Kufa Journal for Veterinary Medical Sciences Vol.5 No.1 (2014) 34-42

Kufa Journal for Veterinary Medical Sciences
www.vet.kufauniv.com

# دراسة نسجية مرضية لسرطانة الغدة اللبنية المغروسة في اناث الفئران البيض

نور إبراهيم عبد الزهرة شُبَّر*
أحمد حميد العزام** جميل جري الحميداوي***

* كلية التربية للبنات، جامعة الكوفة
** كلية الطب البيطري، جامعة الكوفة
*** كلية التربية للبنات، جامعة الكوفة
E-mail: nh_bio2012@yahoo.com

**الخلاصة :**
أجريت الدراسة الحالية للمدة من تشرين الأول / 2012 ولغاية آب / 2013 في كلية الطب البيطري / جامعة الكوفة هدفت الدراسة إلى متابعة التغيرات النسجية في منطقة الغرس لإناث الفئران البيض المغروسة بسرطانة الغدة اللبنية AM3.
وقد تضمنت الدراسة إستخدام (40) أنثى فأر بعمر (6-8) أسبوع وبمعدل وزن (25)غرام غُرِسَتْ بسرطانة الغدة اللّبنية الفأري AM3 في المنطقة الفخذية الظهرية صعوداً للمنطقة العنقية ، إذ ظهر الورم في (28) فأرة . قُسِّمَتْ إلى أربع مجاميع كل مجموعة تضم سبعة فئران . خضعت فئران المجموعة الأولى إلى الإختبارات بعد (48) ساعة من الغرس أما المجموعة الثانية بعد (10) أيام من الغرس والمجموعة الثالثة بعد (20) يوم من الغرس وأخيراً المجموعة الرابعة بعد ( 30)يوم من الغرس . لقد أظهر الفحص العياني للحيوانات في المجاميع المختلفة إن الورم نَمَى على شكل بروز غير منتظم الحدود مع تساقط شعر وتقرّح الجلد المغطي يصاحبه وجود إفرازات لمادة حليبية اللّون .
أظهر التشريح المرضي لكتلة الورم وجود فصيصات صغيرة ذات ألوان متباينة فضلاً عن وجود نسيج ليفي محيط بكتلة الورم ومقسماً لها ويزداد في سمكه مع تقدّم عمر الورم كما لوحظ مناطق واسعة من التنخر في مركز الكتلة .
دلّت نتائج الفحص المجهري النسيجي لكتلة الورم في المجموعة الأولى على وجود تجمعات صغيرة من الخلايا الورمية تحت الجلد في منطقة الغرس مع تجمع الخلايا الورمية وكذلك إرتشاح الخلايا المناعية وخصوصاً العدلات، أما المجموعة الثانية فقد أظهرت وجود جزر من خلايا ورمية وإن كتلة الورم مقسَّمة بواسطة حواجز ليفية إلى فصيصات مع غزارة الأوعية الدموية وإحتقانها وكذلك ظهور تفاعل مناعي ضمن كتلة الورم نتيجة إرتشاح الخلايا اللمفية وخصوصاً اللمفوسايت وإن الخلايا الورمية تترتب بشكل أشرطة وأسناخ وتكون ذات أحجام مختلفة تتميز بتباين أشكالها وفرط الصبغين وزيادة في حجم النواة نسبة للهيولي كما لوحظ الشكل الإنشطاري ، أما نتائج المجموعة الثالثة فقد أظهرت زيادة في كمية النسيج الليفي وكذلك وجود مناطق واسعة من التنخر وفقدان الشكل العام ، وقد بيّنت نتائج المجموعة الرابعة زيادة كبيرة وتغلظ في النسيج الليفي داخل الكتلة وإتساع مناطق التنخر وإنحسار النسيج الورمي وكذلك وجود تجاويف تحوي على بقايا خلايا ميتة وزيادة الفضلات الخلوية الحاوية على الخلايا الإلتهابية الميتة.

**الكلمات المفتاحية:** (AM3احمد- مجيد 2003) ، سرطانة الغدة اللبنية ، اناث الفئران البيض.

# Histological study for murine mammary adenocarcinoma implanted in female Albino mice

Noor Ibrahim Abdulzahra Shubbar *
Ahmed Hameed Al-Dabhawi ** Jameel Jerri Al-Hameedawi***

*College of Education for Girls, kufa University
**College of Veterinary Medicine, kufa University
***College of Education for Girls, kufa University

**Abstract:**

The current study was carried out in University of Kufa/ College of Veterinary Medicine during the period extending between October 2012 and August 2013, The aime of present study to follow the histological changes of growing tumor in female albino mice which were injected with cells of murine mammary adenocarcinoma AM3.

The study included use of (40) females albino mice at age (6-8) weeks ,( 25)g weight average . All mice were injected by cells of murine mammary adenocarcinoman (AM3) in subcutaneous of femoro – dorsal region , and ascending to cervical region.

The tumor was successfully implanted into (28) mice .These mice divided into four groups , each contains seven tumor-bearing mice . The animals of the first group subjected to the investigations after (48) hrs from implantation , while those of ($2^{nd}$,$3^{rd}$), and ($4^{th}$) groups after 10,20,30 days respectively .

