض للإشعاع وبعض الفيروسات أن تسبب تعديلاً للمورثة 53P وتزيد من احتمالية الانقسام غير المسيطر عليه للخلايا.

من الفيروسات التي قد تسبب تعطيل المورثة P53 الفيروسات التي تؤثر في الحمض النووي AND، منها فيروس التهاب الكبد البائي VBH، فيروس إيبشتاين بار VBE، والفيروس الحليمي البشري VPH (Anoop, 2013).

الفيروس الحليمي البشري VPH يرمز البروتين 6E الذي يرتبط بالبروتين 53P ويسبب تعطيله، هذه الآلية بالتآزر مع بروتين الفيروس 7E الذي يعطل nietorpBR (بروتين ريتينوبلاستوما الكابح للورم) الذي ينظم الدورة الخلوية تسمح بازدياد انقسام الخلايا الذي يتظاهر سريريًا بالتآليل (la te ittelegnA, 2008).

ثالثاً: دور 53P في الورم الغدي متعدد الأشكال وفي تحوله نحو الخباثة:

تباينت نتائج الدراسات السابقة على المورثة 53P في الورم الغدي متعدد الأشكال. فقد وجد a te amuzAI إيجابية تعبيرية البروتين 53P في 75% من خلايا الورم الغدي متعدد الأشكال (la te amuzA, 1992). أمّا la te ihcugeD فقد وجدها في 6 حالات من أصل

33 ورم غدّي متعدّد الأشكال أي بنسبة 18% (la te ihcugeD, 1993). بينما لاحظ
la ta jaraK إيجابية التّعبيريّة في 41% من الحالات (la te ajraK, 1997). وكانت نسبة
الإيجابية 75.9% لدى (Tarakji et al., 2010) la te ij karaT.

إنّ طفرات المورثة 5P3 في السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال AC xe
AP تمّ ذكرها بدايةً من قبل la te ihgiR في عام 1994 (la te ihgiR, 1994).

فقد أوضح la te relwoF في عام 2006 أنّ فقدان الذراع 17p كان شائعاً في السرطان
النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال AC xe AP مشيراً إلى تورّط المورثة 53P في
إمراضية هذا الورم (relwoFla te, 2006).

في دراسة geDa te ihcul كانت نسبة إيجابية التّعبيريّة في AC xe AP تساوي 67% (ihcugeD
la te, 1993). مقارنةً مع 75% لدى (la te otomamaY, 1998)، ومع 44.4%
لدى (la te ij karaT, 2010).

كما ذكر la te relrhl في عام 2007 إيجابية تعبيريّة البروتين 53P في 15 من أصل 19
APxeAC الحاوية على درجات مرتفعة من اللانموزجية الخلوية. هذه الدّراسة وجدت طفرات
53P في 37% من حالات AC xe AP (7 من أصل 19 حالة). وبالإضافة إلى ذلك فقد
لاحظ la te relrhl تراكم البروتين 53P بدون طفرات في المورثة 53P في عدد من
الحالات (Ihrler et al., 2007). وهناك نتائج مشابهة حول فرط تعبيريّة 53P وطفراتها
سجّلت سابقاً من قبل la te tsivkdron في عام 2000 (Nordkvist et al., 2000).

وفي دراسة أخرى قام بها la te akildeG في عام 2010 لم يجد أي طفرات في المورثة 53P في 11 حالة من AP xe AC. وبالتالي فإنّ التّطور غير المعتمد على المورثة 53P للورم الغدّي متعدّد الأشكال إلى APxeAC هو أمر ممكن (la te akildeG, 2010).

سنقوم بهذه الدّراسة بهدف توضيح الدّور الذي يؤدّيه كلّ من البروتين RFGE و 53P في تحوّل الورم الغدّي متعدّد الأشكال نحو الخباثة.

-الباب الثّاني : موادّ البحث و طرائقه

sdohteM dna slairetaM

1.2 وصف العينة :

مرافق العينة: تمّ جمع العينة من أرشيف كلية طبّ الأسنان جامعة دمشق إضافةً إلى مشفى البيروني وأحد المخابر الخاصّة في دمشق . شملت العينة قوالب الورم الغدّي متعدّد الأشكال AP، والسّرطان النّاشئ على حسابه APxeAC.

بعد تلوين جميع الحالات تقليدياً بالهيماتوكسيلين . إيوزين تمّ اختيار الحالات وفقاً لمعايير الإدخال التي اخترناها واستبعدت أخرى. و تمّ التأكّد من التّشخيص من قبل مشرّحين مرضيين اثنين.

شملت معايير إدخال الورم الغدّي متعدّد الأشكال AP:

أن يكون الورم سليماً بالكامل دون وجود بدايات للتحوّل نحو الخباثة.

شملت معايير إدخال السّرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال APxeAC:

وجود المكوّنين السليم والخبيث معاً.

المكون السليم يجب أن يكون بقايا ورم غدّي متعدّد الأشكال سليم ضمن كتلة السّرطان.

المكوّن الخبيث يجب أن يكون على حساب المكوّن الغدّي (amonicrac) فقط.

شملت معايير استبعاد السّرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال APxeAC:

الأورام غيرالحاوية على مكّون سليم واضح.

الأورام ذات التحوّل الخبيث الغدّي والضام amocrasonicrac.

وبذلك تألفت العيّنة من 29 بلوكاً شمعيّاً موزعةً على الشّكل التّالي:

❖ 15 قالباً شمعيّاً للورم الغدّي متعدّد الأشكال AP.

❖ 14 قالباً شمعيّاً للسرطان الناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال APxeAC.

2.2. موادّ البحث:

شملت موادّ البحث الموادّ التّالية:

1. سلايدات زجاجيّة من شركة الـ (rand Sail B) الصينية.
2. موادّ التلوين بملوناتالهيما توكسيلينوإيوزينالتقليديّة.
3. الكحولبتراكيز مختلفة (50%، 70%، 80%، 90%، 95%، كحول مطلق).
4. الإكزيلول.
5. بلسمكندا.
6. سواتر زجاجيّة رقيقة من نوع Citoglas.



الشكل (1-2) الكزيبول



الشكل (2-2) الكحول



الشكل (2-4): الهيماتوكسيلين والايوزين



الشكل (2-3): الشرائح الزجاجية



الشكل (2-5): سواتر زجاجية رقيقة من نوع Citoglas

7. موادّ الملونات المناعيّة:

- A. سلايدات زجاجية عليها لاصق مناعي من شركة Marienfeld الألمانية.
- B. قلم التحديد من شركة Dako.
- C. محلول استرجاع المستضد Antigen retrieval من شركة Dako.
- D. مجموعة التلوين المناعيّ المفرد من شركة Dako الدنماركية التي تحتوي على:

1. Peroxidase Blocker

2. Labelled Polymer, HRP

3. DAB+ Substrate–Chromogen Solution

4. Wash Buffer(Tris HCl Buffer)

E. ضد وحييد التّسيلة مركز ل EGFR من شركة Dako.

F. ضد وحييد التّسيلة مركز ل P53 من شركة Dako.



الشكل (2-6) ضدّ وحييد التّسيلة لP53 وEGFR.



الشكل (2-7) الكيت المناعي المفرد من Dako	
	
الشكل (2-9) محلول استرجاع المستضد Dako	الشكل (2-8) ظروف المحلول الدّرائ من Dako

3.2. أجهزة البحث:

(1) المبشرة النسيجية (microtome) لقطع الأنسجة بثخانة رقيقة 4 ميكرونات نوع leica الألمانية.

(2) المحمّالمائي للحصول على الماء الفاتر بدرجة 40،-45 مئوية.

(3) سخان نوع Leica ألمانيا.

(4) المايكروويف.

(5) ممصّات بقياسين مختلفين أحدها للمواد من فئة 0.1 ميكروناً، والآخر من فئة 10

ميكرونات.

(6) المجهر الضوئي نوع OLYMPUS-CX21.



الشكل (11-2) المحمّ المائيّ



الشكل (10-2) المبشرة النسيجيّة



الشكل (13-2) لوحة تحكم المبشرة النسيجيّة



الشكل (12-2) السّخان



الشكل (2-14) الممصّات



الشكل (2-15) قلم التّحديد

4.2. طريقة العمل:

أولاً: التّلوين بملوّن الهيماتوكسيلين-إيوزين التّقليديّ:

- حضّرت مقاطع نسيجيّة بثخانة 4 ميكرونات بواسطة المبشرة النّسيجيّة.
- ثمّ وضعت هذه المقاطع في المحمّ المائيّ بدرجة حرارة 40، 45 درجة مئويّة.

لإزالة التجاعيد من هذه المقاطع حتى لا تتشوش النتيجة بتضاعف ثخانة المقطع.

- تم وضع المقاطع المدمجة بالبرافين على الشرائح الزجاجية العادية.
 - تم وضع الشرائح الزجاجية على السخان الجاف لتجفيفها من الماء بدرجة 50 مئوية.
 - بعد ذلك وضعت الشرائح في حمامين من الإكزيلول مدة دقيقتين لكل حمام، لحلّ شمع البرافين والإبقاء على النسيج المراد دراسته.
 - تُوضع الشرائح في الكحول المطلق، ثم الكحول 90%، 80%، 70%، 50% بالتتالي لمدة دقيقتين لكل حمام، لطرد الإكزيلول من النسيج.
 - تُغسل الشرائح بعد ذلك بالماء وتوضع في الهيماتوكسيلين لبضع دقائق، ثم تغسل بالماء لإزالة الهيماتوكسيلين الزائد.
 - ثم تغمر الشرائح بالإيوزين مدة دقيقة ونصف، ثم تُغسل بالماء لإزالة الفائض من الإيوزين.
 - تُوضع الشرائح في حمامات من الكحول 70%، 95% بالتتالي، ثم في حمامين من الكحول المطلق، كل حمام دقيقة، ليتم طرد الماء من النسيج.
 - تُوضع الشرائح الزجاجية في حمامين من الإكزيلول لنزع الكحول من النسيج، كل حمام 3 دقائق.
 - تُستر الشرائح الزجاجية بالسواتر ويلبسم كندا.
- بعد تطبيق معايير الإدخال والاستبعاد الواردة في وصف العينة انتقلنا إلى المرحلة الثانية وذلك بالتلوين بالملونات المناعية.

ثانياً: التلوين بالملونات المناعية:

- تُحضّر المقاطع النسيجية بالمبشرة النسيجية بثخانة 4 ميكرونات.
- تُوضع المقاطع النسيجية على الشرائح الزجاجية ذات اللاصق المناعي.
- تُوضع الشرائح في فرن التجفيف مدة 120 دقيقة بدرجة 50 مئوية .
- غمرت الشرائح في حمامين من الإكزيلول النقي، 5 دقائق لكل حمام، ثم وُضعت في حمامات متتالية من الكحول (كحول مطلق ، 75% ، 50%) مدّة خمس دقائق لكل حمام، وبعدها تُغسل بالماء الجاري.
- تُغمر الشرائح الزجاجية ضمن سلات حاوية على المحلول المظهر للمستضد وتُوضع ضمن المايكرووف، و يُبرمج المايكرووف مدة 10د بعد الغليان.
- تُترك الشرائح الزجاجية لتبرد بدرجة حرارة الغرفة من 10 إلى 20 دقيقة.
- تُغسل الشرائح بالماء الجاري 5 دقائق.
- تُغمر الشرائح ضمن المحلول الدائري SBP مدّة 3 دقائق. إذ يتمّ تحضيره وفق تعليمات الشركة، بإضافة قرص منه لكل 100 مل من الماء المقطّر.
- تُحاط العينة النسيجية بقلم التحديد الخاص لمنع تسرب المواد المطبقة على النسيج.
- يُغمر النسيج بعد ذلك في Peroxidase/AP Blocker لمدّة خمس دقائق.
- تُغسل السلايدات ثلاث مرّات في المحلول الدائري PBS مدّة ثلاث دقائق لكل مرة.
- يغطّى النسيج بالضدّ الأولي باستخدام الممصّ، إذ طبق الضدّ RFGE والضدّ 53P على عينات البحث.

تُغسل الشرائح بالمحلول الدّارى PBS ثلاث مرّات.

تغطّية النّسيج بـ PoylDetector HRP label مدّة 45 دقيقة.

غسل الشرائح ثلاث مرّات بالمحلول الدّارى.

تمّ تحضير الـ DABsubstrate chromogen solution، إذ تُضاف قطرة واحدة من

PolyDetector DAB Chromogen لكلّ واحد مل من PolyDetector DAB Buffer

ويزج.

تغطّية النّسيج بـ DAB substrate chromogen solution لمدّة 10 دقائق.

يتمّ بعد ذلك الغسل بالماء المقطّر خمس مرّات.

التّلوين بالهيماتوكسيلين وسحب الماء من النّسيج.

الستّر بالسواتر الرّجائية وبلسم كندا.

وبالتّالي حصلنا على 29 شريحة ملوّنة بالهيماتوكسيلين . إيزوزين التّقليدي وعلى 58 شريحة

ملوّنة تلويناً مناعياً (29 شريحة ملوّنة بـ P53 ، و 29 شريحة ملوّنة بـ EGFR).

تمّ التّأكّد من فعالية الأضداد عن طريق تطبيقها على الـ lortnoc evitisop الذي كان سرطان

شائك الخلايا، والـ lortnoc evitagen الذي كان نفس عيّنة الدّراسة لكن بدون تطبيق الضّد.



الشكل (2-17) تطبيق البيروكسيداز



الشكل (2-16) تحديد العينة بقلم Dako

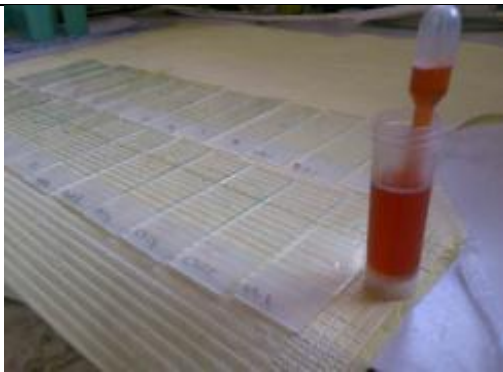


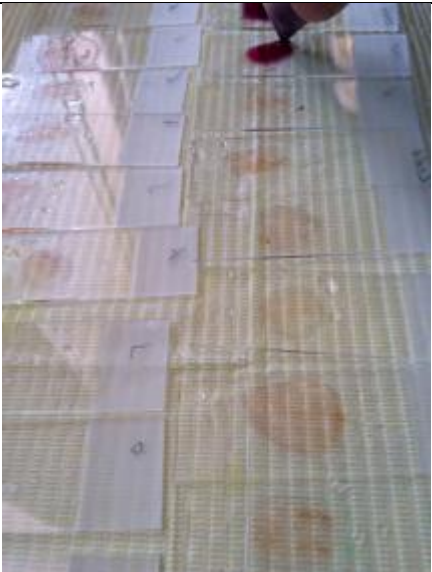



الشكل (2-19) تطبيق الضد الأولي



الشكل (2-18) غمر السلايدات في حوض يحوي السائل

الدائر



<p>الشكل (21-2) تحضير الكروموجين.</p>	<p>الشكل (20-2) تطبيق HRP-label على النسيج</p>
	
<p>الشكل (23-2) تطبيق الهيماتوكسيلين بعد ترشيحه بورق نشاف</p>	<p>الشكل (22-2) تطبيق الكروموجين</p>
	
<p>الشكل (25-2): الغمر بالاكزيلول</p>	<p>الشكل (24-2): بعد تطبيق الهيماتوكسيلين</p>

5.2. طريقة العدّ وتفسير البيانات:

1.5.2 تعبيرية RFGE: تمّ عدّ الخلايا ذات الإيجابية الغشائية أو السيتوبلاسمية في 4 ساحات عالية التكبير من كلّ محضّر بالنسبة إلى عدد الخلايا الكلّي، مع اختيار السّاحات الغنيّة بالمكوّنات الغديّة والتي لا يحتلّ النسيج الضّام مساحات واسعة منها. وتمّ حساب النّسبة المئويّة للخلايا المتلوّنة من مجموع خلايا الورم كاملة عند التّكبير $40 \times$ ومن أجل تقييم التّعبيرية اتّبعت إرشادات لجنة oH_dAc في التّوحيد القياسيّ للتّلوين الكيميائيّ النّسجيّ (te nietsdloG) (la., 2007). وأعطيت القيم الآتية حسب الإيجابية :

القيمة الموافقة المعطاة	درجة التّعبيرية المعتمدة	قيم نسبة تعبيرية البروتين EGFR
0	لا توجد تعبيرية	أقل من 10%
1	تعبيرية خفيفة	من 10% حتى أقل من 25%
2	تعبيرية متوسطة الشدّة	من 25% حتى 50%
3	تعبيرية شديدة	أكثر من 50%

2.5.2 تعبيرية 53P: تمّ عدّ الخلايا ذات الإيجابية النّويّة في 4 ساحات عالية التكبير من كلّ محضّر بالنسبة إلى عدد الخلايا الكلّي، مع اختيار السّاحات الغنيّة بالمكوّنات الغديّة والتي لا يحتلّ النسيج الضّام مساحات واسعة منها. وتمّ حساب النّسبة المئويّة للخلايا المتلوّنة من مجموع خلايا الورم كاملة عند التّكبير $40 \times$ ، وأعطيت القيم التّالية حسب الإيجابية:

القيمة الموافقة المعطاة	درجة التّعبيرية المعتمدة	قيم نسبة تعبيرية البروتين P53
0	لا توجد تعبيرية	0 (جميع الخلايا سلبية)

1	تعبيريّة خفيفة	أكبر من 0 وأقلّ من 25%
2	تعبيريّة متوسطة الشدّة	من 25% حتّى 75%
3	تعبيريّة شديدة	أكبر من 75%

الدرجتان 0 و 1 عُدتا سلبيتين، وتعبّران عن التفاعل مع البروتين الطبيعيّ غير المعدّل (53P deretlanoN).
 53P dliW

الدرجتان 2 و 3 عُدتا إيجابيتين وتعبّران عن التفاعل مع البروتين المعدّل أو الطّافر (53P tnatuM).
 53P tnatuM

6.2. الطرائق الإحصائية التي استخدمت في تحليل البيانات:

أولاً: اختبار T ستيودنت للعينات المستقلّة: **tseT T delpmaS tnednepednl** هو اختبار فرضية تساوي متوسطين حسابيين لمجموعتين مختلفتين.

