

دراسة تشخيصية ونسجية لسرطان الثدي ومعرفة دور الهرمونات الستيرويدية
(البروجستيرون والاسروجين) في تطور المرض في محافظة ذي قار

ستار عبود فارس *

نهى صالح فلغوص *

Nuha.saleh87@gmail.com

SatarAF_68@yahoo.com

* قسم علوم الحياة/كلية التربية للعلوم الصرفة.جامعة ذي قار.العراق

الخلاصة

تم جمع 172 عينة دم وعينات من النسيج الورمي للمرضى المصابين بسرطان الثدي (166 أمراه مصابة ، 6 رجال مصابين) من مستشفى الحسين التعليمي في محافظة ذي قار.قسم الأورام السرطانية.وكانت نسبة النساء المصابات 97 % بينما كانت نسبة الرجال المصابين 3%.تم ملاحظة التغيرات النسجية تحت المجهر بعد إجراء خطوات التحضير المجهرية للنسيج.وأظهرت النتائج أن التغيرات النسجية التي تحصل لنسيج الثدي المصاب بالسرطان هي ان النواه تكون كبيره الحجم أشبه بالمنتفخه و بارزه والنوية واضحة ويكون شكل النسيج غير منتظم والكروماتين كثيف. كما تم قياس مستويات هرمون الأستروجين المصلي، وهرمون البروجستيرون المصلي وهرمون التستوستيرون المصلي باستخدام طريقه فايدس MiniVidias. كما أظهرت النتائج أن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين هرمون الاستروجين والبروجستيرون والتستوستيرون وزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي، كما ان هناك علاقة بين الهرمونات الجنسية (الاستروجين ، البروجستيرون التستوستيرون) والمستقبلات الهرمونية ER and PR receptor. والعلاقة بين الهرمونات الجنسية ومستقبل عامل النمو البشري HER2 .

الكلمات المفتاحية :- سرطان الثدي ، الأستروجين ، البروجستيرون، الأسترااديول، نسيج الثدي ، سرطان الاقنية المنتشر .

Diagnostic and Histological study of breast cancer diseases and knowledge of role steroid hormones (estrogen and progesterone) in the disease progression in Thi-Qar province

Nuha Salih Falgoos*

SatarAF_68@yahoo.com

Satar Abood Faris*

Nuha.saleh87@gmail.com

* Department of Biology/ College of Education for Pur Science, university of Thi-Qar Iraq

Abstract

Collected 172 blood and tumor tissue samples from the patients with breast cancer(166 woman ,6 men)in al-hussein hospital educational in thi-qar province (oncology department). found the females patient 97%, while the male patient 3%.the pathological examination by microscope for tissues after tissue preparation steps, the results showed that histopathological changes in the breast tissue affected by cancer ,are big size nucleus like swallowed and the nucleolus is clear with dense chromatin and irregular tissue. also measure the levels of serum estrogen hormone, serum progesterone hormone and serum testosterone hormone by using vidias method revealed to there are a statistically significant relationship between (estrogen , progesterone and testosterone) hormone and progression of breast cancer risk . and also revealed to there is a relationship between sexual hormones (estrogen, progesterone and testosterone) and hormonal receptors (ER and PR receptor). also there is a relationship between sexual hormones and human growth factor receptor (Her2).

Keywords:-Breast Cancer, Estrogen, Progesterone ,Estradiol , Breast Tissue , invasive ductal carcinoma.

المقدمة Introduction

يتكون جسم الإنسان من العديد من الخلايا التي تنمو بصورة طبيعية وتنقسم إلى خلايا جديدة وتموت بصورة مرتبة خلال فترة حياة الإنسان لتسمح له بالنمو وبعد النمو تنقسم الخلايا لاستبدال الخلايا الميتة والتالفة أحيانا تستمر الخلايا بالانقسام والنمو بصورة عشوائية وتفقد السيطرة على التحكم بالنمو، وبذلك تزداد كمية الخلايا دون الحاجة إليها تجتمع هذه الخلايا مع بعضها البعض مكونة كتلة Mass من الأنسجة وتسمى هذه الكتلة بالورم (American cancer tumor society,2013) هذه الأورام إما أن تكون حميدة Benign Tumor أو تكون خبيثة Malignant Tumor وهو ما يعرف بالسرطان Cancer (Alison,2008). وقد تنتشر الخلايا الورمية إلى أجزاء أخرى من الجسم إما أن تنمو داخل الأنسجة القريبة أو تغزو أنسجة الجسم الأخرى في الأجزاء البعيدة وهذه العملية تسمى الانتشار Metastasis (Hunter et al.,2008). هناك نوعين من أورام الثدي هما الأورام الحميدة Benign Breast Diseases وهي التي لا تغزو أنسجة الجسم الأخرى. والأورام الخبيثة Malignant Breast Cancer وهي التي تتلف وتغزو أنسجة الجسم الأخرى (WHO,2010).

سرطان الثدي هو أكثر أنواع الأورام السرطانية شيوعا في الإناث وهو يمثل ثلث أنواع السرطان المسجلة وفقا لإحداث سجل السرطان في العراق (Iraq Cancer Board, 2008) يتشابه الثدي لدى الإناث والذكور بنفس التطور والأسلوب ولكن زيادة إفراز الهرمونات الأنثوية يؤدي إلى أكثر تطور في نسيج الثدي لدى النساء وتغيرات تركيبية داخل الغدد وان اختلاف كميات الدهون هي التي تكون مسؤولة عن التغيرات في حجم وشكل الثدي (Cortner and Haitt, 2007).

يتطور سرطان الثدي عندما تبدأ الخلايا الورمية بالانفصال من ورم الثدي والانتشار عبر الأوعية الدموية والأوعية اللمفاوية للوصول إلى أجزاء أخرى من الجسم، وبعد انتشار هذه الخلايا السرطانية ترتبط بالأنسجة الأخرى لتتطور وتشكل أورام جديدة. إذ تنتشر خلايا سرطان الثدي أولاً بالقرب من العقد اللمفاوية الموجودة تحت الذراع والإبط وفوق عظم الترقوة. (National cancer in situte,2012).

