



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة بغداد
كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم
قسم علوم الحياة

دراسة نسجية مرضية وكيميائية مناعية لبعض الواسمات الورمية في مرضى سرطان المعدة

اطروحة مقدمة

إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم/ جامعة بغداد
وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة
علوم في علوم الحياة / علم الحيوان
من قبل

حنان جميل عاشور

(بكالوريوس علوم الحياة، جامعة بغداد، 2001)

(ماجستير علوم الحياة، جامعة بغداد، 2008)

باشراف

أ. د. نهلة عبد الرضا البكري أ.م.د. كفاح حمدان عبد الغفور

1440 هـ

2019 م

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿إِنَّ اللَّهَ وَمَلَائِكَتَهُ يُصَلُّونَ عَلَى النَّبِيِّ﴾

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا صَلُّوا عَلَيْهِ وَسَلِّمُوا

تَسْلِيمًا ﴿﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَلِيِّ الْعَظِيمِ

سورة الأحزاب / آية 56

الأهداء

إلى مدينة العلم ومعلم البشرية الأول.... إلى
الرسول الكريم محمد (على الله عليه واله وسلم) وإلى آل بيته
الطيبين الطاهرين،

إلى من ببطولاتهم وعزمهم حفظوا لنا عزتنا
،كرامتنا، شرفنا ومقدساتنا إلى شهداء العراق عامة
وشهداء وجرى الحشد الشعبي المقدس خاصة وإلى
عوائلهم المحتسبة الصابرة.

أهدي ما وفقني إليه ربي راجية القبول.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقرار المشرف

نشهد أن إعداد هذه الاطروحة الموسومة بـ "دراسة نسجية مرضية و كيميائية مناعية لبعض الواسمات الورمية في مرضى سرطان المعدة" التي قدمتها حنان جميل عاشور قد جرت تحت اشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم / جامعة بغداد، وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة في علوم الحياة / علم الحيوان.

التوقيع:
اسم المشرف: د. كفاح حمدان عبد الغفور
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: كلية الطب / جامعة بغداد
التاريخ: 2019/٨/٢٠

التوقيع:
اسم المشرف: د. نهلة عبد الرضا البكري
المرتبة العلمية: أستاذ
العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم/جامعة بغداد
التاريخ: 2019 / ٨ / ٢٠

توصية رئيس قسم علوم الحياة

استنادا إلى التوصية أعلاه المقدمة من قبل المشرفين الاستاذ الدكتور نهلة عبد الرضا البكري والاستاذ المساعد الدكتور كفاح حمدان عبد الغفور، ارشح هذه الاطروحة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:
الاسم: د. ثامر عبد الشهيد محسن
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
التاريخ: 2019 / ٨ / ٧

اقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء اللجنة الموقعين أدناه، نشهد بأننا اطلعنا على الاطروحة الموسومة "دراسة نسجية مرضية و كيميائية مناعية لبعض الواسات الورمية في مرضى سرطان المعدة" والتي تقدمت بها الطالبة حنان جميل عاشور وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة في علوم الحياة / علم الحيوان، وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وفيما له علاقة بها وذلك بتاريخ 2019/ 9 /26، ونعتقد بانها جديرة بالقبول لنيل شهادة الدكتوراه في علوم الحياة/ علم الحيوان، وعليه نوصي بقبول الاطروحة بتقدير إمتياز

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع: 

الاسم: د. عدنان وحيد البديري

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: كلية الطب / جامعة القادسية

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٤

عضو اللجنة

التوقيع: 

الاسم: د. ساهرة نجود علي

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية الطب / جامعة بغداد

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٤

عضو اللجنة

التوقيع: 

الاسم: د. هنادي سالم عبد الصاحب

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة

/ ابن الهيثم / جامعة بغداد

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٤

عضو اللجنة

التوقيع: 

الاسم: د. امانى محمد جاسم

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية التقنية الطبية والصحية

/ جامعة التقنية الوسطى

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٤

عضو اللجنة

التوقيع: 

الاسم: د. حازمة موسى خليل

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة

/ ابن الهيثم / جامعة بغداد

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٤

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع: 

الاسم: د. نهلة عبد الرضا البكري

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة / ابن الهيثم / جامعة بغداد

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٤

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع: 

الاسم: د. كفاح حمدان عبد الغفور

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية الطب / جامعة بغداد

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٤

مصادقة عمادة كلية التربية (ابن الهيثم)

اصادق على ما جاء باقرار اللجنة اعلاه

التوقيع: 

الاسم: د. حسن احمد حسن

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: عميد كلية التربية للعلوم الصرفة - ابن الهيثم / جامعة بغداد

التاريخ: ٢٠١٩ / ١٠ / ٧

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على نبينا محمد وعلى اله الطيبين الطاهرين
وبعد: الشكر اولا واخيرا لله عز وجل الذي تفضل بمنه وكرمه وسددني في اتمام هذا العمل فتذلت
بقدرته ورحمته جميع الصعاب.

يسرني ان اتقدم بخالص ايات الشكر والتقدير الى عمادة كلية التربية للعلوم
الصرفية، ابن الهيثم، جامعة بغداد ورئاسة قسم علوم الحياة والى مقررية الدراسات العليا لدعمهم
لطلبة الدراسات العليا.

يدعوني واجب الوفاء والعرفان وانا اضع اللمسات الاخيرة من اطروحتي ان اتوجه بالشكر
الجزيل والثناء الجميل الى الاستاذ الدكتورة نهلة عبد الرضا البكري، قسم علوم الحياة، كلية التربية
للعلوم الصرفية-ابن الهيثم، جامعة بغداد، لقيامها متكرمة بالاشراف على هذه الدراسة ولما قدمته
من خبرة وحكمة، ولما بذلته من جهد فكان لارائها العلمية وتوجيهاتها السديدة الاثر الواضح في
بلورة كل جزء من اجزاء هذه الدراسة.

كما اود في هذا المقام ان اتقدم بخالص الشكر والتقدير الى الدكتور كفاح حمدان عبد
الغفور، قسم علم الامراض والطب العدلي، كلية الطب، جامعة بغداد، لقيامه متفضلا باقتراح
مشروع البحث ومساعدته لي في انتقاء العينات وفحصها وقراءتها ولكل ما قدمه لي من عون
ومتابعة لاجراء متطلبات الدراسة.

وكل الامتنان ابعثه الى فريق العمل في مختبر الزرع النسجي في مستشفى امراض
الجهاز الهضمي والكبد التعليمي/ مدينة الطب/ بغداد لمساعدتهم لي في استحصال عينات
الدراسة، كما اتقدم بالشكر الجزيل الى العاملين في مستشفى الاورام التعليمي / مدينة الطب/ بغداد،

واخص بالذكر الدكتورة مها محمد عبد علي والاستاذ رائد والاستاذ مصطفى لمساعدتهم لي في توفير المكان لاتمام الجانب العملي من الدراسة، ولا انسى ان اشكر الطبيب الجراح فراس فاضل فياض، والمعاون الطبي الاستاذ سلام مستشفى الدولي الاهلي / بغداد والطبيب الجراح حيدر علي الرماحي، والمعاون الطبي الست هدى مستشفى الجادرية الاهلي / بغداد والاستاذ اركان مستشفى جنين الاهلي لمساعدتهم لي في استحصال عينات الدراسة.

انطلاقا من العرفان بالجميل اتقدم بخالص شكري وامتناني الى الاستاذ الدكتور حسين عبد المنعم داوود كلية الرشيد الجامعة لما قدمه لي من عون ومساعدة وتشجيع ولسؤاله عني طيلة مدة الدراسة، كما واقدم شكري وامتناني الى الدكتورة امني محمد جاسم كلية التقنية الطبية والصحية/ الجامعة التقنية الوسطى لما بذلته من مساعدة وجهود قيمة فلهما مني كل الاحترام وجزاهما الله عني خير جزاء المحسنين.

ولايفوتني ان اتقدم بالشكر والتقدير الى جميع منتسبي قسم علوم الحياة، كلية التربية للعلوم الصرفة، ابن الهيثم، جامعة بغداد والى زملائي من طلبة الدراسات العليا والى كل من سال عني طيلة مدة الدراسة ودعا لي وفاتني ذكر اسمه لهم مني جميعا كل الاحترام والتقدير.

حنان

الخلاصة

لا يزال سرطان المعدة من الامراض السرطانية الهامة في جميع أنحاء العالم، وتشير تقديرات منظمة الصحة العالمية إلى أنه في عام 2018، تسبب سرطان المعدة في وفاة 782,685 حالة في جميع أنحاء العالم (8.2%)، مما يجعله خامس أكثر أنواع السرطانات شيوعاً وتشخيصاً والسبب الرئيس الثالث لحالات الوفاة المرتبطة بالسرطان، وتبلغ معدلات الإصابة بسرطان المعدة الضعفين لدى الرجال عما هو في النساء. وفي العراق يعد سرطان المعدة واحداً من السرطانات العشرة الأكثر شيوعاً ويحتل المرتبة السابعة في كلا الجنسين.

هدفت الدراسة الحالية إلى تسليط الضوء على التغيرات النسجية في مجموعة المرضى المصابين بسرطان المعدة ومقارنتها بنسيج المعدة السليم، وتقييم التعبير الكيميانسجي مناعي للواسمات الورمية (عامل نسخ التماثل الذيلي/ CDX2، الميوسين/ MUC5AC وعامل النسخ المحدد للجنس SOX2) في المجموعة المصابة بسرطان المعدة ومجموعة السيطرة ودراسة علاقتها بالمؤشرات السريرية المرضية المختلفة ذات الصلة بالمرض ومنها عمر وجنس المرضى، الأنواع النسجية المرضية للورم درجة تمايز الورم، عمق غزو الورم، إصابة العقد اللمفاوية ونظام التصنيف المرحلي للورم TNM.

تضمنت الدراسة عينات مطمورة بشمع البارافين محفوظة للفترة من 2014-2018 اذ اشتملت على 60 عينة، وقسمت العينات الى مجموعتين: تضمنت المجموعة الاولى 30 عينة مطمورة بشمع البارافين لانسجة المعدة السليمة كمجموعة سيطرة، جمعت من بعض المستشفيات الاهلية في بغداد كما تضمنت المجموعة الثانية 30 عينة مطمور بشمع البارافين لانسجة سرطان

المعدة، تم جمعها من مختبر التشخيص النسيجي التابع الى مستشفى امراض الجهاز الهضمي والكبد التعليمي/ مدينة الطب/ بغداد.

المؤشرات السريرية المرضية فقد تم الحصول عليها من ارشيف التقارير الطبية للمرضى في المستشفى نفسها (المذكوره اعلاه) اذ شملت جنس وعمر المرضى، الانواع النسجية المرضية للورم، درجة تمايز الورم، عمق غزو الورم، اصابة العقدة اللمفاوية، ونظام التصنيف المرحلي للورم TNM

اجري الجانب العملي للدراسة الحالية في قسم بحوث السرطان/مستشفى الأورام التعليمي/ بغداد، اذ أخذ من كل قالب مطمور بشمع البارافين لعينات مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة اربعة مقاطع نسيجية قطعت بوساطة المشراح الدوار بسبك 4µm، تم تلوين احد المقاطع بملون هيماتوكسيلين وإيوسين (H&E) لغرض مراجعة التشخيص المرضي للانسجة، وتم تلوين المقاطع الثلاثة الأخرى باعتماد تقنية التلوين الكيميانسجية مناعية لكل من CDX2، MUC5AC و SOX2، وقد تم فحص الأنسجة المرضية تحت المجهر الضوئي .

تمثلت التغيرات النسجية المرضية في مجموعة المرضى المصابين بسرطان المعدة بفقدان التركيب البنائي الطبيعي لنسيج المعدة، وتغيرات في حجم وشكل الخلايا، فقد ظهرت الخلايا السرطانية باحجام واشكال متعددة، غير منتظمة، وكذلك ارتشاح الخلايا الظهارية السرطانية بدرجات مختلفة ضمن طبقات جدار المعدة وداخل الاوعية الدموية.

اما فيما يتعلق بالنمط النسيجي فقد لوحظ ان سرطان الخلايا الظهارية الغدية، هو النمط الاكثر شيوعا، وقد شمل نوعين، الاول كان النوع المعوي ويتكون من تراكيب غدية متفرعة ومبطنة بخلايا سرطانية عمودية غير منتظمة الشكل، مرتبة في عدة طبقات بدت وكأنها نسيج عمودي

مطبق كاذب، ذات نوى كثيفة الكروماتين مع حصول تغير في قطر تجويف الغدة، كذلك ظهور الخلايا السرطانية في هذا النوع بدرجات متباينة من التمايز وذات نشاط انقسامي عالي. النوع الثاني وهو النوع المنتشر، فقد لوحظ انه مكون من خلايا سرطانية غير متماسكة ذات سايتوبلازم متوسع ونوى غير مركزية تقع الى المحيط الخارجي مشكلة خلايا سرطانية اشبه بحلقة الخاتم، ذو بنيه نسجية تفتقد الى التراكيب الغدية، وتميزت نوى الخلايا السرطانية فيه بنشاط انقسامي عال، وغالبا ما امتاز بدرجة ضعيفة التمايز.

اظهر الذكور اعلى نسبة اصابة بالمرض مقارنة بالاناث مع نسبة الذكور الى الاناث 1:2. مقارنة بمجموعة السيطرة اذ اظهرت الاناث اعلى نسبة مقارنة بالذكور مع نسبة الذكور الى الاناث 1 : 1.3 ، كما ظهر ايضا زيادة في النسبة المئوية لعدد حالات الاصابة بسرطان المعدة مع التقدم في العمر، اذ تراوحت اعمارهم بين 18- 76 سنة، وكان متوسط عمر المرضى 48.39 ± 12.39 سنة، مقارنة بمجموعة السيطرة والتي كانت جميعها ضمن الفئة العمرية الاصغر من 48 مع متوسط عمر 4.26 ± 41.8، فيما يتعلق بالانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة ، فكان النوع المنتشر هو النوع السائد بنسبة 46.67% يليه النوع المعوي بنسبة 40% واقلها شيوعا هو النوع المختلط بنسبة 13.33%.

كانت معظم حالات سرطان المعدة ضمن الدرجة معتدلة التمايز بنسبة 63.33%، وشكلت الدرجة ضعيفة التمايز مانسبته 33.33% من الحالات، في حين بلغت نسبة الدرجة جيدة التمايز 3.33%، استنادا الى عمق غزو الورم فقد وجد ان اغلب الحالات كانت ضمن مرحلة غزو الورم للطبقة تحت المصلية بنسبة 76.66%، في حين كانت نسبة الحالات ضمن مرحلة غزو الورم للطبقة المصلية بنسبة 16.67%، واقل نسبة كانت ضمن مرحلة غزو الورم للطبقة العضلية

الاصيلة بنسبة 6.66%، بالنسبة الى اصابة العقد للمفاوية فقد بلغت عدد حالات اصابة العقد للمفاوية 83.33% مقابل 16.67% لم يشخص لديهم اصابة في العقد للمفاوية، اما فيما يتعلق بنظام التصنيف المرحلي TNM، فقد كانت اعلى نسبة اصابة بسرطان المعدة البشري ضمن المرحلة المتقدمة من الورم (IIIA، IIIB و IV) بنسبة 53.33% مقابل 46.66% حالة في المرحلة المبكرة من الورم (IIA و IIIB).

أظهرت نتائج الدراسة الكيميانسجية مناعية عن CDX2 حصول زيادة معنوية ($P=0.0001$) في مستوى وشدة التعبير الإيجابي عن CDX2 في المجموعة المصابة بسرطان المعدة مقارنة مع مجموعة السيطرة (70% مقابل 0% على التوالي). وكانت هناك علاقة معنوية ايضا بين التعبير الإيجابي عن CDX2 مع درجة تمايز وعمق غزو سرطان المعدة البشري ($P=0.03$ و $P=0.014$ على التوالي). ولم تظهر الدراسة الحالية وجود علاقة معنوية بين التعبير الإيجابي عن CDX2 والمؤشرات السريرية المرضية الأخرى مثل الجنس، العمر، الانواع النسجية المرضية للورم، اصابة العقدة للمفاوية ونظام التصنيف المرحلي للورم TNM إذا كانت القيمة المقدره $P>0.05$.

كما أظهرت نتائج الدراسة الكيميانسجية مناعية عن MUC5AC حصول انخفاض معنوي ($p=0.0001$) في مستوى وشدة التعبير الايجابي عن MUC5AC في المجموعة المصابة بسرطان المعدة مقارنة بمجموعة السيطرة (66.67% مقابل 93.33% على التوالي). كذلك اظهرت النتائج وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC واصابة العقد للمفاوية ($p=0.02$). اما المؤشرات السريرية المرضية الأخرى فلم يلاحظ وجود علاقة معنوية بينها وبين التعبير الايجابي عن MUC5AC.

كذلك اظهرت نتائج الدراسة الكيميانسجية مناعية عن SOX2 حصول انخفاض معنوي (P=0.0001) في مستوى وشدة التعبير الايجابي عن SOX2 في المجموعة المصابة بسرطان المعدة مقارنة مع مجموعة السيطرة (83.33% مقابل 60% على التوالي). ولم يلاحظ وجود علاقة معنوية بين التعبير الإيجابي عن SOX2 والمؤشرات السريرية المرضية ذات الصلة بالمرض.

الاستنتاج، توضح نتائجنا أن CDX2؛ MUC5AC و SOX2 يساهمون في العديد من جوانب التسرطن المعدي. كما لا يمكن استخدام هذه البروتينات كعلامات لتشخيص الورم أو تشخيص أنواع ومرحلة تطور سرطان المعدة.

المحتويات

Contents

رقم الصفحة	العنوان
ص	قائمة الجداول
ظ	قائمة الاشكال
ن	المختصرات
الفصل الأول: المقدمة	
1	1. المقدمة
3	1.1. الهدف من الدراسة
الفصل الثاني: استعراض المراجع	
4	2. إستعراض المراجع
4	1.2. المعدة
6	2.2. سرطان المعدة
6	1.2.2. وبائية سرطان المعدة
7	2.2.2. مسببات الاصابة بسرطان المعدة
7	1.2.2.2. العوامل البيئية
8	1.1.2.2.2. الجنس والعمر
8	2.1.2.2.2. تدخين السكائر وتعاطي المخدرات
8	3.1.2.2.2. العوامل الغذائية
8	4.1.2.2.2. البدانة
9	5.1.2.2.2. التعرض المهني
9	6.1.2.2.2. عوامل الخطورة المحتملة الاخرى
10	2.2.2.2. الظروف المرضية المرافقة
10	1.2.2.2.2. الاصابة بالملوية البوابية <i>H. pylori</i>
11	2.2.2.2.2. فايروس ابشتاين بار
12	3.2.2.2.2. القرحة المعدية
13	4.2.2.2.2. التهاب المعدة الضموري المزمن
13	5.2.2.2.2. البوليبيات (السلاتل) المعدية
14	3.2.2.2. العوامل الوراثية
14	1.3.2.2.2. التاريخ العائلي والاستعداد الوراثي
14	2.3.2.2.2. فقر الدم الوبيل (الخبيث)

14	تعدد الاشكال الوراثية	3.3.2.2.2
15	تطور سرطان المعدة	3.2.2
15	التهاب المعدة	1.3.2.2
16	التهاب المعدة الضموري	2.3.2.2
16	التحول النسجي (الحؤول) المعوي	4.2.2
17	خلل التنسج	1.4.2.2
17	سرطان الظهارة الغدية	2.4.2.2
18	تصنيف سرطان المعدة	3.4.2.2
18	سرطان النوع المعوي	4.4.2.2
20	سرطان النوع المنتشر	5.4.2.2
22	الاساس الجزيئي لتطور سرطان المعدة	5.2.2
23	طفرات جين جزئية الالتصاق الظهارية	1.5.2.2
23	مسار اشارة جين انعدام الجناح في ذبابة الفاكهة (ونت) /بيتا كاتنين	2.5.2.2
24	فقدان المتغاير الزايكوتي	3.5.2.2
24	المسارات الاشارية لعوامل النمو	4.5.2.2
25	جين عامل نسخ النقواني الخلوي	5.5.2.2
25	عامل النسخ المرتبط بداء رنت	6.5.2.2
25	مماثل الفوسفيتيز والتتسين	7.5.2.2
26	عامل تحول المتوسطة- الظهارية	8.5.2.2
26	تحول الخلايا الظهارية -المتوسطة	9.5.2.2
26	مسار إشارة الاخدود	10.5.2.2
27	سلائل كولي الغدية	11.5.2.2
27	عدم استقرار التوابع المترادفة	12.5.2.2
27	بروتين 16	13.5.2.2
28	نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة	6.2.2
32	جين التماثل المتعلق بالذيل (التماثل الذيلي)	3.2
32	نظرة عامة	1.3.2
33	دور عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في بعض الامراض والسرطان	2.3.2

38	الميويسين المعدي MUC5AC	.4.2
38	نظرة عامة	.1.4.2
41	التعبير عن MUC5AC في بعض الامراض وانواع من السرطانات	.2.4.2
45	عائلة الجينات المحددة للجنس	.5.2
45	نظرة عامة	.1.5.2
46	دور عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في بعض الانسجة الطبيعية والامراض	.2.5.2
48	عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والسرطان	.3.5.2
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل		
57	المواد وطرائق العمل	.3
57	الاجهزة، الادوات المختبرية والمواد الكيميائية	.1.3
59	طرائق العمل	.2.3
59	تهيئة النماذج للدراسة	.1.2.3
59	مجموعة السيطرة	.1.1.2.3
59	المجموعة المصابة بسرطان المعدة	.2.1.2.3
60	الجانب العملي للدراسة	.2.2.3
60	الدراسة النسجية المرضية	.1.2.2.3
61	الدراسة كيميائية مناعية	.2.2.2.3
61	تصميم تجربة الدراسة	.3.2.3
63	تحضير المحاليل	.4.2.3
63	مثبت الفورمالين بتركيز (10%)	.1.4.2.3
63	محلول الغسل دارى الفوسفات الملحي	.2.4.2.3
63	محلول استرجاع المستضد	.3.4.2.3
63	تخفيف الاجسام المضادة الاولية	.4.4.2.3
64	تحضير محلول الكاشف اللوني	.5.4.2.3
64	التحضيرات النسجية	.3.3
64	التثبيت	.1.3.3
64	الغسل	.2.3.3
64	الإنكاز	.3.3.3
65	الترويق	.4.3.3
65	الارتشاح	.5.3.3

65	الطمر (الاسحاء)	.6.3.3
65	النقطيح	.7.3.3
66	التلوين	.8.3.3
66	التحميل (الإرساء)	.9.3.3
67	الفحص والتصوير المجهري	.10.3.3
67	تقنية التلوين كيميائية مناعية	.4.3
68	تحضير المقاطع النسيجية	.1.4.3
69	عملية ازالة الشمع واعادة ترطيب النسيج	.2.4.3
69	استرجاع المستضد	.3.4.3
70	غلق اذيم البيروكسيداز	.4.4.3
70	البروتين الغالق	.5.4.3
70	الجسم المضاد الاولي	.6.4.3
71	الجسم المضاد الثانوي	.7.4.3
71	ستربتافيدين انزيم بيروكسيداز	.8.4.3
71	المادة الاساس الكروماجين	.9.4.3
72	التلوين بملون هيماتوكسيلين	.10.4.3
72	الفحص والتصوير المجهري	.11.4.3
72	نظام النقاط	.5.3
73	التحليل الاحصائي	6.3
الفصل الرابع: النتائج		
74	النتائج	.4
74	الدراسة النسيجية المرضية	.1.4
74	مجموعة السيطرة	.1.1.4
83	مجموعة المصابة بالسرطان المعدة	.2.1.4
87	توزيع عينات الدراسة حسب المؤشرات السريرية المرضية	.2.4
87	الجنس	.1.2.4
88	العمر	.2.2.4
89	الانواع النسيجية المرضية لسرطان المعدة	.3.2.4
90	درجة تمايز سرطان المعدة	.4.2.4

91	عمق غزو سرطان المعدة	.5.2.4
92	اصابة العقد اللمفاوية	.6.2.4
93	نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	.7.2.4
95	الدراسة الكيميانسجية مناعية	.3.4
95	الدراسة الكيميانسجية مناعية لعامل نسخ التماثل الذيلي CDX2	.1.3.4
95	الفحص النسجي لعينات السيطرة الايجابية والسلبية	.1.1.3.4
96	التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2	.2.1.3.4
97	تصنيف شدة تعبير تلون عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2	.3.1.3.4
101	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وجنس المرضى	.4.1.3.4
103	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمر المرضى	.5.1.3.4
104	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	.6.1.3.4
106	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	.7.1.3.4
107	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمق غزو سرطان المعدة	.8.1.3.4
109	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 واصابة العقد اللمفاوية	.9.1.3.4
110	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	.10.1.3.4
112	الدراسة الكيميانسجية مناعية لا MUC5AC	.2.3.4
112	الفحص النسجي لعينات السيطرة الايجابية والسلبية	.1.2.3.4
113	التعبير عن MUC5AC	.2.2.3.4
114	تصنيف شدة تلون تعبير عن MUC5AC	.3.2.3.4
119	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وجنس المرضى	.4.2.3.4
120	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمر المرضى	.5.2.3.4
121	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	.6.2.3.4
123	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة	.7.2.3.4
125	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمق غزو سرطان المعدة	.8.2.3.4

126	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC واصابة العقد للمفاوية	.9.2.3.4
128	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	.10.2.3.4
130	الدراسة الكيميانسجية مناعية لعامل النسخ المحدد للجنس SOX2	.3.3.4
130	الفحص النسجي لعينة السيطرة الايجابية والسلبية	.1.3.3.4
131	التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2	.2.3.3.4
132	تصنيف شدة تلون عامل النسخ المحدد للجنس SOX2	.3.3.3.4
137	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وجنس المرضى	.4.3.3.4
138	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمر المرضى	.5.3.3.4
139	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	.6.3.3.4
141	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	.7.2.3.4
143	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمق غزو سرطان المعدة	.8.3.3.4
145	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 واصابة العقد المفاوية	.9.2.3.4
146	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	.10.2.3.4
الفصل الخامس: المناقشة		
149	المناقشة	.5
149	الدراسة النسجية المرضية	.1.5
149	مجموعة السيطرة	.1.1.5
153	المجموعة المصابة بسرطان المعدة	.2.1.5
160	تقييم المؤشرات السريرية المرضية	.2.5
160	الجنس	.1.2.5
162	العمر	.2.2.5
164	الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	.3.2.5
166	درجة تمايز الورم ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة	.4.2.5
170	الدراسة الكيميانسجية مناعية	.3.5

170	التعبير الكيميانسجي مناعي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2	.1.3.5
170	التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2	.1.1.3.5
172	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وجنس وعمر المرضى	.2.1.3.5
173	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	.3.1.3.5
175	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	.4.1.3.5
177	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	.5.1.3.5
180	الدراسة الكيميانسجية مناعية عن MUC5AC	.2.3.5
180	التعبير عن MUC5AC	.1.2.3.5
181	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وجنس وعمر المرضى	.2.2.3.5
182	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC و الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	.3.2.3.5
183	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة	.4.2.3.5
184	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	.5.2.3.5
185	الدراسة الكيميانسجية مناعية عن عامل نسخ المحدد للجنس SOX2	.3.3.5
185	التعبير عن عامل نسخ المحدد للجنس SOX2	.1.3.3.5
186	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ المحدد للجنس SOX2 وجنس وعمر المرضى	.2.3.3.5
187	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ المحدد للجنس SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	.3.3.3.5
188	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	.4.3.3.5
189	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	.5.3.3.5
192	الإستنتاجات	
194	التوصيات	

ش

195	المصادر
A	Summary

قائمة الجداول List of tables

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
29	يوضح عمق غزو الورم الاولي (T: primary tumor)	1.2
29	يوضح اصابة العقد اللمفاوية الموضعية N: Regional lymphodes	2.2
29	يوضح: الانتباث البعيد (M: Distant metastasis)	3.2
30	يوضح: نظام التصنيف المرحلي (الورم-العقدة-الانتباث)/ TNM	4.2
49	الدور الوظيفي لعامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وتأثيره على المسارات الاشارية المختلفة حسب نوع السرطان	5-2
57	الاجهزة والادوات المختبرية المستعملة	1-3
58	المواد الكيميائية المستعملة	2-3
58	محتويات العدة المستعملة في الدراسة المناعية كيميونسية	3-3
73	نظام النقاط scoring system لكل من SOX2 و MUC5AC , CDX2	4-3
88	توزيع عينات الدراسة حسب الجنس	1-4
89	توزيع عينات الدراسة حسب العمر	2-4
90	توزيع العينات حسب الانواع النسيجية المرضية لسرطان المعدة	3-4
91	توزيع العينات حسب درجة تمايز سرطان المعدة	4-4
92	توزيع العينات حسب مراحل عمق غزو سرطان المعدة	5-4
93	توزيع العينات حسب اصابة العقد اللمفاوية	6-4
94	توزيع العينات حسب نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	7-4
96	التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	8-4
98	تصنيف شدة تلون عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	9-4
102	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 و جنس المرضى	10-4

103	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمر المرضى	11-4
105	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	12-4
106	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	13-4
108	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمق غزو سرطان المعدة	14-4
109	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 واصابة العقد اللمفاوية	15-4
111	العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	16-4
113	التعبير عن MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	17-4
115	شدة تلون MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	18-4
119	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وجنس المرضى	19-4
121	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمر المرضى	20-4
122	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	21-4
124	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة	22-4
126	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمق غزو سرطان المعدة	23-4
127	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC واصابة العقد اللمفاوية	24-4
129	العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	25-4
131	التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	26-4
133	تصنيف شدة تلون عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	27-4
137	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وجنس المرضى	28-4

139	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX وعمر المرضى	29-4
140	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	30-4
142	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	31-4
144	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمق غزو سرطان المعدة	32-4
145	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 واصابة العقد اللمفاوية	33-4
147	العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	34-4

قائمة الأشكال
List of Figures

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
20	التغيرات الوراثية المرتبطة بسرطان المعدة نوع المعوي	1-2
22	التغيرات الوراثية المرتبطة بسرطان المعدة نوع المنتشر	2-2
30	T1a: الورم الذي يغزو الصفيحة الاصيلية (Lamina propria)، T1b: الورم يغزو الغشاء تحت المخاطي (Submucosa)، T2: الورم يغزو الصفيحة العضلية (Muscularis propria)، T3: الورم يغزو الغشاء تحت المصلي (Subserosa)	3.2
31	T3: الورم يغزو الغشاء تحت المصلي (Subserosa)	4.2
31	T4a: الورم يغزو الصفاق الحشوي (Visceral peritoneum) دون ان يغزو التراكيب المجاورة، T4b: الورم يغزو التراكيب المجاورة مثل البنكرياس (Pancreas)	5.2
36	دور عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مختلف العمليات الخلوية	6-2
44	مخطط يوضح الالية الميكانيكية لا MUC5AC في تكوين السرطان	7-2
50	دور عامل نسخ المحدد للجنس SOX2 في العمليات المتعلقة بالسرطن والاستساخ	8-2
53	دور عامل نسخ المحدد للجنس SOX2 في استتباب وتسرطن المعدة	9-2
55	تأثير التغيرات الوراثية في تعبير عامل النسخ المحدد للجنس SOX2	10-2
56	التاثير السلبي للملوية البوابية <i>H. pylori</i> على تنظيم تعبير عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 خلال عملية تسرطن المعدة	11-2
62	التصميم العام لتجربة الدراسة	1-3
74	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح الطبقات الاربع الرئيسة والمتمثلة بالطبقة المخاطية (M)، الطبقة تحت المخاطية (SM)، الطبقة العضلية الخارجية (ME) و الطبقة المصلية (S)، (H&E)، (scale bar 500µm, 4X).	1.4
75	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، بواب المعدة، يوضح التركيب النسيجي للطبقة المخاطية، لاحظ: الظهارة السطحية (SE)، الصفيحة الاصيلية (LP)، العضلية مخاطية (MM)، النقر المعدية (GP)، والنسيج الضام (CT) (H&E)، (scale bar 200µm, 10X).	2.4
76	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح مكونات الظهارة السطحية للطبقة المخاطية، لاحظ: الخلايا المخاطية السطحية (SMC)، النقر المعدية (GP) والنواة	3.4

	قاعدية التوضع (N) والنسيج الضام (CT) (H&E) (Scale bar, 50µm, 40X).	
76	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، فؤاد المعدة، يوضح التركيب النسيجي للطبقة المخاطية، لاحظ: الظهارة السطحية (SE)، والصفحة الاصلية (LP) والعضلية المخاطية (MM) (H&E) (scale bar 200µm, 10X).	4-4
77	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح مكونات الظهارة السطحية للطبقة المخاطية، لاحظ: الخلايا المخاطية السطحية العمودية (SMC)، النقر المعدية (GP) والنواة قاعدية التوضع (N) (H&E) (scale bar 50µm, 40X) :A ، (scale bar 20µm, 100X, .bar 20µm, 100X,	5-4
78	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، جسم المعدة يوضح مكونات الصفحة الاصلية للطبقة المخاطية المتمثلة بالنسيج الضام (CT)، الغدد المعدية (GG)، الخلايا المفاوية (LC)، والاعوية الدموية (BV) (H&E) (scale bar 200µm , 10X)،	6-4
79	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للغدد المعدية ضمن الصفحة الاصلية للطبقة المخاطية، لاحظ: النسيج الضام (CT)، الاعوية الدموية (BV)، الخلايا الجدارية (PC)، الخلايا الرئيسية (CC)، الخلايا العنقية مخاطية (MNC)، (H&E) ، (scale bar 50µm, 40X) :A ، (scale bar 20µm,) :B ، (100X).	7-4
80	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للطبقة العضلية المخاطية (MM)، لاحظ: الالياف العضلية الملساء (SMF)، الاعوية الدموية (BV)، والخلايا المفاوية (LC)، (H&E) ، (scale bar 50µm, 40X).	8-4
80	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للطبقة تحت المخاطية (SM)، لاحظ: النسيج ضام (CT)، الالياف العضلية الملساء (SMF)، الاعوية الدموية (BV)، (H&E) ، (scale bar 50µm, 40X).	9-4
81	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح الياف مايسنر العصبية (MP) ضمن الطبقة تحت المخاطية (SM)، (H&E)، (scale bar 50µm, 40X).	10-4
82	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح الطبقات الثلاثة للطبقة العضلية الخارجية (ME)، والمتمثلة بالالياف العضلية الملساء المرتبة بشكل مائل (O) نحو الداخل والدائرية (C) في الوسط والطولية (L) نحو الخارج (H&E) ، (scale bar) :A	11-4

		.(scale bar 50µm, 40X) :B ،(200µm, 10X	
83	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للطبقة المصلية (S)، لاحظ: النسيج الضام (CT) والخلايا الحرشفية (SC) (H&E) ، scale bar (200µm, 10X).		12-4
84	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المنتشر، ضعيف التمايز، يوضح: الخلايا السرطانية الغازية متعددة الاشكال (PMC) للطبقة العضلية (M) لجدار المعدة (H&E) ، A : (scale bar 50µm, 40X) :B ،(scale bar 200µm ،10X) :		13-4
85	مقطع مستعرض في سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التغيرات الحاصلة في تجويف التراكيب الغدية (GL) وغزو الخلايا السرطانية متعددة الاشكال (PMC) والخلايا للمفاوية (LC) للطبقة العضلية (M) (H&E) ، A : (scale bar 20µm,) 100X : C ،(scale bar 50µm, 40X) :B ،(200µm, 10X		14-4
86	مقطع مستعرض في سرطان المعدة من النوع المنتشر، ضعيف التمايز، يوضح فقدان التراكيب الغدية، غزو الخلايا السرطانية (PMC) والمتمثلة بخلايا حلقة الخاتم (SRC) والخلايا للمفاوية (LC) خلال الطبقة العضلية (M) وسدى نسيج المعدة (H&E) ، A : 10X ، scale (bar 200µm ،(scale bar 50µm, 40X) :B ،(scale bar 20µm ،100X) :C		15-4
86	مقطع مستعرض لسرطان المعدة من النوع المنتشر، ضعيف التمايز يوضح: خلايا حلقة الخاتم (SRC) غازية لسدى المعدة، نواة (N) طرفية التموضع، مع كروماتين نووي كثيف (H&E) ((scale bar 50µm, 40X).		16-4
87	مقطع مستعرض في سرطان المعدة من النوع المنتشر، ضعيف التمايز، يوضح: النشاط الانقسامي لنوى الخلايا السرطانية (Polarity mitosis، السهم الاصفر) (H&E) ، (scale (bar 50µm, 40X).		17-4
88	رسم بياني يوضح توزيع عينات الدراسة حسب الجنس		18-4
89	رسم بياني يوضح توزيع عينات الدراسة حسب العمر		19-4
90	رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب الانواع النسيجية المرضية لسرطان المعدة		20-4
91	رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب درجة تمايز سرطان المعدة		21-4

92	رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب مراحل عمق غزو سرطان المعدة	22-4
93	رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب اصابة العقد اللمفاوية	23-4
94	رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	24-4
95	مقطع مستعرض في نسيج سرطان القولون يوضح: A: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (السيطرة الايجابية) (لون النوى البني؛ السهم الاصفر)، و B: فقدان التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (السيطرة السلبية) (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	25-4
97	رسم بياني يوضح نسبة التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	26-4
98	رسم بياني يوضح شدة تلوّن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة.	27-4
99	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 عند score 0 (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	28-4
99	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لون النوى البني، السهم الاصفر)، عند score +3 (اكثر من 66% من نوى الخلايا الملونة)، قوية شدة تلوّن، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	29-4
100	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لون النوى البني، السهم الاصفر)، عند score +2 (35-65% من نوى الخلايا الملونة) معتدلة شدة تلوّن، (IHC) (scale bar 50 µm, 40X).	30-4
100	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +1 (5-35% من نوى الخلايا الملونة) معتدلة شدة تلوّن، (IHC) (40X)	31-4

		(scale bar 50µm).
101	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لا توجد خلايا ملونة؛ السهم الأصفر) عند score 0، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	32-4
102	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وجنس المرضى	33-4
104	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمر المرضى	34-4
105	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	35-4
107	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	36-4
108	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمق غزو سرطان المعدة	37-4
110	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 واصابة العقد اللمفاوية	38-4
111	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	39-4
112	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: A: التعبير الايجابي عن MUC5AC (سيطرة ايجابية) (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الاصفر) عند +3 score (اكثر من 66% من الخلايا الملونة)، قوية شدة تلون. B: فقدان التعبير الايجابي عن MUC5AC، (سيطرة سلبية) (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، عند score 0، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	40-4
114	رسم بياني يوضح التعبير عن MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	41-4
115	رسم بياني يوضح شدة تلون MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة.	42-4
116	مقطع مستعرض في نسيج جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند +3 score (51-100% من	43-4

	الخلايا الملونة) وقوية شدة تلوّن، (IHC) (scale bar 50µm ،40X).	
116	مقطع مستعرض في نسيج جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (10-51% من الخلايا الملونة) ومعتدلة شدة تلوّن (IHC) (scale bar 50µm ،40X).	44-4
117	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +3 (51-100% من الخلايا الملونة)، قوية شدة تلوّن، (IHC) (scale bar 50µm ،40X).	45-4
117	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (11-50% من الخلايا الملونة) ، قوية شدة تلوّن، (IHC) (scale bar 50µm ،40X).	46-4
118	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +1 (5-10% من الخلايا الملونة)، معتدلة شدة تلوّن، (IHC) (scale bar 50µm ،40X).	47-4
118	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن MUC5AC (لاتوجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (IHC) (scale bar 50µm ،40X).	48-4
120	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وجنس المرضى	49-4
121	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمر المرضى	50-4
123	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	51-4
124	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة	52-4
126	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمق غزو سرطان المعدة	53-4
127	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC واصابة العقد اللمفاوية	54-4
129	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي لسرطان	55-4

	المعدة TNM	
130	مقطع مستعرض في سرطان الخلية الدبقية يوضح: A: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني، السهم الاصفر) (السيطرة الايجابية) B: فقدان التعبير الايجابي عن SOX2 (السيطرة السلبية) (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)	56-4
132	رسم بياني يوضح التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة	57-4
133	رسم بياني يوضح شدة تلوّن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة.	58-4
134	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 عند score 0 (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	59-4
134	مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (score -10-50% من نوى الخلايا الملونة)، قوية شدة تلوّن، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	60-4
135	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +3 (51-100% من نوى الخلايا الملونة) قوية شدة تلوّن، (IHC) (scale bar 50µm, 40X).	61-4
135	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (10-50% من نوى الخلايا الملونة)، قوية شدة تلوّن، (IHC) (40X، scale bar 50µm).	62-4
136	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +1 (5-11% من نوى الخلايا الملونة) ضعيفة شدة تلوّن، (IHC) (scale bar 50µm, 40X).	63-4

136	مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لاتوجد خلايا ملونة، السهم الاصفر) عند +0 score، (IHC) (scale bar 50µm, 40X).	64-4
138	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 و جنس المرضى	65-4
139	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمر المرضى	66-4
141	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة	67-4
142	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة	68-4
144	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمق غزو سرطان المعدة	69-4
146	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 واصابة العقد اللمفاوية	70-4
148	رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM	71-4

قائمة المختصرات

List of abbreviations

µm	Micrometer.
AJCC	American Joint Committee on Cancer.
AP	Auerbach's plexus
AP-1	Activator Protein -1.
APC	Adenomatous Polyposis Coli.
ATP	Adenosine Triphosphate.
Bcl-2	B-cell lymphoma 2.
Bcl-XL	B-cell lymphoma-extra large
BMI	Body Mass Index.
BMP	Bone Morphogenetic Proteins.
BO	Barrets Oesophagus.
BV	Blood Vessels.
Cag A	Cytotoxin associated gene Cag A.
C	Circular
CC	Chief cells.
CCND3	Cyclin-D3.
CDH1	Cadherin-1.
CDKN2A	Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 2A.
CDX2	Caudal related homeobox 2 transcription factor
C-MET	Mesenchymal-Epithelial Transition factor
C-MYC	Cellular Myelocytomatosis.
CO2	Carbon dioxide.
CpG	Cytosine and Guanine linked by a phosphate Island promoter hypermethylation.
CT	Connective Tissue.
DAB	3,3'-diaminobenzidine.
DCC	Deletion in Colorectal Carcinoma.
DNA	Deoxyribonucleic acid.
DPX	Dibutylphathate Polystyrene Xylene
EBV	Epstein-Barr Virus.

EBVaGC	Epstein-Barr virus-associated Gastric Carcinoma.
E-cadherin	Epithelial-cadherin.
ECM	Extracellular matrix.
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor.
EMT	Epithelial-Mesenchymal Transition.
ErbB	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog.
ERKs	Extracellular signal-Regulated Kinases.
<i>et al.</i>	<i>et alia</i> (And others).
FAK	Focal Adhesion Kinase
FGFRs	Fibroblast Growth Factor Receptors.
G0	Gap 0 phase of cell cycle.
G1	First gap phase of cell cycle.
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease.
GG	Gastric Gland.
GISTs	Gastrointestinal stromal tumors.
GIT	gastrointestinal tract.
GL	Gland Lumen.
GP	Gastric Pit.
H&E	Hematoxylin and Eosin.
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HDGC	Hereditary Diffuse Gastric Cancer.
HGC	Human Gastric Carcinoma.
HMG	High Motility Group.
HRP	Horseradish Peroxidase.
IARC	International Agency for Research on Cancer.
ICR	Iraqi Cancer Registry.
IF	Intrinsic Factor.
IHC	Immunohistochemical.
IL	interleukin.
IL-1RN	Interleukin 1 receptor antagonist
IM	Intestinal metaplasia.
ISH	In situ hybridization.
JNK	c-Jun N-terminal Kinases.

L	Longitudinal.
LC	Lymphocytes.
Lef	lymphoid enhancer-binding factor proteins
LN	Lymph Nodes.
LOH	Loss of Heterozygosity.
LP	Lamina Propria.
M	Mucosa.
MAPK	Mitogen-Activated Protein kinase.
ME	Muscular Externa.
MM	Muscularis Mucosae.
MMP-3	Matrix Metallo-Proteinase-3.
MMP-7	Matrix Metallo Proteinase-7.
MMPs	Matrix Metallo Proteinases.
MNC	Mucous neck cells.
MP	Meisseners Plexus.
MSI	Microsatellite Instability.
mTOR	mammalian Target of Rapamycin.
MTS1	Multiple Tumor Suppressor 1.
MUC5AC	Mucin 5AC, Oligomeric Mucus/Gel-Forming.
N	Nucleus.
N-cadherin	Neural Cadherin.
NF-kB	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.
NH3	Ammonia.
NK	Natural Killer
NS	No Significant differences.
NSAIDs	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma.
NT2/D1 cells	a pluripotent human testicular embryonal carcinoma cell.
O	Oblique.
Olfm4	Olfactomedin protein 4.
P- values	Probability value.
P16	Tumor suppressor protein16.
p21 ^{Cip1}	Cyclin-dependent kinase inhibitor

p27 ^{Kip1}	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B.
p38 MAPK	Mitogen activated protein kinase
p53	Tumor suppressor protein 53.
PA	Pernicious Anemia
PBS	Phosphate Buffered Saline.
PC	Parietal cells.
PI3Ks	Phosphoinositide 3-kinases.
PKB / AKT	Protein kinase B
PMC	Pleomorphic Malignant Cell
pRb	Retinoblastoma protein.
PTEN	Phosphatase and tensin homolog.
Reg IV	Regenerating protein IV.
RT-PCR	Real time Polymerase Chain Reaction.
RUNX3	Runt related transcription factor 3.
S	Serosa.
SC	Squamous cells.
SCCs	Squamous Cell Carcinomas.
SCE	Simple Columnar Epithelium.
SCLC	Small Cell Lung Cancer.
SE	Surface Epithelium.
SLUG	The protein product of SNAI2 is a member of the Snail family of zinc-finger transcription factors.
SM	Submucosa.
Smad2,3	Mothers against decapentaplegic homolog 2,3
Smad4	Mothers against decapentaplegic homolog 4.
SMF	Smooth Muscle Fibers.
SNAIL	zinc-finger transcription factors protein SNAI1.
SOX2	Sex determining region Y/-box transcription factor
SPSS	Statistical Package for Social Science.
SRC	Signet Ring Cell.
SRY	Sex determining Region Y. or mammalian testis determining Region Y.
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3.
STK	Serine Threonine Kinase.

Tcf	T-cell factor.
TGF- β	Transforming growth factor –beta.
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha.
TNM	T: primary tumor, N: lymph node involvement, M: distant metastasis.
TRAIL	Tumor Related Apoptosis Inducing –Ligand.
TRR	Tandem Repeat Region.
TWIST	Twist-related protein 1.
UICC	Union for International Cancer Control.
vacA	vacuolating cytotoxin A.
VEGFR-1	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1.
WHO	World Health Organization.
Wnt/ β catenin	Wingless in Drosophila (Wnt)/ β -catenin signaling pathway
ZEB1/2	Zinc finger E-box-binding homeobox 1/2.

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1. المقدمة Introduction

يعد مرض السرطان، بشكل عام، واحداً من أكبر مشكلات الصحة العامة في العالم ومن ابرز التحديات الرئيسية للمجتمع العلمي في القرن الحالي، وذلك نتيجة للارتفاع بنسب الإصابة والوفيات، ويشكل سرطان المعدة (Gastric Carcinoma /GC)، خامس اكثر انواع السرطانات شيوعاً وثالث أكثر الأسباب المؤدية للوفيات المرتبطة بالسرطان في جميع أنحاء العالم (Figueiredo *et al.*, 2017).

يرتبط تطور هذا النوع من السرطان بعدة عوامل بيئية ووراثية كما تختلف معدلات الإصابة بهذا المرض حسب العمر، الجنس، الظروف الاجتماعية والاقتصادية والموقع الجغرافي (ICMR, 2014 و Jagani and Sisodiya, 2017)، وفي العراق يحتل سرطان المعدة المركز السابع بنسبة 3.67%، من بين جميع انواع سرطانات الجسم الاخرى (ICR, 2016). يشكل سرطان الظهارة الغدية للمعدة (Adenocarcinomas) نسبة 90-95% من بين جميع حالات سرطان المعدة الاخرى، ويمكن ان يقسم سرطان المعدة وفقاً لنظام لورين 1965 إلى النوع المعوي (Intestinal type)، النوع المنتشر (Diffuse type)، بالإضافة الى النوع المختلط (Mixed type) (Jagani and Sisodiya, 2017). يوجد حالياً نهج متعدد الأوجه للحد من تطور سرطان المعدة وذلك من خلال دراسة تعبير العديد من الواسمات (الجينات او البروتينات) المشاركة في تسرطن المعدة والتي من شأنها ان تسرع في التشخيص المبكر والاستراتيجيات العلاجية (Mehta *et al.*, 2010 و Nalejska *et al.*, 2014). يتم استخدام الاجسام المضادة وحيدة النسيلة (Monoclonal) وهي احد المؤشرات الحيوية المفيدة سريريا لتشخيص ومتابعة انواع مختلفة من السرطانات ومنها سرطان المعدة.