The gross examination of the animals of different groups showed that the tumor grew as irregular projection with loss of hair and erosion of overlying skin with milky discharge.

The post-mortem examination revealed that the tumor mass was divided into small lobules with various coloures and the tumor mass surrounded by fibrous tissue which increase in thickness as the tumor increased in the age . Extensive areas of necrosis were noticed in the centers of the tumor masses .

The microscopic examination of tumor masses in the first group revealed there were sub cataneous small aggregation of tumor cells at the implantation region as well as dispersion of the implantated tumor cells .The inflammatory cells ,especially neutrophils were infiltrated .

In the second group ,the tumor masses showed lobulation by fibrous septa with proliferation of new blood vessels with congestion of them. Infiltaration of inflammatory cells , particularly the lymphocytes .

The tumor cells arranged as ribbons and acini ,characterized by hyperchromacia pleomorphism , high N/C ratio as well as appearance of mitotic figures .

The histological features of the third group revealed increase in the fibrous tissue with extensive necrotic areas and loss of architecture , these appeared in the fourth group in addition to the presence of cellular debris with dead inflammatory cells.

**Keywords :** AM3 , murine mammary adenocarcinoma ,female Albino mice.

**المقدمة:**

يُعد مرض السرطان مشكلة صحية كبيرة تواجه المجتمعات العالمية بشكل عام ،كما إنه أحد أسباب زيادة حالات الوفيات بين الأشخاص لأنه لا يُحدد عند عضو معين لكنه سرعان ما ينتشر إلى العديد من أعضاء الجسم ومن ثم يؤدي إلى الوفاة (2،1). وطبقاً لدراسة أجرتها المنظمة الأمريكية للسرطان (3) فأن نسبة الوفيات في العالم بسبب السرطان تُقدّر بـ (2-3 %) أي وفاة ما يقارب 3500 شخص سنوياً . وحدثت نحو (70%) من مجمل وفيات السرطان في البلدان المنخفضة الدخل والبلدان المتوسطة الدخل . ومن المتوقع أن يزداد إرتفاع عدد الوفيات الناجمة عن السرطان على الصعيد العالمي ، وأن تناهز (13,1) مليون وفاة في عام 2030 (4) . ومن السرطانات الأكثر شيوعاً هي سرطان الرئة والكبد والقولون والمستقيم والثدي والمبيض والبروستات والتي تسبب أكثر من حالة وفاة سنوياً (5) . ويعد سرطان الثدي من أكثر السرطانات شيوعاً عند الأناث في العالم بصورة عامة وفي الشرق المتوسط والعراق بصورة خاصة ، حيث تبلغ نسبة الإصابة به (23%) من مجموع السرطانات التي تصاب بها المرأة في العالم ، وعلى الرغم من إعتقاد البعض أنّ ذلك السرطان هو من أمراض العالم المتقدّم ، إلا أنّ معظم الوفيات الناجمة عنه (69 %) تحدث في البلدان النامية (6) . كما أن معدلات بقَاء مرضى سرطان الثدي على قيد الحياة تتراوح بين (80%) أو أكثر في أمريكا الشمالية والسويد واليابان ، و (60%) في البلدان المتوسطة الدخل ، وأقل من(40 %) في البلدان المنخفضة الدخل ، يشكل سرطان الثدي في العراق حوالي ثلث نسبة السرطانات التي أصيبت بها المرأة العراقية (32 %) وفقاً لما هو مدوّن في سجل السرطان العراقي الأخير الذي يُبيِّن أن سرطان الثدي يحتل المرتبة الأولى بين السرطانات التي تصاب بها المرأة العراقية (7) ان الهدف من هذه الدراسة هو متابعة

التغيرات النسيجية في منطقة الغرس من الأسبوع الأول إلى الأسبوع الخامس بعد الغرس.

**المواد وطرائق العمل:**

**غرس سرطان الغدة اللبنية في أناث الفئران البيض**

تم أخذ أنثى فأر مصابة بسرطان الغدّة اللّبنية الفأري Murine Mammary Aadeno Carcinoma من قبل المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية إذ أخذ الورم من الفأرة المصابة وغُرِسَ في (40 ) فأرة سليمة وحسب الطريقة الآتية :

تم تعقيم سطح كتلة الورم بإستعمال الكحول الأثيلي (70 % ) ثم أُدْخِلَتْ إبرة قياس G18 في كتلة الورم ورشفت الخلايا Aspirated ( وعُمِلَ على تفتيت النسيج السرطاني المسحوب من الفأرة المصابة إلى كتل أصغر ليسهل عملية سحب الخلايا ويتم ذلك عن طريق تحريك الإبرة وهي داخل كتلة الورم في الفأرة المصابة في عدة اتجاهات) وبذلك تم الحصول على كمية ما بين ( 3 – 5 ) سم$^3$ ، وبعدها تم سحب الخلايا ونقلها إلى بيكر معقّم وفي ظروف معقّمة ثم أُضِيف لهذه الخلايا حجم مساوي من الـ PBS المعقّم ثم تترك لمدة 15 دقيقة لأجل ترسّب الخلايا وللتخلص من حطام الأنسجة والدم و الذي يتجمع في الطبقة الطافية ثم أُهْمِلَتْ الطبقة الطافية ويضاف داريء الفوسفات الملحي مرة أخرى بكمية 10 مليلتر تكفي لحقن 40 فأرة ويسحب محلول الخلايا بواسطة محاقن طبية معقّمة .

