تعبيرية الواسم اللحمي CD10 كعامل إنذاري في سرطانة الثدي الغازية

صفاء قطليش– طالبة دكتوراه في قسم التشريح المرضي _ كلية الطب البشري _ جامعة دمشق

الدكتور محمد اياد الشطي – أستاذ في قسم التشريح المرضي – كلية الطب البشري– جامعة دمشق

الدكتور أيمن صمون _مدرس في قسم التشريح المرضي _ كلية الطب البشري_ جامعة دمشق

الملخص

خلفية البحث:سرطانة الثدي أشيع السرطانات عند النساء ،وعلى الرغم من كونه خباثة ظهارية إلا أن اللحمة الورمية تلعب دوراً في إحداث الغزو والنقائل وتعتبر واسمات اللحمة حالياً هي مشعرات منبثقة حديثاً ذات دور هام في تقييم الإنذار في سرطانة الثدي الغازية.

هدف البحث:يهدف لتقييم تواتر تعبيرية الواسم CD10 في سرطانات الثدي الغازية لتقييم الأهمية الإنذارية لتعبيرية الواسم وعلاقته بعوامل باثولوجية كالمستقبلات الهرمونية والمشعر التكاثريKI67.

المواد والطرائق: شملت الدراسة 100 سيدة لديها سرطانة ثدي ،أُخذت مقاطع تمثيلية ولونت بتلوين هياتوكسيلين – أيوزين وطبق تفاعل مناعي مع الواسم CD10 وعدد من المشعرات المعيارية الإنذارية المعروفة ثم حللت إحصائياً علاقة تعبيرية هذا الواسم بالمشعرات الإنذارية الباثولوجية المعروفة في سرطانة الثدي الغازية .

النتائج: كانت تعبيرية الواسم CD10 على اللحمة ذات ارتباط إيجابي (طردي) هام مع كل من الدرجة النسيجية (p=0.000) والمشعر التكاثري(p=0.000) و الHER2/neu(p=0.002)

، و إرتباط سلبي(عكسي) هام مع تعبيرية المستقبلات الهرمونية (p=0.041) ER و PR (p=0.018).

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

الكلمات المفتاحية: اللحمة –الواسمCD10–سرطانات الثدي الغازية

أعد هذا البحث في سياق رسالة الدكتوراه للدكتورة صفاء قطليش بإشراف

الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي والمشرف المشارك المدرس الدكتور أيمن صمون

Stromal CD10 Expression as a Prognostic Factor in Invasive Breast Carcinoma

Dr.Safaa Qatleesh –Doctorate study in pathology Department,Faculty of Medicine, Damascus University.

Dr.M Eyad Chatty –Professor at the Faculty of Medicine,Damascus University.

Dr.Ayman Sammoun–Professor at the Faculty of Medicine,Damascus University.

Abstract

Introduction: Breast carcinoma is the most common cancer in women. Although breast carcinoma is an epithelial malignancy, the stroma plays a key role in modulating tumor invasion and metastasis. Stromal markers are now emerging as novel markers in assessing the prognosis of invasive breast carcinoma.

Aim and objectives: To estimate the frequency of expression of CD10 in invasive breast carcinomas, and to assess prognostic significance of CD10 expression and its correlation with other pathological factors such as:grade of tumor , hormonal receptors and proliferative index KI67.

Materials and methods: A total of 100 cases of breast carcinoma were included in the study. Representative sections were taken and H&E staining was done. Immunohistochemistry was performed with CD10. expression of CD10 in stroma was statistically

analyzed with different known prognostic markers of breast carcinoma.

Results: expression of CD10 in stromal cells was found to be significant positive correlation with increasing tumour grade (P =0.000), HER2/neu positivity(P=0.002) , High proliferative index (P=0.000), significant negative correlation with ER(P=0.041) and PR(P=0.018)

Conclusion: our findings concerning the positive correlations between CD10 expression and tumor grade, HER2 positivity and negative correlation with hormonal receptors (ER and PR) suggest a strong effect of CD10 expression on aggressive behavior of breast carcinoma and introduce this marker as a potential prognostic determinant in breast carcinoma ,so the inhibition of CD10 expression may be used as supplementary therapy in given solid tumors including invasive breast carcinoma.

Key words

Stroma- marker CD10 –Invasive Breast Carcinoma

This research is prepared in the context of PhD degree by Dr.Safaa Qatleesh and supervision by Prof.M Eyad Chatty and Prof.Ayman Sammoun.

مقدمة:

سرطانة الثدي هي الورم الخبيث الأكثر شيوعاً عند النساء ويشكل 25–33% من كل السرطانات عند النساء ، مع معدل حدوث أكثر من 1.7 مليون حالة سنوياً حول العالم[1]

مصطلح سرطانة الثدي الغازية Invasive Breast Carcinoma(IBC) يشير لمجموعة كبيرة ومتغايرة من الأورام الظهارية الخبيثة للعناصر الغدية في الثدي[2] ،تكتشف الغالبية العظمى من سرطانة الثدي خلال مرحلة ما بعد سن الضهي، رغم ذلك فإن سرطان الثدي قد يتطور بأي عمر من الطفولة حتى عمر متقدم[1].

حجم الورم البدئي و النقائل للعقد اللمفاوية هما العاملان الانذاريان الأكثر أهمية ، وبالإضافة لعمر المريضة [5] وكذلك حالة BRCA و هي جينات كابحة للورم يطرأ عليها طفرات [3,1].

