دراسة نسجية لإنواع سرطان الرئة غير صغير الخلايا للمرضى في مركز الفرات الاوسط للاورام في النجف

ظافرة جعفر عبد علي الفتلاوي ضحى مهدي حسين البوسعبر

قسم علوم الحياة/كلية التربية للبنات

dhafira.alfatlawi@uokufa.edu.iq

الخلاصة

اجريت الدراسة على ٦٠ شخصاً من المرضى المصابون بسرطان الرئة غير صغير الخلايا.

في مركز الفرات الاوسط للاورام ومختبرالانسجة المرضية في مدينة الصدر الطبية للمدة 12-2015 -12 ولغاية 12-7-2016 .

اوضحت نتائج الدراسة النسجية من خلال الفحص المجهري للشرائح النسجية المصبغة بالهيماتوكسلين– ايوسين ان سرطان الرئة الغدي Adenocarcinoma(ADC) منشأه سنخي قصيبي Branchio alveolar carcinoma ويحتوي على اعداد كبيره من الخلايا العمودية Columnar cells التي تتكاثر على طول الحواجز Septae التي تمتد بين اكياس الاسناخ. الخلايا الورمية Tumor cell كبيرة الحجم متعددة الاشكال مع نوى واضحة وبارزه، وتشكل الخلايا تراكيب حليمية واحياناً يوجد ضمن هذه التراكيب بؤر تنخر Necrosis foci في حين كانت التغيرات في النوع الحرشفي Squamous cell (SCC) carcinoma عبارة عن كتل كبيرة مصمتة من الخلايا متعددة الطبقات منها المسطحة و تحتوي على بؤر للتنخر الخلويNecrosis و تليف Fibrosis اما التغرات التي تحصل في النوع كبير الخلايا Large cell carcinoma(LCC) فانها تظهر بشكل خلايا كبيرة مدورة متحولة ذو نواة كبيرة وسايتوبلازم رغوي .

الكلمات المفتاحية : سرطان الرئة ،غير صغير الخلايا ، التغيرات النسجية.

Histological Study for Type Non Small Cell Lung Cancer in Middle Euphrates Center for Tumor in AL-Najaf

Abstract

The study was carried out on 60 persons, patients with non small cell lung cancer was conducted in the Central Euphrates Center for Tumors and the Histopathology Lab in Al- Sadr Medical City from 12-12-2015 to 12 - 7-2016.

The results of the histological study showed that the adenocarcinoma contains large numbers of columnar cells that multiply along the septae, which extend between the alveolar sac. Tumor cells are large, polymorphism with clear and prominent nuclei. Cells form structure papillae. Sometimes, these structures contain necrosis foci, whereas squamous cell carcinoma (SCC) is a large bulk of multilayered, The cyst of tumor may contain or necrosis and fibrosis , while large cell carcinoma cells (LCC) appear large rounded cells with a large nucleus and foamy cytoplasm.

key words: Lung cancer , non small cell , histological changes

المقدمة

سرطان الرئة: هو نمو غير منتظم للخلايا وانقسامها بصورة سريعة مكونة اورام خبيثة قد تنتشر الى احدى او كلا الرئتين ويحدث هذا عندما تحصل تغيرات وراثية في اي خلية طبيعية فتصبح شاذة في الشكل والسلوك (Pazdur *et al* ., 2004) .

