الأهمية الإنذارية والعلاجية للواسم CD105 في سرطانة الثدي الغازية

صفاء قطليش* محمد اياد الشطي** أيمن صمون***

الملخص

خلفية البحث وهدفه: بينت الدراسات أن الأورام الصلدة التي تتوافر فيها كل الإضطرابات الجينية الكافية لحدوث الورم وترقيه، فإنه لن يزداد حجم الورم أكثر من 1–2 ملم ما لم تتوافر فيه أوعية دموية خاصة به شريطة أن تكون هذه الأوعية الجديدة على مقربة منه.

هدف البحث لتحديد القيمة الإنذارية للواسمCD105 في سرطانة الثدي الغازية لاختطار تطوير نقائل للعقد اللمفاوية ولدراسة علاقته مع عوامل سريرية وباثولوجية كالنمط النسيجي والدرجة النسيجية وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية وعدد العقد اللمفاوية ونسبة المشعر التكاثريKI67.

المواد والطرائق: استخدام الواسمCD105 لتقدير كثافة الأوعية الدقيقة داخل كتلة الورم في سرطانات الثدي الغازية لدى مريضات سرطانة الثدي وأُستخدم ارتباط Spearman لإختبار العلاقة بين الموجودات في التلوينات الكيميائية النسيجية المناعية والصفات السريرية الباثولوجية المعيارية، تم استخدام برنامج SPSS لإجراء كافة العمليات الحسابية.

النتائج: أثبتت الدراسة أن متوسط عدد الأوعية الدقيقة المجهرية إيجابية الواسم CD105 مشعر إنذاري وله قيمة تنبؤية أقوى من درجة الورم والنمط النسيجي حتى عند المرضى سلبيي العقد اللمفاوية، كما أوضحت الدراسة أنه لاإرتباط بين الواسم CD105 والدرجة النسيجية(P=0.387) والنمط النسيجي(P=0.698) ولكنه يبدي علاقة طردية مع كل من حجم الورم(P=0.005) و إصابة العقد اللمفاوية(P=0.006) وعدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية (P=0.014) ونسبة المشعر التكاثريKI67 (P=0.002) .

الاستنتاج: يمكن أن تستخدم كثافة الأوعية الدموية الجديدة ضمن الورم كمشعر إنذاري لكون التكون الوعائي الشديد بكثافة يدل اختطار عالي لتطوير النقائل للعقد اللمفاوية والقاء الضوء على أهمية هذا الواسم ليس فقط لقيمته الإنذارية بل لقيمته العلاجية النوعية المضادة لتكون الأوعية وللإستفادة منه كأداة جديدة لاختيار المريضات ممن سيستفدن من العلاج المضاد لتشكيل الأوعية باستخدام أضداد الضد CD105

كلمات مفتاحية: سرطانات الثدي الغازية – الواسم CD105

* طالبة دكتوراه في قسم التشريح المرضي _ كلية الطب البشري _ جامعة دمشق

** أستاذ في قسم التشريح المرضي – كلية الطب البشري_ جامعة دمشق

*** مدرس في قسم التشريح المرضي _ كلية الطب البشري_ جامعة دمشق

Prognostic and Therapeutic Significance of Marker CD105 in Invasive Breast Carcinoma