نتائج اختبار T ستيودنت: ونجد في هذا النوع من الجداول (قيمة t المحسوبة) وهي القيمة

التي من المفترض مقارنتها مع قيمة نظريّة توجد في الجداول الإحصائيّة ووفق درجات

الحرية المذكورة في الجدول نفسه (إذا أردنا استخدام الطّريقة اليدويّة في اتّخاذ القرار

الإحصائيّ)، ونجد أيضاً عموداً يحتوي على الفروقات في المتوسط الحسابيّ وفي الانحراف

المعياريّ وفي الخطأ المعياريّ، وجميع هذه الفروقات بالإضافة إلى قيمة t المحسوبة

تستخدم لحساب (قيمة مستوى الدّلالة) التي عادة ما تسمّى في الكتب الإحصائيّة أو في

برنامج Excel بـ P-value ، وقد تسمى في الكتب والبرامج الأخرى بالدلالة أو Significance، وهي عبارة عن احتمال تساوي المتوسطات. والحقل الذي يحتوي على قيمة مستوى الدلالة هو الحقل الأساس في تقرير وجود فروق دالة بين المتوسطين المدروسين أم لا، فعندما نعلم مستوى الثقة 95% (وهذا هو المستوى الذي عادة ما يأخذ به الإحصائيون والباحثون)، فإننا ننظر في قيمة مستوى الدلالة هذا، فإذا كان يساوي 0.05 أو أقل منه فإننا نقرر عدم تحقق الفرضية (فرضية العدم، أي عدم وجود فروق دالة إحصائية)، ونقرر وجود الفروق الإحصائية، والعكس صحيح.

ثانياً: منحني COR : citsiretcarahC gnitarepO revieceR

وهو عبارة عن منحني يتم رسمه بناءً على احتمال تمثيل قيم كمية (مستوى نسبة إيجابية البروتين المدروس مثلاً) ومتغير اسمي بفتينائيتين. ويفيد هذا المنحني في حساب المساحة الواقعة تحته لدراسة احتمال أن تعبر القيم المدروسة عن المتغير الاسمي المدروس، ويفيد أيضاً في تحديد النقطة الفاصلة المثلى التي يمكن عدّ القيم عندها ممثلة أم لا، ومساحة المنطقة الواقعة تحت منحني COR عبارة عن قيمة تتراوح بين 0 و 1، وعندما تساوي هذه القيمة 0.5 فذلك يعني أن لا علاقة للقيم المدروسة بالمتغير الاسمي المدروس، أما إذا كانت قريبة من القيمة 0 أو القيمة 1 فذلك يعني أن القيم تمثل المتغير التابع تمثيلاً صحيحاً، وتميز بين فئتي المتغير الاسمي. وتختلف القيمة 0 عن القيمة 1 في حساسية القيم ونوعيتها (الإيجابية الحقيقية عند الاقتراب من الواحد الصحيح و السلبية الحقيقية عند اقترابها من الصفر). وينتج عن حساب المساحة المذكورة

قيمة مستوى الدلالة، فإذا كانت هذه القيمة أصغر من 0.05 فإنه يمكن عدّ القيم تميّز تمييزاً جيداً بين فئتي المتغيّر الاسمي إذا كنّا نريد أن نقرّر عند مستوى الثقة 95%.

و يتبع هذا المنحني عادةً قيم محسوبة للحساسية والنوعية لاختيارالقيمة المعيارية المتلى التي تحقّق الحساسية العالية و النوعية العالية معاً.

كيفية حساب الحساسية و النوعية :

نقوم بترتيب قيم المتغيّر المدروس تصاعدياً أو تنازلياً، ويتمّ تحديد القيم الفاصلة، ويتمّ تحديد الحالات الإيجابية الحقيقية والكاذبة (أي التي نحدّد أنه أكبر منها يكون المريض مصاباً بالسرطان مثلاً) ثمّ ننظر إلى الحالة الحقيقية للمريض فإذا كان مصاباً فعلاً فهي إيجابية حقيقية أمّا إن لم يكن مصاباً فهي إيجابية كاذبة، وكذلك يتمّ تحديد الحالات السلبية الحقيقية والكاذبة (أي التي نحدّد أنه أصغر منها يكون المريض غير مصاب) ثمّ ننظر إلى حالة الإصابة فإن كان المريض غير مصاب فعلاً فهذا يعني أن الحالة هي حالة سلبية حقيقية؛ أما إذا كان مصاباً فالحالة هي حالة سلبية كاذبة، ويتمّ حساب كل من الحساسية والنوعية لكلّ قيمة فاصلة في عينة البحث اعتماداً على تكرارات الإيجابية الحقيقية والإيجابية الكاذبة والسلبية الحقيقية والسلبية الكاذبة، والجدير بالذكر أنّه يتمّ في بعض الدّراسات تحديد القيم التنبؤية الإيجابية (نسبة الإيجابية الحقيقية من عدد الحالات الإيجابية عموماً) والقيم التنبؤية السلبية (نسبة السلبية

الحقيقية من عند الحالات السلبية عموماً)، وتستخدم القيم التنبؤية من باب (الاستثناس عادة)،
ويتم حساب كل من الحساسية والنوعية والمشروعية والقيم التنبؤية كما في المعادلات الآتية:

$$\begin{aligned} \text{الحساسية المحسوبة} &= \text{عدد حالات الإيجابية الحقيقية} \div (\text{عدد حالات الإيجابية الحقيقية} + \text{عدد} \\ &\quad \text{حالات السلبية الكاذبة}) \\ \text{النوعية المحسوبة} &= \text{عدد حالات السلبية الحقيقية} \div (\text{عدد حالات السلبية الحقيقية} + \text{عدد} \\ &\quad \text{حالات الإيجابية الكاذبة}) \\ \text{المشروعية المحسوبة} &= \text{الحساسية المحسوبة} + \text{النوعية المحسوبة} \\ \text{القيمة التنبؤية الإيجابية} &= \text{عدد حالات الإيجابية الحقيقية} \div (\text{عدد حالات الإيجابية الحقيقية} + \\ &\quad \text{عدد حالات الإيجابية الكاذبة}) \\ \text{القيمة التنبؤية السلبية} &= \text{عدد حالات السلبية الحقيقية} \div (\text{عدد حالات السلبية الحقيقية} + \text{عدد} \\ &\quad \text{حالات السلبية الكاذبة}) \end{aligned}$$

القيمة المعيارية هي القيمة التي تكون عندها المشروعية أعلى قيمة.

ومنحنى ROC ما هو إلا تمثيل بياني لقيم الحساسية والنوعية المحسوبة لإظهار العلاقة بين

المتغيرين بيانياً فيُخصّص محور العينات للتعبير عن قيم الحساسية ويُخصّص محور السينات

للتعبير عن متمم النوعية (- النوعية) فتنتج المساحة تحت المنحنى ROC .

ثالثاً: اختبار مان وتي: $tseT U yentihW_nnaM$

اختبار إحصائي لا وسطي يستخدم لدراسة الفروق بين عيّنتين مستقلتين ، أي مقارنة معيار معين بين مجموعتين منفصلتين، ويستخدم في حساباته رتب المتوسطات.

يعدّ هذا الاختبار مناسباً جداً بشكل خاصّ عندما لا تتحقّق البيانات شرط التوزّع الطبيعيّ ، وعندما تكون العينات صغيرة، وفي حال كون البيانات اسمية أو ترتيبية أو نسبية، إذ تحسب قيمة المعنوية P Value من إحصاء الاختبار (U) ثمّ تقارنها بالقيمة $a=0.05$ ، فإذا كانت $P > 0.05$ فإنّ الاختبار معنويّ و نقبل الفرضية البديلة H_1 بثقة 95%.

ويمكن صياغة الفرضيات التي يختبرها بالشكل التالي :

الفرضية الابتدائية: العيّتان المدروستان تعودان إلى المجتمع نفسه، أي لا يوجد فرق معنويّ ($\mu_1 = \mu_2$) بين العيّتين، أو لا توجد فروق معنوية بين متوسطي المجموعتين.

الفرضية البديلة: العيّتان المدروستان تعودان إلى مجتمعين مختلفين، أي يوجد فرق معنويّ بين العيّتين.

رابعاً: اختبار كاي مربع للاستقلال:

هو اختبار إحصائي يستخدم لمعرفة ما إذا كان هناك علاقة ما أو تأثير مشترك بين متغيرين مدروسين، وهو يعتمد على حساب نسبة تكرار ظهور حالة ما من متغير بالتزامن مع حالة أخرى في متغير آخر، ويظهر في الجدول الخاص بهذا الاختبار قيمة إحصاء كاي مربع وقيمة مقدرة لمستوى الدلالة P Value التي تستخدم لإقرار إذا كان المتغيران مستقلين أو مرتبطين، فعند مستوى الثقة 95% نقارن قيمة مستوى الدلالة المقدرة مع القيمة $a=0.05$ فإذا كانت أصغر منها فإننا نقرر أن المتغيرين مرتبطان ببعضهما (أي توجد بينهما علاقة، وإذا كانت أكبر من $a=0.05$ فإلى القرار سيكون أن المتغيرين مستقلان ولا علاقة بينهما).

الباب الثالث: النتائج والدراسة الإحصائية

Results and Statistical Study

1.3 النتائج:

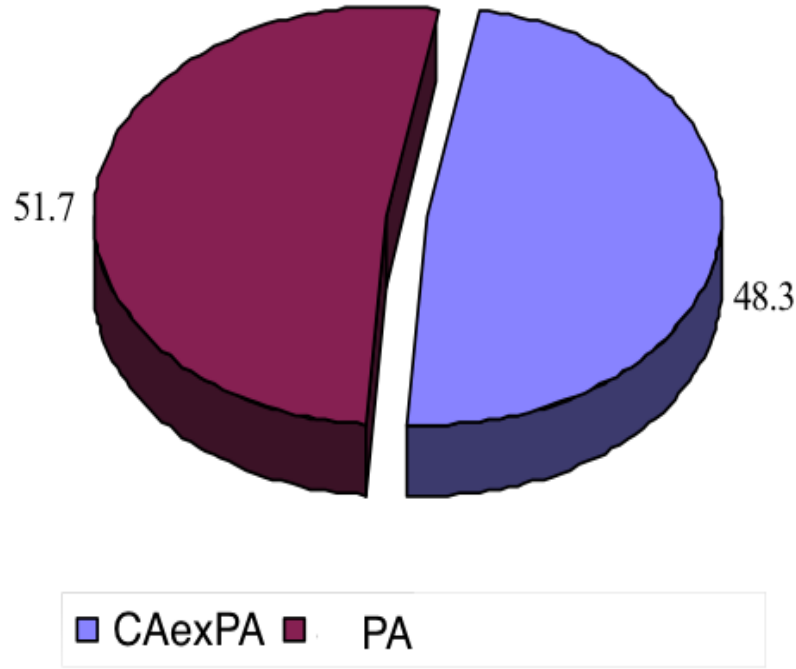
توزع الأفراد في عينة البحث وفقاً لنوع المحاضر المدروس:

جدول (1 3) توزع الأفراد في عينة البحث وفقاً لنوع المحاضر المدروس:

النسبة المئوية	عدد المحاضرات النسجية	نوع المحاضر المدروس
----------------	--------------------------	---------------------

48.3	14	APxeAC
51.7	15	AP
100	29	المجموع

النسبة المئوية لتوزيع عينة البحث وفقاً لنوع المحضر المدروس



مخطط (3 1) توزع النسبة المئوية لتوزع المحاضرات التسجيلية في عينة البحث وفقاً لنوع المحضر المدروس.

1.1.3 المتغير الأول: قيمة تعبيرية مستقبل عاملاً نموّ البشري EGFR:

تمّ حساب نسبة تعبيرية البروتين المدروس لكلّ شريحة من الشرائح النسيجية المدروسة في عينة

البحث وفقاً للمعادلة الآتية:

نسبة تعبيرية البروتين المدروس لكل شريحة نسيجية = (عدد الخلايا المصبغة بالبروتين المدروس ÷ عدد الخلايا الكلي) × 100 للشريحة النسيجية نفسها

وقد تمّ تحديد درجة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث، وإعطاء كلّ درجة من درجات التعبير المعتمدة قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة التعبير كما هو موضّح في الجدول الآتي:

جدول (3 2) الدرجات المعتمدة للتعبيرية في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة:

القيمة الموافقة المعطاة	درجة التعبيرية المعتمدة	قيم نسبة تعبيرية البروتين EGFR
0	لا توجد تعبيرية	أقل من 10%
1	تعبيرية خفيفة	من 10% حتى أقل من 25%
2	تعبيرية متوسطة الشدة	من 25% حتى 50%
3	تعبيرية شديدة	أكثر من 50%

أولاً: المجموعة الأولى: الورم الغدي متعدّد الأشكال:

كانت حالات الورم الغدي متعدّد الأشكال سلبية باستثناء 4 حالات كانت إحداها ذات تعبيرية متوسطة، والبقية ذات تعبيرية خفيفة كما هو موضّح في الجدول الآتي:

جدول (3 3) نتائج قيم تعبيرية RFGE في الورم الغدي متعدّد الأشكال

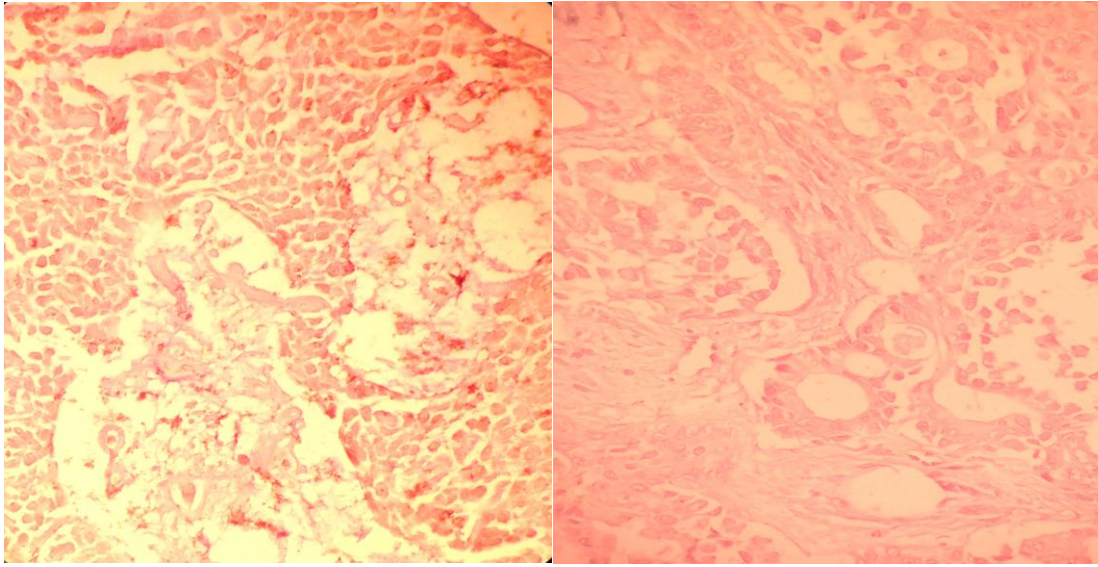
رقم الحالة	نوعها	نسبة الخلايا المتلونة	قيمة التعبيرية
1	AP	0%	0
2	AP	0%	0
3	AP	0%	0
4	AP	19%	1
5	AP	0%	0
6	AP	0%	0
7	AP	0%	0
8	AP	0%	0
9	AP	0%	0
10	AP	0%	0
11	AP	0%	0
12	AP	45%	2
13	AP	0%	0
14	AP	14%	1
15	AP	21%	1