ان أسباب سرطان الثدي غير معروفة لحد الآن، لكن هناك بعض الأسباب التي تسمى عوامل خطورة التي تزيد من فرصة حدوث سرطان الثدي (Macmilla acancer,2012). وهناك العديد من عوامل الخطورة التي ترتبط وتزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي والتي تتضمن (العمر، الجنس، التاريخ العائلي للإصابة، الهرمونات الجنسية الأنثوية والعوامل البيئية) (Devita et al, 2008). كما أثبتت الدراسات مؤخرا ان الهرمونات الجنسية (الاستروجين Estrogen، البروجستيرون Progesterone والتستوستيرون (الشحمون الخصوي) Testosterone) تلعب دورا رئيسيا بحدوث سرطان الثدي (Dimitrakakis and Bondy, 2009).

الخلايا الطبيعية في جسم الإنسان تحتوي على مستقبلات خاصة لهرمونات البروجستيرون والأستروجين على سطح غشاء الخلية ER Receptor and PR Receptor. تعمل الهرمونات الستيرويدية على تحفيز خلايا الثدي على الانقسام والتكاثر والتميز بواسطة ارتباطها بالمستقبلات الخاصة بها على سطح الخلية (Mishra et al.,2012). وان النساء المصابات بسرطان الثدي تحتوي خلايا نسيج الثدي لديهن على مستقبلات هرمون الاستروجين ومستقبلات هرمون البروجستيرون ER Receptor and PR Receptor كما في النسيج الطبيعي وتبقى هذه الخلايا مستجابة للهرمونات بصورة طبيعية ولا تزال قادرة على خلق البروتين المحفز لانقسام الخلايا وتكاثرها (Horowitz and McGuire, 1975).

تهدف الدراسة الحالية الى معرفة التغيرات النسيجية التي تحصل لنسيج الثدي عند الإصابة بالسرطان. ومعرفة العلاقة بين مستويات الهرمونات الجنسية و المستقبلات الهرمونية. وكذلك العلاقة بين مستويات الهرمونات الجنسية ومستقبل عامل النمو البشري Her2.

المواد وطرائق العمل Material and Methods

١- الدراسة النسجية

جمعت عينات الأنسجة من المرضى المصابين بسرطان الثدي من مختبر الأنسجة ومن قسم الأورام في مستشفى الحسين التعليمي/ محافظة ذي قار. واجري عليها الفحص النسيجي، وبعد التأكد من ظهور العلامات المرضية لموقع الإصابة أخذت منة خزعة نسيجية وتم تحضير المقاطع النسيجية وأجريت عليها سلسلة من العمليات متتالية وحسب طريقة (Luna, 1968). تم تثبيت العينات في محلول الفورمالين 10% ولمدة 24 ساعة. ثم غسلت العينات بالماء الجاري لعدة مرات للتخلص من الفورمالين. وبعدها مررت العينات بسلسلة تصاعدية من تركيز الكحول الايثيلي (70 ، 80 ، 90، 95 و 100 %) ولمدة ساعتين لكل تركيز باستعمال جهاز Processor Tissues. ولترويق النسيج وضعت العينات بمحاليل من مزيج الكحول المطلق مع الزايلين Xylem وبالنسب الحجمية (1:3 ، 1:1 ، 3:1) ولمدة ساعة واحدة لكل مزيج ثم وضعت في زايلين نقي لمدة نصف ساعة. ثم شربت العينات بوضعها في شمع البرافين المنصهر بدرجة حرارة (58- 60) م لمدة ساعتين لكل نموذج. بعدها طمرت العينات في شمع البرافين الذائب بدرجة حرارة (58 - 60) م في داخل قالب خاصة مربعة الشكل وتركت القالب في درجة حرارة الغرفة حتى يتصلب الشمع وبعدها بردت وحفظت في الثلجة وبعدها قطعت العينات بواسطة جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome بسمك (3- 5) مايكرون وضعت هذه المقاطع في حمام مائي بدرجة حرارة 50 م ، ونقلت بعد ذلك بواسطة شرائح زجاجية نظيفة مطلية بمادة ألبومين ماير ووضعت على صفيحة ساخنة Hot Plate بدرجة حرارة 37 م لمدة 24 ساعة. مررت العينات بتراكيز تنازلية من الكحولات بعدها صبغت المقاطع بوضعها في صبغة Haematoxylin لمدة 5 دقائق ثم وضعت في صبغة Eosin لمدة 30 ثانية، بعدها جففت الشرائح وضعت في الزايلول ثم حملت بكندا بلسم. تم تصوير الشرائح الزجاجية بواسطة المجهر نوع (Estuarine) Micros تحت قوة تكبير (100x,40x,10x) على التوالي .

٢- الدراسة الفسلجية

جمعت 172 عينة دم المأخوذ من مجاميع عينات الدراسة بمقدار 4 مل للعينة الواحدة من كل مريض وتم السحب بالطريقة الاعتيادية. وحفظت في أنابيب وتعرف باسم plane tube خاليه من إي ماده مانعه للتخثر. لغرض فصل مصل الدم منها باستخدام جهاز الطرد المركزي بسرعة 5000 دوره/دقيقة ولمده 5 دقائق. وبعد ذلك سحبت كمية من مصل الدم باستخدام ماصه ووضعت في أنابيب plane tube وبعدها حفظت بدرجة حرارة (- 20) درجة مئوية إلى حين إجراء فحص الهرمون عليها بأستعمال عدة المجهزة من قبل شركة Biomerieux . وحسب طريقة العمل المرفقة مع أعدة .

قياس هرمون الاستروجين وهرمون البروجستيرون بواسطة جهاز Minividas

تم قياس مستوى هرمون الاستروجين في مصل الدم، وكذلك قياس مستوى هرمون البروجستيرون في مصل الدم ، بأستعمال العدة المجهزة من قبل شركة Biomerieux . وحسب طريقة العمل المرفقة مع العدة. وفق طريقة عمل الشركة المجهزة Biomerieux.

قياس هرمون البروجستيرون بواسطة جهاز Minividas

تم قياس مستوى هرمون البروجستيرون في مصل الدم بأستعمال العدة المجهزة من قبل شركة Biomerieux . وحسب طريقة العمل المرفقة مع العدة. وفق طريقة عمل الشركة المجهزة Biomerieux.

اجري التحليل الاحصائي لجميع العينات المدروسة بأستخدام مربع كاي X^2 بأستعمال برنامج التحليل الاحصائي SPSS (Statistical packages for social sciences).