أوضحت الدراسات الحديثة أن عملية تكون الورم عملية معقدة و ديناميكية تتألف من 3 مراحل : البدء و الترقي و النقائل ، فانتقلت الدراسات في العقود الأخيرة من التركيز على الخلايا السرطانية إلى التركيز على البيئة المجهرية الورمية و التي تتألف من مكونات عديدة خلوية ولا خلوية [4] ، كالخلايا الصانعة لليف fibroblasts بالإضافة لمكون مهم هو اللحمة خارج خلوية Extracellular Matrix(ECM) وجميع هذه العناصر تساهم في ترقي السرطانة المتقدمة و الأكثر تعقيداً [5] .

حيث تقوم الخلايا اللحمية بتحرير إشارات معززة للنمو و الاستقلاب المتوسط وذلك لبناء بيئة مجهرية ورمية Tumor microenvironment (TME) ، وإن هذا التآثر بين الخلايا السرطانية و البيئة المجهرية الورمية يقود إلى تعزيز القدرة على التكاثر و النقائل و من هنا انطلقت الخطط الإستراتيجية العلاجية الحديثة لتستهدف البيئة المجهرية الورمية TME [4].

إن المعطيات السابقة، بما في ذلك علاقة البيئة الدقيقة الورمية TMEبتطور الأورام الظهارية ودور البروتياز المعدنية المطرسية Matrix metalloproteinases(MMPs) – والتي يعتبر الواسم CD10 أحد عناصرها – في ترقي الأورام Tumor

Progression وايجابيتها على خلايا السدى في كتلة الورم وثبوت ارتباطها بالأورام عالية الدرجة وغير المتمايزة [7,6] وتدخلها في مقاومة الأورام للعلاج الكيميائي ودورها في النكس الورمي ، توحي بإمكانية وجود علاقة بين هذا الواسم من البروتياز المعدنية المطرسية والإمراضية في سرطانة الثدي الغازية وسلوكه وشدته. وكذلك فإنّ اختلاف تعبيرية هذا الواسم بين الحالات يوحي باختلاف الأدوار التي يقوم بها هذا البروتين الانزيمي بين هذه الحالات[7,6] .

الواسم CD10 هو أحد واسمات اللحمة الورمية والذي له قيمة إنذارية في سرطانة الثدي و هو عبارة عن بيتيداز داخلي معتدل وهو نمط من أنماط MMPs و التي هي مجموعة أنزيمات حالة للبروتينات، في الحالة الطبيعية لا تعبر عنه الخلايا اللحمية في الثدي الطبيعي ،بينما تعبر الخلايا القاعدية (العضلية الظهارية) بشكل إيجابي مع CD10 لذا يستعمل كواسم للخلايا القاعدية[8] .

يعمل هذا البروتين الأنزيمي كمنظم للخلايا الجذعية في الثدي وبالتالي يمنع عملية التكاثر غير المضبوط كما يقوم بعدة وظائف بشكل متآزر لتثبيط التكاثر وتعزيز الموت الخلوي المبرمج وتثبيط هجرة الخلايا الورمية[6] .

في سرطانة الثدي الغازية تفقد الخلايا العضلية الظهارية تعبيرتها تجاه الـ CD10 بينما تعبر الخلايا اللحمية(خلايا السدى) بشكل ايجابي مع CD10 و التي تعتبر صفة مميزة للتحول الظهاري المتوسطي Epithelial mesenchymal transition (EMT) [7] ، وهذه الظاهرة تترافق مع سلوك عدواني ، تزداد تعبيرية الخلايا اللحمية لـ CD10 مع سرطانات الثدي غير المتمايزة و العالية الدرجة[6,7,9]،السبب أن CD10 يفرز في الخلايا المتوسطية و الخلايا السرطانية المتحولة الجذعية وبسبب خواصه الأنزيمية يشطر البيتيدات هذا يؤدي إلى تراكم بيتيدات مشطورة بـ CD10 تتراكم موضعياً تثبط بدورها تمايز الخلايا الظهارية كما تمنع الخلايا الجذعية السرطانية من التمايز وتعمل على بقائها بحالة غير متمايزة [7,6].

وتترافق أيضاً الأورام التي تبدي تفاعل مناعي إيجابي مع الـ CD10 مع استجابة ضعيفة تجاه الأدوية في العلاج الكيماوي السبب أن CD10 يشطر العوامل الدوائية بسبب خواصه الأنزيمية وهذا ما يتسبب بـ مقاومة العلاج الكيماوي و لأن إيجابية هذا الواسم على الخلايا اللحمة تترافق مع ورم عالي الدرجة ومقاومة العلاج الكيماوي فأصبح من المبرر أن نقترح تقديم علاجات إضافية للمريضات كمثبطات فعالية الـ CD10 و التي تزيد من الاستجابة للمعالجة الدوائية و تنقص النكس ، لذا يعتبر الواسم CD10 هو معامل إضافي جديد ومهم للتنبؤ بالإنذار و الاستجابة للعلاج، حيث أن الفهم الجيد لمشاركة اللحمة في ترقي السرطان سوف يساهم في التعرف على إشارات نوعية تعزز النمو و عدم التمايز و الغزو و بالتالي يساهم بالتعرف على علاجات هدفية جديدة للعلاج المستقبلي[9].

هدف البحث:

تقييم تواتر تعبيرية الواسم اللحميCD10 في سرطانات الثدي الغازية لتقييم الأهمية الإنذارية لتعبيرية الواسم وعلاقته بعوامل باثولوجية مثل الدرجة النسيجية والمستقبلات الهرمونية والمشعر التكاثريKI67.