ثانياً: المجموعة الثانية: السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال:

كانت التعبيرية شديدة في 10 حالات، و خفيفة في حالتين، ومعدومة في حالتين كما هو موضح في الجدول الآتي:

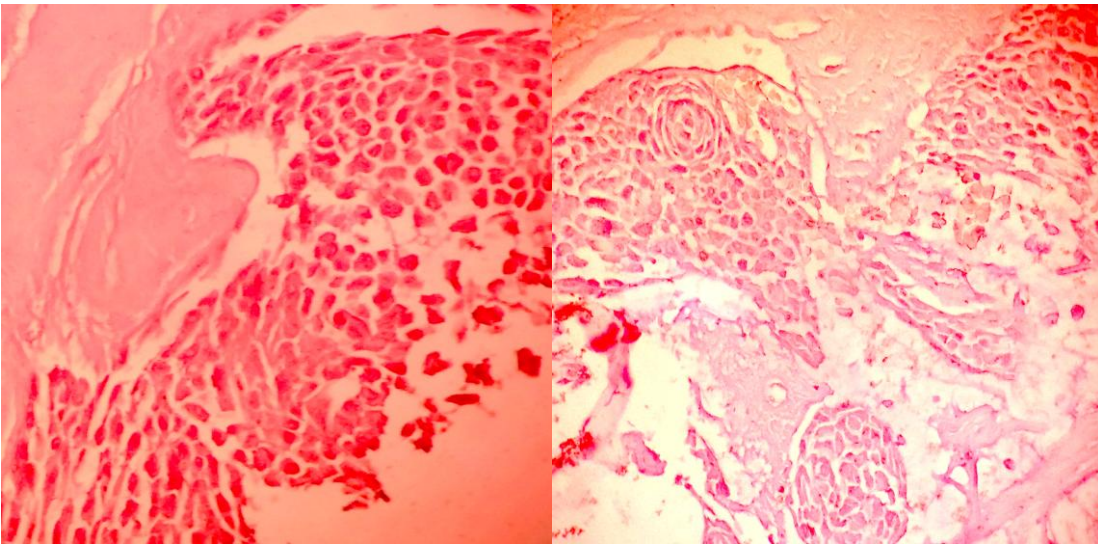
جدول (3 4) نتائج قيم تعبيرية RFGE في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال

رقم الحالة	نوعها	نسبة الخلايا المتلونة	قيمة التعبيرية
16	APxeAC	100%	3
17	APxeAC	90%	3
18	APxeAC	0%	0
19	APxeAC	70%	3
20	APxeAC	68%	3
21	APxeAC	75%	3
22	APxeAC	79%	3
23	APxeAC	23%	1
24	APxeAC	12%	1
25	APxeAC	52%	3
26	APxeAC	0%	0
27	APxeAC	73%	3
28	APxeAC	79%	3
29	APxeAC	79%	3



الشكل (3 1) عدم وجود تعبيرية للـ RFGE (درجة 0) الشكل (3 2) تعبيرية خفيفة للـ RFGE (درجة 1) في سرطان

في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير 40 x. ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال تكبير 40 x.



الشكل (3 4) تعبيرية شديدة للـ RFGE (درجة 3) في سرطان

ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال تكبير 40 x

الشكل (3 3) تعبيرية متوسطة للـ RFGE (درجة 2)

في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير 40 x.

.40

2.1.3 المتغير الثاني: قيمة تعبيرية البروتين 53:P

تمّ حساب نسبة تعبيرية البروتين المدروس لكلّ شريحة من الشرائح النسيجية المدروسة في عينة البحث وفقاً للمعادلة الآتية:

$$\text{نسبة تعبيرية البروتين المدروس لكل شريحة نسيجية} = (\text{عدد الخلايا المصبغة بالبروتين المدروس} \div \text{عدد الخلايا الكلي}) \times 100 \text{ للشريحة النسيجية نفسها}$$

وقد تمّ تحديد درجة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وإعطاء كلّ درجة من درجات التّعبيرية المعتمدة قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة التّعبيرية كما هو موضّح في الجدول الآتي:

جدول (3 5) الدرجات المعتمدة للتعبيرية في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة:

القيمة الموافقة المعطاة	درجة التّعبيرية المعتمدة	قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P
0	لا توجد تعبيرية	0 (جميع الخلايا سلبية)
1	تعبيرية خفيفة	أكبر من 0 وأقل من 25%
2	تعبيرية متوسطة الشدة	من 25% حتى 75%

3	تعبيرية شديدة	أكبر من 75%
---	---------------	-------------

وتمّ تحديد نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P بحيث اعتبرت الدرجتان 0 و 1 سلبية وتعبّر عن التفاعل مع البروتين الطبيعي pyT dliWe P53 ، والدرجتان 2 و 3 إيجابية وتعبّر عن التفاعل مع البروتين الطّافر أو المعدّل 53P deretIA ro tnatuM.

أولاً: المجموعة الأولى: الورم الغدي متعدّد الأشكال:

كانت التّعبيرية خفيفة في 6 حالات، و متوسطة في 7 حالات، و شديدة في حالتين هو موضّح في الجدول الآتي:

جدول (3 6) نتائج قيم تعبيرية 53P في الورم الغدي متعدّد الأشكال:

رقم الحالة	نوعها	نسبة الخلايا المتلوّنة	قيمة التّعبيرية
1	AP	37%	2
2	AP	6%	1
3	AP	100%	3
4	AP	34%	2
5	AP	76%	3
6	AP	24%	1
7	AP	68%	2
8	AP	15%	1

2	36%	AP	9
1	6%	AP	10
2	36%	AP	11
2	29%	AP	12
1	20%	AP	13
2	70%	AP	14
1	12%	AP	15

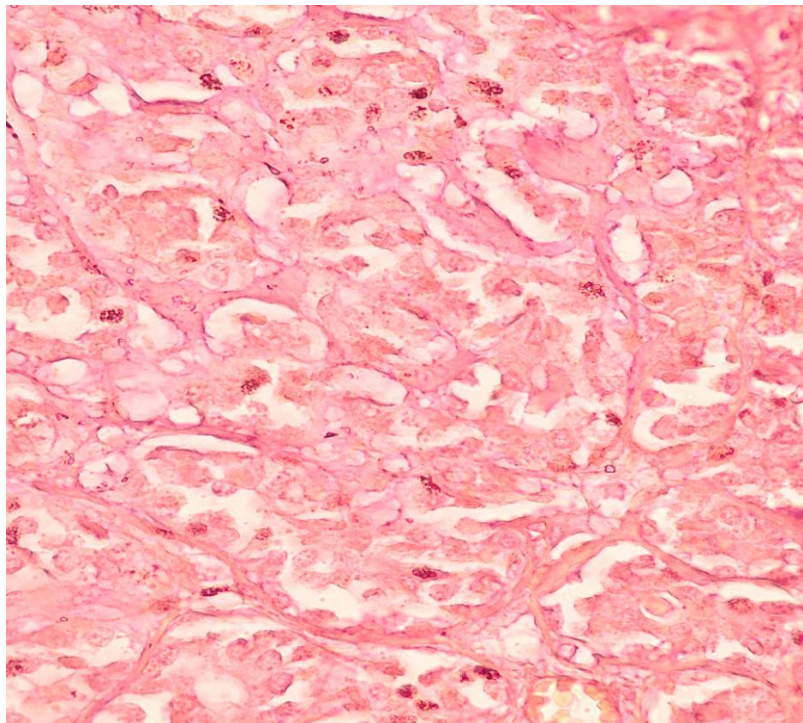
ثانياً: المجموعة الثانية: السرطان النأسي على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال:

كانت التعبيرية شديدة في جميع حالات السرطان النأسي على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال كما هو موضح في الجدول الآتي:

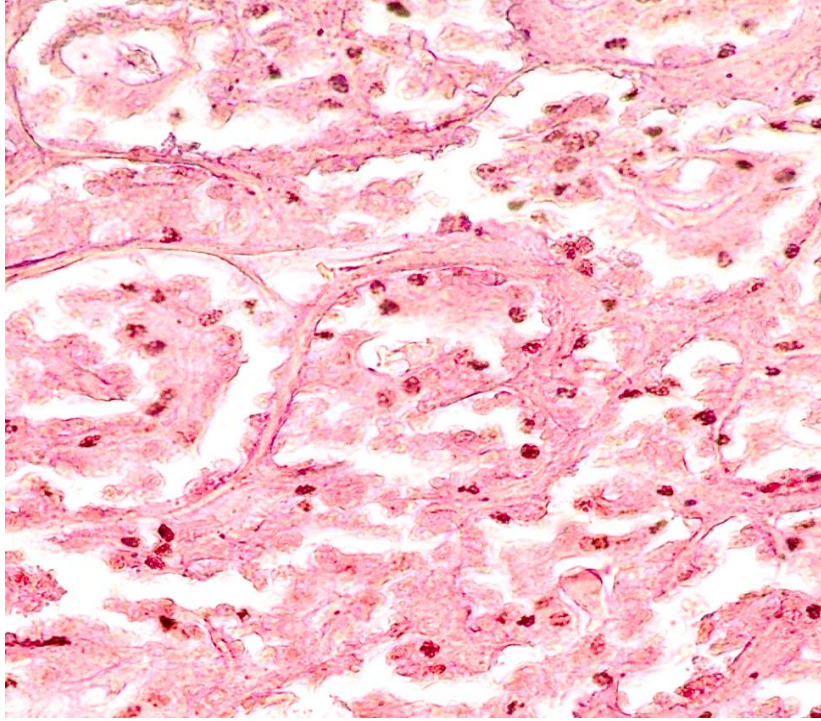
جدول (3 7) نتائج قيم تعبيرية 53P في السرطان النأسي على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال

رقم الحالة	نوعها	نسبة الخلايا المتلونة	قيمة التعبيرية
16	APxeAC	100%	3
17	APxeAC	89%	3
18	APxeAC	96%	3
19	APxeAC	98%	3
20	APxeAC	100%	3
21	APxeAC	96%	3

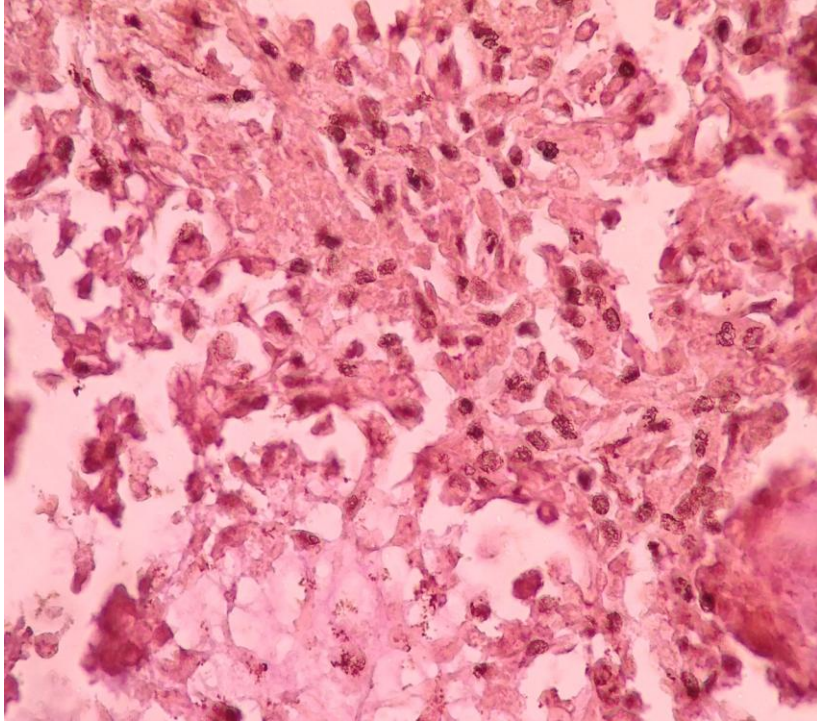
3	97%	APxeAC	22
3	100%	APxeAC	23
3	96%	APxeAC	24
3	91%	APxeAC	25
3	90%	APxeAC	26
3	100%	APxeAC	27
3	88%	APxeAC	28
3	100%	APxeAC	29



الشكل (3 5) تعبيرية خفيفة لـ 53P (درجة 1) في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير 40 x.



الشكل (6 3) تعبيرية متوسطة للـ53P (درجة 2) في ورم غدي متعدد الأشكال تكبير x 40.



الشكل (7 3) تعبيرية شديدة للـ53P(درجة 3) في سرطان ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال تكبير x 40.

2.3 الدراسة الإحصائية:

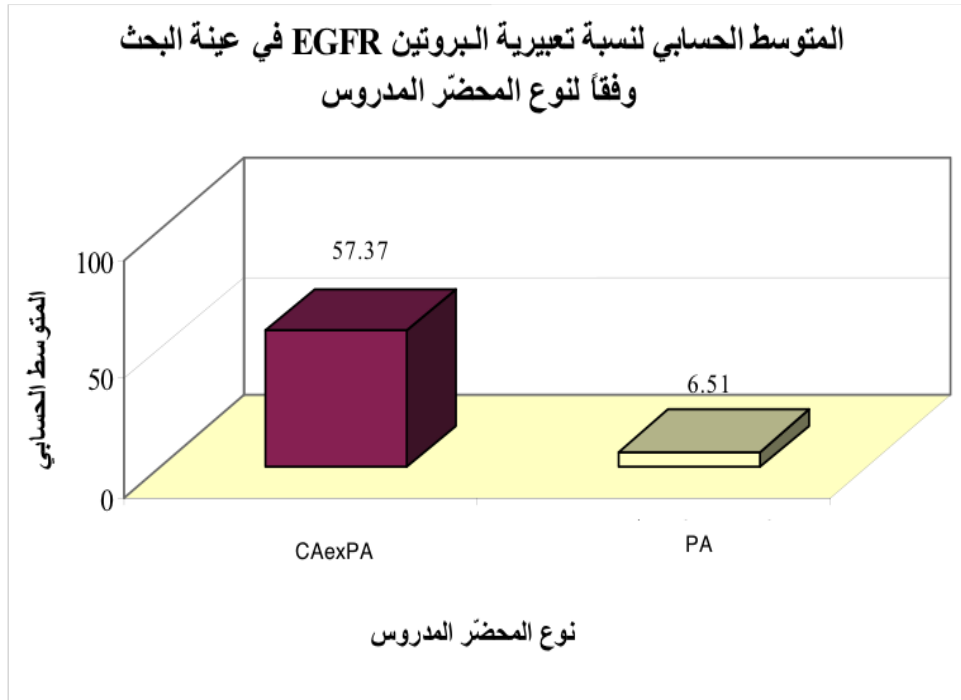
1.2.3 دراسة نتائج RFGE:

دراسة تأثير نوع المحضّر المدروس في تعبيرية RFGE:

تم إجراء اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية البروتين EGFR بين مجموعة المحضرات السليمة ومجموعة المحضرات الخبيثة في عينة البحث كما يلي:

جدول (3 8) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضر المدروس.

الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الشرائح النسيجية	نوع المحضر المدروس	المتغير المدروس
100	0	9.12	34.14	57.37	14	APxeAC	نسبة تعبيرية البروتين EGFR
44.92	0	3.33	12.91	6.51	15	AP	



مخطّط (3 2) المتوسط الحسابي لنسبة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس.

نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:

جدول (3 9) نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية البروتين RFGE بين

مجموعة المحضّرات السليمة و الخبيثة في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
نسبة تعبيرية البروتين EGFR	5.379	27	50.87	9.46	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>

يبين الجدول أعلاه أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى

الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط تعبيرية البروتين RFGE بين مجموعة

المحضّرات السليمة والخبيثة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين

موجبة نستنتج أنّ قيم نسبة تعبيرية البروتين RFGE في مجموعة المحضّرات الخبيثة كانت

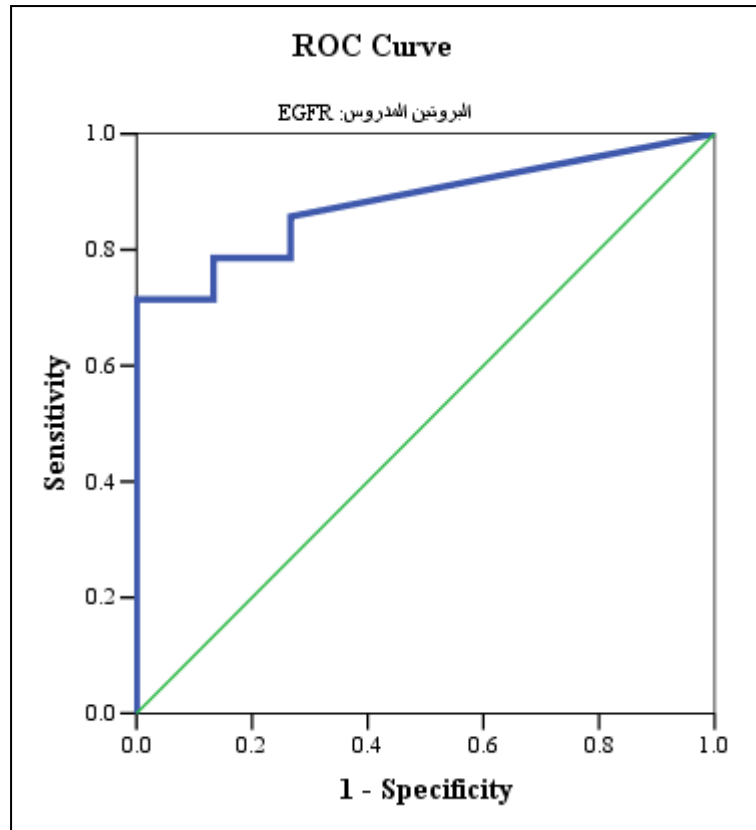
أكبر منها في مجموعة المحضّرات السليمة في عينة البحث.