Safaa Qatleesh* **M Eyad Chatty**** **Ayman Sammoun*****

Abstract

Background & Aim: Studies showed that even if a solid tumor possesses all of the genetic aberrations that are required for malignant transformation, it cannot enlarge beyond 1 to 2 mm in diameter unless it has the capacity to induce angiogenesis Angiogenesis is a complex multistep process required for tumor growth and metastasis. It involves endothelial cell migration and proliferation, microvessel differentiation and anastomosis, and extracellular matrix remodeling.
We aimed to determine the prognostic value of marker CD105 in invasive breast carcinomas, its correlation with risk of lymph node metastasis and other clinicopathological factors such as: tumor size, grade, histologic type ,lymph node status, No of involved lymph nodes and percentage of KI67.
Materials and methods: evaluation of intratumoral microvessel density by using CD105 marker expression in tumor sections of patients with breast carcinoma in Al_Assad University Hospital. Spearman's rho correlation was used to test the correlation between the immunohistochemical findings , conventional clinicopathological features and expression of markers. Statistics software (SPSS, version 10.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for all calculations.
Results:The count of CD105+microvessels proved to be valuable prognostic indicator which exhibited a predictive value stronger than tumor grade, histological type even in node negative patients.
No correlation was found between CD10 over expression and age,Tumour grade and histological type.
Conclusion: CD105 detection may be useful not only in terms of prognostic significance, but also in the potential selection of candidates who could benefit from specific antiangiogenic therapy with anti-CD105 antibodies
Key words:Invasive Breast Carcinoma, Marker CD105.

* Dectorate study in pathology Department,Faculty of Medicine, Damascus University

** Professor at the Faculty of Medicine,Damascus University

*** Dr, at the Faculty of Medicine,Damascus University

المقدمة:

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] ويشمل هذا التصنيف مجمل الأورام التي يشاهد فيها غزو للحمة Stromal Invasion سواء وجدت مركبة لابدة أم لم توجد وبغض النظر عن نسبة هاتين المكونتين ويشمل أيضاً السرطانة الغازية المجهرية.[1]

العوامل الإنذارية:هي الحجم الورم البدئي والنقائل للعقد اللمفاوية وهي العامل الانذاري الأكثر أهمية،[1] وكذلك BRCA وهي جينات كابحة للورم يطرأ عليها طفرات [3,1] وعمر المريضة وغيرها من العوامل.[1] عملية تكون الورم عملية معقدة وديناميكية تتألف من 3 مراحل : البدء والترقي والنقائل، أثناء تكون الورم تحدث طفرات في الجينات الورمية Oncogenes والجينات الكابحة للورم Tumor Suppressor Genes مسببة تعزيز عملية التكاثر ومقاومة الموت الخلوي المبرمج.[4]