النتائج Results

٢- الدراسة الفسلجية Physiological study

(a) علاقة هرمون الاستراديول بالمستقبلات الهرمونية ER+,- and PR+,-

تبين نتائج التحليل الإحصائي أن 80% من المرضى كانت لديهم المستقبلات الهرمونية موجبة للورم وهي الأكثر نسبة من المستقبلات الهرمونية السالبة للورم التي بلغت 20%. وكما ان ٧٥% من المريضات كان لديهم مستويات الهرمونات عالية ولديهم حالة المستقبلات الهرمونية موجبة للورم تحت مستوى احتمال $P < 0.05$. كما موضح في الجدول (1)

جدول (1): بين علاقة هرمون الاستروجين والمستقبلات الهرمونية

Total المجموع الكلي		Estradiol				المستقبلات الهرمونية
		%100	N	%100	Hi	
%80	104	% 81	86	%75	18	ER+ ,PR+
%20	26	%19	20	%25	6	ER- ,PR-
%100	130	%100	106	%100	24	المجموع الكلي

$$X^2=37.6, DF=1, P<0.05, X^2=37.6, DF=1, P<0.05$$

(b) علاقة هرمون البروجستيرون بالمستقبلات الهرمونية

يوضح جدول (2) إن أعلى نسبة لهرمون الاستروجين كانت لدى المرضى الذين كان لديهم مستقبلات سالبة للورم بنسبة 80% سواء لمستويات الهرمون العالية او الطبيعية. وقل نسبه كان لمستويات الهرمون البروجستيرون العالية و الطبيعية متساويين بالنسبة وكانت 20% لكل منهما. وبوجود فروق معنوية تحت مستوى احتمالية $P < 0.05$

جدول (2): علاقة هرمون البروجستيرون مع المستقبلات الهرمونية

Total المجموع الكلي		Progesterone				المستقبلات الهرمونية
		%100	N	%100	Hi	
%80	104	%80	72	%80	32	ER+ ,PR+
% 20	26	%20	18	%20	8	ER- ,PR-
% 100	130	%100	90	%100	40	المجموع الكلي

$$X^2=37.6, DF=1, P<0.05, X^2=37.6, DF=1, P<0.05$$

(c) علاقة هرمون الاستروجين ومستقبل عامل النمو البشري HER2

كما مبين في الجدول (3) إن أكثر المريضات المصابات بسرطان الثدي كانت لديهن المستقبلات لبروتين Her2 سالبة للورم بنسبة 69% أكثر من المستقبلات الموجبة للورم وان المستويات العالية لهرمون الاستروجين كانت لدى المريضات الذين لديهن مستقبل عامل النمو البشري سالبة للورم. وبوجود فروق معنوية.

جدول (3): يبين علاقة هرمون الاستروجين بمستقبل النمو البشري Her2 receptor

Total المجموع الكلي		Estradiol				البيروتين HER2 المستقبل
		%100	N	%100	Hi	
%69	90	%71	70	%63	20	HER2 -
%31	40	%29	28	%37	12	HER2 +
%100	130	%100	98	%100	32	المجموع الكلي

$$X^2=6.76, DF=1, P<0.05$$

$$, X^2=17.64, DF=1, P<0.05$$

(d) علاقة هرمون البروجستيرون ومستقبل عامل النمو البشري

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي إن اعلي نسبة لهرمون البروجستيرون كان للمرضى الذين لديهم مستقبلات موجبة لعامل النمو البشري HER2 وبنسبة 3% لمستويات الهرمون الطبيعية. و 60% مستويات الهرمون العالية بينما اقل نسبة لمستويات الهرمونات كانت للمرضى التي مستقبلاتهم لعامل النمو البشري سالبة كما مبين في الجدول (4)

جدول (4) يبين علاقة هرمون البروجستيرون مع HER2

Total المجموع الكلي		Progesterone				مستقبل عامل النمو البشري HER2
		%100	N	%100	Hi	
%69	90	%73	66	%60	24	HER2-
%31	40	%27	24	%40	16	HER2 +
%100	130	%100	90	%100	40	المجموع الكلي

$$X^2=4.0, DF=1, P<0.05$$

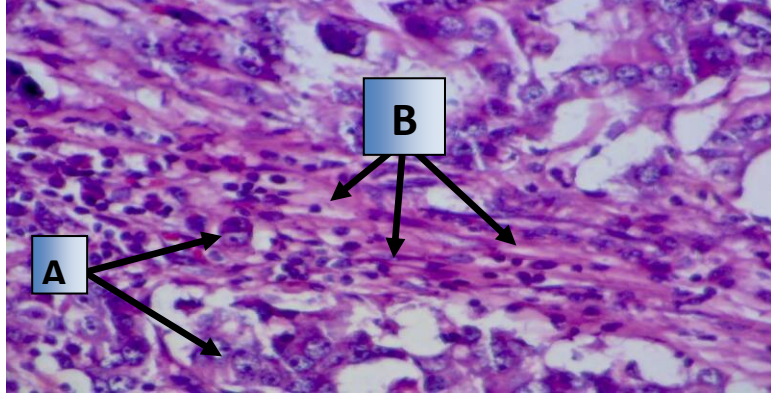
$$, X^2=6.76, DF=1, P<0.05$$

٢- الدراسة النسيجية Histological Study

(a) أنواع الأورام المصابة للنسيج Histological Type

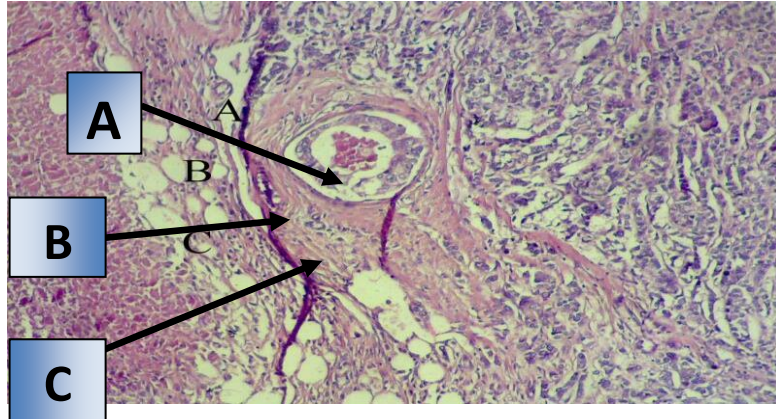
وجد في الدراسة الحالية إن أكثر أنواع سرطان الثدي التي لوحظت في عينات الدراسة التي خضعت للفحص النسيجي كان من نوع سرطان الاقنية الغازي (المنتشر) Invasive Ductal Carcinomas (IDC) وبنسبة 100% ولم نجد اي نسبة لبقية الانواع الاخرى.