دراسة إمكانية التنبؤ بالتحول نحو الخباثة اعتماداً على قيم نسبة تعبيرية البروتين EGFR

في عينة البحث:

رُسم مخطّط منحني COR لدراسة العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية البروتين EGFR وتحول الورم الغديّ متعدّد الأشكال نحو الخباثة، ثمّ تمّ حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC وتمّ حساب الحساسية والنوعية لعدة مقادير من نسبة تعبيرية البروتين EGFR، وذلك اعتماداً على قيم نسبة تعبيرية البروتين EGFR في مجموعة المصابين بالأورام الخبيثة ومجموعة المصابين بالأورام

السليمة في عينة البحث كما يلي:



مخطّط (3 3) منحنى COR بين قيم نسبة تعبيرية البروتين RFGE والإصابة بالسرطان (الخط باللون الأزرق) في عينة البحث.

نتائج حساب مقدار المساحة تحت منحنى COR:

جدول (3 10) حساب مقدار المساحة تحت منحنى COR لتقييم العلاقة بين الإصابة بالسرطان وقيم نسبة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث.

المتغير المدروس	مقدار المساحة تحت منحنى ROC	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة التوافق	شدة التوافق
نسبة تعبيرية البروتين EGFR	0.881	0.069	0.000	<u>يوجد تمييز</u>	جيد

يُلاحظ في الجدول السابق أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% نستنتج أنّ قيم نسبة تعبيرية البروتين EGFR يمكن أن تعبر تعبيراً دالاً إحصائياً عن التحوّل نحو الخباثة في عينة البحث، وبما أنّ قيمة مقدار المساحة تحت منحنى COR كانت قريبة من القيمة 0.9 نستنتج أنّ درجة تمييز قيم نسبة تعبيرية البروتين EGFR لتحوّل الورم الغديّ متعدّد الأشكال نحو الخباثة كانت جيّدة في عينة البحث.

نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للتحوّل نحو الخباثة وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث:

جدول (3 11) نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالسرطان وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث:

المتغير المدروس = نسبة تعبيرية البروتين EGFR

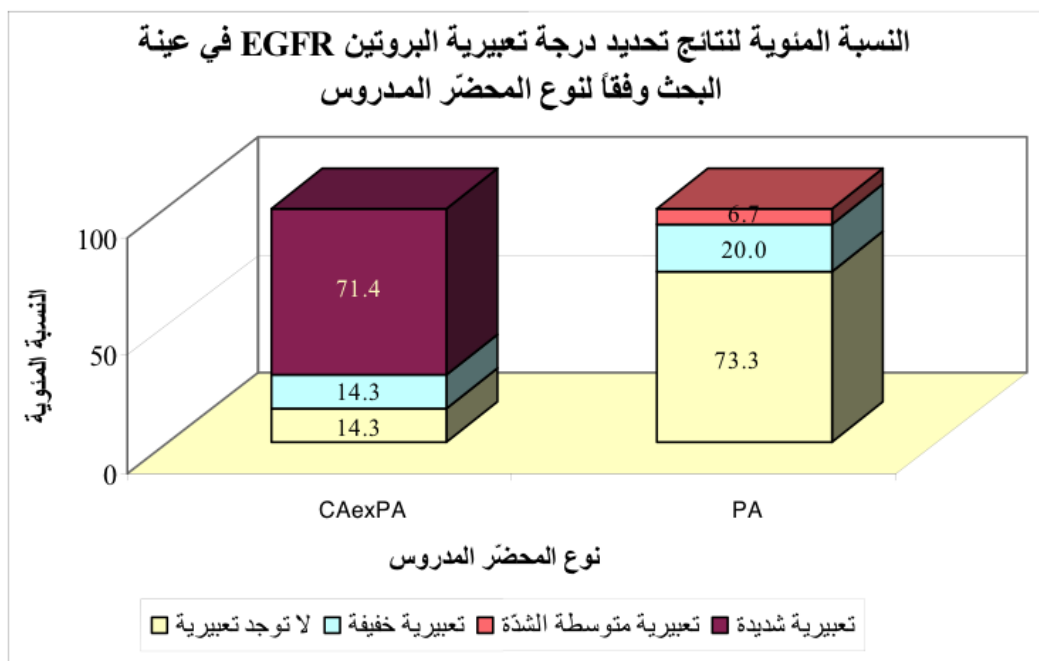
النوعية المحسوبة	الحساسية المحسوبة	الإصابة بالسرطان عندما تكون نسبة تعبيرية البروتين EGFR تساوي أو أكبر من:
0.733	0.786	12.912
0.800	0.786	16.110
0.867	0.786	19.364
0.867	0.714	20.250
0.933	0.714	32.703
1	0.714	51.161
1	0.643	62.744
1	0.571	69.278
1	0.500	71.715
1	0.429	73.943
1	0.357	76.660

يلاحظ في الجدول السابق أنّ أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة 51.161 حيث كانت قيمة الحساسية تساوي 0.714، وكانت قيمة النوعية تساوي الواحد الصحيح، وبالتالي نستنتج أنه يمكن تحديد القيمة 51.161 قيمةً معياريةً لنسبة تعبيرية البروتين EGFR كإنداز للتحول نحو الخباثة في عينة البحث.

نتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس:

جدول (3 12) نتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس.

النسبة المئوية					عدد الشرائح النسيجية					نوع المحضّر المدرّس
المجموع	تعبيرية شديدة	تعبيرية متوسطة الشدة	تعبيرية خفيفة	لا توجد تعبيرية	المجموع	تعبيرية شديدة	تعبيرية متوسطة الشدة	تعبيرية خفيفة	لا توجد تعبيرية	
100	71.4	0	14.3	14.3	14	10	0	2	2	APxeAC
100	0	6.7	20.0	73.3	15	0	1	3	11	AP



مخطّط (3 4) النسبة المئوية لنتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدرّس.

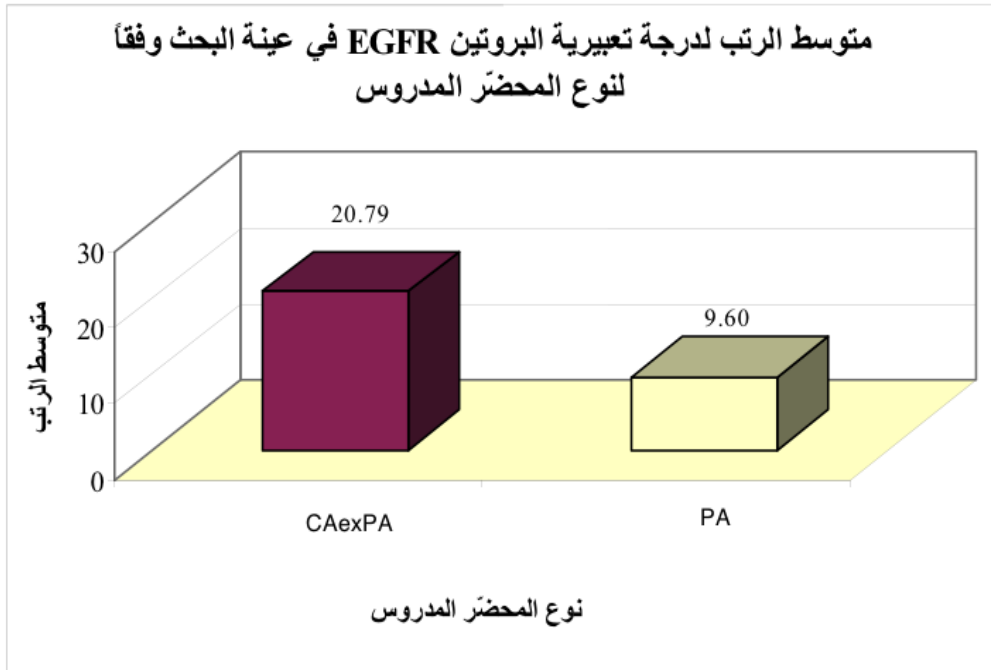
دراسة تأثير نوع المحضّر المدرّس في درجة تعبيرية البروتين EGFR:

تمّ إجراء اختبار U yentihW_nnaM لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية البروتين RFGE بين مجموعة المحضّرات السليمة والخبيثة في عينة البحث كما يلي :

إحصاءات الرّتب :

جدول (3 13) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس.

المتغير المدروس	نوع المحضّر المدروس	عدد الشرائح النسيجية	متوسط الرتب
درجة تعبيرية EGFR البروتين	APxeAC	14	20.79
	AP	15	9.60



مخطّط (3 5) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين RFGE في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس.

- نتائج اختبار Mann-Whitney U:

جدول (3 14) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية البروتين RFGE بين المحضّرات السليمة و الخبيثة في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق

<u>توجد فروق دالة</u>	0.000	24.0	درجة تعبيرية البروتين EGFR
-----------------------	-------	------	-------------------------------

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائية في تكرارات درجة تعبيرية البروتين EGFR بين مجموعة المحضرات الخبيثة والسليمة في عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية البروتين EGFR في مجموعة المحضرات الخبيثة كانت أعلى منها في مجموعة المحضرات السليمة في عينة البحث.

2.2.3 دراسة نتائج 53P :

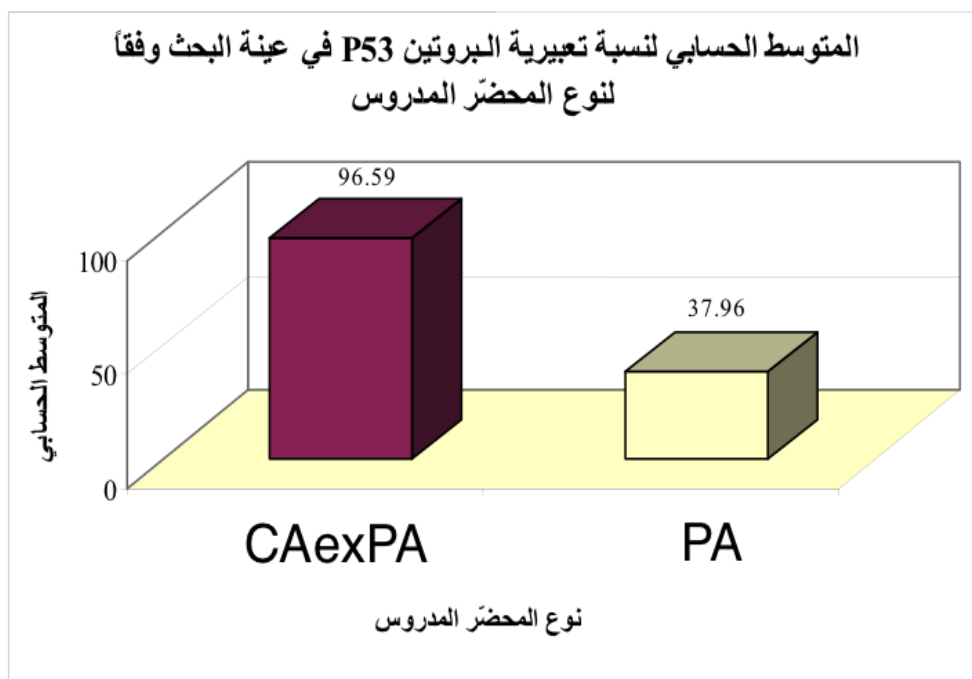
دراسة تأثير نوع المحضّر المدروس في نسبة تعبيرية البروتين P53:

تم إجراء اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية البروتين EGFR بين مجموعة المحضرات السليمة و مجموعة المحضرات الخبيثة في عينة البحث كما يلي:

جدول (3 15) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة تعبيرية البروتين 53P

في عينة البحث وفقاً لنوع المحاضر المدروس.

الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الشرائح النسيجية	نوع المحاضر المدروس	المتغير المدروس
100	88	1.09	4.09	96.59	14	APxeAC	نسبة تعبيرية البروتين P53
100	5.74	7.25	28.07	37.96	15	AP	



مخطط (3 6) المتوسط الحسابي لنسبة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحاضر المدروس.

نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:

جدول (3 16) نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة تعبيرية البروتين 53P بين

مجموعة المحضرات السليمة والخبيثة في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
نسبة تعبيرية البروتين P53	7.730	27	58.63	7.59	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى

الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائية في متوسط تعبيرية البروتين 53P بين مجموعة

المحضرات السليمة والخبيثة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين

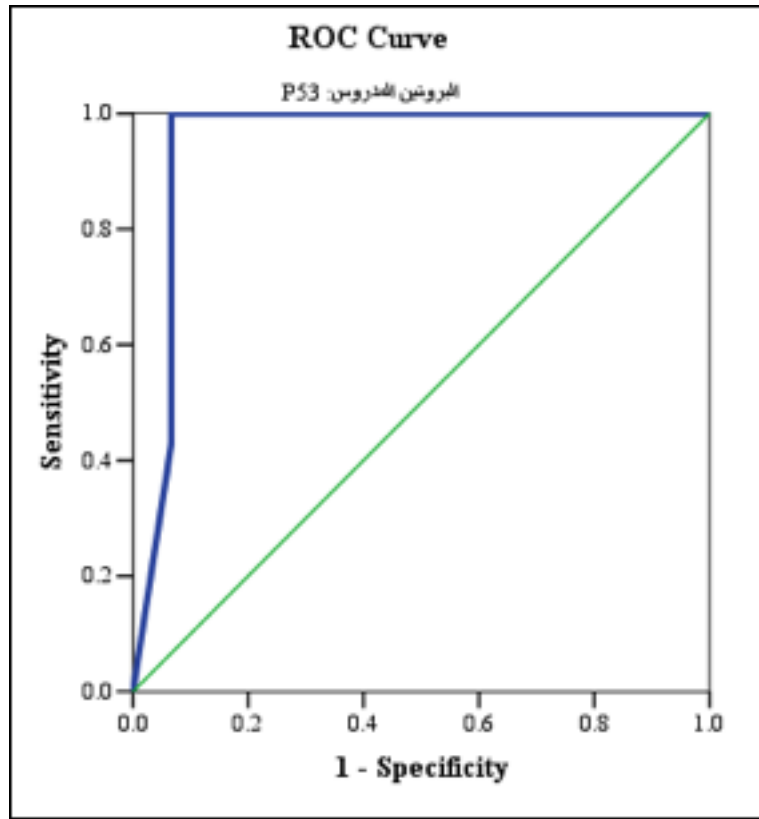
موجبة نستنتج أن قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P في مجموعة المحضرات الخبيثة كانت أكبر

منها في مجموعة المحضرات السليمة في عينة البحث.

دراسة إمكانية التنبؤ بالتحول نحو الخباثة اعتماداً على قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P في

عينة البحث:

رُسم منحنى COR لدراسة العلاقة بين قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P والتحول نحو الخباثة، ثم تم حساب المساحة تحت منحنى COR وتم حساب الحساسية والنوعية لعدة مقادير من نسبة تعبيرية البروتين 53P، وذلك اعتماداً على قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P في مجموعة المصابين بالأورام الخبيثة و مجموعة المصابين بالأورام السليمة في عينة البحث كما يلي:



مخطط (3 7) منحنى COR بين قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P والإصابة بالسرطان (الخط باللون الأزرق) في عينة البحث.

نتائج حساب مقدار المساحة تحت منحنى COR:

جدول (3 17) حساب مقدار المساحة تحت منحنى COR لتقييم العلاقة بين التحوّل نحو الخباثة و قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث.

المتغير المدروس	مقدار المساحة تحت منحنى ROC	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة التوافق	شدة التوافق
نسبة تعبيرية البروتين P53	0.948	0.052	0.000	<u>يوجد</u> <u>تميز</u>	جيد جداً

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% نستنتج أنّ قيم نسبة تعبيرية البروتين P 53 يمكن أن تعبر تعبيراً دالاً إحصائياً عن التحوّل نحو الخباثة في عينة البحث، وبما أنّ قيمة مقدار المساحة تحت منحني COR كانت قريبة من القيمة 0.95، نستنتج أنّ درجة تمييز قيم نسبة تعبيرية البروتين 53P للتحوّل نحو الخباثة كانت جيّدة جداً في عينة البحث.

نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للتحوّل نحو الخباثة وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية البروتين P53 في عينة البحث:

جدول (3 18) نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للتحوّل نحو الخباثة وفقاً لبعض مقادير نسبة تعبيرية البروتين EGFR في عينة البحث

المتغير المدروس = نسبة تعبيرية البروتين 53P		
النوعية المحسوبة	الحساسية المحسوبة	الإصابة بالسرطان عندما تكون نسبة تعبيرية البروتين 53P تساوي أو أكبر من:

0.600	1	35.849
0.667	1	36.813
0.733	1	52.452
0.800	1	68.746
0.867	1	72.885
0.933	1	81.895
0.933	0.929	89.027
0.933	0.857	90.661
0.933	0.786	93.604
0.933	0.714	95.942
0.933	0.643	96.062

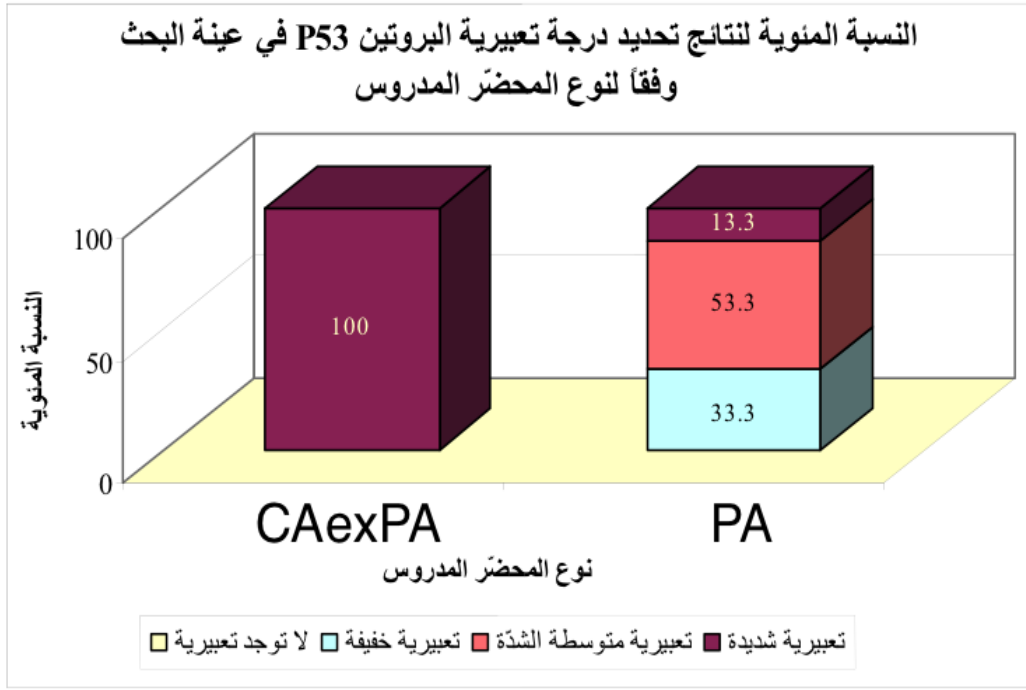
يلاحظ في الجدول السابق أنّ أفضل تناسب بين الحساسيّة والنوعيّة كان عند القيمة 81.895، حيث كانت قيمة الحساسيّة تساوي الواحد الصّحيح، وكانت قيمة النوعيّة تساوي 0.933، وبالتالي نستنتج أنّه يمكن تحديد القيمة 81.895 قيمةً معياريةً لنسبة تعبيرية البروتين P53 كإذار للتحوّل نحو الخباثة في عينة البحث.

نتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين P53 في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس:

جدول (3 19) نتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين P53 في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس.

نوع	عدد الشرائح النسيجية	النسبة المئوية
-----	----------------------	----------------

المجموع	تعبيرية شديدة	تعبيرية متوسطة الشدة	تعبيرية خفيفة	لا توجد تعبيرية	المجموع	تعبيرية شديدة	تعبيرية متوسطة الشدة	تعبيرية خفيفة	لا توجد تعبيرية	المحضّر المدرّس
100	100	0	0	0	14	14	0	0	0	APxeAC
100	13.3	53.3	33.3	0	15	2	8	5	0	AP



مخطط (3 8) النسبة المئوية لنتائج تحديد درجة تعبيرية البروتين P53 في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدرّس .

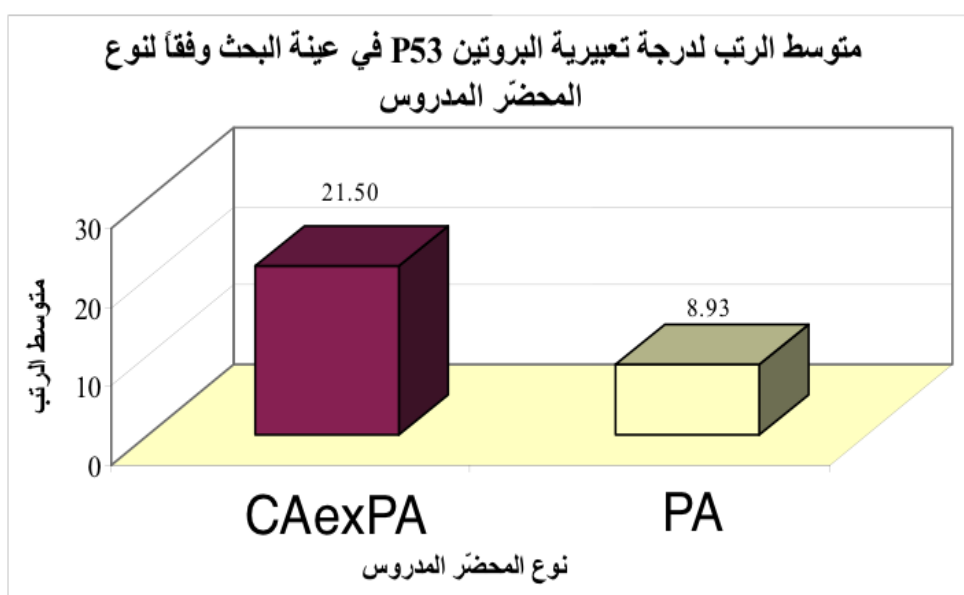
دراسة تأثير نوع المحضّر المدرّس في درجة تعبيرية البروتين P53:

تم إجراء اختبار $U_{yentihW_nnaM}$ لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية البروتين P53 بين مجموعة المحضّرات السليمة و الخبيثة في عينة البحث كما يلي:

إحصاءات الرّتب :

جدول (3 20) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضر المدروس.

متوسط الرتب	عدد الشرائح النسيجية	نوع المحضر المدروس	المتغير المدروس
21.50	14	APxeAC	درجة تعبيرية البروتين 53P
8.93	15	AP	



مخطّط (3 9) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضر المدروس.

- نتائج اختبار Mann-Whitney U:

جدول (3 21) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية البروتين 53P بين المحضرات السليمة و الخبيثة في عينة البحث.

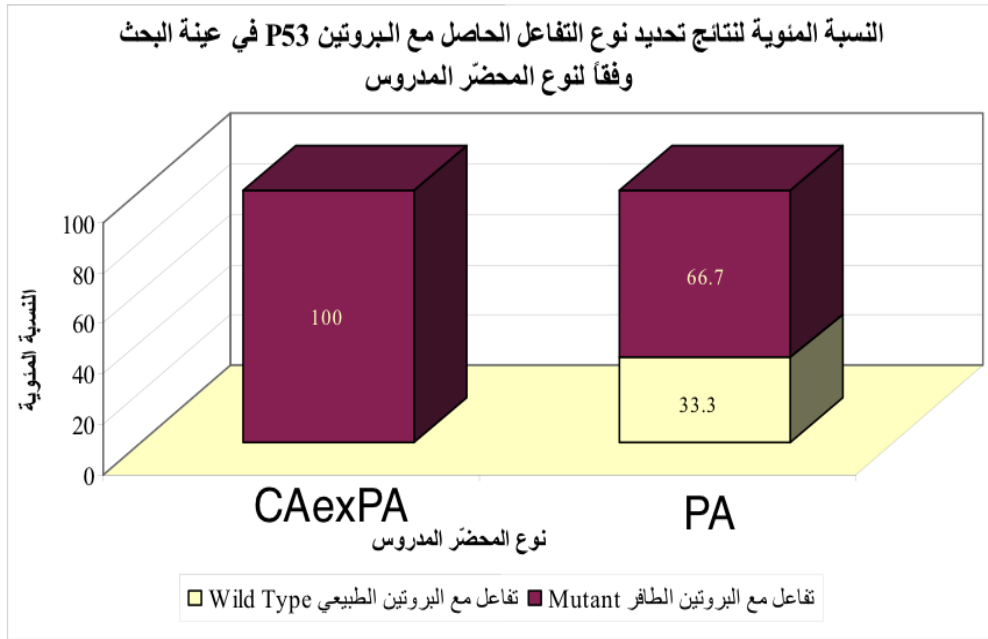
المتغير المدروس	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
درجة تعبيرية البروتين P53	14.0	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>

يبين الجدول السابق أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائية في تكرارات درجة تعبيرية البروتين P53 بين مجموعة المحضرات الخبيثة والسليمة في عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية البروتين P53 في مجموعة المحضرات الخبيثة كانت أعلى منها في مجموعة المحضرات السليمة في عينة البحث.

نتائج تحديد نوع التفاعل مع البروتين P53 في عينة البحث وفقاً لنوع المحضر المدروس:

جدول (3 22) نتائج تحديد نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضر المدروس.

نوع المحضر المدروس	عدد الشرائح النسيجية			النسبة المئوية	
	تفاعل مع البروتين الطبيعي Wild Type	تفاعل مع البروتين الطافر Mutant	المجموع	تفاعل مع البروتين الطبيعي Wild Type	تفاعل مع البروتين الطافر Mutant
APxeAC	0	14	14	0	100
AP	5	10	15	33.3	66.7



مخطّط (3 10) النسبة المئوية لنتائج تحديد نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P في عينة البحث وفقاً لنوع المحضّر المدروس.

دراسة تأثير نوع المحضّر المدروس في نوع التفاعل مع البروتين P53:

تمّ إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات نوع التفاعل الحاصل مع البروتين

53P بين مجموعة المحضّرات الخبيثة ومجموعة المحضّرات السليمة في عينة البحث كما

يلي:

نتائج اختبار كاي مربع :

جدول (3 23) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P بين مجموعة

المحضّرات الخبيثة ومجموعة المحضّرات السليمة في عينة البحث

المتغيّرات المدروسان = نوع التفاعل مع البروتين P53 X نوع المحضّر المدروس

دلالة الفروق	قيمة مستوى الدلالة	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	عدد الشرائح النسيجية
توجد فروق دالة	0.018	1	5.639	29

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الدلالة 95% توجد فروق دالة إحصائية في تكرارات نوع التفاعل الحاصل مع البروتين P 53 بين مجموعة المحضرات السليمة و الخبيثة في عينة البحث، وبدراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافق، [الجدول رقم (3 22)] يلاحظ أن نسبة التفاعل مع البروتين الطافر tnatuM في مجموعة المحضرات الخبيثة كانت أكبر منها في مجموعة المحضرات السليمة في عينة البحث.

الباب الرابع : المناقشة-

oissucsiDn

المناقشة:

كان الورم الغدّي متعدّد الأشكال ولايزال هو أكثر أورام الغدد اللعابيّة شيوعاً، ولديه إمكانيّة التحوّل نحو الخباثة. لذلك كان من الضّروريّ إجراء الدّراسات والأبحاث لفهم وتوضيح الأسباب والآليّات التي تساعد أو تزيد من هذا الاحتمال في محاولة لوضع معايير قد تساعد في التنبؤ بالأورام ذات الاحتماليّة الأعلى للتحوّل الخبيث، أو البدء في البحث عن معالجات موجّهة للطفرات المتهمّة في هذا التحوّل.

إنّ السرطان النّاشئ على حساب الورم الغديّ متعدّد الأشكال هو عبارة عن ورم خبيث نادر، لا يزال يلتبسه بعض الغموض، و يفرض صعوبات تشخيصيّة على الممارس . يتطوّر من ورم غدّيّ متعدّد الأشكال أُولي أو ناكس. يعدُّ هذا السرطان فريداً ومثيراً للاهتمام بسبب تنوّعه النّسجيّ واحتوائه على الورم الغدّيّ متعدّد الأشكال السّليم والمكوّنات الخبيثة في آنٍ واحد. إنّ التّنوّع الشّكليّ لهذا الورم يجعل من الصّعب تفسير الآليات الكامنة وراء هذا التّحول الخبيث (Antony et al., 2012).

كانت نسبة الاستعمار النّاحيّ أو نحو العقد 56%، ونسبة الاستعمار البعيد 44% غالباً للرئة، الكلية، الجهاز العصبيّ المركزيّ، وأعضاء البطن. كان معدّل البقاء على قيد الحياة من 30 إلى 50% بعد 5 سنوات (nikazneB dna acuL-ardnaH, 2013).

كان معدّل البقاء على قيد الحياة للمصابين بـ AP xe AC بالمجملاًسوأ من كل السرطانات التي تصيب الغدد اللعابية ، فالنّكس الموضوعيّ أو النّاحيّ يعدُّ عامل الإنذار الأساسي لدى مرضى AP xe aC. وجد في دراسة (Olsen and Lewis, 2001) أن النّكس الموضوعي كانت نسبته 23% أما النّكس النّاحيّ فقد كانت نسبته 18% من الحالات المعالجة. يعدُّ الإنذار سيئاً في الحالات النّاكسة ولا يتجاوز معدّل البقاء على قيد الحياة السّنة الواحدة.

أوضحت الدّراسات الجزيئيّة أنّ تطور السرطان على حساب الورم الغدّيّ متعدّد الأشكال يتبع نموذج تسرطن متعدّد المراحل. ويتوّديّ العديد من المورثات المرشّحة دوراً في عملية التّسرطن هذه. منها المورثات الكابحة للأورام، والمورثات المسؤولة عن دورة حياة الخليّة، بالإضافة لعوامل النّمو (Antony et al., 2012).

قمنا في هذه الدراسة بتحري تعبيرية بروتين المورثة 53P الكابحة للأورام، ومستقبل عامل النمو البشري RFGE في عينة الدراسة التي تألفت من مجموعتين رئيسيتين هما الورم الغدي متعدّد الأشكال والسرطان النأسي عن هذا الورم في محاولة لفهم وتوضيح الدور الذي يؤديه كلّ منهما في تحوّل الورم الغدي متعدّد الأشكال نحو الخباثة، ومن أجل محاولة تحديد مؤشرات أو معايير من الممكن لها أن تساعدنا في تحديد الأورام الغدية متعدّدة الأشكال ذات الاحتمالية الأعلى للتسرطن.

1.4 مناقشة نتائج قيم تعبيرية RFGE:

كانت حالات الورم الغدي متعدّد الأشكال سلبية باستثناء 4 حالات كانت إحداها ذات تعبيرية متوسطة، والبقية ذات تعبيرية خفيفة بمتوسط حسابي يساوي 6.51. أما حالات السرطان النأسي على حساب الورم الغدي متعدّد الأشكال فقد كانت التّعبيرية شديدة في 10 حالات، وخفيفة في حالتين، ومعدومة في حالتين بمتوسط حسابي يساوي 57.37.

الحالة ذات التّعبيرية المتوسطة في المجموعة السليمة كانت تحوي كرات تقرن وهي تجعل الورم ذو احتمال أعلى للتحوّل الخبيث.

أما غياب درجة التّعبيرية المتوسطة في عينات APxeAC فقد يعود إلى القيم المختارة المعطاة لدرجات التّعبيرية. حيث كانت نسبة تعبيرية RFGE التي تتراوح بين 25% و50% هي التي تمثّل التّعبيرية المتوسطة وأعطيت القيمة 2. وكان لدينا حالة كانت درجة التّعبيرية فيها 23% وأخرى 52% وهي تعتبر قريبة جداً من الدرجة المتوسطة ولكنها لم تدرج معها من أجل الالتزام بالمعايير التي اخترناها في بداية الدراسة. ومن جهة أخرى فقد يعود ذلك لحجم العينة حيث كان عدد عينات APxeAC يساوي 14 عينة وكان من الممكن تغيير هذا التوزع في حال أمكن الحصول على عدد أكبر من الخزعات لـ APxeAC، ولكن ندرة هذا الورم حالت دون ذلك (نسبة APxeAC هي 3.6% من أورام الغدد اللعابية، و 6.2% من سرطانات الغدد اللعابية).

وأفادت الدراسة الإحصائية بوجود فروق دالة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة من حيث الفروق في متوسط نسبة التعبيرية $t = 5.379$ ، والفروق في تكرارات درجة التعبيرية = 24.0U في عينات البحث.