انتقلت الدراسات في العقود الأخيرة من التركيز على الخلايا السرطانية إلى التركيز على البيئة المجهرية الورمية Tumor microinvironment (TME) و التي تتألف من مكونات عديدة خلوية ولا خلوية، [4] كالخلايا الصانعة لليف وكريات الدم البيضاء والخلايا الغدية الصماوية العصبية بالإضافة للحمة خارج خلوية Extracellular Matrix(ECM) وجميع هذه العناصر تساهم في ترقي السرطانة المتقدمة والأكثر تعقيداً.[5] تستطيع الخلايا الورمية تفعيل الخلايا الوعائية عبر تحرير عوامل نمو محرضة كالسيتوكينات والكيموكينات، بينما في المقابل تقوم تلك الخلايا بتحرير إشارات معززة للنمو والاستقلاب المتوسط لبناء بيئة مجهرية ورمية، وإن هذا التآثر بين الخلايا السرطانية والبيئة المجهرية الورمية يقود إلى تعزيز القدرة على التكاثر والنقائل ومن هنا انطلقت الخطط الاستراتيجية العلاجية الحديثة لستهدف البيئة المجهرية الورمية والتي تعتبر الأوعية الدموية الورمية المجهرية الجديدة جزءاً هاماً منها[4].تتطلب الأورام تشكيل شبكة وعائية معقدة لتامين متطلبات التغذية والاحتياجات الاستقلابية للنمو والترقي ،تقترح الأدلة الجديدة أن الخلايا البطانية وحول الوعائية تلعب دوراً أساسياً في إطلاق عملية التكون الوعائي وإحداث تبدلات في الخلايا الورمية،[5,4] حيث بينت الدراسات أن الأورام الصلدة التي تتوافر فيها كل الجينات الطافرة الكافية لحدوث الورم وترقيه فإنه لن يزداد حجم الورم أكثر من 1–2 ملم ما لم تتوافر فيه أوعية دموية خاصة به[6]. عملية التكون الوعائي عملية معقدة متعددة الخطوات وضرورية لنمو الورم وحدوث النقائل وتشمل هجرة وتكاثر للخلايا البطانية مع تمايز الأوعية الدموية الجديدة وتفاغرها وقولبة للحمة خارج الخلوية.[7,8] تقترح الدراسات استخدم كثافة الأوعية الجديدة في الأورام الصلدة كمشعر إنذاري في بعض الحالات، ففي سرطانة الثدي الغازية يستخدم هذا العامل كمشعر يدل على إنذار ضعيف. استخدمت سابقاً واسمات لتقدير كثافة الأوعية الدقيقة داخل كتلة الورم كCD34 و CD31 ولكن اتجهت الدراسات الحديثة للبحث عن واسمات تعبر بشكل تفضيلي مع الأوعية الدموية الجديدة الخاصة بكتلة الورم لتقدير كثافة الأوعية الدموية ضمنها لتكون مشعر إنذاري وأداة جديدة لتحديد الفئة المستفيدة من العلاج المضاد للتكون الوعائي المعتمد على الواسمات الجديدة، أحد هذه الواسمات هو الواسم CD105 هو ضد وحيد النسيلة، يرتبط بشكل تفضيلي مع الخلايا البطانية المفعلة ويعبر هذا الواسم بقوة في ضمن الهيولى والغشاء السيتوبلاسمي للخلايا البطانية للأوعية الدموية الخاصة بالورم وليس ضمن النسج الطبيعية، يقدم هذا الواسم ليس فقط قيمة إنذارية بل أيضاً قيمة علاجية نوعية مضادة لتكون الأوعية باستخدام اضداد الضد CD105. الواسم CD105 هو غليكوبروتين غشائي مؤلف من 633 حمض أميني ذو وزن جزيئي 180KDa هو مستقبلة لعائلة TGFB يبدي تفاعلاً مناعياً إيجابياً مع الأوعية الجديدة في

النسج الورمية، [9] له شكلين : L و S يختلفان بطول الميدان داخل الخلوي والتوزع ضمن النسج. يعبر الواسم CD105 في الخلايا الأورمية الغاذية المخلوية Synctiotrophoblasts وبشكل أضعف في خلايا اللحمة وصانعات الليف و طلائع الخلايا المولدة للدم.[7]

هدف البحث:

تقييم تواتر تعبيرية الواسم CD105 في سرطانات الثدي الغازية لتقييم الأهمية الإنذارية لتعبيرية الواسم في اختطار تطوير نقائل للعقد اللمفاوية وعلاقته بعوامل سريرية باثولوجية مثل حجم الورم والدرجة والمستقبلات الهرمونية والمشعر التكاثري وإنّ ثبوت العلاقة بين الواسم CD105 والعوامل الإنذارية السريرية والباثولوجية المعيارية (أو نفيها) مهم لأنه سيضاف إلى معارفنا الطبية وقد يخدم في مجال التنبوء بالإنذار لدى مريضات سرطانة الثدي من جهة ومن جهة أخرى له أهمية سريرية عملية في تحديد المرضى سلبيي العقد اللمفاوية ممن لديهم إنذار ضعيف ولديهم اختطار عالي لتطوير نقائل للعقد اللمفاوية ،كما أنه أداة كامنة لإختيار المريضات ممن سيستفدن من العلاج المضاد لتشكيل الاوعية باستخدام مشابهات Anti-CD105

مواد البحث وطرائقه:

الحالات و شروط الإدخال:الدراسة الحالية تشمل 100 مريضة ممن شُخص لهن سرطانة ثدي غازية وخضعن لإستئصال ثدي جذري من كانون الثاني عام 2017 وحتى كانون الأول من عام 2017 وجميعهن لم يخضعن لعلاج كيميائي أو هرموني قبل الجراحة، كما أن جميع المريضات خضعن لإستئصال العقد اللمفاوية الإبطية في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق وجميع العينات توبعت دراستها في قسم التشريح المرضي قبل إدخالها في الدراسة.

