

## Diagnosis of the breast tumors by Touch Cytology

Dr. Adnan Almarrawi\*

Dr. Mohannad Nasani\*

Dr. Safa Alhalabi\*\*

Suzan Seno\*\*\*

(Received 14 / 4 / 2022. Accepted 8 / 5 / 2022)

### □ ABSTRACT □

This study aimed to evaluate the efficiency of technology Touch Cytology in diagnosis breast cancer for 70 clinical cases that visited Aleppo private hospitals. The results indicated that there were 55 carcinoma cases, 36 of whom were diagnosed as Invasive Ductal Carcinoma, 51.4% of which were 8 Medullary Ductal Carcinoma, with a rate of 22.2. % and 19 cases of Invasive Lobular Carcinoma with a percentage of 27.1%, while the rest of the cases included 15 patients with a percentage of 21.5% who were classified as Benign tumors, and these results matched with the tissue sections embedded in paraffin histologically and computationally using Image J program. The clinical evaluation of the patients was followed up by Immunohistochemistry (Herb2neu, ER, PR), the sensitivity and specificity values of Touch Cytology in the diagnosing were, respectively: 96.42%, 86.66%, and the Positive Predictive Value was 98.18%, while the Negative Predictive Value was 86.66%.

This technology was able to determine the histological pattern in some cases by 35.7%, and the results of the statistical analysis showed significant differences between age, body mass index, blood groups and risk of breast cancer.

**Key words:** Breast Cancer, Touch Cytology, Immunohistochemistry ,age, body mass index ,blood groups.

---

\*Assistant Professor, Faculty of Technical Engineering, Aleppo University, Syria. adnanmarrawi5485@gmail.com

\*\*Assistant Professor, Faculty of Technical Engineering, Aleppo University, Syria. Dr.Nasani080@gmail.com.

\*\*\*Specialist Pathology at Al Razi Hospital, Aleppo, Syria.safahalabi1@gmail.com

\*\*\*Postgraduate Student (M.Sc.), Dept. of Biotechnology Engineering, Faculty of Technology, Aleppo University. senosouzan@gmail.com.

## تشخيص أورام الثدي باستخدام تقانة البصمة الخلوية

د. عدنان المعراوي\*

د. مهند نعساني\*

د. صفاء الحلبي\*\*

سوزان سينو\*\*\*

(تاريخ الإيداع 14 / 4 / 2022. قُبِلَ للنشر في 8 / 5 / 2022)

### □ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية تقانة Touch Cytology في تشخيص أورام الثدي لدى 70 حالة سريرية راجعت مشافي حلب الخاصة وقد أشارت النتائج إلى وجود 55 حالة سرطان ثدي شُخِّصَ منها 36 حالة بأنها سرطان غازي قنوي بنسبة 51.4% منها 8 حالات سرطان قنوي نخاعي بنسبة 22.2% و 19 حالة سرطان غازي فصيصي بنسبة 27.1% أما بقية الحالات تضمنت 15 مريضة بنسبة 21.5% صنفت على أنها أورام حميدة غير خطيرة Benign وقد تطابقت هذه النتائج نسيجياً من خلال المقارنة مع المقاطع النسيجية البارافينية وتمت متابعة التقييم السريري للمريضات من خلال إجراء التلوينات المناعية (PR، ER، Herb2neu) و قد بلغت قيم الحساسية والنوعية لهذه التقانة في التشخيص على التوالي: 96.42%، 86.66% أما القيمة التنبؤية الإيجابية بلغت 98.18% والقيمة التنبؤية السلبية 86.66%.

وقد تمكنت هذه التقانة في تحديد النمط النسيجي لدى بعض الحالات بنسبة 35.7%، وأظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود دلالات ذات فروق معنوية بين العمر ومؤشر كتلة الجسم والفصائل الدموية وخطر الإصابة بسرطان الثدي.

**الكلمات المفتاحية:** أورام الثدي، البصمة الخلوية، التلوينات المناعية، العمر، مؤشر كتلة الجسم، الفصائل الدموية.

\* مدرس - قسم هندسة التقانات الحيوية - كلية الهندسة التقنية - جامعة حلب - سورية. [adnanmarrawi5485@gmail.com](mailto:adnanmarrawi5485@gmail.com)

\*\* مدرس - قسم هندسة التقانات الحيوية - كلية الهندسة التقنية - جامعة حلب - سورية. [Dr.Nasani080@gmail.com](mailto:Dr.Nasani080@gmail.com)

\*\*طبيبة التشريح المرضي - مشفى الرازي - حلب - سورية [safahalabil@gmail.com](mailto:safahalabil@gmail.com)

\*\*طالبة ماجستير - قسم هندسة التقانات الحيوية - كلية الهندسة التقنية - جامعة حلب. [senosouzan@gmail.com](mailto:senosouzan@gmail.com)

## مقدمة

يُعد سرطان الثدي من أكثر السرطانات شيوعاً لدى النساء في جميع أنحاء العالم، إذ أنه السبب الرئيسي لوفاة النساء اللواتي تتراوح أعمارهن ما بين (40-59) عام ويشكل حوالي 29% من جميع السرطانات التي تصيب النساء، ويقدر معدل حدوثه بأكثر من 2.2 مليون حالة سنوياً على مستوى العالم، وبحسب تقديرات منظمة الصحة العالمية WHO لعام 2020 قُدرت الإصابة بحوالي 4388 امرأة في سورية، إذ يوجد العديد من العوامل المؤهبة للإصابة به كالعوامل الوراثية والهرمونية والبيئية.