توضح الدراسة التي قمنا بها أن السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال يرتبط مع فرط تعبيرية المستقبل RFGE ويؤكد الملاحظات السابقة التي تقول بفرط تعبيرية هذا المستقبل مع تحول الورم الغدي متعدد الأشكال السليم نحو الخباثة.

قام la te irotaK في عام 2007 (la te irotaK, 2007) بالمقارنة بين تعبيرية RFGE في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال حسب المكون الخبيث السائد. فوجد فرطاً في التعبيرية في الأورام ذات المكون الغدي الخبيث amonicraonedA مقارنة مع الأورام ذات التحولات الخبيثة الأخرى كالسرطان المخاطي المشبه بالبشري ، والسرطان الكيسي المشبه بالغدي ، وأيضاً مع الورم الغدي متعدد الأشكال السليم . وهذا يتوافق من نتائجنا حيث تمت المقارنة في دراستنا بين تعبيرية RFGE في الورم السليم والورم ذي المكون الخبيث الغدي amonicraonedA ولا حظنا فروقاً ذات دلالة إحصائية واضحة بين المجموعتين.

هذه النتائج تقترح تزايداً في الارتباط بين المستقبل ورابطة مع تحول الورم نحو الخباثة، وتفعيل الطريق المعتمد على التيروسين كيناز الذي يقود إلى تفعيل مورثات ورمية محددة. وبالتالي فإن فرط تعبيرية المستقبل RFGE مرتبط بالأحداث المبكرة في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال.

كما اتفقنا مع (arahihsoY dna ihsayabustaM, 2007) اللذين وجدوا فروقاً ذات دلالة إحصائية في تعبيرية RFGE بين المكون الخبيث والمكون السليم في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال، واقترحا في دراستهما أن الورم الغدي متعدد الأشكال يتطلب سلوكاً بيولوجياً محدداً كي يطرأ عليه التحول الخبيث.

ولاحظنا بدراسة منحني COR أن أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة 51.161 ، حيث كانت قيمة الحساسية تساوي 0.714 وكانت قيمة النوعية تساوي الواحد الصحيح، وبالتالي نستنتج أنه يمكن تحديد القيمة 51.161 قيمةً معياريةً لنسبة تعبيرية البروتين EGFR كإندازر للتحوّل نحو الخباثة في عينة البحث.

ونستطيع أن نفسّر نتائج دراستنا بحدوث تعديلات noitalugerpno في المستقبل RFGE في الخلايا الغدّية الخبيثة في عينات APxeAC أدى هذا التّعديل إلى فرط تعبيرية noissepxerevo لهذا العامل عن نفسه في عينات السرطان. إذ يتمّ تعديل RFGE في العديد من الأورام كورم مصوّرات الميناء (الشيخ، 2015)، وفي العديد من الخباثات مثل السرطان شائك الخلايا وسرطانات الرئة والثدي والكولون والمستقيم (la te hcsriH، 2003). وإحدى الآليات المشاركة في تفعيل RFGE هي فرط تعبيرية المستقبلات، ومن هنا نستنتج أنه بطريقة ما حدث تعديل في RFGE في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال، وأدى هذا التّعديل إلى تفعيل هذا العامل الذي تجلّى واضحاً بفرط تعبيرية المستقبلات عن نفسها.

لاحظنا في عينات السرطان الناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال أن 4 عينات من أصل 14 (أي نسبة 33.3%) توزّعت فيها تعبيرية RFGE ضمن أعشاش الخلايا المحيطية بالورم في مناطق اختراق المحفظة وغزو النّسج المجاورة. حيث اختيرت هذه السّاحات لتتمّ دراستها في هذه العينات، ولوحظ انخفاض درجات التّعبيرية أو غيابها في السّاحات المركزيّة

للورم في نفس العينات. إن فسفرة المستقبل RFGE تفعل العديد من العمليات الحيوية التي تتضمن حركة الخلايا والغزو. مفعلاً اجتياح المادة الأساسية وإعاقة (nirhdac_E te ebaS) (la, 2008). تم تطوير العديد من العلاجات لتنشيط تفعيل الطريق RFGE تتضمن أضعافاً وحيدة التسييلة تجاه المجال الخارج خلوي لـ RFGE (alivedpaC te la, 2009).

نتفق في هذه الملاحظة مع نتائج (Furuse et al., 2010) الذي استنتج أن لمستقبل عامل النمو البشري RFGE أهمية في التطور الاجتياحي للسرطان الناشئ في الورم الغدي متعدد الأشكال من داخل محفظي إلى عدواني اجتياحي. حيث إن فسفرة هذا المستقبل تقدم زناد العديد من العمليات الحيوية الأساسية لحركة الخلايا وللغزو الاجتياحي.

فقد لاحظ (Furuse et al., 2010) فرطاً في تعبيرية RFGE مع العديد من عوامل النمو والمستقبلات الأخرى في الخلايا الغدية الخبيثة فيالسرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال مقارنة مع الخلايا الغدية السليمة في الورم الغدي متعدد الأشكال. وقد لاحظ أن تعبيرية عوامل النمو ومستقبلاتها تنخفض في محيط الورم مع ازدياد درجة الخباثة باستثناء RFGE. وفسر هذه النتيجة بأن الخلايا تفقد قدرتها على التكاثر بهدف الغزو. إذ يعتقد أن الخلايا لا تستطيع الحركة والتكاثر في آن واحد في فرضية تعرف ب (التمو أو الحركة) (ro og worg) (la te eseiG, 2003). فعندما لا يوجد حركة أو هجرة للخلايا فإن الخلايا تتكاثر، أما عندما تبدأ الحركة فإن التكاثر يتوقف ويتغير توزيع المجموعات الخلوية في الورم وتساعد على الغزو (Furuse et al., 2010).

و مما سبق نستنتج أنّ لمستقبل عامل النّمّو البشري دوراً في تحوّل الورم الغدّي متعدد الأشكال السليم نحو الخباثة، ودوراً محتملاً في انفصال الخلايا وقدرة السرطان الناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال على غزو واجتياح النّسج المجاورة.

2.4 مناقشة نتائج تعبيرية 53P:

تباينت التّعبيرية في الورم الغدّي متعدّد الأشكال إذ توزّعت على الشكل الآتي:

تعبيرية خفيفة في 6 حالات، ومتوسطة في 7 حالات، وشديدة في حالتين بمتوسط حسابي يساوي (37.96) .

أمّا في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال فقد كانت التّعبيرية شديدة في جميع الحالات بمتوسط حسابي يساوي (96.59) .

إنّ الوجود النووي للبروتين 53P يعدّ أساسياً من أجل فعاليته، إلا أنّ هذا التراكم يكون عادةً غير قابلاً للكشف بسبب نصف العمر القصير (5_20 دقيقة) لنمط البروتين 53 P epyT dliW. وإنّ الطفرات الحاصلة على المورثة 53P بالمقابل تنتج بروتينات ذات نصف عمر أطول يؤدّي إلى تراكمها داخل النواة. ولكنّ أغلب الأضداد في الدراسات الكيمياءمناعية النسيجية تقوم بتحرّي النمطين 53 P tnatuM & epyT dliW. وبالتالي يكون التراكم الفيزيولوجي للنمط 53 P epyT dliW قابلاً للكشف أيضاً (Fenoglio-Preiser et al., 2003). وهذا هو الحال في الضدّ المستخدم في دراستنا.

إنّ التراكم النووي للبروتين 53P قد ينتج عن تعديلات noitalugerpU في البروتين dliW 53P epyT، أو عن نقصان تفكّك البروتين إستجابةً للإجهادات الخلوية المتنوّعة بما فيها أذية الحمض النوويّ AND. إنّ فرط تعبيرية البروتين 53 P epyT dliW يمثّل استجابة فيزيولوجية طبيعية لإبطاء الدورة الخلوية في المرحلة 1G من أجل السماح بإصلاح الحمض النوويّ AND. كما يتمّ تعطيل البروتين 2MDM الذي يحطّم البروتين 53P عند أذية الـAND مما يطيل في عمره. ولذلك فإنّ مستويات قليلة من البروتين 53 P epyT dliW قد يتمّ الكشف

negitna عنها في النواة خصوصاً عند استخدام تقنيات كيميائية نسيجية حساسة مثل (Fenoglio-Preiser et al., 2003)laveirter.

لذلك تمّ تحديد نوع التفاعل الحاصل مع البروتين 53P في دراستنا بحيث اعتبرت الدرجتان 0 و 1 سلبية وتعبّر عن التفاعل مع البروتين الطبيعي P epyT dliW53 ، والدرجتان 2 و 3 إيجابية وتعبّر عن التفاعل مع البروتين الطافر أو المعدّل M ro tnatuM deretIA 53P.

وأفادت الدراسة الإحصائية بوجود فروق دالة إحصائياً بين مجموعة المحضرات السليمة والخبيثة في عينة الدراسة من حيث الفروق في متوسط نسبة التعبيرية $t = 7.730$ ، والفروق في تكرارات درجة التعبيرية $U = 14.0$ في عينات البحث.

توضّح الدراسة التي قمنا بها أنّ السرطان النأسي على حساب الورم الغدي متعدّد الأشكال يرتبط مع فرط تعبيرية البروتين 53P، ويؤكد الملاحظات السابقة التي تقول بفرط تعبيرية هذا البروتين مع تحوّل الورم الغدي متعدّد الأشكال السليم نحو الخباثة.

ولاحظنا بدراسة منحنى COR أنّ أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة 81.895 ، إذ كانت قيمة الحساسية تساوي الواحد الصحيح وكانت قيمة النوعية تساوي 0.933 ، وبالتالي نستنتج أنّه يمكن تحديد القيمة 81.895 قيمةً معياريةً لنسبة تعبيرية البروتين 53P كإندازر للتحوّل نحو الخباثة في عينة البحث.

تقاربت نتائج دراستنا كثيراً مع نتائج دراسة la te ij karaT في عام 2010 على الورم الغدي متعدّد الأشكال. حيث أظهرت نتائج تعبيرية شديدة في 20.7% من الخلايا، وتعبيرية متوسطة في 55.2% من الخلايا، وتعبيرية خفيفة في 24.1% من الخلايا (la te ij kara010 ، T2). أما نتائج دراستنا فقد توزّعت بالشكل الآتي : 13.3% تعبيرية شديدة، 53.3% تعبيرية متوسطة، 33.3% تعبيرية خفيفة.

ولكننا اختلفنا معه في نتائج 53P في السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال. فقد أظهرت نتائج تعبيرية شديدة للخلايا في 37% من الحالات، و متوسطة في 7.4% من الحالات، وسلبية في 55.6% من الحالات (Tijkara2010, la te). أما في دراستنا فقد كانت جميع عينات السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال ذات تعبيرية شديدة.

لم تظهر نتائج la te ij kara T فروقاً ذات دلالة إحصائية في تعبيرية البروتين 53P بين المحضرات السليمة و الخبيثة إلا عند اعتبار المحضرات ذات التّعبيرية الشديدة فقط (<75% خلايا إيجابية) هي التي تعدّ مؤشراً قوياً لـ 53P المعدّل (53P deretIA). وعُدّ من المفاجئ في نتائجه أنّه عند دمج درجتي التّعبيرية المتوسطة والشديدة معاً لتعبّر عن المحضرات الإيجابية تكون نسبة البروتين 53P الطّافر أو المعدّل في الورم الغدّي متعدّد الأشكال السليم أعلى منها في الورم ذي التّحوّل الخبيث. وفسر نتائجه بوجود تعبيرية متزايدة للبروتين المعدّل في الورم الغدّي متعدّد الأشكال مع تحوّله نحو الخباثة. و بأنّ نسخ البروتين الطّافر التي تراكمت في النّواة، وكانت قابلة للكشف بالتّلوين الكيميامناعي النّسيجي كانت المسؤولة عن أغلب هذه الحالات. وعُدّ من الضّروريّ دمج تقنيّة التّلوين المناعيّ مع تقنيّات أخرى مثل (RCP أو gnittoIB nretseW) (la te ij kara T, 2010).

كما اتّفقت نتائجنا مع نتائج دراسة la te ucserifadnarT في عام 2012،الذي لاحظ تعبيرية إيجابية للصدّ 53P في كلّمّن الورم الغدّي متعدّد الأشكال السليم و السرطان النّاشئ على حسابه. ولاحظ في دراسته ارتفاع درجة التّعبيرية عند تحوّل الورم السليم نحو الخباثة،كما لاحظ تفاوت درجات التّعبيرية بين ورم وآخر وحتّى ضمن الورم الواحد مع التّنويه بأنّ دراسته شملت كلّ من المكوّنين البشريّ والصّام للورم،أمّا دراستنا فاقترصت على المكوّن البشريّ. واستنتج أنّ بعض التّعديلات تطرأ على فعالية المورثة 53P وتتورّط في تطوّر الورم الغدّي متعدّد الأشكال، وأيضاً في تحوّله نحو الخباثة (ucserifadnarT, 2012).

وأتفقت نتائجنا مع نتائج دراسة ih sayabustaM في عام 2007 مع وجود اختلاف في مجموعات الدّراسة. إذ تمّت المقارنة في دراسته بين أربع مجموعات: الورم الغدّي متعدّد

الأشكال AP، والمكّون السّليم ضمن APxeAC، والمكّون الخبيث ضمن APxeAC، وأورام أخرى للغدد اللّعابية. ولاحظ ارتفاع درجة التّعبيريّة النوويّة بفروق ذات دلالة إحصائيّة فقط بين المكّون الخبيث لـ APxeAC مقارنةً مع باقي المجموعات. ولم تتمّ ملاحظة وجود علاقة بين فرط تعبيريّة البروتين و معدّل البقاء على قيد الحياة (Matsubayashi and Yoshihara, 2007).

وفي دراسة miK, J في عام 2011 لاحظ فرطاً في تعبيريّة البروتين 53P في المكّون الخبيث في السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال مقارنةً مع الورم السّليم المتبقّي بفروق ذات دلالة إحصائيّة. وقام بتصنيف السرطان بحسب المكّون الخبيث السّائد إلى ورم ذي تمايز لمعيّ (أي المكّون الخبيث على حساب الخلايا الغدّيّة البشريّة)، وورم ذي تمايز غير لمعيّ (المكّون الخبيث على حساب الخلايا العظليّة البشريّة). وكان فرط التّعبيريّة في المجموعة ذات التّمايز اللّمعيّ أعلى من المجموعة الأخرى وترافق ذلك مع ارتفاع في معدّل الوفيات بالرّغم من أنّ تصنيف الورم من حيث درجة الغزو كان منخفضاً مقارنةً مع المجموعة ذات التّمايز غير اللّمعيّ (Kim et al., 2011).

إنّ وجود فرط تعبيريّة للبروتين 53P في كلّ من الورمين السّليم والخبيث على حدّ سواء قاد العديد من الكتّاب إلى افتراض أنّ طفرات المورثة 53P هي حدث مبكّر في تحوّل الورم الغدّي متعدّد الأشكال نحو الخباثة (Ohtake et al., 2002)، (Freitas et al., 2005)، (Yamamoto et al., 1998b).

الباب الخامس: الاستنتاجات

cnoCsnoisul

1. كانت تعبيرية RFGE مرتفعة في العينات الخبيثة مقارنةً مع العينات السليمة بفروق دالة إحصائية.

2. إنَّ للمستقبل RFGE دوراً في تحوّل الورم الغديّ متعدّد الأشكال نحو الخباثة ومن الممكن تحديد القيمة 51.161 قيمةً معياريةً لنسبة تعبيرية البروتين EGFR كإنداز للتحوّل نحو الخباثة في عينة البحث.

3. إنَّ للمستقبل RFGE دوراً محتملاً في انفصال الخلايا وقدرة السرطان الناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال على غزو النّسج المجاورة واجتياحها.
4. كانت تعبيرية 53P مرتفعة في العينات الخبيثة مقارنةً مع العينات السليمة بفروق دالة إحصائيةً.
5. إنَّ للمورثة 53P دوراً في تحوّل الورم الغدّي متعدّد الأشكال نحو الخباثة ومن الممكن تحديد القيمة 81.895 قيمةً معياريةً لنسبة تعبيرية البروتين 53P كإنداز للتحوّل نحو الخباثة في عينة البحث.
6. المورثة 53P هي المشعر الأقوى للتنبؤ بالتحوّل نحو الخباثة في دراستنا.