المقاطع وطريقة العمل: تم تقدير حجم الورم بالمقارنة مع الموجودات الشعاعية لكل مريضة وأخذت مقاطع تمثيلة من الكتلة الورمية وجميع العقد اللمفاوية الإبطية المرسلة للدراسة بعد التثبيت بالمثبت النسيجي وهو الفورم ألدهيد بتركيز 10% لمدة 24 ساعة، ثم تجهز بشكل شمع البارافين تُؤخذ مقاطع بسماكة 5 ميكرون من البارافين، كما تم تحضير 6 شرائح زجاجية :إحداها ملونة بملون روتيني هو هيماتوكسيلين –إيوزين والشرائح الأخرى طبقت عليها الواسمات التالية: ER,PR,HER2/neu,KI67,CD105

وضعت المقاطع على شرائح خاصةsilanzid slides ثم طبقت طريقة البيروكسيداز المناعية باستخدام أضداد الواسمات الخمس آنفة الذكر وحيدة النسيلة وقيمت النتائج للواسمات المطبقة على الكتلة الورمية وفقاً للحرز 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)،[2] تم تقدير كثافة الأوعية الدموية المجهرية باستخدام الواسم CD105 المستخدم وفقاً للحرز المتبع في الدراسات العالمية حول هذا الواسم الجديد، حيث يُقَيَم عدد الأوعية الدموية في أكثر المناطق توعية أي ما يُسمى(Hot Spot) في أربع ساحات مجهرية ($0.4mm^2$) باستخدام العدسةX 20 والقيمة الوسطية لعدد الأوعية في الساحات الأربعة تعتبر هي القيمة النهائية لعدد الأوعية المعتمد لتحديد الإنذار والمساهمة باقتراح الخطة العلاجية.[7]

الدراسة الإحصائية :

ارتباط سبيرمانSprearman Correlation استخدم لاختبار الارتباط بين الموجودات بالتلوينات المناعية والمشعرات المعيارية النسيجية والباثولوجية وتشمل العمر والدرجة النسيجية والنمط النسيجي وحالة العقد اللمفاوية وعدد العقد اللمفاوية المصابة بالإضافة للمشعر التكاثري، تم استخدام البرنامج الاحصائي SPSS واعتبرت $p<0.05$ ذات دلالة هامة إحصائياً.

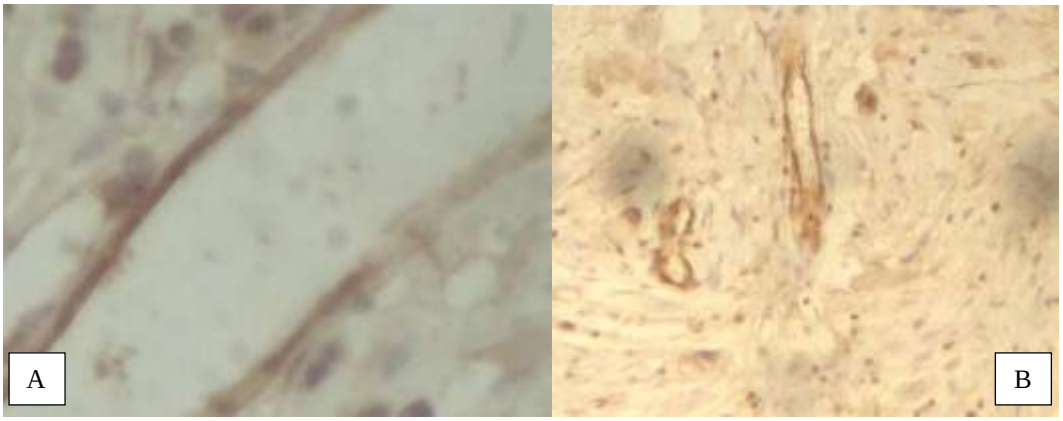
النتائج:

صفات المرضى والنتائج الباثولوجية :

بينت النتائج أن المريضات اللواتي تم أدخالهن ضمن الدراسة تراوحت أعمارهن بين 33 و79 سنة والذروة كانت بالعقد الخامس (32%) و54% منهن خضعن لاستئصال الثدي الأيسر Left Radical mastectomy و60% منهن

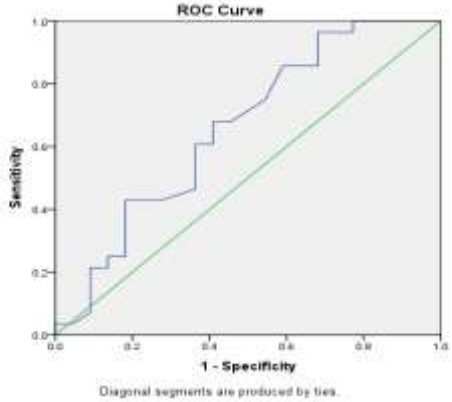
شخص لديهن سرطانة ثدي غازية بلا نمط خاص Invasive breast carcinoma,no special type(NST)، 56% منهن كانت الدرجة النسيجية لأورامهن هي الدرجة الثانية Grade 2، كان الغزو الوعائي اللمفي Lymphovascular invasion(LVI) موجود في 84% من المرضى، 48% من المرضى كان حجم الورم أكبر من 50mm، شوهدت إيجابية مستقبل الاستروجين ER في 74% من المرضى مع ايجابية بنسبة 72% بالنسبة لمستقبل البروجستيرون PgR، 80% من المرضى كان لديهن HER2/neu سلبياً و56% من المرضى لديهن مشعر تكاثري KI67 مرتفع.

تقييم كثافة الأوعية الدموية الجديدة عبر كثافة تلوين الواسم CD105 حيث شوهدت إيجابية الواسم بشكل ترسبات خطية رقيقة ضمن الغشاء السيتوبلاسمي والهيولى للخلايا البطانية (الشكل1).



الشكل (1): A+B:التلون الخطي السيتوبلاسمي للواسم CD105 ضمن هيولى الخلايا البطانية للأوعية الجديدة الورمية من دراستنا الحالية .

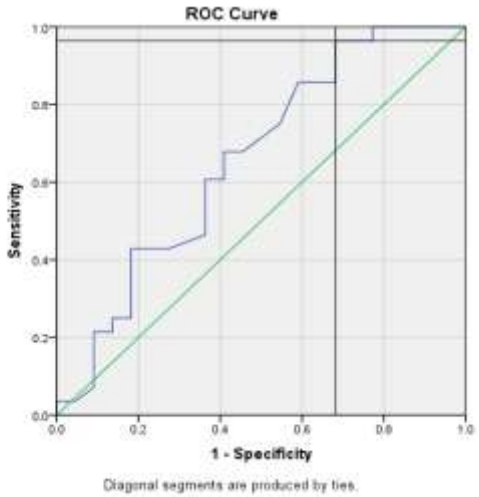
تحليل الحساسية _ النوعية منحنى ROC Curve :حيث استخدم لتحديد نقطة القطع للواسم والتي يطور المرضى عندها نقائل للعقد اللمفاوية و هذا المنحنى يظهر الحساسية (تحقق إصابة العقد اللمفاوية بنقائل ورمية) والنوعية (عدم تحقق إصابة العقد اللمفاوية بنقائل ورمية) وهذ المنحنى يأخذ الحساسية على المنحنى العمودي ويأخذ متمم النوعية (1- النوعية) على المنحنى الأفقي المخطط (1).