ففي البداية يقتصر النمو السرطاني على القناة أو الفصيص ضمن الثدي أي في الموضع ذاته دون أن يسبب أية أعراض ويشكل احتمال ضئيل جداً للتحويل إلى ورم خبيث ولكن مع مرور الوقت تتطور هذه السرطانات الموضعية (Stage 0) ومن ثم تغزو أنسجة الثدي المحيطة لتشكل سرطان غازي Invasive Breast Cancer ومن ثم تنتشر إلى الغدد اللمفاوية القريبة أو إلى أعضاء أخرى في الجسم لتشكل نقائل بعيدة Distant Metastasis. فعندما ينشأ السرطان في الخلايا الظهارية للقنوات الثديية يشكل سرطان غازي قنوي Invasive Ductal Carcinoma إذ تكون هذه الآفات عادةً على شكل كتلة صلبة بلون أبيض رمادي تغزو النسيج المحيط بطريقة عشوائية لينتج عنها المظهر ذو الشكل النجمي غير المنتظم المميز لهذه الآفات و يشكل نسبة 85%، أو ينشأ في الفصيصات بنسبة 15% ويشكل سرطان غازي فصيصي Invasive Lobular Carcinoma وذلك ضمن النسيج الغدي للثدي وتمتلك بعضها مظاهر عيانية مشابهة للسرطانات القنوية الغازية، ولكن في بعض الحالات لا تشاهد آفة كتلية واضحة عيانياً و قد يبدي نسيج الثدي المستأصل تماسكاً طبيعياً ولكن الحجم المجهرى يكون أكبر بكثير من الحجم العياني المقاس [1].

وقد أصبح موضوع تشخيص الأورام الخبيثة في الثدي أكثر تعقيداً ولا سيما مع ازدياد نسبة الإصابة مما دفع إلى البحث عن طرائق أكثر دقة وعلى الرغم من أن المقاطع النسيجية البارافينية (التشريح المرضي التقليدي) تعتبر الدليل القاطع على وجود الخباثة وهو المعيار الذهبي النهائي في تشخيص الأنسجة إلا أنه يتم استخدام المقاطع المجمدة Frozen Section بشكل روتيني أيضاً للتشخيص أثناء العملية الجراحية. إلا أن البصمة الخلوية Touch Cytology تتفوق عليها من حيث الوقت وتؤمن تشخيص فوري في العمليات الجراحية. [2]

## المراجعة النظرية:

إن الدراسات العالمية التي قيّمت فعالية تقانة البصمة الخلوية في تشخيص أورام الثدي عديدة فأغلب النتائج كانت متقاربة في قيم الحساسية Sensitivity والنوعية Specificity والدقة Accuracy والقيمة التنبؤية الإيجابية Positive Predictive Value (PPV) والقيمة التنبؤية السلبية Negative Predictive Value (NPV)، إذ تمت المقارنة مع عدة أنواع من الخزع مثل الرشف باستخدام الإبرة الرفيعة (Fine Needle Aspiration (FNA)، الخزعة المجمدة (Frozen Section (FS)، والرشف باستخدام الإبرة المجوفة (Core Needle Biopsy (CNB)، وتم التأكد من مدى إمكانية تحديد الخباثة الورمية ودرجة تمايز الورم من خلال المطابقة مع نتائج التشريح المرضي النهائية التي تعرف بالمقاطع النسيجية البارافينية Paraffin Section .

فقد أشارت الدراسة [3] التي شملت امرأة 1673 مصابة بأورام مختلفة في الثدي، ووجد منهن 1168 عانين من انتشار مبكر للسرطان وخضعوا لإجراء الرشف باستخدام الإبرة الرفيعة ولم يظهر وجود أي ورم خبيث في العقد اللمفاوية الإبطية لذلك تم إخضاعهن إلى اختبار البصمة الخلوية أثناء إجراء العمليات الجراحية وتوزعت قيم الحساسية والنوعية

والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية ودقة التشخيص لهذه التقانة على التوالي 96.9%، 97.4%، 99.1%، 20.5% و 97.1%. وتمت مقارنة هذه النتائج مع المقاطع النسيجية البارافينية من حيث تحديد وجود الخلايا ودرجة تمايزها ووجد بأنها تطابقت معها

وفي الدراسة [4] شملت 173 حالة سريرية لأورام الثدي منها 122 حالة خباثة ورمية و 51 حالة أورام حميدة وتم تشخيص النتائج النسيجية باستخدام الإبرة المجوفة وتقانة البصمة وبلغت نتائج الحساسية والنوعية ودقة التشخيص والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية في خزعة الإبرة المجوفة 77.5%، 95.9%، 82.8%، 97.9%، 63.5% على التوالي. أما نتائج الحساسية والنوعية ودقة التشخيص والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية في البصمة بلغت على التوالي 99.2%، 100%، 99.2%، 100%، 83.3%

وفي الدراسة [5] شملت 396 مريضة مصابة بسرطان الثدي وأشارت إلى مدى التقارب بين النتائج النسيجية لكلٍ من البصمة الخلوية والمقاطع البارافينية ووجد أن متوسط الأعمار (25-80) بلغ 51 عام ولوحظ أن النوع الورمي الأكثر شيوعاً ضمن الدراسة هو السرطان القنوي الغازي Invasive Ductal Carcinoma بنسبة 93.75% وكانت درجة التمايز الأكثر شيوعاً هي الدرجة الثانية Grade II بنسبة 62.5%. وأشارت نتائج التلوينات المناعية Immunohistochemistry بأن 14% من الحالات السريرية كانت ثلاثية السلبية لكلٍ من هرموني البروجسترون Progesterone (PR) والاستروجين Estrogen (ER) ومستقبل عامل النمو الظهاري Her2nue oncogene receptors (HER2) كانت إيجابية 15.6% وكانت إيجابية HER2، و 73% كانت إيجابية هرمون الاستروجين ER. وفيما يتعلق بحجم الورم، وجد أن 12.5% من الكتل الورمية تراوح حجمها أقل من 2 سم (T1) و 51.5% تراوح ما بين 2-5 سم (T2) و 35.9% تراوح أكبر من 5 سم (T3). وتم تحديد 153 عقدة ليمفاوية في 64 حالة، بمتوسط 2.39 عقد ليمفاوية لكل مريضة. وتم الكشف عن الخلايا في العقد الليمفاوية أثناء الجراحة باستخدام البصمة الخلوية في 34 عقدة بينما التشخيصات النسيجية النهائية البارافينية كشفت عن وجود 55 عقدة ليمفاوية إيجابية. وقد بلغت القيمة التنبؤية الإيجابية 73.6% أما القيمة التنبؤية السلبية 97% وقيمة الحساسية 88.6%، أما النوعية قد بلغت 92.2%. وتوصلت الدراسة [6] من خلال دراسة 101 مريضاً مصاباً بسرطان الثدي تم فيها تقييم فعالية البصمة الخلوية مع المقاطع النسيجية المجمدة ومقارنتها مع نتائج التشريح المرضي النهائي كميّار ذهبي أن قيم الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية في FS على التوالي قد تراوحت 100%، 84%، 86%، 97%، بينما كانت هذه القيم في TC 100%، 97%، 100%، 97%.