إنّ ثبوت العلاقة بين الواسم CD10 والعوامل الإنذارية الباثولوجية المعيارية (أو نفيها) سيضيف إلى معارفنا الطبية وقد يخدم في مجال التنبوء بالإنذار لدى مريضات سرطانة الثدي ومدى استجابتها للعلاج ،حيث أن الفهم الجيد لمشاركة اللحمة في ترقي السرطان يساهم بالتعرف على علاجات هدفية جديدة والتدبير المستقبلي لسرطانة الثدي الغازية .

المواد والطرائق:

أُنجزت الدراسة لتقييم تواتر تعبيرية الواسم اللحميCD10 في سرطانات الثدي الغازية على 100 سيدة ممن راجعن مستشفى الأسد الجامعي بدمشق في العام 2017 و شُخص لهن سرطانة ثدي غازية وأجري لهن استئصال ثدي جدزي مع استئصال العقد اللمفاوية الإبطية.

تم تقدير حجم الورم بالمقارنة مع الموجودات الشعاعية لكل مريضة وأخذت مقاطع تمثيلة من الكتلة الورمية وجميع العقد اللمفاوية الإبطية المرسلة للدراسة وتم تحضير 6 شرائح زجاجية:إحداها ملونة بملون هيماتوكسيلين _إيوزين لتقييم النمط النسيجي والدرجة النسيجية وفقاً لمشعر نوتنغهام الجدول(1) [2] ، والشرائح الأخرى طُبقت عليها الواسمات التالية: ER,PR,HER2/neu, KI67,CD10 وقُيمت النتائج للواسمات المطبقة على الكتلة الورمية وفقاً الحرز المناعي المعتمد لكل واسم وفقاً للتوصيات الواردة ضمن تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الثدي للعام 2019 بالنسبة للواسمات المعيارية المعروفة (ER,PR,HER2/neu,KI67) الجداول (2، 3) [2]، وقيمت تعبيرية الواسم CD10 وفقاً للحرز المناعي المستخدم وفق الدراسات العالمية الجدول(4) [9] .

الجدول رقم(1):الدرجة النسيجية المجهرية في سرطانة الثدي الغازية[2,1]

الدرجة المجهرية في سرطانة الثدي حسب مشعر نوتنغهام (نظام سكراف بلوم ريتشاردسون Nottingham modification of the (Bloom–Richardson system
التشكل الأنبوبي: نقطة 1:التشكل الأنبوبي أكثر من 75% من الورم نقطتين2:التشكل الأنبوبي من 10–75%من الورم ثلاث نقاط 3:التشكل الأنبوبي أقل من 10% من الورم
الدرجة النووية : نقطة1 : تبدي النوى تفاوت أصغري بالحجم والشكل نقطتين2 : تبدي النوى تفاوت متوسط بالحجم والشكل ثلاث نقاط 3: تبدي النوى تفاوت واضح بالحجم والشكل
معدل الإنقسام يقُسم إلى ثلاث نقاط حسب عدد الإنقسامات(1,2,3)

ويكون حرز الدرجة النهائية كالتالي:

Grade I (sum of points 1–5) ,Grade II (sum of points 6–7) ,Grade III (sum of points 8–9)

يوضح الجدول(2): مشعر الHER2/neu وفقASCO/CAP guideline في سرطانة الثدي باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية [1,2]:

نموذج التلوين	الحرز	تقييم تعبيرية بروتين HER2/neu
لا تلوين أو تلوين غشائي غير تام خفيف على 10% من الخلايا الورمية أو أقل	0	**سلبي**
تلوين غشائي غير كامل خفيف / على أكثر من 10% من الخلايا الورمية	+1	**سلبي**
تلوين غشائي كامل ضعيف أو متوسط على أكثر من 10% من الخلايا الورمية	+2	**ملتبسة**
تلوين غشائي محيطي كامل شديد على أكثر من 10% من الخلايا الورمية	+3	**إيجابية**

مشعر الHER2/neu وفقASCO/CAP guideline في سرطانة الثدي باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية وفقاً لمرجع Rosi and Akerman ووفقاً لتصنيف منظمة الصحة الالمية للعام 2019 [1,2]:

الجدول(3):الحرز المناعي لتعبيرية المستقبلات الهرمونيةER,PR في سرطانة الثدي الغازية [1,2].

المستقبل الهرموني	ايجابي	سلبي
ER ,PR	1% أو أكثر من نوى الخلايا الورمية تبدي تفاعل مناعي مع المستقبل الهرموني	أقل من 1% من نوى الخلايا الورمية تبدي تفاعل مناعي مع المستقبل الهرموني

الجدول(4) :يوضح CD10 Scoring المُستخدم[9]

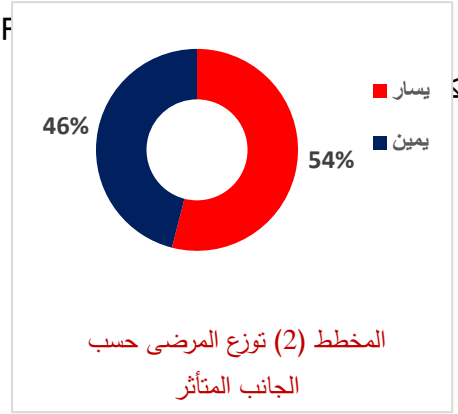
Score	Result	CD10 staining
0	Negative	<10% stromal positive cells (cytoplasmic and membrane positivity)
1	Weak	10%–30% stromal positive cells
2	Strong	>30% stromal positive cells

الدراسة الإحصائية : إن جميع البيانات جمعت وحللت إحصائياً، تم استخدام البرنامج الاحصائي .SPSS(SPSS Inc., Chicago, USA) كما تم استخدام إختبار كاي مربع (chi-square)لاختبار الإرتباط بين الموجودات بالتلوينات المناعية للواسم CD10 والمشعرات الباثولوجية المعيارية ومنها الدرجة النسيجية للورم والمستقبلات الهرمونية والمشعر التكاثريKI67 .