لوحظ وجود خلايا لمفاوية مع الخلايا السرطانية المنتشرة 'Metastasis' في نسيج الثدي وهذا دليل على ان الخلايا السرطانية تكون قد انتشرت الى العقد اللمفاوية الموجوده بالقرب من نسيج الثدي ، وعند وجود الخلايا اللمفاوية اثناء الفحص النسيجي يعتبر مؤشر خطر على حياة المريض.(صورة ١).

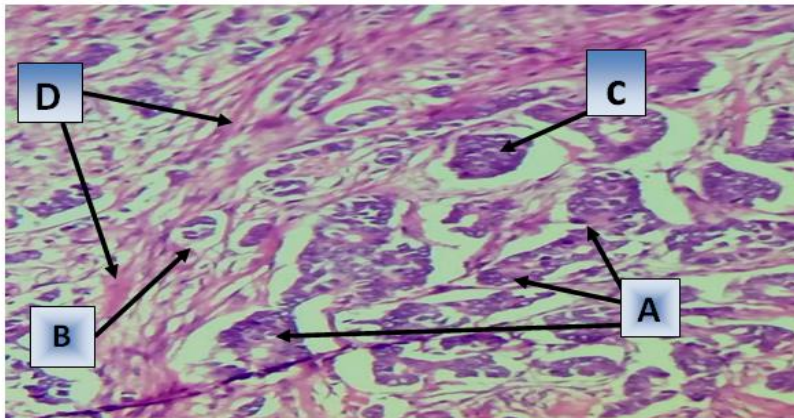


صورة (1) : مقطع عرضي في نسيج الثدي الانسان (الأنثى) يوضح (A) خلايا سرطانية Malignant cells ، (B) خلايا لمفاوية Lymphocyte .(H&E) (40x).

يمكن ملاحظة أنتشار الخلايا السرطانية داخل الوعاء الدموي دليل على قدرة الخلايا السرطانية على النمو والانتشار الى بقية اجزاء الجسم الاخرى القريبة لنسيج الثدي عبر المجرى الدموي وهذه العملية تعرف بالانتشار (metastasis). (صورة ٢).

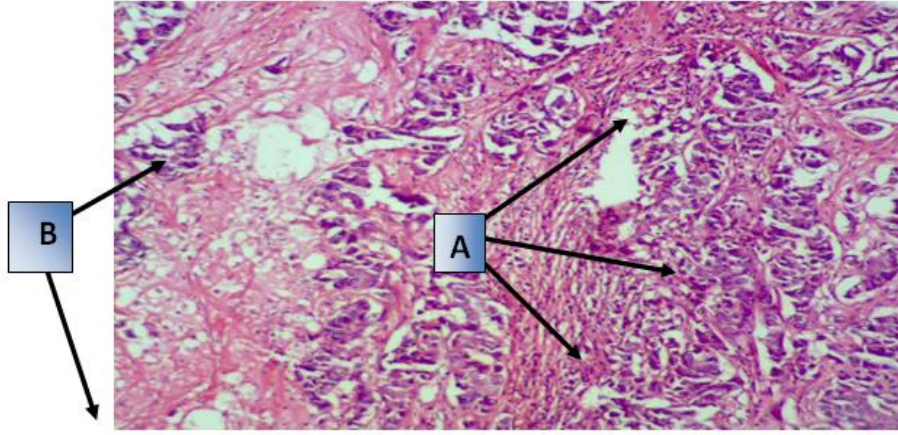


صورة (2) : مقطع عرضي في نسيج الثدي الانسان (الأنثى) يوضح: (A) كريات الدم الحمراء, (B) RBC (C) خلايا سرطانية Malignant cell (H &E)(10X) ووعاء دموي



صورة (3) : مقطع عرضي في نسيج الثدي الانسان (الأنثى) المصاب بسرطان الأفتنية الغازي (المنتشر)

يوضح (A) الخلايا السرطانية (B) النويات (C) كروماتين كثيف ، (D) السدى (H &E) (٤0 X) . كما لوحظ ان الخلايا السرطانية مجتمعة بشكل مجاميع في اماكن متفرقة عن بعضها البعض تفصلها خلايا من النسيج الضام، كما يمكن ملاحظة الخلايا الدهنية تحت المجهر لون ابيض. (صورة ٤)



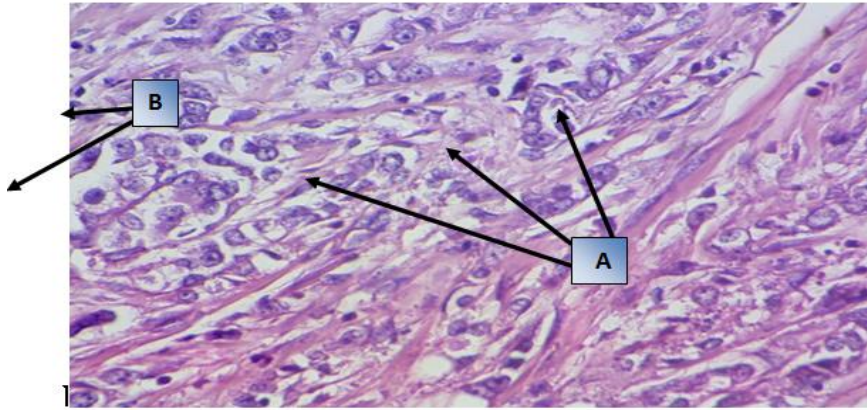
صورة (4) : مقطع عرضي من نسيج الثدي الانسان (الأنثى) المصاب بسرطان الاقنية المنتشر يوضح

(A) خلايا سرطانية مجمعة (B) خلايا دهنية Fatty Cell (H &E) (10 X).