يعد عامل نسخ التماثل الذيلي (Caudal related homeobox 2 transcription factor/ CDX2) احد اعضاء عائلة الجينات المتماثلة (Homeobox gene)، ويعبر عنه في نوى الخلايا الظهارية للقناة المعدية المعوية يلعب دور رئيسي في تكوين وتمايز القناة الهضمية، وقد جد ان التعبير غير الطبيعي لهذا الجين له دورا في نشوء العديد من السرطانات، على وجه الخصوص سرطان القولون والمستقيم، اما عن دوره في سرطان المعدة فهو يمتلك خصائص كل من الجينات الورمية (Oncogenes genes)، والجينات الكابته للورم (Tumor suppressor genes) (Aoki *et al.*, 2011).

كما يقتصر تعبير MUC5AC في سايتوبلازم ظهارة النقر المعدية (Foveolar epithelium) والخلايا العنقية المخاطية (Mucous neck cells) للمعدة السليمة، يرتبط المستوى المنخفض لـ MUC5AC بالتحول الورمي، اذ وجد ان فقدان او الانخفاض في مستوى التعبير عن MUC5AC يحصل في بعض حالات سرطان المعدة (Zhang, *et al.*, 2015).

يلعب عامل النسخ المحدد للجنس (Sex determining region Y/-box) دورا في تنظيم العديد من العمليات كالتكوين الجنيني (Embryogenesis) والتكاثر (Proliferation) والموت المبرمج (Apoptosis) وإعادة البرمجة الخلوية (Cellular reprogramming) واستتباب الأنسجة (Tissue homeostasis)، والحفاظ على الخلايا الجذعية البالغة غير المتمايزة (Undifferentiated adult stem cells)، يتم التعبير عن SOX2 في العديد من السرطانات البشرية، نتيجة تأثيره على العديد من العمليات الحيوية فضلا عن قيام SOX2 بوظائف كجين كابته للورم في سرطان المعدة (Otsubo *et al.*, 2008).

1.1. الهدف من الدراسة The aim of the study

تهدف الدراسة الحالية الى تسليط الضوء على التغيرات النسجية المرضية للمرضى المصابين بسرطان المعدة وتقييم التعبير الكيميانسجي مناعي لبعض الواسمات الورمية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة من خلال اجراء المعايير الاتية:

- تقييم التغيرات النسجية المرضية التي تحصل لنسيج المعدة عند الاصابة بالسرطان ومقارنتها بانسجة المعدة السليمة.
- تقييم التعبير الكيميانسجي مناعي لكل من MUC5AC, CDX2 وSOX2، وعلاقته بالمشورات السريرية المرضية (Clinicopathological parameters) المختلفة ذات الصلة بسرطان المعدة ومنها جنس (Gender) وعمر (Age) المرضى، الانواع النسجية المرضية للورم (Histopathological types of tumor)، درجة تمايز الورم (Grade of tumor)، عمق غزو الورم (Depth invasion of tumor)، اصابة العقدة اللمفاوية (Lymph nodes involvement)، بالإضافة إلى نظام التصنيف المرحلي للورم (Stage of tumor/TNM).

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Literature Review

2. استعراض المراجع Literature review

1.2. المعدة The stomach

تتشكل المعدة في الاسبوع الرابع من التكوين الجنيني (Embryonic development) على شكل تركيب عضلي مغزلي متطاوّل من المعي الامامي البدائي (Primitive foregut) وتاخذ شكلها وموضعها النهائي نهاية الاسبوع السابع (Grand *et al.*, 1976) اذ تتموضع في الجزء العلوي اسفل الحافة الضلعية اليسرى من البطن تحت الحجاب الحاجز (Diaphragm)، وتمتد نحو المنطقة قبل معدية (المنطقة الشرسوفية) (Epigastric region) والمنطقة السرية (Umbilical region) (Moore *et al.*, 2014 و Sadler, 2015). تتكون معدة الانسان من اربع مناطق تشريحية وهي: الفؤاد (Cardia)، القاع (Fundus)، الجسم (Corpus)، والبواب (Pylorus) (Ellis, 2006)، كما تحتوي المعدة على فتحتين هما الفتحة الفؤادية (Cardial orificea)، والفتحة البوابية (Pyloric orificea)، وعاصرتين هما العاصرة المريئية المعدية (Esophagogastric sphincter)، والعاصرة البوابية (Pyloric sphincter)، وكذلك تحتوي على انحناءين الانحناء الاصغر (Lesser curvature)، والانحناء الاكبر (Greater curvature) (Ellis, 2011)، وقد ذكر كلٌّ من (Seeley, 2004)؛ (Mescher, 2016) و (Standring, 2016) ان جدار المعدة يتألف من اربع طبقات رئيسة وهي:

1.1.2. الطبقة المخاطية Mucosa layer:

تتكون هذه الطبقة من الظهارة المخاطية (Mucosal epithelium)، الصفيحة الاصيلية (Lamina propria) والعضلية المخاطية (Muscularis mucosae) تتكون الظهارة المخاطية من خلايا عمودية بسيطة (Simple columnar cells)، تحتوي على العديد من الانحناءات الانبوبية المتراسة والممتدة نحو جوف المعدة تدعى الحفر المعدية (Gastric pits or

(Foveolae)، اما الصفيحة الاصلية فعبارة عن نسيج ضام يحتوي على الياف وخلايا لمفاوية (Lymphocytes)، خلايا بلازمية (Plasma cells)، خلايا بدينة (Mast cells)، فضلا عن العديد من تجمعات الغدد المعدية (Gastric glands) النيببية البسيطة (Simple tubular) او متفرعة بسيطة (Simple branched) تمتد الى الطبقة العضلية المخاطية (Muscularis mucosae)، تتالف الغدد المعدية من الخلايا العنقية المخاطية (Mucous neck cells)، الخلايا الجدارية (Parietal or oxyntic cells)، الخلايا الرئيسية (Chief or zymogen cells)، والخلايا المعوية الصماء (Enteroendocrine cells)، اما العضلية المخاطية فتتالف من الالياف العضلية الملساء (Smooth Muscle Fibers) (Semrin and Russo, 2015).

2.1.2. الطبقة تحت المخاطية Submucosa layer:

تتكون من نسيج ضام مفكك (Loose connective tissue)، تحتوي على اوعية دموية وتجمعات من الخلايا اللمفاوية والبلازمية، وحزم من الالياف المغراوية (Collagen)، والالياف المطاطة (Elastin)، فضلا عن ضفائر مايسنر العصبية (Meisseners plexuses).

3.1.2. الطبقة العضلية الخارجية Muscularis externa layer:

تتالف من ثلاث طبقات رقيقة من الالياف العضلية الملساء مرتبة بثلاثة اتجاهات رئيسية: الخارجية (Outer) طولية (Longitudinal) الترتيب، الوسطى (Middle) دائرية (Circular) الترتيب، والداخلية (Inner) مائلة (Oblique) الترتيب، تقع بينها ضفيرة أورباخ العصبية (Auerbach's plexus) (Mescher, 2016).

4.1.2. الطبقة المصلية Serosa layer:

عبارة عن طبقة رقيقة من نسيج ضام مغطاة بطبقة من الظهارة المتوسطة (Mesothelium layer) المؤلفة من صف واحد من الخلايا الحرشفية (Squamous cells)، (Semrin and Russo, 2015).

2.2. سرطان المعدة Gastric Carcinoma (GC)

وهو مرض خبيث ناتج من النمو غير الطبيعي للخلايا السرطانية (Malignant cells) التي تنشأ من الغشاء المخاطي المعدي لاسيما من الغدد المعدية الموجودة بالغشاء، ويمكن ان ينحصر في الغشاء المخاطي او ينتشر ويخترق جدار المعدة الى الطبقات تحت المخاطية والعضلية ويتطور الورم ممكن ان ينتشر الى الاعضاء المجاورة الاخرى كالكبد، الرئتين، المبيض، العقد اللمفاوية، الدماغ والعظام (Kumar *et al.*, 2013).

1.2.2 وبائية سرطان المعدة Epidemiology of gastric carcinoma

يعد سرطان المعدة خامس اكثر انواع السرطانات شيوعا بعد سرطان الرئة (Lung cancer)، سرطان الثدي (Breast cancer)، سرطان القولون المستقيم (Colorectal cancer)، وسرطان البروستات (Prostate cancer) على التوالي، والسبب الثالث للوفيات المتعلقة بالسرطان حول العالم اذ انه السبب في وفاة 782,685 حالة وبنسبة 8.2%، وحسب تقديرات الوكالة الدولية لاجتاث السرطان (International Agency for Research on Cancer/ IARC) التابعة الى منظمة الصحة العالمية (World Health Organization /WHO) سنويا يتم تسجيل مايقارب مليون حالة جديدة بسرطان المعدة (Bray *et al.*, 2018) و (Hwang, 2018). يشكل سرطان الظهارة الغدية للمعدة (Adenocarcinoma) نسبة 90-

95% من بين جميع حالات سرطان المعدة الاخرى (Carvalho et al., 2016 و Awad et al., 2017).

سجلت اعلى معدلات للاصابة بسرطان المعدة في اليابان، الصين، اوربا الشرقية وجزء من امريكا الوسطى والجنوبية مقارنة بجنوب اسيا، شمال وشرق افريقيا الغربية والشمالية، اوربا، امريكا واستراليا (Smyth et al., 2016 و Shen et al., 2017). اما عن نسب الاصابة في الدول العربية فلازالت نسبة الاصابة به مرتفعة مقارنة بالدول الغربية اذ لايزال واحدا من السرطانات العشرة الاولى التي تسبب الوفاة، ففي فلسطين وليبيا وعمان يحتل المركز الثامن، وفي دولة قطر يحتل المركز السابع (PHIC-MOH, 2015)، اما في العراق وفقا لآخر احصائية صادرة من مجلس السرطان العراقي (Iraqi Cancer Registry/ ICR) لعام 2013 والمنشورة في التقرير السنوي لوزارة الصحة العراقية لعام 2016، فقد احتل سرطان المعدة المرتبة السابعة من بين جميع سرطانات الجسم الاخرى اذ بلغت عدد الحالات المسجلة حوالي 881 (3.67%)، وقد كانت عدد الحالات المسجلة لدى الذكور اعلى بواقع 503 حالة بينما في الاناث بلغت 378 حالة (ICR, 2016)، اشارت احدى الدراسات العراقية الى ان نسبة اصابة الذكور الى الاناث بلغت حوالي 1:1.6 (Al-Bahrani and Al-Bahrani, 2014).

2.2.2 مسببات الاصابة بسرطان المعدة Etiology of gastric carcinoma

يرتبط تطور سرطان المعدة بعدة عوامل بيئية ووراثية جميعها يمكن ان يكون لها دور في

تطور هذا المرض وفيما يأتي ملخص لبعض منها:

1.2.2.2 العوامل البيئية Environmental Factors: تتضمن الأتي:

1.1.2.2.2 Gender and age الجنس والعمر

تختلف معدلات الإصابة بسرطان المعدة حسب الجنس فهي تزداد بمقدار الضعف لدى الذكور بالنسبة الى الاناث، كما ان معدل الإصابة يزداد مع التقدم في العمر لكلا الجنسين في جميع انحاء العالم (Yu et al., 2013).

2.1.2.2.2 تدخين السكائر وتعاطي المخدرات

Cigarette smoking and Alcohol abuse

وجد ان لتدخين التبغ (Tobacco) وتعاطي المخدرات وشرب الكحول دورا مهما في تزايد خطر الإصابة بسرطان المعدة (Karimi et al., 2014 و Cheng et al., 2016).

3.1.2.2.2 Dietary factors العوامل الغذائية

تناول الوجبات الغذائية المملحة (Salted)، المدخنة (Smoked)، المجففة (Dried)، المشوية (Grilled)، اللحوم الحمراء (Red meat)، والغذاء الغني بالنترات بكميات كبيرة، فضلا عن قلة استهلاك الفواكه والخضر قد تزيد من خطر الإصابة بسرطان المعدة، في حين ان تناول كميات كبيرة من الخضر والفواكه، المغذيات المضادة للاكسدة (A, C) وبيتا كاروتين (β -carotene) وحمض الفوليك (Folic acid) ممكن ان تحمي من خطر تطور هذا المرض (Nomura et al., 2003؛ Danyal, 2015 و Sitarz et al., 2018).

4.1.2.2.2 Obesity البدانة

تعد البدانة احدى عوامل الخطورة لحصول الانواع المختلفة لسرطان المعدة الذي يساهم في تطور مرض الارتجاع المعدي المريئي (Gastroesophageal reflux disease/GERD)، والذي يهيئ (يؤهب) للإصابة بمرىء باريت (Barrett's esophagus)، اذ وجد بان خطر الإصابة بالسرطان الفؤادي المعدي (Gastric cardiac carcinoma) مع الارتجاع المعدي المريئي (GERD) تزداد الى الضعف في الشخص المصاب بالسمنة (Crew and Neugut,)

2006 و Fan *et al.*, 2017) وهناك ارتباط قوي بين زيادة مؤشر كتلة الجسم (Body Mass Index / BMI) وخطر الإصابة بسرطان المعدة (Chen *et al.*, 2013 و Kim *et al.*, 2015).

5.1.2.2.2. Occupational exposures التعرض المهني

تلعب بيئة العمل دورا مهما في الصحة وعلى احداث الكثير من الامراض والسرطانات، اذ وجد ان العاملين في مناجم الفحم (Coal)، التكرير (Refining)، صناعات الصوف (Wool)، القطن (Cotton)، المطاط (Rubber)، والمتعرضين الى غبار الخشب (Wood)، الحديد (Iron) والسليكا (Silica) هم اكثر عرضة لخطر الاصابة بالامراض التنفسية المزمنة، سرطان الرئة وسرطان المعدة من النوع المنتشر (Diffuse type)، وان التعرض الى التعدين (Mining) والاسبستوس (Asbestos) يمكن ان يزيدان من احتمالية الاصابة بسرطان المعدة من النوع المعوي (Intestinal type) (Santibañez *et al.*, 2012 و Boccolini *et al.*, 2014).

6.1.2.2.2. عوامل الخطورة المحتملة الاخرى

Other potential risk factors

تمثل جراحة المعدة السابقة (Previous gastric surgery)، الارتجاع المعدي المريئي (GERD)، قلة النشاط البدني (Physical activity)، الهرمونات الجنسية الأنثوية (Female sex hormones)، الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (Non steroidal anti-inflammatory drugs/NSAID) والتعرض للاشعاع (Radiation exposure) كل هذه الحالات وغيرها تعد كعوامل محتملة اخرى تزيد من خطر الإصابة بسرطان المعدة (Lee *et al.*, 2013؛ Kong *et al.*, 2016 و Kim *et al.*, 2018).

2.2.2.2. الظروف المرضية المرافقة

Associated pathological conditions

1.2.2.2.2. الإصابة بالملوية البوابية (*H. pylori*)

تعد الإصابة بالملوية البوابية *H. pylori* احد الاسباب الرئيسية للإصابة بسرطان المعدة ، وقد صنفت الوكالة الدولية لبحاث السرطان (International Agency for Research on Cancer /IARC) عام 1994 الملوية البوابية *H. pylori* ضمن مسببات السرطان من الصنف او الدرجة الاولى (Class 1 carcinogen)، وهي جرثومة بكتيرية سالبة لملون كرام، اليفة للهواء القليل (Microaerophilic)، متحركة تمتلك 4-6 اسواط تساعد في اختراق الغشاء المخاطي للمعدة تتواجد مستعمرات هذه البكتيريا بشكلين الشكل الكروي (Cocoid) في المركز، والشكل العصوي (Bacillus) عند الاطراف والاخير هو المسؤول عن حصول الامراض في كل من المعدة والاثني عشري (العفج) (Marshall and Warren, 1984). تتزايد معدلات الإصابة بالملوية البوابية *H. pylori* مع تقدم العمر نتيجة للتأثير التراكمي المتزايد، وتشير الاحصاءات الى ان الاشخاص المصابين بعدوى الملوية البوابية *H. pylori* تزداد لديهم معدلات الإصابة بسرطان المعدة مقارنة بالاشخاص غير المصابين بالعدوى (Lazar, 2013 و Kirshners et al., 2015 و Rivas-Ortiz et al., 2017 و Alsamara et al., 2018).

يُصاحب الإصابة بهذه البكتيريا انخفاض بكمية حامض الهيدروكلوريك (HCl) المفرز من قبل الخلايا الجدارية مما يهيئ بيئة ملائمة لبقائها اذ بعد دخول الملوية البوابية *H. pylori* الى جوف المعدة تقوم بافراز انزيم اليوريز (Urease) الذي يشطر اليوريا (Urea) الى امونيا (NH₃) وثاني اوكسيد الكربون (CO₂) وهذه تعد اوساطا قاعدية مما يؤدي الى احاطتها بوسط قلوي يعادل الحامضية المعدية لذا فهي لاتتأثر بحمض المعدة كبقية انواع البكتريا الاخرى، بالإضافة الى هذا الانزيم فانها تنتج العديد من الانزيمات الاخرى كانزيم الكاتاليز (Catalase)،

انزيم البروتيز (Protease) والفوسفوليبيز (Phospholipase) التي تتسبب في احداث تغييرات في بيكاربونات الطبقة المخاطية المعدية مما يسبب ضررا في الخلايا الظهارية، وعند اختراق الملوية البوابية *H. pylori* الطبقة المخاطية بمساعدة الاسواط تحدث تخدش ينتج عنه تحفيز خلايا المضيف لانتاج كيموكينات (Chemokines)، ووسائط التهابية اخرى كزيادة عامل نخر الورم الفا (Tumor Necrosis Factor alpha/TNF- α)، والانترلوكينات (Interleukins/IL1b and IL8) التي تحفز جذب الخلايا الالتهابية (الخلايا العدلة والبلعمات)، وتقوم هذه البكتيريا باستقلاب (Metabolize) النترات (Nitrates) إلى النتريت (Nitrites)، وهذه تشكل مجموعة من المركبات المسببة للسرطان تسمى مركبات (N-nitroso) (Meyer- Rosberg *et al.*, 1996 و Stewart and Wild, 2014). كما تمتلك هذه البكتيريا العديد من السلالات (Strains) التي تشترك بالعديد من الخصائص الحيوية والجينية لكنها تختلف في ضراوتها (Virulence) وذلك نتيجة وجود اختلافات في نوعين من الجينات، الاول هو الجين المرافق للسمية الخلوية (Cytotoxin associated gene A/cag A) ويعد المسؤول عن تطور سرطان المعدة اما الجين الثاني فهو جين السم الخلوي الفجوي (Vacuolating cytotoxin gene/vacA) ويعد المسؤول عن حصول قرحة المعدة، يتصف بكونه يحفز على تشكيل فجوات (Vacuoles) اوثقوب (Pores) مما يؤدي الى تنشيط الموت المبرمج لخلايا الظهارة المعدية (Queiroz *et al.*, 2013؛ Piazuelo and Correa, 2013 و Rivas-Qrtize *et al.*, 2017).

2.2.2.2.2. فايروس ابشتاين بار (Epstein-Barr Virus (EBV

ينتمي الى عائلة فيروسات هربس (Herpesviridae) وهو احد فايروسات الحمض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين (Deoxyribonucleic acid /DNA) تم وصفه عام

1964 من قبل العالمان Epstein and Barr (Jácome *et al.*, 2016). يصيب الغالبية العظمى من سكان العالم من البالغين خلال المراحل المبكرة من حياتهم، ويمتلك فيروس ابشتاين بار (Epstein-Barr Virus /EBV) القدرة على تطوير بعض السرطانات على سبيل المثال السرطان الانفي البلعومي (Nasopharyngeal carcinoma)، سرطان بركت لمفوما (Burkitt lymphoma)، السرطان اللمفاوي هودجكن (Hodgkin lymphomas) (Jha *et al.*, 2016) و(Niller and Bauer, 2017).

يعرف سرطان المعدة المرتبط بفايروس ابشتاين بار (EBV) بسرطان المعدة المتعلق بفايروس ابشتاين بار (Epstein-Barr associated Gastric Carcinoma Virus/EBVaGC)، ناتج من النمو النسيجي لخلايا الظهارة المعدية المصابة بفايروس ابشتاين بار (EBV)، يمتاز بخصائصه المرضية والجينية الفريدة، وقد جد ان الاشخاص المصابين بهذا الفايروس تزداد لديهم نسبة الاصابة بسرطان المعدة بنسبة حوالي 10% مقارنة بغير المصابين، وهو اكثر شيوعا في الذكور، يصيب فؤاد المعدة (58%) وجسم المعدة (33%) بنسبة اكثر مما عن غار المعدة (9%)، كما يرتبط بسرطان المعدة نوع المنتشر، يصيب الاشخاص الاصغر سنا (Abe *et al.*, 2015 و Nishikawa *et al.*, 2014).

3.2.2.2.2 القرحة المعدية Gastric ulcer

تعد الاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* وتناول عقاقير مضادات الالتهاب الستيرويدية (NAIDs) هما السبب الرئيس لحصول القرحة المعدية، وتحصل القرحة المعدية في الظهارة السطحية (Superficial epithelial) وتمتد لتخترق الطبقة المخاطية لجدار المعدة ومع مرور الوقت يمكن ان تصيب غشاء الصفاق (Peritoneum)، تشير العديد من الدراسات

الى ان الاشخاص المصابون بقرحة المعدة وقرحة الاثني عشري (Duodenal ulcer) لديهم احتمالية اكبر للاصابة بسرطان المعدة (Kumar *et al.*, 2013 و Sjøgaard *et al.*, 2016).

4.2.2.2.2. التهاب المعدة الضموري المزمن Chronic atrophic gastritis

وهو التهاب يصيب الغشاء المخاطي لجدار المعدة مما يؤدي الى ارتشاح الخلايا الالتهابية الى الصفيحة المخاطية ونسيج الخلايا الجدارية مما يؤدي الى ضمور وفقدان الخلايا الغدية المعدية واستبدالها بالانسجة المعوية ونتيجة ذلك حصول انخفاض في افراز الحمض المعدى والعامل الداخلى (Intrinsic Factor/ IF)، وزيادة في فرط تنسج خلايا جي (G cells) وزيادة نسبة افراز هرمون الكاسترين (Hypergastrinemia)، يمثل الالتهاب المعدى الضموري المزمن من اكثر الحالات المؤهبة للاصابة بسرطان المعدة النوع المعوي (Kumar *et al.*, 2013 و Benbrahim *et al.*, 2017).

5.2.2.2.2. البوليبيات (السلائل) المعدية Gastric polyps

عبارة عن كتل من الخلايا تتشكل فوق البطانة الداخلية للمعدة وتعد من اكثر الاورام الحميدة شيوعا، يتم اكتشافها عن طريق التنظير الهضمي العلوي ويعد اكتشافها امر مهم لان البعض منها يمتلك امكانية التسرطن (Malignant potential) (Benbrahim *et al.*, 2017 و Mahachai *et al.*, 2018).

تصنف هذه البوليبيات الى غدية (Adenomatous) وتشكل 6-10% من البوليبيات المعدية وذات قدرة عالية على التحول السرطاني، اما بوليبيات فرط التنسج (Hyperplastic polyps) فتشكل 75-80% وذات امكانية تسرطن منخفضة (Carmack *et al.*, 2009)، اما بقية الانواع من البوليبيات كالبوليبيات اللعابية (Hamartomatous polyps)، البوليبيات الليفية

الالتهابية (Inflammatory fibroid polyps)، والبوليبيات المهاجرة (Heterotop polyps) فليس لها القابلية على التحول السرطاني (Islam *et al.*, 2013 و Mahachai *et al.*, 2018).

3.2.2.2. العوامل الوراثية Genetic Factors

1.3.2.2.2. التاريخ العائلي والاستعداد الوراثي

Family history and genetic predisposition

هناك حوالي 90% من الاصابات بسرطان المعدة تعد متفرقة (Sporadic)، و10% مورثة (Hereditary)، أقل من 3% من السرطانات لها تاريخ عائلي قد وجد بان الاشخاص الذين لديهم تاريخ عائلي تزداد لديهم احتمالية الاصابة بسرطان المعدة من الضعف الى ثلاثة اضعاف الاشخاص الذين ليس لديهم تاريخ عائلي بالمرض (Choi and Kim, 2016).

2.3.2.2.2. فقر الدم الوبيل (الخبيث) Pernicious anemia/PA

وهو احد امراض المناعة الذاتية (Autoimmune disease) يحصل نتيجة تكوين اعداد موجهة ضد الخلايا الجدارية في بطانة المعدة والمسؤولة عن انتاج العامل الداخلي (IF) الضروري لامتصاص فيتامين كوبالامين (Cobalamin/B₁₂) مما يسبب في ضمورها ونتيجة ذلك حصول نقص في فيتامين B₁₂ وترتبط هذه الحالة مع التهاب المعدة المزمن الضموري المناعي الذاتي (Autoimmune Chronic atrophic gastritis) (Kumar *et al.*, 2013) و (Santiago *et al.*, 2015)، وجد ان الأشخاص الذين يعانون من فقر الدم الوبيل، هم اكثر عرضة للإصابة بسرطان المعدة (ACSM, 2017).

3.3.2.2.2. تعدد الاشكال الوراثية Genetic polymorphism

تعدد الاشكال الوراثية لجينات الانترلوكينات المتعلقة بالالتهابات على سبيل المثال لا الحصر الانماط الوراثية للانترليوكين 1 (IL-1 β -511C/T و IL-1 β 31 T/C)، الانماط

الوراثية للانترليوكين 8 (IL-8- 251/T و IL-8-845T/C)، تعدد الانماط الوراثية للانترليوكين 10 (IL-10-592C/A)، تعدد الانماط الوراثية لعامل نخر الورم ألفا (TNF- α -308 A)، بالإضافة الى النمط الوراثي لمستقبل الانترليوكين 1 (Interleukin 1 receptor -/IL-1RN/2) التي يتم انتاجها كرد فعل للاصابة بالملوية البوابية *H. pylori*، تزيد من معدلات حصول الالتهابات المعدية التي تتطور فيما بعد الى سرطان المعدة (Lee *et al.*, 2013)؛ Chiurillo, 2014؛ Ang and Fock, 2014؛ Du and Goa, 2017؛ و Abbasian *et al.*, (2018).

3.2.2. تطور سرطان المعدة Development of gastric carcinoma

اقترح العالم كوريا وجماعته (Correa and coworkers) في عام 1975 نموذجا يسمى مسار كوريا (Correa-pathway)، يتضمن سلسلة من الخطوات التي تؤدي الى حصول تغيرات في البنية النسجية للغشاء المخاطي للمعدة تبدأ بالافات قبل السرطانية وتنتهي بتكوين السرطان وفيما ياتي ملخص لهذه الخطوات (Tahara, 2004 و Corea and Piazuel, 2012).

1.3.2.2. التهاب المعدة Gastritis

يمثل المرحلة الاولى من مسار كوريا وهو التهاب يحصل في الغشاء المخاطي للمعدة بسبب زيادة في ارتشاح الخلايا الالتهابية (Inflammatory cells)، كارتشاح خلايا الدم البيض (Leukocytes)، كخلايا البلعمة الكبيرة (Macrophages)، الخلايا اللمفاوية (Lymphocytes)، خلايا البلازما (Plasma cells) واحيانا خلايا البيض العدة متعددة الاشكال (Polymorphoculear neutrophils)، يمكن ان تكون محددة في الطبقة المخاطية المعدية عادة ما يرتبط التهاب المعدة بالاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* تمتاز هذه المرحلة بعدم حصول فقدان او ضمور (Atrophy) للتراكيب الغدية لذا يطلق عليها بالالتهاب اللاضموري

(Non-atrophic gastritis) حسب تصنيف سدني المحدث (Updated Sydney)
 (classification) لإلتهاب المعدة والذي اعتمد من قبل معظم علماء الامراض (Correa and
 Houghton, 2007).

2.3.2.2. التهاب المعدة الضموري Atrophic gastritis

تمثل المرحلة الثانية من مسار كوريا يحصل في منطقة ارتباط الغار بجسم المعدة
 (Antrum– Corpus junction)، حول ثلثة زاوية المعدة (Incisura angularis)، يحصل
 بفعل الالتهابات المزمنة، تتصف هذه المرحلة بجملة من التغيرات تتمثل بحصول فقدان للغدد يليه
 حصول تليف (Fibrosis) في الصفيحة الاصيلية، فضلا عن فقدان للخلايا الجدارية اذ يتم
 استبدالها بالخلايا الفارزة للمخاط (Mucous secreting cells)، كما يلاحظ حصول انخفاض
 في كمية افراز الحمض المعدي (Hypochlorhydria) فتصبح بيئة ملائمة لنمو بكتريا الملوية
 البوابية *H. pylori* والكثير من الكائنات الحية الدقيقة الاخرى، مما ينتج عنها تراكم الجزيئات
 المسببة للتسرطن في المعدة (Stemmermann and Fenoglio-Preiser, 2002 و Fox and
 Wang, 2007).

3.3.2.2. التحول النسجي (الحؤول) المعوي (IM) Intestinal metaplasia

يمثل المرحلة الثالثة من مسار كوريا ويحصل نتيجة استبدال (تحول)
 (Transformation) الظهارة المعدية (Gastric epithelium) بظهارة معوية (Intestinal
 epithelium)، فضلا عن استبدال الغدد وظهارة النقر المعدية (Gastric pits epithelium)،
 ويقسم التحول النسجي المعوي استنادا الى الشكل والكيمياء النسجية للانزيمات الى تحول نسجي
 للامعاء الدقيقة (Small intestine) او التحول الكامل (Complete metaplasia)، والتحول
 النسجي القولوني (Colonic metaplasia) او التحول غير الكامل (Incomplete
 metaplasia) (Tahara, 2004 و Corea and Piazuolo, 2012). يمتاز الاول بوجود

الفصل الثاني ————— استعراض المراجع

الخلايا الكأسية المملوءة بالمخاط (Mucins filled goblet cells) التي تتناوب مع الخلايا داخلية الامتصاص (Absorptive enterocytes) ذات الحافة الفرشائية (Brush border) فضلا عن خلايا بانيث (Paneth cells)، وتمتاز خلايا التحول النسجي غير الكامل بكونها تشبه النمط الظاهري لخلايا القولون الطبيعية مع انعدام الحافة الفرشائية، وسمي غير الكامل بسبب فقدان الكلي او الجزئي للانزيمات الهضمية، يعد التحول النسجي المعوي عاملا مهيناً (مؤهباً) (Predisposing factor) للإصابة بسرطان المعدة (Corea and Piazuolo, 2012).

4.3.2.2. خلل التنسج Dysplasia

وتسمى بالاورام داخل الظهارة (Intraepithelial neoplasia) او الاورام غير الغازية (Non invasive neoplasia)، ويمتاز بحصول جملة من التغيرات في بنية كل من النواة والنسيج الظهاري للمعدة اذ تصبح النواة متوسعة (Enlarged)، غير منتظمة الشكل ذات كروماتين كثيف (Hyperchromatic) تقفد الى القطبية (Polarity)، ولا يقتصر ظهور هذه التغيرات على الغدد العميقة ولكن يمكن ان تلاحظ في الظهارة السطحية ايضا، غالبا ما تصنف درجات خلل التنسج الى منخفضة التمايز (Less differentiation) او عالية التمايز (High differentiation)، في المراحل المتقدمة من خلل التنسج تبدأ الخلايا غير الطبيعية بالهجرة عبر الغشاء القاعدي وبذلك تصبح كسرطانات غازية (Invasive carcinomas) (Nardone et al., 2004 و 2007, Correa and Honghton).

5.3.2.2. سرطان الظهارة الغدية Adenocarcinoma

يمثل المرحلة الاخيرة من مسار كوريا يمتاز باكتساب الخلايا السرطانية القابلية على تحطيم السدى المحيطة (Surrounding stroma) بها ويقسم الى نوعين المعوي والمنتشر (Correa and Piazuolo, 2012).

4.2.2. تصنيف سرطان المعدة Classification of gastric carcinoma

تمتاز اغلب سرطانات المعدة البشرية بكونها ذات اصل ظهاري (Epithelial origin) ويعد سرطان الظهارة الغدية للمعدة، التي تنشأ من الظهارة الغدية للغشاء المعدي من اكثر انواع السرطانات شيوعا، (Lochhead and El-omar, 2007 و Anishiya and Sasikala, 2016). توجد عدة انظمة لتصنيف سرطان المعدة مثل نظام تصنيف لورين 1965 (Lauren)، نظام تصنيف منغ 1977 (Ming)، نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية 1990 (WHO)، نظام تصنيف جوسكي 1992 (Goseki)، ونظام تصنيف كانيرو 1997 (Caneiro)، ويعد نظام تصنيف لورين، من اكثر الانظمة شيوعا في جميع أنحاء العالم (Hu et al., 2012 و Berlth et al., 2014)، حسب هذا النظام يقسم سرطان المعدة إلى نوعين رئيسيين يختلفان من ناحية الخصائص النسجية، السريرية، الوبائية والامراضية (Junlima et al., 2016) هما:

1.4.2.2. سرطان النوع المعوي Intestinal type carcinoma

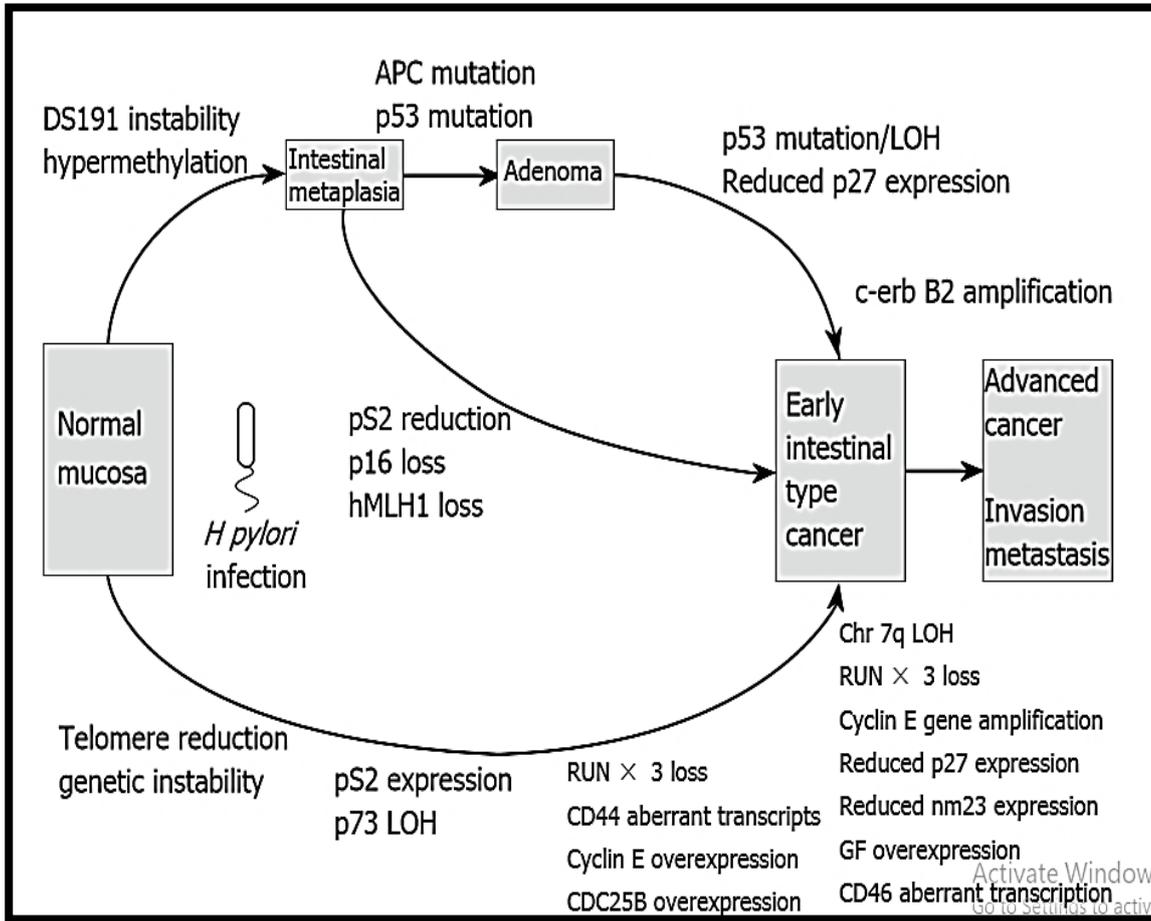
يمتاز هذا النوع بخلايا سرطانية متماسكة بصورة جيدة بفعل وجود جزيئات الالتصاق بين الخلايا (Intercellular adhesion) تترتب على هيئة تراكيب غدية، وهذا النوع ذو صلة كبيرة بالغزو الوعائي (Vascular invasion) او اللمفاوي (Lymphatic)، غالبا مايكون جيد الى معتدل التمايز (Well to moderate differentiated)، تكثر الاصابة بهذا النوع في الاعمار المتقدمة لاسيما الذكور، اذ يرتبط بغار المعدة (Antrum) وينتشر بشكل واسع في المناطق التي تكثر فيها الاصابة بسرطانات المعدة ، وتعد العوامل البيئية المتمثلة بالاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* السبب الرئيس لتطور هذا النوع، ويحصل من خلال سلسلة من التغييرات الجزيئية بدءا بالالتهاب المعدي المزمن (Chronic gastritis) الذي يمكن ان يتطور الى الالتهاب المعدي الضموري مزمن (Chronic atrophic gastritis)، التحول النسجي المعوي (Intestinal

الفصل الثاني ————— استعراض المراجع

De –Vries and ؛Oliveira *et al.*, 2006) وينتهي بسرطان المعدة (metaplasia/ IM و Qiu *et al.*, 2013 ؛Hudler, 2012 ؛Corso *et al.*, 2012 ؛Kuipers, 2007 و Carneiro and Grabsch, 2014)، كما تساهم العديد من التبدلات الوراثية في حدوث تغييرات وظيفية وشكلية داخل البيئة المعدية السليمة مما تزيد من خطر تطور هذا النوع وذلك من خلال ثلاثة مسارات: الاول يتضمن تحول المخاطية المعدية الطبيعية (Normal gastric mucosa) الى التحول النسجي المعوي ثم الى الورم الحميد (Adenoma) وأخيرا سرطان المعدة نوع المعوي المبكر، وتتمثل الاحداث الوراثية المتعلقة بهذا المسار بعدم الاستقرار الوراثي وفرط مثيلة الحمض النووي DNA عند موقع DS191، الطفرات في الجينات الكابتة للورم (P53 و APC)، فقدان التغاير الزايكوتي (Loss of heterozygosity /LOH)، فقدان مستوى تعبير جينات تنظيم دورة الخلية (P27)، تضخيم الجين قبل الورمي مستقبل التيروسين بروتين كابينز (Receptor tyrosine-protein kinase/ c-erbB2)، المسار الثاني ويتمثل بتحول المخاطية المعدية الطبيعية الى التحول النسجي المعوي ثم مباشرة إلى سرطان المعدة نوع المعوي المبكر، اما الاحداث الوراثية المرتبطة بهذا المسار فتتضمن فقدان عامل التريفيويل (pS2)، فقدان بروتين كابت الورم (P16)، فقدان طفرات الخط الجرثومي لجينات إصلاح خطأ تضاعف الحمض النووي DNA (hMLH1)، اما المسار الثالث فيتضمن تحول المخاطية المعدية الطبيعية مباشرة الى سرطان المعدة نوع المعوي المبكر، ويحدث نتيجة تراكم الاحداث الوراثية المتمثلة عدم الاستقرار الوراثي (Genetic instability)، فقدان انزيم التيلوميريز (Telomerase)، فقدان التماثل الزيكوتي لكل من عامل التريفيويل (pS2)، والبروتين كبت الورم (P73)، كذلك فقدان عامل النسخ 3 (RUNX3)، الاستساح غير الطبيعي لمستقبل الخلايا (CD44)، فرط التعبير عن بروتين منظم دورة الخلية (Cyclin E)، وفرط تعبير انزيم تنشيط الكاينيز المعتمد على السايكلين

(CDC25B) بالإضافة الى العديد من التغيرات الوراثية الاخرى كما هو موضح في الشكل (1-2)

.(Smith *et al.*, 2006)



شكل (1-2) التغيرات الوراثية المرتبطة بسرطان المعدة نوع المعوي (Smith *et al.*, 2006).

2.4.2.2 سرطان النوع المنتشر Diffuse type carcinoma

يمتاز هذا النوع بوجود خلايا سرطانية غير متماسكة نتيجة لفقدان جزيئات الالتصاق

الخلوي (Adhesion) مما يسمح للخلية السرطانية ان تنمو وتغزو الانسجة المجاورة بما في ذلك

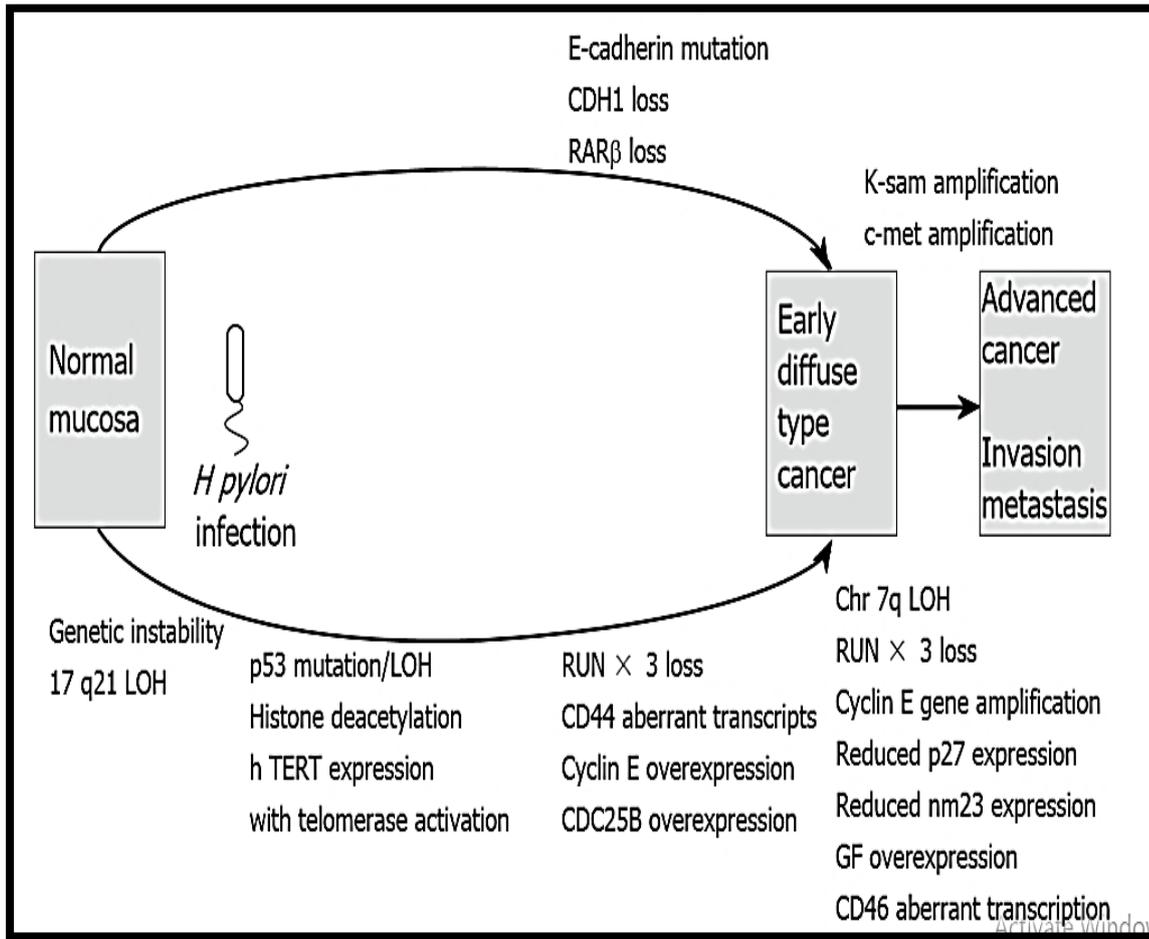
المرئ والاثني عشر، ويبدو اكثر عدوانية من النوع الاول، غالبا مايكون ضعيف التمايز (Poorly

differentiated)، تكثر الاصابة بهذا النوع في الاعمار المبكرة على وجه الخصوص في الاناث،

ترتبط الاصابة بهذا النوع بجسم المعدة، يميل لان يعطي انبثاثات (Metastasis) عبر جدار

المعدة والاعوية للمفاوية كما ويمتاز بكون الحدث الرئيس للسرطن فيه هو فقدان التعبير عن

جزيئات الالتصاق الظهارية (Epithelial-cadherin/E-cadherin)، بسبب حصول الطفرات (Mutations) والمثيلة غير الطبيعية (Aberrant methylation) في جين جزيئة الالتصاق الظهاري (CDH1)، ان سرطان النوع المنتشر يرتبط ايضا بالاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* من خلال وجود الالتهاب المزمن دون المرور بمرحلة الضمور والتحول النسجي المعوي (Oliveira *et al.*, 2006؛ De –Vries and Kuipers, 2007؛ Corso *et al.*, 2012؛ Junlima *et al.*, و Carneiro and Grabsch, 2014؛ Carcas, 2014؛ Hudler, 2012). اما عن التغيرات الوراثية والجينية المساهمة في تطور هذا النوع فتتضمن عدم الاستقرار الوراثي، فقدان التغاير الزايكوتي (LOH) عند ذراع الكروموسوم 17q21، تضخيم الجينات قبل السرطانية (K-sam و c-met)، وبالإضافة الى العديد من الطفرات والتغيرات الوراثية الأخرى في الجينات المسرطنة، جينات كبت الأورام مثل مستقبلات حمض الريتينويك النووي بيتا (Retinoic acid receptor beta /RAR-β)، فرط التعبير عن بروتين تنظيم دورة الخلية السايكلين E (Cyclin E)، فضلا عن فرط التعبير عن عوامل النمو (Growth factors/GFs) والسايكوكينات وغيرها من التغيرات الوراثية التي تسبب التطور في هذا النوع كما هو موضح في الشكل (2-2) (Smith *et al.*, 2006).



شكل (2-2) التغيرات الوراثية المرتبطة بسرطان المعدة نوع المنتشر (Smith *et al.*, 2006).

5.2.2. الأساس الجزيئي لتطور سرطان المعدة

Molecular basis for the development of gastric carcinoma

يحصل تطور سرطان المعدة نتيجة لتراكم العديد من الطفرات في كل من الجينات المنظمة لدورة الخلية (Cell cycle)، الجينات الورمية (Oncogenes genes)، الجينات الكابتة للورم، نظام عامل النمو (Growth factor system)، جينات اصلاح الحمض النووي (DNA repair genes)، جزيئة الالتصاق (Adhesion)، جينات المسارات الاشارية الضرورية (of necessary signaling pathways) وجينات الموت المبرمج للخلية، جميعها تؤدي ادوارا مهما في تطور وغزو وانبثاث للخلايا السرطانية في سرطان المعدة ، وقد اشار كل من Liu and Meltzer, (2017) و Patel *et al.*, (2017) الى حصول التغيرات الناجمة عنها كالاتي:

1.5.2.2. طفرات جين جزيئة الالتصاق الظهارية

Mutations of Epithelial cadherin gene / CDHI

يعد جين جزيئة الالتصاق الظهاري (CDHI) من الجينات الكابته للورم وان حدوث الطفرات في هذا الجين يعد من أكثر الانحرافات الوراثية التي ترتبط بتطور مايقارب 30-40% من سرطان المعدة نوع المنتشر الوراثي (Hereditary Diffuse Gastric Cancer/HDGC)، وتقع على ذراع الكروموسوم 16q22.1، وهو Autosomal dominant غالبا مايصيب الاناث اكثر من الذكور (Maeta *et al.*, 1995 و Nagini, 2012).