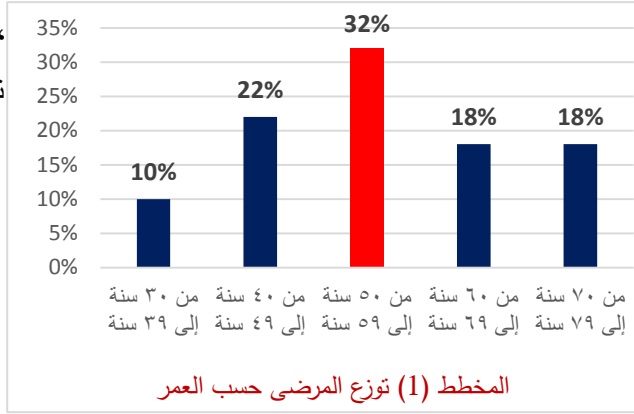
النتائج:

صفات المرضى والنتائج الباثولوجية :

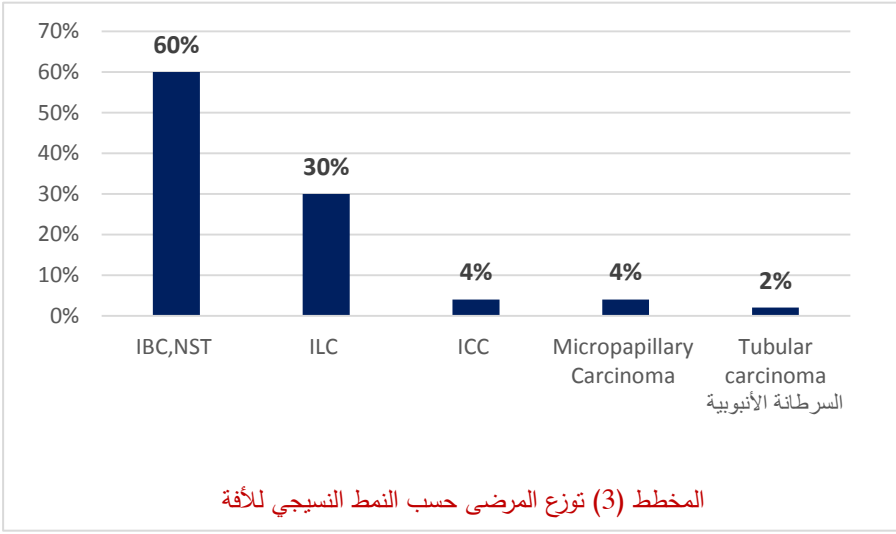
بينت النتائج أن المريضات اللواتي تم ادخالهن ضمن الدراسة تراوحت أعمارهن بين 33 و79 سنة والذروة كانت بالعقد الخامس (32%) المخطط(1) ، 54% منهن خضعن لاستئصال الثدي الأيسر Left Radical mastectomy المخطط(2)، بينما كان النمط النسيجي الاكثر شيوعاً من لديهن سرطانة ثدي غازية بلا نمط خاص Invasive Breast Carcinoma,No Special Type(NST) 60 حالة (60%) متبوعاً بالسرطانة الفصيصية الغازيةInvasive Lobular Carcinoma 30 حالة (30%)، تلتها كل من السرطانة الغربالية الغازية Invasive Cribriform Carcinoma 4حالات (4%) والسرطانة الحليمية المجهرية Micropapillary Carcinoma 4حالات (4%) ثم السرطانة الأنبوبيةTubular Carcinoma 2حالة (2%) المخطط(3) ، 56% منهن كانت الدرجة النسيجية لأورامهن هي الدرجة الثانية Grade 2 متبوعاً بالدرجة الثالثة30(30%) ثم أورام الدرجة الاولى 14 حالة (14%)، شوهد الغزو الوعائي اللمفي(LVI)Lymphovascular invasion في 84% من المرضى الجدول (5) ، شوهدت إيجابية مستقبل الاستروجينER في 74% من المرضى مع ايجابية بنسبة HER ، تك



المخطط (2) توزع المرضى حسب الجانب المتأثر



المخطط (1) توزع المرضى حسب العمر



المخطط (3) توزع المرضى حسب النمط النسيجي للأفة

الجدول(5) : توزع المرضى حسب الدرجة النسيجية للورم وغياب أو وجود الغزو الوعائي اللمفي (n=100)

المتغير	الدرجة / التعبيرية	التكرار	النسبة المئوية
الدرجة النسيجية للورم Histologic grade	1	14	14%
	2	56	56%
	3	30	30%
	المجموع الكلي	100	100%
الغزو الوعائي اللمفي LVI	present	84	84%
	Absent	16	16%