يعد سرطان الرئة السبب الرئيسي لوفيات السرطان في العالم لكلا الجنسين Herbst *et al* .,2008)، وخصوصا في الذكور، اما في الاناث فيعد سبب ثانوي (Ferlay *et al* ., 2009) ويزداد في الذكور في الاعمار(65– 74) (Greenlee *et al*.,2010 ; Parkin *et al* ., 2010) اذ يسبب حوالي 1.3 مليون حالة وفاة سنويا على مستوى العالم (WHO, 2009). يقسم سرطان الرئة على فئتين رئيسيتين هما سرطان الرئة غير صغيرالخلايا Non small cell lung cancer (NSCLC) وتبلغ نسبته 85% من سرطان الرئة و سرطان الرئة صغير الخلايا Small cell lung cancer (SCLC) (Minna and Schiller, 2008)

يقسم سرطان الرئة غير صغير الخلايا الى ثلاث انواع ،النوع الاول وهو النوع الغدي Adenocarcinoma (ADC) وينمو في الخلايا المنتجة للمخاط في المسالك الهوائية (Collins *et al*.,2007) حيث تتخذ موقعا محيطيا في الرئة (Landberg, Cina *et al*.,2001;Nillson and2006) وتكون اكثر شيوعا في غير المدخنين وحدوثها في النساء اكثر من الرجال (Subramanian and Govindan, 2007) . النوع الثاني سرطان الخلايا الحرشفي Squmous cell carcinoma (SCC) وينمو في بطانة الممرات الهوائية ويكون اكثر شيوعا في المدخنين (Collins *et al*.,2007) ويتخذ موقع مركزي في الرئة (Nillson and Landberg,2006) اما النوع الثالث فهو سرطان الخلايا الكبيرة Large cell carcinoma LCC وينمو في محيط الرئة (Cina *et al*., 2001).

هناك العديد من العوامل البيئية وانماط الحياة التي تؤدي الى تطور سرطان الرئة ، ويمثل التدخين اهمها (Alberg and Samet , 2003) اذ ان سرطان الرئة يزيد بمقدار ٢٠ مرة لدى المدخنين مقارنة مع غيرالمدخنين (Didilescu *et al*., 2006)، ويحتوي دخان التبغ على المواد المسرطنة التي تؤدي الى احداث طفرات جينية (Hecht,1999)، ويعد التدخين عامل رئيسي لجميع انواع اورام الرئة ولكن ،اكثر ارتباطا مع النوع الحرشفيSqumous cell carcinoma (Herbst *et al* .,2008) ،اما العوامل الاخرى المسببة لسرطان الرئة تتمثل في التعرض للتدخين السلبي Second hand smoke (SHS) والاشعاعات المؤينة والرادون والارسينك وملوثات الهواء مثل الاسبستوس والهايدروكاربونات الاروماتية متعددة الحلقات والتي تعتبر عوامل خطرة في غير المدخنين(Wingo *et al* ., 1999) .

يشار إلى أنّ العراق من البلدان التي تشهد انتشاراً واسعاً لمرض السرطان، بشكل غير مسبوق، بعد احتلال البلاد عام ٢٠٠٣، بسبب استخدام أسلحة محرمة دولياً في مختلف مدن البلاد خلال الحرب، وخاصة اليورانيوم المنضب والفوسفور الأبيض وغيرها، والتي سببت تلوثاً كبيراً للبيئة العراقية ، فضلا عن الملوثات البيئية والتدخين، وعدم وجود أنظمة غذائية منتظمة للمواطنين (Brinton *et al* ., 2005).

الهدف من الدراسة Aims of study

دراسة التغايرات النسجية التي تحدث في اورام سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-small cell lung cancer

المواد وطرائق العمل Material and methods

اجريت الدراسة الحالية في مختبر مركز الفرات الاوسط للأورام Middle Euphrates center for tumors والانسجة المرضية في مدينة الصدر الطبية في النجف الاشرف من 2015-12 -12 ولغاية -12