2.5.2.2. مسار اشارة جين انعدام الجناح في ذبابة الفاكهة (ونت) /بيتا كاتنين

Wingless in Drosophila (Wnt)/ β -catenin signaling pathway

هو مجموعة من المسارات البروتينية التي تنقل الاشارة الخلوية (Cellular signal transduction) من خارج الخلية الى داخل الخلية، يؤدي هذا المسار دورا مهما في عمليات التكوين الجنيني ونشوء وتطور السرطانات، يقسم هذا المسار إلى Canonical pathway يعرف ايضا بمسار انعدام الجناح في ذبابة الفاكهة (ونت) /بيتا كاتنين (Wnt/ β -catenin) لكون بروتين بيتا كاتنين (β -catenin)، يمثل الوسيط الاشاري (Signaling intermediate)، اما الثاني فيعرف بـ Non-canonical pathway ويمثل ايون الكالسيوم داخل خلوي (Intracellular calcium ion)، هو الوسيط الاشاري المنظم لهذا المسار (Komiya and Habas, 2008)، تسبب الطفرات التي تحصل في جينات هذا المسار، عن تطور مايقارب 20% من سرطان المعدة النوع المعوي (Ebert *et al.*, 2002 و Fang *et al.*, 2002).

3.5.2.2. فقدان التباير الزايكوتي (LOH) Loss of heterozygosity

تمثل حصول الطفرات في كلا اليلي (Allels) الجين اذ يعد جين P53 الذي يقع على ذراع الكروموسوم 17p13.1 هو احد اهم الجينات الكابطة للورم، وجد ان حصول الطفرات في هذا الجين مسؤولة عن تطور مايقارب 73% من سرطان المعدة النوع المعوي وخلل التنسج (Zheng *et al.*, 2004).

4.5.2.2. المسارات الاشارية لعوامل النمو

Signaling pathway of growth factors

تمثل مستقبل التايروسين كاينيز (Receptor tyrosine kinases) مجموعة كبيرة من مستقبلات الغشاء الخلوي (Cellular membrane receptors)، ولها فعالية انزيم الكاينيز (Kinase) الذي يفسر الحمض الاميني التايروسين (Tyrosine) ضمن البروتين الهدف، وتضم العديد من انواع مستقبلات النمو ومن ضمنها مستقبلات عوامل نمو الارومة الليفية (Fibroblast Growth Factor Receptors/FGFRs) التي تؤدي دورا مهما في التكوين الجنيني، اذ يتم التعبير عن نشاطها البيولوجي من خلال ارتباط بروتين الاشارة الخلوية بمستقبل عامل نمو الارومة الليفية (FGFR) الموجود على سطح الخلية، التي تنتشط عبر عملية الفسفرة (Phosphorylation) فهي تعمل كمفتاح لتحفيز الاشارات داخل الخلية (Intracellular signals)، ونقل الاشارة الى اجزاء مختلفة من الخلية التي بدورها تؤدي الى تحفيز استنساخ الجينات المستهدفة (Dudley and Tabin, 2003 و Nashat, 2018)، كما وجد ان تضخيم او فرط التعبير (Overexpression) عن مستقبل عامل نمو الارومة الليفية 2 (FGFR2)، يسبب في تطور حوالي 50% من سرطان المعدة النوع المنتشر (Lochhead and El-Omer, 2009). اما مستقبل عامل نمو البشرة (Epidermal growth factor receptor /EGFR) فانه يلعب دورا في تنظيم تكاثر وتمايز والموت المبرمج للخلايا السرطانية، وترتفع

مستويات التعبير عن مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) في المراحل المتقدمة (الثالثة والرابعة) مقارنة بالمراحل المبكرة (الأولى والثانية) لسرطان المعدة (Galizia et al., 2007).

5.5.2.2. جين عامل نسخ النقواني الخلوي

Cellular myelocytomatosis/C-MYC

وهو جين تنظيمي ويشفر عن بروتين c-MYC الذي له العديد من الوظائف كتقدم دورة الخلية، الموت المبرمج للخلايا، كما يؤدي دورا في عملية تكاثر الخلايا، يقع على ذراع الكروموسوم 12q24.13، وهو يمثل جينا قبل ورمي (Proto-oncogene) وقد وجد ان حصول طفرات التضخيم الجسدية (Somatic Amplification) لهذا الجين مسؤوله عن تطور مايقارب 16% من انبثاث سرطانات المعدة نوع المعوي (Lochhead and El-Omer, 2009)؛ Nashat, (2018).

6.5.2.2. عامل النسخ المرتبط بداء رنت

The runt related transcription factor 3 (RUNX3)

يمثل احد البروتينات الكابتة للورم ويقع على ذراع الكروموسوم 1p36، وجد ان الطفرات الجسدية وفقدان تعبيره مسؤوله عن تطور حوالي 50-60% من سرطان المعدة (Lochhead and El-Omer, 2009 و Rivas-Ortiz et al., 2017).

7.5.2.2. مماثل الفوسفيتيز والتنسين

Phosphatase and tensin homolog/ PTEN

وهو يمثل احد الجينات الكابته للورم، يقع على ذراع الكروموسوم 10q23.31 يلعب دورا في تنظيم دورة الخلية، ضمن مرحلة السكون الاولى /مرحلة النمو الاول (First gap phase/ G1)

الفصل الثاني ————— استعراض المراجع
 (phase)، وقد وجد ان تثبيط هذا الجين يسبب في تطور حوالي 20% من سرطان المعدة المبكر
 و30% من سرطان المعدة المتقدم (Lochhead and El-Omer, 2009).

8.5.2.2. عامل تحول المتوسطة- الظهارية

Mesenchymal-Epithelial Transition factor/C-MET

احد انواع مستقبلات التايروسين كايينيز (Receptor tyrosine kinase) ويمثل جين
 قبل ورمي يقع على ذراع الكروموسوم 7q21-31، يرتبط التعبير المفرط لمستقبل التايروسين كايينيز
 (C-MET) مع تطور جميع الانواع النسجية لسرطان المعدة (Lochhead and El-Omer, 2009 و
 2018, Zhang et al.).

9.5.2.2. تحول الخلايا الظهارية-المتوسطة

Epithelial-mesenchymal transition/EMT

وهي عملية يتم من خلالها تحول الخلايا الظهارية الى النمط الحشوي
 (Mesenchymal phenotype) الذي يمنح الخلايا القابلية على التكاثر والهجرة ومقاومة الموت
 المبرمج (Resistant of apoptosis)، كما يسمح للخلايا السرطانية الوصول إلى الدورة الدموية
 وتشكيل الانبثاثات الدقيقة والكبيرة (Micro and Macro metastases) في العديد من
 السرطانات ومنها سرطان المعدة (Kalluri and Weinberg, 2009).

10.5.2.2. مسار إشارة الاخدود Notch signaling pathway

اكتشف لأول مرة في ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* ويساهم في العديد
 من الوظائف الخلوية كنمو الخلايا العصبية (Neurons growth)، تحديد مصير الخلايا في
 الجهاز الهضمي (Digestive system)، وغيرها، كما لوحظ انه يلعب دورا مهما في تطور

سرطان المعدة، اذ وجد ان حدوث الطفرات في هذا المسار مسؤولة عن تطور حوالي 50% من سرطان المعدة نوع المعوي و23% من سرطان النوع المنتشر (Sun *et al.*, 2011).

11.5.2.2. سلائل كولبي الغدية (Adenomatous Polyposis Coli (APC)

وهو الجين المسؤول عن تكوين بوليبيبات القولون يقع على ذراع الكروموسوم 5q21-22q، وهو ثاني اكثر الجينات الكابطة للورم، اذ انه يمنع الخلايا من النمو السريع وغير الطبيعي وقد وجد ان حصول الطفرات في هذا الجين تؤدي الى تطور حوالي 30-40% من سرطان المعدة النوع المعوي واقل من 2% في النوع المنتشر (Grabsch and Tan, 2013).

12.5.2.2. عدم استقرار التوابع المترادفة

Microsatellite instability (MSI)

يتمثل بحصول طفرات في جينات خط الخلايا الجرثومي (Germlin) التي تشفر عن الانزيمات المسؤولة عن إصلاح الخطا في تتابعات DNA (DNA mismatch repair) بشكل طبيعي أثناء تضاعفه، فقد وجد ان تراكم هذه الطفرات يمكن ان تؤدي إلى أنماط ظاهرية (Phenotypes) غير مستقرة وفي النهاية تسبب في تشكيل العديد من السرطانات، كما وجد ان حصول الطفرات في جين MSI، مسؤول عن تطور سرطان المعدة نوع المعوي، غالبا ما يحصل في الاناث وفي المراحل العمرية المتقدمة ويصيب بالدرجة الاساسية غار المعدة (Antrum of stomach) (Grabsch and Tan, 2013 و Liu and Meltzer, 2017).

13.5.2.2. بروتين 16 / P16 protein 16

يعد النوع الاولي (Prototype) للجين المعروف بمثبط كاينيز المعتمد على السايكلين (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/ (CDKN2A) وايضا يعرف باسم كايح الورم

المتعدد (Multiple Tumor Suppressor 1 /MTS1) وهو من ضمن عائلة البروتينات المحفزة للموت المبرمج للخلايا ويعد من الجينات الكابتة للورم يقع على ذراع الكروموسوم 9p21.3، وجد ان حصول الطفرات الوراثية لهذا الجين مسؤولة عن تطور مايقارب 40% من سرطان المعدة النوع المعوي (Chia and Tan, 2016 و Liu and Meltzer, 2017).

6.2.2. نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة

Staging system gastric carcinoma/TNM

يعد نظام التصنيف المرحلي (TNM)، من اكثر الانظمة انتشارا لتصنيف مراحل تطور سرطان المعدة، والذي يعتمد على ثلاثة عوامل مهمة وهي حجم ونمو الورم الاولي (T: primary tumor)، الاصابة او الانبثاث الى العقد اللمفاوية (N: lymph node involvement) والانبثاثات البعيدة (M: distant metastases)، ولقد تم تطوير هذا النظام من قبل اللجنة الأمريكية المشتركة لمكافحة السرطان (American Joint Committee on Cancer /AJCC)، والاتحاد الدولي لمكافحة السرطان (Union for International Cancer Control /UICC)، كما هو موضح في الجداول (1-2، 2-2 و3-2) والاشكال (2-3، 2-4 و2-5) (Tang et al., 2013؛ ICMR, 2014؛ Brierley et al., 2017؛ و Priyadharshini et al., 2017).

جدول (1-2): يوضح عمق غزو الورم الاولي (T: primary tumor) (Brierley *et al.*, 2017)

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ ,interaepithelial tumor without invation of the lamina propria
T1	Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae or submucos
T1a	Tumor invades lamina propria or mascularis mucosae
T1b	Tumor invades submucosa
T2	The tumor invades the mascularis propria
T3	The tumor penetrates sub serosl connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures and T3including those extending into the gastrocolic or gastro hepatic ligament or the greater or lesser omentum without perforation of the visceral peritoneum covering these structures
T4	Tumor invades serosa visceral peritoneum or adjacent structure
T4a	Tumor invades serosa visceral peritoneum
T4b	Tumor invades adjacent structures such as spleen, transver colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall,adrenal gland, kidney, small intestine and vertoperitoneum.

جدول (2-2) يوضح اصابة العقد اللمفاوية الموضعية (N: Regional lymph nodes) (Brierley *et al.*,) (2017).

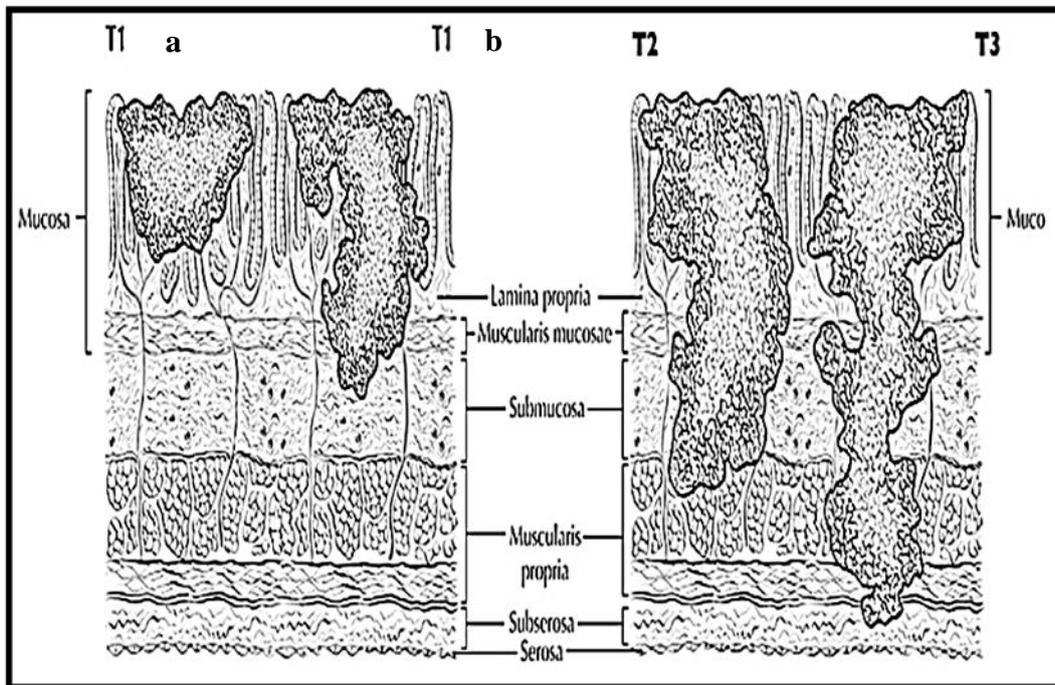
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1 to 2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3 to 6 regional lymph nodes
N3	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
N3a	Metastasis in 7 to 15 regional lymph nodes
N3b	Metastasis in 16 or more regional lymph nodes

جدول (3-2) يوضح: الانتبئات البعيد (M: Distant metastasis) (Brierley *et al.*, 2017)

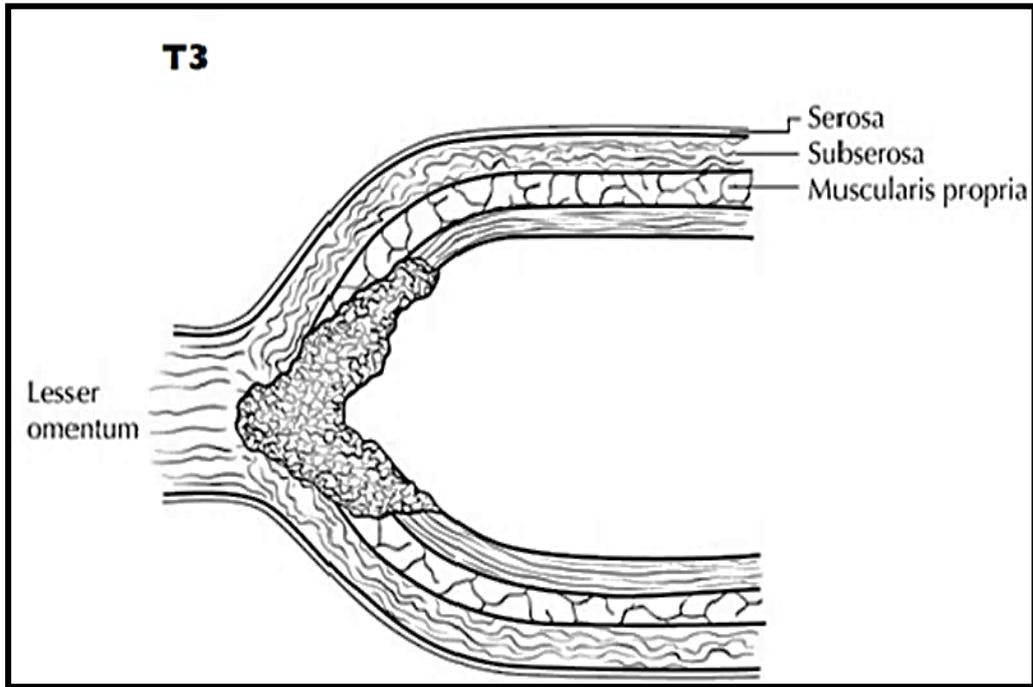
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

جدول (2-4) يوضح: نظام التصنيف المرحلي (الورم-العقدة-الانبثاث) (ICMR,) 2014 TNM/

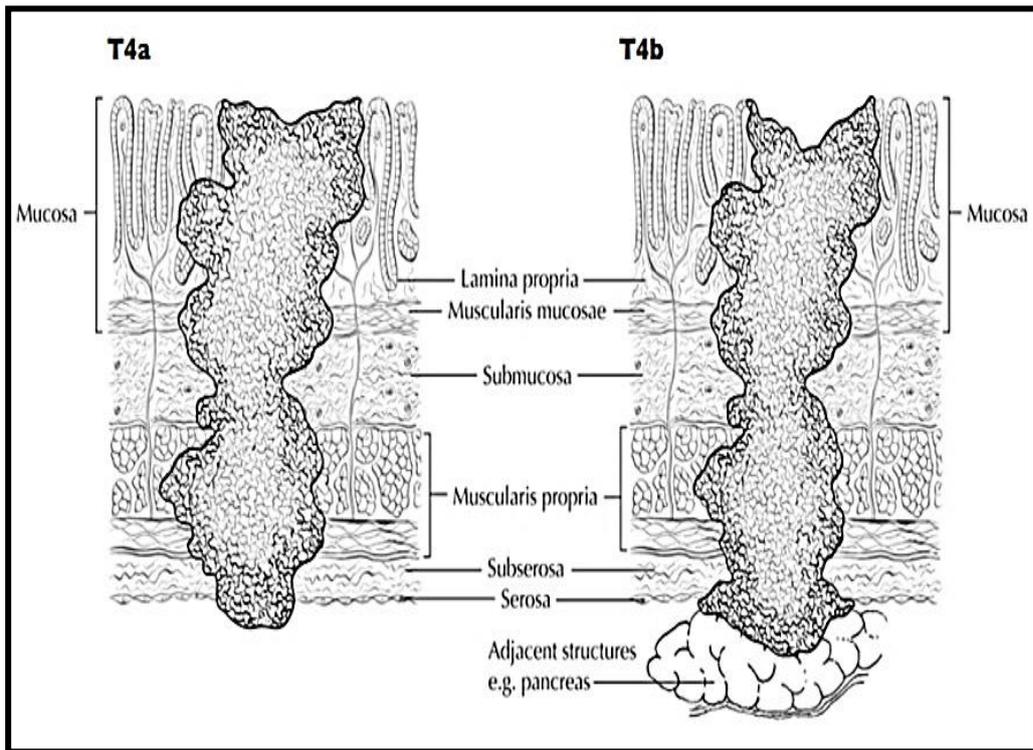
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0 or N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2 or N3	M0
Stage IV	T4a	N3	M0
	Any T	Any N	M1



شكل (2-3) : T1a: الورم الذي يغزو الصفيحة الاصيلية (Lamina propria)، T1b: الورم يغزو الغشاء تحت المخاطي (Submucosa)، T2: الورم يغزو الصفيحة العضلية (Muscularis propria)، T3: الورم يغزو الغشاء تحت المصلي (Subserosa) (Tang et al., 2013)



شكل(2-4) T3: الورم يغزو الغشاء تحت المصلي (Subserosa) (Tang *et al.*, 2013)



شكل(2-5) T4a: الورم يغزو الصفاق الحشوي (Visceral peritoneum) دون ان يغزو التراكيب المجاورة

T4b، (Adjacent structures) T4b: الورم يغزو التراكيب المجاورة مثل البنكرياس (Pancreas) (Tang

et al., 2013).

3.2. جين التماثل المتعلق بالذيل (التماثل الذيلي)

Caudal-related homeobox2 gene / (CDX2)

1.3.2. نظرة عامة Overview

يملك الجينوم البشري 235 جينا متماثلا، فيما يتعلق بجين التماثل الذيلي 2

(Caudal-related homeobox2 gene/ CDX2) فقد تم تحديد ثلاث جينات (CDX1,)

(CDX2 and CDX4) في جينوم كل من الانسان والفئران، لهذه الجينات ادوار مهمة في التكوين

الجيني والتنميط المحوري (Axial patterning) (Akker et al., 2002؛ Grainger et al.,

2010 و Marlétaz et al., 2015). ينتمي جين التماثل الذيلي CDX2 الى عائلة عامل نسخ

جينات التماثل الذيلي (Caudal-Related Homeobox Transcription Factor family)،

تم اكتشافها في حشرة ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaste* عام 1985 وهي مجموعة من

الجينات التي تلعب دورا في تقرير مصير جسم الجنين (Embryo body) على طول المحور

الامامي الخلفي (Anterior- posterior axis) (Mlodzik et al., 1985).

يعد CDX2 عامل نسخ خاص بالامعاء (Intestine-specific transcription)

(factor)، كما يعرف ايضا بعامل النسخ النووي (Nucler transcription factor) (Zhang et

al., 2016) اكتشف لأول مرة في امعاء الفئران البالغة (James and Kazenwadel, 1991)،

ويقع على ذراع الكروموسوم 13q12.3، يقتصر التعبير عن CDX2 على الامعاء من الاثني

عشر إلى المستقيم، يلعب دورا مهما في الكثير من العمليات الحيوية للخلايا المعوية كتكاثر،

ونمو، وتمايز، واستتباب المعى (Homeostasis of the gut)، والموت المبرمج للخلايا، وهجرة،

وقطبية (Polarity)، والمحافظة (Maintenance) على الخلايا الظهارية المعوية (Intestinal

epithelial cells) وذلك من خلال تنظيمه لتعبير عدد من الجينات الخاصة بالامعاء

Sucrase-isomaltase, Lactase- phlorizin hydrolase, Calbindin-D9K, and)
 Simmini *et al.*, و Stringer *et al.*, 2012؛ Verzi *et al.*, 2010) (Hephaestin genes
 .(2014

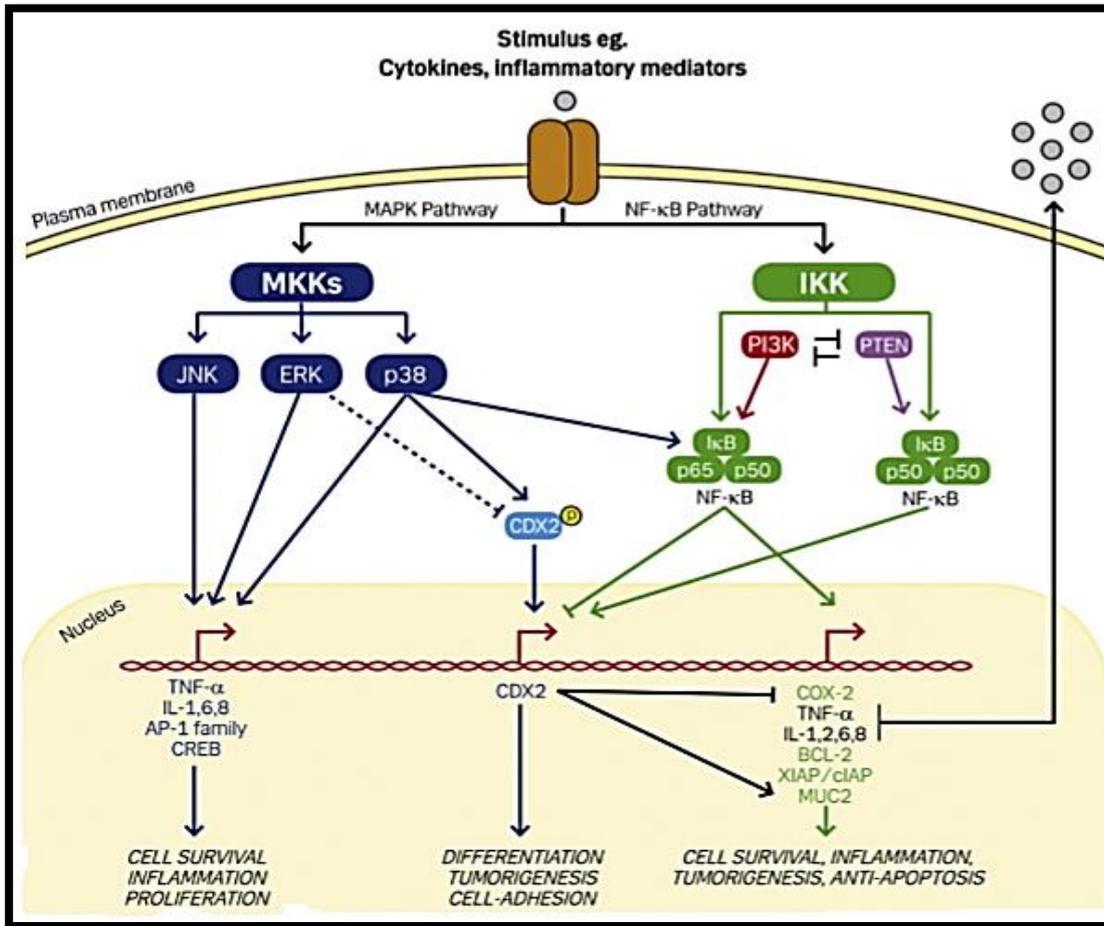
2.3.2. دور عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في بعض الامراض والسرطان

The role of Caudal-related homeobox transcription factor 2 /CDX2 and in some disease and cancer

يعبر عن CDX2 في الحالات الطبيعية في الخلايا الظهارية للأمعاء الدقيقة والغليظة (Small and large intestine)، ولكن لا يتم التعبير عنه في المرئ والمعدة، كما يعبر عنه في حالات التحول النسجي المعوي في المعدة لكونه يؤدي دورا مهما في سلسلة التغيرات التدريجية التي تحصل في الغشاء المخاطي للمعدة والتي تنتهي بالسرطان فمن المحتمل ان يؤدي الى كبت الاورام وبالتالي فان فقدان تعبيره يمكن ان يسهم في تطور السرطان، فهناك عدة عوامل كالاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* او ارتجاع الصفراء (Bile reflux) يمكن ان تساهم في زيادة في مستوى تعبير CDX2 فاذا كانت نسبة تعبيره قوية وكافية يمكن ان تسبب في تحفيز الخلايا على التمايز بشكل نهائي الى خلايا معوية مع فقدان قدرتها على التسرطن والنتيجة حصول التحول النسجي المعوي الكامل اما اذا لم يكن تعبيره قويا وكافيا فالنتيجة هي عدم تمايز الخلايا بشكل نهائي مما يجعلها اكثر عرضة الى التسرطن وذلك لان انخفاض تعبير CDX2 يؤدي الى عدم كفايته في اداء دوره في كبت الاورام وهذا ما يفسر الانخفاض التدريجي في مستوى تعبير CDX2 على طول مسار كوربا لتطور سرطان المعدة بدء من الالتهاب المعدي المزمن الى التحول النسجي الكامل الى خلل التنسج الى سرطان المعدة (Liu *et al.*, 2007, و Park *et al.*, 2010).

يساهم التعبير غير الطبيعي عن CDX2 في تحور مجموعة متنوعة من العمليات الحيوية فضلا عن تكوين السرطان، فقد ثبت أن التعبير غير الطبيعي عن CDX2 يسبب اضطرابا في بنية وخصائص الغشاء المخاطي، مما يؤدي إلى حصول امراض معوية اذ يعد CDX2 هدفا للعديد من الوسائط والمسارات الاشارية المسؤولة عن الالتهاب، لذا هناك ارتباط بين حصول الالتهاب وتكوين السرطان وتعبير CDX2 (Coskun *et al.*, 2011)، اذ تعمل المحفزات كالساييتوكينات (Cytokines) والوسائط الالتهابية (Inflammatory mediators) على تحفيز تعبير CDX2 من خلال تحفيز اما مسار بروتين كيناز المنشط بالميتوجين (Mitogen-Activated Protein Kinase/MAPK) او المسار الاشاري الخلوي للسلسلة الخفيفة للعامل النووي كابا المحث للخلايا للمفاوية B المنشطة (Nuclear factor kappa-B) الذي يتضمن ثلاث مجموعات رئيسة انزيم الكاينيز {انزيم كاينيز منظم اشارة المادة الخارج خلوية (Extracellular signal-regulated kinases /ERK)}، انزيم الكاينيز النهائية الامينية c- {Jun N-terminal kinase /JNK} انزيم الكاينيز المنشط لبروتين المايتوجين 38 (P38) يؤدي بدوره الى تنشيط مجموعة متنوعة من عائلة بروتينات (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ,) (CREB و AP-1 family) التي تلعب دورا في احداث التغيرات في العديد من العمليات الخلوية المرتبطة بالالتهاب وكذلك بقاء وتكاثر الخلايا، هجرة الخلايا اذ يعمل انزيم الكاينيز منظم اشارة المادة الخارج خلوية (ERK) على تثبيط النشاط الاستساخي لـ CDX2، بينما يعمل انزيم الكاينيز المنشط لبروتين المايتوجين 38 (P38) على تنشيط النشاط الاستساخي له (شكل 2-6) (Coskun *et al.*, 2011 و Kim and Choi, 2010).

اما المسار الاشاري الخلوي الثاني للسلسلة الخفيفة للعامل النووي كابا المعزز للخلايا اللمفاوية B المنشطة (NF-κB) فينشط تعبيره في حالات الالتهاب وكذلك في حالات السرطان، ويتضمن هذا المسار خمس بروتينات (RelB و p50, p52, p65, cRel) التي يمكن ان تشكل اما وحدات ثنائية متجانسة (Homodimers/ p50/p50) تحفز تعبير CDX2 او وحدات ثنائية متغايرة (Heterodimers/ p65/p50) تثبط تعبير CDX2، ويتم تنشيط هذا المسار عن طريق فسفرة مسار مماثل الفوسفيتيز والتنسين (PTEN) والآخر يحصل بفعل ازالة مجموعة الفوسفات من مسار فوسفواينوسيتيد 3- كايينز (Phosphoinositide 3-kinases./P13K)، وعليه فان نشاط تعبير مسار NF-κB يؤدي بدوره الى تنشيط التعبير عن مجموعة واسعة من الجينات المهمة لتفعيل الاستجابة المناعية (Immune response) بما في ذلك الجينات التي تشفر الجاذبات الكيميائية (Chemokines) (IL-1 IL-6, IL-8, IL-12, and TNF-α)، جزيئات الالتصاق، والإنزيمات والجينات التي تسهل التكاثر (Facilitate proliferation)، تحفيز الورم، وتكوين الانبثاثات فضلا عن جينات تنظيم الموت المبرمج للخلايا، XIAP, CIAP, BCL-X, (Coskun *et al.*, 2011) (شكل 2-6).



شكل (2-6): دور عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مختلف العمليات الخلوية (Coskun *et al.*, 2011).

أكدت دراسات عديدة بان تعبير CDX2 لا يقتصر فقط في الخلايا الظهارية المعوية الطبيعية في الأمعاء ولكن أيضا في أنواع مختلفة من الخلايا السرطانية اذ ان للهوكس جين (Hoxgene) ومنها CDX2 دور في تطور وغزو سرطانات الجهاز الهضمي (Joo *et al.*, 2016)، اذ يرتبط انخفاض مستوى تعبيره مع المراحل المتقدمة والدرجات ضعيفة التمايز من السرطان مما يدعم دوره كجين كابيت للورم (Yuan *et al.*, 2017). وجد ان الجينات المتماثلة ومنها CDX2 تمتلك خصائص كل من الجينات الكابطة للورم والجينات الورمية، وذلك تبعا لانماط التعبير غير الطبيعي الخاص بها، وان بعض الجينات المتماثلة ذات الخصائص الورمية يتم التعبير عنها بصورة طبيعية في المراحل المبكرة من التكوين الجنيني ويعاد تنشيطها في الاورام

وتكون منخفضة في انسجة البالغين، في حين توجد جينات اخرى ذات خصائص كابته للورم يتم التعبير عنها في انسجة البالغين وتكون منخفضة في الاورام، ويتحكم في مستوى التعبير غير المنتظم عن هذه الجينات من قبل العديد من الاليات الميكانيكية مثل فقدان التغيرات الزايكوتي (LOH)، التضخيم الجيني (Gene amplification)، فرط مثيلة محفز جزر سايتوسين فوسفات-كوانين (Cytosine -phosphate-guanine promoter hypermethylation) CpG Island)، مما تسهم في تطور السرطان (Joo *et al.*, Haria and Naora, 2013)، (Balbinot *et al.*, 2018 و 2016).

كما وجد ان التعبير غير الطبيعي عن CDX2، يساهم في تطور التحول النسجي المعوي في كل من المعدة والمرئ (Mutoh *et al.*, 2002)، فضلا عن سرطان القولون المستقيم، سرطان المبيض (Overian carcinoma)، سرطان البروستات، سرطان المعدة، سرطان الغدة الدرقية (Thyroid cancer) وسرطان المثانة البولية (Bladder cancer) (Olesn *et al.*,) (2014).

كما وجد (Dang *et al.*, 2006) أن فقدان التعبير عن CDX2 يرتبط مع تثبيط نمو الخلايا السرطانية في سرطان الخلايا الحرشفية (Squamous cell carcinoma) في المرئ (Esophagus) وسرطان القولون المستقيم وذلك من خلال ايقاف دورة الخلية عند مرحلتي السكون الاولى / مرحلة النمو الاولى (G1) ومرحلة السكون (الراحة) (G0) (Aoki *et al.*, 2011)، كما ويرتبط فقدان تعبيره مع الاورام ضعيفة التمايز (Hinoi *et al.*, 2003)، في حين يظهر وظيفته كجين ورمي في كل من باريت المرئ (Barrett's esophagus) والسرطان الغدي المريئي (Esophageal adenocarcinoma) (Joo *et al.*, 2016).

يمتلك CDX2 القدرة على العمل كجين مسرطن في سرطان المعدة (Barros *et al.*, 2012)، اذ يقوم بتنظيم تعبير بروتين اعادة التجدد الرابع Reg (Regenerating protein IV) في سرطان المعدة والتحول النسجي المعدي المعوي (Gastric intestinal metaplasia)، من خلال فسفرة كل من بروتين مثبطات الموت المبرمج للخلية كبروتين سيرفين (Survivin)، وبروتينات مضادات الموت المبرمج للخلية (Bcl-2)، بروتين كاينيز بي (Protein kinase B /PKB or Akt) ومستقبل عامل نمو البشرة (EGFR)، كما يقوم بروتين اعادة التجدد الرابع (Reg IV) باداء وظيفته عبر مسار اشارة مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) في سرطان المعدة. فقد وجد ان التعبير غير الطبيعي عن بروتين اعادة التجدد الرابع (Reg IV) يؤثر في مستوى فسفرة مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR)، كما يؤدي دورا حيويا في تنشيط المسار الاشاري لمستقبل عامل النمو البشرة (EGFR)، مسار بروتين كاينيز بي (Akt) و مسار البروتين الفعال 1 (Activator protein 1/AP-1)، لغرض تحسين معدل بقاء خلايا سرطان المعدة نوع المعوي (Motoshita *et al.*, 2006 و Kuniyasu *et al.*, 2009).

4.2. الميوسين المعدي MUC5AC

1.4.2. نظرة عامة Overview

الميوسين (Mucin) هو عبارة عن بروتينات سكرية (Glycoprotein)، وهو احد المكونات الاساسية للطبقة المخاطية يحتوي على 80% كاربوهيدرات و20% بروتين، فضلا عن الماء والاملاح والانزيمات (Hotta, 2000). وتساهم خصائص الميوسين في حماية الانسجة والاعضاء التي تحتها من الاضرار الميكانيكية، الانزيمية، الكيميائية ومنع دخول العوامل الامراضية والمركبات الضارة الاخرى، يصنف الميوسين حسب الموقع والتركيب الى الميوسين المفرز (Secreted mucins) (MUC2, MUC5AC, MUC5B and MUC6). يتم افرازه

بصورة مباشرة الى الفراغ خارج خلوي (Extracellular space)، والميوسين المرتبط بالغشاء (Membrane bounded mucin او Transmembrane mucin) (MUC1, MUC3A,) (Fowler *et al.*, 2001) (MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13 and MUC 17 Dhanisha *et al.*, و Küçükyildirimi *et al.*, 2014؛ Bansil and Turner, 2006). (2018).

يعد MUC5AC هو احد افراد مجموعة الميوسين المفرز وهو عبارة عن طبقة هلامية من الميوسين (Gel-forming mucins)، يقع جين MUC5AC على ذراع الكروموسوم 11p15.5 (Bansil and Turner, 2006). يكون الهيكل التركيبي لبروتينات الميوسين المفزة ومنها MUC5AC، متشابه اذ يتالف من مجموعة الكاربوكسيل، مجموعة الامين و محور الببتيد المركزي /القمي (Apomucin /Central peptide core)، الذي يحتوي على الكثير من المركبات قليلة السكريات المرتبطة بمجموعة الهيدروكسيل (O-linked oligosaccharides)، والقليل من جزيئة كلايكان قليلة السكريات المرتبطة بمجموعة الامين (N-glycan-oligosaccharides)، فضلا عن وجود مناطق التكرارات الترادفية (Tandem Repeat Region/ TRR) الغنية ببقايا الحموض الامينية مثل البرولين (Proline)، ثريونين (Threonine) وسيرين (Serine)، مكونة ما يدعى بمتواليات البرولين ثريونين سيرين (PTS) (Tonino, 2011). وتعد المركبات قليلة السكريات المرتبطة بمجموعة الهيدروكسيل مسؤولة عن العمليات الحيوية كالتكوين الجنيني، وتكوين الاورام ويتكون من الكالاكتوز (Galactose/ Gal)، حامض النيورامينيك (Neuraminic acid)، وحمض الساليك (Sialic acid) (Tonino,) (Rao *et al.*, 2017 و 2011).

يتم إنتاج MUC5AC داخل الشبكة الاندوبلازمية (Endoplasmic reticulum) للخلايا الكأسية (Goblet cells)، ثم ينتقل الى جهاز كولجي (Golgi apparatus) اذ يمثل الموقع الرئيس للارتباط بالكلايكوزيل (O-glycosyl)، ويتراكم كحبيبات مخاطية داخل حويصلات، بعدها يتم افرازه عن طريق الاخراج الخلوي (Exocytosis)، بشكل طبقات من هلام الميوسين (Mucus gel layers) تغطي الطبقة السطحية للغشاء المخاطي للمعدة (Dhanisha *et al.*, 2018).

في الظروف الطبيعية يتم التعبير عن MUC5AC، في العديد من الاعضاء منها: ملتحمة العين (Eye conjunctiva)، وظهارة الأذن الوسطى (Middle ear epithelium)، والبلعوم الأنفي (Nasopharynx)، والرئة (Lung)، والمعدة (Stomach)، والمرارة (Gall bladder)، والثدي (Breast) فضلا عن القناة الهضمية (Gastrointestinal tract)، والقناة التنفسية (Respiratory tract)، والقناة التكاثرية (Reproductive tract) (Buisine *et al.*, 2000؛ 2004؛ Gipson, 2004؛ Lau *et al.*, 2004 و Kerschner *et al.*, 2010). ويتم التعبير عنه في خبايا (Crypts) وزغابات (Villi) الامعاء البدائية (Primitive intestine)، وعند الاسبوعين الثامن والثاني عشر من الحمل يتم التعبير عنه في اللغائفي (Ileum)، في حين لا يتم التعبير عنه في اي جزء اخر من الامعاء الا في حالة الاورام (Buisine *et al.*, 2003)، كما ويتم التعبير عن MUC5AC في بشرة الجنين من اليوم الثالث عشر من الحمل الى اليوم السابع بعد الولادة (Ferretti *et al.*, 2015).

2.4.2. التعبير عن MUC5AC في بعض الامراض وانواع من السرطانات

The expression of MUC5AC in some diseases and types of cancers

يعبر عن بروتينات الميوسين ومن ضمنها MUC5AC بصورة غير طبيعية في بعض الأمراض، كالتهاب الأذن الوسطى (Otitis media)، والتهاب الجيوب الأنفية المزمن (Chronic Rhinosinusitis)، ومرض الرئة الانسدادي المزمن (Chronic obstructive pulmonary)، التهابات الناتجة من الإصابة بالملوية البوابية *H. pylori*، أمراض الأمعاء الالتهابية (Inflammatory bowel diseases) (Abe et al., 2015؛ Kesari et al., 2015؛ Niv, 2015؛ Val et al., 2015؛ Lakshmanan et al., 2016 و Luo et al., 2016).

كما يتم التعبير عنه بصورة غير طبيعية كذلك في العديد من سرطانات الجسم، كسرطان البنكرياس، سرطان القنوات الصفراوية (Cholangio carcinoma)، وسرطان القولون والمستقيم وغيرها من سرطانات الجسم الأخرى، أما الآلية الميكانيكية فقد وجد ان جميع بروتينات الميوسين ومنها MUC5AC، يمكن ان تلعب دورا في الخصائص الاحيائية للأورام، وذلك من خلال السيطرة على تنظيم عمليات تمايز، وتكاثر، وغزو وانبات الخلايا السرطانية (Hollingsworth and Swanson, 2004). فقد اشار Lakshmanan et al., (2016) الى ان ارتفاع مستوى تعبير MUC5AC يرتبط مع مدة البقاء القصيرة وسوء التشخيص لمرضى سرطان الرئة، كما لوحظ ان ارتفاع مستوى التعبير عن MUC5AC يسبب في زيادة غزو، وهجرة الخلايا السرطانية من خلال ارتباطه مع الانتكربينات بيتا 4 والفا 3 (Integrins $\beta 4$ and $\alpha 3$) مما يسبب في تنشيط مسار كايينز الالتصاق البؤري (Focal Adhesion Kinase/ FAK) وبدوره يؤدي تنشيط العديد من المسارات ومنها مسار بروتين الالتصاق العصبي (N-cadherin)، والتحول

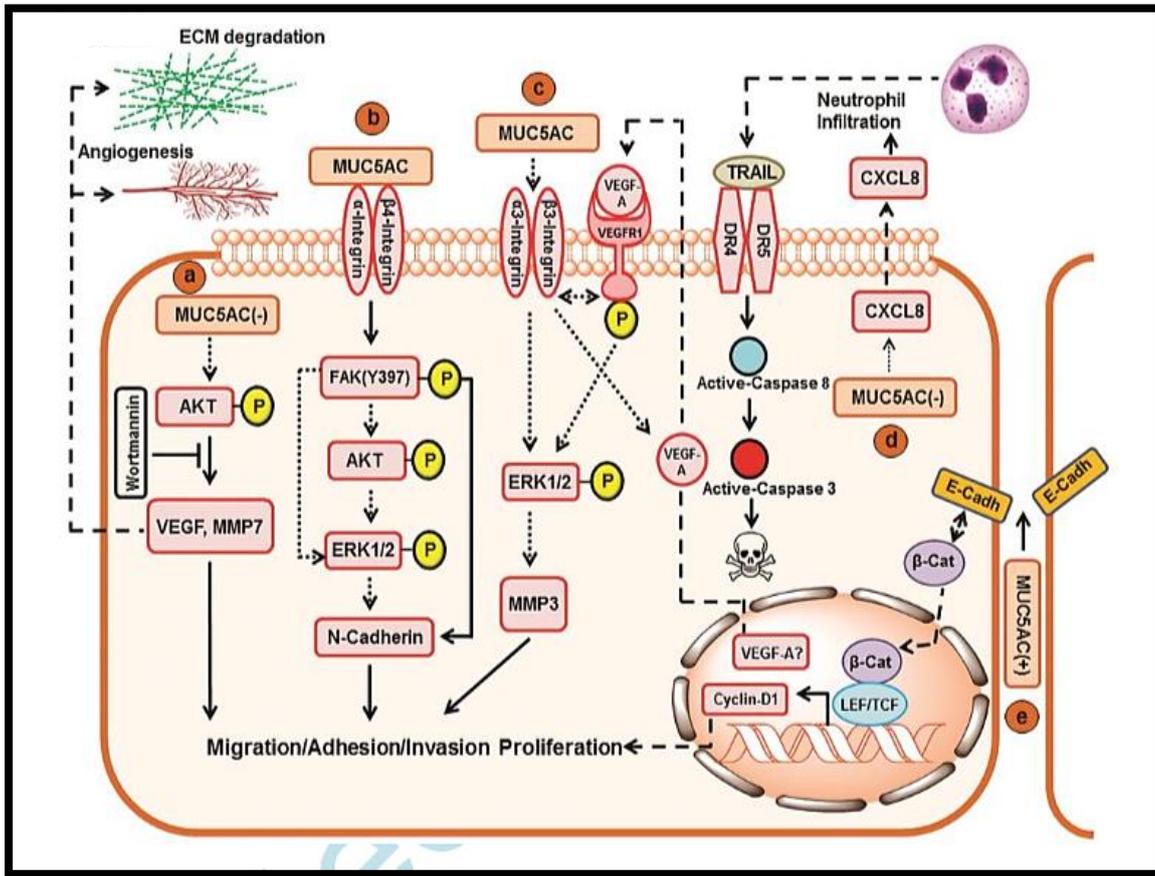
الظهاري-المتوسطة (EMT) التي تلعب دور فعال في انتقال الخلايا السرطانية (شكل b 7-2) (Krishna *et al.*, 2018).

كما يرتبط ارتفاع مستوى تعبير MUC5AC في سرطان البنكرياس مع زيادة غزو وانبثاث الخلايا السرطانية الى المكونات خارج خلوية، وذلك من خلال تحفيز الارتباط مع الانتكريينات بيتا 4 والفا 3، وكذلك عبر تنشيط مسار مستقبل عامل نمو بطانة الاوعية الدموية1 (VEGFR1)، والذي بدورها يؤدي الى تنشيط مسار كائيز المنظم للمادة خارج خلوي1 و2 (ERK1/2)، مسار انزيم ميتالوبروتيز السدى 1 (Matrix metalloproteinase /MMP-)، ومسار جزيئة الالتصاق الظهارية (E-cadherin) (Yamazoe *et al.*, 2010 و Inaguma *et al.*, 2011).

كما وجد ان انخفاض مستوى تعبير MUC5AC في خلايا سرطان البنكرياس يؤدي الى تنشيط الموت المبرمج للخلايا ويمنع من نمو الخلايا داخل الجسم بسبب تحفز زيادة تعبير الانترليوكين 8 (IL-8 /CXC8) مما يزيد من ارتشاح الخلايا العدلة (Neutrophils) من الخلايا السرطانية، وبالتالي تفرز هذه الخلايا العدلة المرتبطة بالورم (Tumor associated neutrophils/TAN) جزيئات الملتحمة المحفزه للموت المبرمج المتعلق بعامل نخر الورم (Tumor necrosis factor Related Apoptosis Inducing –Ligand /TRAIL) الذي يرتبط وينشط مستقبلات الموت 5 و 4 (Death receptors/ DR4 and DR5) على غشاء البلازما لخلايا سرطان البنكرياس، مما يؤدي إلى زيادة موت الخلايا عبر المسار الخارجي للموت المبرمج (Extrinsic apoptotic pathway) وذلك من خلال تنشيط الكاسبيز البادئ 8 (Procaspase 8)، والذي بدوره يحفز الكاسبيز المستجيب (المنفذ) 3 (Caspase 3) محدثا بعد ذلك موت الخلايا شكل (7-2 d) (Hoshi *et al.*, 2013 و Krishna *et al.*, 2018).

اما في سرطان القناة البنكرياسية (Pancreatic ductal adenocarcinoma) وجد ان فرط التعبير عن MUC5AC داخل الارتباطات بين خلوية (Intercellular junctions) يمكن ان يرتبط مع جزيئة الالتصاق الظهارية (E-Cadherin) والعصبية (N-Cadherin) مما يحفز نشاط مسار بيتا كاتنين (β -Catenin/ β -Cat) وبدوره يحفز نشاط بروتين تنظيم دورة الخلية سايكلين دي1 (Cyclin-D1) (شكل e 7-2) (Krishna *et al.*, 2018).

اما بالنسبة الى سرطان المعدة يسبب فقدان تعبير MUC5AC في تنشيط المسار الاشاري فوسفواينوسيتيد 3- كايينيز (Phosphoinositide 3-kinase/PI3K or AKT) الذي بدوره يؤدي الى تنشيط كل من المسار الاشاري لمستقبلات عامل نمو بطانة الاوعية الدموية 1 (VEGFR-1)، وانزيم ميتالوبروتينيز السدى 3 (Matrix Metallo-Proteinase-3/MMP-3) المسؤول عن تحطم بروتينات المادة خارج خلوية ومن ثم زيادة القدرة على انبثاث الخلايا السرطانية في المعدة (شكل a 7-2) (Krishna *et al.*, 2018).