المخطط (1): منحنى ROC لقيم CD105 والذي يمثل الحساسية على المحور العمودي

ومتمم النوعية على المحور الأفقي

نقوم بتحديد نقطة القطع الأقرب للزاوية اليسارية الشمالية لتكون نقطة القطعcut-off والتي تمثل القيمة الأكثر احتمالية التي تفصل بين ممن لديهم نقائل للعقد اللمفاوية وممن لم يطوروا نقائل للعقد اللمفاوية الإبطية ويمكن تحديدها عبر المخطط والتي تحمل الأبعاد على مقياس الحساسية (0.964) وعلى متمم النوعية (0.682) وتحدد بالمخطط(2).



الشكل (2) منحنى ROC لقيم CD105 مع تحديد النقطة الأقرب للزاوية اليسارية الشمالية

تم حساب المساحة تحت المنحنى وقيمة اختبار معنوية المنحنى كما في الجدول (1).

الجدول (1): حساب المساحة تحت المنحنى وقيمة اختبار معنوية المنحنى

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): CD105				
Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.657	.056	.007	.547	.768
The test result variable(s): CD105 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.				
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0.5				

تبين أن منحنى ROC ذو دلالة معنوية لأن قيمة P-value أصغر من مستوى الدلالةα ، كما نرى أن منحنى ROC ذو أهمية لأن قيمة المساحة تحت المنحنى تساوي 65.7% ولهذا يمكن الأخذ بنتائجه ،جدول مختصر لقيم الحساسية ومتمم النوعية لقيم الواسمCD105 ،الجدول (2)

الجدول (2): جدول مختصر لقيم الحساسية والنوعية ومتمم النوعية لقيم الواسم CD105

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): CD105

Positive if Greater Than or Equal To	Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
2.0000	11.0000	1.000	1.000
3.1250	12.5000	1.000	.909
3.3750	13.5000	1.000	.864
3.7500	15.0000	1.000	.773
4.2500	17.0000	.964	.773
4.6200	18.5000	.964	.727
4.8700	19.5000	.964	.682
5.1250	20.5000	.929	.682
5.5000	22.0000	.893	.682
6.1250	24.5000	.857	.682
6.6250	26.5000	.857	.636

The test result variable(s): CD105 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

فكانت النتائج كما يلي :المرضى ممن لديهم قيمةCD105 لمتوسط أربع ساحات أكثر من 4.87 ومن لديهم قيمة CD105 لعدد الأوعية تزيد في أربع ساحات عن 19.5 هم أكثر احتمالاً لتطوير نقائل للعقد اللمفاوية Lymph node metastasis

كما أوضحت الدراسة أن عدد الأوعية الدقيقة المجهرية إيجابية الواسم CD105 ومتوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات يعتبر مشعر إنذاري وله قيمة تنبؤية أقوى من درجة الورم والنمط النسيجي حتى عند المرضى سلبيي العقد اللمفاوية. وبينت الدراسة أن لا إرتباط بين متوسط عدد الاوعية الدموية الجديدة لأربع ساحات باستخدام الواسم CD105 والدرجة النسيجية (P=0.387) والنمط النسيجي (P=0.698) ولكنه يبدي علاقة طردية مع كل من حجم الورم (P=0.005) و إصابة العقد اللمفاوية (P=0.006) و عدد العقد اللمفاوية المصابة بنقائل ورمية (P=0.014) و نسبة المشعر التكاثري (P=0.002) .