7-2016، حيث جمعت ستون عينة من الاشخاص المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا في مركز الفرات الاوسط للاورام في النجف الاشرف ، 34 ذكر و ٢٦ انثى وكان متوسط اعمارهم ٥٠ سنة، قطعت أنسجة الرئة الورمية المطمورة بشمع البرافين بجهاز المايكروتوم الدوار بسمك ٥ مايكرون ونقلت بوساطة فرشاة خاصة إلى الحمام المائي الطافي لغرض فرشها ثم رفعت بوساطة الشرائح الزجاجية المغطاة بطبقة رقيقة جداً من أح ماير وتركت على صفيحة ساخنة بدرجة حرارة ٥٠مْ لغرض إتمام لصقها، بعدها بوشر بتقنية التلوين باستعمال ملون هيماتوكسلين – ايوسين طبقاً لطريقة (Ploton *et al* ., 1986) ثم فحص بأستعمال المجهر الضوئي Olympus وصورت المقاطع بكاميرا ديجتال على قوى مختلفة 400X و 100X.

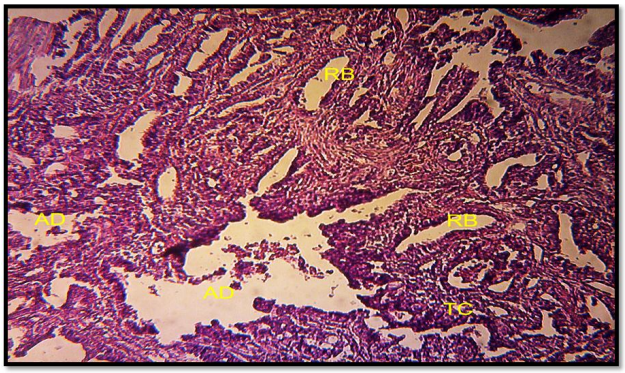
النتائج والمناقشة Result and discussion

اجري الفحص النسيجي للنماذج قيد الدراسة وكانت النتائج كما يلي:

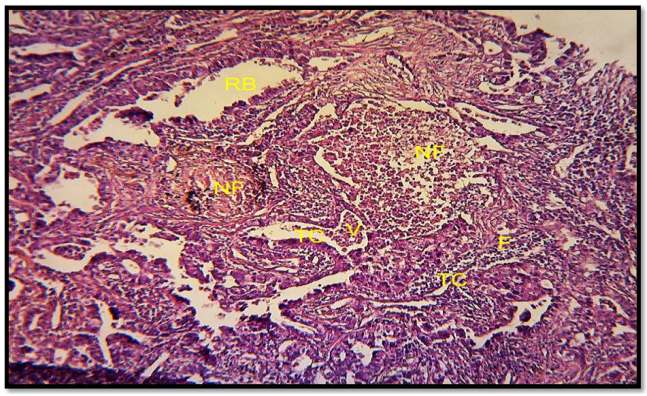
١ – سرطان الرئة الغدي Adenocarcinoma (ADC)

اوضحت نتائج الفحص المجهري للشرائح النسجية المصبغة بالهيماتوكسلين– ايوسين تحت قوى التكبير المختلفة (صورة ١ و٢ و ٣) ان نسيج الرئة المصاب بسرطان الرئة الغدي ADC يحتوي على اعداد كبيره من الخلايا العمودية columnar cells التي تتكاثر على طول الحواجز Septae التي تمتد بين اكياس الاسناخ، والخلايا الورمية تكون كبيرة الحجم متعددة الاشكال مع نوى واضحة اللون وبارزه، وتشكل الخلايا تراكيب غدية او حليمية Glandular or papillae واحياناً يوجد ضمن هذه التراكيب بؤر تنخر Necrosis foci واحياناً يلاحظ وجود مواد مخاطية وتليف ضمن الانسجة الرابطة للحواجز.