وفي الدراسة [7] شملت 60 مريضاً مصاباً بسرطان القنوي الغازي حيث بلغ متوسط العمر 61.3 عام (مدى العمر يتراوح من 31-82 عام). متوسط عدد العقد الليمفاوية الحارسة SLN (s) تم تحديدها لكل مريض 1.33 عقدة وتراوح حجم الأورام بشكل ملحوظ (2.34 ± 1.53 سم) وتم تشخيص الخلايا الورمية في العقد الليمفاوية الحارسة SLN أثناء العمليات الجراحية بواسطة البصمة مع الخزعة المجمدة وبلغت قيم النوعية والحساسية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية في تقانة TC على التوالي 90%، 100%، 100%، 98% أما في FS بلغت 80%، 100%، 100%، 96%.

وأشارت الدراسة [8] التي شملت 394 مريضة مصابة بأورام في الثدي، إلى تحديد الأنماط النسيجية التي تضمنت 170 حالة من النمط المختلط DCIS و DCI، 22 حالة DCIS، 65 حالة DCI، 29 حالة LCI، 8 حالات LCIS وبلغ عدد الحالات السلبية الكاذبة 9 وبنسبة 2.31%. وتراوح متوسط حجم الكتل الورمية 7.9 مم، وتم ربط نتائج

البصمة مع المقاطع البارافينية وبلغت نتائج الحساسية والنوعية ودقة التشخيص والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية على التوالي 97.6%، 73.6%، 95.8%، 92.8%، 88.6%.

### أهمية البحث وأهدافه:

نظراً لزيادة حالات سرطان الثدي والوقت الذي تستغرقه المقاطع النسيجية البارافينية في تشخيص العينة النسيجية دفعنا إلى اللجوء إلى التشخيص بطرق سريعة ودقيقة وفورية النتائج أثناء إجراء العمليات الجراحية بحيث توفر الجهد والوقت للطبيب الجراح إما التوسع في الجراحة أو الإنهاء وبالتالي تؤمن سلامة أكثر للمريض في غرف العمليات. يهتم البحث بدراسة فعالية البصمة الخلوية في تشخيص أورام الثدي أثناء العمليات الجراحية ومقارنتها مع المقاطع النسيجية البارافينية (نتائج التشريح المرضي التقليدي) بعد الجراحة كمعيار ذهبي.

### طرائق البحث ومواده:

#### شريحة المرضى:

شملت الدراسة الحالية 70 حالة سريرية لإناث راجعَ مشافي حلب الخاصة (مشفى عثمان، مشفى الشهباء، مشفى السوري التخصصي، مشفى العيسى، مشفى السلام، مشفى الرسالة) وذلك خلال الفترة الممتدة من شهر آذار إلى شهر كانون الأول لعام 2021، تراوحت أعمارهن من 27 إلى 78 عام. تم تقسيمهن إلى مجموعتين، المجموعة الأولى هن المصابات بسرطان الثدي، أما المجموعة الثانية هن المصابات بأورام حميدة.

#### متغيرات البحث:

تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative باستخدام الجداول المتقاطعة وتمت دراسة الارتباط باستخدام مربع كاي، وتم التعبير عن المتغيرات النوعية qualitative باستخدام التكرارات والنسب المئوية.

#### منهجية البحث:

تم جمع البيانات باستخدام طريقة المسح (الاستبيان) لدى 70 حالة سريرية شُخص لديهن احتمالية وجود سرطان الثدي من خلال ظهور كتل صلبة وعلامات مميزة كحدوث تغيرات في حجم أو شكل الثدي، تورم أو اسوداد مترافق مع حرارة، إفرازات مفاجئة من الحلمة، نقرات صغيرة أو تجعد في الجلد، انسحاب الحلمة أو أية أجزاء أخرى من الثدي إلى الداخل، وخضعن إلى التصوير بالأمواج فوق الصوتية (الايكوغرافي Ecography) والتصوير بالأشعة السينية الماموغرافي Mammography وأجري لهنّ عمليات جراحية لاستئصال الكتل وتشخيصها باستخدام البصمة الخلوية. وتضمن الاستبيان المعلومات الشخصية الخاصة بكل حالة سريرية (العمر والزمرة الدموية والوزن والطول لحساب مؤشر كتلة الجسم BMI وكذلك الصورة الشعاعية ونتائج البصمة الخلوية و نتائج التشريح المرضي النهائي و نتائج التلوينات المناعية Immunohistochemistry بعد متابعة النقييم السريري التي تتضمن التحري عن إيجابية المستقبل (ER، PR، Her2).

## الدراسة النسيجية:

### 1. تقانة البصمة الخلوية:

- تم استئصال أجزاء صغيرة جداً بوساطة شفرة حادة من الكتلة النسيجية المقطوعة حديثاً Fresh أثناء إجراء العمليات الجراحية ثم وضعت على شاش طبي للتخلص من الدم الزائد وشخصت باستخدام هذه التقانة وفق الخطوات التالية:
- تمرير النسيج على عدة شرائح زجاجية بوساطة الضغط الخفيف لتعطي شكل بصمة الخلايا مع المحافظة على هندستها الخلوية.
  - تثبيت الخلايا بالكحول المطلق تركيز 100% لمدة دقيقة.
  - صبغ الشرائح النسيجية بالهيماتوكسيلين الحاوية على أيونات الألمنيوم التي تلون الأنوية باللون الأزرق لمدة دقيقتين، ومن ثم الغسل بالماء الجاري.
  - معاودة صبغ الشرائح بالأيوزين التي تصبغ السيتوبلازما باللون الأحمر الوردي لمدة دقيقتين ثم الغسل بالماء الجاري مرة أخرى وتركها لتجف في الهواء.
  - الفحص المجهرى على التكبير  $\times 40$  لعدّ الخلايا الشاذة وفحصها.
- وبالتالي الحصول على نتائج تشخيصية سريعة في غضون 5 دقائق فقط، وتحديد درجة تمايز الورم، وهذا ما يساعد أطباء الجراحة إما بالتوسع أو الانهاء في استئصال المناطق المحيطة بالورم[9].