حُضِّرَتْ الفئران المُعَدَّة للحقن وتعقّم أولاً المنطقة المُعَدَّة للحقن وتُحْقَنْ كل فأرة بكمية 0.25 مليلتر من الخلايا وتم ذلك بإستخدام إبرة قياس G18 وتم الحقن بإدخال الإبرة من المنطقة الفخذية الظهرية وصعوداً إلى المنطقة العنقية (منطقة الغرس) ، وهنا تم حقن الخلايا ثم بعدها عملت ضغطة خفيفة على المنطقة ما قبل العنقية لمنع رجوع العالق الخلوي المحقون والذي قد يخرج من فتحة سحب الإبرة ثم بعد ذلك نراقب الفئران المحقونة فردياً لملاحظة تطوّر حدوث الورم في الفئران المحقونة.

**التحضيرات النسجية:**

أخذت كتلة نسيجية صغيرة بأبعاد 1سم×1سم وتم إجراء التحضير ثم الفحص النسيجي و كالآتي:

1- التثبيت fixation :-

ويتم بواسطة محلول (NBF%10) الذي يحضّر عن طريق أضافة 100 مللتر فورمالين تركيز (37-40%) الى في 900 مللتر ماء مقطرثم نضيف 4 غرام أحادي فوسفات الصوديوم مع 6.5 غرام ثنائي فوسفات البوتاسيوم لتحضير لتر واحد (8).

حيث نضع العينات النسجية في عبوات بلاستيكية تحتوي على (NBF%10) لمدة ثلاثة ايام.

2- معاملة النسيج Tissue processing :-

وتتم بواسطة سلسلة من الخطوات التي تحدث في جهاز التمرير الأوتوماتيكي Histokinet حيث عند إخراج العينة من (NBF%10) تقطّع إلى قطع صغيرة يتراوح سُمكُها واحد ملمتر لتوضع في عليبات بلاستيكية صغيرة cassettes ثم توضع هذه العليبات في سلة معدنية basket نضعها بجهاز التمرير الأوتوماتيكي الذي يغير موقع هذه السلة اوتوماتيكياً من دورق إلى آخر وتكون الخطوات كالاتي :

أ- إزالة جزيئات الماء Dehydration :-

إزالة جزيئات الماء من النسيج عن طريق زيادة تراكيز كحول الإيثانول (100%,100%,100%,95%, 90%,85%,70%) لمدة ساعتين لكل تركيز .

ب- الترويق Clearing :-

ونقصد به ترويق النسيج من الكحول بواسطة الزايلين Xylene الذي يكون في دورقين كل دورق لمدة ساعتين.

ت- الترشيح Impregnation :-

وهي آخر خطوة تتم بواسطة إمرار العينة بدورقين كل دورق يحوي على شمع البارافين لمدة ساعتين لكل دورق وتكون درجة حرارته (56-58ºc) .

ث- الطمر Embedding :-

وتمت بواسطة جهاز الطمر Embedding Center بعد إخراج العينات من جهاز التمرير في صباح اليوم التالي نضع العليبات البلاستيكية في جهاز الطمر ونصب فوقها البارافين أوتوماتيكياً إلى أن يغمر العينة حيث يشكل طبقة أو قالب متساوي من جميع الجوانب ثم نضع هذه القوالب على منطقة التجميد الصغيرة في الجهاز لكي تتصلب القوالب .

ج- التقطيع Cutting :-

تم بواسطة جهاز التقطيع الدوار Rotary Microtome تم تقطيع النسيج إلى مقاطع ذات سُمُك ( 5 4 - مايكروميتر) ثم ثُبِّتَتْ هذه المقاطع على شرائح زجاجية نظيفة ثم وُضِعَتْ بالفرن بدرجة حرارة 60ºc لمدة نصف ساعة لغرض تثبيت النسيج على الشريحة الزجاجية لغرض التصبيغ .

3- التصبيغ Staining :-

تم تصبيغ المقاطع النسيجية بواسطة صبغة Harris Hematoxylin اذ استعملت هذه الصبغة لتصبيغ النواة باللون الأزرق وصبغة الـ Eosin التي تصبغ السايتوبلازم باللون الوردي وتكون خطوات التصبيغ كما يلي:

أ- الزايلين Zylene : ثلاث خطوات كل خطوة دقيقتان وذلك لإزالة شمع البارافين.

ب- الإيثانول Ethanol : ثلاث خطوات كل خطوة دقيقتان ويكون التدرج بتركيز كحول الإيثانول تنازلياً كالآتي (100% , 90% , 70%) وذلك لإعادة جزيئات الماء .

ت- التصبيغ Hematoxylin : ويكون لمدة خمس دقائق لكي تتصبغ الأنوية .

ث- الغسل Tap water : لغسل المقاطع النسيجية بالماء لمدة خمس دقائق لتخفيف حدة صبغة الهيماتوكسلين.

ج- الغمر وإخراج الشرائح الزجاجية بسرعة لثلاث مرات في محلول حامض الخليكAcetic acid بتركيز 1% وذلك لتخفيف حدة اللون .