وتتفق الدراسة الحالية مع ما توصل له الباحثين (Geisinger et al ., 2004 ;Frable , 1976 and Johnston) اذ بينوا ان سرطان الرئة الغدي يظهر على شكل تمايز غدي او حليمي او عنيبي الشكل او حليمات دقيقة، اما شكل الخلايا الورمية فقد تكون مسطحة او كروية ثلاثية الابعاد. وتتجمع التراكيب العنيبية بصورة متماسكة وتليفات غنية بالاوعية الدموية في المركز وتكون الخلايا السرطانية المفردة ذات سايتوبلازم قاعدي وغير شفاف وحبيبات واضحة وتحتوي على فجوات ونواة غير مركزية الموقع . في حين اوضح الباحث (Travis et al., 2013) ان النوع الغدي adenocarcinoma يظهر بشكل قطع مع تكوين حليمي. ويتميز النوع الغدي بوظيفة غدية مع تكوين نمو انبوبي واحتواء السايتوبلازم على مخاط، وتكون الخلايا اما متعددة الاضلاع او كروية والنوى بيضوية قليلا (Walter and Pryce , 1955) فيما اوضح (Travis *et al.*, 2013) بان النوع الغدي يشكل تراكيب غدية سرطانية، وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي تبين بأن adenocarcinoma يشبه الغدة وان اصله من المحتمل ان يتكون من ظهارة الشعب الهوائية وينمو بشكل اختراقي لذلك يظهر على شكل التهاب رئوي ينتشر بسهولة في العقد اللمفاوية وغشاء الجنب، ويظهر اما بشكل حليمي او عنيبي او بشكل غدي صلب يقع في محيط الرئة ويكون شكل الخلايا اما مكعبة او عمودية منخفضة ويحتوي السايتوبلازم على فجوات وينمو بشكل عقدي وتتميز خلاياه بافراز المخاط ويصيب هذا النوع في احدى او كلا الرئتين ويكون قطر الاورام من (٤–) سم (Anderson *et al*., 1992 ; Moulton ,1978 ;Dungworth *et al* .,1999 .

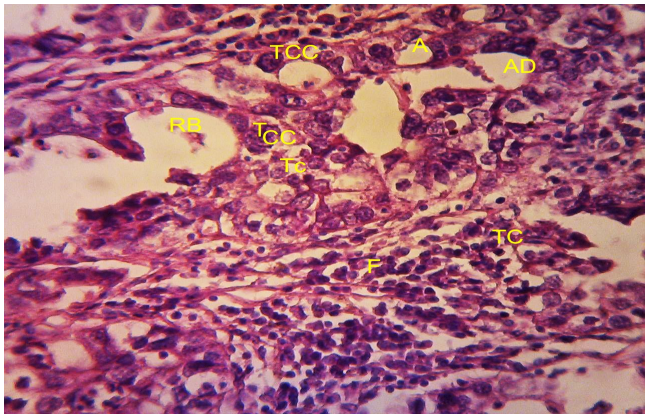


صورة (١) سرطان الرئة الغدي Adenocarcinoma يتوضح فيه القصبات الرئوية RB واقنية الاسناخ AD والخلايا الورمية TC (H&E،X100)



صورة (٢) سرطان الرئة الغدي يتوضح فيه القصبات الرئوية RB واقنية الاسناخ AD والخلايا الورمية TC والاسناخ A والاوردة V و تليف F وبؤر تنخرNF (H&E ،100X)

ملاحظة : RB:Respiratory bronchioles , AD: Alveolar duct , F: Fibrosis
NF, Necrosis foci , V: Vein , TC : Tumor cell



صورة (٣) سرطان الرئة الغدي Adenocarcinoma يتوضح فيه القصبات الرئوية RB واقنية الاسناخ AD والخلايا الورمية TCوالاسناخ A و تليف F وتكتلات الخلايا الورمية TCC(X٤٠٠ ، H&E)

ملاحظة: RB:Respiratory bronchioles , AD: Alveolar duct , F: Fibrosis , TC : Tumor
cell ,TCC: Tumor cluster cell , A: Alveolar

٢- سرطان الخلايا الحرشفي Squamous cell carcinoma(SCC)