لوحظ في الدراسة الحالية ان الخلايا السرطانية في نسيج الثدي المصاب تكون متفرقة ومفرطة بشكل واضح جدا ،

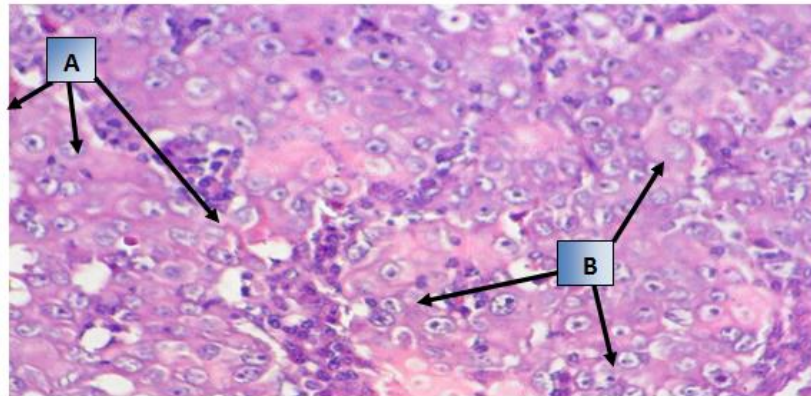
والنواة واضحة يمكن مشاهدتها بسهولة ونسبة النوية إلى النواة تكون كبيره وواضحة وتكون النوية بارزة ، كما ان

الكروماتين كثيف جدا .(صورة ٥)



صورة (5) : مقطع عرضي في نسيج الثدي الانسان (الأنثى) مصاب بسرطان الاقنية المنتشر. يوضح

(A) الخلايا السرطانية المفرطة (B) النواة (H &E)(40x) .

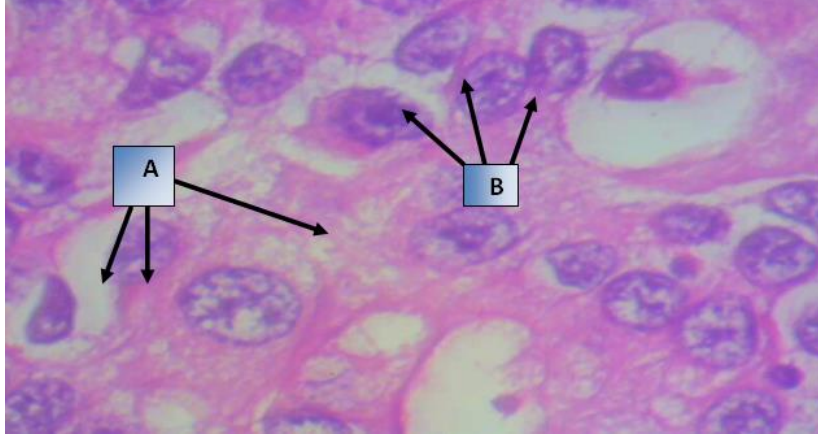


صورة (٦) : مقطع عرضي في نسيج الثدي الانسان (الاناث) المصاب بسرطان الاقنية المنتشر يوضح

(A) الخلايا السرطانية ،(B)النوية المتعددة (H &E) (10 X)

توضح النتائج الحالية ان الخلايا السرطانية منتشرة في نسيج الثدي وتكون بشكل تجمعات متفرقة يمكن تمييزها بوضوح. والنويات بارزة ، وكما نلاحظ ان بعض الخلايا تحتوي على أنوية متعددة و منتشرة في النسيج الثدي المصاب بسرطان الاقنية الغازي .(صورة ٦)

كما لوحظ أن الانوية تكون متعددة في نسيج الثدي المصاب بالسرطان الأقبية الغازي، ونلاحظ ان النواة كبيرة في الحجم و تحتوي على نويات متعددة يمكن مشاهدتها بوضوح تحت قوة التكبير (100x) وذات كروماتين كثيف جدا . (صورة ٧)



صورة(7): مقطع عرضي في نسيج ثدي الانسان (الاناث) المصابة بسرطان الاقنية المنتشر

يوضح (A) نويات متعددة داخل النواة (B) كروماتين كثيف (100x) (H&E).

المناقشة Discussion

١- الدراسة الفسلجية

قيمت دراسات قليلة زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي وعلاقته بمستويات الهرمونات الجنسية في مصل الدم ، ولقد اختلفت النتائج في بحوث قليلة بسبب صعوبة قياس مستوى الهرمون لدى النساء بعد سن اليأس (Hankinson *et-al* .,1994) .لقد تم ربط التعرض لهرمون الاستروجين بصوره ذاتية بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي سواء بقياس مستويات الهرمون بصوره مباشرة أو من خلال المؤشرات التي تشير إلى التعرض المستمر للأستروجين خلال فترة الحياة مثل مؤشر عدم الإنجاب ،والعمر ،وانقطاع الطمث المتأخر (Turrisi *et al* .,1999). أن المؤشرات الدموية لقياس مستويات الهرمونات الجنسية الأنثوية تعتبر كمؤشرات يمكن التنبؤ بها لملاحظة زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي (key *et-al*.,2002). وتم في الدراسة الحالية قياس مستويات الهرمونات لمعرفة علاقتها بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي وكذلك معرفة العلاقة بين مستويات الهرمونات و المستقبلات الهرمونية ومستقبل عامل النمو البشري .

أظهرت الدراسة الحالية وفق التحليل الإحصائي إن أكثر المريضات التي تكون لديهن أكبر عدد من مستويات هرمون البروجستيرون وهرمون الأستروجين كان لديهن المستقبلات الهرمونية موجبة للورم ER and P receptor- positive وبنسبة 64 % بينما المستقبلات السالبة للورم كان اقل عدد وبنسبة 16 % . وهذا يتفق مع اغلب الدراسات ومنها الدراسة التي قام بها الباحث (Colditz *et-al* .,2004) وأشار الى أن النساء المصابات بمرض سرطان الثدي ويستخدمن العلاج الهرموني الذي يتكون من هرمونات الاستروجين والبروجستيرون وتكون لديهن مستويات الهرمون عالية ، تكون المستقبلات الورمية لديهن موجبة للورم ER+ , PR+ يستخدم لها علاج مثبط للهرمون لمنع زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي، كما بين الباحث (Zhang *et-al* .,2013) خلال دراسته إن هناك علاقة قوية بين مستويات الهرمونات الستيرويدية العالية وزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي عندما تكون الأورام موجبة للمستقبلات ER+ , PR+ وتكون سالبة -ER- , PR- عندما تكون مستويات