الباب السادس: التّوصيات والمقترحات

dna snoitseggusno _____

itadnemmoceR

1. نقترح إجراء دراسات على تحوّل الورم الغدّي متعدّد الأشكال نحو الخبائثة مع دراسة التحوّل الخبيث على المستويين البشريّ والضّام.
2. نقترح إجراء دراسة على دور EGFR في تحوّل الورم الغدّي متعدّد الأشكال نحو الخبائثة مع دراسة اللّواصق الخلويّة، لتأكيد ملاحظتنا في دور EGFR في انفصال الخلايا و قدرة الورم على الغزو.
3. نقترح إجراء دراسة سريرية تجريبية لاستجابة السرطان الناشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال الذي يظهر فرط تعبيرية EGFR للموادّ المضادّة لـ EGFR .عد تخليقه عند حيوان التجربة
4. نقترح إجراء دراسات في مراكز أخرى من قبل باحثين آخرين باستخدام نفس الطرائق المتبعة في بحثنا لتحديد القيم المعيارية التنبؤية لنسبة تعبيرية البروتين 53 P والمستقبل RFGE كإندازار للتحوّل نحو الخبائثة، ومقارنة النتائج بهدف استخدامها مستقبلاً مشعرات تنبئ بالتحوّل الخبيث.
5. نوصي بأرشفة جميع عينات الأورام في سوريا بأرشفة مركزية ليسهل إمكانية إجراء الدراسات والبحوث العلمية بعينات كافية.

الباب السابع: المراجع



References

- ALTEMANI, A., MARTINS, M. T., FREITAS, L., SOARES, F., ARAUJO, N. S. & ARAUJO, V. C. 2005. Carcinoma ex pleomorphic adenoma (CXPA): immunoprofile of the cells involved in carcinomatous progression. *Histopathology*, 46, 635-41.
- ANGELETTI, P. C., ZHANG, L. & WOOD, C. 2008. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol*, 56, 509-57.
- ANOOP, N. 2013. *SYNOPSIS OF PATHOLOGY*, Jaypee Brothers Medical Publishers.
- ANTONY, J., GOPALAN, V., SMITH, R. A. & LAM, A. K. 2012. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a comprehensive review of clinical, pathological and molecular data. *Head Neck Pathol*, 6, 1-9.
- ASTROM, A., D'AMORE, E. S., SAINATI, L., PANARELLO, C., MORERIO, C., MARK, J. & STENMAN, G. 2000. Evidence of involvement of the PLAG1 gene in lipoblastomas. *Int J Oncol*, 16, 1107-10.
- AUCLAIR, P. L. & ELLIS, G. L. 1996. Atypical features in salivary gland mixed tumors: their relationship to malignant transformation. *Mod Pathol*, 9, 652-7.
- AZUMA, M., KASAI, Y., TAMATANI, T. & SATO, M. 1992. Involvement of p53 mutation in the development of human salivary gland pleomorphic adenomas. *Cancer Lett*, 65, 61-71.
- BAGAN, J. V., MATA-ROIG, M., CORTIO-GIMENO, J., MURILLO-CORTES, J., HENS-AUMENTE, E., POVEDA-RODA, R. & BAGAN, L. 2012. Epidermal growth factor receptor copy number in potentially malignant oral disorders and oral squamous cell carcinoma: a short communication and preliminary study. *J Oral Pathol Med*, 41, 662-6.
- BARNES L., EVESON J. W., REICHAERT P. & D, S. 2005. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of the Head and Neck Tumours*, Lyon, France, IARC press.
- BATSAKIS, J. G. & EL-NAGGAR, A. K. 1999. Myoepithelium in salivary and mammary neoplasms is host-friendly. *Adv Anat Pathol*, 6, 218-26.
- BATSAKIS, J. G., REGEZI, J. A., LUNA, M. A. & EL-NAGGAR, A. 1989. Histogenesis of salivary gland neoplasms: a postulate with prognostic implications. *J Laryngol Otol*, 103, 939-44.

- BONNER, J. A., HARARI, P. M., GIRALT, J., COHEN, R. B., JONES, C. U., SUR, R. K., RABEN, D., BASELGA, J., SPENCER, S. A., ZHU, J., YOUSOUFIAN, H., ROWINSKY, E. K. & ANG, K. K. 2010. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 11, 21-8.
- BULLOCK, A. N., HENCKEL, J., DEDECKER, B. S., JOHNSON, C. M., NIKOLOVA, P. V., PROCTOR, M. R., LANE, D. P. & FERSHT, A. R. 1997. Thermodynamic stability of wild-type and mutant p53 core domain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 14338-42.
- CAPDEVILA, J., ELEZ, E., MACARULLA, T., RAMOS, F. J., RUIZ-ECHARRI, M. & TABERNERO, J. 2009. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment. *Cancer Treat Rev*, 35, 354-63.
- CIARDIELLO, F. & TORTORA, G. 2003. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer*, 39, 1348-54.
- CLERMONT, Y., LALLI, M. & BENCSATH-MAKKAI, Z. 2015. *LIGHT-MICROSCOPIC HISTOLOGY ATLAS*.
- DAMJANOV, I., MILDNER, B. & KNOWLES, B. B. 1986. Immunohistochemical localization of the epidermal growth factor receptor in normal human tissues. *Lab Invest*, 55, 588-92.
- DAMM, D. D. & FANTASIA, J. E. 2001. Large palatal mass. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma. *Gen Dent*, 49, 574, 658.
- 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. *Lab Invest*, 81, 1289-97.
- 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. *Acta Pathol Jpn*, 43, 413-22.
- DEMASI, A. P., FURUSE, C., SOARES, A. B., ALTEMANI, A. & ARAUJO, V. C. 2009. Peroxiredoxin I, platelet-derived growth factor A, and platelet-derived growth factor receptor alpha are overexpressed in carcinoma ex pleomorphic adenoma: association with malignant transformation. *Hum Pathol*, 40, 390-7.
- DEWAN, K., OWENS, J. & SILVESTER, K. 2007. Maintaining a high level of suspicion for recurrent malignant disease: report of a case with periapical involvement. *Int Endod J*, 40, 900-7.
- DONG, C. & HEMMINKI, K. 2001. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*, 85, 997-1005.
- EL-NAGGAR, A. K., CALLENDER, D., COOMBES, M. M., HURR, K., LUNA, M. A. & BATSAKIS, J. G. 2000. Molecular genetic alterations in carcinoma ex-pleomorphic adenoma: a putative progression model? *Genes Chromosomes Cancer*, 27, 162-8.
- ELLIS, G. 1991. *Surgical Pathology of Salivary Glands*, Philadelphia, Elsevier Health Sciences.
- ELLIS, G. L. & AUCLAIR, P. 1996. *Tumors of the Salivary Glands (Atlas of Tumor Pathology)*, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology.

- FENOGLIO-PREISER, C. M., WANG, J., STEMMERMANN, G. N. & NOFFSINGER, A. 2003. TP53 and gastric carcinoma: a review. *Hum Mutat*, 21, 258-70.
- FOWLER, M. H., FOWLER, J., DUCATMAN, B., BARNES, L. & HUNT, J. L. 2006. Malignant mixed tumors of the salivary gland: a study of loss of heterozygosity in tumor suppressor genes. *Mod Pathol*, 19, 350-5.
- FREITAS, L. L., ARAUJO, V. C., MARTINS, M. T., CHONE, C., CRESPO, A. & ALTEMANI, A. 2005. Biomarker analysis in carcinoma ex pleomorphic adenoma at an early phase of carcinomatous transformation. *Int J Surg Pathol*, 13, 337-42.
- FURUSE, C., MIGUITA, L., ROSA, A. C., SOARES, A. B., MARTINEZ, E. F., ALTEMANI, A. & DE ARAUJO, V. C. 2010. Study of growth factors and receptors in carcinoma ex pleomorphic adenoma. *J Oral Pathol Med*, 39, 540-7.
- GEDLICKA, C., ITEM, C. B., WOGERBAUER, M., MARTINEK, H., HEIDUSCHKA, G., EROVIC, B. M., CH GRASL, M. & THURNHER, D. 2010. Transformation of pleomorphic adenoma to carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland is independent of p53 mutations. *J Surg Oncol*, 101, 127-30.
- GIBSON, E. M., HENSON, E. S., HANEY, N., VILLANUEVA, J. & GIBSON, S. B. 2002. Epidermal growth factor protects epithelial-derived cells from tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by inhibiting cytochrome c release. *Cancer Res*, 62, 488-96.
- GIESE, A., BJERKVIG, R., BERENS, M. E. & WESTPHAL, M. 2003. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol*, 21, 1624-36.
- GILBERT, S. F. 2013. *Developmental Biology*, Sinauer Associates Inc.
- GISSELSSON, D. 2002. PLAG1 (Pleomorphic adenoma gene 1). June 2002 ed. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.
- GLUKHOVA, M., KOTELIANSKY, V., SASTRE, X. & THIERY, J. P. 1995. Adhesion systems in normal breast and in invasive breast carcinoma. *Am J Pathol*, 146, 706-16.
- GNEPP, D. R. 1993. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. *Pathol Annu*, 28 Pt 1, 279-328.
- GODDEN, D. R., AKINMOLADAN, V. I. & WARREN, A. 2000. Synchronous occurrence of 2 histologically distinct parotid neoplasms. *J Oral Maxillofac Surg*, 58, 680-1.
- GOLDSTEIN, N. S., HEWITT, S. M., TAYLOR, C. R., YAZIJL, H., HICKS, D. G. & MEMBERS OF AD-HOC COMMITTEE ON IMMUNOHISTOCHEMISTRY, S. 2007. Recommendations for improved standardization of immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 15, 124-33.
- GOMBOS, Z., DANIHEL, L., PUTTASWAMY, K. & BROSE, M. 2010. A comparative study of EGFR mutation screening methods in non-small cell carcinoma of lung. *Bratisl Lek Listy*, 111, 365-8.
- GUDJONSSON, T., RONNOV-JESSEN, L., VILLADSEN, R., RANK, F., BISSELL, M. J. & PETERSEN, O. W. 2002. Normal and tumor-derived myoepithelial cells differ in their ability to interact with luminal breast epithelial cells for polarity and basement membrane deposition. *J Cell Sci*, 115, 39-50.
- GULDFRED, L. A., BECKER, B. C. & EIHOLM, S. 2008. [Multiple synchronous tumours of different histological type of the salivary glands]. *Ugeskr Laeger*, 170, 1571.
- HANDRA-LUCA, A. & BENZAKIN, S. 2013. Salivary gland pleomorphic adenoma with giant cell tumor component. *Int J Surg Pathol*, 21, 417-8.
- HAYES, M. M., LESACK, D., GIRARDET, C., DEL VECCHIO, M. & EUSEBI, V. 2005. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the breast. Report of three cases

- suggesting a relationship to metaplastic carcinoma of matrix-producing type. *Virchows Arch*, 446, 142-9.
- HEIKINHEIMO, K., VOUTILAINEN, R., HAPPONEN, R. P. & MIETTINEN, P. J. 1993. EGF receptor and its ligands, EGF and TGF- α , in developing and neoplastic human odontogenic tissues. *Int J Dev Biol*, 37, 387-96.
- HERBST, R. S. & SHIN, D. M. 2002. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*, 94, 1593-611.
- HIRSCH, F. R., VARELLA-GARCIA, M., BUNN, P. A., JR., DI MARIA, M. V., VEVE, R., BREMMES, R. M., BARON, A. E., ZENG, C. & FRANKLIN, W. A. 2003. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*, 21, 3798-807.
- HIRSCH, F. R., VARELLA-GARCIA, M., MCCOY, J., WEST, H., XAVIER, A. C., GUMERLOCK, P., BUNN, P. A., JR., FRANKLIN, W. A., CROWLEY, J., GANDARA, D. R. & SOUTHWEST ONCOLOGY, G. 2005. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 23, 6838-45.
- IHRLER, S., WEILER, C., HIRSCHMANN, A., SENDELHOFERT, A., LANG, S., GUNTINAS-LICHIUS, O., ARNOLD, G., ZIETZ, C. & HARRISON, J. D. 2007. Intraductal carcinoma is the precursor of carcinoma ex pleomorphic adenoma and is often associated with dysfunctional p53. *Histopathology*, 51, 362-71.
- ITO, F. A., ITO, K., COLETTA, R. D., GRANER, E., DE ALMEIDA, O. P. & LOPES, M. A. 2009a. Salivary gland tumors: immunohistochemical study of EGF, EGFR, ErbB-2, FAS and Ki-67. *Anal Quant Cytol Histol*, 31, 280-7.
- ITO, F. A., JORGE, J., VARGAS, P. A. & LOPES, M. A. 2009b. Histopathological findings of pleomorphic adenomas of the salivary glands. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14, E57-61.
- KAO, C. Y., NOMATA, K., OAKLEY, C. S., WELSCH, C. W. & CHANG, C. C. 1995. Two types of normal human breast epithelial cells derived from reduction mammoplasty: phenotypic characterization and response to SV40 transfection. *Carcinogenesis*, 16, 531-8.
- KARJA, V. J., SYRJANEN, K. J., KURVINEN, A. K. & SYRJANEN, S. M. 1997. Expression and mutations of p53 in salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med*, 26, 217-23.
- KAS, K., VOZ, M. L., HENSEN, K., MEYEN, E. & VAN DE VEN, W. J. 1998. Transcriptional activation capacity of the novel PLAG family of zinc finger proteins. *J Biol Chem*, 273, 23026-32.
- KATO, H., KANEMATSU, M., ANDO, K., MIZUTA, K., ITO, Y., HIROSE, Y. & HOSHI, H. 2007. Ossifying pleomorphic adenoma of the parotid gland: a case report and review. *Australas Radiol*, 51 Suppl, B173-5.
- KATORI, H., NOZAWA, A. & TSUKUDA, M. 2007. Expression of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor- α and Ki-67 in relationship to malignant transformation of pleomorphic adenoma. *Acta Otolaryngol*, 127, 1207-13.
- 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. *J Korean Med Sci*, 26, 1277-85.
- KONDO, T. 2009. A case of lipomatous pleomorphic adenoma in the parotid gland: a case report. *Diagn Pathol*, 4, 16.
- KOUKOULIS, G. K., VIRTANEN, I., KORHONEN, M., LAITINEN, L., QUARANTA, V. & GOULD, V. E. 1991. Immunohistochemical localization of integrins in the normal, hyperplastic, and neoplastic breast. Correlations with their functions as receptors and cell adhesion molecules. *Am J Pathol*, 139, 787-99.
- KUMAR, V., ABBAS, A. K. & FAUSTO, F. 2007. *ROBBINS Basic Pathology*, SAUNDERS ELSEVIER.
- LANE, D. & LEVINE, A. 2010. p53 Research: the past thirty years and the next thirty years. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2, a000893.
- LEWIS, J. E., OLSEN, K. D. & SEBO, T. J. 2001. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol*, 32, 596-604.
- LICITRA, L., GRANDI, C., PROTT, F. J., SCHORNAGEL, J. H., BRUZZI, P. & MOLINARI, R. 2003. Major and minor salivary glands tumours. *Crit Rev Oncol Hematol*, 45, 215-25.
- LUERS, J. C., WITTEKINDT, C., STREPPPEL, M. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2009. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland. Study and implications for diagnostics and therapy. *Acta Oncol*, 48, 132-6.
- MALATA, C. M., CAMILLERI, I. G., MCLEAN, N. R., PIGGOT, T. A., KELLY, C. G., CHIPPINDALE, A. J. & SOAMES, J. V. 1997. Malignant tumours of the parotid gland: a 12-year review. *Br J Plast Surg*, 50, 600-8.
- MALZAHN, K., MITZE, M., THOENES, M. & MOLL, R. 1998. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch*, 433, 119-29.
- MARDI, K. & SHARMA, J. 2007. Oncocytic pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Indian J Pathol Microbiol*, 50, 840-1.
- MARTINELLI, M., MARTINI, F., RINALDI, E., CARAMANICO, L., MAGRI, E., GRANDI, E., CARINCI, F., PASTORE, A. & TOGNON, M. 2002. Simian virus 40 sequences and expression of the viral large T antigen oncoprotein in human pleomorphic adenomas of parotid glands. *Am J Pathol*, 161, 1127-33.
- MARTINS, C., FONSECA, I., ROQUE, L., PEREIRA, T., RIBEIRO, C., BULLERDIEK, J. & SOARES, J. 2005. PLAG1 gene alterations in salivary gland pleomorphic adenoma and carcinoma ex-pleomorphic adenoma: a combined study using chromosome banding, in situ hybridization and immunocytochemistry. *Mod Pathol*, 18, 1048-55.
- MARZ, M., BARTA, T. & DOLEZALOVA, D. 2012. MicroRNAs regulate p21(Waf1/Cip1) protein expression and the DNA damage response in human embryonic stem cells. *Stem Cells*.
- MATSUBAYASHI, S. & YOSHIHARA, T. 2007. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary gland: an immunohistochemical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264, 789-95.
- MATSUYAMA, A., HISAOKA, M., NAGAO, Y. & HASHIMOTO, H. 2011. Aberrant PLAG1 expression in pleomorphic adenomas of the salivary gland: a molecular genetic and immunohistochemical study. *Virchows Arch*, 458, 583-92.
- MENDELSON, J. & BASELGA, J. 2006. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol*, 33, 369-85.