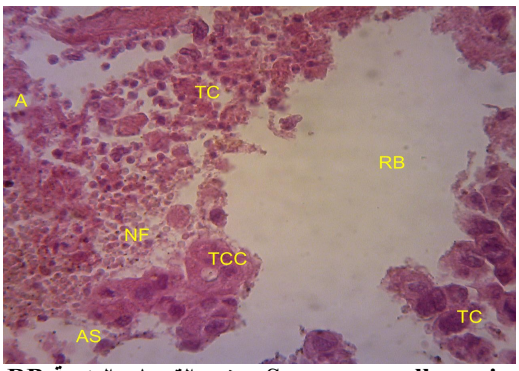
تبين من الفحص المجهري لعينات نسيج المرضى المصابين بـــ Squamous carcinoma (صورة ٤ و٥ و٦) بان التغايرات التي تطرأ على النسيج الورمي هي وجود خلايا متعـــددة الاشـــكال Polymorph، بعضها مغزلية Spindle والسايتوبلازم Esonophilic والانوية غليظة.

الخلايا الورمية تترتب اما باشكال ثلاثية الابعاد Three dimenation او بـــشكل تـــوتي Morula او بشكل عنيبات Acini او بشكل حليمات ويظهر تنخر كبير ليشكل بؤر تنخرية Necrosis foci واحيانا تترتب الخلايا الورمية بشكل صفائح sheets من الخلايا.

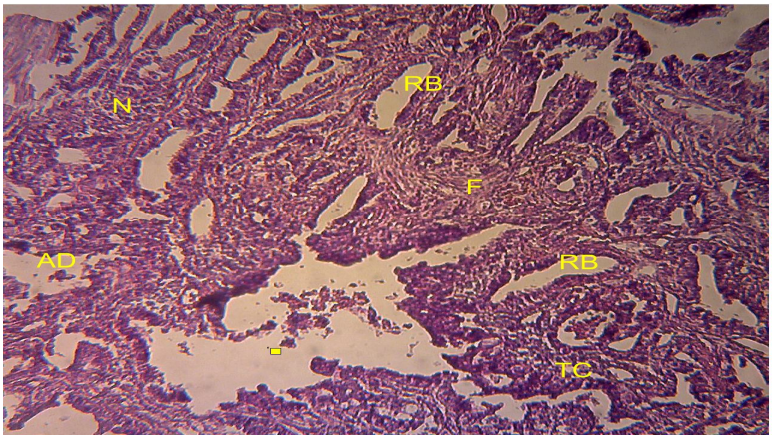
سايتوبلازم الخلايا تقريبا غزير ، النواة اما مدورة rounded وغير مركزية واحيانا تظهر بيضوية Ovoid. تترتب الخلايا الورمية بشكل محيطي واللب او المركز يكون متليف fibrosis، احيانا نلاحظ تفجي cavitation واضح في سايتوبلازم الخلايا فضلا عن وجود نزف hemorrhage.

هناك العديد من الدراسات النسجية التي اوضحت التغايرات التي تحدث على نسج الاورام الرئوية مـــن النوع الحرشفي، اذ وضحت بان الورم يشكل جزر من الخلايا الورمية tumor cells تتطور حـــول الـــورم سدى ليفية ويحدث انتشار الاورام في العقد اللمفاوية Lymph node في الشعب الهوائية ويمكن ان ينتقل الى مسافات بعيدة (Stunz *et al*.,1974).