المناقشة :

سرطانة الثدي هي الورم الخبيث الأكثر شيوعاً عند النساء ويشكل 25–33% من كل السرطانات عند النساء.[1] توجد في الولايات المتحدة تقريباً 230,000 حالة جديدة تشخص سنوياً و تتوفى 40,00 مريضة من المرض سنوياً تقريباً[3]، ويقدر أن يكون العبء العالمي لسرطانة الثدي في العام 2030 أكثر من 2مليون سنوياً.[10]

تعتبر سرطانة الثدي هي المشكلة الصحية الأساسية في آسيا والدول العربية و يتراوح معدل الحدوث 16.9 لكل 100,000 امرأة في المملكة السعودية وتصل إلى 55.9 لكل 100,000 امرأة في البحرين.[11]

سرطانة الثدي على الرغم من كونها ورم ظهاري فإن البيئة المجهرية الورمية تلعب دوراً هاماً في إحداث الغزو والنقائل والتي تعتبر عملية التكون الوعائي جزءاً أساسياً منها لذا إقترحت الدراسات استخدام كمية الأوعية الجديدة باستخدام الواسم CD105 في الأورام الصلدة كمشعر انذاري.[12]

في دراسة [12] RAU et al أجريت على 201 مريضة سرطانة ثدي تهدف إلى دراسة تحديد الأهمية الإنذارية للواسم CD105 وعلاقته بالمشعرات السريرية والباثولوجية تبين أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطانة الغازية بلا نمط خاص invasive breast carcinoma, no special type(NST) ومعظم المرضى هم مرحلة ثانية وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا كما بينت الدراسة ذاتها وجود إيجابية تجاه المستقبل الهرموني ER بنسبة 58.2% وإيجابية المستقبل الهرموني PR في 65.7% من الأورام وفرط تعبيرية مع المشعر HER2/neu في 15.4% من الأورام وهذه النتائج متقاربة جداً مع نتائج دراستنا.

كما أوضحت الدراسة ذاتها أنه لا علاقة بين كثافة الأوعية الدموية الإيجابية تجاه هذا الواسم CD105 مع النمط النسيجي والدرجة النسيجية وهذا أيضاً يتوافق مع نتائج دراستنا ،كما بينت الدراسة ذاتها أن متوسط عدد الأوعية الدموية الجديدة باستخدام الواسم CD105 عند نقطة قطع Cut-off(11 microvessels) يؤكد الأهمية الإنذارية حتى لدى المرضى سلبيي العقد وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

في دراسة Dales et al [7] على 929 حالة سرطانة ثدي بينت أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطانة الغازية بلا نمط خاص 68% ومعظم الأورام هي مرحلة ثانية51% وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، كما بينت الدراسة ذاتها أن عدد الأوعية الدموية الجديدة باستخدام الواسم CD105 عند نقطة قطع Cut-off(15 microvessels) يؤكد الأهمية الإنذارية حتى لدى المرضى سلبيي العقد وهو يقدم قيمة إنذارية أهم من القيمة الإنذارية لكل من الدرجة النسيجية والنمط النسيجي وهذه النتائج متقاربة جداً مع نتائج دراستنا

التوصيات:

تطبيق هذا الواسم بشكل روتيني لدى مريضات سرطانة الثدي الغازية للمساهمة بالتنبوء بالإنذار واختطار تطوير نقائل للعقد اللمفاوية لدى المريضات لكونه يقدم قيمة إنذارية أفضل من بعض المشعرات المعيارية كالنمط النسيجي ودرجة الورم و الإستفادة منه كأداة لإختيار المريضات ممن سيستفدن من العلاج المساعد المتمم المضاد للتكون الوعائي بأضداد الواسم CD105 .