### 2. تحضير المقاطع النسيجية البارافينية Paraffin Section:

- أُخذت العينات النسيجية ذاتها التي خُضعت لتقانة البصمة الخلوية مع الأجزاء المستأصلة بأكملها وحُفظت بالفورمول لتُدرس عبر الطرق النسيجية المعتادة للتأكد من درجة تطور الورم ولمعرفة النمط النسيجي وفق النظام التصنيفي نوتنغهام المعتمد [10] والتي تستغرق ما بين 3-7 أيام والمتضمنة الخطوات التالية:
- تثبيت العينة بتركيز متدرجة من الكحول (75%-95%-100%).
  - غسل العينة بالماء الجاري.
  - ترويق العينة باستخدام الكزابلول.
  - تحضين العينة في البارافين.
  - التقطيع باستخدام القطاع المجهرى.
  - صبغ الشرائح المجهرية.
  - التثبيت باستخدام الأنتيلين.
  - الفحص المجهرى [11].

وتمت مقارنة النتائج النهائية مع تقانة البصمة للتأكد من فعاليتها في قدرتها على تحديد درجة تمايز الورم.

## الدراسة الإحصائية:

تم تنفيذ الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics) الإصدار 24، واستخدم الإحصاء الوصفي Descriptive Statics لمعرفة أبعاد حجم الكتل الورمية، واستخدم أيضاً الجداول المتقاطعة Cross-tabulation ومربع كاي Chi-Square لدراسة العلاقة ما بين العمر والزرمة الدموية ومؤشر كتلة الجسم BMI ومدى الإصابة بالأورام الخبيثة في الثدي وتم اعتبار الدلالة الإحصائية إذا كانت قيمة  $p < 0.05$ .

واستخدمت المعادلات الإحصائية التالية لحساب الحساسية Sensitivity والنوعية Specificity والدقة Accuracy والقيمة التنبؤية الإيجابية Positive Predictive Value (PPV) والقيمة التنبؤية السلبية Negative Predictive Value (NPV) لتقانة البصمة الخلوية بعد مقارنتها مع المقاطع النسيجية البارافينية للتحقق من مدى فعاليتها في تحديد درجة تمايز الورم في الثدي:

- الحساسية = الإيجابية الحقيقية / (الإيجابية الحقيقية + السلبية الكاذبة) × 100%.
- النوعية = السلبية الحقيقية / (السلبية الحقيقية + الإيجابية الكاذبة) × 100%.
- القيمة التنبؤية الإيجابية = الإيجابية الحقيقية / (الإيجابية الحقيقية + الإيجابية الكاذبة) × 100%.
- القيمة التنبؤية السلبية = السلبية الحقيقية / (السلبية الحقيقية + السلبية الكاذبة) × 100%.
- الدقة = (الإيجابية الحقيقية + السلبية الحقيقية) / عدد الحالات الكلي × 100%.

### النتائج والمناقشة:

#### توزيع المرضى وفق العمر والنمط النسيجي للورم:

تراوح مجال العمر لدى المرضى ما بين 27 إلى 78 عام، حيث بلغ متوسط العمر 49 عام وتم تقسيمهم إلى ثلاث فئات عمرية، الفئة الأولى من 25 إلى 45 عاماً، أما الفئة الثانية من 46 إلى 65 عاماً، بينما الفئة الثالثة من 66 إلى 85 عاماً. وتوزعت الأنماط النسيجية للورم وفق الفئات العمرية كما هو موضح في (الجدول 1). ولوحظ في المجموعة الأولى أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً بنسبة 40% هو النمط الغازي القنوي، وذلك لدى الفئة العمرية الثانية وذلك يتوافق مع الدراسات المرجعية وإحصائيات الجمعية الأمريكية للسرطان ACS بأن ثلثي النساء البالغات من العمر 55 عاماً أو أكثر يتم تشخيصهن بأنه سرطان غازي قنوي. بينما لوحظ في المجموعة الثانية أن النمط الأكثر شيوعاً هو الداء الكيسي الليفي بنسبة 5.71% وذلك لدى الفئة العمرية الأولى والثانية وذلك يعود إلى ارتفاع مستوى هرمون الاستروجين التي يفرزها المبيض في هذا السن. ولدى دراسة العلاقة بين العمر وخطر الإصابة بسرطان الثدي لوحظ وجود دليل إحصائي معنوي  $p=0.04$  ، وبالتالي فإن معدلات الإصابة والوفيات تزداد من العقد الرابع حتى العقد السابع من العمر، ولكن يميل سرطان الثدي إلى أن يكون أكثر عدوانية لدى الفئة الأصغر سناً. وقد توافقت النتائج مع الدراسة [12] و [13] اللتان أشارتا إلى وجود ارتباط معنوي في زيادة خطر الإصابة مع تقدم بالعمر، ولا سيما بعد سن اليأس < 55 عام.

(الجدول 1): توزيع الأنماط النسيجية في الثدي وفق الفئات العمرية.

النمط النسيجي	الفئات العمرية			العدد الكلي
	25-45	46-65	66-85	
				70(63.63%)
سرطان غازي قنوي	10(14.30%)	16(22.85%)	2(2.85%)	28(40%)
سرطان قنوي نخاعي	5(7.14%)	2(2.85%)	1(1.42%)	8(11.42%)
سرطان غازي فصيصي	6(8.58%)	10(14.28%)	3(4.28%)	19(27.14%)
التنخر الدهني	4(5.71%)	0	0	4(5.71%)
الورم الغدي الليفي	3(4.28%)	1(1.42%)	0	4(5.71%)
تكيس الثدي	0	1(1.42%)	0	1(1.42%)
الداء الكيسي الليفي	2(2.85%)	2(2.85%)	1(1.42%)	5(7.14%)
سرطان الثدي الالتهابي	1(1.42%)	0	0	1(1.42%)

## توزع المرضى وفقاً لدرجة تمايز الورم :

توزعت نسبة تكرر كل درجة من درجات التمايز الورمي لدى مريضات المجموعة الأولى كما هو موضح في (الجدول 2) وفقاً لتصنيف نوتنغهام [10] آخذين بعين الاعتبار عدد الأنوية وشكلها الشاذ وعدد الانقسامات الشاذة ومدى تحول الخلايا إلى الشكل الغدي، في عشر ساحات مجهرية متتالية، إذ لوحظ أن الدرجة الثالثة هي الأكثر شيوعاً بنسبة 52.72%.