	المجموع الكلي	100	100%

الجدول(6) : توزع المرضى حسب حالة العقد اللمفاوية و تعبيرية المستقبلات الهرمونية ER,PR ومستقبل بروتينHER2/neu والمشعر التكاثري KI67 (n=100)

المتغير	التعبيرية	التكرار	النسبة المئوية
حالة العقد اللمفاوية Status Lymph node	positive	56	56%
	negative	44	44%
	المجموع الكلي	100	100%
تعبيرية مستقبل الاستروجين Expression ER	positive	74	74%
	negative	26	26%
	المجموع الكلي	100	100%
تعبيرية مستقبل البروجسترون Expression PgR	positive	72	72%
	negative	28	28%
	المجموع الكلي	100	100%
تعبيرية مستقبل HER2/neu	positive	16	16%
	negative	80	80%
	Equivocal	4	4%
	المجموع الكلي	100	100%
نتيجة المشعر التكاثري KI67	low index	16	16%
	Intermediate index	28	28%
	High index	56	56%
	المجموع الكلي	**100**	**100%**

نتائج قراءة تعبيرية الواسم CD10: تم فحص جميع الشرائح الزجاجية الملونة بالواسم وتم اعتماد الحرز المناعي المستخدم في الدراسات العالمية الجدول أعلاه (4) ،أعتبرت طبقة الخلايا العضلية الظهارية المبطنة للأقنية والعنبات شاهداً داخلياً إيجابياً للواسم CD10الشكل (1)، ودرست علاقة هذا الواسم بالمشعرات الإنذارية الباثولوجية المعروفة وتبين مايلي:

أبدى الواسم CD10 تفاعلاً مناعياً إيجابياً مع خلايا اللحمة في 60% من الحالات(60 حالة) ،32% (32 حالة) أبدت إيجابية قوية و 28%(28حالة) أبدت إيجابية ضعيفة ، بينما أبدى الواسم تفاعلاً مناعياً سلبياً في 40 % (40 حالة) الجدول (7):

الجدول (7) :توزع المرضى حسب تعبيرية الواسم CD10 (n=100)

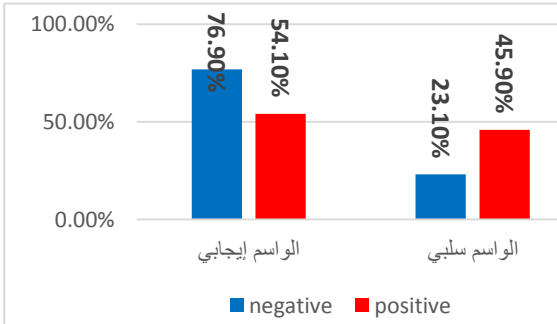
المتغير	التعبيرية	التكرار	النسبة المئوية
CD10 Expression	positive Strong (score 2)	32	32%
	positive weak (score 1)	28	28%
	Negative (score 0)	40	40%
	المجموع الكلي	100	100%

كما بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية الواسم بين سلبية وايجابية المستقبل الأستروجينER حيث بلغت القيمة الإحتمالية(p=0.041) حيث شوهدت أعلى نسبة لإيجابية الواسم CD10 لدى المرضى ممن كانت تعبيرية الأستروجين لديهن سلبية بنسبة 76.9% ، بينما شوهدت إيجابية الواسم لدى 54% ممن كانت تعبيرية الأستروجين لديهن إيجابية المخطط التالي(4).

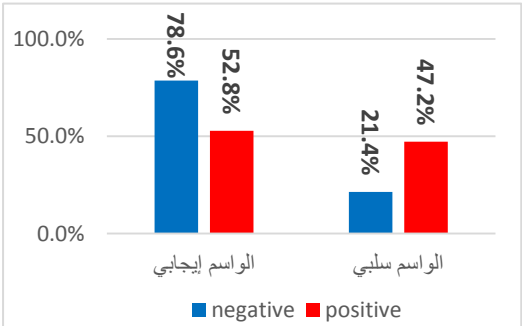
بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية الواسم بين سلبية وايجابية مستقبل البروجستيرونPgR حيث بلغت القيمة الإحتمالية(p=0.018) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الواسم CD10 لدى المريضات ممن كانت تعبيرية البروجستيرون لديهن سلبية بنسبة 78.6%% ، بينما شوهدت إيجابية الواسم لدى 52.8% ممن كانت تعبيرية البروجستيرون لديهن إيجابية المخطط التالي (5).

بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية الواسم بين سلبية وايجابية والتباس المشعر HER2/neu حيث بلغت القيمة الإحتمالية(p=0.002) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الواسم CD10 شوهدت لدى المريضات ممن كانت تعبيرية HER2/neu لديهن إيجابية بنسبة 100% ، بينما شوهدت إيجابية للواسم لدى 52.5% ممن كانت تعبيرية HER2/neu لديهن سلبية المخطط التالي(6).

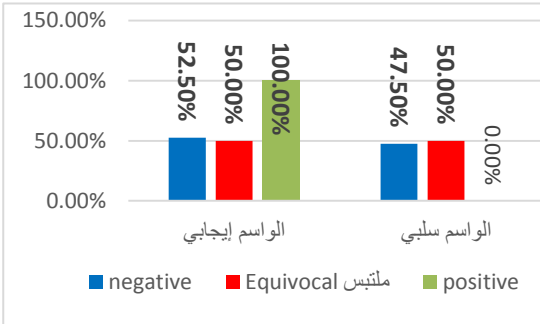
بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية الواسم وتعبيرية المشعر التكاثريKI67 حيث بلغت القيمة الإحتمالية(p=0.000) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الواسم CD10 شوهدت لدى المريضات ممن لديهن مشعر تكاثري عالي (High index) بنسبة 82.1% المخطط التالي (7).