References

1. John R. Goldblum, MD.Laura W. Lamps, MD.Jesse K. McKenney, MD .Jeffrey L. Myers,
2. MD.Breast. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Elsevier; Philadelphia, 2018. Eleventh
3. edition. P 1464,p 1478,p1500,p1501.
4. Sunil R. Lakhani Ian O. Ellis Stuart J. Schnitt Puay Hoon Tan Marc J. van de Vijver Breast
5. Tumors.WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon (France): International Agency
6. for Pesearch on Cancer IARC; 2019. p82
7. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster, Robbins and Cotran pathologic basis of disease
8. Elsevier; Philadelphia, 2021; Tenthth edition . p 1037.
9. 4 .Yao Yuan, Yu-chen Jia ng, Chong-kui Sun. Role of the tumor microenvironment in tumor
10. progression and the clinical applications (Review). Oncology Reports 2016, 35: 2499-2515.
11. 5. Maonan Wang, Jingzhou Zhao, and Lishen Zhang. Role of tumor microenvironment in
12. tumorigenesis. Journal of Cancer 2017; 8(5): 761-773.
13. 6. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C . Neoplasia.Robbins basic pathology , Vinay Kumar,
14. Abul K. Abbas, Jon C. Elsevier Philadelphia 2018; 10th edition.p219.
15. 7. Jean-Philippe Dales, MD, Stephane Garcia, MD. CD105 Expression Is a Marker of High
16. Metastatic Risk and Poor Outcome in Breast Carcinomas. Am J Clin Pathol, 119:374-
17. 380.
18. 8 . Ellis LM, Fidler IJ. Angiogenesis and metastasis. Eur J Cancer.1996;14:2451-2460.
19. 9. Farshad Nassiri, Michale D, and Bernd W. Schitauer. Endoglin (CD105): A Review of its Role
20. in Angiogenesis and Tumor Diagnosis, Progression and Therapy. Anticancer Research.2011;
21. 31: 2283- 2290.
22. 10. Ferlay J, Soerjomataram I, and Ervik M. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC
23. Cancer Base 2017, No.11.
24. 11. Ali Ahmadi, Rashid Ramazani,and Tahereh Rezagholi . Incidence pattern and spatial
25. analysis of breast cancer in Iranian women: Geographical Information System applications,
26. East Mediterr Health J. 2018;24(4):360–367.
27. 12. Kun-ming Rau Chao-Cheng andTai-jan .Neovascularization evaluated by CD105 correlates
28. well with prognostic factors in breast cancers.Experimental and Therapeutic Medicine. 2012;

4: 231-236.

كلمة الشكر

أتوجه بخالص الشكر والعرفان لأستاذ الأساتذة الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على بحثي بكل تواضع و أفاض علي من علمه الكثير وكان لي المرجع في جميع مراحل بحثي والداعم الأساسي لبحثي و السند لي إنسانياً ومهنياً ، شاكرةً لحضرته توجيهاته الكريمة،أطال الله بعمره.

كما أتوجه بأسمى مشاعر الإمتنان والعرفان للأستاذ القدير الأستاذ الدكتور أيمن صمّون و الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في الإشراف في بحثي منذ البداية وكان لي المرجع في جميع مراحل بحثي العلمية والتقنية المناعية النسيجية وذلك لخبرته العالية، و لا أنسى كونه الداعم الأساسي لي إنسانياً ومهنياً ، أطال الله بعمره.

كما أتوجه بخالص الشكر و الإمتنان للدكتور طلال قاسم الانسان النبيل الذي كان له دور أساسي وهام بمراحل بحثي العملية نظراً لخبرته العالية وإخلاصه في عمله ، أطال الله بعمره .

أتوجه بخالص الشكر والعرفان لرئاسة قسم التشريح المرضي بإشراف الأستاذ الدكتور فريز أحمد لما قدمه لي من دعم ومساعدة ،شاكرة لحضرته توجيهاته الكريمة، أطال الله بعمره.

اخيراً لا يسعني إلا أن أتوجه بخالص الشكر والتقدير لرئاسة جامعة دمشق لكونها مثلت إحدى الجهات الداعمة لبحثي ولكل العاملين من سكرتارية و فنيين في رئاسة قسم التشريح المرضي و أقسام التشريح المرضي في المشافي الجامعية ولهم مني جميعاً كل التقدير والإحترام.