(الجدول 2): يوضح توزع المرضى وفق تصنيف درجة تمايز الورم

المجموع	النسبة المئوية	عدد الحالات	درجات تمايز الورم
55	5.45%	3	الدرجة الأولى Grade I
	41.83%	23	الدرجة الثانية Grade II
	52.72%	29	الدرجة الثالثة Grade III

مثال 1: سيدة 54 عام، لديها كتلة غير مؤلمة ومجسوسة في الثدي الأيسر وخضعت للتصوير الشعاعي باستخدام الأمواج فوق الصوتية Ultrasound إذ لوحظ وجود كتلة نسيجية غير متجانسة أبعادها 14 × 19 مم تتوضع ضمن النسيج الغدي عند الساعة الواحدة تبعد 9 مم عن سطح الجلد و 6 مم عن الحلمة ووجد في Doppler زيادة نسبية في التروية ضمن نسيجها غالباً Malignant Tumor كما شوهد أيضاً كتلتان نسيجيتان صغيرتان ناقصتا الصدى عند الساعة الواحدة تبعدان 12 سم عن الحلمة و 13 مم عن سطح الجلد ، قطر كل منهما 7 mm تعيزان غالباً عن كتل تنشوية أخرى أو عقدتان لمفاويتان غير نموذجيتان بذيل الثدي الأيسر مع ملاحظة ارتسام باقي النسيج الغدي طبيعي دون تكلسات أو تشكلات كيسية ولم يشاهد أي توسع بالأقنية اللبنية أو أية ضخامات في العقد اللمفية الإبطية. الشكل (1)

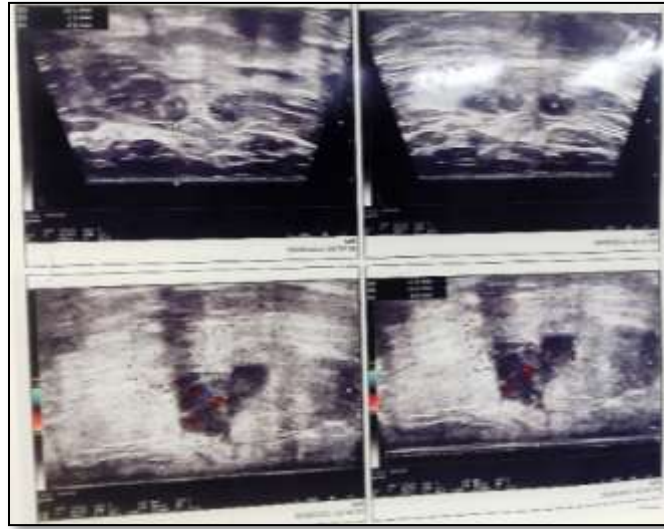
ثم خضعت لعملية استئصال الكتلة والتي تراوحت أبعادها 3×2.5×2 سم (الشكل 2)، وبدت قاسية مرتشحة ارتشاحاً نجمياً في النسيج الضام المجاور وتم إجراء تقانة البصمة الخلوية (الشكل 3) داخل غرفة العمليات الجراحية لأجزاء نسيجية صغيرة منها وكانت النتيجة Malignant Tumor ونوع السرطان غازي قنوي Invasive Ductal Carcinoma وحددت درجة تمايز الورم من الدرجة الثانية Grade II of Left Breast بسبب وجود تكاثر خلايا



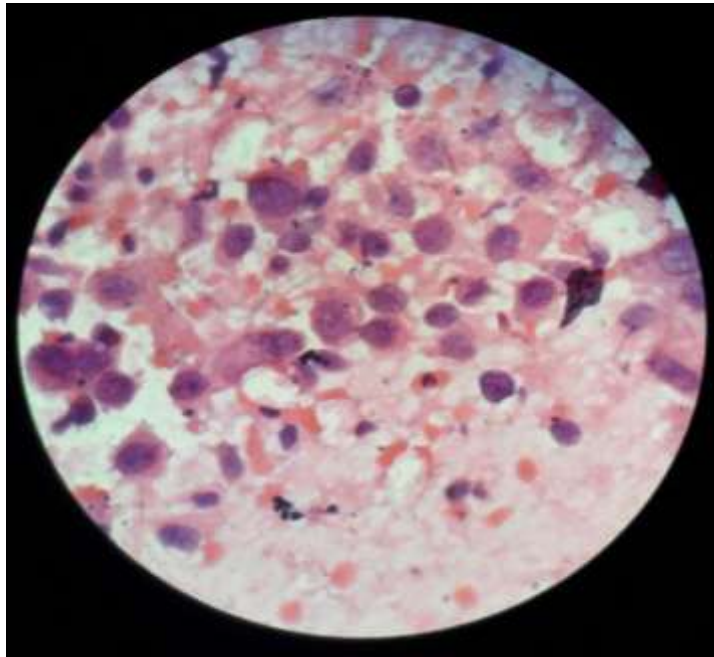
ظهارية غدية شاذة دائرية الشكل تبدي اختلاف كبير في الشكل والحجم وذات أنوية كبيرة وكروماتين كثيف مع انقسامات شاذة والتي بلغ متوسط عددها  $>10 \text{ mitosis/HPF}$  ، فتم استئصال الثدي مع ذيل الثدي كاملاً والذي تراوح أبعاده 6×17×29 cm ثم تم إجراء المقاطع النسيجية البارافينية (الشكل 4) للنسيج المستأصل كاملاً كاختبار تأكيد وتطابقت نتائجها مع نتائج البصمة الخلوية في تشخيص الخباثة الورمية التي أكدت الإصابة بالسرطان القنوي الغازي Invasive Ductal Carcinoma وحددت درجة تمايز ومرحلة الورم Stage Grade II of Left Breast (IIB T4cm,N1,Mx).