ح- الغسل Tap water : لمدة خمس دقائق أيضاً لإزالة حامض الخليك من المقاطع النسيجية.

خ- التصبيغ Eosin : ويكون لمدة خمس دقائق لكي يتصبغ السايتوبلازم بالصبغة الوردية .

د- الإيثانول Ethanol : ثلاث خطوات كل خطوة تمرير سريع ويكون التدرج بتركيز كحول الإيثانول تصاعدياً (70% ,90% ,100%) وذلك لإزالة جزيئات الماء من النسيج.

ذ- الزايلين Zylene : ثلاث خطوات كل خطوة دقيقتان .

ر- إضافة مادة DPX إلى الشرائح الزجاجية ثم إزلاق غطاء الشريحة الزجاجية بهدوء لكي يغطي النسيج بالكامل ويمنع حدوث فقاعة .

**النتائج:**

**الفحص المجهري:**

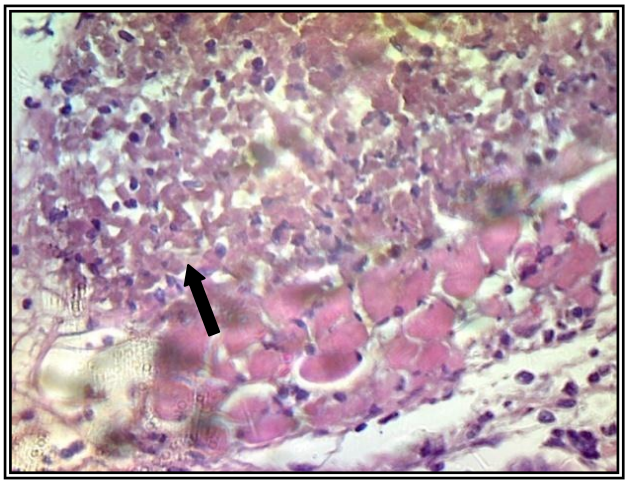
❖ **المجموعة الأولى G1 :** أظهر الفحص النسيجي لكتلة الورم بعد 48 ساعة وجود كتلةٍ صغيرةٍ من الخلايا الورمية تحت الجلد لمنطقة الغرس مع تجمع بعض الخلايا الورمية في المنطقة كما لوحظ إرتشاح الخلايا الإلتهابية وخصوصاً العدلات والخلايا البلعمية أحادية النواة في المنطقة المحيطة بالورم وكذلك في منطقة الأدمة والنسيج الليفي مابين العضلات الهيكلية (صورة رقم 1) كما تظهر (الصورة رقم 2) حدوث نزف في منطقة تحت الجلد.

❖ **المجموعة الثانية G2 :** إن الفحص النسيجي بعد 10 أيام يظهر وجود جزر من كتلة ورمية منغمرة في النسيج الليفي تحت الجلد و إن كتلة الورم مقسّمة بواسطة حواجز ليفية إلى فصيصات وهذه الفصيصات تضم أشرطة وأسناخ من الخلايا الورمية كما يظهر تكاثر الأوعية الدموية وإحتقان بعضها ضمن كتلة الورم وكذلك ظهور تفاعل إلتهابي ضمن كتلة الورم نتيجة إرتشاح الخلايا الإلتهابية وخصوصاً خلايا اللمفوسايت (صورة رقم 3).

إن الخلايا الورمية تترتب بشكل أشرطة وأسناخ وتتميز هذه الخلايا بتباين أحجامها pleomorphic وتكاثف صبغتها hyperchromatic ووضوح النّويّات وزيادة نسبة حجم النواة الى الهيولي كما لوحظ الشكل الإنشطاري mitotic figure وعملية إنشطار بعض الخلايا الورمية وكذلك يظهر أيضاً إرتشاح الخلايا الإلتهابية كالعدلات والخلايا اللمفاوية كما يلاحظ إحتقان الأوعية الدموية وتكاثرها(صورة رقم 4 ).

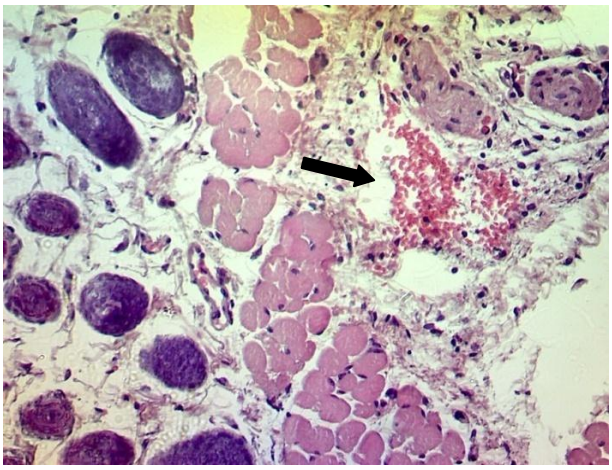
❖ **المجموعة الثالثة G3 :** أظهر الفحص المجهري زيادةً في كمية النسيج الليفي المحيط لكتلة الورم وإرتشاح ملحوظ للخلايا اللمفاوية (صورة رقم 5). إن مركز الورم أظهر خلايا ورمية نموذجية الشكل والتي تتصف بتباين أشكالها وتكاثف صبغتها (صورة رقم 6) ، كما لوحظ وجود منطقة واسعة من التنخّر التجلّطي خصوصاً في مركز الورم ، حيث تتميز المنطقة بفقدان الهيكل العام Tissue Architecture وتحلّلها Karyolysis (صورة رقم 7).