شكل (2-7): مخطط يوضح الآلية الميكانيكية لـ MUC5AC في تكوين السرطان (Krishna *et al.*, 2018)

ان التعبير غير الطبيعي عن بروتينات محور الميوسين (Mucin core proteins)، خلال عملية التحول الورمي سوف يمنح الخلايا السرطانية النامية (Growing malignant cells) القابلية على التعبير غير الطبيعي عن الميوسين، مما يؤدي الى حصول التغيرات في كل من نمو الخلايا الظهارية (Epithelial cells growth)، رد الفعل المناعي (Immune reaction)، الالتصاق الخلوي (Cellular adhesion)، التفاعل مع المادة خارج خلوية (Extracellular matrix)، خصائص تشكيل الاورام، انبثاث وبقاء الخلايا السرطانية المختلفة (Rao *et al.*, 2017). يعد الانزيم الناقل للاسيتيل كلوكوز امين (β- 1,6 N-) (acetylglucosaminyl transferase)، عاملا مهما في البناء الحيوي لبروتين الكلايكان المخاطي (Mucin glycan)، اذ لوحظ ان التعبير غير الطبيعي للانزيم الناقل للاسيتيل كلوكوز

امين 3 (GCNT3) يسبب في حصول فرط التعبير عن الميوسين ومنها MUC5AC (Rao *et al.*, 2017 و Radhakrishnan *et al.*, 2013).

5.2. عائلة الجينات المحددة للجنس

Sex determining Y/-box genes family

1.5.2. نظرة عامة Overview

هي الجينات المعنية بعملية تحديد الجنس (Sex determination)، عام 1990 تم اكتشاف العضو الاساس لهذه العائلة كجين محدد للجنس (النمط الظاهري الذكوري) على ذراع الكروموسوم Y (Sex-determining Region Y /SRY)، في كل من حشرة ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster*، الانسان والفئران (Sinclair *et al.*, 1990)، تمتلك على مجموعة من البروتينات ذات قدرة حركية عالية (High Motility Group/ HMG) لذا جاءت تسمية هذه العائلة بـ SOX (SRY-related HMG box)، (Bowles *et al.*, 2000؛ Wegner, 2011؛ Weina and Utikal, 2014؛ She and Yang, 2015 و Grimm *et al.*, 2019).

تتألف عائلة جينات SOX في الفقريات على اكثر من 20 عضوا عرفت بمختصر sox في الثدييات و SOX في الانسان (She and Yang, 2015 و Stevanović *et al.*, 2017)، وقد تم تحديد ما لا يقل عن 30 عضوا من عائلة sox في الثدييات تصنف الى عشرة مجموعات مميزة A-J. تؤدي جينات SOX دورا في العديد من العمليات الحيوية كتكوين الشبكية (Retina)، الجهاز العصبي المركزي (Central nervous system)، الجهاز القلبي الوعائي (Cardiovascular system)، وكذلك في تمايز الخلايا الغضروفية (Chondrocytes) (differentiation) (She and Yang, 2015).

تم اكتشاف عامل النسخ المحدد للجنس 2 (Sex determining region Y-)

(box transcription factor 2/SOX2) في الانسان عام 1994، فهو يقع على الذراع الطويل للكروموسوم 3q26.3-q27، يشفر للبروتين المكون من 317 حمضا امينيا، ينتمي الى مجموعة عائلة الجينات المحدد للجنس B (SOXB)، التي تضم مجموعتين فرعيتين هما مجموعة B1 (SOX1, SOX2 and SOX3) تمثل منشطات لعملية النسخ (Transcription activator)، ومجموعة B2 (SOX14 and SOX21) التي تمثل مثبطات عملية النسخ (Transcription inhibitors) (Weina and Uchikawa, et al, 1999؛ Stevanović et al., 2017) (Utikal, 2014).

2.5.2. دور عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في بعض الانسجة الطبيعية

والامراض

The role of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 in some of normal tissuses and diseases

يتم التعبير عن SOX2 في الانسجة الطبيعية للاعضاء المشتقة من المعي الاولي (Foregut) فقط مثل البلعوم (Pharynx)، والمرئ والمعدة، كما يتم التعبير عنه في مختلف الانسجة البالغة للتدييات مثل اسلاف الدماغ (Progenitors brain)، وشبكية العين، واسلاف الغدة النخامية (Progenitors of pituitary gland) (Fauquier et al., 2008)، وظهارة اللسان (Tongue epithelium)، والحليمة الادمية لحويصلات الشعر (dermal papilla hair) (Driskell et al., 2009) (follicles)، والرغامة (Trachea) (Que et al., 2009)، والظهارة الحرشفية (Squamous epithelia) المبطنة للمرئ والمعدة الامامية (Forestomach)، والمخرج (Anus)، وعنق الرحم (Cervix)، والخلايا الجذعية العصبية والجنينية (Neural and

(Embryonic stem cell)، وعدسة العين (Lens of eye) (Park *et al.*, 2012)، والأنسجة المعدية الغدية (Gastric glandular tissues) (Carrasco- و Okubo, *et al.*, 2009) (Garcia *et al.*, 2016).

تؤدي جميع اعضاء عائلة الجينات المحددة للجنس SOX وبضمنها SOX2 دورا حيويا في العديد من العمليات الخلوية المتنوعة مثل تكوين الكيسة الارومية (Blastocyst)، وتشكيل الطبقات الجرثومية (Germ layers formation)، والتمايز، وتنظيم عملية التكوين الجنيني (Embryonic development)، وإعادة البرمجة الخلوية (Cellular reprogramming)، وتكاثر الخلايا، والموت المبرمج للخلايا، واستتباب الانسجة، والمحافظة على الخلايا الجذعية البالغة غير المتمايزة (Maintaintion of undifferentiated adult stem cells)، والمحافظة على اعادة التجدد الذاتي (Self-renewal) للخلايا الجذعية الجنينية (Embryonic stem cell)، وتحديد مصير الخلايا (Fate determination) (Kamachi؛ Arnold *et al.*, 2011) (She and Yang 2015 و Hongbao and Young, 2014؛ and Kondoh, 2013).

يرتبط الاداء الوظيفي غير الطبيعي لـ SOX2 مع حصول العديد من الامراض في الانسان، مثل متلازمة انعدام المقلة (Anophthalmia syndrome) (Williamson *et al.*, 2006)، خلل في نمو الجزء الامامي للغدة النخامية (Anterior pituitary)، والرتق المريئي (Esophageal atresia)، وتشوهات الجسم الثفني (Corpus callosum) وفقدان السمع (Carrasco- و Kormish *et al.*, 2010؛ Lefebvre *et al.*, 2007) (hearing loss) (Garcia *et al.*, 2016).

كما لوحظ وجود ارتباط بين التغيرات في مستوى تعبير SOX2 والشيوخوخة اذ لوحظ حصول انخفاض في مستوى تعبيره في العديد من مناطق الدماغ بما في ذلك الخلايا الجذعية

العصبية (Neural stem cells) في الفئران المسنة (Aged mice) وبذلك ممكن ان يلعب SOX2 دورا مهما في تنظيم عملية شيخوخة الخلايا الجذعية (Stem cell aging)، وكما يلعب دورا في مرض الزهايمر (Alzheimer's disease) (Sarlak and Vincent, 2016).

3.5.2. عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والسرطان

The role of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and cancer

يؤدي SOX2 دورا محوريا في كلا من التكوين الجنيني واستتباب الانسجة وهذا يشير الى ان الخلل في مستوى تعبيره او فرط التعبير غير الطبيعي عنه يمكن ان يعمل كجين مسرطن وبالتالي يؤثر في تطور العديد من السرطانات كسرطان البروستات (Lin et و Jia et al., 2011) و (al., 2012)، وسرطان الثدي (Leis et al., 2012)، وسرطان الخلايا الحرشفية (Squamous cell carcinoma) في الرئة والمرئ، وسرطان القولون المستقيم (Li et al., 2013)، وسرطان الجلد (Skin cancer)، وسرطان الخلية الدبقية (Glioblastoma)، وسرطان المبيض (Lou et al., 2013)، كما يرتبط فرط التعبير عن SOX2 مع تطور وانبثاق الخلايا الجذعية السرطانية، اذ يؤدي تعبير SOX2 إلى الكثير من التأثيرات على آليات وعمليات حيوية متنوعة ذات صلة بالسرطن كالبقاء الخلوي، وتكاثر، وغزو، وانبثاق، وهجرة الخلايا السرطانية وذلك من خلال السيطرة على المسارات الاشارية كمسار اشارة جين انعدام الجناح في ذبابة الفاكهة (ونت) / بيتا كاتين (Wnt) /B-catenin، مسار اشارة القنفذ (Hedgehog signaling)، مسار اشارة الكالسيوم (Calcium signaling)، المسار الاشاري فوسفواينوسيتيد 3- كايينز (PI3K or AKT)، ومسار مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) الذي يحفز كلا من مسار جانس كايينز (Janus kinases /JAK)، ومسار النقل الاشاري وتنشيط الاستنساخ 3 (Signal transducer and activator of transcription3 /STAT3)، والتي لها صلة بالعمليات الحيوية ذات الصلة

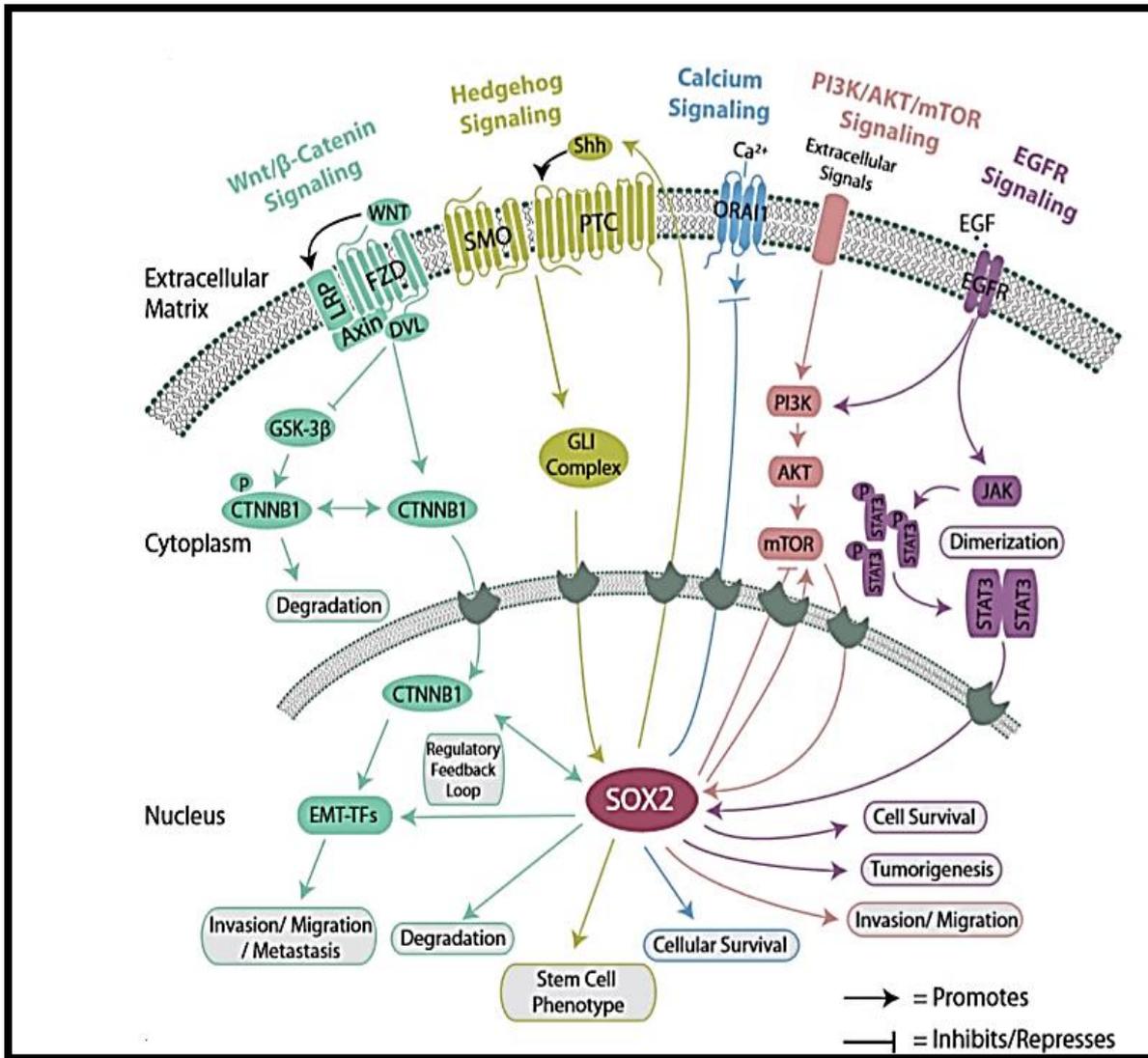
بالتسرطن (Oncogenic-related processes) على مستوى الاستنساخ داخل النواة (Weina and Utikal, 2014)، وذلك تبعا لنوع السرطان، كما هو موضح في الجدول (5-2) والشكل (8-2) (Weina and Utika, 2014).

جدول (5-2) الدور الوظيفي لعامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وتأثيره على المسارات الاشارية المختلفة حسب نوع السرطان (Weina and Utika, 2014).

Cancer type	Pathway/Process	SOX2 function	References
Breast	WNT/ β -Catenin, \uparrow \uparrow EMT, \downarrow AMPK/mTOR	cell proliferation, \uparrow colony \uparrow formation, \uparrow \downarrow invasion, \uparrow metastasis	Stolzenburg <i>et al.</i> , 2012; Li <i>et al.</i> , 2013
Colorectal	\uparrow BMP, \downarrow mTOR, \uparrow MET, \uparrow WNT/ β -CATENIN	\uparrow \downarrow cell proliferation, \uparrow metastasis, \uparrow senescence, \uparrow autophagy, \uparrow tumor growth, \uparrow invasion, \uparrow migration, \uparrow anchorage dependent growth	Han <i>et al.</i> , 2012 ; Cho <i>et al.</i> , 2013
Esophageal SCC	\uparrow Akt/mTORC1, \uparrow STAT3	\uparrow cell proliferation, \uparrow tumor growth	Gen <i>et al.</i> , 2013; Liu <i>et al.</i> , 2013
Gastric	\uparrow AKT signaling	\uparrow \downarrow apoptosis, \uparrow \downarrow cell proliferation, \uparrow migration	Hütz <i>et al.</i> , 2014; Tian <i>et al.</i> , 2014
Hepatocellular carcinoma	\uparrow EMT	\uparrow invasion, \uparrow sphere formation	Sun <i>et al.</i> , 2013
Laryngeal	\uparrow MMP-2 \uparrow PI3L/AKT/mTOR	invasion/migration \uparrow	Yang <i>et al.</i> , 2014
Melanoma	\uparrow Hedgehog-GLI signaling	\uparrow invasion, \uparrow tumor volume, \uparrow self- renewal CSCs	Laga <i>et al.</i> , 2010; Girouard <i>et al.</i> , 2012
Osteosarcoma	\downarrow WNT/ β -CATENIN	\uparrow self-renewal CSCs, \uparrow tumorigenicity, \uparrow dedifferentiation	Basu-Roy <i>et al.</i> , 2012
Pancreatic	\uparrow EMT	\uparrow cell proliferation, \uparrow stemness/dedifferentiation	Herreros-Villanueva <i>et al.</i> , 2013
Prostate	\downarrow Ca ²⁺ channels, \uparrow EMT, \downarrow Survivin, \uparrow Wnt/ β -Catenin, \uparrow EGFR/PI3K/AKT	\uparrow self-renewal CSCs, \uparrow cell proliferation, \uparrow cell survival, \uparrow metastasis, \uparrow migration, \downarrow apoptosis, \downarrow store-operated Ca ²⁺ entry	Jia <i>et al.</i> , 2011; Lin <i>et al.</i> , 2012
SCLC, Lung SCC, lung adenocarcino ma, NSCLC	\uparrow MAP4K4-Survivin, \downarrow EGFR/ Src/Akt \downarrow BMP4	\uparrow cell proliferation, \uparrow cell survival, \downarrow apoptosis, \uparrow migration, \uparrow anchorage-dependent growth, \uparrow self-renewal CSCs, \uparrow metastasis, \downarrow autophagy, \uparrow tumor formation	Chou <i>et al.</i> , 2013; Justilien <i>et al.</i> , 2014

\uparrow : Increase

\downarrow : Decrease



شكل (8-2): دور عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في العمليات المتعلقة بالسرطان والاستنساخ (Weina and Utika, 2014).

كما يؤدي SOX2 دوراً في تنظيم التكاثر الخلوي للخلايا السرطانية، ففي سرطان البنكرياس وجد أن فقدان تعبيره يؤدي إلى تثبيط نمو الخلايا من خلال توقف دورة الخلية، عبر زيادة تحفيز بروتينات دورة الخلية الكابتة للورم مثل بروتينات مثبط الكاينيز المعتمد على السايكلين (Cyclin-dependent kinase inhibitor/p27^{Kip1} and p21^{Cip1})، في حين وجد أن فرط التعبير عنه يحفز تكاثر الخلايا عن طريق تحفيز بروتين السايكلين دي3 (Cyclin D3/CCND3)، وتسهيل انتقال الخلايا من مرحلة السكون الأولى /النمو الأول (First gap

الى مرحلة بناء الحمض النووي DNA (Synthesis phase/S) من دورة الخلية (Herrerros-Villanueva *et al.*, 2013).

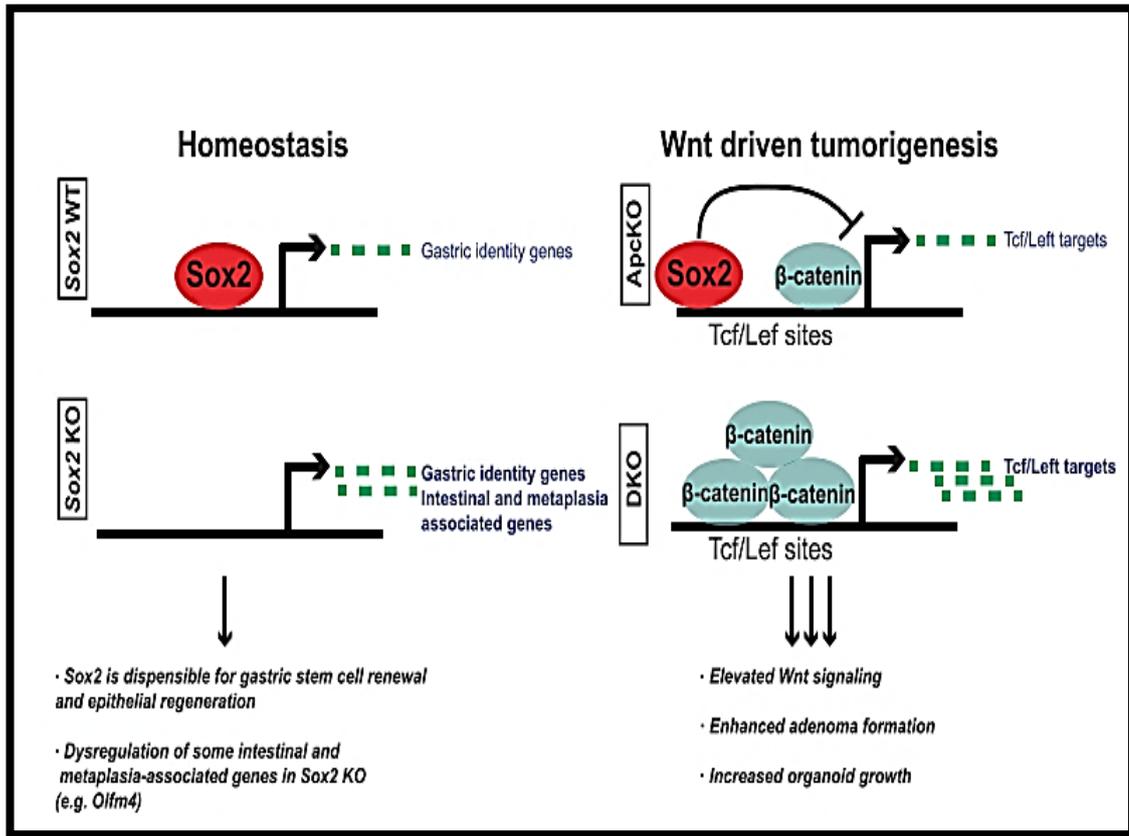
كما يرتبط التعبير عن SOX2 مع هجرة وانبات الخاليا السرطانية وتكوين الانبثاثات الثانوية اذ وجد ان فرط التعبير عن SOX2 قد غير من سرعة ومسار هجرة خط الخاليا السرطانية الجنينية متعددة القدرات المشتقة من سرطان خط الخلية الجرثومي (Testicular germ cell tumor/NT2/D1) اذ تغيرت حركتها من الخطي (Linear) الى الفوضوي (Chaotic)، في حين لم يؤثر في قدرة التصاق الخاليا (Adhesion capacity) (Drakulic *et al.*, 2015) و (Stevanović *et al.*, 2017).

اما عن دور SOX2 في سرطان المعدة فتوجد بيانات متباينة حول دوره في نمو وتكاثر الخاليا السرطانية في المعدة فهناك دراسات اشارت الى ان فقدان تعبير SOX2 يكون مرتبط بالاصابة بالسرطان وسوء التشخيص اي انه يمكن ان يكون بمثابة جين كابيت للورم (Otsubo *et al.*, 2008 و Matsuoka *et al.*, 2012). في حين اشارت دراسات اخرى الى وجود علاقة ايجابية بين التعبير عن SOX2 وتطور سرطان المعدة، غزو وانبات العقد للمفاوية وهذا يدعم دوره في تعزيز تطور الاورام (Zhang *et al.*, 2010) وهذا ما اكده (Hütz *et al.*, 2013) في دراسته اذ اشار الى ان تثبيط تعبير SOX2 في خط الخاليا AZ-521 cells داخل جسم الكائن الحي ادى الى حصول انخفاض في تكاثر الخاليا وقابلية التسرطن فيها مع زيادة الموت المبرمج للخاليا ويمكن ان يعزى هذا الى التغيرات التي يحدثها في دورة الخلية اذ يسبب في توقف دورة الخلية عند مرحلة السكون الثانية/ مرحلة النمو الثانية (Second gap phase /G2)، ومنع انتقالها الى مرحلة الانقسام الخلوي (Mitosis phase /M phase) مما يسبب في حصول انخفاض في معدلات انقسام الخاليا. اشار (Sarkar *et al.*, 2016) الى ان انخفاض التعبير عن

SOX2 يرتبط مع تقدم سرطان المعدة مما يعزز تطور الاورام في معدة الفئران التي تعاني من طفرة في الجين الكابت للورم مثل سلائل كولي الغدية (APC) وذلك من خلال أليتين وهما:

- يعمل SOX2 على منع تكاثر ونمو الاورام وذلك بوساطة تثبيط نشاط مسار اشارة جين انعدام الجناح في ذبابة الفاكهة (ونت) /بيتا كاتنين (Wnt / β -catenin)، الذي يلعب دورا في التكاثر الخلوي وتطور الاورام، عبر تأثيره في تثبيط عامل ربط التحفيز للمفاوي (Lymphoid enhancer binding factor/ Lef)، وعامل النسخ المتخصص بخلايا T (T-cell specific transcription factor/Tcf) والنتيجة الحد من نمو وتكاثر الاورام.

- يؤدي فقدان تعبير SOX2 الى تكون الأورام عن طريق تنشيط مجموعة من الجينات المرتبطة بالنمط الظاهري المعوي (Intestinal phenotype) مثل البروتين المضاد للموت المبرمج للخلايا (Olfactomedin/Olfm4)، وعليه فان هذه التغيرات يمكن ان تهيئة الخلايا المعدية الى التحول النسجي المعوي وبالتالي زيادة نمو الاورم خارج وداخل الجسم (شكل 2-9) (Sarkar et al., 2016).

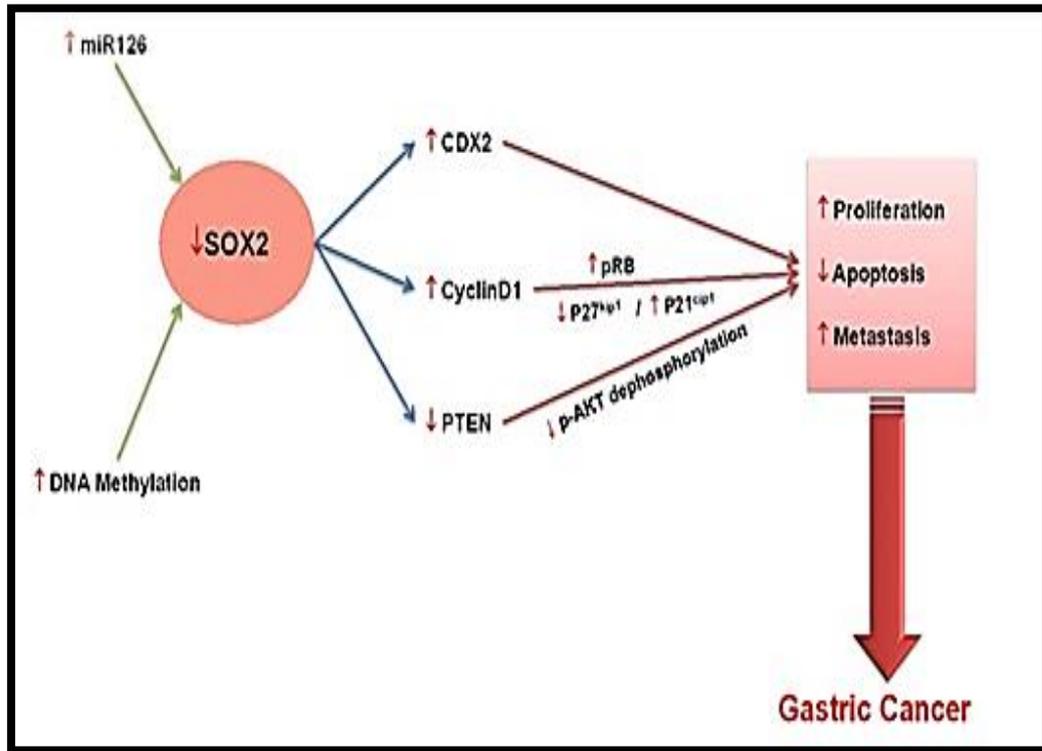


شكل (9-2) دور عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في استتباب وتسربن المعدة (Sarkar *et al.*, 2016)

يرتبط تنظيم مستوى التعبير عن SOX2 في اغلب الاحيان مع التغيرات الجينية اذ وجد ان المثيلة غير الطبيعية للحمض النووي DNA (Aberrant DNA methylation)، وارتفاع مستوى التعبير عن جزيئة الحمض النووي الريبوزي الدقيق 126 (MicroRNA /miR-126) تسبب في خفض مستوى التعبير عن SOX2 في سرطان المعدة مما يحفز تشكل السرطان وبذلك يدعم دوره كجين كابيت للورم (شكل 10.2) (Otsubo *et al.*, 2008 و Otsubo *et al.*, 2011).

اظهرت دراسة اجريت على خطوط الخلايا الظهارية المعدية (Gastric epithelial cell lines) ان تنشيط تعبير SOX2 يؤدي الى تثبيط التكاثر الخلوي من خلال توقف دورة الخلية عند مرحلة السكون الاول/ مرحلة النمو الاول (G1)، حيث الموت المبرمج للخلية عن طريق انخفاض في مستوى التعبير عن كل من بروتين تنظيم دورة الخلية سايكليين دي 1 (Cyclin)

D1، وبروتين الكابت للورم المعروف ببروتين ورم الارومة الشبكية المفسفر (Phosphorylated retinoblastoma protein/ pRb)، وزيادة في مستوى التعبير عن بروتين مثبط الكاينيز المعتمد على السايكلين (p27^{Kip1}) (شكل 10.2) (Otsubo *et al.*, 2008) و (Carrasco-Garcia *et al.*, 2016)، وهذا ما اكده (Wang *et al.*, 2015) ايضا اذ اشار الى ان ايقاف تعبير SOX2 في خط الخلايا KATOIII cells قد حفز تكاثر الخلايا، وتشكيل الاورام، وزيادة قابلية الغزو والانباتا لدى الخلايا السرطانية بالاضافة الى مقاومة الموت المبرمج للخلايا داخل وخارج جسم الكائن الحي. كما اشار الى ان التعبير عن SOX2 في خط الخلايا MKN28 cells يؤثر في مستوى تعبير مسار مماثل الفوسفاتيز والتنسين (PTEN)، الذي يتوسط عملية ازالة فسفرة (Dephosphorylation) بروتين كاينيز بي (Protein kinase B/ PKB or AKT) وبالتالي يؤثر ازالة فسفرة (تثبيط) بروتين كاينيز بي (AKT) في العديد من العمليات الخلوية كبقاء، ونمو، وتكاثر وهجرة الخلايا السرطانية (شكل 10-2) (Otsubo *et al.*, 2008؛ 2011 و Carrasco-Garcia *et al.*, 2016).



شكل (10-2) تأثير التغيرات الوراثية في تعبير عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (Carrasco-Garcia *et al.*, 2016)

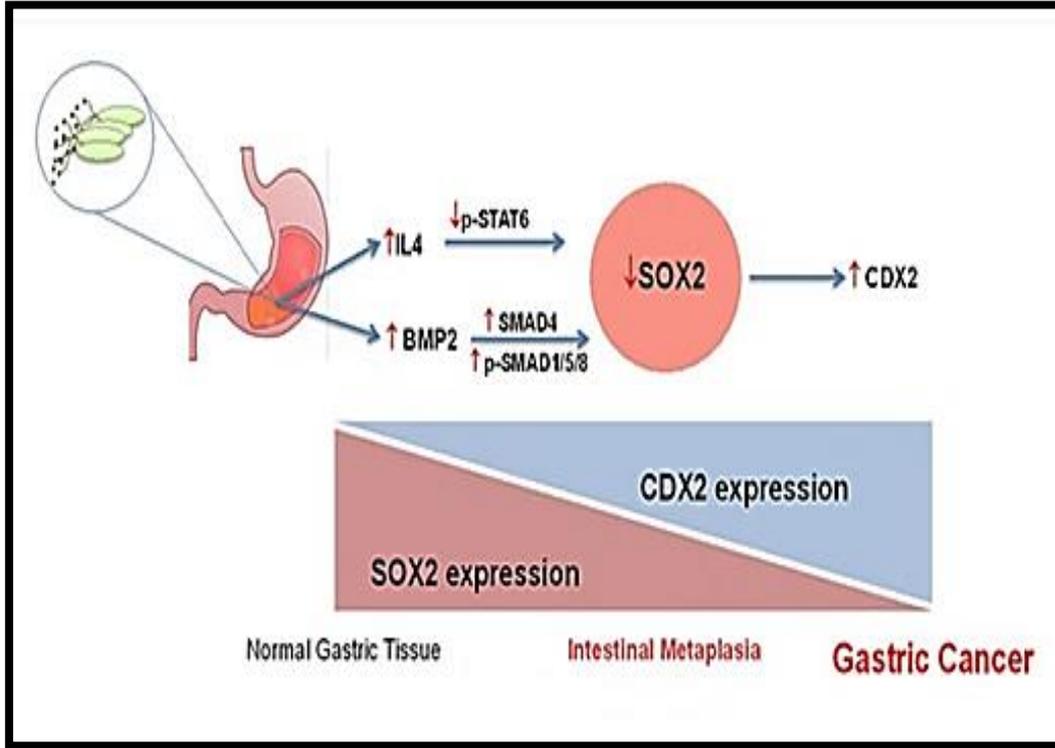
لابد من الاشارة الى ان الاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* تسبب في انخفاض مستوى التعبير عن SOX2 الذي بدوره يؤدي الى ارتفاع في مستوى تعبير CDX2 والسبب يعود لزيادة الاستجابة المناعية للمضيف والمتمثلة بزيادة مستوى الانترلوكين 4 (IL-4) بفعل الاصابة والآخر مسؤول عن تنظيم تعبير SOX2 عبر مسار النقل الاشاري وتنشيط الاستسناخ 6 (Signal transducer and activator of transcription 6 /STAT6) وهذا التنظيم يتم تثبيته بواسطة الملوية البوابية *H. pylori* نفسها والنتيجة هو انخفاض مستوى تعبير SOX2 بالاضافة الى ان الاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* يمكن ان تحفز تنشيط مسار البروتين المشكل للعظم 2 (Bone morphogenetic protein pathway /BMP2) الذي بدوره يؤدي الى زيادة مستويات تعبير بروتينات (SMAD4 و pSMAD1/5/8) وبالتالي انخفاض تعبير SOX2 وعليه تشير هذه البيانات إلى أن انخفاض او ايقاف تعبير SOX2 يمكن ان يحفز النشاط قبل

الورمي (Pro-carcinogen) للملوية البوابية *H. pylori* المتمثلة بتحفيز كل من التحول النسجي

المعوي في الظهارة المعدية المصابة وكذلك تكوين سرطان المعدة (الشكل 11-2) (Matsuda *et al.*)

2008، *al.*، 2009؛ Asonuma *et al.*، 2015؛ Wang *et al.* و Carrasco-Garcia *et al.*

(*al.*، 2016).



شكل (11-2): التأثير السلبي للملوية البوابية *H. pylori* في تنظيم تعبير عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 و

عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 خلال عملية تسرطن المعدة (Carrasco-Garcia *et al.*)

(2016)

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

3. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3. الأجهزة، الأدوات المختبرية والمواد الكيميائية

Laboratory apparatus, tools and Chemical materials

إستعملت في الدراسة الحالية الاجهزة، الادوات المختبرية والمواد الكيميائية والجداول

(1-3، 2-3 و3-3) تبين الشركة المجهزة لها والمنشأ.

جدول (1-3) الاجهزة والادوات المختبرية المستعملة

Country البلد	Company الشركة	Laboratory apparatus and tools الاجهزة والادوات المختبرية
❖ الاجهزة المختبرية Laboratory apparatus		
Germany	Leica	Refrigerator ثلاجة
England	Gallen kump	Water bath حمام مائي
England	Photax	Hot plate صفيحة ساخنة
England	Gallenkamp oven BS	Electric oven فرن كهربائي
Japan	Olympus	Light microscope مجهر ضوئي
Japan	Meiji Techno	photo microscope مجهر تصوير مزود بكامرا رقمية
Germany	Memert	Manual microtome rotary مشراح يدوي دوار
❖ الادوات المختبرية Laboratory Tools		
Egypt	kompass	Graduated cylinder اسطوانة مدرجة
Spain	A Fma.Drsp	Eppendorf tube أنبوب إيبندورف
Germany	Leica	Glass staining jars جار تلوين
USA	PathnSitu	Positively charged slides شرائح زجاجية موجبة الشحنة
France	Gilson	Disposable tips for pipettes غلاف راس الماصة ذات الاستعمال الواحد
Denmark	Dako	Pap pin قلم تحديد النسيج
Germany	DURAN	Glass Funnel قمع زجاجي
Germany	Ted Pella	Coplin Jars كوبلن جار
France	Gilson	ماصة دقيقة (10، 100 و 1000 مايكروليتر) Micropipette (10, 100 and, 1000 µl)

جدول (2-3) المواد الكيميائية المستعملة

البلد Country	الشركة Company	المواد الكيميائية chemical materials
Denmark	Analar	Xylene زيلين
Germany	Merch	Paraffin wax شمع البرافين
England	BDH chemical Ltd	Formalin (%10) فورمالين (%10)
U.S.	Gainland chemical company (GCC)	Ethanol alcohol كحول ايثيلي
Denmark	Dako	Antigen retrieval مادة استرجاع الانتجين
Germany	Histofluid	Mounting media /DPX مادة تحميل دي بي اكس (Dibutylphathate Polystyrene Xylene)
England	Dako	محلول الغسل دارى الفوسفات الملحي Washing Buffer Phosphate Buffered Saline /PBS
England	BDH chemical Ltd	Eosin stain ملون الايوسين
India	CDH	Hematoxylin stain ملون الهيموتوكسلين

جدول (3-3) محتويات العدة المستعملة في الدراسة المناعية كيمونوجية

Biolinylated link Secondary antibody	1×15 ml, biotin labeled affinity isolated goat anti rabbit and goat anti mouse immunoglobulins in phosphate buffered saline (PBS) containing stabilizing protein and 0.015 mol/ L sodium azide/ ready use. Abcam, UK
DAB chromogen	1×1ml, 3,3-diaminobenzidine in chromogen solution. Abcam, UK
DAB substrate buffer	1×18ml, Imidazole- HCL buffer PH 7.4 containing hydrogen peroxide and anti-microbial agents / ready use. Abcam, UK
Peroxidase block solution	1×1ml, 3% hydrogen peroxide in water/ ready use. Abcam, UK
Primary antibody	CDX2: Rabbit monoclonal ,(1:200). MUC5AC: Mouse monoclonal (1:200). SOX2: Rabbit polyclonal, (1:250). Abcam,UK
Streptavidin (HRP)	1×15 ml, Streptavidin conjugated to horseradish peroxidase in PBS containing stabilizing protein and anti-microbial agent/ ready use. Abcam, UK

2.3. طرائق العمل Methods

تضمنت طرائق العمل الآتي:

1.2.3. تهيئة النماذج للدراسة Preparation of samples for studying

صممت الدراسة الحالية كدراسة ذات اثر مستقبلي ورجعي (Prospective and retrospective study)، للمدة 2014-2018، اذ تضمنت 60 عينة من قوالب نسيج المعدة المظمورة بشمع البرافين تم تقسيمها الى مجموعتين:

1.1.2.3. مجموعة السيطرة Control group

تضمنت هذه المجموعة 30 عينة من نسيج المعدة الطبيعي، اخذت بشكل عشوائي من المرضى الذين خضعوا الى عمليات قص وتكميم المعدة (Sleeve gastrectomy)، جمعت من بعض المستشفيات الاهلية (Private hospitals) في بغداد مثل المستشفى الدولي الاهلي (Dowaly private hospital) ومستشفى الجادرية الاهلي (Al-Jadiriah private hospital)، جمعت للمدة من 2018-1-15 ولغاية 2018-5-31، وثبتت العينات المستأصلة جراحيا من المرضى بوضعها في حاويات (Containers) بلاستيكية معقمة ونظيفة حاوية على محلول الفورمالين (10%) وحفظت فيه لحين اجراء الاختبارات عليها.

2.1.2.3. المجموعة المصابة بسرطان المعدة

Gastric carcinoma group

تضمنت هذه المجموعة 30 عينة من قوالب نسيج سرطان المعدة المظمورة بشمع البرافين تعود لمرضى قد خضعوا لعمليات استئصال كلية او جزئية للمعدة، تم جمعها باثر رجعي (2014-2018) بالرجوع الى ارشيف مختبر الزرع النسجي في مستشفى امراض الجهاز الهضمي والكبد التعليمي (Gastrointestinal and Hepatic Diseases Teaching Hospital) التابع

الى مدينة الطب/ بغداد، بعد استحصال الموافقات الرسمية كافة من وزارة الصحة العراقية ودائرة مدينة الطب، وقد تم مراجعة التقرير التشخيصي التاكيدي الدقيق المعد من قبل اخصائي النسيج المرضي في ذات المستشفى، للتأكد من ان جميع العينات المنتخبة مشخصة بسرطان المعدة ، وقد تم استبعاد الحالات التي لم تستوف شروط الدراسة الحالية بسبب نقص في المعلومات الموثقة، وقد تم الحصول على المؤشرات السريرية المرضية (Clinicopathological parameters) من ارشيف التقارير الطبية اذ تضمنت جنس (Gender) وعمر (Age) المرضي، الانواع النسجية المرضية للورم (Histopathological types of tumor)، درجة تمايز الورم (Grade of tumor)، عمق غزو الورم (Depth invasion of tumor)، اصابة العقد اللمفاوية (Lymph nodes involvement)، ونظام التصنيف المرحلي للورم (Stage of tumor/ TNM).

2.2.3. الجانب العملي للدراسة Practical application of the study

اعد الجانب العملي لهذه الدراسة في مستشفى الاورام التعليمي (Oncology Teaching Hospital)، مدينة الطب/ بغداد وتضمنت تحضير المقاطع النسجية لعينات المعدة الطبيعية والمصابة بسرطان المعدة، اذ أخذت 4 مقاطع نسجية من كل قالب مطمور بشمع البرافين للعينات المنتخبة، بسمك $4\mu\text{m}$ لغرض اجراء الدراسات الاتية:

1.2.2.3. الدراسة النسجية المرضية Histopathological study

تضمنت تلوين احد المقاطع بالملون الروتيني هيماتوكسيلين-ايوسين (Hematoxylin and Eosin/H&E)، وذلك بالاعتماد على الخطوات المتسلسلة المعتمدة من قبل Suvarna *et al.*, (2019) والتي سيتم التطرق اليها بالتفصيل ضمن الفقرات اللاحقة.

2.2.2.3. الدراسة الكيميانسجية مناعية

The immunohistochemical study/IHC

تضمنت تلوين المقاطع الثلاثة الأخرى لغرض تقييم التعبير الكيميانسجي مناعي لكل

من عامل نسخ التماثل الذيلي (Caudal-related homeobox2 transcription)

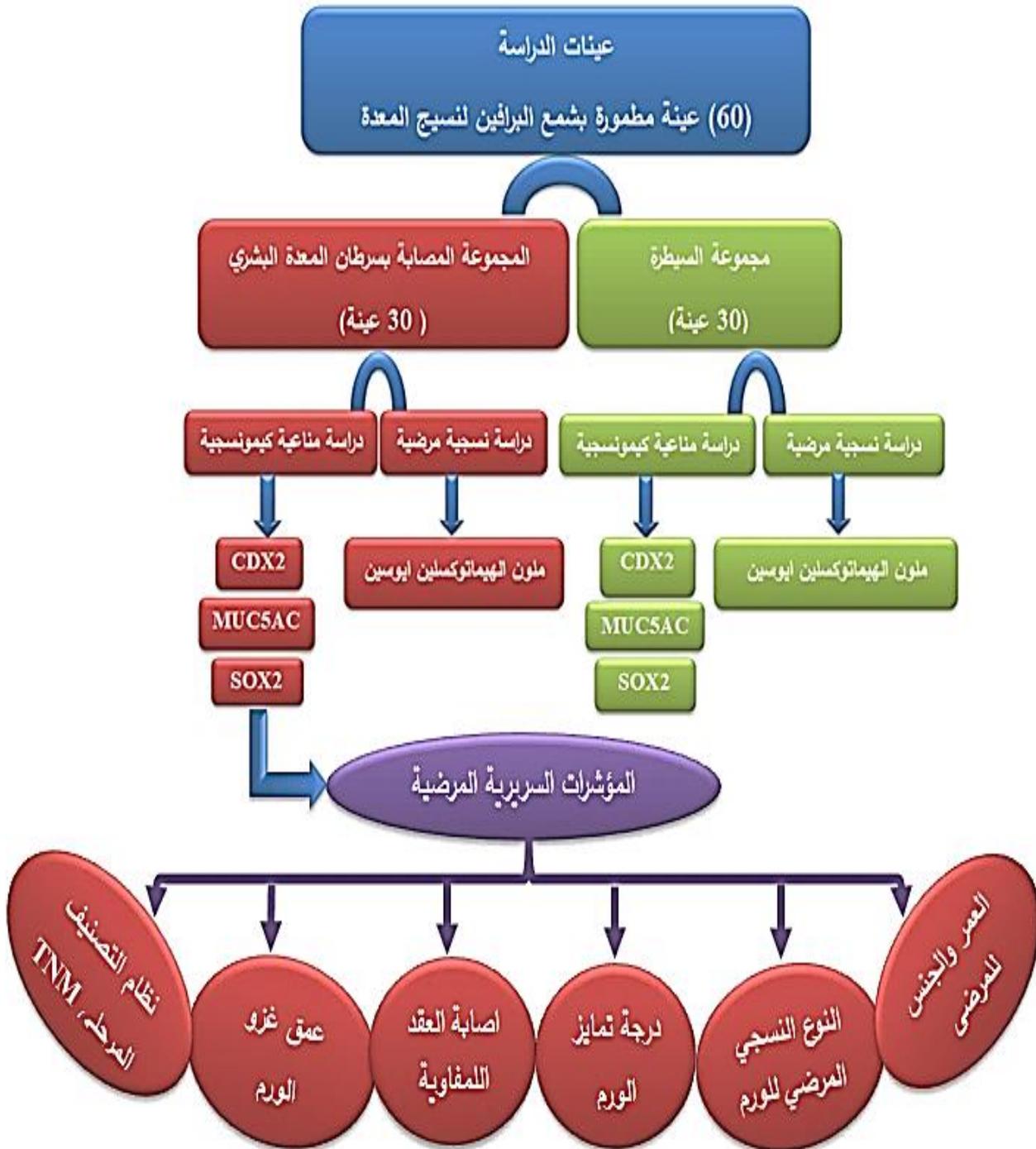
، الميوسين (Mucin/ MUC5AC)، وعامل النسخ المحدد للجنس (Sex factor/CDX2)

(determining region Y/-box Transcription factor /SOX2) ذلك باتباع الخطوات

بحسب تعليمات الشركة المصنعة (Abcam).

3.2.3. تصميم تجربة الدراسة Design of study experiment

صممت التجربة في الدراسة الحالية وفق المخطط العام الموضح في الشكل (1.3)



شكل (1.3): التصميم العام لتجربة الدراسة

4.2.3. Solutions preparations تحضير المحاليل**1.4.2.3. مثبت الفورمالين بتركيز (10%) Formalin fixative (10%)**

حضر المثبت باضافة 90 ml من الماء الجاري الى 10 ml من محلول الفورمالديهايد

المشبع بتركيز 40% (Suvarna *et al.*, 2019).

2.4.2.3. محلول الغسل دارئ الفوسفات الملحي**Washing buffer phosphate buffered saline /PBS**

حضر باضافة 50 ml من محلول الغسل دارئ الفوسفات الملحي (او المحلول المنظم

الملحي (Tris-buffered saline/TBS) الى 950 ml من الماء المقطر حسب تعليمات الشركة

المصنعة (Dako).

3.4.2.3. محلول استرجاع المستضد Target retrieval solution

حضر باضافة 1 ml من محلول استرجاع المستضد الى 49 ml من الماء المقطر

اعتمادا على طريقة العمل المعتمدة من قبل شركة المصنعة (Dako).

4.4.2.3. تخفيف الاجسام المضادة الاولية**Dilution of primary antibodies**

خففت الاجسام المضادة الاولية، باضافة 5 µl الى 1000 µl من محلول المخفف

(Diluted solution)، بالنسبة لكل من الجسم المضاد الاولي CDX2 و MUC5AC، في

حين تم وإضافة 4 µl الى 1000 µl من محلول المخفف بالنسبة للجسم المضاد الاولي SOX2،

وذلك اعتمادا على طريقة التخفيف والتراكيز المثبتة من قبل الشركة المصنعة (Abcam).

5.4.2.3. تحضير محلول الكاشف اللوني DAB solution preparation

حضر بإضافة 30 µl (قطرة واحدة) من الكاشف اللوني داب كروموجين (DAB chromogen) الأزرق الى 1.5 ml (50 قطرة) من انزيم بيروكسيداز (Horseradish Peroxidase/HRP)، ثم حفظ المحلول في راس الماصة البلاستيكي ذات الاستعمال الواحد (Disposable tip for pipette) بعيدا عن الضوء وذلك حسب تعليمات الشركة المصنعة .Abcam

3.3. التحضيرات النسجية Histological preparations

اعتمد في تحضير المقاطع النسجية على طريقة (Suvarna *et al.*, 2019) وتضمنت

الخطوات الآتية:

1.3.3. التثبيت Fixation

تم تثبيت عينات انسجة المعدة الطبيعية والمصابة بسرطان المعدة التي استئصلت من المرضى في محلول الفورمالين بتركيز 10% ، لمدة 18-24 ساعة لغرض التثبيت.

2.3.3. الغسل Washing

غسلت العينات المثبتة بالماء الجاري لعدة مرات بغية إزالة بقايا المثبت الموجود في الانسجة تم حفظت بالكحول الايثيلي 70% لحين بدء الخطوة التالية.

3.3.3. الانكاز Dehydration

مررت العينات في سلسلة تصاعدية التركيز من كحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100% و 100%) على التوالي، ولمدة 30 دقيقة لكل تركيز، وذلك لغرض سحب الماء الموجود داخل الانسجة.