الهرمونات قليلة. كما تمكن الباحثون (Hu *et-al*., 2011) معرفه مستويات الهرمونات من خلال معرفة المستقبلات الهرمونية إذا كانت موجبة تعني إن المستويات عالية للهرمونات. وكما أن نتائج هذه الدراسة لا تتطابق مع الباحث (Pathak and , 1992) الذي أشار إن المستقبلات الهرمونية تكون موجبة عندما تكون مستويات الهرمونات اقل من الحد الطبيعي للهرمون . ويحتمل سبب ذلك انه عند الإصابة بسرطان الثدي سوف تحدث طفرات جينية mutation للخلايا تؤدي الى تكوين المستقبلات الهرمونية موجبة تجعلها اكثر فعالية وحساسة لاستقبال وجذب الهرمون بصورة سريعة وبالتالي تفقد القدرة على التحكم بالنمو الطبيعي وتكاثر الخلايا بصورة سريعة غير مسيطر عليها. لذلك يستخدم العلاج الهرموني كعقار التاموكسيفين للسيطرة على هذه المستقبلات وتثبيطها ومنعها من استقبال الهرمون لمنع وايقاف تطور المرض .

يعتبر (HER) هو احد المستقبلات من عائلة مستقبلات عامل النمو البشري Epidemical growth factor يحدث تضخم أو زيادة في تعبير البروتين في حاله الإصابة بسرطان الثدي ويعتمد الأطباء على HER2 كعامل تشخيص وكوسيلة بإعطاء القرار بشأن العلاج المناسب للمرضى (Wolff *et al.*, 2007). خلال الدراسة الحالية تم معرفة العلاقة بين مستقبل عامل النمو البشري ومستويات الهرمونات في الدم وعلاقتهم بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي وأظهرت النتائج إن 69 % من المرضى يكون لديهم مستقبل عامل النمو البشري سالب للورم - HER2 و 31 % من المرضى التي يكون لديهم مستقبل عامل النمو البشري موجب للورم. وكما أثبتت الدراسة إن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات هرمون الأستروجين والبروجستيرون المصلي ومستقبل عامل النمو البشري HER2 السالب للورم. وكلما زاد مستويات الهرمون زاد عدد المستقبلات عامل النمو البشري السالبة للورم. وهذا يتطابق مع الباحث (Balsari *et-al*., 2003) الذي أشار إن المستويات العالية من هرمون الاستروجين يرتبط مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي السالب للمستقبلات HER2، وكذلك اثبت الباحث (Kahan *et-al*., 2006) ان المستويات العالية للهرمونات الجنسية ترتبط مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي لمستقبل عامل النمو البشري السالب للورم - HER2 وكانت هي الدراسة الوحيدة التي اثبتت العلاقة بين الهرمونات الجنسية ومستقبل عامل النمو البشري وكانت العلاقة طردية مع مستقبل عامل النمو البشري السالب. ويرتبط عكسيا مع HER2 الموجب للورم. وكما أكد الباحث ان المستويات العالية لهرمون الاستراديول ترتبط مع زيادة خطر الإصابة بالسرطان السالب للHER2 ، ويرتبط عكسيا مع HER2 الموجب.

٢- الدراسة النسجية

أظهرت الدراسة الحالية إن النمط الرئيسي النسجي الأكثر شيوعا لإصابة النساء والرجال بسرطان الثدي كان من نوع سرطان الاقنية الغازي Invasive Ductal Carcinoma وبنسبه 100 % . ولم تظهر بقية الأنواع (السرطان الفصيبي الغازي، سرطان الاقنية الموضعي والسرطان الفصيبي الموضعي) ضمن عينات المرضى التي خضعت للفحص النسجي ، وهذا يتطابق مع الباحث (Al-Khayat *et-al*., 2008) الذي أجرى دراسة في محافظة النجف الأشرف/العراق لتشخيص نوع مرض سرطان الثدي الأكثر أصابة لدى المرضى ووجد ان 97 % كان نوع الورم النسجي هو قنوي غازي Invasive Ductal Carcinoma و 3 % كان الورم النسجي من النوع الفصيبي الغازي Invasive Lobular Carcinoma، وهذا يتفق مع الباحث (Yalda , 2013) الذي لاحظ في دراسته خلال تشخيص سرطان الثدي ان Invasive Ductal Carcinoma سرطان الاقنية المنتشر هو أكثر الأنواع شيوعا لدى النساء المصابات بنسبة 89,5 % وان 5,9 % كان من نوع Invasive Lobular Carcinoma أما بقية النسبة تشمل الأنواع الأخرى (السرطان الفصي الغازي، سرطان الاقنية الموضعي، السرطان الفصيبي الموضعي). أن سرطان الاقنية الغازي هو الأكثر شيوعاً وانتشاراً وتشخيصاً دون بقية الأنواع الأخرى ، وذلك لأن تشخيص سرطان الثدي يعتمد على شكل الخلية السرطانية وفي بعض الاحيان يكون شكل الخلية السرطانية يشمل أكثر من نوع

واحد لا يمكن تصنيفه ولكن بحكم موقع الإصابة بمرض السرطان وشكل الخلية السرطانية المشابهة لشكل الخلايا السرطانية في قنوات الثدي لهذا يستعمل مصطلح (سرطان الأبقية المنتشر Invasive ductal carcinoma) في تشخيص هذا النوع من السرطان في نسيج الثدي . ولان القنوات في نسيج الثدي هي المكان الاكثر استجابة لفعل الهرمونات الجنسية الانثوية لاحتواء غشاء الخلية في القنوات على المستقبلات الخاصة بالهرمونات وبالاخص هرمون الاستروجين المسؤول عن طورها .