❖ **المجموعة الرابعة G4 :** أظهر المقطع النسيجي لكتلة الورم زيادةً كبيرةً في النسيج الليفي داخل الكتلة وكذلك إتساع منطقة التنخّر وإنحسار النسيج الورمي من أطراف الكتلة وكذلك وجود تجويفٍ واسعٍ يحتوي على بقايا خلايا ميتة نتيجة التنخّر ، (صورة رقم 8) . وعند دراسة طبيعة النسيج لمركز الورم لوحظ مناطقَ واسعةً من التنخّر وزيادة الفضلات الخلوية Cellular debris والحاوية على خلايا إلتهابيةٍ ميتةٍ (صورة رقم 9) .



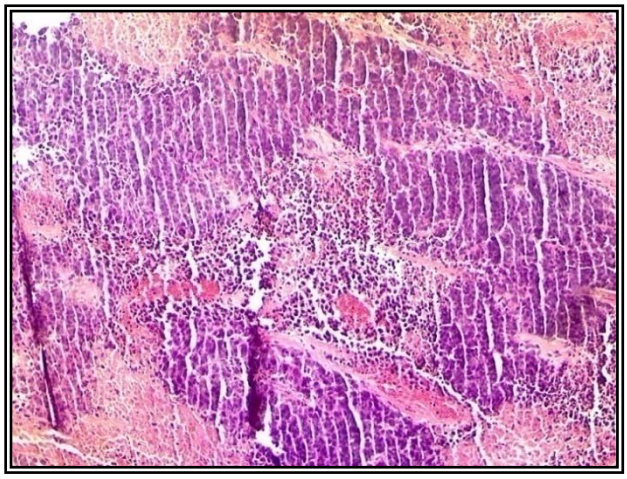
**صورة رقم 1:-**

المقطع النسيجي يظهر تجمع الخلايا الورمية وإرتشاح الخلايا الإلتهابية حول الورم في المجموعة الأولى . (H&E stain،400X)



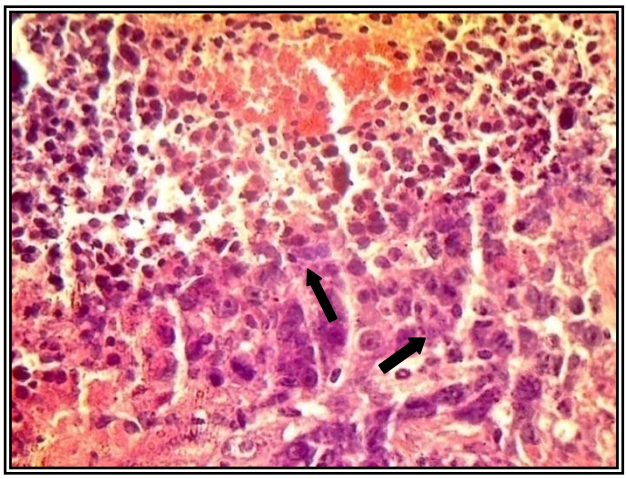
**صورة رقم 2:-**

الصورة تظهر حدوث نزف في منطقة تحت الجلد في المجموعة الأولى . (H&E stain،400X)



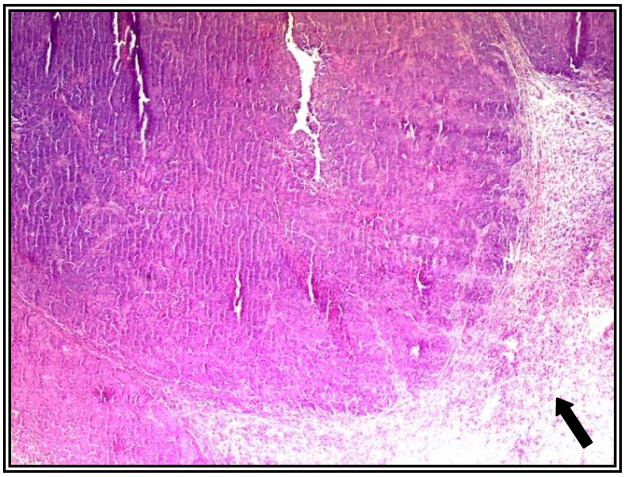
**صورة رقم 3:-**

الصورة هنا توضح كتلة الورم مقسّمةً بواسطة حواجز ليفية إلى فصيصات وكل فصيص يضمّ أشرطة من الخلايا الورمية بالإضافة إلى الخلايا الإلتهابية المحيطة بالورم في المجموعة الثانية . (H&E stain،200X)