4.3.3. الترويق Clearing

روقت العينات المنتخبة في محلول الزايلين (Xylene) على مرحلتين لمدة 30 دقيقة لكل مرحلة لغرض إزالة محلول الانكاز واستبداله بمحلول يمتزج مع شمع البرافين (Paraffin wax) المنصهر ولتسهيل عملية الارتشاح، ولجعل النسيج شفاف ورائق.

5.3.3. الارتشاح Infiltration

وضعت العينات المنتخبة اولاً في مزيج (خليط) من الزايلين و شمع البرافين (درجة إنصهاره 58 C°) وبالنسبة الحجمية 1:1 في فرن كهربائي بدرجة حرارة 60 C° لمدة ساعة ثم أرتشحت (شربت) العينات بشمع البرافين النقي المنصهر وعلى مرحلتين ولمدة ساعة لكل مرحلة لضمان تشرب العينات بصورة تامة بالشمع.

6.3.3. الطمر (الإسجاء) Embedding

صب شمع البرافين النقي المنصهر في قوالب خاصة معدة لهذا الغرض ثم سجيت العينات المنتخبة داخلها، وتركت القوالب بدرجة حرارة الغرفة حتى يتصلب الشمع، وبعدها فصلت عن القالب وحفظت في مكان بارد الى حين تقطيع العينات.

7.3.3. التقطيع Sectioning

قطعت القوالب بعد تثبيتها في جهاز المشراح اليدوي الدوار (Manual rotating microtome) بسمك $4\mu\text{m}$ ، بعدها نقلت مقاطع الشريط المتسلسل بوساطة الملقط والفرشاة الى حمام مائي درجة حرارته (45 C°) لغرض فرش النسيج، ثم غمرت الشريحة الزجاجية في الحمام المائي بشكل مائل لتحميل جزء من الشريط حسب المطلوب، ومن ثم نقلت ورتبت على الصفيحة الساخنة (Hot plate) بدرجة 45 C° لتجف.

8.3.3. التلوين Staining

لونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسلين هارس (Harris's hematoxylin) – الايوسين (Eosin)، باتباع طريقة العمل المعتمدة من قبل (Suvarna *et al.*, 2019) وكالاتي:

- مررت المقاطع النسجية في محلول الزايلين على مرحلتين ولمدة 30 دقيقة لكل مرحلة.
- مررت المقاطع النسجية في سلسلة تنازلية التركيز من الكحول الأثيلي (100%، 90%)، 80% و70%)، على التوالي لمدة دقيقتين لكل تركيز، ثم غسلت بالماء المقطر.
- لونت المقاطع النسجية بملون هيماتوكسلين هارس لمدة 5-10 دقائق.
- غسلت المقاطع النسجية بالماء الجاري لمدة 10 دقائق إلى أن يتحول لونها إلى الأزرق الفاتح.
- لونت المقاطع النسجية بملون الايوسين الكحولي لمدة دقيقتين.
- بعد ذلك مررت المقاطع النسجية في سلسلة تصاعدية التركيز من الكحول الاثيلي (70%)، 80%، 90%، 100% و100%)، على التوالي لمدة دقيقتين لكل تركيز.
- روقت المقاطع النسجية بالزايلين وعلى مرحلتين لمدة 30 دقيقة لكل مرحلة.

9.3.3. التحميل (الإرساء) Mounting

حملت المقاطع النسجية باستعمال وسط التحميل دي بي اكس (Dibutylphathate Polystyrene Xylene/DPX)، لغرض تثبيت غطاء الشريحة (Cover slide)، مع مراعاة عدم حصول فقاعات هوائية، وتركت لتجف بدرجة حرارة الغرفة.

10.3.3. الفحص والتصوير المجهرى**Examination and microscopic photography**

بعد فحص المقاطع النسجية لانسجة المعدة الطبيعية والمصابة بسرطان المعدة باستعمال المجهر الضوئي المركب (Compound light microscope)، صورت المقاطع المنتخبة وبما يتناسب ومتطلبات الدراسة باستعمال مجهر ضوئي نوع (Meiji techno microscopes) مزود بكاميرا رقمية نوع كانون (Digital camera, Canon) بقوة 18 ميكابيكسل ومتصل بجهاز كومبيوتر (لابتوب) وتحت قوى تكبير مختلفة (40X, 10X, 4X and 100X)، وذلك في مختبر علم الاجنة المتقدم للدراسات العليا في قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة- ابن الهيثم/ جامعة بغداد، فضلا عن استعمال برنامج معالجة وتحليل الصور (Image J program) لتحديد مقياس الرسم (Scale bar) لكل صورة.

4.3. تقنية التلوين الكيميانسجية مناعية**Technique of the immunohistochemical staining**

هي تقنية تستعمل في عملية الكشف عن مستضدات معينة داخل الانسجة الحيوية وتعتمد على مبدأ الارتباط بين الاجسام المضادة والبروتين المستهدف وبذلك يتم الكشف عنه وتحليل تعبيره، اذ يكون تفاعل الجسم المضاد مع المستضد (Antibodies - Antigen) أكثر وضوحا بأستعمال كواشف التحقق اللوني (DAB)، والتي يرتبط فيها الإنزيم بتجويف الجسم المضاد لإنتاج الرواسب اللونية في موقع البروتين، ومن الضروري ان تتضمن اي طريقة تعتمد على مبدأ التلون المناعي الكيميانسجي تهيئة عينات السيطرة الايجابية (Positive Control) والسلبية (Negative control)، وذلك لغرض اختبار خصوصية وحساسية الاجسام المضادة الاولية (Primary antibody) المستعملة، ولتوفير صورة فعلية توضح كيف يجب أن يظهر

تلون الجسم المضاد في انسجة المعدة الطبيعية والمصابة بالسرطان، وللتأكد من صحة خطوات البروتوكول وكذلك لضبط التوقيتات المتبعة لكل مرحلة، اذ تم اخذ عينة السيطرة الايجابية من نسيج سرطان القولون بالنسبة الى CDX2، نسيج سرطان المعدة بالنسبة الى MUC5AC ونسيج سرطان الخلية الدبقية (Gliomas cell) بالنسبة الى SOX2، وذلك وحسب تعليمات الشركة المصنعة (Abcam).

اما عينة السيطرة السلبية فقد تم استعمالها للتأكد من صحة الاختبار السالب، ويتم ذلك باستعمال عينات التحكم الايجابية نفسها المذكوره في اعلاه مع اتباع خطوات طريقة التلون المناعي الكيمونسجي نفسها باستثناء عدم اضافة الجسم المضاد الاولي، بغية التحقق من حساسية الاجسام المضادة الاولية المستعملة وذلك حسب تعليمات الشركة المصنعة (Abcam)، وتم الاعتماد بالخطوات الأساسية لبروتوكول تقنية التلوين الكيميانسجية مناعية وفق تعليمات الشركة المصنعة (Abcam) وهي على النحو الآتي:

1.4.3. تحضير المقاطع النسجية:

Preparation of histologic sections

اجريت مراحل تحضير المقاطع النسجية وفق ما ذكر في الفقرة 3.3، باستثناء تحميل

شريط المقاطع النسجية المنتخبة كان على شرائح زجاجية مجهرية موجبة الشحنة (Positivel charged slides).

2.4.3. عملية ازالة الشمع واعادة ترطيب النسيج

Deparaffinization and Rehydration

- ازالة شمع البرافين Dewaxing: ازيل الشمع من المقاطع النسجية بوضعها داخل فرن كهربائي بدرجة حرارة 60 C° لمدة 30 دقيقة، ثم وضعت في محلول الزايلين على مرحلتين لمدة 15 دقيقة لكل مرحلة، لاذابة ماتبقى من الشمع .
- عملية اعادة الماء (ترطيب النسيج) Rehydration: مررت الشرائح الزجاجية بسلسلة تنازلية التركيز من الكحول الايثيلي (100 %، 100 %، 90 %، 80 % و 70 %) على التوالي لمدة 5 دقائق لكل تركيز، ثم وضعت الشرائح في الماء المقطر لمدة 5 دقائق لحين تنفيذ الخطوة التالية.

3.4.3. استرجاع المستضد Antigen retrieval

- تم في هذه الخطوة وضع محلول استرجاع المستضد والمحضر وفق الفقرة 3.4.2.3. في Coplin jar ووضع في الحمام المائي بدرجة حرارة (95 C°) لحين تسخين المحلول بعدها استخرج ووضع في الشرائح الزجاجية المحملة بالمقاطع النسجية ثم ارجعت الى داخل الحمام المائي بدرجة حرارة (95 C°) ولمدة 30 دقيقة. تكمن اهمية هذه الخطوة لغرض كشف مواقع المستضدات المغلفة (Mask) نتيجة تكوين جسور مثيلية (Methylene bridges) (اواصر بروتينية عرضية) بفعل عملية التثبيت، وبذلك تستعمل الطريقة الانزيمية لاسترجاع المستضد لتحطيم هذه الجسور وكشف مواقع المستضد (Epitopes) والسماح بارتباط الاجسام المضادة بها.
- استخراج Coplin jar من الحمام المائي وترك ليبرد بدرجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة.

- غسلت الشرائح الزجاجية في محلول الغسل دارى الفوسفات الملحي (PBS)، على مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة.
- جففت الشرائح جيدا بواسطة منديل، وحدد المقطع النسجي المراد دراسته بواسطة قلم تحديد النسيج (Pap-pin).

4.4.3. غلق انزيم البيروكسيداز Peroxidase blocking

- وضعت الشرائح الزجاجية المحملة بالمقاطع النسجية بشكل افقي ومستقيم داخل غرفة رطبة (Humid chamber)، ثم اضيف كمية كافية (تقريبا $25 - 100 \mu l$) حسب حجم المقطع النسجي) من محلول غلق انزيم البيروكسيداز (Peroxidase blocking solution)، الى المقطع النسجي المحدد وحظنت بدرجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق.
- غسلت الشرائح الزجاجية في محلول الغسل دارى الفوسفات الملحي (PBS)، على مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة.

5.4.3. البروتين الغالق Blocking protein

- اضيفت كمية كافية من محلول البروتين الغالق (Blocking protein) الى المقطع النسجي المحدد وحظنت داخل الغرفة الرطبة بدرجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق.
- غسلت الشرائح الزجاجية في محلول الغسل دارى الفوسفات الملحي (PBS)، وعلى مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة.

6.4.3. الجسم المضاد الاولي Primary antibody

- اضيف الى المقطع النسجي المحدد كمية كافية من الاجسام المضادة الاولية المخففة، وثم حظنت داخل الغرفة الرطبة بدرجة حرارة الغرفة، لمدة ساعة واحدة، (يتترك للباحث تحديد فترة الحضانة المثالية).

- غسلت الشرائح الزجاجية في محلول الغسل دارئ الفوسفات الملحي (PBS)، على مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة.

7.4.3. الجسم المضاد الثانوي Antibody secondary

- اضيف الى المقطع النسجي المحدد كمية كافية من الاجسام المضادة الثانوية (Biolinylated link secondary antibody) ثم حضنت داخل الغرفة الرطبة بدرجة حرارة الغرفة، لمدة 30 دقيقة.
- غسلت الشرائح الزجاجية في محلول الغسل دارئ الفوسفات الملحي (PBS)، وعلى مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة.

8.4.3. ستربتايفيدين انزيم بيروكسيداز

Streptavidin horseradish peroxidase/ HRP

- اضيف الى المقطع النسجي المحدد كمية كافية من انزيم بيروكسيداز (HRP)، وحضنت داخل الغرفة الرطبة بدرجة حرارة الغرفة، لمدة 20 دقيقة.
- غسلت الشرائح الزجاجية في محلول الغسل دارئ الفوسفات الملحي (PBS)، وعلى مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة.

9.4.3. المادة الاساس الكروماجين Substrate chromagen

- اضيف الى المقطع النسجي المحدد يدويا وباستعمال الماصة كمية كافية من مولد الكاشف اللوني الكروماجين (DAB)، الذي تم تحضيره انيا وحفظ بعيدا عن الضوء وفق الفقرة 5.4.2.3، ومن ثم حضنت داخل الغرفة الرطبة بدرجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق.

- غسلت الشرائح الزجاجية في محلول الغسل دارئ الفوسفات الملحي (PBS)، وعلى مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة.

10.4.3. التلوين بملون هيماتوكسيلين Hematoxylin staining

- مررت الشرائح النسجية بسلسلة تصاعدية التركيز من الكحول الايثيلي (70%، 80%)
- وضعت المقاطع النسجية في محلول الزايلين على مرحلتين لمدة 5 دقائق لكل مرحلة بغية ازالة الكحول من الانسجة.
- لونت المقاطع النسجية بملون هيماتوكسيلين هارس (Harris's hematoxylin) لمدة 5 دقائق.
- غسلت المقاطع النسجية بالماء الجاري لمدة 5 دقائق.
- حملت المقاطع النسجية باستعمال وسط التحميل دبي بي اكس (DPX)، ووضع عليها غطاء الشريحة، ثم تركت لتجف بدرجة حرارة الغرفة، وبذلك أصبحت جاهزة للفحص النسجي.

11.4.3. الفحص والتصوير المجهرى

Examination and microscopic photography

اجريت مراحل فحص وتصوير المقاطع النسجية المنتخبة وفق ما ذكر في الفقرة 9.3.3.

5.3. نظام النقاط Scoring system

حسبت الخلايا السرطانية من اربع مساحات على الأقل على قوة التكبير 10X and 40X، بشكل لا يقل فيه مجموع الخلايا السرطانية عن 100 خلية عشوائية، إذ تم عد الخلايا الملونة في كامل الشريحة، واعتبرت الخلايا التي تبدي لونا بنيا في النوى ايجابيا بالنسبة لكلا من

CDX2 and SOX2، بينما اعتبرت الخلايا التي تبدي لونا بنيا في غشاء او سايتولازم الخلايا ايجابية بالنسبة الى MUC5AC، وتعد الخلايا سلبية عندما لاتبدي الخلايا لونا بنيا في نوى او اغشية او سايتوبلازم الخلايا للواسمات المستعملة، وتم تصنيف النسبة المئوية للخلايا السرطانية الملونة إلى اربعة فئات وفق نظام التسجيل الموضحة في الجدول (3-4).

جدول (3-4): نظام النقاط Scoring system لكل من SOX2 و MUC5AC, CDX2

SOX2 (Zhang <i>et al.</i> , 2010)	CDX2 Halder <i>et al.</i> , (2018)	MUC5AC Kageyama-Yahara <i>et</i>) (<i>al.</i> , 2014	score
Stained cells (%)	Stained cells (%)	Stained cells (%)	
% 0	%5-0	% 0	0
%9-1	%35-6	%9-1	+1
%50-10	%65-36	%50-10	+2
%100-51	%100-66	%100-51	+3

6.3. التحليل الاحصائي Statistical Analysis

تم اجراء التحليل الاحصائي لجميع العينات وذلك باعتماد برنامج الحزمة الاحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for Social Science /SPSS) اصدار IBM- v24، وتم استخراج المتوسط (Mean) الانحراف المعياري (Standard deviation) لغرض تقييم الاختلافات بين العينات المدروسة، اما النسبة المئوية فحسبت وفق استخدام مربع كاي (Chi-square) لتفسير قيم P- values عند مستوى الدلالة $P < 0.05$ (Daniel and Cross,) (2013).

الفصل الرابع

النتائج

Results

4.11. النتائج The results

اظهرت الدراسة الحالية مجموعة من النتائج تم ادراجها تحت العناوين الاتية:

1.4. الدراسة النسجية المرضية Histopathological study

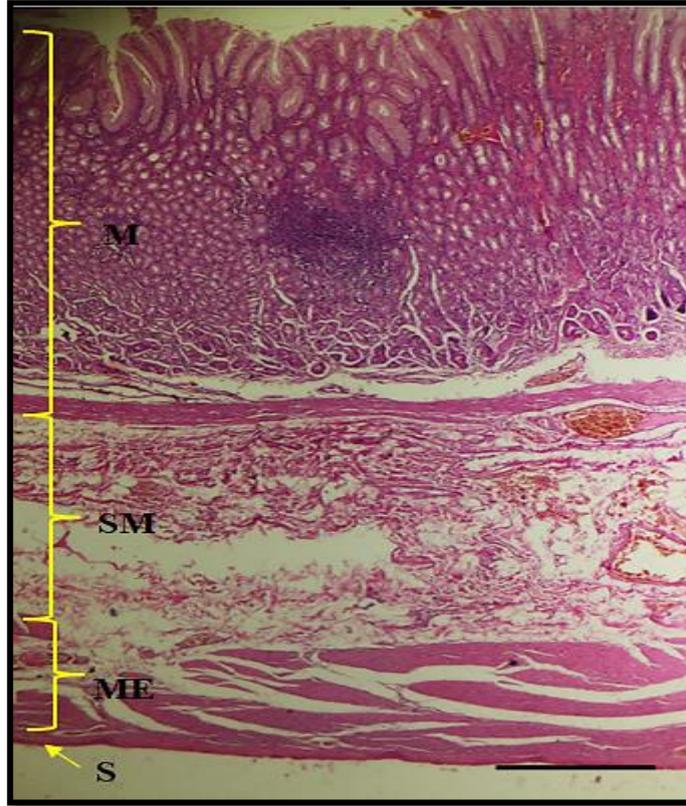
1.1.4. مجموعة السيطرة Control group

اوضحت نتيجة الدراسة الحالية ان جدار معدة الانسان مؤلف من اربع طبقات رئيسية

وهي: الطبقة المخاطية (Mucosa layer)، الطبقة تحت المخاطية (Submucosa layer)،

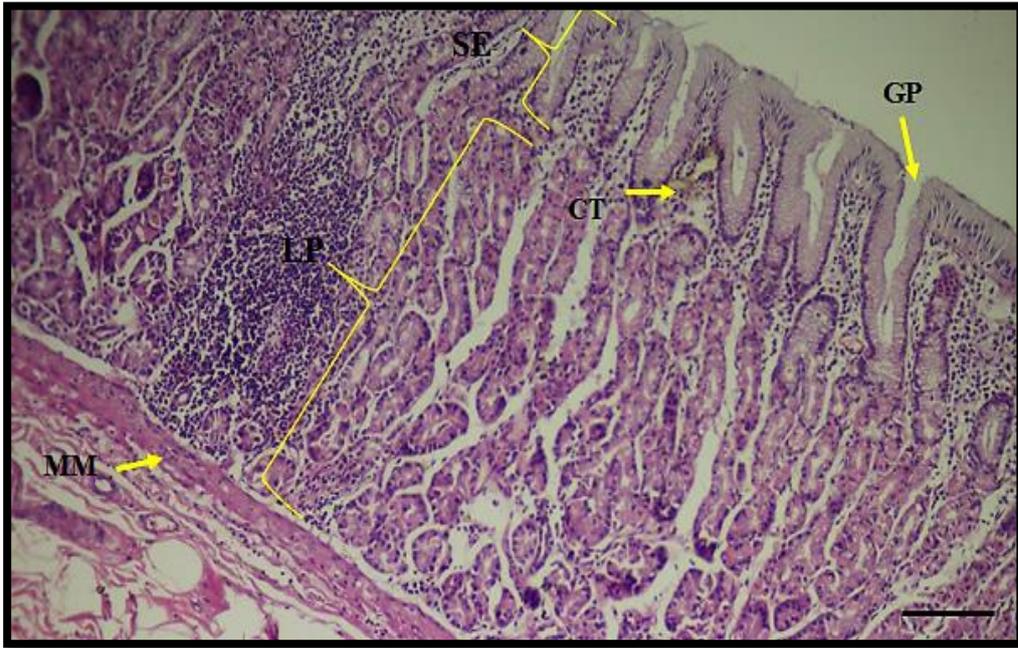
الطبقة العضلية الخارجية (Muscular externa layer) واخيرا الطبقة المصلية (Serosa)

(layer) شكل (1-4).

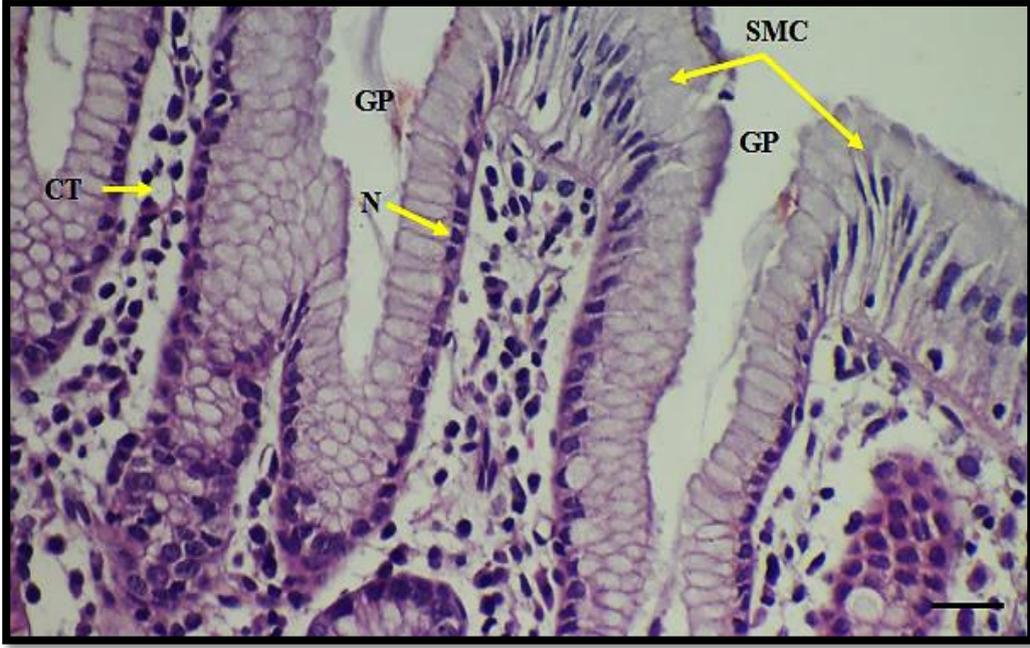


شكل (1-4)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح الطبقات الاربع الرئيسية والمتمثلة بالطبقة المخاطية (M)، الطبقة تحت المخاطية (SM)، الطبقة العضلية الخارجية (ME) والطبقة المصلية (S)، (H&E)، (scale bar 500µm, 4X).

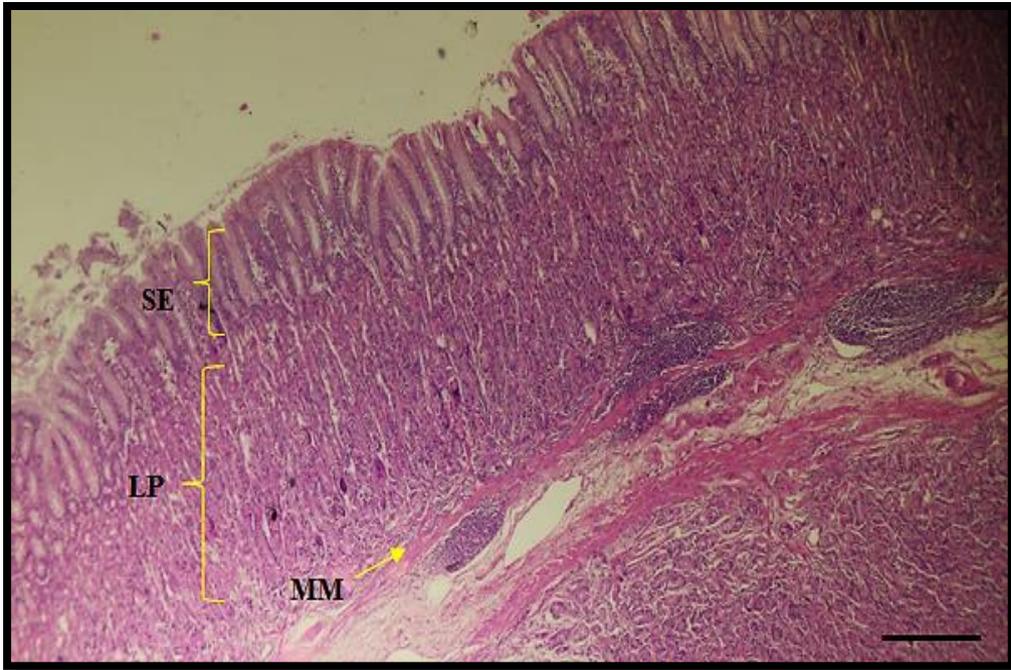
بينت نتيجة الدراسة الحالية ان الطبقة المخاطية تتألف نسيجيا من ثلاث طبقات ثانوية متمثلة بالظهارة السطحية (Surface epithelium)، الصفيحة الاصيلية (Lamina propria) والعضلية المخاطية (Muscularis mucosae)، اتصفت الظهارة السطحية بكونها مبطنة بنسيج ظهاري عمودي بسيط (Simple columnar epithelium) مؤلف من خلايا عمودية ذات نوى بيضوية (Oval nuclei) او مستديرة (Rounded) قاعدية التموضع تعرف بالخلايا المخاطية السطحية (Surface mucous cells) كما تحتوي الظهارة السطحية على العديد من الانحناءات تبدو متباينة الارتفاع تمتد وتبرز نحو الداخل تدعى النقر المعديّة (Gastric pits)، المبطنة بالخلايا العمودية، وهي تمثل امتدادا للظهارة السطحية (الاشكال 2-4، 3-4، 4-4 و 5-4).



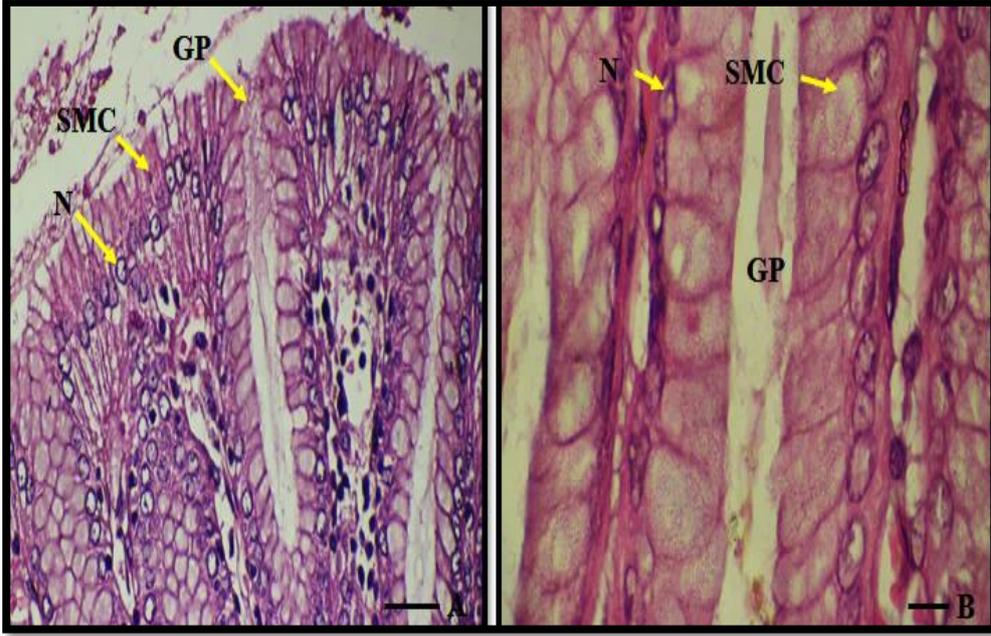
شكل (2-4)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، بواب المعدة، يوضح التركيب النسيجي للطبقة المخاطية، لاحظ: الظهارة السطحية (SE)، الصفيحة الاصيلية (LP)، العضلية مخاطية (MM)، النقر المعديّة (GP)، والنسيج الضام (CT) (H&E)، (scale bar 200µm, 10X).



شكل (3-4)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح مكونات الظهارة السطحية للطبقة المخاطية، لاحظ: الخلايا المخاطية السطحية (SMC)، النقر المعدية (GP) والنواة قاعدية التموضع (N) والنسيج الضام (CT), (H&E), (Scale bar 50µm, 40X).



شكل (4-4)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، فؤاد المعدة، يوضح التركيب النسيجي للطبقة المخاطية، لاحظ: الظهارة السطحية (SE)، والصفحة الاصيلية (LP) والعضلية المخاطية (MM), (H&E) (scale bar 200µm, 4X).

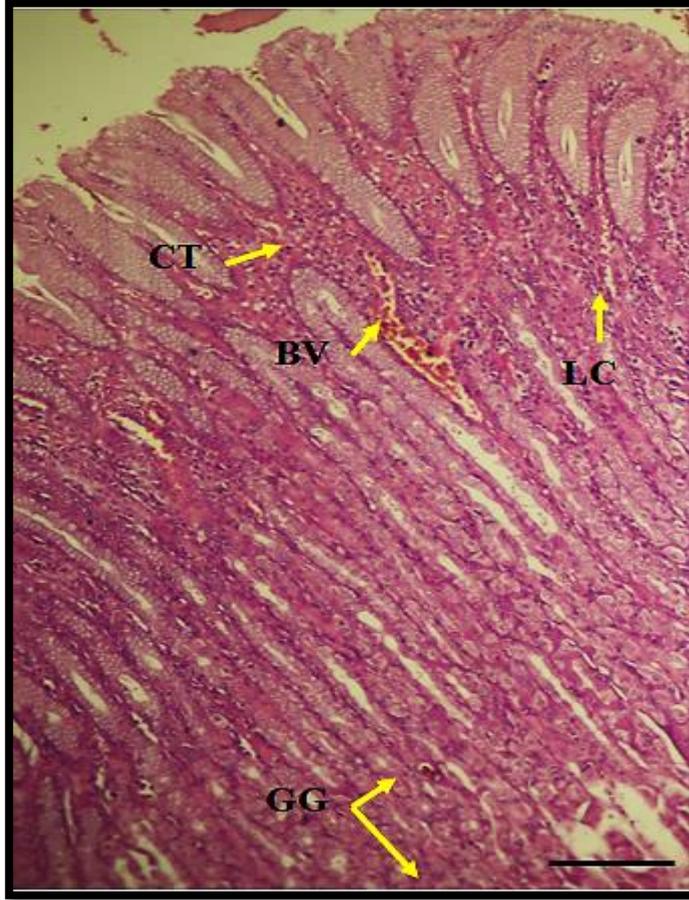


شكل (4-5) - مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح مكونات الظهارة السطحية للطبقة المخاطية، لاحظ: الخلايا المخاطية السطحية العمودية الشكل (SMC)، النقر المعدي (GP) والنواة قاعدية التموضع (N) (H&E) A: (scale bar 50µm, 40X) ، B: (scale bar 20µm, 100X).

اما الصفيحة الاصيلية فقد ظهرت مؤلفة من نسيج ضام مفكك (Loose connective tissue) تتخلله الاوعية الدموية (Blood vessels) والخلايا اللمفاوية (Lymphocytes) فضلا عن احتوائها على العديد من الغدد المعديّة (Gastric glands) النيبية البسيطة (Simple tubular) او المتفرعة البسيطة (Simple branched)، وتفتح هذه الغدد في اخاديد النقر المعديّة، كما اظهر الفحص النسجي للغدد المعديّة بانها مبطنه بالخلايا الجدارية (Parietal cells)، الخلايا الرئيسيّة (Chief cells)، والخلايا المخاطية العنقية (Mucous neck cells)، الاولى بدت اكبر حجما بيضوية او اهليجية الشكل ذات نوى مركزية التموضع، والثانية كانت اكثر عددا وذات شكل هرمي مع نوى مضغوطة بالقرب من الجزء القاعدي للغدة، وكانت الخلايا

المخاطية العنقية، على شكل مجاميع صغيرة او منفردة غير منتظمة الشكل، ذات نوى قاعدية

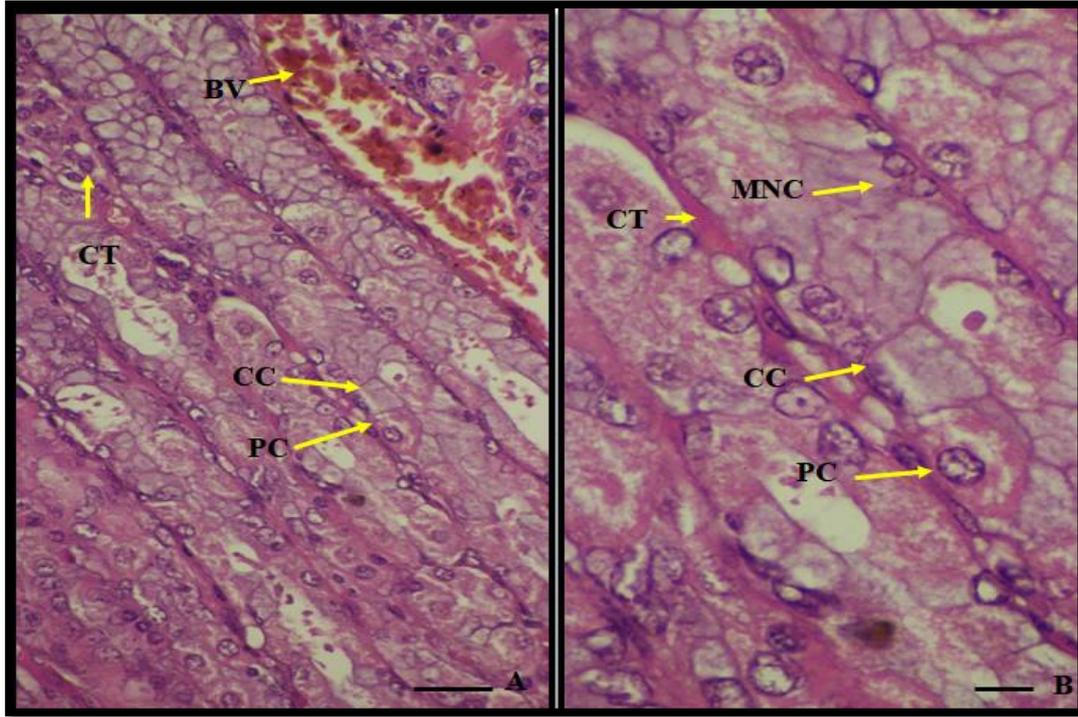
التموضع كما في الشكل (6-4 و 7-4).



شكل(6-4)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، جسم المعدة، يوضح مكونات

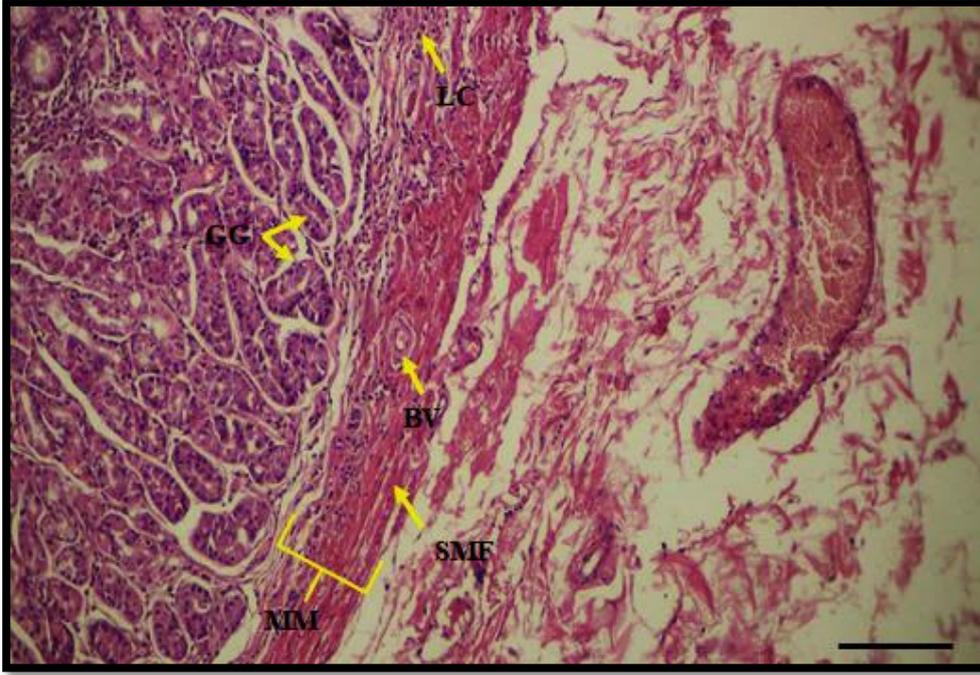
الصفيحة الاصيلة للطبقة المخاطية المتمثلة بالنسيج الضام (CT)، الغدد المعدية (GG)، الخلايا

المفاوية (LC)، والاووعية الدموية (BV) (H&E)، (scale bar 200µm , 10X)،

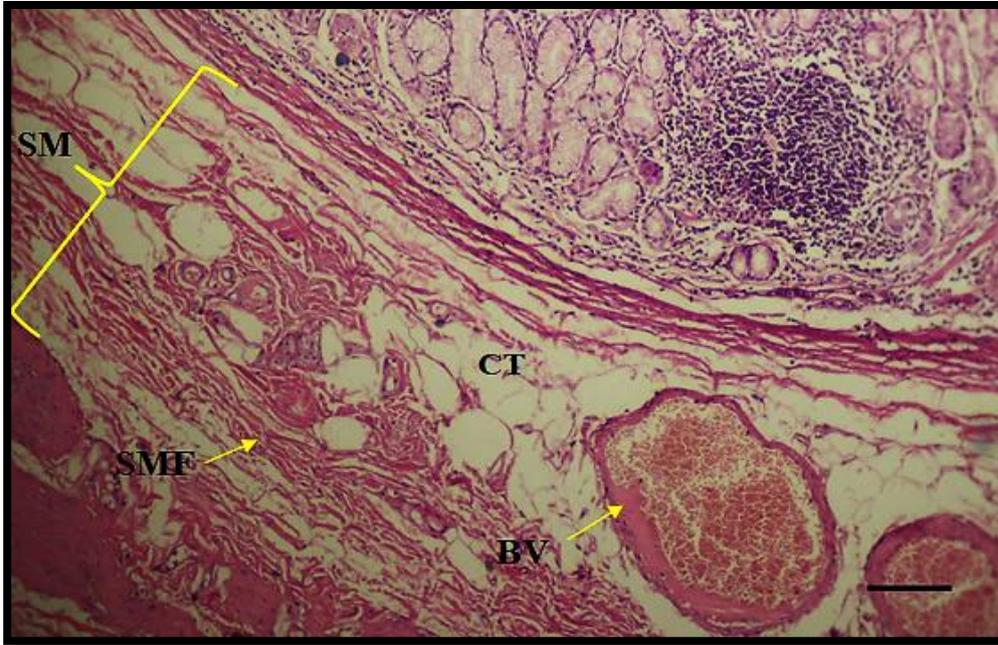


شكل (4-7) - مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للغدد المعدية ضمن الصفيحة الاصيلية للطبقة المخاطية، لاحظ: النسيج الضام (CT)، الاوعية الدموية (BV)، الخلايا الجدارية (PC)، الخلايا الرئيسية (CC)، الخلايا العنقية مخاطية (MNC)، (H&E)، A، (scale bar 20µm, 100X) :B، (scale bar 50µm, 40X).

اما الطبقة المخاطية العضلية فقد ظهرت مكونة من نمط واحد من الالياف العضلية الملساء (Smooth muscle fibers) تتخللها الاوعية الدموية والخلايا اللمفاوية، (شكل 4-8)، تتموضع الطبقة المخاطية العضلية مباشرة تحت النهاية القاعدية للغدد المعدية لتفصل الطبقة المخاطية عن الطبقة تحت المخاطية التي تتألف من نسيج ضام مفكك (Loose connective tissue) يحتوي على الاوعية الدموية والخلايا اللمفاوية والالياف العضلية الملساء فضلا عن ضفائر مايسنر العصبية (Meissners plexuses) كما لوحظ امتداد الطبقة تحت مخاطية من الطبقة العضلية المخاطية الى الطبقة العضلية الخارجية الشكل (4-9 و 4-10).



شكل(8-4)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للطبقة العضلية المخاطية (MM)، لاحظ: الالياف العضلية الملساء (SMF)، الاوعية الدموية (BV)، والخلايا المفاوية (LC)، (H&E)، (scale bar 50μm, 40X).

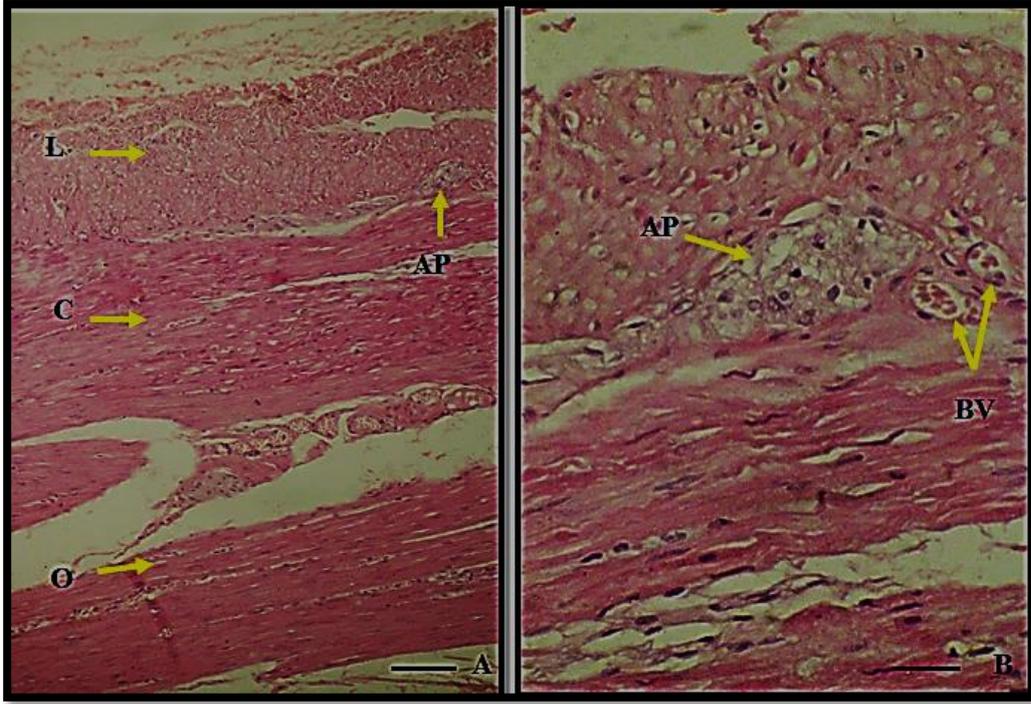


شكل(9-4)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للطبقة تحت المخاطية (SM)، لاحظ: النسيج ضام (CT)، الالياف العضلية الملساء (SMF)، الاوعية الدموية (BV)، (H&E)، (scale bar 50μm, 40X).



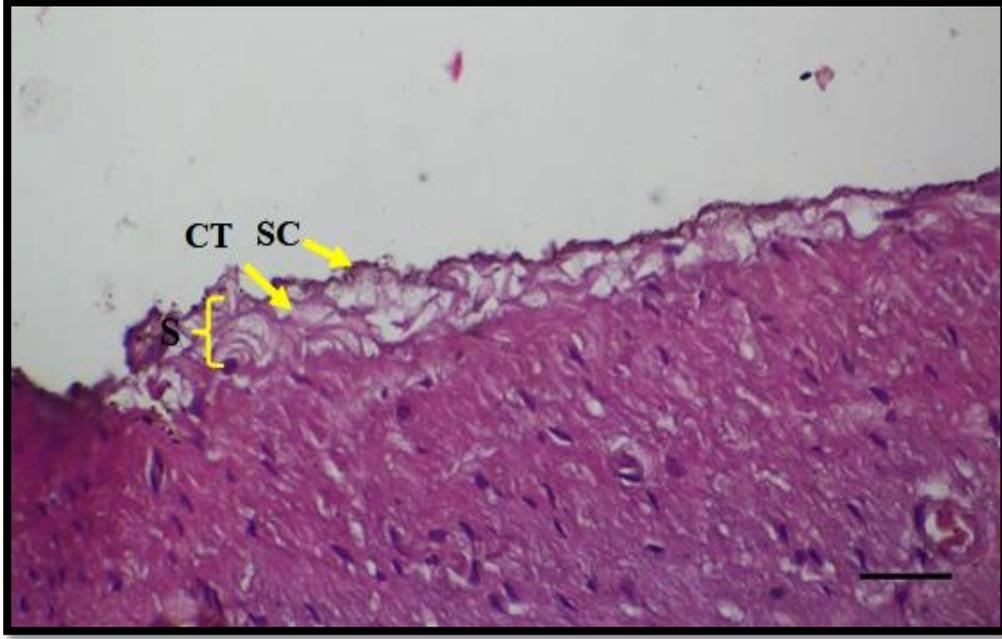
شكل (4-10) - مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح الياف مايسنر العصبية (MP)، ضمن الطبقة تحت المخاطية (SM)، (H&E)، (scale bar 50µm, 40X).

كما اظهر الفحص النسجي ان الطبقة العضلية الخارجية تتكون من ثلاث طبقات ثانوية من الالياف العضلية الملساء، تنتظم في ثلاثة اتجاهات الداخلية (Inner)، مرتبة بشكل مائل (Oblique)، الوسطى (Middle)، مرتبة بشكل دائري (Circular) والخارجية (Outer)، مرتبة بشكل طولي (Longitudinal). فضلا عن وجود الاوعية الدموية والالياف العصبية المتمثلة بالياف أورباخ العصبية (Auerbach's plexus) شكل (4-11 و 4-12).



شكل (11-4)- مقطع مستعرض في جدار المعدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح الطبقات الثلاثة للطبقة العضلية الخارجية (ME)، والمتمثلة باللياف العضلية الملساء المرتبة بشكل مائل (O) نحو الداخل والدائرية (C) في الوسط والطولية (L) نحو الخارج، الاوعية الدموية (BV) وظفيرة اورياخ العصبية (AP) (H&E)، A: (scale bar 200µm, 10X)، B: (scale bar 50µm, 40X).

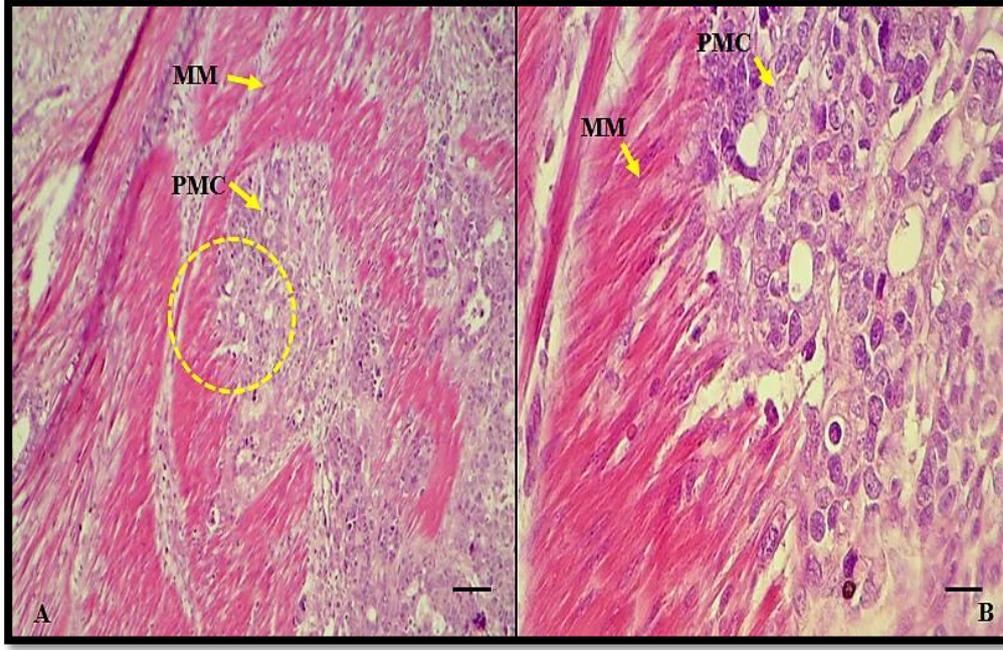
اما الطبقة المصلية فقد بينت نتائج الفحص النسجي انها عبارة عن طبقة رقيقة من نسيج ضام مفكك مغطاة بطبقة من الظهارة المتوسطة (Mesothelium layer) المؤلفة من صف واحد من الخلايا الحرشفية (Squamous cells)، شكل (12-4).



شكل (4-12)- مقطع مستعرض في جدار المعدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح التركيب النسيجي للطبقة المصلية (S)، لاحظ: النسيج الضام (CT) والخلايا الحشوية (SC) (H&E) (scale bar) (200µm, 10X).