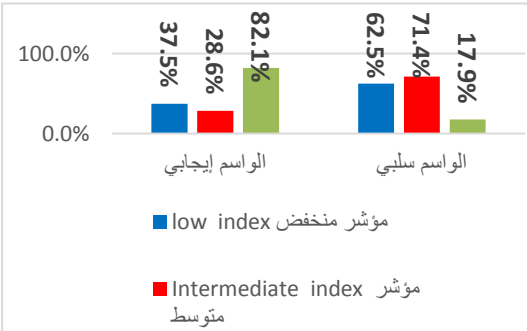
المخطط(4)مقارنة بين تعبيرية الواسم CD10 و تعبيرية مستقبل الاستروجين



المخطط(5) مقارنة بين تعبيرية الواسم CD10 و تعبيرية مستقبل البروجستيرون



المخطط (6) مقارنة بين تعبيرية الواسم CD10و



المخطط(7) مقارنة بين تعبيرية الواسم CD10 و

الجدول(8) يلخص العلاقة بين الواسم CD10 والعوامل الباثولوجية:

المتغير	التعبيرية	سلبي (%)	إيجابي (%)
تعبيرية مستقبل HER2/neu	positive	0 (0%)	16 (100%)
	negative	38 (47.5%)	42 (52.5%)
	Equivocal	2 (50%)	2 (50%)
	P-value	0.002(**)	
نتيجة المشعر التكاثري KI67	low index	10 (62.5%)	6 (37.5%)
	Intermediate index	20 (71.4%)	8 (28.6%)
	High index	10 (17.9%)	46 (82.1%)
	P-value	0.000 (***)	
تعبيرية مستقبل الاستروجين Expression ER	positive	34 (45.9%)	40 (54.1%)
	negative	6 (23.1%)	20 (76.9%)
	P-value	0.041 (*)	
تعبيرية مستقبل البروجيسترون Expression PgR	positive	34 (47.2%)	38 (52.8%)
	negative	6 (21.4%)	22 (78.6%)
	P-value	0.018 (*)	

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

كما بينت الدراسة وجود فروق حقيقية في تعبيرية الواسم والدرجة النسيجية للورم حيث بلغت القيمة الإحتمالية(p=0.000) حيث أن أعلى نسبة لإيجابية الواسم CD10 شوهدت لدى المريضات ممن كانت الدرجة النسيجية لأورامهن درجة ثالثة3 Grade بنسبة 86.7% وتلتها أورام الدرجة الثانية بنسبة 53.6% ثم أورام الدرجة الأولى بنسبة 28.6%.

وبناءً على ما سبق من نتائج ضمن دراستنا الحالية تبين أن إيجابية الواسم CD10 ترتبط بشكل طردي مع كل من زيادة الدرجة النسيجية للورم و المشعر التكاثريKI67 المرتفع و إيجابية البروتين HER2/neu، وعكساً مع حالة المستقبلات الهرمونية ER و PgR ،إي ان إيجابية هذا الواسم تترافق مع المشعرات الباثولوجية التي تشير لإنذار أسوأ لدى مريضات سرطانة الثدي الغازية

المناقشة :

سرطانة الثدي هي الورم الخبيث الأكثر شيوعاً عند النساء ويشكل 25-33% من مجمل السرطانات عند النساء ، مع معدل حدوث أكثر من 1.7 مليون حالة سنوياً حول العالم [1]

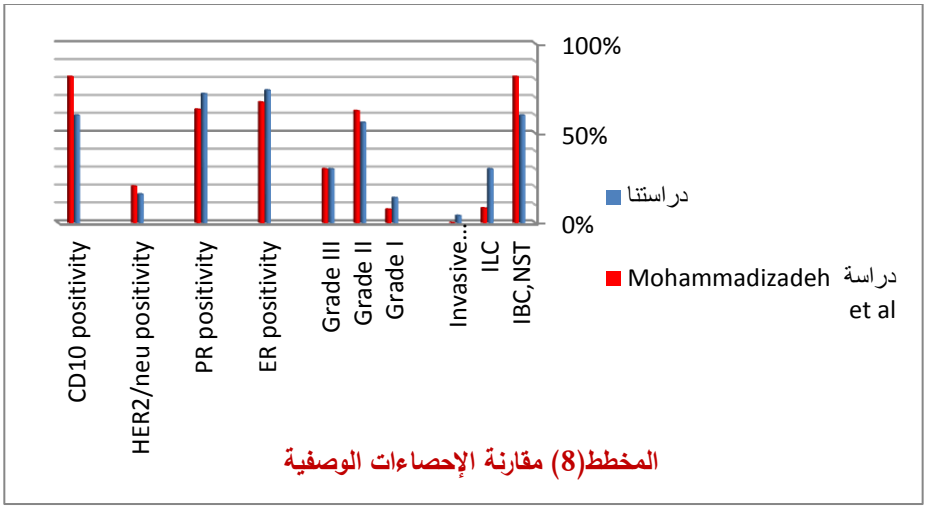
مصطلح سرطانة الثدي الغازية يشير لمجموعة كبيرة ومتغايرة من الأورام الظهارية الخبيثة للعناصر الغدية في الثدي[2] وعلى الرغم من كونه ورم ظهاري فإن البيئة المجهرية الورمية تلعب دورا هاماً في إحداث الغزو و النقائل، وإن تكاثر خلايا اللحمة يشاهد عندما تغزو وتنتقل الخلايا السرطانية وإن هذه العمليات التي تقوم بها الخلايا السرطانية من