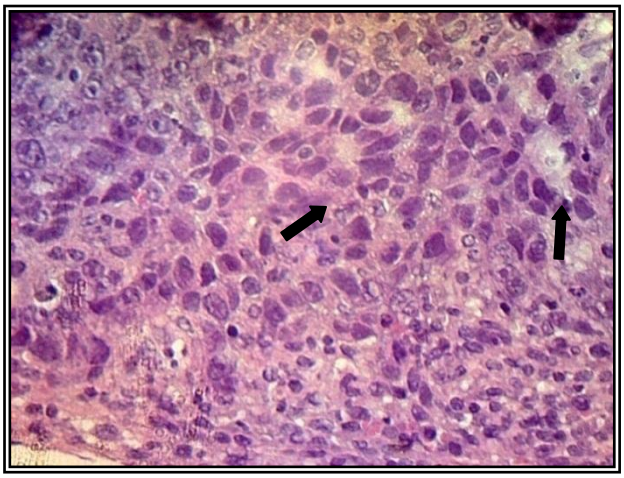


**صورة رقم 4:-**

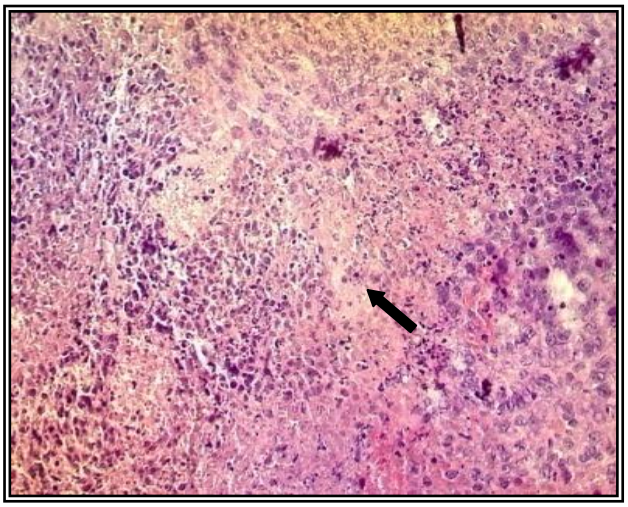
يظهر المقطع النسيجي مميزات الخلايا الورمية بشكلٍ واضحٍ وذلك من خلال ترتيب هذه الخلايا بشكل أشرطة وتباين أحجامها وتكاثف صبغتها ووضوح نُوَيَّتِها كما لوحظ هنا الشكل الإنشطاري Mitotic figure بشكلٍ واضحٍ في المجموعة الثانية . (H&E stain،400X)



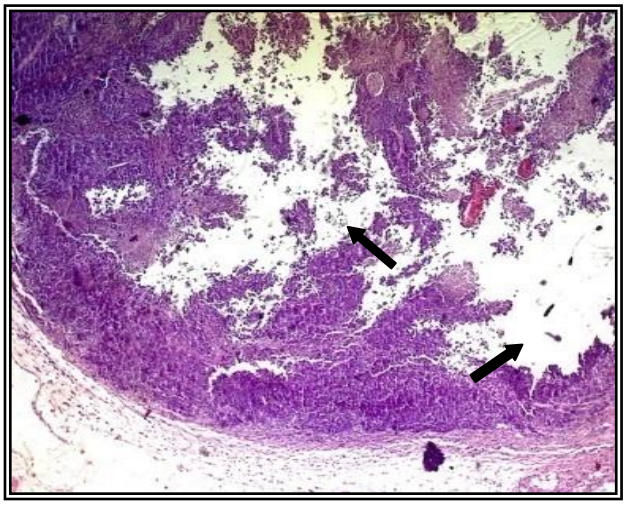
**صورة رقم 5:-** توضّح هذه الصورة كثافة النسيج الليفي المحيط بكتلة الورم في المجموعة الثالثة . (H&E stain،100X)



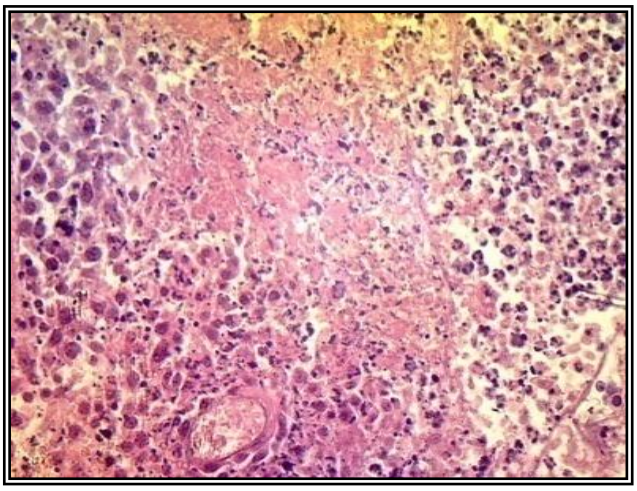
**صورة رقم 6:-** المقطع النسيجي يوضّح ظهور الأسناخ وتكون الخلايا الورمية متميزة بتباين أحجامها وأشكالها بالإضافة إلى تكاثف صبغتها ووضوح النُّوَيَّات وزيادة حجم الأنوية نسبة للسايتوبلازم فى المجموعة الثالثة . (H&E stain،400X)



**صورة رقم 7 :-** الصورة تظهر وجود مناطق واسعة من التنخّر التجلّطي وكذلك فقدان الهيكل العام Tissue Architecture وتحلّلها Karyolysis في المجموعة الثالثة . (H&E stain،200X)



**صورة رقم 8:-** الصورة هنا تظهر وجود تجاويف واسعة تحتوي على خلايا ميتة بالإضافة إلى وجود النسيج الليفي في المجموعة الرابعة . (H&E stain،100X)