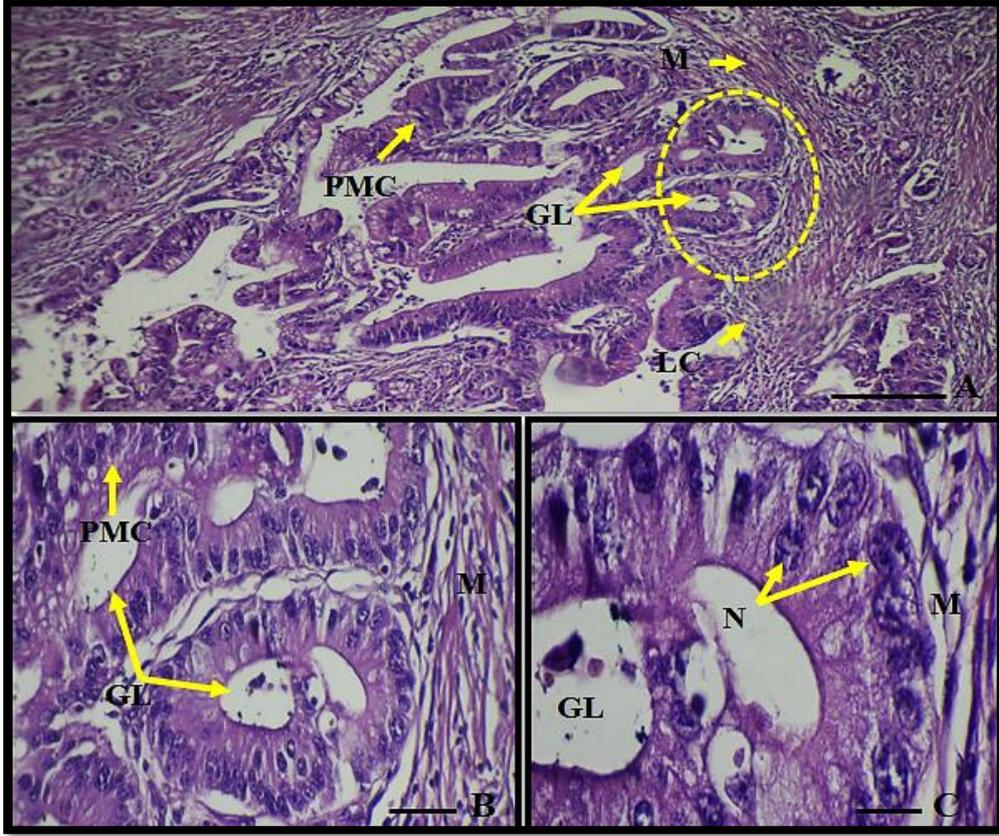
2.1.4. المجموعة المصابة بسرطان المعدة gastric Carcinoma group

اظهرت نتائج فحص النسيجي للمقاطع الملونة بملون H&E لانسجة المرضى المصابين بسرطان المعدة حصول تغيرات في حجم وشكل الخلايا السرطانية (Malignant cells)، فقد ظهرت الخلايا السرطانية متعددة الاشكال (Pleomorphic Malignant cells/PMC)، غير منتظمة، كما لوحظ ارتشاحها واختراقها بدرجات مختلفة ضمن طبقات جدار المعدة شكل (4-13).



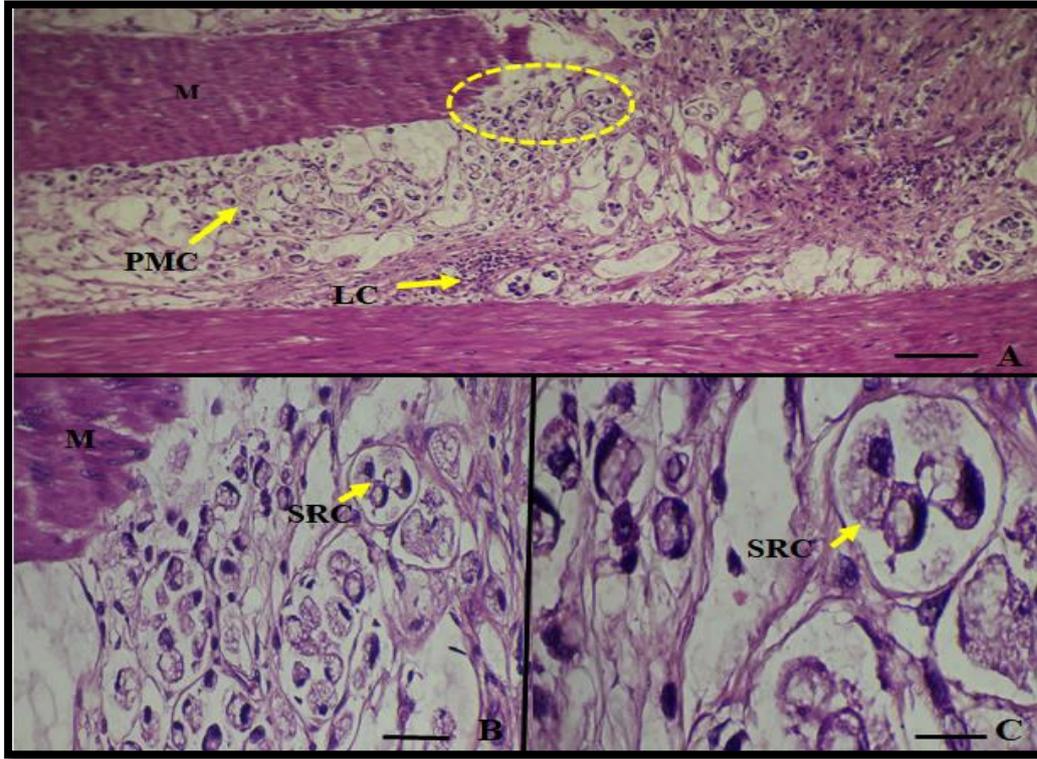
شكل (4-13)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المنتشر، ضعيف التمايز، يوضح: الخلايا السرطانية الغازية متعددة الأشكال (PMC) للطبقة العضلية (M) لجدار المعدة (H&E)، A: (scale bar 50 μ m، 40X): B: (scale bar 200 μ m، 10X).

فيما يتعلق بالنمط النسيجي فقد اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان سرطان الخلايا الظهارية الغدية (Adenocarcinoma)، هو النمط الاكثر شيوعا، وقد شمل على نوعين فرعيين، ظهر الاول وهو سرطان المعدة النوع المعوي (Intestinal type) مكون من تراكيب غدية متفرعة ومبطنة بخلايا سرطانية عمودية غير منتظمة الشكل، مرتبة في عدة طبقات بدت وكانها نسيج مطبق كاذب (Pseudostratified tissue)، ذات نوى مفرطة الكروماتين مع حصول تغير في قطر تجويف الغدة (Gland lumen). كما لوحظ انتشار الخلايا للمفاوية مع الخلايا السرطانية خلال طبقات جدار المعدة والاعوية الدموية وهذه الحالة تعرف بالغزو (Invasion) فضلا عن ظهور الخلايا السرطانية لهذا النوع بنشاط انقسامي وبدرجات متفاوتة من التمايز تراوحت من درجة جيدة التمايز (Well differentiated)، الى درجة ضعيفة التمايز (Poorly differentiated) والاخير قد اتصف بفقدان البنية الخلوية والنسجية لنسيج سرطان المعدة، شكل (4-14).

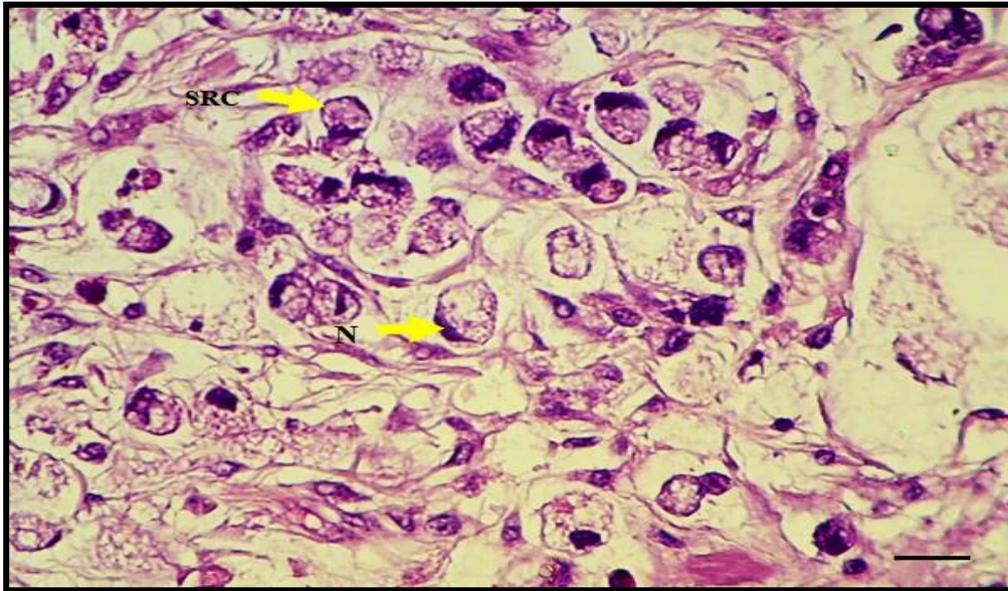


شكل (14-4)- مقطع مستعرض في سرطان المعدة، نوع المعوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التغيرات الحاصلة في تجويف التراكيب الغدية (GL) وغزو الخلايا السرطانية متعددة الاشكال (PMC) والخلايا اللمفاوية (LC) للطبقة العضلية (M) (H&E)، A : (scale bar 200µm, 10X)، B : (scale bar 50µm, 40X)، C : (scale bar 20µm, 100X).

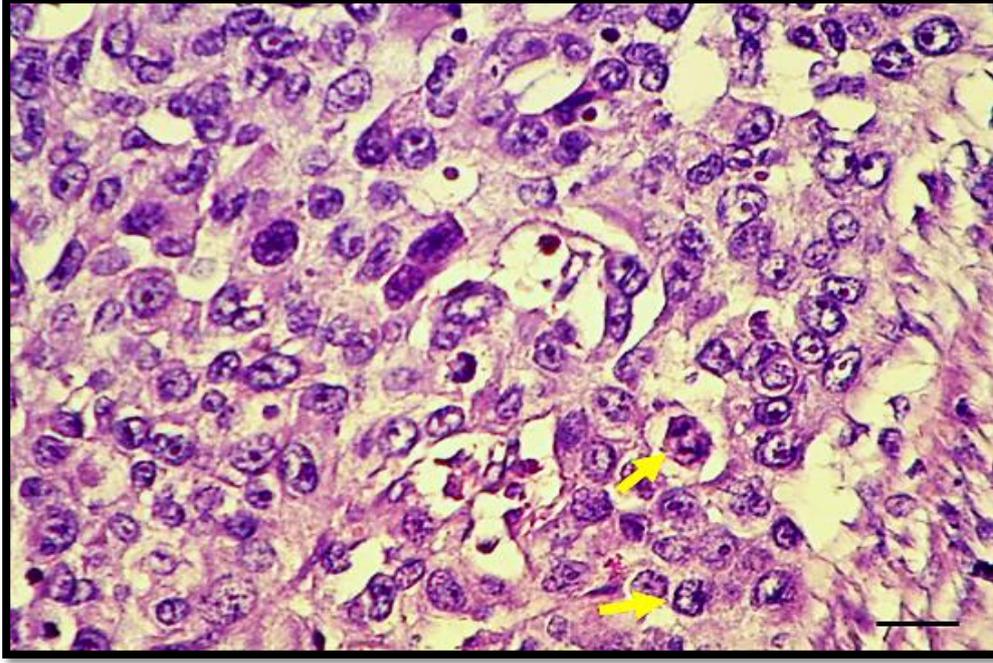
اما النوع الثاني وهو سرطان المعدة النوع المنتشر (Diffuse type)، فقد لوحظ انه مكون من خلايا سرطانية غازية مبعثرة غير متماسكة (Discohesive) كبيرة الحجم ذات سايتوبلازم متوسع ونوى غير مركزية تقع الى المحيط الخارجي مشكلا خلية اشبه بالخاتم (Signet ring cell) تخترق سدى الورم (Tumor stroma)، بشكل منفصل او على شكل تجمعات صغيرة (Small clusters)، كما لوحظ انتشار الخلايا اللمفاوية مع الخلايا السرطانية خلال طبقات جدار المعدة، اتصف هذا النوع ايضا، بكون بنيته النسجية تقتقد الى التراكيب الغدية، كما اتصفت نوى الخلايا السرطانية فيه بنشاط انقسامي عالي، شكل (4-15، 4-16، 4-17).



شكل (4-15)- مقطع مستعرض في سرطان المعدة نوع المنتشر، ضعيف التمايز، يوضح فقدان التراكيب الغذائية، غزو الخلايا السرطانية متعددة الاشكال (PMC) والمتمثلة بخلايا حلقة الخاتم (SRC)، والخلايا للمفاوية (LC) خلال الطبقة العضلية (M) وسدى نسيج المعدة (H&E)، A: (scale bar 200µm, 10X)، B: (scale bar 50µm, 40X)، C: (scale bar 20µm, 100X).



شكل (4-16)- مقطع مستعرض لسرطان المعدة نوع المنتشر، ضعيف التمايز يوضح: خلايا حلقة الخاتم (SRC) غازية لسدى المعدة، نواة (N) طرفية التموضع، مع كروماتين نووي كثيف (H&E). (scale bar 50µm, 40X).



شكل (4-17)- مقطع مستعرض في سرطان المعدة من النوع المنتشر، ضعيف التمايز، يوضح: النشاط الانقسامى لنوى الخلايا السرطانية (Polarity mitosis، السهم الاصفر) (H&E)، (scale bar 50µm,) (40X).

2.4. توزيع عينات الدراسة حسب المؤشرات السريرية المرضية

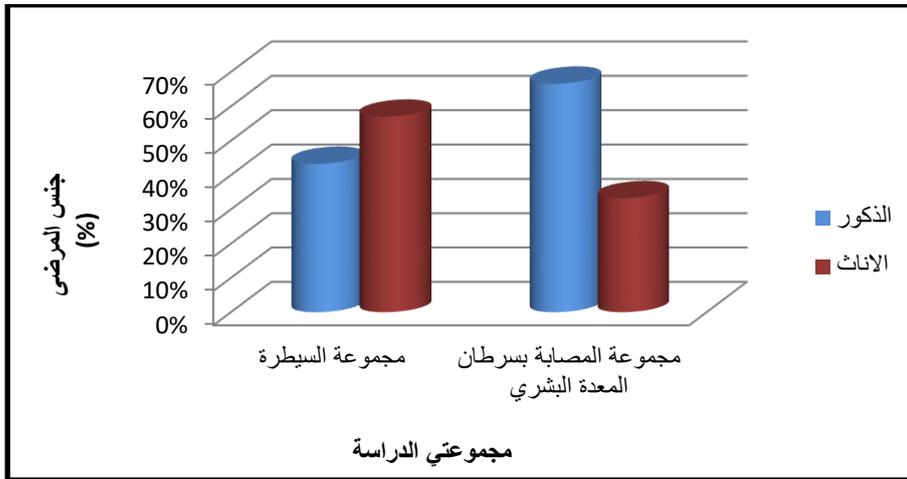
Distribution of the study samples according to Clinicopathological parameters

1.2.4. الجنس Gender

اظهرت النتيجة الحالية بان عدد الاناث في مجموعة السيطرة كانت 17 (56.67%) حالة بينما بلغ عدد الذكور 13 (43.33%) حالة مع نسبة الذكور الى الاناث (M:F) 1.3:1 (غالبية الحالات من الاناث) اما في المجموعة المصابة بسرطان المعدة فقد بلغ عدد الاناث 10 (33.33%) حالة في حين بلغ عدد المرضى من الذكور 20 (66.67%) حالة مع نسبة الذكور الى الإناث 1:2 (اي غالبية المرضى من الذكور)، وكما موضح بالجدول (4-1) والشكل (4-18).

جدول (1-4)- توزيع عينات الدراسة حسب الجنس

الجنس	مجموعة السيطرة العدد (النسبة)	المجموعة المصابة العدد (النسبة)
الاناث	17 (56.67%)	10 (33.33%)
الذكور	13 (43.33%)	20 (66.67%)
المجموع الكلي	30 (100%)	30 (100%)
نسبة الذكور : الاناث	1.3 : 1	1 : 2



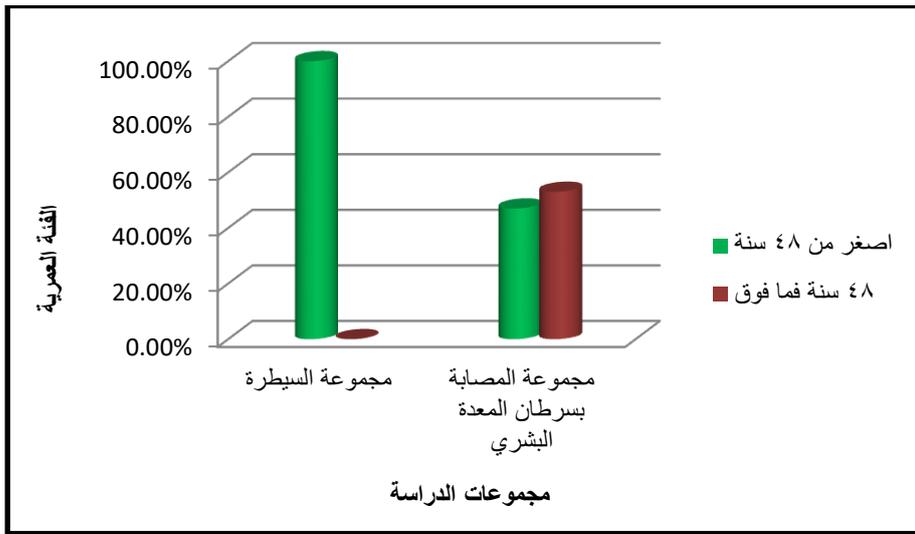
شكل (18-4)- رسم بياني يوضح توزيع عينات الدراسة حسب الجنس

2.2.4. العمر Age

اظهرت النتيجة الحالية بان اعمار المرضى في مجموعة السيطرة تراوحت ما بين 33-48 سنة وقد كان جميعها 30(100%) حالة ضمن الفئة العمرية الاصغر من 48 سنة مع متوسط عمر 41.8 ± 4.266 سنة، بينما في المجموعة المصابة بسرطان المعدة تراوحت اعمارهم بين 18-76 سنة مع متوسط عمر 48.39 ± 12.390 ، وقد بلغ عدد المرضى 14 (46.67%) حالة ضمن الفئة العمرية الاصغر من 48 سنة، مع متوسط عمر 40 ± 12.390 ، في حين بلغ عدد المرضى ضمن الفئة العمرية 48 سنة فما فوق 16 (53.33%) حالة مع متوسط عمر 52.8 ± 12.390 ، كما موضح في جدول (2-4) والشكل (19-4).

جدول (2-4)- توزيع عينات الدراسة حسب العمر

المجموعة المصابة		مجموعة السيطرة		الفئة العمرية
متوسط العمر Mean ± SD	العدد (النسبة)	متوسط العمر Mean ± SD	العدد (النسبة)	
40±12.390	14(46.67%)	41.8±4.266	30(100%)	اصغر من 48 سنة
52.8±12.390	16(53.33%)	—	0(0%)	48 سنة فما فوق



شكل(4-19)- رسم بياني يوضح توزيع عينات الدراسة حسب العمر

3.2.4. الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

Histopathological types of gastric carcinoma

قسم سرطان المعدة حسب النمط الظاهري (Phenotype pattern) الى النوع المنتشر،

شخص عند 14 (46.67%) حالة { 6 (20%) حالة من الذكور مقابل 8 (26.67%) حالة من

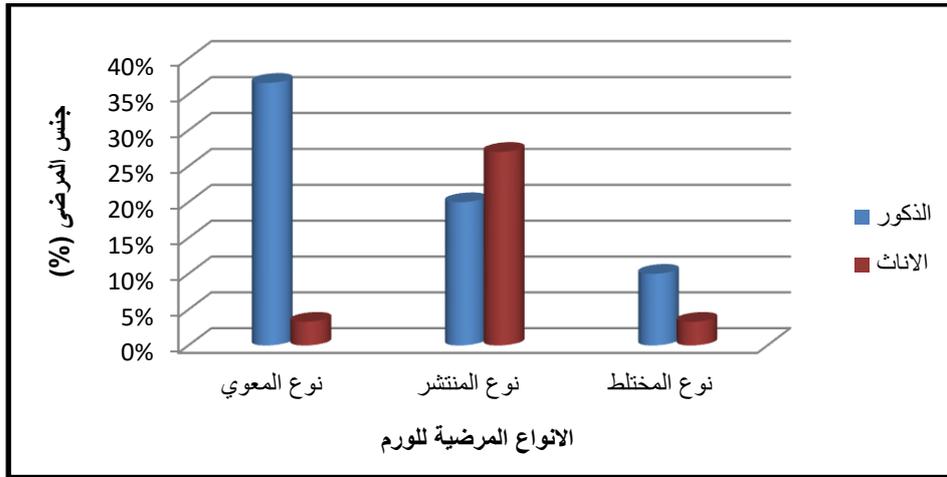
الاناث}، والنوع المعوي شخص عند 12 (40%) حالة { 11 (36.67%) حالة من الذكور مقابل

1 (3.33%) حالة من الاناث}. النوع المختلط شخص عند 4 (13.33%) حالة { 3 (10%) حالة

من الذكور مقابل 1 (3.33%) حالة من الاناث}، وكما موضح في الجدول (3-4) والشكل (4-

جدول رقم (3-4)- توزيع العينات حسب الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

نوع الورم Type of tumor	الذكور العدد (النسبة)	الاناث العدد (النسبة)	المجموع الكلي العدد (النسبة)
نوع المنتشر Diffuse type	6 (20%)	8 (26.67%)	14 (46.67%)
نوع المعوي Intestinal type	11 (36.67%)	1 (3.33%)	12 (40%)
نوع المختلط Mixed type	3 (10%)	1 (3.33%)	4 (13.33%)
المجموع الكلي / العدد (النسبة)	20 (66.67%)	10 (33.33%)	30 (100%)



شكل (4-20)- رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

4.2.4. درجة تمايز سرطان المعدة Grade of gastric carcinoma

بينت النتيجة الحالية بان اغلب درجات تمايز سرطان المعدة كانت ضمن الدرجة معتدلة

التمايز وقد شخصت عند 19 (63.33%) حالة { 14 (46.67%) حالة في الذكور مقابل 5

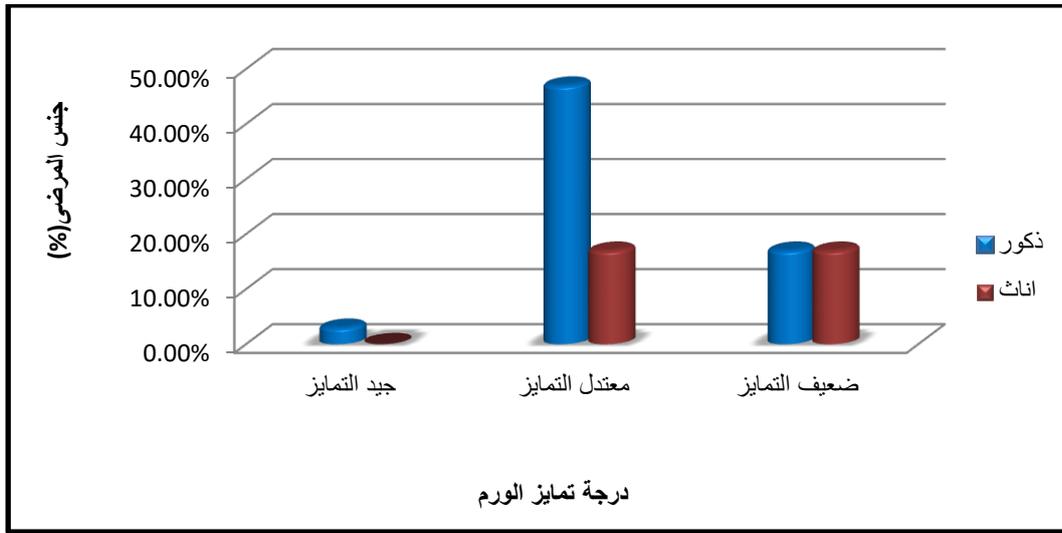
(16.66%) حالة في الاناث}، فيما شخصت الدرجة ضعيفة التمايز عند 10 (33.33%) حالة

{ 5 (16.67%) حالة في كلا الجنسين}، اما الدرجة جيدة التمايز فقد شخصت عند 1 (3.33%)

حالة ذكر، وكما هو موضح في الجدول (4-4) والشكل (4-21).

جدول (4-4)- توزيع العينات حسب درجة تمايز سرطان المعدة

المجموع الكلي العدد(النسبة)	الاناث العدد(النسبة)	الذكور العدد(النسبة)	Grade of tumor درجة تمايز الورم
19(63.33%)	5(16.66%)	14(46.67%)	moderate differentiated معتدل التمايز
10(33.33%)	5(16.67%)	5(16.67%)	poorly differentiated ضعيف التمايز
1(3.33%)	0(0%)	1(3.33%)	well differentiated جيد التمايز
30(100%)	10(33.33%)	20(66.66%)	المجموع الكلي / العدد(النسبة)



شكل (4-21)- رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب درجة تمايز سرطان المعدة

5.2.4. عمق غزو سرطان المعدة

Invasion depth of gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية بان سرطان المعدة كان غازيا للطبقة تحت مصلية

(Subserosa) عند 23 (76.66%) حالة } 7 (23.33%) حالة في الاناث مقابل 16

(53.33%) حالة في الذكور}، اما مرحلة غزو الورم للطبقة المصلية (Serosa) فقد شخصت عند

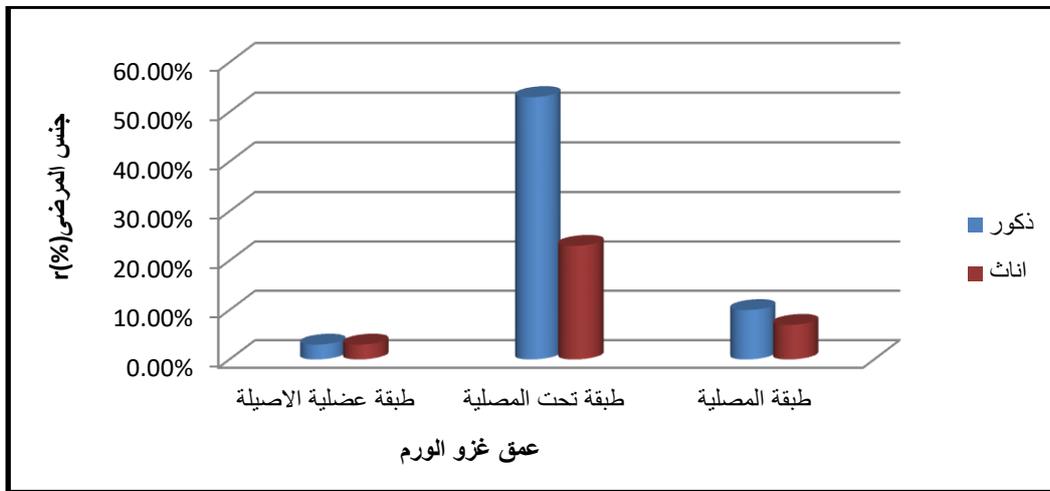
5 (16.67%) حالة } 2 (6.67%) حالة في الاناث مقابل 3 (10%) حالة في الذكور}، في حين

شخصت مرحلة غزو الورم للطبقة العضلية الاصيلية (Muscularis propria) عند 2 (6.66%)

{ 1 (3.33%) حالة في كلا الجنسين }، كما هو موضح في الجدول (4-5) والشكل (4-22).

جدول (4-5)- توزيع العينات حسب مراحل عمق غزو سرطان المعدة

المجموع الكلي العدد(النسبة)	اناث العدد(النسبة)	ذكور العدد(النسبة)	عمق غزو الورم Invasion depth of tumor
23(76.66%)	7(23.33%)	16(53.33%)	تحت مصلية (subserosa)
5(16.67%)	2(6.67%)	3(10%)	مصلية (serosa)
2(6.66%)	1(3.33%)	1(3.33%)	عضلية الاصيلة (muscularis propria)
30(100%)	10(33.33%)	20(66.66%)	المجموع الكلي/ العدد(النسبة)



شكل(4-22)- رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب مراحل عمق غزو سرطان المعدة

6.2.4. إصابة العقد اللمفاوية lymph node involvement

اظهرت النتيجة الحالية بان عدد الحالات التي شخص لديهم إصابة في العقد اللمفاوية

بلغت 25 (83.33%) حالة } 17 (56.67%) حالة من الذكور مقابل 8 (26.66%) حالة من

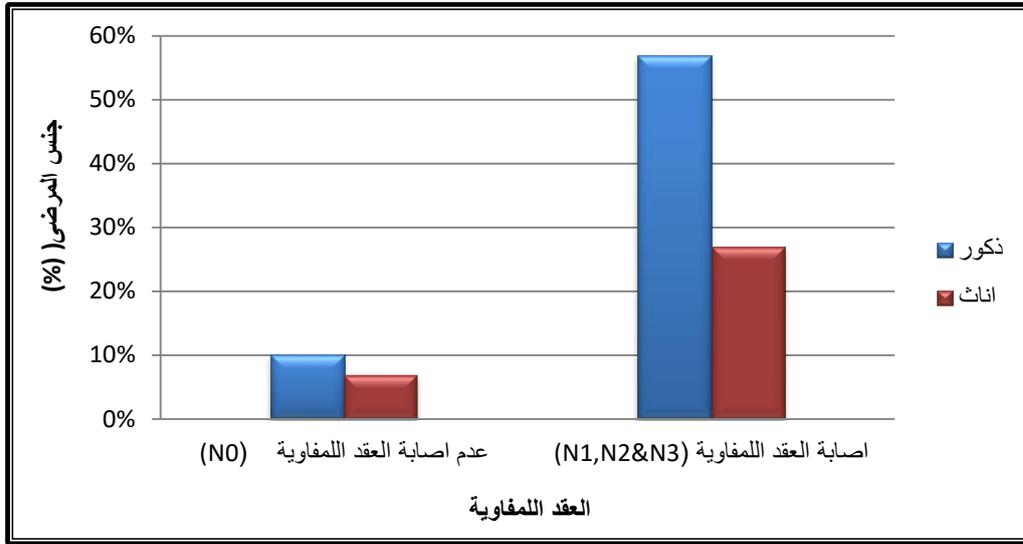
الاناث}، بالمقابل فقد بلغ عدد الحالات التي لم يشخص لديهم إصابة في العقد اللمفاوية 5

(16.66%) حالة } 3 (10%) حالة من الذكور مقابل 2 (6.67%) حالة من الاناث}، وكما

موضح بالجدول (4-6) والشكل (4-23).

جدول(4-6)- توزيع العينات حسب اصابة العقد اللمفاوية

المجموع الكلي العدد(النسبة)	اناث العدد(النسبة)	ذكور العدد(النسبة)	العقد اللمفاوية Lymph node
25(83.33%)	8(26.66%)	17(56.67%)	اصابة العقد اللمفاوية (N1,N2&N3)
5(16.67%)	2(6.67%)	3(10%)	عدم اصابة العقد اللمفاوية (N0)
30(100%)	10(33.33%)	20(66.67%)	المجموع الكلي / العدد(النسبة)



شكل(4-23)- رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب اصابة العقد اللمفاوية

7.2.4. نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

Stage of gastric carcinoma/ TNM

وزعت حالات الاصابة بسرطان المعدة في الدراسة الحالية، حسب نظام التصنيف

المرحلي () T:Tumor invasion, N: Lymph nods involvement, M: (Metastases/TNM)، فقد كانت اغلب الحالات المدروسة وبالغية 16 (53.33%) حالة ضمن

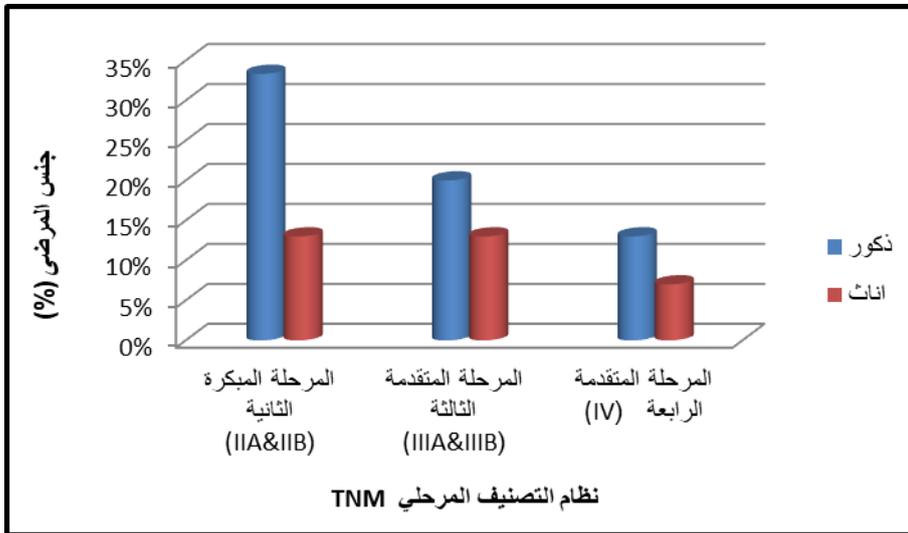
المرحلة المتقدمة (الثالثة والرابعة) من سرطان المعدة اذ بلغ عدد الحالات ضمن المرحلة الثالثة 10

(33.33%) حالة { 6 (20%) حالة في الذكور مقابل 4 (13.33%) حالة في الاناث }، في حين

بلغ عدد الحالات ضمن المرحلة الرابعة 6 (20%) حالة { 4 (13.33%) حالة في الذكور مقابل 2 (6.67%) حالة في الاناث}، بلغت عدد الحالات المدروسة ضمن المرحلة المبكرة الثانية لسرطان المعدة 14 (46.66%) حالة { 10 (33.33%) حالة في الذكور مقابل 4 (13.33%) حالة في الاناث}، وكما موضح في جدول (7-4) والشكل (24-4).

جدول (7-4)- توزيع العينات حسب نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

المجموع الكلي العدد (النسبة)	الاناث العدد (النسبة)	الذكور العدد (النسبة)	نظام التصنيف المرحلي للورم Staging of tumor (TNM)	
10 (33.33%)	4 (13.33%)	6 (20%)	III (IIIA & IIIB)	المرحلة المتقدمة من الورم
6 (20%)	2 (6.67%)	4 (13.33%)	IV	
14 (46.66%)	4 (13.33%)	10 (33.33%)	II (IIA & IIB)	المرحلة المبكرة من الورم
30 (100%)	10 (33.33%)	20 (66.66%)	المجموع الكلي: العدد (النسبة)	



شكل (24-4)- رسم بياني يوضح توزيع العينات حسب نظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

3.4. الدراسة الكيميانسجية مناعية Immunohistochemical Study

1.3.4. الدراسة الكيميانسجية مناعية لعامل نسخ التماثل الذيلي CDX2

Immunohistochemical study of Caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2

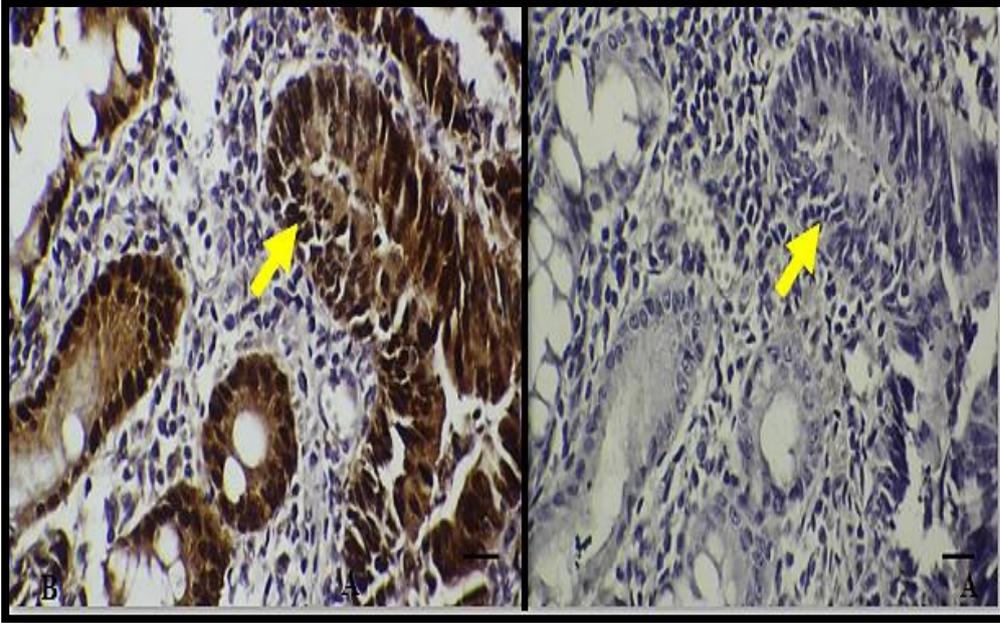
1.1.3.4. الفحص النسجي لعينات السيطرة الايجابية والسلبية

Histological examination of Positive and negative control samples

اظهرت العينات الماخوذة من سرطان القولون (Colon carcinoma) كسيطرة ايجابية

تعبيرا ايجابيا عن CDX2 بلون بني في نوى الخلايا السرطانية، اما عينة السيطرة السلبية فقد

اوضح الفحص النسجي لها عدم وجود خلايا سرطانية ملونة، كما هو موضح في الشكل (4-25).



شكل (4-25)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان القولون يوضح : A: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (السيطرة الايجابية) (لون النوى البني؛ السهم الاصفر)، و B: فقدان التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (السيطرة السلبية) (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (scale bar 50µm، 40X) (IHC).

2.1.3.4. التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2

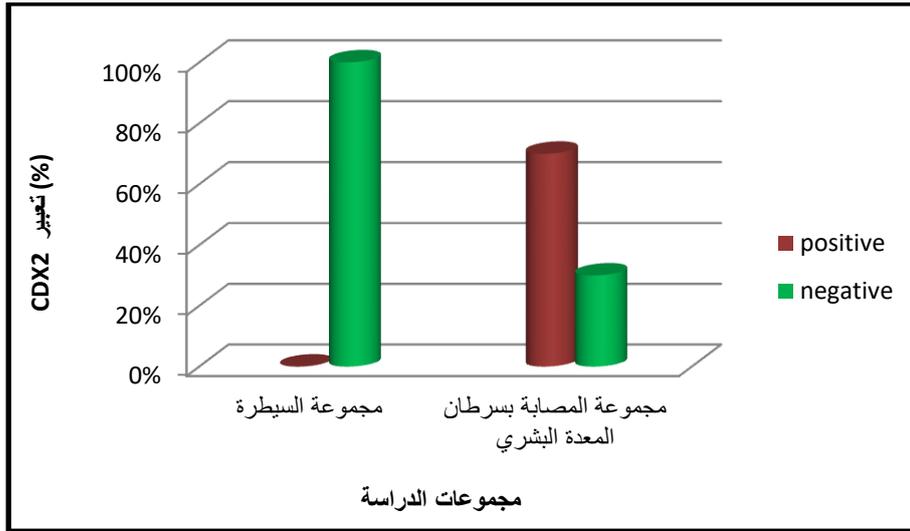
Expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن CDX2 كانت في مجموعة المرضى المصابين بسرطان المعدة اذ بلغت 21 حالة بنسبة تقريبا 70% { 4 (13.33%) حالة ضمن score +1، 7 (23.33%) حالة ضمن score +2 و 10 (33.33%) حالة ضمن score +3 } مقابل 9 (30%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0 مقارنة بمجموعة السيطرة التي اظهرت فقدان كامل للتعبير بنسبة 100%، وقد كان لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 اهمية احصائية بين المجموعتين، اذ بلغت القيمة المقدره $p=0.0001$ عند مستوى الدلالة $p<0.05$ ، كما موضح بالجدول (4-8) والشكل (4-26).

جدول (4-8)- التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير CDX2				مجاميع الدراسة
	Positive			Negative	
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	
30 (%100)	10 (%33.33)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	9 (%30)	المجموعة المصابة بسرطان المعدة
30 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	30 (%100)	مجموعة السيطرة
$p=0.000^S$					p- value

S: significant differences ($p>0.05$)



الشكل (4-26)- رسم بياني يوضح التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

3.1.3.4. تصنيف شدة تعبير تلون عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2

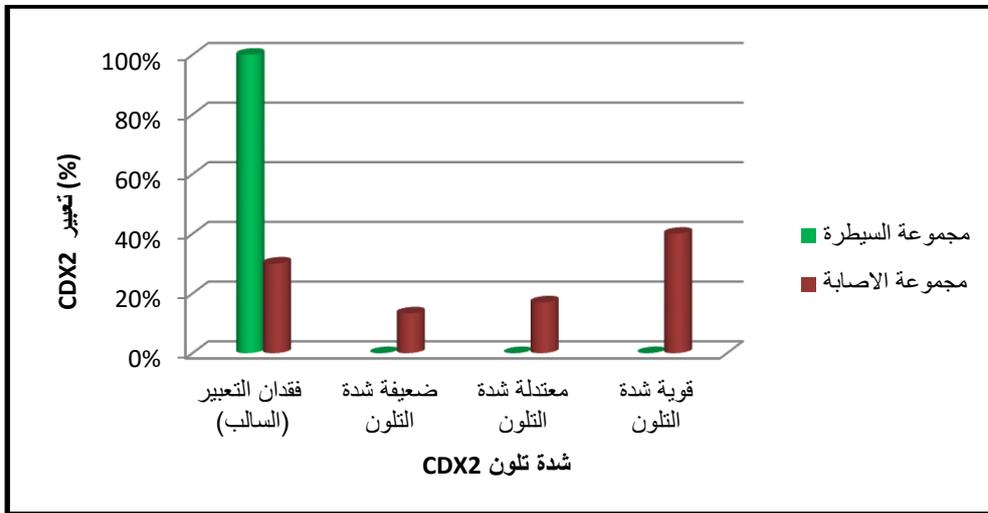
Classification of intensity staining of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2

اظهرت النتيجة الحالية بان شدة تلون (Intensity staining) الـ CDX2 قد ظهرت في مجموعة المصابة بسرطان المعدة، عند 21 (70%) حالة } 12 (40%) حالة قوية التلون (Strong)، 5 (16.67%) حالة معتدلة التلون (Moderate) و 4 (13.33%) حالة ضعيفة التلون (Weak) مقابل 9 (30%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت مجموعة السيطرة فقدان كامل للتعبير عن CDX2 بنسبة 100%، وقد كان لهذا الفارق في مستوى التعبير عن شدة تلون الـ CDX2 بين المجموعتين اهمية احصائية اذ بلغت القيمة المقدرة $p=0.0001$ عند مستوى الدلالة $p<0.05$ وكما موضح بالجدول (4-9) والاشكال (4-27، 4-28، 4-29، 4-30، 4-31 و 4-32).

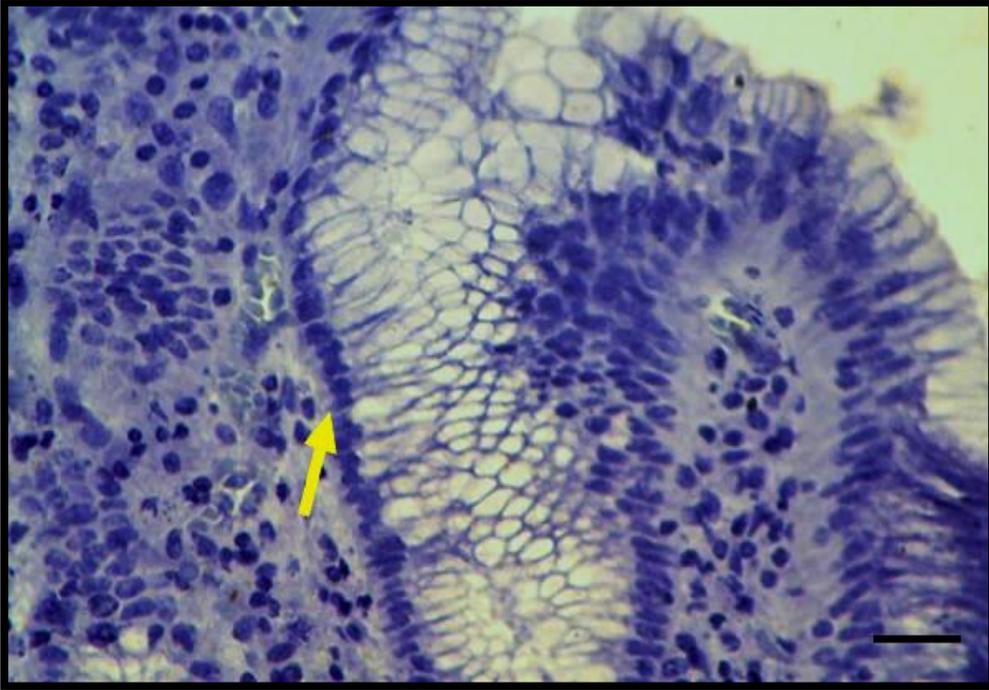
جدول (4-9)- تصنيف شدة تلوّن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

المجموع الكلي العدد(النسبة)	شدة تلوّن CDX2				مجاميع الدراسة
	Positive			Negative	
	Strong العدد(النسبة)	Moderate العدد(النسبة)	Weak العدد(النسبة)	Negative العدد(النسبة)	
30 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	30 (%100)	مجموعة السيطرة
30 (%100)	12 (%40)	5 (%16.67)	4 (%13.33)	9 (%30)	مجموعة المصابة بسرطان المعدة
$p = 0.0001^S$					p- value

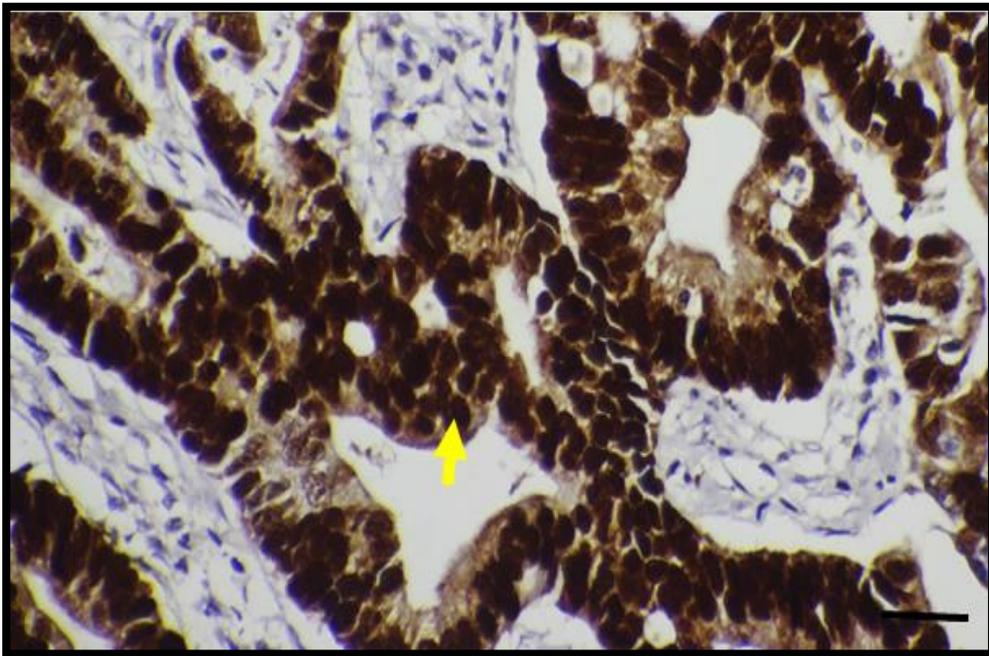
S: significant differences ($p>0.05$)



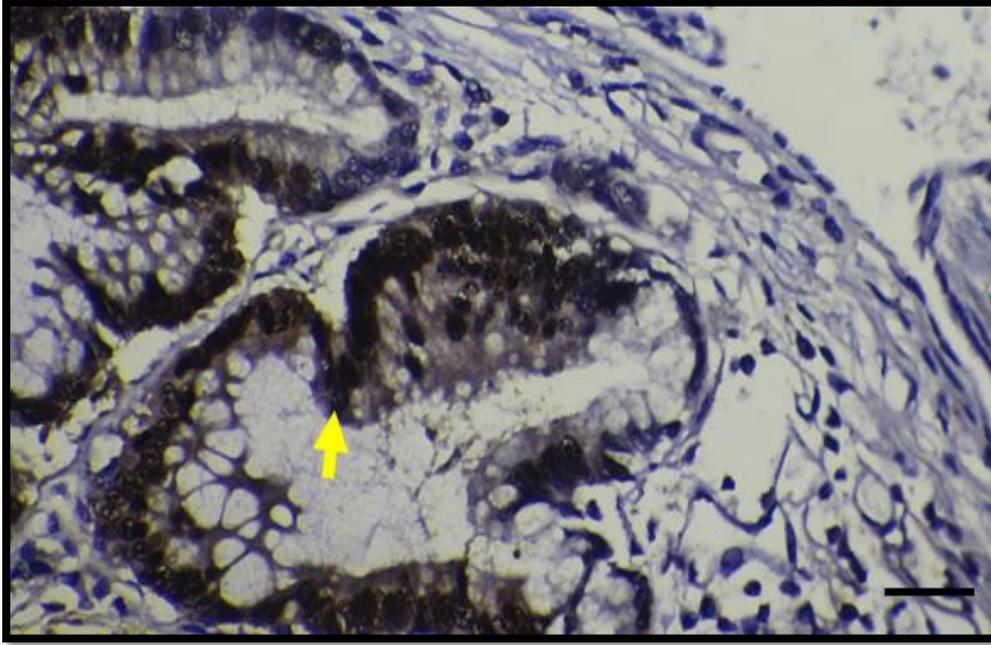
شكل (4-27)- رسم بياني يوضح شدة تلوّن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة.