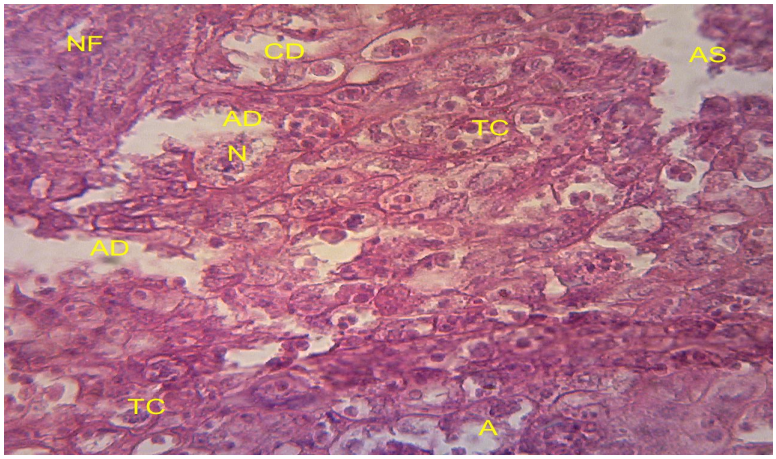
يوضح (Taylor *et al* .,1979) ان سرطان الخلايا الحرشفي نسجيا يشكل كتـــل كبيـــرة مندمجـــة وتترتب الخلايا بطبقات متعددة مختلفة العدد وتكون مسطحة او متقرنة وتحتوي علـــى العديـــد مـــن البـــؤر المتنخرة، فيما اوضح (Travis *et al* ., 2013) وجود تقرن نسجي واضح وتترتب الخلايـــا علـــى شـــكل اعشاش في الانسجة الورمية لنوع الاورام الحرشفية في الرئة ، فيما اوضـــحت دراســـة اخـــرى ان النـــوع الحرشفي يظهر بشكل متقرن دائري مع عدم تكون نمو انبوبي (Walter and Pryce , 1955) واوضـــح (Dubinski *et al* ., 2012) بان النوع الحرشفي يتميز بتكوين تقرن مع تكوين جسور خلوية تظهر خلايـــا هذا النوع على شكل حويجزات Trabeculae وهي صفة مميزة لهذا النوع وتحتوي على بقايا عنيبات كاذبـــة Pseudoalveolar. وينشأ في العادة من النسج الظهارية المبطنة للقصيبات Bronchiole القريبة جـــدا مـــن سرة الرئة Pulmonary hilum، فهو حويصلي قصيبي Bronchioalveolar يشتمل على خلايـــا عموديـــة Columnar cell تتكاثر على طول الحواجز Septa ولذا تسمى Lepidic growth pattern (Travis *et al* ., 2013).



صورة (4) سرطان الرئة الحرشفي Squamous cell carcinoma يوضح القصبات الرئوية RB والخلايـــا الورميـــةTC و الاكياس السنخية AS وخلايا التكتـــل الـــورمي TCCوالاســـناخ الرئويـــة A وبـــؤر التنخـــرNF ملاحظـــة: Respiratory Tumor :TCC , Necrosis foci , :NF , Tumor cell: TC , Alveolar sac :AS , bronchioles :RB Alveolar :A, cluster cell ,



صورة (5) سرطان الرئة الحرشفي Squamous cell carcinoma يوضح الخلايا الورمية TC والقناة السنخية AD والقصبات الرئوية RB والتليف F



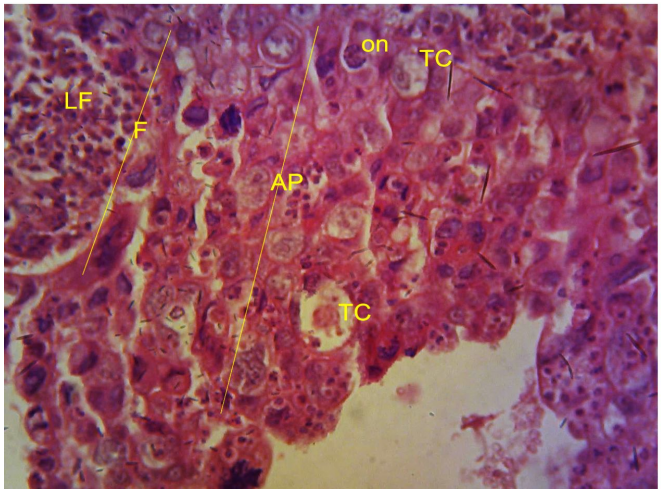
صورة (6) سرطان الرئة الحرشفي Squamous cell carcinoma يوضح الخلايا الورمية TC والاكياس السنخية AS والتحطم الخلوي CT والقناة السنخية AD والاسناخ A وبؤر التنخر NF والنواة N