**صورة رقم 9:-** يظهر المقطع النسيجي مناطق واسعة من التنخّر وزيادة الفضلات الخلوية Cellular debris الحاوية على خلايا إلتهابية ميتة في المجموعة الرابعة . (H&E stain،200X)

**المناقشة:**

**الدراسة المجهرية النسيجية:**

إن الإستجابة المناعية الموضعية للخلايا الورمية المنبتة أو المغروسة أظهرت وجود إرتشاحاً للخلايا المناعية وبالأخص خلايا العدلات والخلايا البلعمية أحادية النواة في الأدمة ومابين العضلات الهيكيلية تحتها ، كما أظهرت المقاطع النسيجية بعد 48 ساعة من الحقن وجود إحتقان في منطقة الإنبات ، إن كل هذه التغيرات هي مؤشر للإستجابة الإلتهابية الحادة وهذا يتوافق مع ما ذكره (9) . حيث ذكر إن خلايا العدلات يمكن أن تتواجد في مناطق الإلتهاب الحاد بعد 24 ساعة من الإلتهاب ويسبب ذلك إحتقاناً في الأوعية الدموية مما يسبب إحمرار المنطقة وإرتفاع درجة حرارتها فضلاً عن تغير نفاذية جدران الأوعية الدموية مما يؤدي إلى الوذمة وتورم المكان وكلها علامات الإلتهاب الحاد. إن النتائج أعلاه تتوافق تماماً مع ما ذكره (10) .

إن الخلايا الورمية المغروسة أظهرت تجمع في منطقة الغرس مما أدى ذلك إلى ظهور كتل صغيرة تحت الجلد وهذا ما يمكن تفسيره إلى أن الروابط ما بين الخلوية والتي تم تكسير الكثير منها في عملية تحضير الخلايا للإنبات لم تعاود الإرتباط مرة أخرى .

إما الفحص النسيجي بعد 10 أيام فقد أظهر الشكل النموذجي للخلايا الورمية والتي تتميز بتباين أحجامها وتكاثف صبغتها ووضوح النويات وزيادة نسبة حجم الأنوية للهيولي ، وهذا ما أظهره أيضاً (11).

إن نمو الخلايا الورمية تحت الجلد بشكلٍ ناجح بعد الغرس يمكن أن يعود إلى خواص التكيّف الخاص بالنوع كنتيجةٍ للغرس المتكرر في نفس النوع من الفئران وعدم قدرة الجهاز المناعي على تشخيص الخلايا المغروسة كخلايا غريبة حتى وإن لم تستخدم العوامل المخفضة للمناعة . ولقد ذكر باحثون آخرون أن الأيام الأولى من الغرس أظهرت تثبيطاً للخلايا التائية من خلال عوامل مفرزة من الخلايا الورمية مثل TGF-B Tumor Growth Factor وVEGF Vascular Endothelial Growth Factor (12).

إن تقسيم كتلة الورم إلى فصيصات وظهور الفصيصات يتطابق مع ما ذكره (13) من إحتفاظ الورم المغروس بالخصائص النسيجية المميزة للورم الأصلي . (14,13) .

إن المقاطع النسيجية لكتلة الورم في المجموعة الثانية أظهرت وجود نسبة عالية من الخلايا اللمفاوية وهذا ما يؤكد على ما ذكره ( 15) من أن الخلايا اللمفاوية المترشحة كلاً من (CD8+,CD4+) تكون بشكلٍ كبير في السرطانات المنتشرة والسرطانات الغازية ، كما إن الإستجابة الإلتهابية الحادة تتضمن أيضاً قيام Th1CD4+ وكذلك CD8+ في تنظيم السمية الخلوية للخلايا السرطانية بشكل مباشر بينما تستقطب بشكل غير مباشر الخلايا المناعية الطبيعية لغرض كبح الورم وهذا ما ذكره (16).

إن تكاثر الخلايا المبطنة للأوعية الدموية وتكوين أوعية دموية جديدة هو أحد متطلبات إستمرارية الأورام للنموّ وهذا ما ظهر جلياً في مقاطع المجموعة الثانية ويمكن تفسير هذه العملية إلى أن الخلايا الورمية وربما الخلايا البلعمية ترتشح بينها ويمكن أن تفرز ما يسمى العوامل المولّدة للأوعية الدموية في الأورام Tumor angioginc factors ومنها Fibro blast Growth Factor B-FGF و أيضاً جزيئات تشابه تركيبياً للـ RNA تسمى Angiogenin ونتيجةً لذلك تتكون شبكة من أوعية دموية ذات جدران رقيقة ويكون تكاثر خلايا بطانتها فعال جداً ضمن نسيج الورم النامي وهذا ما ذكره (17) .

لقد أظهرت المقاطع النسيجية في المجموعتين الثالثة والرابعة وجود مناطق واسعة من التنخّر التجلّطي خصوصاً في مركز الورم وفقدان الهيكل العام للنسيج ويمكن أن يعزى ذلك إلى أن التكاثر السريع للخلايا الورمية يفوق قدرة تكوين خلايا دم جديدة مما يؤدي إلى قلّة أو عدم كفاءة إيصال المواد الغذائية والأوكسجين بنسبٍ كافيةٍ مما يؤدي إلى عملية التنخّر ، كما إن ظهور مناطق واسعة من التنخّر هو أحد مميزات الأورام الخبيثة سريعة النموّ وهذا يتوافق تماما مع ماذكره (18) .