- MOHAN, B. C. & ANGADI, P. V. 2014. Quantitative and qualitative analysis of epidermal growth factor receptor expression in pericoronal follicles in predicting proliferative potential. *Acta Odontol Scand*, 72, 770-5.
- NAGAO, T., SATO, E., INOUE, R., OSHIRO, H., R. H. T., NAGAI, T., YOSHIDA, M., SUZUKI, F., OBIKANE, H., YAMASHINA, M. & MATSUBAYASHI, J. 2012. Immunohistochemical analysis of salivary gland tumors: application for surgical pathology practice. *Acta Histochem Cytochem*, 45, 269-82.
- NAGAO, T., SUGANO, I., ISHIDA, Y., HASEGAWA, M., MATSUZAKI, O., KONNO, A., KONDO, Y. & NAGAO, K. 1998. Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands: comparison with basal cell adenoma through assessment of cell proliferation, apoptosis, and expression of p53 and bcl-2. *Cancer*, 82, 439-47.
- NANCI, A. 2008. *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*, Missouri - USA, Elsevier Health Sciences.
- NEGAHBAN, S., DANESHBOD, Y. & SHISHEGAR, M. 2006. Clear cell carcinoma arising from pleomorphic adenoma of a minor salivary gland: Report of a case with fine needle aspiration, histologic and immunohistochemical findings. *Acta Cytol*, 50, 687-90.
- NELSON, W. J. & NUSSE, R. 2004. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science*, 303, 1483-7.
- NEVILLE, B., WALDRON, C. & HERSCHRAFT, E. 2009. *Oral & maxillofacial pathology* John Schre fer.
- NOGUCHI, S., AIHARA, T., YOSHINO, K., MOTOMURA, K., INAJI, H., IMAOKA, S. & KOYAMA, H. 1996. Demonstration of monoclonal origin of human parotid gland pleomorphic adenoma. *Cancer*, 77, 431-5.
- NORDKVIST, A., ROIJER, E., BANG, G., GUSTAFSSON, H., BEHRENDT, M., RYD, W., THORESEN, S., DONATH, K. & STENMAN, G. 2000. Expression and mutation patterns of p53 in benign and malignant salivary gland tumors. *Int J Oncol*, 16, 477-83.
- NORDLUND, L., HORMIA, M., SAXEN, L. & THESLEFF, I. 1991. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptors in human gingival epithelia. *J Periodontal Res*, 26, 333-8.
- NOURAEI, S. A., HOPE, K. L., KELLY, C. G., MCLEAN, N. R. & SOAMES, J. V. 2005. Carcinoma ex benign pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Plast Reconstr Surg*, 116, 1206-13.
- OHTAKE, S., CHENG, J., IDA, H., SUZUKI, M., OHSHIRO, K., ZHANG, W. & SAKU, T. 2002. Precancerous foci in pleomorphic adenoma of the salivary gland: recognition of focal carcinoma and atypical tumor cells by P53 immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med*, 31, 590-7.
- OLSEN, K. D. & LEWIS, J. E. 2001. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head Neck*, 23, 705-12.
- 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. *Int J Cancer*, 127, 2918-27.
- PERSSON, F., ANDREN, Y., WINNES, M., WEDELL, B., NORDKVIST, A., GUDNADOTTIR, G., DAHLENFORS, R., SJOGREN, H., MARK, J. & STENMAN, G. 2009. High-resolution genomic profiling of adenomas and carcinomas of the salivary glands reveals amplification, rearrangement, and fusion of HMGA2. *Genes Chromosomes Cancer*, 48, 69-82.

- PETERSEN, O. W., GUDJONSSON, T., VILLADSEN, R., BISSELL, M. J. & RONNOV-JESSEN, L. 2003. Epithelial progenitor cell lines as models of normal breast morphogenesis and neoplasia. *Cell Prolif*, 36 Suppl 1, 33-44.
- PINKSTON, J. A. & COLE, P. 1999. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 120, 834-40.
- RABEN, D., HELFRICH, B., CIARDIELLO, F. & BUNN, P. A. 2003. Understanding the mechanisms of action of EGFR inhibitors in NSCLC: what we know and what we do not know. *Lung Cancer*, 41 Suppl 1, S15-22.
- REGEZI, J., SCIUBBA, J. & JORDAN, C. 2012. *ORAL PATHOLOGY :Clinical pathologic correlations*, Linda Duncan.
- RIAD, M. A., ABDEL-RAHMAN, H., EZZAT, W. F., ADLY, A., DESSOUKY, O. & SHEHATA, M. 2011. Variables related to recurrence of pleomorphic adenomas: outcome of parotid surgery in 182 cases. *Laryngoscope*, 121, 1467-72.
- RIGHI, P. D., LI, Y. Q., DEUTSCH, M., MCDONALD, J. S., WILSON, K. M., BEJARANO, P., STAMBROOK, P. J., OSTERHAGE, D., NGUYEN, C., GLUCKMAN, J. L. & ET AL. 1994. The role of the p53 gene in the malignant transformation of pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Anticancer Res*, 14, 2253-7.
- ROIJER, E., NORDKVIST, A., STROM, 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. *Am J Pathol*, 160, 433-40.
- RUNSWICK, S. K., O'HARE, M. J., JONES, L., STREULI, C. H. & GARROD, D. R. 2001. Desmosomal adhesion regulates epithelial morphogenesis and cell positioning. *Nat Cell Biol*, 3, 823-30.
- SABE, H., HASHIMOTO, S., MORISHIGE, M., HASHIMOTO, A. & OGAWA, E. 2008. The EGFR-GEP100-Arf6 pathway in breast cancer: Full invasiveness is not from the inside. *Cell Adh Migr*, 2, 71-3.
- SCALTRITI, M. & BASELGA, J. 2006. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res*, 12, 5268-72.
- SEIFERT, G. 2005. *WHO international histological classification of tumours. Histological typing of salivary gland tumours*.
- SHI, H., WANG, P., WANG, S. & YU, Q. 2008. Pleomorphic adenoma with extensive ossified and calcified degeneration: unusual CT findings in one case. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29, 737-8.
- SIMPSON, P. T., GALE, T., REIS-FILHO, J. S., JONES, C., PARRY, S., STEELE, D., COSSU, A., BUDRONI, M., PALMIERI, G. & LAKHANI, S. R. 2004. Distribution and significance of 14-3-3sigma, a novel myoepithelial marker, in normal, benign, and malignant breast tissue. *J Pathol*, 202, 274-85.
- SPEIGHT, P. M. & BARRETT, A. W. 2002. Salivary gland tumours. *Oral Dis*, 8, 229-40.
- STERNLICHT, M. D., KEDESHIAN, P., SHAO, Z. M., SAFARIANS, S. & BARSKY, S. H. 1997. The human myoepithelial cell is a natural tumor suppressor. *Clin Cancer Res*, 3, 1949-58.
- STODULSKI, D., RZEPKO, R., KOWALSKA, B. & STANKIEWICZ, C. 2007. [Carcinoma ex pleomorphic adenoma of major salivary glands--a clinicopathologic review]. *Otolaryngol Pol*, 61, 687-93.
- SUGANO, S. & MUKAI, K. 1992. Immunohistochemical study of c-erbB-2 oncoprotein overexpression in human major salivary gland carcinoma: an indicator of aggressiveness. *laryngoscope*, 7.

- SUN, E. C., CURTIS, R., MELBYE, M. & GOEDERT, J. J. 1999. Salivary gland cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8, 1095-100.
- SURGET, S., KHOURY, M. P. & BOURDON, J. C. 2013. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective. *Onco Targets Ther*, 7, 57-68.
- TAKAHAMA, A., JR., DA CRUZ PEREZ, D. E., MAGRIN, J., DE ALMEIDA, O. P. & KOWALSKI, L. P. 2008. Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13, E58-60.
- TANAKA, S., TABUCHI, K., OIKAWA, K., KOHANAWA, R., OKUBO, H., IKEBE, D., NOGUCHI, M. & HARA, A. 2007. Synchronous unilateral parotid gland neoplasms of three different histological types. *Auris Nasus Larynx*, 34, 263-6.
- TARAKJI, B., KUJAN, O. & NASSANI, M. Z. 2010. Immunohistochemical Expression of p53 in Pleomorphic Adenoma and Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma. *J Cancer Epidemiol*, 2010, 250606.
- THARIAT, J., ETIENNE-GRIMALDI, M. C., GRALL, D., BENSADOUN, R. J., CAYRE, A., PENAULT-LLORCA, F., VERACINI, L., FRANCOUAL, M., FORMENTO, J. L., DASSONVILLE, O., DE RAUCOURT, D., GEOFFROIS, L., GIRAUD, P., RACADOT, S., MORINIERE, S., MILANO, G. & VAN OBBERGHEN-SCHILLING, E. 2012. Epidermal growth factor receptor protein detection in head and neck cancer patients: a many-faceted picture. *Clin Cancer Res*, 18, 1313-22.
- THESLEFF, I. 1987. Epithelial cell rests of Malassez bind epidermal growth factor intensely. *J Periodontal Res*, 22, 419-21.
- TRANDAFIRESCU, M. 2012. IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECTS IN PLEOMORPHIC ADENOMA, RELATED TO ITS HISTOGENESIS AND MALIGNIZATION. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 4.
- UNIVERSITY OF LEEDS , F. O. B. S. 2015. *The histology guide* [Online]. UK: University of Leeds 2015].
- VOZ, M. L., AGTEN, N. S., VAN DE VEN, W. J. & KAS, K. 2000. PLAG1, the main translocation target in pleomorphic adenoma of the salivary glands, is a positive regulator of IGF-II. *Cancer Res*, 60, 106-13.
- VOZ, M. L., ASTROM, A. K., KAS, K., MARK, J., STENMAN, G. & VAN DE VEN, W. J. 1998. The recurrent translocation t(5;8)(p13;q12) in pleomorphic adenomas results in upregulation of PLAG1 gene expression under control of the LIFR promoter. *Oncogene*, 16, 1409-16.
- WEIHUA, Z., TSAN, R., HUANG, W. C., WU, Q., CHIU, C. H., FIDLER, I. J. & HUNG, M. C. 2008. Survival of cancer cells is maintained by EGFR independent of its kinase activity. *Cancer Cell*, 13, 385-93.
- WITTEKINDT, C., STREUBEL, K., ARNOLD, G., STENNERT, E. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2007. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: analysis of 108 consecutive patients. *Head Neck*, 29, 822-8.
- YAMADA, K., IWAI, K., OKADA, Y. & MORI, M. 1989. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor in salivary gland tumours. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 415, 523-31.
- YAMAMOTO, T., ODA, K., MIYAZAKI, K., ICHIGOTANI, Y., TAKENOUCHE, Y., KAMEI, T., SHIRAFUJI, N., NIMURA, Y., HAMAGUCHI, M. & MATSUDA, S. 2001. p73 is highly expressed in myoepithelial cells and in carcinomas with metaplasia. *Int J Oncol*, 19, 271-6.

- YAMAMOTO, Y., KISHIMOTO, Y., WISTUBA, II, VIRMANI, A. K., VUITCH, F., GAZDAR, A. F. & ALBORES-SAAVEDRA, J. 1998a. DNA analysis at p53 locus in carcinomas arising from pleomorphic adenomas of salivary glands: comparison of molecular study and p53 immunostaining. *Pathol Int*, 48, 265-72.
- YAMAMOTO, Y., WISTUBA, II, KISHIMOTO, Y., VIRMANI, A. K., VUITCH, F., ALBORES-SAAVEDRA, J. & GAZDAR, A. F. 1998b. DNA analysis at p53 locus in adenoid cystic carcinoma: comparison of molecular study and p53 immunostaining. *Pathol Int*, 48, 273-80.
- YI, T., LEE, H. L., CHA, J. H., KO, S. I., KIM, H. J., SHIN, H. I., WOO, K. M., RYOO, H. M., KIM, G. S. & BAEK, J. H. 2008. Epidermal growth factor receptor regulates osteoclast differentiation and survival through cross-talking with RANK signaling. *J Cell Physiol*, 217, 409-22.
- ZATKOVA, A., ROUILLARD, J. M., HARTMANN, W., LAMB, B. J., KUICK, R., ECKART, M., VON SCHWEINITZ, D., KOCH, A., FONATSCH, C., PIETSCH, T., HANASH, S. M. & WIMMER, K. 2004. Amplification and overexpression of the IGF2 regulator PLAG1 in hepatoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 39, 126-37.
- ZBAREN, P. & STAUFFER, E. 2007. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: histopathologic analysis of the capsular characteristics of 218 tumors. *Head Neck*, 29, 751-7.
- ZBAREN, P., ZBAREN, S., CAVERSACCIO, M. D. & STAUFFER, E. 2008. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: diagnostic difficulty and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 138, 601-5.
- ZHANG, X., CAIRNS, M., ROSE, B., O'BRIEN, C., SHANNON, K., CLARK, J., GAMBLE, J. & TRAN, N. 2009. Alterations in miRNA processing and expression in pleomorphic adenomas of the salivary gland. *Int J Cancer*, 124, 2855-63.

الشَّيخ علاء، تحرِّي تعبيرية كل من عامل النمو البطاني FGEV وعامل النمو البشري RFGE في كل من ورم مصورات الميناء والكيس التَّاجي، (ماجستير)، سورية، جامعة دمشق، 2015، ص 104-105.

كرداس عبد النَّاصر، مقارنة صفات تعبيرية البروتينات 2MDM، bRP ومستضد التكاثر النووي ANCP، بين المكونين البشري و الضام في الورم الغدي متعدّد الأشكال ضمن الغدهة النَّكفية، (ماجستير)، سورية، جامعة البعث، 2008

ملخص باللغة العربية:

الملخص:

المقدمة: إن السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال هو عبارة عن ورم خبيث نادر، لا يزال يلتبس به بعض الغموض، ويفرض صعوبات تشخيصية على الممارس. يتطور من ورم غدي متعدد الأشكال أولي أو ناكس. يعتبر هذا السرطان فريداً بسبب تنوعه النسيجي و **ويحتوائه على المكونات السليمة والخبيثة في آن واحد. إن التنوع الشكلي لهذا الورم يجعل من الصعب شرح وتفسير الآليات الكامنة وراء هذا التحول الخبيث. هناك العديد من المورثات المرشحة التي تلعب دوراً في عملية التسرطن هذه. منها المورثات الكابحة للأورام، المورثات المسؤولة عن دورة حياة الخلية، بالإضافة لعوامل النمو.**

أهداف البحث: تحري تعبيرية مستقبل عامل النمو البشري RFGE وبروتين المورثة 53P في الورم الغدي متعدد الأشكال وفي السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال من أجل تحري دورها في التحول نحو الخباثة.

المواد والطرق: تألفت العينة من 15 ورم غدي متعدد الأشكال سليم و 14 سرطان ناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال. تم تلوين العينة بالملونات التقليدية، والتأكد من التشخيص. تم التلوين المناعي للشرائح بالضد RFGE وبالضد 53P. ثم تمت المقارنة بين درجات تعبيرية RFGE و 53P بين كل من الورم السليم والخبيث، **وإجراء الاختبارات الإحصائية لدراسة دلالة الفروق بين المحضرات السليمة والخبيثة.**

النتائج: كانت كلاً من تعبيرية RFGE و 53P مرتفعة في السرطان الناشئ على حساب الورم الغدي متعدد الأشكال مقارنة بالورم الغدي متعدد الأشكال السليم بفروق ذات دلالة إحصائية.

الإستنتاجات: إنلمستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE و المورثة 53P دوراً في تحوّل الورم الغدّي متعدّد الأشكال نحو الخباثة.

الكلمات المفتاحية: الورم الغدّي متعدّد الأشكال، السرطان النّاشئ على حساب الورم الغدّي متعدّد الأشكال، مستقبل عامل النّمّو البشريّ RFGE، المورثة الكابحة للأورام 53P، التّسرطن.

Abstract

Introduction: Carcinoma ex pleomorphic adenoma (CAexPA) is a rare and poorly understood malignancy, it often poses a diagnostic challenge to clinicians and pathologists. It arises from a primary or recurrent benign pleomorphic adenoma. CAexPA is unique because it is histologically diverse and contains both benign and carcinomatous components. The morphological diversity of this tumor renders the interpretation of the complete mechanism behind this malignant transformation quite difficult. Many genes are candidates for a role in this carcinogenesis. These genes include tumor suppressor genes, cell cycle control genes, and growth factors.

Aims of the Study: To detect the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR), and P53 protein in pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma to define their role in the tumor's transformation into malignancy.

Materials and Methods: Samples from 15 cases of pleomorphic adenoma and 14 cases of CAexPA were stained with H&E to confirm the diagnosis. Then were conjugated immunohistochemically with antibodies to EGFR and P53. The samples were compared for EGFR and P53 expression between benign and malignant tumors. Statistical analysis of differences in EGFR and P53 expression between benign and malignant tumors was performed.

Results: The expression of both EGFR and P53 was statistically higher in CAexPA than pleomorphic adenoma.

Conclusion: EGFR and P53 have a potential role in the transformation of pleomorphic adenoma into malignancy.

Keywords: pleomorphic adenoma, carcinoma ex pleomorphic adenoma, epidermal growth factor receptor EGFR, P53, carcinogenesis.