تم فحص المقاطع النسجية بعد صبغها بالهيماتوكسيلين- الايوسين لملاحظة التغيرات النسجية الحاصلة للعينة وتشخيص نوع المرض. يعتبر الفحص النسجي لمقاطع العينات المصبوغة بالهيماتوكسيلين- الايوسين من الطرق الموثوقة وتعتبر المعيار الذهبي للتشخيص النسجي للأورام السرطانية.(Rosai, 2007). يمكن التعبير عنه بالفحص بالتغيرات الواضحة في تركيب والنمط الظاهري للخلية او النسيج (ponteni, 2001). على أساس الفحص النسجي للعينات المأخوذة من نسيج الثدي وملاحظة التغيرات يمكن تصنيف نوع الورم . الأورام تكون مختلفة التباين تتراوح ما بين الأورام منخفضة الدرجة ويظهر اقل ما يمكن من الأشكال المتعددة . وأورام عالية الجودة تظهر أورام متعددة الأشكال . إن (Invasive Ductal Carcinoma) IDC يمكن تمييزها على أساس صفات مجهرية مميزة منها يكون سرطان الأبقية الموضعي تركيب أنبوبي دقيق متعدد الأنوية ، أو تظهر الأنوية بترتيب غير منتظم ومتباينة بالحجم والشكل ، ويمكن تمييزها بفرط الأصباغ للهيماتوكسيلين- الايوسين . وبروز الأنوية ، لهذا تم تشخيص هذا النوع من الورم من خلال ملاحظة الصفات المميزة لهذا النوع اثناء الفحص النسجي للعينات ، وهذا يتفق مع الباحث (Rakha ,2008)

تم ملاحظة في تشخيص سرطان الأبقية المنتشر Invasive Ductal Carcinoma في الدراسة الحالية ان هناك معظم التغيرات في تركيب وشكل النسيج منها أن الخلايا السرطانية Malignant Cell في النسيج يمكن ملاحظتها بصوره واضحة من خلال شكل الخلايا الغير منتظم . وتكون النويات بارزه والنواة كبيره بالحجم . والكروماتين كثيف جدا . وهذا يتفق مع (koss and melamed , 2006) الذي أشار ان الخلايا السرطانية في نسيج الغدة الثديية المصابة بسرطان الأبقية الغازي تكون واضحة ويمكن تمييزها بسهولة حيث تكون الخلايا كبيرة بالحجم ، ويظهر السائتوبلازم المحيطي بشكل منقط (محبب) Peripheral Cytoplasmic Blobs ويظهر فيه نتوء Protrusion. كما لاحظ ان النواة تكون كبيرة وكأنها منتفخة والنوية بارزه داخل النواة يمكن مشاهدتها بسهولة أثناء الفحص النسجي.

كما لوحظ من خلال الفحص المجهرى للعينات في الدراسة الحالية في نسيج الثدي المصاب بسرطان الثدي، انتشار الخلايا السرطانية في النسيج وتنتشر الى داخل الأوعية الدموية دلالة على إمكانية حصول الانتشار الى بقية أجزاء الجسم الأخرى . وهذا يتفق مع ماجاء به (Mayer and Hart, 1998) اللذان اظهرا ان عملية انتشار الخلايا السرطانية تكون عمليه معقده جدا تحدث خلال سلسلة من الخطوات وتشمل هجرة الخلايا السرطانية خلال الأوعية الدموية بالمجرى الدموي Blood Stream وتهاجر الى أجزاء الجسم الأخرى . وأيضاً تتطابق هذه النتائج مع (Mahdi , Al-Thwaini and Al-Faisal , 2009) اللذين أوضحوا بأن التغيرات النسجية للثدي خلال الفحص المجهرى لها ان الخلايا السرطانية الغازية واضحة جدا والكروماتين كثيف ، و ان الخلايا السرطانية لها القدرة على الغزو والانتشار الى بقية الأنسجة الظهارية المحيطة بالورم والى الأنسجة الضامة Epithelia and Connective Tissue. كما اشارو الى أن خلايا النسيج الضام متناثرة على قاعدة من الخلايا متعددة الأشكال وهي غير طبيعيه بالشكل والحجم لا يمكن تمييزها بسهولة .

وكما اظهر خلال الفحص النسجي للعينات في الدراسة الحالية ان الخلايا السرطانية قد تظهر متجمعة مع بعضها البعض ولكن في أماكن عديدة ومتفرقة كل مجموعة عن الأخرى كما في الصورة (6) . وهذا يتفق مع الباحث (Rabban ,2010) الذي وجد خلال دراسة لمقاطع من نسيج الثدي المصاب بالسرطان انه في معظم الأحيان تجتمع الخلايا السرطانية مع بعضها

البعض وتكون بشكل يشبهه الكرة الصغيرة جدا ويعطي مظهر متعدد النوى وتكون الخلايا في احيانا اخرى مفردة ومبعثرة وان مثل هذه التغيرات يصعب تمييزها عن الخلايا الطبيعية .

وكما لوحظ خلال الدراسة الحالية لنسيج الثدي المصاب بسرطان الثدي من النوع الغازي القنوي ان الخلايا السرطانية تكون متفرقة وبعيدة عن بعضها البعض بصورة مفردة . والكروماتين كثيف. وهذا يتطابق مع نتائج الباحث (koss and Melamed, 2006) الذي اشار خلال دراسته ان نسيج الثدي المصاب بسرطان الاقنية المنتشر invasive ductal carcinoma يكون فيه الكروماتين كثيف والخلايا كبيره الحجم تظهر بشكل عناقيد ومفرقة والصفة المميزة لها هي الانوية كبيرة جدا . وهذا ما يميزها عن السرطان الفصيبي المنتشر التي تظهر فيه الخلايا صغيره جدا وتكون بشكل مفرد والسايوبلازم يكون مخاطي .

الاهمية السريرية لهذه التغيرات النسجية غير معروفة ولكن يمكن الاستفادة منها أثناء إجراء العمليات الجراحية ، لتمييز النسيج الطبيعي عن النسيج المصاب ، وبذلك يساعد الطبيب الجراح في التخلص من النسيج المريض والتخلص من المرض .(Rabban , 2010).

المصادر

Alison, M.R.(2001).Cancer,Encyclopedia Of Lif Sciences.Imperial College School Of Medicine, London, UK, Nature Publishing Group ,pp :1-8.

Al-Khayat, T.H ; Al-Rubae , S.H and Al-Khalidy , H.S.(2008). Effect of tamoxifen on antioxidant vitamins, uric acid and gammaglutamyl transpeptidase in breast cancer patients . Iraqi J Medical Sciences,.6 (1);pp:52-59.