(الشكل 1): يوضح التصوير الشعاعي وجود كتلة غير متجانسة أبعادها 14×19مم

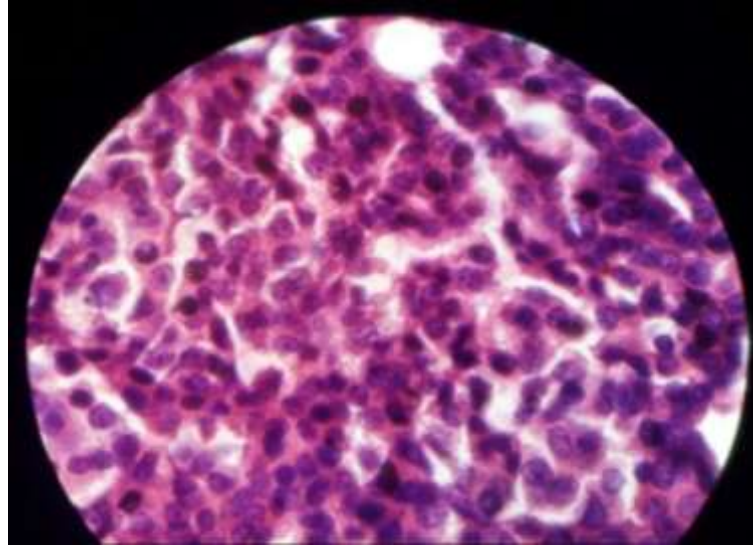




(الشكل 2): الكتلة الورمية المستأصلة



(الشكل 3): نتائج البصمة الخلوية لأجزاء صغيرة من الكتلة المستأصلة والتي تبين وجود خباثة ورمية من الدرجة الثانية لوجود خلايا مختلفة الشكل والحجم وذات أنوية كبيرة وكروماتين كثيف مع انقسامات شاذة  $10\text{mitosis} >$  (قوة التكبير  $100 \times$  باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين والايوزين)



(الشكل 4): المقطع النسيجي البارافيني المأخوذ من الكتلة المستأصلة والذي يظهر وجود الخلايا على شكل مجموعات أو فصيصات ضمن لحمة ليفية ضامة كشمية ورمية (desmoplastic stroma) (قوة التكبير 100 × باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين والأيوزين)

وبالعودة إلى بيانات الاستمارة المصممة تراوح أبعاد حجم الكتل في المجموعة الأولى ما بين 1×1×1 سم إلى 9×9×11 سم وبلغ متوسط حجم الورم بأبعاد 3.5×3.5×2.5 سم.

وقد تراوحت أقطار الأورام المدروسة ما بين 1 - 11 سم و بلغ القطر المتوسط لحجم الورم 5 سم. فالنسبة الأكبر من سرطانات الثدي في العينة المدروسة تراوح فيها القطر الأعظمي للورم بين 2-5 سم (T2) بعدد 34 حالة و بنسبة 48.6% في حين بلغ عدد السرطانات ذات القطر الأصغر من 2 سم (T1) 5 حالات بنسبة 7.1% و السرطانات ذات القطر الأكبر من 5 سم (T3) بلغ عددها 16 حالة و بنسبة 22.9% (الجدول 3) أما بالنسبة لحالة العقد اللمفاوية بلغ عدد الحالات التي لم تترافق بإصابة عقد لمفية إبطية (N0) 5 حالات بنسبة 7.1%، بينما بلغ عدد الحالات التي ترافقت بإصابة 3-1 عقد لمفية إبطية (N1) 34 حالة بنسبة 48.6% في حين كانت عدد الحالات التي ترافقت بإصابة أكثر من 3 عقد لمفية إبطية (N2) 14 حالة بنسبة 20%، أما لحالة النقائل البعيدة لوحظ أن غالبية الحالات بنسبة 72.85% لا يمكن تقييم النقائل فيها، بينما كانت 4 حالات فقط لم يتواجد فيها أي نقائل بعيدة.

(الجدول 3): توزع المرضى حسب حجم الورم وإصابة العقد اللمفاوية ووجود النقائل البعيدة.

		عدد الحالات	النسبة المئوية
القطر الورمي	T1	5	7.1%
	T2	34	48.6%
	T3	16	22.9%
العقد اللمفاوية	N0	5	7.1%
	N1	34	48.6%
	N2	16	22.9%
النقائل البعيدة	M0	4	7.27%
	Mx	51	72.85%

**توزيع المرضى وفق مؤشر كتلة الجسم BMI:**

تم حساب مؤشر كتلة الجسم BMI لكل من المجموعة الأولى والثانية من المرضى وتم الاعتماد على المجالات التالية في تصنيف عينة الدراسة:

- المجال الطبيعي: 18.5-24.99
- بدانة متوسطة: 25-29.99
- بدانة عالية:  $30 \leq$

وبالعودة إلى بيانات المرضى وفقاً للاستمارة المصممة من أجل الدراسة (الجدول 4) تبين أن نسبة اللواتي ضمن المجال الطبيعي 14 حالة بنسبة 25.5% بينما كانت نسبة اللواتي لديهن بدانة متوسطة 37 حالة بنسبة 67.3%، بينما بلغت عدد حالات البدانة العالية 4 حالات بنسبة 7.3%، وبالمقارنة اللواتي لديهن أورام حميدة في الثدي (المجموعة الثانية) فقد بلغت عدد حالات المجال الطبيعي 13 حالة بنسبة 86.7%، بينما بلغت عدد حالات البدانة المتوسطة حالتين فقط بنسبة 13.3%، ووفقاً لاختبار مربع كاي لوحظ وجود فارق معنوي أقل من 0.05، وبالتالي إن الارتفاع في عامل البدانة لدى المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع غير المصابات هو أن الإناث البدينات هن أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي، وهذا يتوافق مع الدراسة [14] ويفسر ذلك بأن النسيج الشحمي يعتبر مصدر هام للاستروجين عند البدينات حيث أن الخلايا الدهنية تزيد من كمية الهرمونات الجنسية في الجسم التي تلعب دور في إنتاج الاستروجينات وتعمل على زيادة تحول الاندروجينات بفعل أنزيم الأروماتاز إلى الاستروجين، بالتالي زيادة مستويات الاستروجين و تأثيره على مسار نمو وتكاثر الخلايا غير الطبيعي.