:A , Cells debris : CD, Necrosis foci :NF, Tumor cell: TC , Alveolar sac :AS Nucleuse : N, Fibrosis :F, Respiratory bronchioles :RB, Alveolar duct :AD, Alveolar

٣- سرطان الرئة كبير الخلايا Large cell carcinoma(LCC)

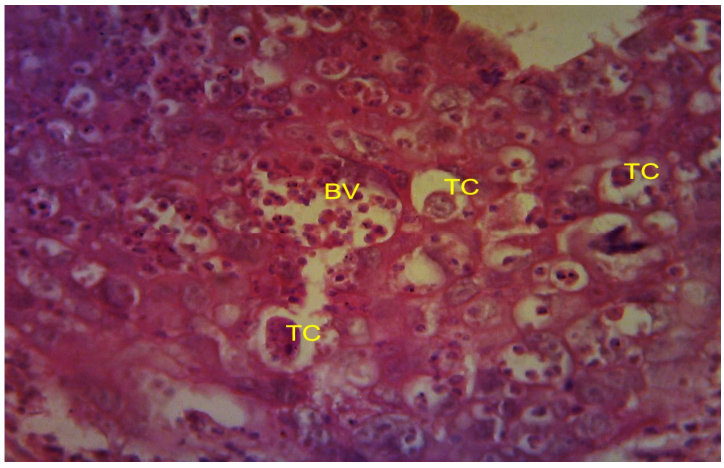
توضح (الصورة ٧ و٨) الورم الظهاري الخبيث يحتوي على خلايا خبيثة anaplastic كبيرة الحجم انويتها كبيرة وسايتوبلازمها غزير.

يوضح (Dungworth *et al* ., 1999) بان هذا النوع يشكل خلايا كبيرة متحولة تحتوي على نواة كبيرة ونوية بارزة والسايتوبلازم وفير ورغوي Foamy والخلايا مدورة Rouded ومتعددة السطوح في الخلايا السنخية الظهارية، سايتوبلازم حامضي واحيانا رغوي وتحتوي الخلايا على انوية مدورة او بيضوية كبيرة Polyhedral تكون حدودها واضحة المعالم.



صـــورة (٧) ســـرطان الخلايـــا الكبيـــرة Large cell cancer يوضـــح الخلايـــا الورميـــةTC و ارتشاح الخلايا اللمفاوية LF وتليفF ونواة بيضوية ON

ملاحظـــة : TC: cell, F Tumor :LF , Fibrosis fitration , Lymphocytes alveolar parenchyma: Ap , ovoid nucleus: ON



صورة (8) سرطان الخلايا الكبيرة Large cell cancer يوضح فيها وعاء دموي BV والخلايا الورمية TC

ملاحظة: BV :Blood vessel , TC :Tumor cell

المصادر

Alberg, A.J. and Samet, J.M., 2003, Epidemiology of lung cancer . Chest Journal. 123(1-suppl):21S-49S.

Anderson, J.D.; Leonard, J.M.; Zeliff, J.A. and Garman, R.H.,1992,Primary pulmonary neoplasm in ahorse . J. Am. Vet. Med. Assoc 201(9):1399-1401

Brinton, L.A .; Moghissi, K. :Scoccia, B., Westh off, C.L., 2005, Ovulation induction and cancer risk. Fertile.83(2) : 261-274 .

Cina, S.J.; Lancaster-Weiss, K.J.; Lecksell, K. and Epstein, J.I. , 2001, Correlation of Ki-67 and p53 ith the new World Health Organization/International Society of Urogical Pathology Classification System for Urothelial Neoplasia. Arch Pathol Lab Med, 125(5): 646-651.