غزو وإحداث نقائل يُنَظم بالتفاعل مع خلايا اللحمة والتي تحتوي عوامل محرضة ومثبطة والتي بدورها تنظم العديد من الوظائف الخلوية كالالتصاق و الهجرة الخلوية والتبدل الجيني وإن ايجابية خلايا اللحمة تجاه الواسم CD10 في الكتلة الورمية تقترح وجود تفاعل لحمي–ورمي بين الخلايا إيجابية CD10 والخلايا السرطانية [10]

عرفت العديد من العوامل الإنذارية كالمشعرات الجزيئية والتي تلعب دوراً أساسياً في العلاج ،وبناءً على المعطيات تقترح الدراسات الحديثة كون الواسم CD10 مشعر إنذاري هام سريرياً وقد يكون إنطلاقة لتطوير علاجات هدفية جديدة[10].

المقارنة مع الدراسات العالمية:

في دراسة Mohammadizadeh, et al. [11]. التي أجريت حول تعبيرية الواسم CD10 في سرطانة الثدي(49 حالة) بينت الإحصاءات الوصفية للعينة المدروسة أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً و IBC,NST بنسبة 81.6%(40 حالة) تليه السرطانة الفصيصية الغازية ILC بنسبة 8.2% (2 حالة)،معظم الأورام المشخصة كانت ذات درجة خباثة نسيجية ثانية بنسبة 62.5% تليه الدرجة الثالثة بنسبة 30% ثم تتبعه أورام الدرجة الأولى بنسبة 7.5%،كان المستقبل الهرموني ER إيجابياً في 67.3% من الحالات ، بينما المستقبل الهرمونيPR كان إيجابياً في 63.3% وكان HER2/neu إيجابياً في 20.4% ، أبدى الواسم CD10 إيجابية في 40 حالة (81.6%) ،بينما كان سلبياً في 9 حالات(81.6%) ، فكانت جميع نتائج هذه الإحصاءات الوصفية متقاربة جداً مع نتائج الإحصاءات الوصفية لدراستنا الحالية (100 حالة سرطانة ثدي غازية).



المخطط(8) مقارنة الإحصاءات الوصفية

كما تمت مقارنة الإحصاءات الوصفية لدراستنا مع عدد من الدراسات العالمية ملخصة ضمن الجدول التالي رقم(9):

Pradhan S, et al [12]	B. V. Anuradha [10]	دراستنا		المتغيرات
83.30%	93%	60%	IBC,NST	النمط النسيجي
4.16%	2%	30%	ILC	
2.08%	0%	4%	Invasive micropapillary carcinoma	
25%	16%	14%	Grade I	درجة الخباثة النسيجية
54.80%	52%	56%	Grade II	
29.2%	32%	30%	Grade III	
89%	81%	60%	CD10 +ve	CD10 الواسم

من الجدول السابق نلاحظ تقارب الإحصاءات الوصفية بين دراستنا الحالية والدراسات الأخرى المجراة حول سرطانة الثدي الغازية وتعبيرية الواسم اللحمي CD10.

في دراسة Pradhan S, Bajad C, Mishra DP,et al [12] حول تعبيرية الواسم أيضا في سرطانة الثدي الغازية(48 حالة) أبدى الواسم CD10 إيجابية في 43 حالة(89%) ،بينما كان سلبياً في 5 حالات(11%) ،بينت هذه الدراسة وجود ارتباط سلبي هام بين إيجابية الواسم CD10 وسلبية المستقبلات الهرمونية(P=0.032)ER و PR(P=0.041)، شوهد إرتباط إيجابي هام بين إيجابية الواسمCD10 و بين المشعر التكاثري(P=0.002)، ومجمل ما سبق من نتائج يتفق مع نتائج دراستنا الحالية ، بينما لم يثبت إختبار كاي مربع وجود ارتباط هام بين إيجابية الواسم CD10 وتعبيرية HER2/neu (P=0.849) وهذا يتناقض مع نتائج دراستنا الحالية التي أوضحت وجود إرتباط إيجابي هام إحصائياً بين تعبيرية HER2/neu و إيجابية الواسمCD10 عند القيمة الإحتمالية (p=0.002).

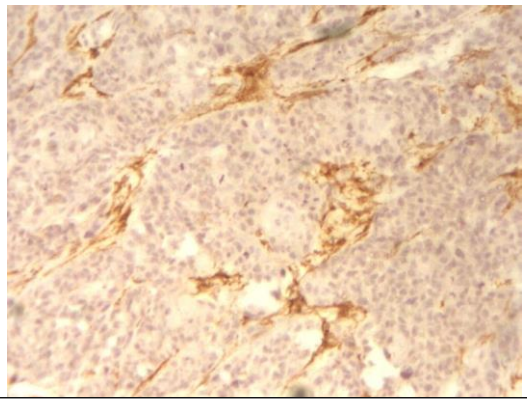
كما جرت المقارنة مع عدد من الدراسات العالمية الأخرى حول إرتباطات الواسم CD10 مع المشعرات الباثولوجية المعيارية في سرطانة الثدي الغازية مع دراستنا الحالية الجدول(10):