إن أحد أسباب حدوث التنخر هو الإنتاج الكبير والغير مسيطر عليه للجذور الأوكسجينية الحرة مما يؤدي إلى Lipid Peroxidationو Protein denaturation وتحطم سلاسل الـ DNA (19) .

ويمكن أن تكون هناك حالات من موت الخلية المبرمج Programmed cell death تعود إلى زيادة تعبير العوامل المنظمة لهذه الظاهرة ومنها Bcl-2/Bax (20) .

إن العمليتان كِلتيهما ( التنخر التجلطي وموت الخلية المبرمج) متوقع حدوثهما في كتلة الورم فالتنخر هو موت خلية إعتيادي له مميزات العمليات السلبية بينما موت الخلية المبرمج هو نوع خاص من موت الخلية له مميزات العملية الايجابية (21) .

إن تفسيرنا لزيادة كمية النسيج الليفي المحيط بكتلة الورم يعكس زيادةً في العوامل المحفزة لتكوين نسيج حُبَيْبِي جديد ونُضْج النسيج الحُبَيْبِي القديم وهذه العوامل ناتجة عن إستمرار العملية الإلتهابية .

**المصادر:**


1. **Jemal, A. ; Siegel, R. ; Ward, E. ; Murray, T. ; Xu, J. and Thun, M.J.** (2007). Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin., 57:43-66.

2. **Toshio,N.;Akiko,K.;Yuasa,M.;and David,O. (2008)**. Mechanism of growth

of inhibitory effect of blume balsamifera.Biochem., 772(5)1183-89.

**3. American Cancer Society,** A biotechnology company dedicated to cancer treatment, viewed on 25 January (2006).

**4. Coleman, M.P.**(2008). Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study. Lancet Oncology,9:730–56.

**5. Shivjee, K.; Stuti, S.; Usmeet, K.; Nisha, R. and Vandita, K.** (2012). A novel exploring approach of cancer chemotherapy by multiple emulsion system. International research journal of pharmacy, 3(2): 13-22.

**6. Globocan.**( 2008). Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2010 (http://globocan.iarc.fr/, accessed 18 April 2012).

**7. Iraqi cancer registry.**( 2008). Baghdad, Iraqi Cancer Board, Ministry of Health, Iraq.

**8. Fox,C.H.,Johnson,F.B.,Whiting,J.,Roller,p.p.**(1985).Formaldehyde fixation.Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 33 : 845-53.

**9. Kumar,V.;Abbas,A.K.;Fausto,N. and Mitchell,R.N.** (2007). Robbins Basic Pathology 8thed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Philadephia. Pp.:173-223.

**10. Cotran,R.S.;Kumar,V. and Collins,T.**(1999).Robbins Pathologic Basis of Disease 6th ed.. W.B. Sanders Company,Philadelphia,pp:260-328.

**11. الشيباني ، رغد ضياء عبدالجليل (2006)** . تأثير مستخلصات الخام والنقية لأوراق نبات الدفلة *Neriumoleande* على الخلايا الطبيعية وخطوط الخلايا السرطانية النامية في المختبر وفي الفئران المختبرية ، أطروحة دكتوراه ، كلية العلوم / الجامعة المستنصرية .

**12. Birkeland, S.A.;Storm, H.H.; Lamm, L.U.; Barlow, L.; Blohme .I.; Forsberg,B.; Eklund, B.; Fjeldborg, O.; Friedberg, M.; Frodin, L.**(1995). Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries. 60:183-189.

**13. Steel, G.G.; Courtenay, V.D. and Peckham, M.J.** (1983). The response to chemotherapy of a variety of human tumour xenografts. Br. J. Cancer. 47: 001-013.

**14. Tyler, K. L.; Clarke, P.; Debiasi, R. L.; Kominsky, D. and Poggioli, G. J.** (2001). Reoviruses and the host cell. Trends in Microbiology, 9 (11): 560-564.

**15. Wong, PY; Staren, ED; Tereshkova, N.; Braun, D.P.**(1998). Functional analysis of tumor-infiltrating leukocytes in breast cancer patients, 76:95-103.

**16. Denardo,D.G. and Coussens, L.M.** (2007). Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. Breast Cancer Research, 9 (4): 1-10 .

**17. Underwood,J.C.E.**(2004).General and Systematic Pathology Int.4th. ed. ;Churchill Livingstone. Edinbergh.

**18. Boshoff, C. and Weiss, R.**(2002): AIDS-relatemalignancies. Nat Rev Cancer., 2:373-82.

**19. Yadav,J.S.;Thakur,S. and Chadha,P.**(2003).Chyawanprash awaleha: a genoprotective agent for Bidi smokers.Int. J. Hum. Genet.,3:33-38.

**20. Thatte,U.;Bagadey,S.;and Dahanakar,S.**(2000).Modulation of

**Lieberthal,W.**(2001).Role of apoptosis of renal tubular cells in acute renal failure:Therapeutic applications. Apoptosis,6:83-102.

program-med cell death by medicinal plants. Cell Mol. Biol.,46:199-214.

**21. Rana, A;Sathyanarayana,P. and**