Collins, L.G.; Haines, C.; Perkel, R. and Enck, R.E., 2007, Lung cancer Diagnosis and management. Am Fam Physician 75(1): 56-63.

Didilescu, C.; Didilescu, A. and Marica, C.,2006, Smoking or road from health to illness, Editura Dan .,Pp: 33-80.

Dubinski, W.; Leighl, N. B.; Tsao, M. S. and Hwang, D. M., 2012, Ancillary testing in lung cancer diagnosis. Pulmonary medicine, 2012:8.

Dungworth ,D.L.; Hauser, B.; Hahn, F.F.; Wilson, D.W.; Haenichen, T. and Ferlay, J.; Shin, H.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C. and Parkin, D. M. ,2009, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.int J. Cancer: 127 , 2893–2917.

Harkema, J.R.,1999,Histological Classification of Tumors of the Respiratory System of Domestic Animals. 2nd ed. VI. WHO, Armed Forces Institute of Pathology; Washington, D.C

Geisinger, K. R.; Stanley, M.W.; Raab ,S.S.; Silverman; J.F. and Atati A.,2004,Lung. In: Modern Cytopathology. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone.; Pp399–432.

Greenlee, R.; Murray ,T.; Bolden, S. et al. ,2010,Cancer statistics, Cancer J Clin. 213:7-33 .

Hecht, S.S.,1999,Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst. 91(14):1194-1210.

Herbst, R.S.; Heymach, J.V.and Lippman, S.M.,2008, Lung Cancer.. N Engl J Med . 359: 1367-80.

Johnston, W.W. and Frable, W.J.,1976,The cytopathology of the respiratory tract: a review. Am J Pathol. 84:372–424.

Minna, J.D. and Schiller, J.H.,2008,Harrison's Principles of Internal Medicine(17th ed). McGraw-Hill . 551-562.

Moulton, J.E. ,1978,Tumors in Domestic Animals. University of California Press; Berkeley. pp. 205–239

Nillson, K. and Landberg, G.,2006, Sub cellular localization modification and protein complex formation of the cdk-inhibitor p16 in Rb-functional and Rb-inactivated tumor cells. Int J Cancer. 118: 1120-1125.

Parkin, O.;Pasani, P.and Ferlay, J.,2010, Global cancer statistics. Journal Clinical Cancer. 114: 33-64.

Pazdur, R.; Coia, L.R ; Hoskins , W.J and Wagman , L.D.,2004, Cancer Management: Amultidisciplinary Approach , 8th .ed. CMP Health care Media

Ploton M; Menager P; Jeannesson G;et al (1986). “Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level,” Histochemical Journal, vol. 18, no. 1. P: 5– 14

Stunzi, H.; Head, K.W. and Nielson ,S.W.,1974,Tumours of the lung. Bull. Wld. Hlth. Org.50:9–19.

Subramanian, J.and Govindan, R., 2007,Lung Cancer in Never Smokers: A Review. Journal of Clinical Oncology 25 (5): 561–70

Taylor, G.N.; Shabestari, L.; Agnus, W.; Lloyd, R.D. and Mays, C.W.,1979,. Primary Pulmonic Tumors in Beagles. Am. J. Vet. Res.40 (9):1316–1318.

Travis, W. D.; Brambilla , E.; Noguchi ,M.; Nicholson, A. G.; Geisinger, K. and *et al*, 2013, Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. Archives of Pathology & Laboratory Medicine.,137(5):668-684.

Walter, J. B. and Pryce, D. M., 1955,The histology of lung cancer. Thorax 10(2):107-116.

WHO, 2009, February Fact Sheet No 297.

Wingo, P. A.; Ries, L. A.; Giovino, G. A.; Miller, D. S.; Rosenberg, H. M.; Shopland, D R.and Edwards, B. K.,1999, Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking Journal of . he National Cancer Institute. 91(8): 675–90.