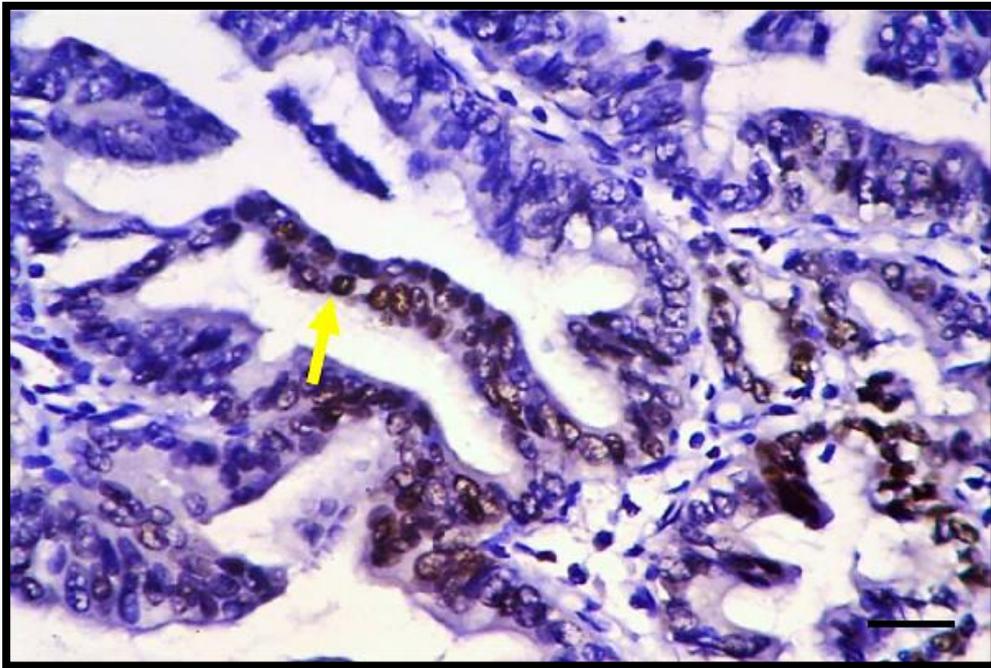
شكل (4-28)- مقطع مستعرض في جدار المعدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 عند score 0 (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (IHC) (scale bar 50µm ،40X).



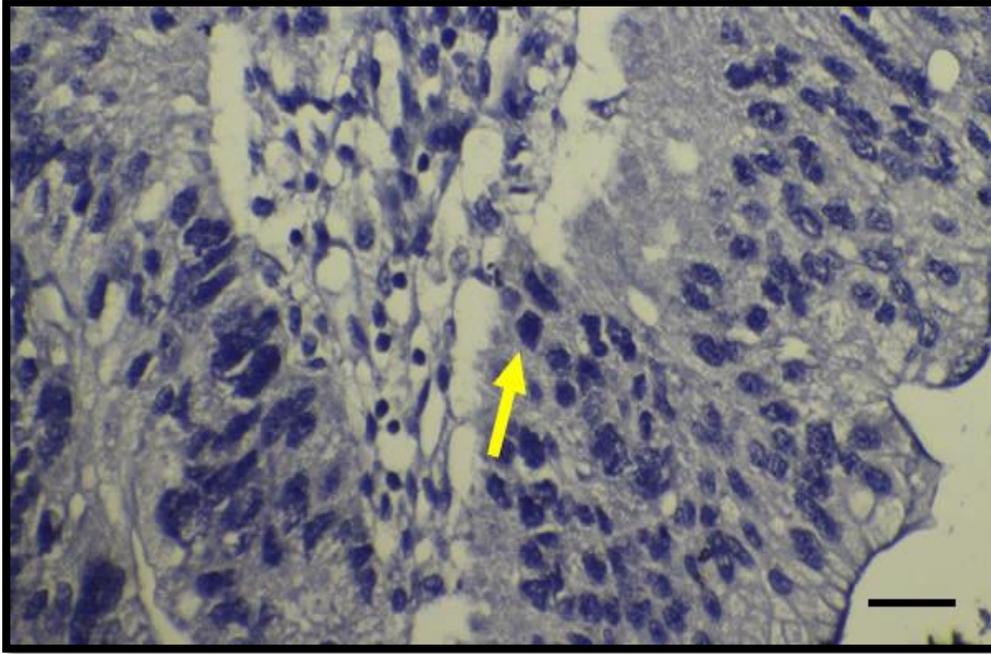
شكل (4-29)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى متوسط التمايز ، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لون النوى البني، السهم الاصفر)، عند score +3 (اكثر من 66% من نوى الخلايا الملونة)، قوية شدة التلون، (IHC) (scale bar 50µm,40X).



شكل (4-30)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى متوسط التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لون النوى البني، السهم الاصفر)، عند score +2 (35-65% من نوى الخلايا الملونة) قوية شدة التلون، (IHC) (40X, 50 μ m scale bar)



شكل (4-31)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى متوسط التمايز يوضح: التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +1 (5-35% من نوى الخلايا الملونة) معتدلة شدة التلون، (IHC) (40X, 50 μ m scale bar).



شكل (4-32)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة، من النوع المعوي، جيد الى متوسط التمايز، يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 (لا توجد خلايا ملونة؛ السهم الأصفر) عند 0 score ، (IHC) (40X، scale bar 50µm).

4.1.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وجنس المرضى

The Correlation between expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and the gender of the patients

اظهرت النتيجة الحالية بان المرضى الذكور قد اظهروا اعلى نسبة تعبير ايجابي عن

CDX2 وقد شخّصت عند 12 (40%) حالة } 2 (6.66%) حالة ضمن score+1 و

5 (16.67%) حالة ضمن +3 و +2 score ، مقابل 8 (26.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير

ضمن score 0، اما الاناث فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً عن CDX2 عند 9 (30%) حالة

{ 2 (6.67%) حالة ضمن +2 و +1 score و 5 (16.67%) حالة ضمن +3 score مقابل

1 (3.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، لكن دون ان يكون لهذا الفارق في

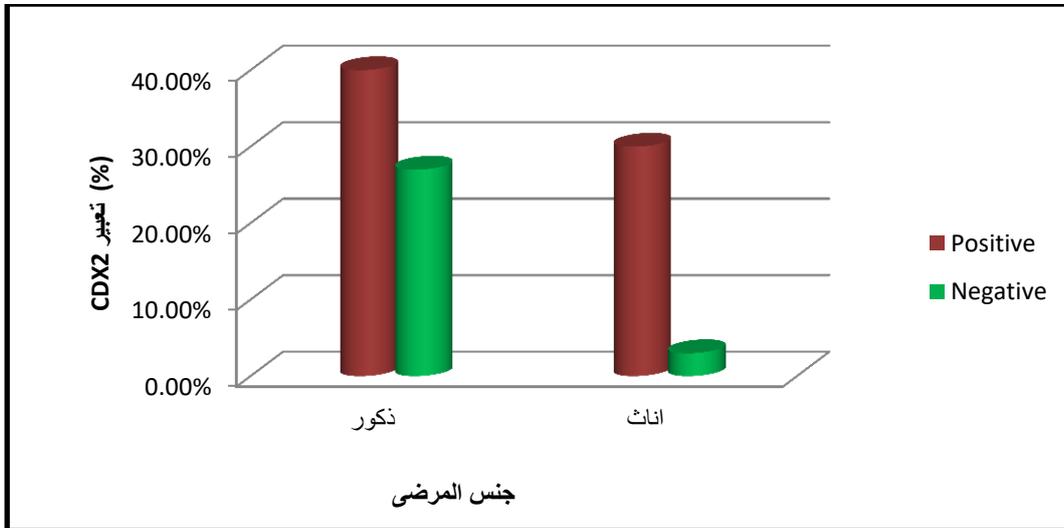
مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 اهمية احصائية بالنسبة الى جنس المرضى والكل كان فوق

مستوى الدلالة $p > 0.05$ كما هو موضح في الجدول (4-10) والشكل (4-33).

جدول(4-10)- العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وجنس المرضى

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير CDX2				الجنس	المجموعة
	Positive			Negative		
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)		
20 (%66.67)	5 (%16.67)	5 (%16.67)	2 (%6.66)	8 (%26.67)	الذكور	المجموعة المصابة بسرطان المعدة
10 (%33.34)	5 (%16.67)	2 (%6.67)	2 (%6.67)	1 (%3.33)	الاناث	
(%100)30	(%33.34)10	(%23.34)7	(%13.33)4	(%30)9		المجموع الكلي العدد(النسبة)
$p=0.29^{NS}$						p-value

NS: no significant differences ($p > 0.05$)



شكل(4-33)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وجنس المرضى

5.1.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمر المرضى

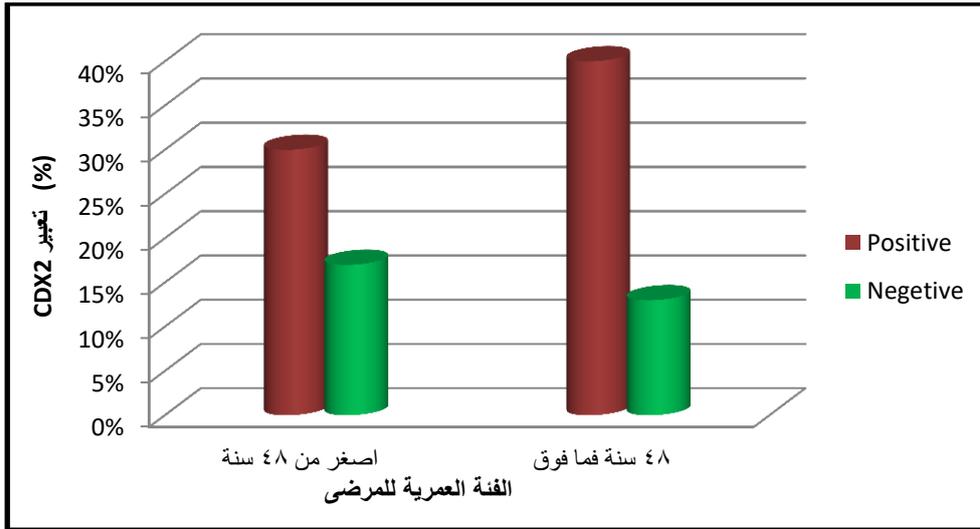
The correlation between expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and the age of the patients

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن CDX2 قد ظهرت لدى المرضى ضمن الفئة العمرية 48 سنة فما فوق، عند 12 (40%) حالة } 3 (10%) حالة ضمن +2 و +1 score و 6 (20%) حالة ضمن score +3، مقابل 4 (13.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهر المرضى ضمن الفئة العمرية الاصغر من 48 تعبيراً ايجابياً عند 9 (29.99%) حالة } 1 (3.33%) حالة ضمن score +1 و 4 (13.33%) حالة ضمن score +3 و +2 score، مقابل 5 (16.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0. لكن دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 اهمية احصائية بالنسبة الى الفئة العمرية للمرضى المصابين بسرطان المعدة اذ كانت القيمة المقدرة اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ وكما هو موضح في الجدول (4-11) والشكل (4-34).

جدول(4-11)- العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمر المرضى

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير CDX2				الفئة العمرية	المجموعة
	Positive		Negative			
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)		
14 (%46.66)	4 (%13.33)	4 (%13.33)	1 (%3.33)	5 (%16.67)	اصغر من 48 سنة	المجموعة المصابة بسرطان المعدة
16 (%53.33)	6 (%20)	3 (%10)	3 (%10)	4 (%13.33)	48 سنة فما فوق	
30 (%100)	10 (%33.33)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	9 (%30)	مجموع الكلي العدد (النسبة)	
$p = 0.53^{NS}$						p-value

NS: no significant differences ($p > 0.05$)



شكل(4-34)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمر المرضى

6.1.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

The correlation between expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and the histopathological types of the gastric carcinoma

بينت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن CDX2 قد ظهرت في المرضى

المصابين بسرطان المعدة النوع المعوي عند 10 (33.33%) حالة } 1 (3.33%) حالة ضمن

score +1، 5 (16.67%) حالة ضمن score +2 و 4 (13.33%) حالة ضمن score +3

مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0. اظهر المرضى المصابين

بسرطان المعدة النوع المنتشر تعبيراً ايجابياً عند 9 (30%) حالة } 2 (6.67%) حالة ضمن

score +1، 1 (3.33%) حالة ضمن score +2 و 6 (20%) حالة ضمن score +3 مقابل 5

(16.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0. اظهر المرضى المصابين بسرطان

المعدة النوع المختلط تعبيراً ايجابياً عند 2 (6.66%) حالة } 1 (3.33%) حالة ضمن score +2 و score

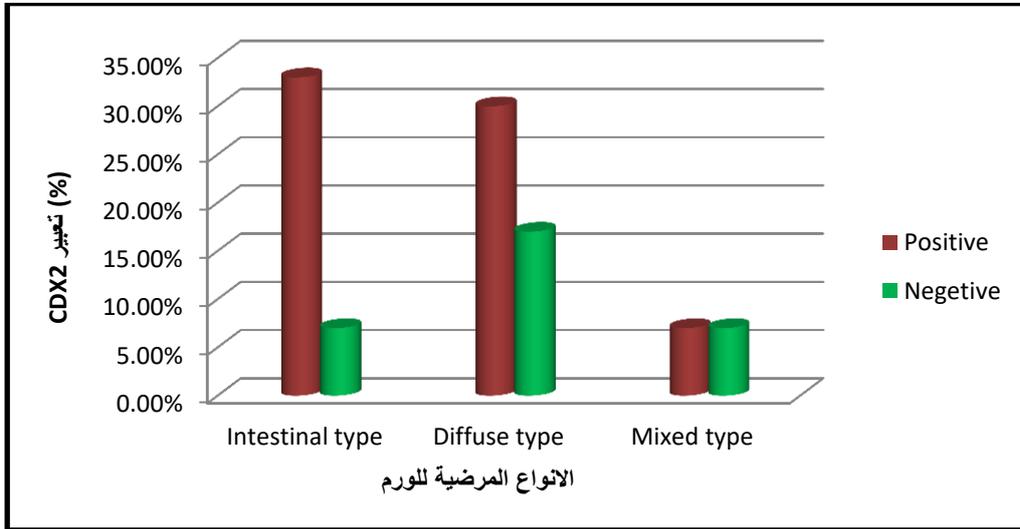
score +1، مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0. لكن دون ان يكون

لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 اهمية احصائية بالنسبة الى الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة والكل كان فوق مستوى الدلالة $p < 0.05$ كما موضح بالجدول (4-12) والشكل (4-35).

جدول (4-12)- العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير CDX2				نوع الورم Type of tumor
	Positive			Negative	
	score +3 العدد(النسبة)	score +2 العدد(النسبة)	score +1 العدد(النسبة)	score 0 العدد(النسبة)	
12 (%40)	4 (%13.33)	5 (%16.67)	1 (%3.33)	2 (%6.67)	نوع المعوي Intestinal type
14 (%46.67)	6 (%20)	1 (%3.33)	2 (%6.67)	5 (%16.67)	نوع المنتشر Diffuse type
4 (%13.33)	0 (%0)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	2 (%6.67)	نوع المختلط Mixed type
30 (%100)	10 (%33.33)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	9 (%30)	مجموع الكلي العدد (النسبة)
p=0.24 ^{NS}					p-value

NS: no significant differences ($p > 0.05$)



شكل (4-35) رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

7.1.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز

سرطان المعدة

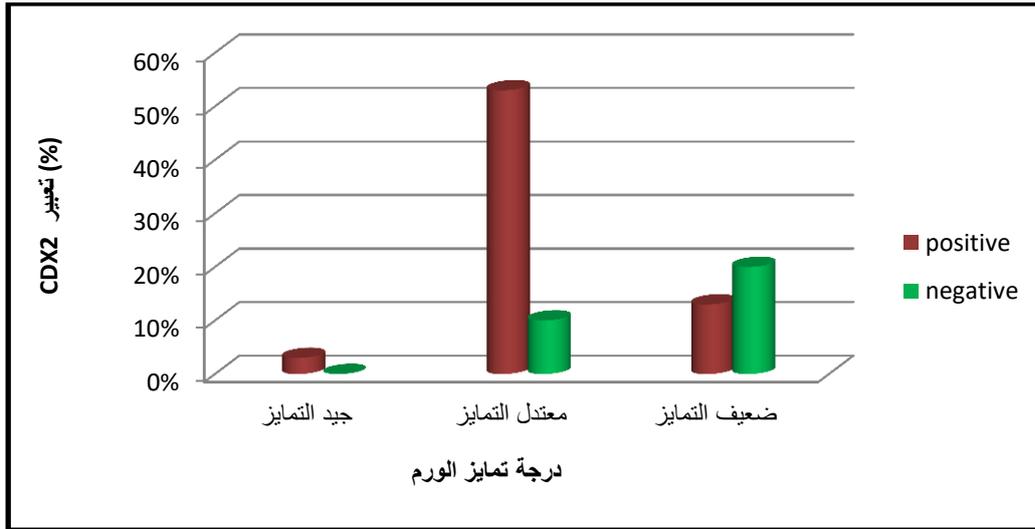
The correlation between expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and the grade of the gastric carcinoma

بينت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن CDX2 قد ظهرت بشكل رئيسي عند 16 حالة ضمن الدرجة معتدلة التمايز من المرض {3 (10%) حالة ضمن score +1، 5 (16.67%) حالة ضمن score +2 و8 (26.66%) حالة ضمن score +3} ، مقابل 3 (10%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0. اما الحالات ذات الدرجة ضعيفة التمايز فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً في 4 (13.33%) حالة {1 (3.33%) حالة ضمن score +2 و 1 (3.33%) حالة ضمن score +1 و 2 (6.67%) حالة ضمن score +3} ، مقابل 6 (20%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0. في حين اظهر الحالات ذات الدرجة جيدة التمايز تعبيراً ايجابياً عند 1 (3.33%) حالة ضمن score +2 ، وقد كان لهذا الفارق في مستوى التعبير عن CDX2، اهمية احصائية بالنسبة الى درجة تمايز الورم والكل كان تحت مستوى الدلالة $p < 0.05$ كما هو موضح في الجدول (13-4) والشكل (4-36).

جدول (13-4)- العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة

المجموع الكلي (العدد)(النسبة)	درجة تعبير CDX2				تمايز الورم Grade of tumor
	Positive			Negative	
	score +3 (العدد)(النسبة)	score +2 (العدد)(النسبة)	score +1 (العدد)(النسبة)	score 0 (العدد)(النسبة)	
19 (%63.33)	8 (%26.66)	5 (%16.67)	3 (%10)	3 (%10)	معتدل التمايز Moderate differentiated
10 (%33.33)	2 (%6.67)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	6 (%20)	ضعيف التمايز poorly differentiated
1 (%3.33)	0 (%0)	1 (%3.33)	0 (%0)	0 (%0)	جيد التمايز Well differentiated
30 (%100)	10 (%33.33)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	9 (%30)	مجموع الكلي العدد(النسبة)
p= 0.03 ^S					p- value

S: significant differences ($p > 0.05$)



شكل (4-36)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة

8.1.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمق غزو سرطان المعدة

The correlation between expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and invasion depth of gastric carcinoma

بينت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن CDX2 ظهرت عند مرحلة غزو

الورم للطبقة تحت المصلية عند 19 حالة (63.33%) حالة { 4 (13.33%) حالة ضمن +1 score،

7 (23.33%) حالة ضمن +2 score و 8 (26.67%) حالة ضمن +3 score { مقابل 4

(13.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن 0 score، في حين اظهرت مرحلة غزو الورم

للطبقة المصلية تعبيراً ايجابياً عند 1 (3.33%) حالة ضمن +3 score مقابل 4 (13.33%) حالة

اظهرت فقدان التعبير ضمن 0 score، كما اظهرت العضلية الاصلية تعبيراً ايجابياً عن CDX2

عند 1 (3.33%) حالة ضمن +3 score، مقابل 1 (3.33%) حالة ضمن 0 score، وكان لهذا

الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 اهمية احصائية بالنسبة الى عمق غزو الورم

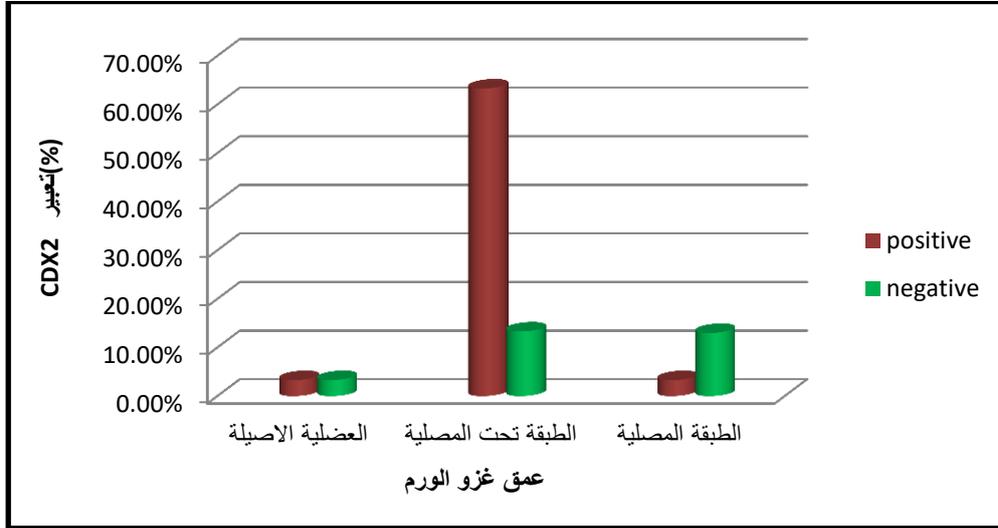
لطبقات جدار المعدة اذ بلغت القيمة المقدرة $p=0.014$ عند مستوى الدلالة $p<0.05$ وكما موضح

بالجدول (14-3) والشكل (37-4).

جدول(14-4)- العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمق غزو سرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير CDX2				عمق غزو الورم invasion depth of tumor
	Positive			Negative	
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	
23 (%76.66)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	4 (%13.33)	تحت مصلية (subserosa)
5 (%16.66)	1 (%3.33)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%13.33)	مصلية (serosa)
2 (%6.66)	1 (%3.33)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3.33)	عضلية الاصلية (muscularis propria)
30 (%100)	10 (%33.33)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	9 (%30)	مجموع الكلي العدد(النسبة)
	p= 0.014 ^S				p- value

S: significant differences ($p>0.05$)



شكل(37-4)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وعمق غزو سرطان

المعدة

9.1.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وإصابة العقد اللمفاوية

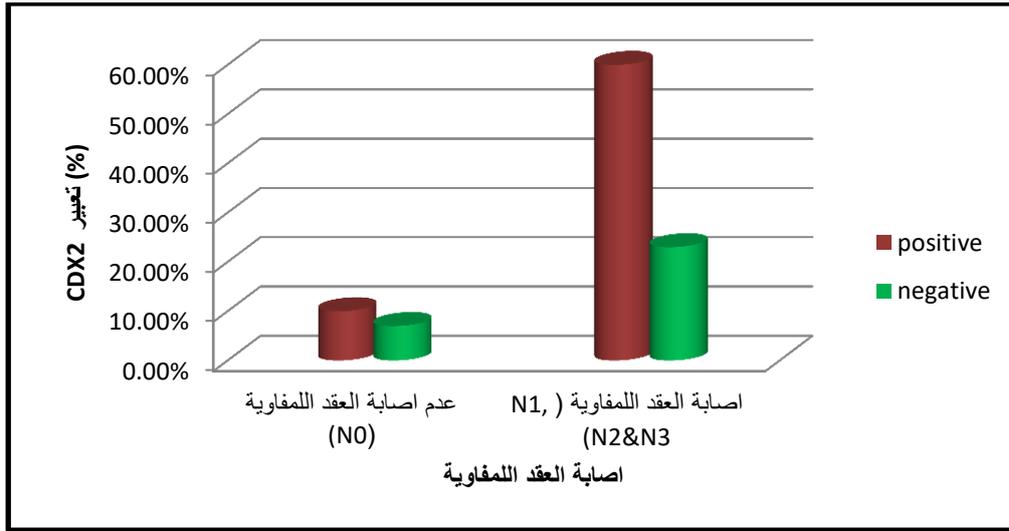
The correlation between expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and involvement of lymph node

بينت النتيجة الحالية ان 18(60%) حالة اصابة بالعقد اللمفاوية قد اظهرت تعبيراً ايجابياً عن CDX2 { 3 (10%) حالة ضمن score +1، 7 (23.33%) حالة ضمن score +2 و 8 (26.67%) حالة ضمن score +3} مقابل 7 (23.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين بلغ عدد الحالات التي اظهرت تعبيراً ايجابياً عن CDX2 في المرضى الذين لم يشخص لديهم اصابة بالعقد اللمفاوية 3 (10%) حالة { 1 (3.33%) حالة ضمن score +1 و 2 (6.67%) حالة ضمن score +3} مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، لكن دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 اهمية احصائية بالنسبة الى اصابة العقد اللمفاوية والكل كان فوق مستوى الدلالة $p < 0.05$ ، وكما موضح بالجدول (4-15) والشكل (4-38).

جدول(4-15)- العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وإصابة العقد اللمفاوية

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير CDX2				العقد اللمفاوية lymph nodes
	Positive			Negative	
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	
25 (%83.33)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	3 (%10)	7 (%23.33)	اصابة العقد اللمفاوية (N1, N2&N3)
5 (%16.67)	2 (%6.67)	0 (%0)	1 (%3.33)	2 (%6.67)	عدم اصابة العقد اللمفاوية (NO)
(%100)30	(%33.34)10	(%23.33)7	(%13.33)4	(%30) 9	مجموع الكلي العدد(النسبة)
$p=0.36^{N.S}$					p- value

NS: no significant differences ($p > 0.05$)



شكل(4-38)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وإصابة العقد اللمفاوية

10.1.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

The correlation between expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and stage of gastric carcinoma/ TNM

بينت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن CDX2 قد شخصت عند

المراحل المتقدمة الثالثة والرابعة من سرطان المعدة عند 11 حالة بلغت عدد الحالات

التي اظهرت تعبيراً ايجابياً ضمن المرحلة المتقدمة الثالثة لسرطان المعدة عند 8 حالة (26.67%)

{ 2 حالة ضمن +2 و +1 score و 4 حالة ضمن +3 score }، مقابل 2

(6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما المرحلة المتقدمة الرابعة فقد اظهرت

تعبيراً ايجابياً عند 3 حالة (10%) { 1 حالة ضمن +3 و +2 و +1 score } مقابل 3

(10%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت المرحلة المبكرة الثانية

تعبيراً ايجابياً عند 10 حالة (33.33%) { 1 حالة ضمن +1 score، 4 (13.33%)

حالة ضمن +2 score و 5 حالة ضمن +3 score } مقابل 4 حالة (13.33%)

اظهرت فقدان التعبير ضمن 0 score، دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن

CDX2 اهمية احصائية بالنسبة الى نظام التصنيف المرحلي TNM عند مستوى الدلالة

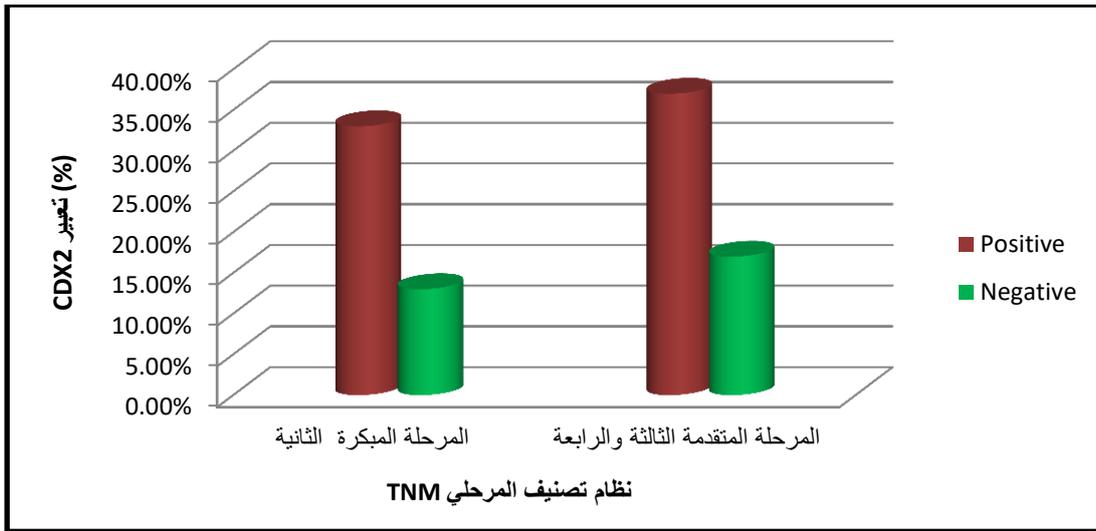
$p < 0.05$ كما هو موضح في الجدول (4-16) والشكل (4-39).

جدول (4-16)- العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان

المعدة TNM

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير CDX2				نظام التصنيف المرحلي للورم Stage of tumor (TNM)	
	Positive			Negative		
	score +3 العدد (النسبة)	Score+2 العدد (النسبة)	Score+1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	III (III&IIIB)	المرحلة المتقدمة من الورم
10 (%33.34)	4 (%13.33)	2 (%6.67)	2 (%6.67)	2 (%6.67)	IV	المرحلة المبكرة من الورم
6 (%20)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	3 (%10)	II (IIA&IIB)	
14 (%46.66)	5 (%16.67)	4 (%13.33)	1 (%3.33)	4 (%13.33)		
30 (%100)	10 (%33.33)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	9 (%30)		
	p=1.00 ^{N.S}					المجموع الكلي العدد(النسبة)
						p-value

NS: no significant differences ($p > 0.05$)



شكل (4-39)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف

المرحلي لسرطان المعدة TNM

2.3.4. الدراسة الكيميانسجية مناعية لـ MUC5AC

Immunohistochemical study of MUC5AC

1.2.3.4. الفحص النسجي لعينات السيطرة الايجابية والسلبية

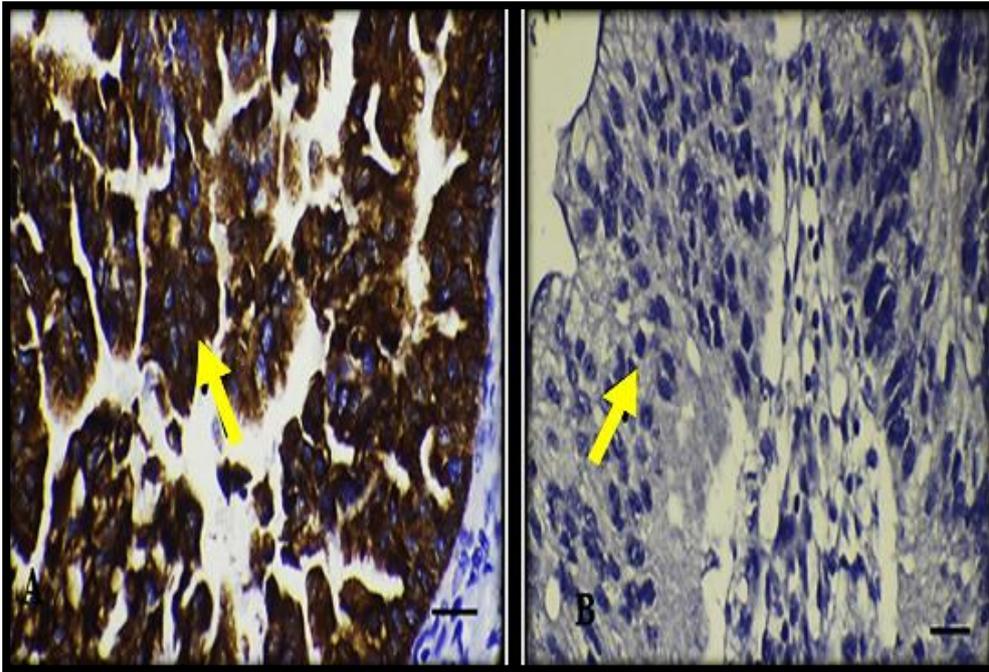
Histological examination of positive and negative control samples

اظهرت العينات الماخوذه من سرطان المعدة كسيطرة ايجابية تعبيراً ايجابياً قوياً عن

MUC5AC بلون بني في السيتوبلازم واغشية الخلايا السرطانية دون ان يبدي تعبيراً في تجويف

الغدة او في نوى الخلايا السرطانية، اما عينة السيطرة السلبية لعينة سرطان المعدة فقد اوضح

الفحص النسجي عدم وجود خلايا سرطانية ملونة الشكل (40-4).



شكل (40-4)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع المعوي، جيد الى متوسط التمايز، يوضح: A: التعبير الايجابي عن MUC5AC (سيطرة ايجابية) (لون السيتوبلازم البني؛ السهم الاصفر) عند score +3 (اكثر من 66% من الخلايا الملونة)، قوية شدة تلوّن. B: فقدان التعبير الايجابي عن MUC5AC، (سيطرة سلبية) (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، عند score 0 (IHC). (scale bar 50µm, 40X).

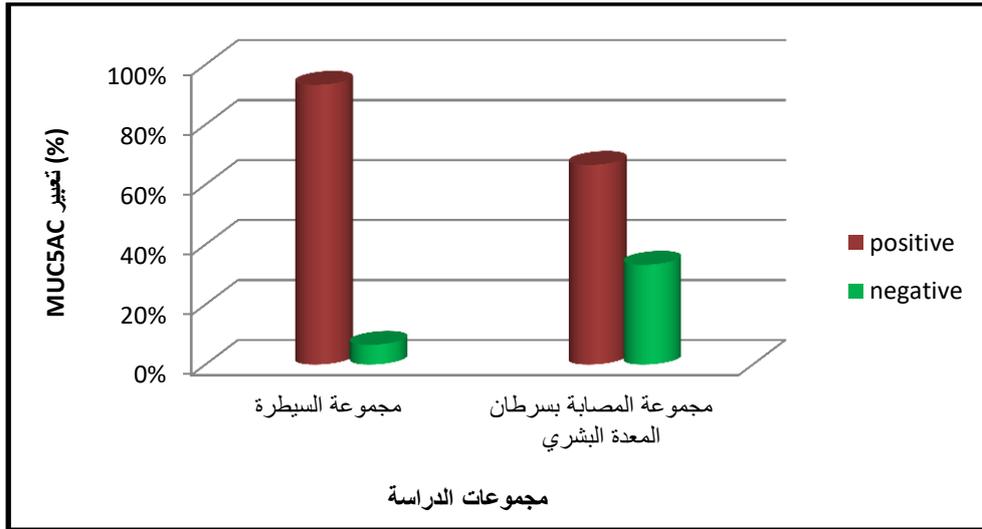
2.2.3.4. التعبير عن MUC5AC The expression of MUC5AC

بينت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن MUC5AC، كانت في مجموعة السيطرة اذ شخصت عند 28 (93.33%) حالة {2 (6.67%) حالة ضمن score +2 و 26 (86.66%) حالة ضمن score +3} مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، مقارنة بالمجموعة المصابة بسرطان المعدة اذ بلغت عدد الحالات التي اظهرت تعبيراً ايجابياً عن MUC5AC عند 20 (66.67%) حالة {5 (16.67%) حالة ضمن score +1، 7 (23.33%) حالة ضمن score +2 و 8 (26.67%) حالة ضمن score +3} مقابل 10 (33.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، وكان لهذا الفارق في مستوى التعبير عن MUC5AC بين المجموعتين اهمية احصائية، وقد بلغت القيمة المقدره $p=0.0001$ ، عند مستوى الدلالة $p<0.05$ وكما موضح في الجدول (4-17) والشكل (4-41).

جدول (4-17)- التعبير عن MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير MUC5AC				مجاميع الدراسة
	Positive			Negative	
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	
30 (%100)	26 (%86.66)	2 (%6.67)	0 (%0)	2 (%6.67)	مجموعة السيطرة
30 (%100)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	5 (%16.67)	10 (%33.33)	مجموعة المصابة بسرطان المعدة
$p= 0.0001^S$					p- value

S: significant differences ($p<0.05$)



شكل (41-4)- رسم بياني يوضح التعبير عن MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

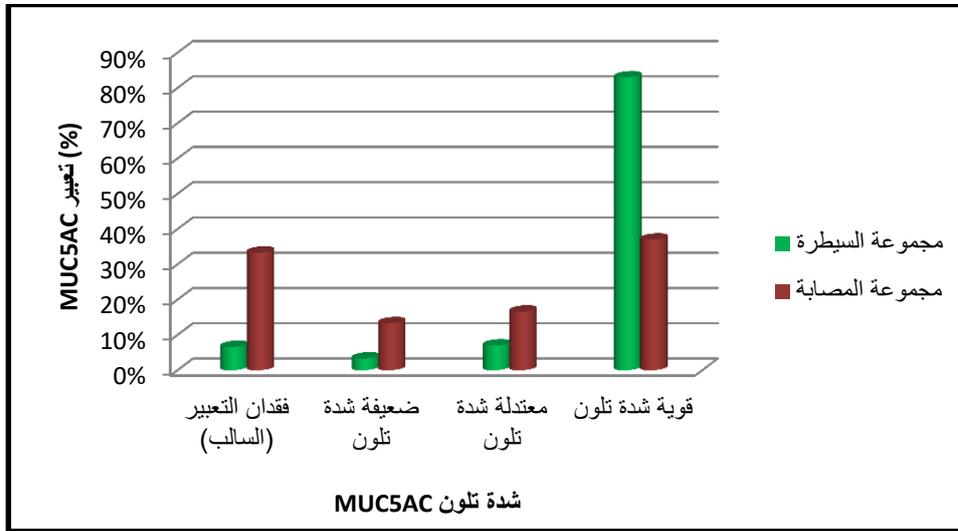
3.2.3.4. تصنيف شدة تلوّن تعبير عن MUC5AC

Classification of intensity staining of MUC5AC

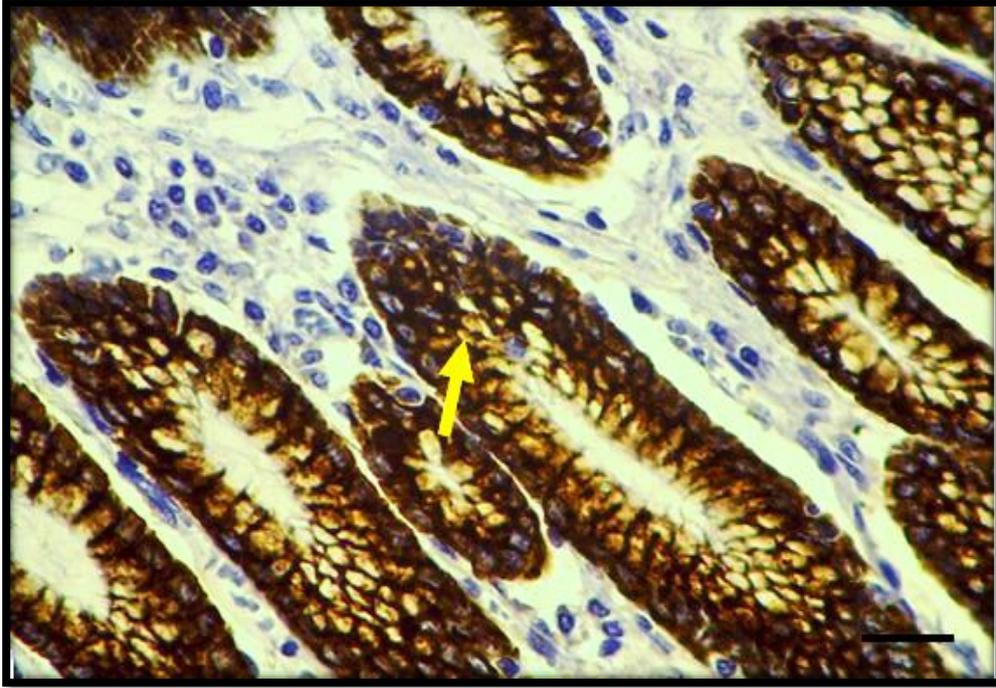
بينت النتيجة الحالية بان شدة تلوّن MUC5AC كانت مرتفعة في مجموعة السيطرة اذ شخصت عند 28 (93.33%) حالة { 25 (83.33%) حالة قوية التلوّن و 2 (6.67%) حالة معتدلة التلوّن و 1 (3.33%) حالة ضعيفة التلوّن }، مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما المجموعة المصابة بسرطان المعدة فقد اظهرت شدة تلوّن MUC5AC عند 20 (66.67%) حالة { 11 (36.67%) حالة قوية التلوّن، 5 (16.67%) حالة معتدلة التلوّن و 4 (13.33%) حالة ضعيفة التلوّن } مقابل 10 (33.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، ولقد كان لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC اهمية احصائية بالنسبة الى شدة تلوّن MUC5AC بين المجموعتين اذ بلغت القيمة المقدرة $p=0.0002$ عند مستوى الدلالة $p<0.05$ ، وكما موضح بالجدول (4-18) والاشكال (42-4، 43-4، 44-4، 45-4، 46-4، 47-4 و 48-4).

جدول (4-18)- شدة تلون MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

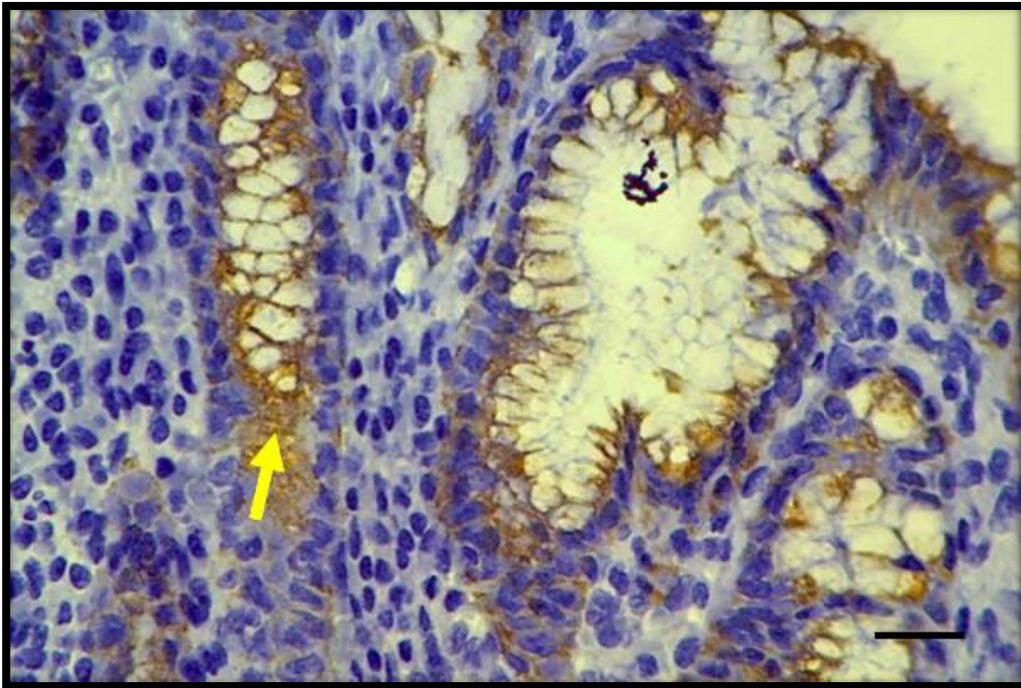
مجموع الكلي العدد (النسبة)	شدة تلون MUC5AC				مجاميع الدراسة
	Positive			Negative	
	Strong العدد (النسبة)	Moderate العدد (النسبة)	Weak العدد (النسبة)	Negative العدد (النسبة)	
30 (%100)	25 (%83.33)	2 (%6.67)	1 (3.33)	2 (%6.67)	مجموعة السيطرة
30 (%100)	11 (%36.67)	5 (%16.67)	4 (%13.33)	10 (%33.33)	مجموعة المصابة بسرطان المعدة
p= 0.002 ^S					p-value

S: significant differences ($p<0.05$)

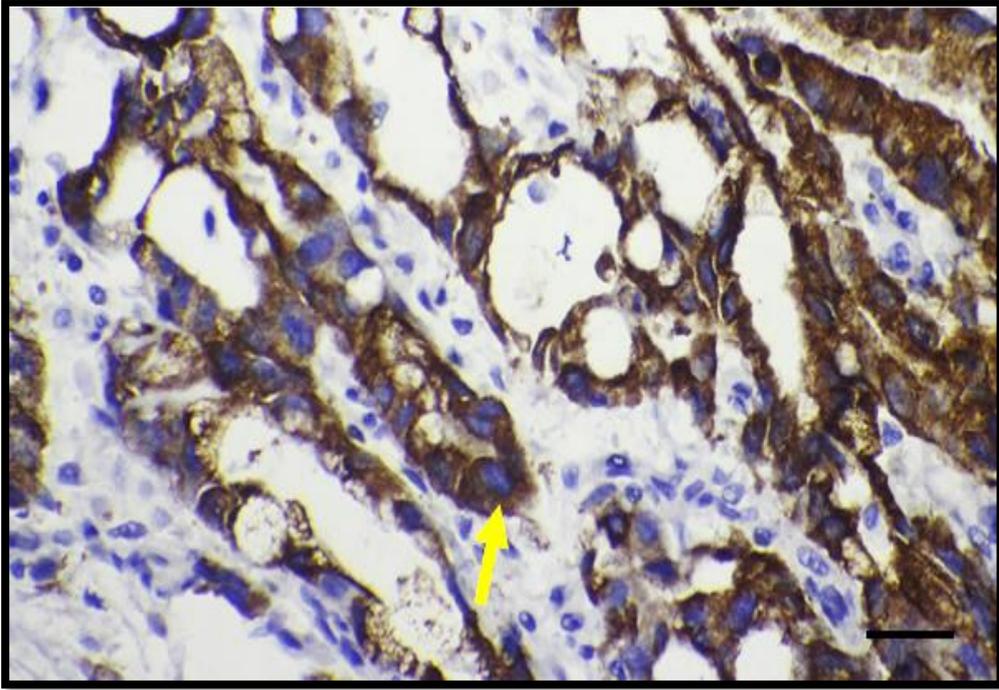
شكل (4-42)- رسم بياني يوضح شدة تلون MUC5AC في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة.