American Cancer Society . Breast Cancer Detailed Guide (2013). Atlanta: American Cancer Society;[Www.Cancer.Org](http://www.Cancer.Org).

Balsari A, Casalini P, Bufalino R, Berrino F and Menard S.(2003). Role Of Hormonal Risk Factors In HER2-Positive Breast Carcinomas. Br J Cancer;(88) pp:1032 –1040.

Be. Mac . Macmillan . (2012). Macmillan Cancer Support . England And Wales (261017), Scotland (SC039907) And The Isle Of Man (604). Office 89 Albert Embankment, London, SE1 7UQ. MAC12467_12. Be.Mac@Macmillan.Org.Uk.

Cortner,L.P.and Hiatt,J.L.(2007).Color Text Book of Histology .International Edition ; pp: 485-489.

Colditz, G.A .; Rosner B.A .; Chen W.Y .; Holmes M.D and Hankinson S.E .(2004). Risk Factors for Breast Cancer According to Estrogen and Progesterone Receptor Status. Journal of the National Cancer Institute ;96 (3) pp:218 –28.

- Devita,V.T ; Burstein H.J and Harris J.R.(2008).**cancer principles and practice of oncology.cancer of the breast , Malignant Tumors of the breast. UCSF pathology Department;(43)pp: 1606 -1650.
- Dimitrakakis, C. and Bondy, C. (2009).** Androgens and the breast. Breast Cancer Research: BCR;11(5)p: 212.
- Hankinson,S.E;Manson,J.E;London,S.J; Willett,W.C and Speizer, F.E.(1994).** Laboratory reproducibility of endogenous hormone levels in postmenopausal women.Cancer Epidemiol .Biomar. prev.; (3)p:516.
- Horowitz ,K.B;Mcguire,W.L; Pearson,O.H and Segaloff, A.(1975).** Predicting Response To Endocrine Therapy In Human Breast Cancer: A Hypothesis. Science;(189)pp:726-727.
- Hu, R; Dawood S; Holmes, M.D; Collins, L.C, Schnitt, S.J; Cole, K; Marotti, J.D; Hankinson, S.E, Colditz, G.A and Tamimi, R.M.(2011).** Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. Clin Cancer Res.; (17)pp:1867–1874.
- Hunter, K.W ;Crawford, N.P and Alsarraj, J.(2008).** Rreviewe mechanisms of metastasis. Breast Cancer Research;10(1)pp:1-10.
- Iraqi Cancer Board. Results Of The Iraqi Cancer Registry. (2008).**Baghdad, Iraqi Cancer Registry Center. Ministry Of Health.Bagdad-Iraq.
- Kahan, Z; Gardi, J and Nyari, T.(2006).** Elevated levels of circulating insulinlike growth factor-i, igf-binding globulin-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: acase-control study. Int. J .Oncol;(29)pp:193 – 200.
- Key,T. Appleby,P. Barnes,I; Reeves,G and Endogenous,H.(2002).**Breast cancer collaborative g.endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J. Natl. Cancer. Inst.; (94)pp:606–616.
- Koos ,L.G and Melamed ,M.R.(2006).**koos diagnostic cytology and its histopathologic bases. cerebrospinal and miscellaneous fluide. J.B.lippiincott campany ; pp:1023-1045.
- Koss ,L.G and Melamed ,M.R .(2006).**Koss Dianositic Cytology and Its Histopathologic Bases. The Breast .Lippincott Wiliams and Wilkins ; (67)pp:1081- 1148.
- Luna, L. G. (1968).** Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology. 3rd ed. mcgraw –hill book comp., New York; P: 258.
- Mahdi ,M.G.; Al-Thwaini ;A.N and Al-Faisal,A.M .(2009).** loss of heterozygosity in short arm of chromosome 8 in ffpe breast cancer tissue samples . Iraqi J. Biotech; 8(3)pp:696-703.
- Meyer, T and Hart, I.R (1998).** Mechanisms Of Tumors Metastasis. Eur. J .Cancer ;34(2):pp:214–221.

Mishra, A.K ;Agrawal, U and Negi, S.(2010). Expression of androgen receptor in breast cancer & its correlation with other steroid receptors & growth factors. Indian Journal Medical Research ;(135) pp: 843-852.

National Cancer Institute Of Invironment Health Sciences . (2012).Breast Cancer Risk and Invironmental Factor .Accessed By www.Nehs.Nin.Gov.October.

Pathak, D.R and Whittemore, A.S.(1992). Combined effects of body size, parity, and menstrual events on breast cancer incidence in seven countries. Am .J. Epidemiol;(135)pp:153–168.

Ponten ,J .(2001). Cell Biology Of Precancer. Eur. J .Cancer 37(8)pp:97–113.

Rabban ,J.(2010). Treatment Induced Changes in the Breast Diagnosis and Staging of Residual Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. UCSF Patho. Depart .,pp 2-10.

Rakha, E.A; El-Sheikh, S.E and Kandil, M.A .(2008).Expression of BRCA1 protein in breast cancer and its,prognostic signifi cance. Humam Pathology; (39)pp:857–865.

Rosai, J.(2007) .Why Microscopy Will Remain A Cornerstone Of Surgical Pathology. Lab Invest samples . Iraqi J. Biotech. 8(3): 696-703.

Turrisi, A.T;, Kim, K and Blum, R.(1999). Twice-Daily Compared With Once-Daily Thoracic Radiotherapy In Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently With Cisplatin And Etoposide. N. Engl. J. Med ;(340)pp:265-271.

Wolff, A.C, Hammond, M.E and Schwartz, J.N.(2007). american society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J .Clin .Oncol;25(1),pp:118-145.

World Health Organization International Agency For Research on Cancer.(2010).World Cancer Report . Retrived On 2002-(3),P:335.

Yalda ,M.I .(2013). Estrogen and Progesterone Receptors (ER And PR) status of breast cancer cases in kurdistan and their correlation with pathologic prognostic . Med. J . babylon, 10(1),pp:75-84.

Zhang, Z; Tworoger, S.S ; Eliassen A.H and Hankinson, S.E.(2013). Postmenopausal Plasma Sex Hormone Levels and Breast Cancer Risk Over 20 Years Of Follow-Up . Breast Cancer Resereach Treatment; 137(3),pp: 883–892.