(الجدول 4): النسب المئوية لمؤشر كتلة الجسم بين المصابات وغير المصابات بسرطان الثدي.

BMI	(18.5-24.99)%	(25-39.99)%	أعلى من 30%	مستوى المعنوية P=0.05
المجموعة الأولى (%)	14 (25.5%)	367.3 (%)	3 (5.45%)	0.006
المجموعة الثانية (%)	13 (86.7%)	2 (13.3%)	0	

**توزيع المرضى وفق الفصائل الدموية وعامل الريزوس Rh:**

تضمنت الحالات السريرية جميع الفصائل الدموية كما هو موضح في (الجدول 5) ولوحظ أن أكثر فصيلة دموية تكراراً لدى المصابات بسرطان الثدي هي A+ بنسبة 65.5%.

إذ أظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود دلالة ذات فروق معنوية  $p=0.016 < 0.05$  بين الإصابة بالخباثة الورمية والفصيلة الدموية A+، وقد توافقت هذه النتائج مع الدراسة [15] و [16] وذلك لأن فصيلة الدم A تؤثر على الاستجابة الالتهابية الجهازية، وكذلك يلعب الارتباط بين النمط الجيني لمستضد فصيلة الدم A وجزيئات الالتصاق الخلوية-E selection و P- Selection التي يتم التعبير عنها من قبل الخلايا البطانية الوعائية، إلى زيادة حدوث سرطان الثدي في الأشخاص الحاملين لهذه الفصيلة.

كما أن التعبير عن هذه الفصيلة يزيد من مقاومة الموت الخلوي المبرمج ويمنع تعرف خلايا الدم البيضاء على الخلايا الورمية، وبالتالي تمكن الأخيرة من الهروب من سيطرة الجهاز المناعي.

الجدول (5): يوضح توزع المرضى وفق نسبة تكرار الزمرة الدموية وعامل الريزوس

الزمرة الدموية		A+	A-	B+	B-	AB+	AB-	O+	O-
المجموعة الأولى	عدد الحالات	36	1	5	1	2	2	6	2
	النسبة المئوية	%65.5	%1.8	%9.1	%1.8	%3.6	%3.6	%10.9	%3.6
المجموعة الثانية	عدد الحالات	2	1	2	0	3	1	3	3
	النسبة المئوية	%13.3	%6.7	%13.3	%0	%20	%6.7	%20	%20

### دراسة فعالية تقانة البصمة الخلوية في تشخيص أورام الثدي:

لدى دراسة مدى التطابق بين نتائج البصمة الخلوية (الخزعة السريعة) والمقاطع النسيجية البارافينية (الخزعة البطيئة) بلغت عدد الحالات الإيجابية الحقيقية (54/70) بينما الإيجابية الكاذبة (1/70) وذلك لكون أن الكتلة الورمية كانت غير محددة إشعاعياً.

أما عدد الحالات السلبية الحقيقية (13/70)، بينما السلبية الكاذبة (2/70) وذلك لدى حالات التخر الدهني و السبب يعود إلى أنه عند استخدام المشارط في أخذ العينات تنتشظ أنوية الخلايا، وهي المشكلة الأساسية مع الآفات التخرية Necrotic Lesions فقط لذلك يمكن أن تعطي نتيجة سلبية كاذبة وانخفاض في حساسيتها ودقتها. وقد بلغت نسبة السلبية الكاذبة في هذه الدراسة 2.8%.

وتم حساب قيم الحساسية والنوعية والدقة لتقانة TC في تشخيص أورام الثدي لجميع الحالات السريرية، والتي تراوحت على التوالي: 96.42%، 86.66%، 95.71% وقد بلغت القيمة التنبؤية الإيجابية 98.18%، أما القيمة التنبؤية السلبية 86.66% وتم مقارنة النتائج مع بعض الدراسات المرجعية العالمية، إذ لوحظ تقارب بالنتائج، كما هو مبين في الجدول (7).

الجدول (7): مقارنة نتائج البحث مع بعض الدراسات العالمية

المقارنة مع الدراسات العالمية	البلد	الحساسية	النوعية	الدقة	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
دراستنا	حلب، سورية	96.42%	86.66%	95.71%	98.18%	86.66%
Ormandi et al., 2017	الولايات المتحدة الأمريكية	96.9%	97.4%	97.1%	99.1%	20.5%
Schulz-Wendtland, et al., 2015	ألمانيا	99.2%	100%	99.2%	100%	83.3%
Delgado, 2018	البرازيل	75%	100%	92%	100%	98.74%
Vicko, 2020	صربيا	83.3%	97.9%	83.3%	97.7%	95%
Petropoulou et al., 2017	اليونان	90%	100%	97%	100%	98%
Halluin et al., 2009	فرنسا	88.6%	92.8%	95%	73.6%	97%

### دراسة فعالية تقانة البصمة الخلوية في تحديد الأنماط النسيجية في أورام الثدي:

تمكنت هذه التقانة من تحديد بعض الأنماط النسيجية [2] لدى الحالات السريرية (الشكل 5) وأولها سرطان غازي قنوي وذلك من خلال وجود الارتشاحات البيضاء النجمية التي تظهر لدى الفحص العياني للكتل الورمية، كما استطاعت

تحديد بعض حالات التتخر الدهني من خلال تجمع الحبيبات البروتينية والدهنية على شكل الجبن عيانياً، وبالفحص المجهرى من خلال ملاحظة وجود التكتلات التي تعد الدليل الأول للتتخر الدهني، كما كشفت أيضاً عن تكتيات الثدي التي تتميز كتلتها على شكل جيوب مملوءة بسوائل، والداء الكيسي الليفي من خلال ملاحظة شكل التتوات مكونة نسيج عقدي Nodular وإن عدد الحالات التي تم فيها تحديد النمط النسيجي بلغ 25 حالة من أصل 70 ونسبة 35.7%. وبالنتيجة نجد أن هذه التقانة غير قادرة على تحديد الأنماط النسيجية للورم بشكل فعال لذا يجب اللجوء إلى المقاطع النسيجية البارافينية لتحديدها بشكل دقيق.