اسم الدراسة	السنة	حجم العينة	مشعرات باثولوجية لها ارتباط مع الواسم	مشعرات باثولوجية لا ارتباط لها مع الواسم
Louhichi, et al. [13]	2018	133	High histological grade	ER ,PR
Sadaka ,et al. [14]	2016	97	ER negativity PR negativity Tumor grade	
Jana, et al	2013	70	Increasing	PR

[15]			Mitosis ER negativity HER2/neu positivity Molecular subtype	
Thomas S et al [16]	2013	29	ER negativity Her 2 positivity	–
Ali Taghizadeh–Kermani et al [17]	2014	100	increasing histological grade, ER negativity	–
Puri et al [18]	2011	50	HER2/neu positivity tumor grade,KI67	

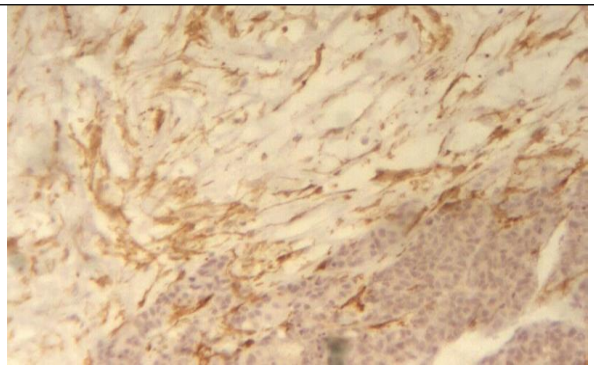
التوصيات :بتحليل تعبيرية الواسم CD10 في 100 حالة سرطانة ثدي عند السيدات ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية وجدنا أن تعبيرية هذا الواسم في خلايا اللحمة الورمية –والتي تعتبر جزءاً من البيئة المجهرية الورمية– ترتبط بشكل هام مع مشعرات باثولوجية دالة على إنذار أسوأ و سلوك عدواني للأورام كدرجة الورم ومشعر تكاثري مرتفع وهذه الموجودات تدعم دور الواسم CD10 كبروتين أنزيمي في ترقي الورم و الغزو والنقائل وإن دراسات أكثر حول هذا الواسم موصى بها من أجل تقييم مدى الفائدة من إقتراح علاجات هدفية جديدة ومستقبلية متممة معتمدة على تثبيط فعالية الواسم CD10.

بعض الصور النسيجية لتعبيرية الواسم CD10 باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية من دراستنا الحالية:



B

الشكل(2): A+B:إيجابية قوية للواسمCD10 (Score +2)



References

1. ROSAI, J 2018- Rosai and Ackerman's surgical pathology. Elsevier,11th, Philadelphia, 2174p.

2. KIMBERLY, A 2019-WHO Classification of Tumours. IARC,5 th, Lyon (France),303p.

3. KUMAR, V 2021- Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Elsevier,10th, Philadelphia,1037p.

4 . YUAN, Y 2016 Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). Oncology Reports, Vol. 35: 2499-2515.

5. WANG, M 2017 Role of tumor microenvironment in tumorigenesis, Journal of Cancer , Vol. 8(5): 761-773.

6. CASCALES E, B 2010 The CD10 enzyme is a key player to identify and regulate human mammary stem cells, Stem Cells ,Vol.28:1081-8.

7. SATTA V, M 2011 Neutral endopeptidase CD10 : A multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer Stem Cells ,Concise review, Vol. 29:389.

8. MAKRETSOY, NA 2007 Stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity, and high grade, Mod Pathol, Vol. 20(1): 84-9.

9. BALAJJI G, T 2017 An analysis of stromal expression of CD10 in invasive ductal carcinoma of breast and its correlation with histological grade, Int J Res Med Sci, Vol.5(4):1629-1635.

10. DEVI, BVA 2016 A study on stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma, IAIM, Vol. 3(6): 142-147.

11. MOHAMMADIZADEH, F 2012 CD10 expression in stromal component of invasive breast carcinoma; A potential prognostic determinant, J of research medical sciences, Vol 2: 194-99.

12. PRADHAN, S 2017 Stromal expression of CD10 in invasive breast carcinoma and its correlation with known prognostic markers. J. Evid. Based Med. Healthc, Vol. 4(71), 4243-4253.

13. LOUHICHI, T 2018 Stromal CD10 expression in breast cancer correlates with tumor invasion and cancer stem cell phenotype. BMC Cancer ,Vol.18:49.

14. SADAKA, E 2016 CD10 Expression as a Prognostic Factor in Female Patients with Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. J Am Sci ,Vol.12(4):71-77.

15. JANA, SH 2014 CD10-a new prognostic stromal marker in breast carcinoma, its utility, limitations and role in breast cancer

pathogenesis, Indian Journal of Pathology and Microbiology ,Vol.57(4):530-536.

16. THOMAS, S 2013 Effect of neoadjuvant chemotherapy on stromal CD10 antigens in breast cancer- a preliminary study. Indian Journal of Cancer ,Vol.50(1):46-51.

17. TAGHIZADEH-KERMANI, A 2014 The stromal overexpression of CD10 in Invasive Breast Cancer and its Association with Clinicopathologic factors, Iran J Cancer Prev, Vol. 1:17-21.

18. PURI, V 2011, Stromal expression of CD10 in invasive breast carcinoma and its correlation with ER, PR, HER2-neu, and Ki67. International Journal of Breast Cancer, Article,Vol.1-4.