(الشكل 5): فعالية تقانة البصمة الخلوية في تحديد الأنماط النسيجية للورم

### توزع المرضى وفق نتائج التلوينات المناعية Immunohistochemistry:

تمت متابعة التقييم السريري لدى المجموعة الأولى شُخص لديهم وجود خباثة ورمية وذلك بعد مرور شهر من إجراء العمليات الجراحية وذلك لمراقبة الحالات من خلال إجراء التلوينات المناعية (Herb2neu، ER، PR، Immunohistochemistry) كما هو مبين في (الجدول 6) إذ أن وجود المستقبلات الهرمونية الاستروجين (ER) والبروجسترون (PR) في النسيج الورمي ترتبط بشكل وثيق مع الاستجابة للعلاج الهرموني والكيميائي، وتعتبر من أهم العلامات الإنذارية و الواسمات التنبؤية المستخدمة في الوقت الراهن. أما مستقبل عامل النمو الظهاري Her2/neu تكمن أهميتها في كونها عاملاً إنذارياً حيث أن إيجابية Her2/neu تعكس إنذاراً سيئاً. ولوحظ أن إيجابية المستقبلات الثلاث HER2+/PR+/ER+ هي الأكثر تردداً بنسبة 36.3%، بينما كانت إيجابية مستقبل البروجسترون PR+++ هي الأقل تردداً بنسبة 1.8%.

(الجدول 6) يوضح نتائج التلوينات المناعية Immunohistochemistry (PR، ER، Herb2neu)

Immunohistochemistry	عدد الحالات	النسبة المئوية	المجموع
HER2+/PR+/ER+	20	%36.3	55
HER2-/PR-/ER-	2	%3.6	
PR+/ER+	10	%18.2	
HER2+++	11	%20	

HER2+/ ER+	6	%10.9
HER2+/ PR+	5	%9.2
PR+++	1	%1.8

### الاستنتاجات والتوصيات:

#### الاستنتاجات:

- تقانة البصمة الخلوية سهلة وسريعة وبسيطة وغير مكلفة.
- تحدد درجة تمايز الورم فقط أثناء العمل الجراحي وبالتالي توفر للمرضى إمكانية عدم الخضوع لأكثر من عملية جراحية.
- تساعد أطباء الجراحة إما بالتوسع أو الإنهاء في جراحة الثدي.

#### التوصيات:

- لا يمكن الاعتماد عليها في تحديد النمط النسيجي للورم.
- دقتها منخفضة في تشخيص حالات الآفات التخيرية لذلك تعطي سلبية كاذبة.
- ضرورة اللجوء إلى المقاطع النسيجية البارافينية لأنها تحدد درجة تمايز ومرحلة والنمط النسيجي الورم.

### Reference

1. MAJEED,I et al. *Diagnostic and treatment delays in breast cancer in association with multiple factors in Pakistan* .East Mediterr Health Journal, Vol. 27 N. 1,2021,23-32.
2. PANTANOWITZ, L.M.et al.*Atlas of Touch Preparation Cytopathology*. Bang Printing, USA,2018 ,1-30.
3. ORMANDI.F et al, *Intraoperative Analysis of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer By One-Step Nucleic Acid Amplification*. USA,2017,Vol 65,193–9.
- 4.SCHULZ-WENDTLAND,R et al. *Touch Imprint Cytology and Stereotactically-Guid Core Needle Biopsy of Suspicious Breast Lesions 15-Year Follow-up*, Geburtsh Frauenheilk,Germany.2015,Vol.76,59-64.
5. DELGADO,B,et al. *Intraoperative imprint cytology versus histological diagnosis for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy* , Instituto Nacional do Cancer (INCA), Rio de Janeiro,2018,76-363.
6. VICKO.F et al.intrative imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: comparison with frozen section,JAMA,Serbia,2020,Vol 6 7. PETROPOULO.E.N et al., *Intraoperative Sentinel Lymph Node Assessment In Breast Cancer: A Comparison Of Rapid Diagnosti Method Based On CK19 Mrna Expression And Imprint Cytology*. ANZ J Surg, 2017,Vol84,4–730.
- 7.8.D ' HALLUIN.F et al, *Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: A series of 400 procedures*,France,2009,vol18,248-253.
9. MOHANTY,R ADHYA,E.*Utility of Touch Imprint Cytology in the Preoperative Diagnosis of Malignancy in Low Resource Setting*,oncology journal of India, Odisha, India,2017,Vol.2,47-50.

10. ALEXANDER B et al. *The New (Version 8) American Joint Committee On Cancer Tumor, Node, Metastases Staging for Cervical Cancer*, 2018, vol. 71, N.18.775-784.
11. CLAUDIA D et al, - *Microtomy and Paraffin Section Preparation*, Leica Bio systems, Germany, 2019, 1-7.
12. White.M et al. *Age and Cancer Risk: A Potentially Modifiable Relationship*, PMC, 2015, Vol.46, N.301, 1-14.
13. ELLINGTON.A. et al. *Trends in Breast Cancer Incidence, by Race, Ethnicity, and Age Among Women Aged  $\geq 20$  Years — United States, 1999–2018*, Morbidity and Mortality Weekly Report, 2018, Vol.71, N.2, 43-47.
14. NATL.J, *Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women*. Cancer Inst, 2003, Vol.95, N.16, 1218-26.
15. AKIN.S. ALTUNDAG.K. *Clinical Associations with ABO Blood Group and Rhesus Blood Group Status in Patients with Breast Cancer: A Nationwide Retrospective Study of 3,944 Breast Cancer Patients in Turkey*, Med Sci Monit, 2018, Vol.24, 4698-4703, DOI: 10.12659/MSM.909499.
16. JBIREAL. J. ELSAYED .A, *The Relationship between ABO Blood Groups, Rhesus Factor and Breast Cancer*, Archives of Hematology and Blood Diseases, 2020, Vol.3 . N.2, 1-10.

## الملاحق:

## الملحق رقم (1): استمارة المريض

	اسم المشفى/ اسم الطبيب الجراح
	اسم المريض
	مكان الإقامة/ رقم الهاتف
	العمر
	الزمرة الدموية
	BMI
	الصورة الشعاعية
	أبعاد الكتلة الورمية
	نتائج البصمة الخلوية
	نتائج المقاطع النسيجية البارافينية
	نتائج التلوينات المناعية IHC