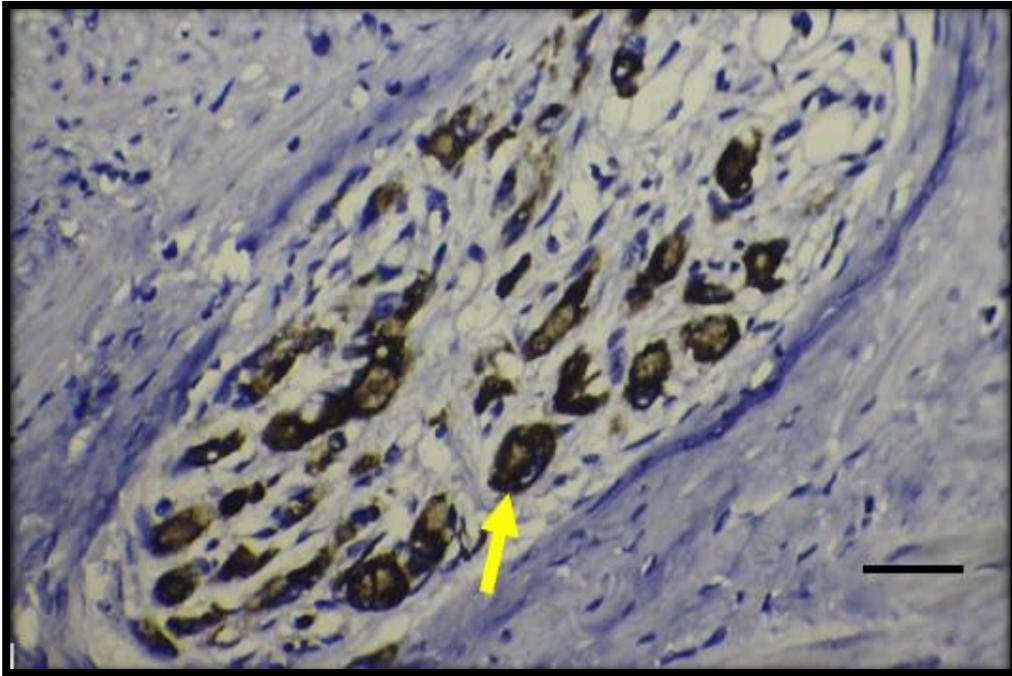
شكل (4-43)- مقطع مستعرض في نسيج جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +3 (51-100% من الخلايا الملونة) قوية شدة التلون، (IHC) (scale bar 50µm, 40X).



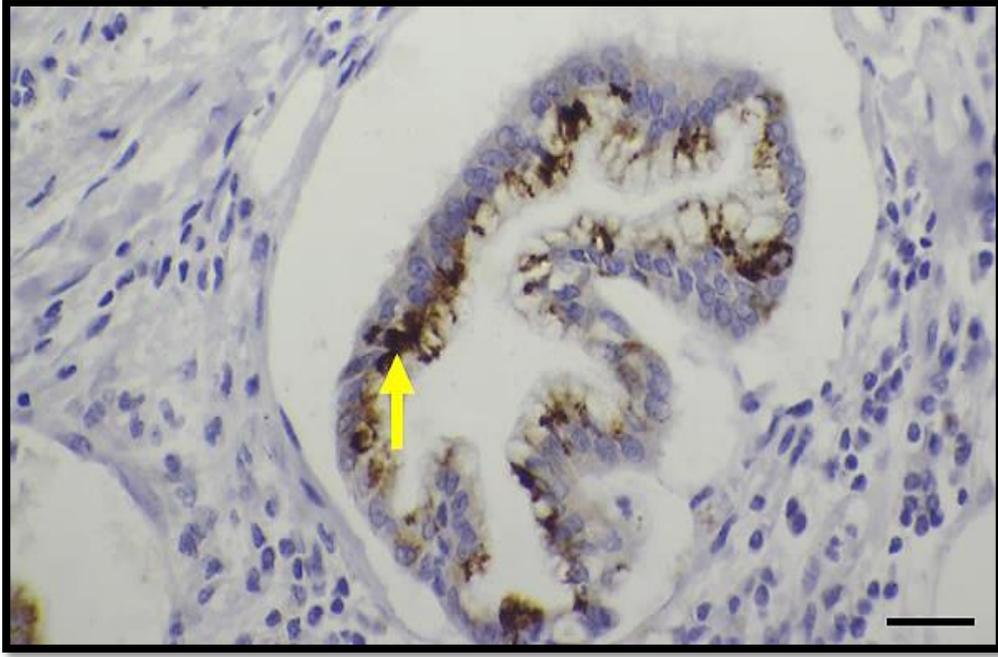
شكل (4-44)- مقطع مستعرض في نسيج جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (10-51% من الخلايا الملونة) ومعتدلة شدة التلون، (IHC) (scale bar 50µm, 40X).



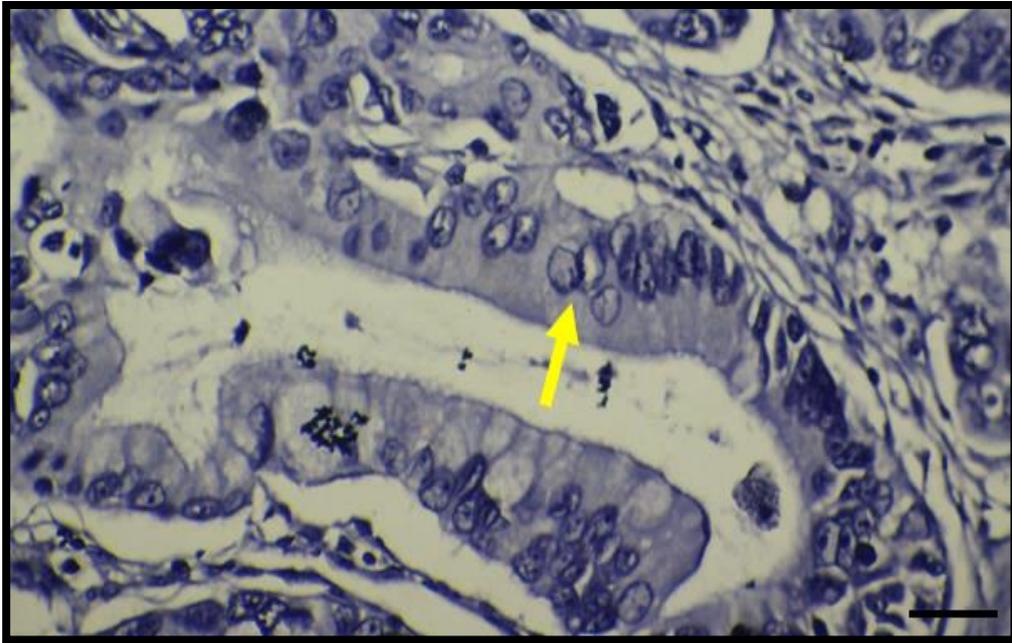
شكل (4-45)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +3 (51-100% من الخلايا الملونة)، قوية شدة التلون، (IHC) (scale bar 50µm ، 40X).



شكل (4-46)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع منتشر، ضعيف التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (11-50% من الخلايا الملونة)، قوية شدة التلون، (IHC) (scale bar 50µm ، 40X).



شكل (4-47)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن MUC5AC (لون الساييتوبلازم البني؛ السهم الأصفر) عند score +1 (5-10% من الخلايا الملونة)، معتدلة شدة التلون، (IHC)، (scale bar 50µm، 40X).



شكل (4-48)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن MUC5AC (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (IHC) (scale bar 50µm، 40X).

4.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وجنس المرضى

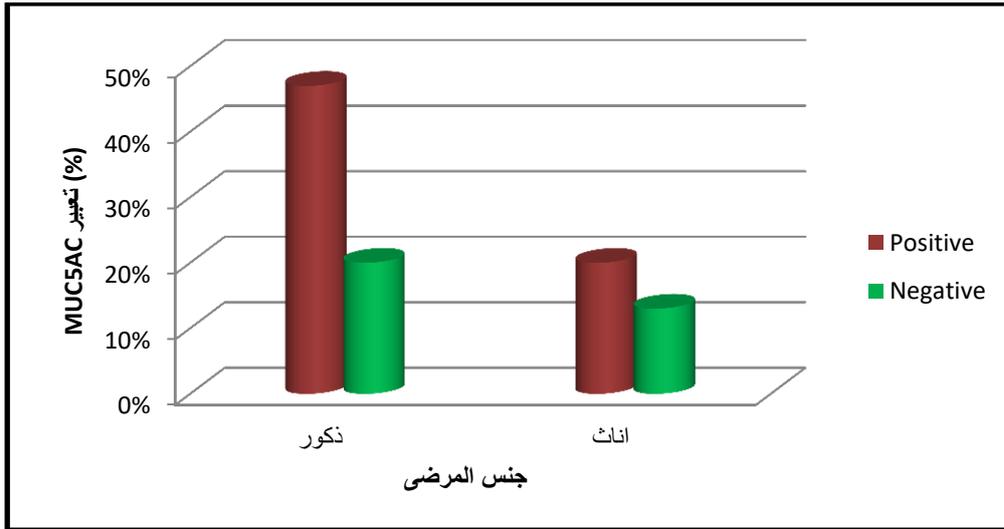
The correlation between MUC5AC expressions and gender of the patients

اوضحت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن MUC5AC قد ظهرت لدى الذكور المصابين بسرطان المعدة عند 14 حالة (%46.66) حالة { 4 (%13.33) حالة ضمن +2 و score +1 و 6 (%20) حالة ضمن score +3}، مقابل 6 (%20) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما الاناث فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً عند 6 (%20) حالة { 1 (%3.33) حالة ضمن score +1، 3 (%10) حالة ضمن score +2 و 2 (%6.67) حالة ضمن score +3} مقابل 4 (%13.33) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، لكن دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC اهمية احصائية بالنسبة الى الجنس اذ كانت القيمة المقدرة اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ ولكلا الجنسين كما موضح في الجدول (4-19) والشكل (4-49).

جدول (4-19)- العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وجنس المرضى

المجموع الكلي العدد(النسبة)	درجة تعبير MUC5AC				الجنس	مجموعة
	Positive			Negative		
	+3score العدد(النسبة)	score+2 العدد(النسبة)	score+1 العدد(النسبة)	score0 العدد(النسبة)		
20 (%66.66)	6 (%20)	4 (%13.33)	4 (%13.33)	6 (%20)	الذكور	مجموعة المصابة
10 (%33.33)	2 (%6.67)	3 (%10)	1 (%3.33)	4 (%13.33)	الاناث	سرطان المعدة
30 (%100)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	5 (%16.67)	10 (%33.33)	المجموع الكلي العدد(النسبة)	
$p = 0.79^{NS}$						p-value

NS: no significant differences ($p > 0.05$)



شكل (4-49)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC و جنس المرضى

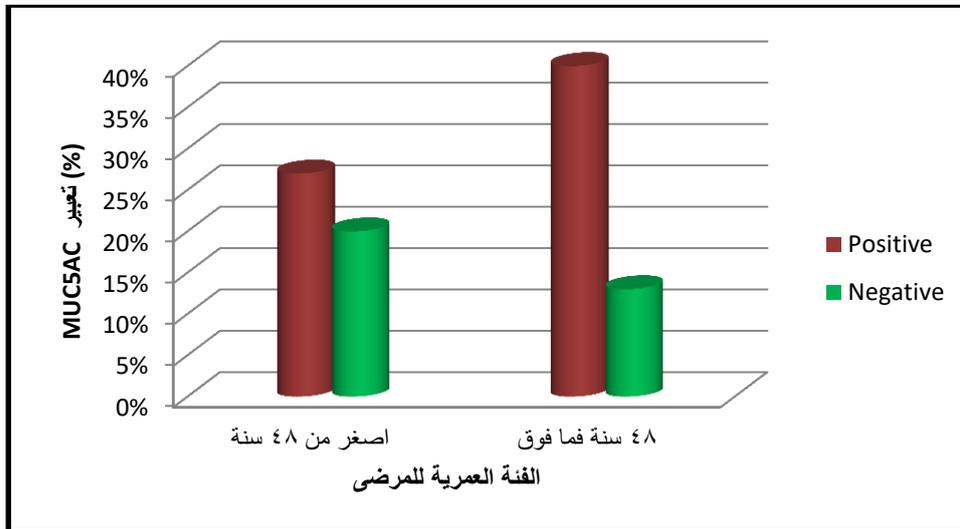
5.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمر المرضى

The correlation between MUC5AC expressions and age of the patients

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن MUC5AC قد ظهرت لدى المرضى ضمن الفئة العمرية 48 سنة فما فوق عند 12 (40%) حالة } 3 (10%) حالة ضمن score +1، 4 (13.33%) حالة ضمن score +2 و 5 (16.67%) حالة ضمن score +3، مقابل 4 (13.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما المرضى ضمن الفئة العمرية الاصغر من 48 سنة فقد اظهروا تعبيراً ايجابياً عند 8 (26.67%) حالة } 2 (6.67%) حالة ضمن score +1 و 3 (10%) حالة ضمن score +2 و 3 (10%) حالة مقابل 6 (20%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، ولكن دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الاحصائية بالنسبة الى الفئة العمرية للمرضى المصابين بسرطان المعدة اذ كانت القيمة المقدرة اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ كما موضح في الجدول (4-20) والشكل (4-50).

جدول (4-20)- العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمر المرضى

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير MUC5AC				الفئة العمرية	المجموعة
	Positive			Negative		
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)		
16 (%53.33)	5 (%16.67)	4 (%13.33)	3 (%10)	4 (%13.33)	48 سنة فما فوق	المجموعة المصابة بسرطان المعدة
14 (%46.67)	3 (%10)	3 (%10)	2 (%6.67)	6 (%20)	اصغر من 48 سنة	
30 (%100)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	5 (%16.67)	10 (%33.33)	مجموع الكلي العدد(النسبة)	
p= 0.74 ^{NS}						p-value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)

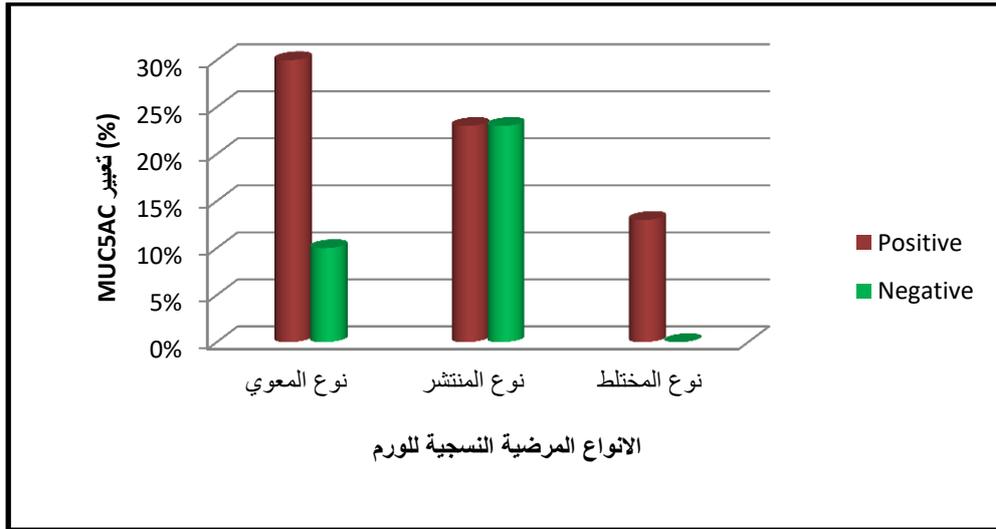
شكل (4-50)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمر المرضى

6.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

The correlation between MUC5AC expression and the histopathological types of the gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية بان اغلب الحالات التي اظهرت تعبيراً ايجابياً عن MUC5AC

كانت في المرضى المصابين بسرطان المعدة النوع المعوي، اذ شخصت عند 9 (30%) حالة {4}



شكل (4-51)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

7.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة

The correlation between MUC5AC expression and the grade of gastric carcinoma

بينت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن MUC5AC قد ظهرت عند

الدرجة معتدلة التمايز للمرض عند 14 حالة (46.67%) { 4 حالة (13.33%) ضمن score +1

و 5 حالة (16.67%) ضمن score +3 و score +2 } مقابل 5 حالة اظهرت فقدان التعبير

ضمن score 0، اما الدرجة ضعيفة التمايز للمرض فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً عن MUC5AC

عند 5 حالة (16.66%) { 1 حالة (3.33%) ضمن score +2 و score +1 و 3 حالة (10%)

ضمن score +3 } مقابل 5 حالة (16.67%) اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت

الدرجة جيدة التمايز تعبيراً ايجابياً عند 1 حالة (3.33%) ضمن score +2 لكن دون ان يكون

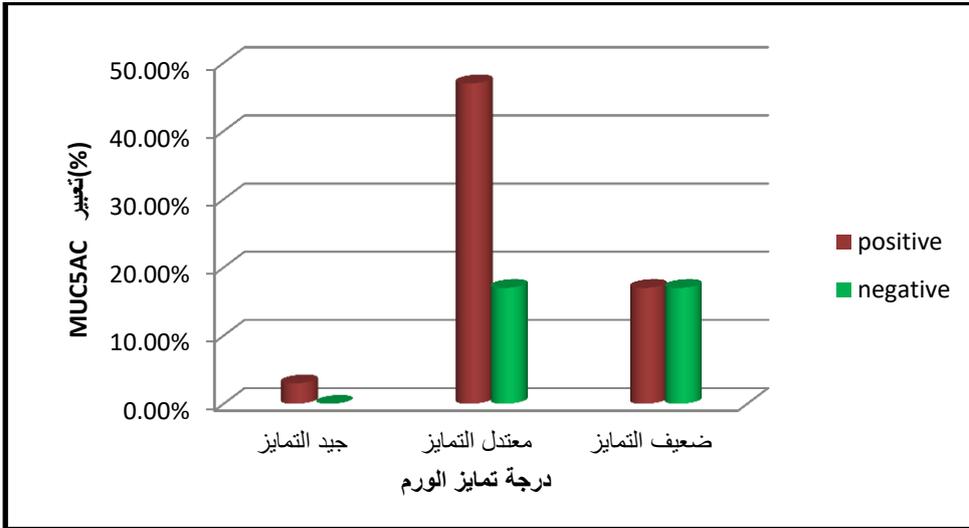
لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC اهمية احصائية اذ كانت القيمة المقدره

اعلى عند مستوى الدلالة $p < 0.05$ ولجميع درجات تمايز سرطان المعدة كما موضح في الجدول

(4-22) والشكل (4-52).

جدول (4-22)- العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير MUC5AC				درجة تمايز الورم Grade of tumor
	Positive			Negative	
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	
19 (%63.33)	5 (%16.67)	5 (%16.67)	4 (%13.33)	5 (%16.67)	معتدل التمايز Moderate differentiated
10 33.33 (%)	3 (%10)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	5 (%16.67)	ضعيف التمايز poorly differentiated
1 (%3.33)	0 (%0)	1 (%3.33)	0 (%0)	0 (%0)	جيد التمايز Well differentiated
30 (%100)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	5 (%16.67)	10 (%33.33)	مجموع الكلي/ العدد(النسبة)
p=0.54 ^{N.S}					p- value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)

شكل (4-52)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة

8.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمق غزو سرطان المعدة

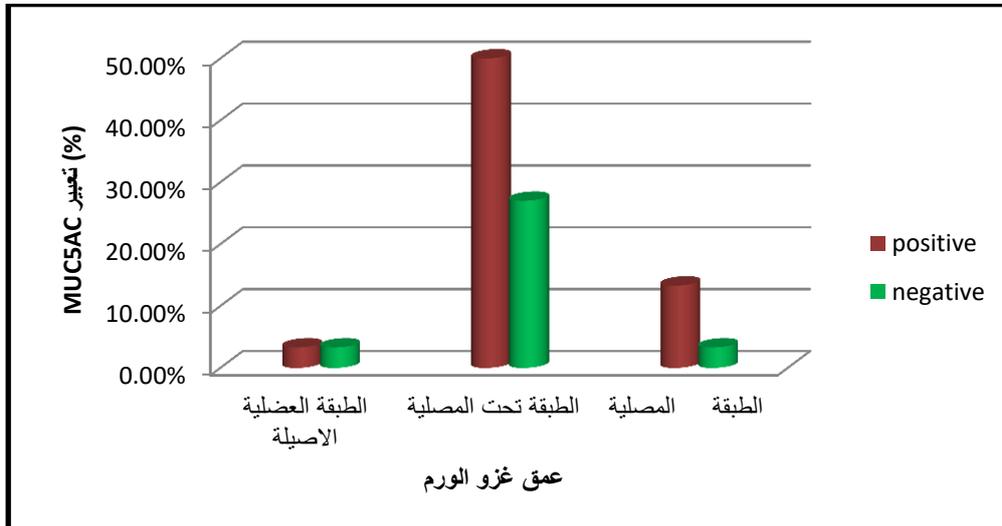
The correlation between the expression of MUC5AC and invasion depth of gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن MUC5AC، قد ظهرت عند مرحلة غزو الورم للطبقة تحت المصلية عند 15 حالة (50%) حالة { 4 (13.33%) حالة ضمن score +1، 6 (20%) حالة ضمن score +2، و 5 (16.67%) حالة ضمن score +3 مقابل 8 (26.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت مرحلة غزو الورم للطبقة المصلية تعبيراً ايجابياً عند 4 (13.33%) حالة { 1 (3.33%) حالة ضمن score +2 و 1 + score و 2 (6.67%) حالة ضمن score +3 مقابل 1 (3.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما مرحلة غزو الورم للطبقة العضلية الاصلية فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً عند 1 (3.33%) حالة ضمن score +3، مقابل 1 (3.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، لكن دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير عن MUC5AC اي اهمية احصائية بالنسبة الى عمق غزو الورم لطبقات جدار المعدة اذ كانت القيمة المقدره اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ ، كما موضح بالجدول (4-23) والشكل (4-53).

جدول(4-23)- العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمق غزو سرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير MUC5AC				عمق غزو الورم Invasion depth of tumor
	Positive			Negative	
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score+1 العدد (النسبة)	score0 العدد (النسبة)	
23 (%76.67)	5 (%16.67)	6 (%20)	4 (%13.33)	8 (%26.67)	تحت مصلية (subserosa)
5 (%16.66)	2 (%6.67)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	مصلية (serosa)
2 (%6.66)	1 (%3.33)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3.33)	عضلية اصيلة (muscularispropria)
30 (%100)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	5 (%16.67)	10 (%33.33)	مجموع الكلي العدد(النسبة)
p= 0.79 ^{N.S}					p- value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)



شكل(4-53)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وعمق غزو سرطان المعدة

9.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC واصابة العقد اللمفاوية

The correlation between MUC5AC expression and involvement of lymph node

بينت النتيجة الحالية ان 16 (53.33%) حالة اصابة بالعقد اللمفاوية قد اظهرت تعبيراً

ايجابياً عن MUC5AC { 5 (16.67%) حالة ضمن score +1، 4 (13.33%) حالة ضمن

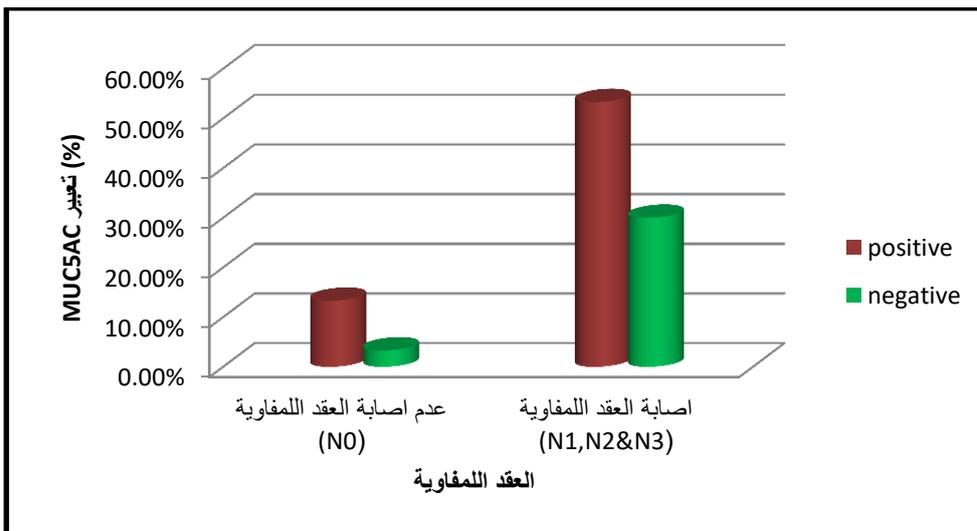
score +2 و 7 (23.33%) حالة ضمن score +3}، مقابل 9 (30%) حالة اظهرت فقدان

التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت الحالات التي لم يشخص لديهم اصابة بالعقد اللمفاوية، تعبيراً ايجابياً عند 4 (13.33%) حالة } 3 (10%) حالة ضمن score +2 و 1 (3.33%) حالة ضمن score +3 { مقابل 1 (3.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، وقد كان لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC اهمية احصائية بالنسبة الى اصابة العقد اللمفاوية اذ بلغت القيمة المقدرة $p=0.02$ عند مستوى الدلالة $p<0.05$ كما موضح بالجدول (4-4).

جدول(4-24)- العلاقة بين التعبير عن MUC5AC واصابة العقد اللمفاوية

المجموع الكلي العدد(النسبة)	درجة تعبير MUC5AC				العقد اللمفاوية lymph nodes
	Positive			Negative	
	score +3 العدد(النسبة)	score +2 العدد(النسبة)	score +1 العدد(النسبة)	score 0 العدد(النسبة)	
25 (%83.33)	7 (%23.33)	4 (%13.33)	5 (%16.67)	9 (%30)	اصابة العقد اللمفاوية (N1,N2&N3)
5 (%16.66)	1 (%3.33)	3 (%10)	0 (%)	1 (%3.33)	عدم اصابة العقد اللمفاوية (NO)
30 (%100)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	5 (%16.67)	10 (%33.33)	مجموع الكلي العدد(النسبة)
	$p=0.02.^s$				p- value

S: significant differences ($p<0.05$)



شكل(4-54)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC واصابة العقد اللمفاوية

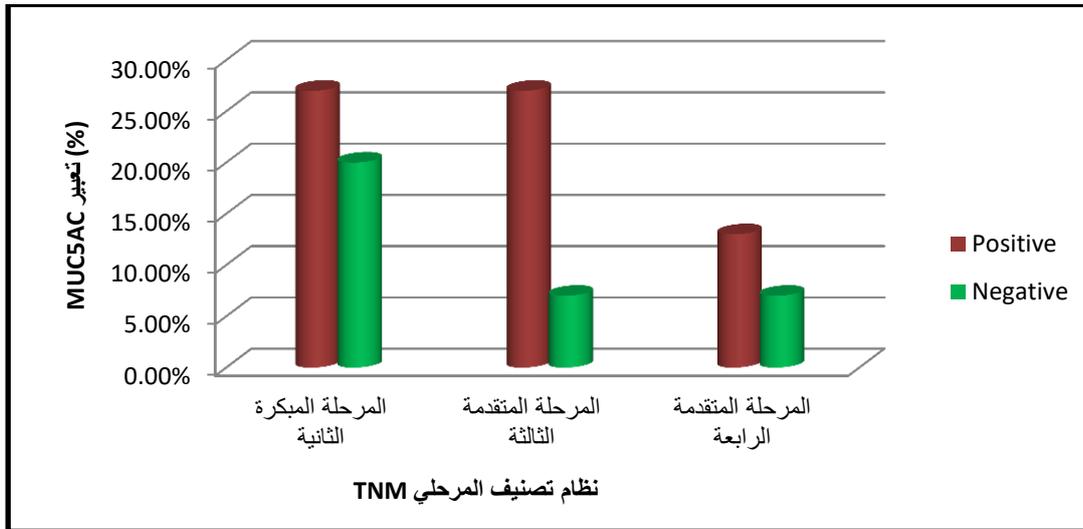
10.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

The correlation between the expression of MUC5AC and Stage of gastric carcinoma/ TNM

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن MUC5AC قد ظهرت في المراحل المتقدمة الثالثة والرابعة لسرطان المعدة عند 12 (40%) حالة، اظهرت المرحلة المتقدمة الثالثة تعبيراً ايجابياً عن MUC5AC عند 8 (26.67%) حالة { 3 (10%) حالة ضمن +3 و +1 score } و 2 (6.67%) حالة ضمن +2 score { مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن 0 score، في حين اظهرت المرحلة المتقدمة الرابعة تعبيراً ايجابياً عند 4 (13.34%) حالة { 2 (6.67%) حالة ضمن +3 و +2 score مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن 0 score، اما المرحلة المبكرة الثانية لسرطان المعدة فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً منخفضاً عند 8 (26.67%) حالة { 2 (6.67%) حالة ضمن +1 score و 3 (10%) حالة ضمن +3 و +2 score } مقابل 6 (20%) حالة اظهرت فقادات التعبير ضمن 0 score، لكن دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC اهمية احصائية بالنسبة الى نظام التصنيف المرحلي TNM اذ كانت القيمة المقدره اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ ولجميع المراحل كما موضح في الجدول (4-25) والشكل (4-55).

جدول(4-25)- العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير MUC5AC				نظام التصنيف المرحلي للورم Stage of tumor (TNM)	
	Positive			Negative		
	score+3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score+ 1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	III (IIIA&IIIB)	المراحل المتقدمة
10 (%33.34)	3 (%10)	2 (%6.67)	3 (%10)	2 (%6.67)	IV	
6 (%20)	2 (%6.67)	2 (%6.67)	0 (%0)	2 (%6.67)	II (IIA&IIB)	
14 (%46.67)	3 (%10)	3 (%10)	2 (%6.67)	6 (%20)	المجموع الكلي العدد (النسبة)	
30 (%100)	8 (%26.67)	7 (%23.33)	5 (%16.67)	10 (%33.33)	p-value	
p= 0.59 ^{N.S}						

NS: no significant differences ($p < 0.05$)

شكل(4-55)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

3.3.4. الدراسة الكيميانسجية مناعية لعامل النسخ المحدد للجنس SOX2

Immunohistochemical study of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2

1.3.3.4. الفحص النسجي لعينات السيطرة الايجابية والسلبية

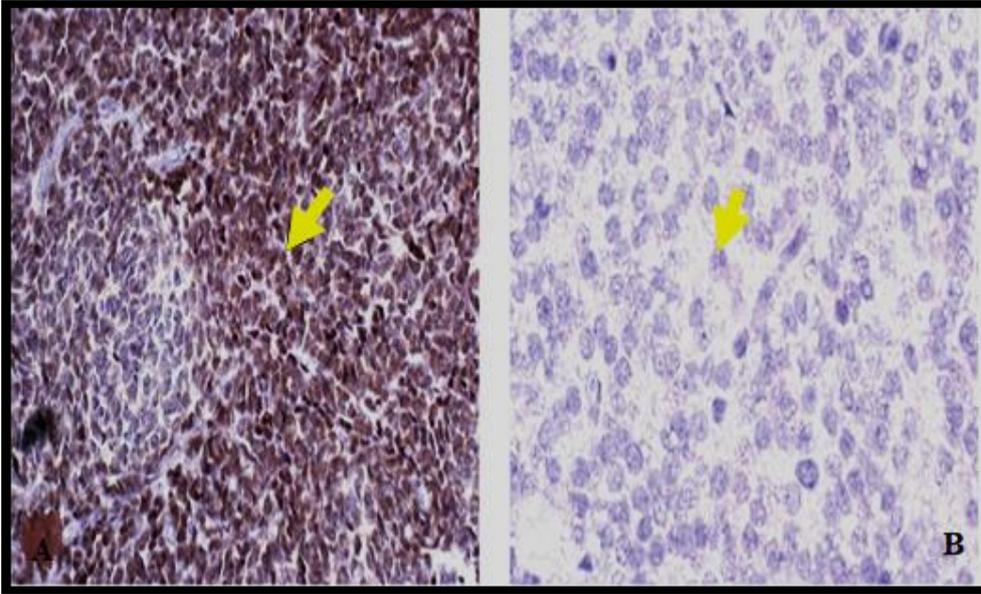
Histological examination of positive and negative control samples

اظهرت العينات الماخوذه من سرطان الخلية الدبقية (Gliomas cell) كسيطرة ايجابية

تعبيرا ايجابيا قويا عن SOX2 بلون بني في نواة الخلايا السرطانية اما بالنسبة لعينة السيطرة

السلبية فقد اوضح الفحص النسجي عدم وجود خلايا سرطانية ملونة كما موضح في الشكل (4-4)

(56).



شكل(4-56)- مقطع مستعرض في سرطان الخلية الدبقية يوضح: A: التعبير الايجابي عن SOX2 (لون النوى

البني، السهم الاصفر) (السيطرة الايجابية) B: فقدان التعبير الايجابي عن SOX2 (السيطرة

السلبية) (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)

2.3.3.4. التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2

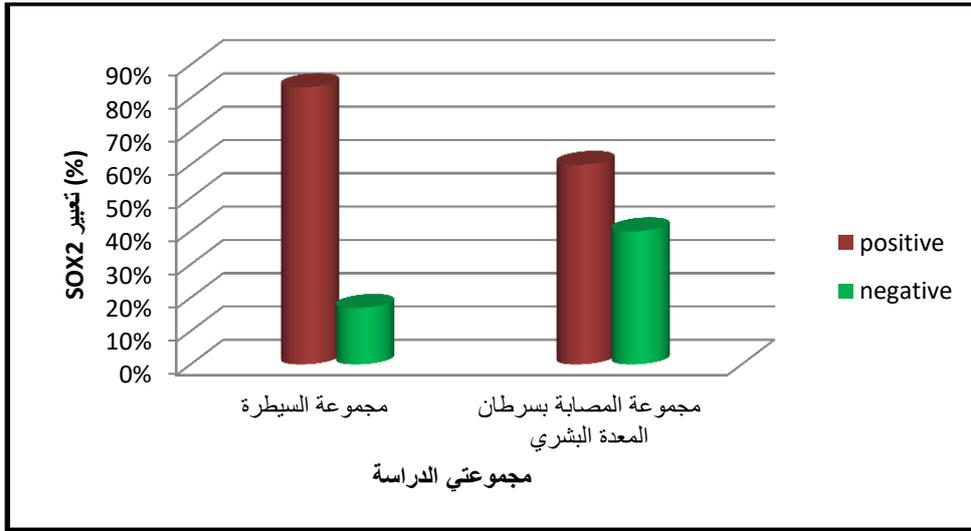
Expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن SOX2 كانت في مجموعة السيطرة اذ بلغت 25 (83.33%) حالة جميعها كانت ضمن +2 score مقابل 5 (16.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن 0 score مقارنة مع مجموعة المرضى المصابين بسرطان المعدة اذ بلغ عدد الحالات التي اظهرت تعبيراً ايجابياً عن SOX2 عند 18 (60%) حالة {4 (13.33%) حالة ضمن +1 score، 9 (30%) حالة ضمن +2 score و5 (16.67%) حالة ضمن +3 score} مقابل 12 (40%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن 0 score، وقد كان لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 بين المجموعتين اهمية احصائية اذ بلغت القيمة المقدرة $p=0.0001$ عند مستوى الدلالة $p<0.05$ كما موضح بالجدول (4-26) والشكل (4-57).

جدول (4-26) التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

مجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				مجموعات الدراسة
	Positive			Negative	
	score +3 العدد (النسبة)	score +2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)	
30 (%100)	0 (%0)	25 (%83.33)	0 (%0)	5 (%16.67)	مجموعة السيطرة
30 (%100)	5 (%16.67)	9 (%30)	4 (%13.33)	12 (%40)	مجموعة المصابة بسرطان المعدة
	$p=0.000^S$				p- value

S: significant differences ($p<0.05$)



شكل (4-57)- رسم بياني يوضح التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة

3.3.3.4. تصنيف شدة تلوّن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2

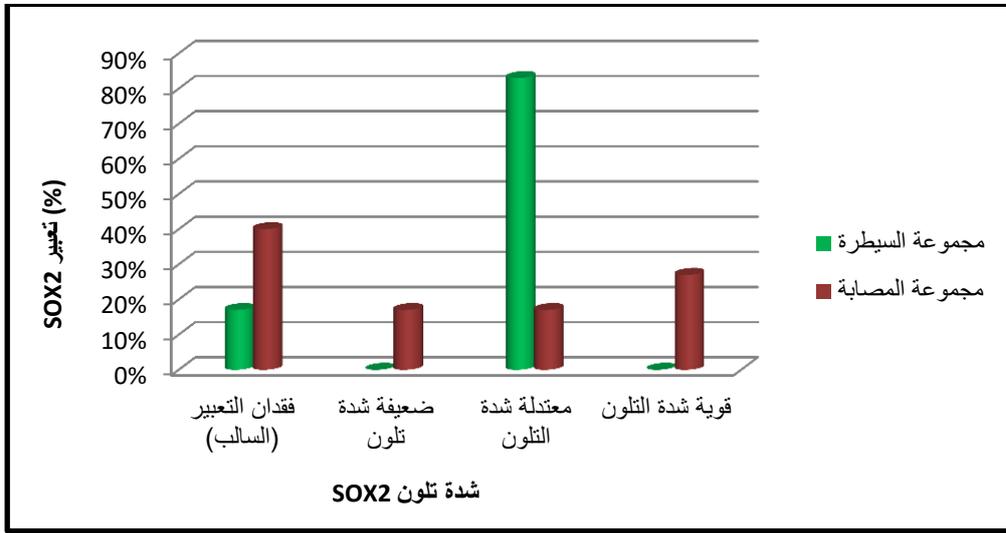
Classification of intensity staining of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2

اظهرت النتيجة الحالية بان شدة تلوّن الـ SOX2 قد ظهرت في مجموعة السيطرة عند 25 (83.33%) حالة جميعها كانت معتدلة التلوّن، مقابل 5 (16.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، مقارنة مع المجموعة المصابة بسرطان المعدة التي اظهرت شدة تلوّن عند 18 (60%) حالة { 8 (26.67%) حالة قوية شدة التلوّن و 5 (16.67%) حالة ضعيفة ومعتدلة شدة التلوّن }، مقابل 12 (40%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0 ولقد كان لهذا الفارق في مستوى التعبير عن شدة تلوّن الـ SOX2 بين المجموعتين اهمية احصائية اذ بلغت القيمة المقدرة $p=0.000$ عند مستوى الدلالة $P<0.05$ كما موضح بالجدول (4-27) والاشكال (4-58، 4-59، 4-60، 4-61، 4-62، 4-63 و 4-64).

جدول (4-27)- تصنيف شدة تلون عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة.

المجموع الكلي العدد (النسبة)	شدة تلون SOX2				مجموعات الدراسة
	Positive			Negative	
	Strong العدد (النسبة)	Moderate العدد (النسبة)	Weak العدد (النسبة)	Negative العدد (النسبة)	
30 (%100)	0 (%0)	25 (%83.33)	0 (%0)	5 (%16.67)	مجموعة السيطرة
30 (%100)	8 (%26.67)	5 (%16.67)	5 (%16.67)	12 (%40)	المجموعة المصابة بسرطان المعدة
p= 0.000 ^S					p- value

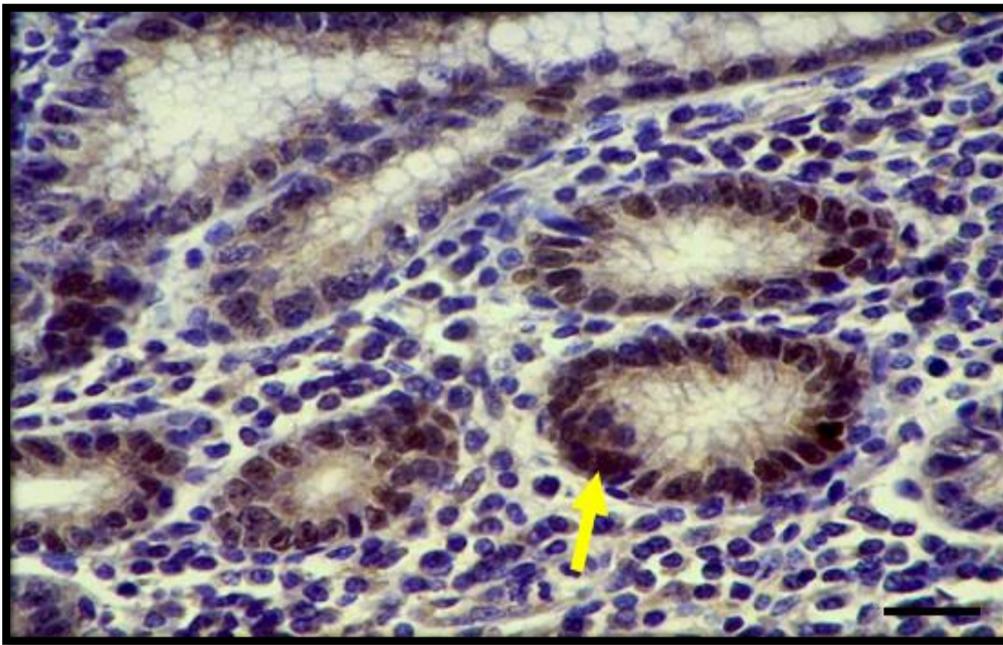
S: significant differences ($p < 0.05$)



شكل (4-58)- رسم بياني يوضح شدة تلون عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 في مجموعتي السيطرة والمصابة بسرطان المعدة.



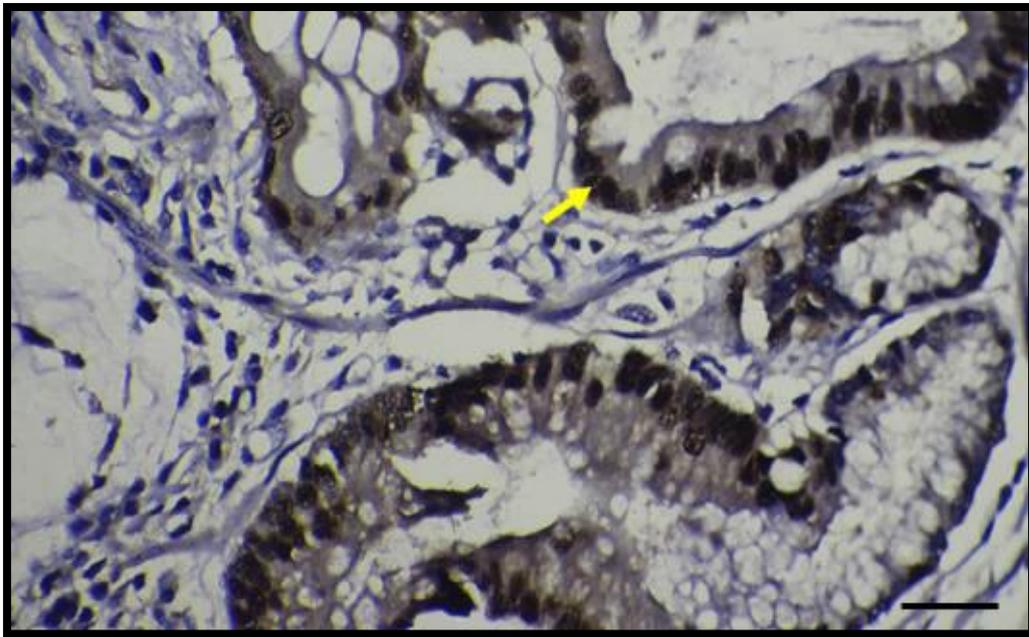
شكل (4-59)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة) يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 عند score 0 (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر)، (scale bar 50µm، 40X) (IHC).



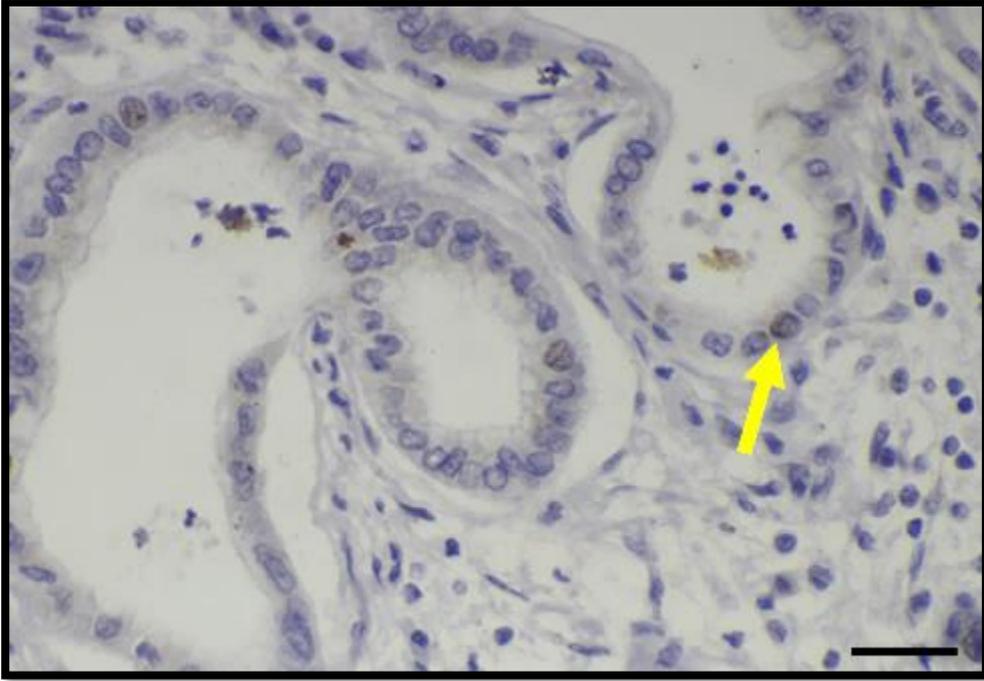
شكل (4-60)- مقطع مستعرض في جدار معدة الانسان (مجموعة السيطرة)، يوضح: التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (10-50% من نوى الخلايا الملونة)، قوية شدة التلون، (IHC) (scale bar 50µm، 40X).



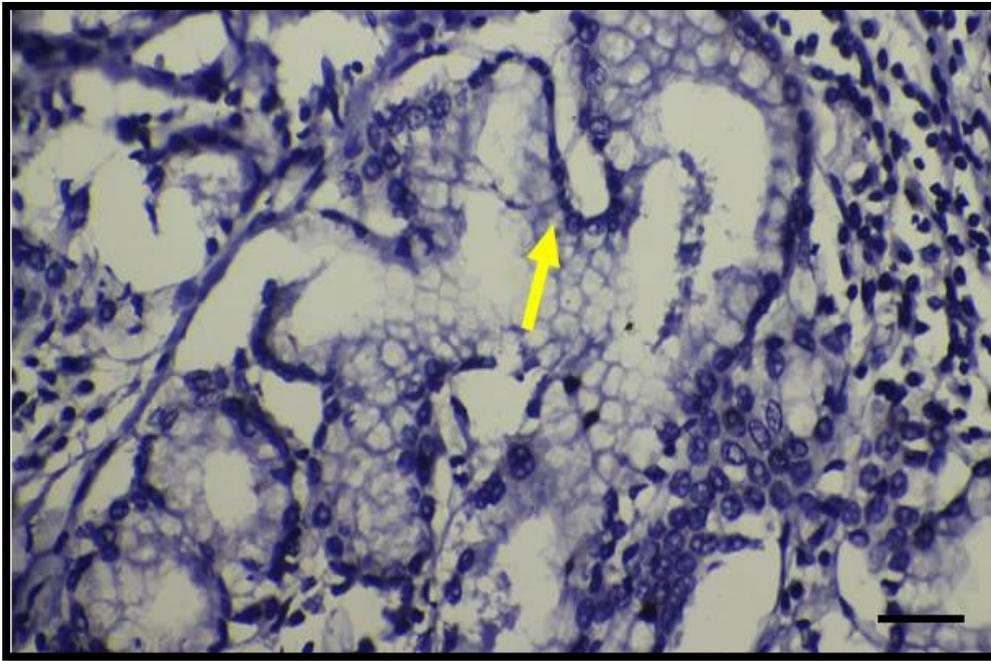
شكل (4-61)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +3 (51-100% من نوى الخلايا الملونة) قوية شدة التلون، (IHC)، (scale bar 50µm, 40X).



شكل (4-62)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +2 (10-50% من نوى الخلايا الملونة)، قوية شدة التلون، (IHC)، (scale bar 50µm, 40X).



شكل (4-63)- مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لون النوى البني؛ السهم الأصفر) عند score +1 (5-11% من نوى الخلايا الملونة) ضعيفة شدة التلون، (IHC) (scale bar 50µm, 40X).



شكل (4-64) مقطع مستعرض في نسيج سرطان المعدة من النوع معوي، جيد الى معتدل التمايز، يوضح: فقدان التعبير الايجابي عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 (لا توجد خلايا ملونة، السهم الاصفر) عند score 0، (IHC) (scale bar 50µm, 40X).

4.3.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وجنس المرضى

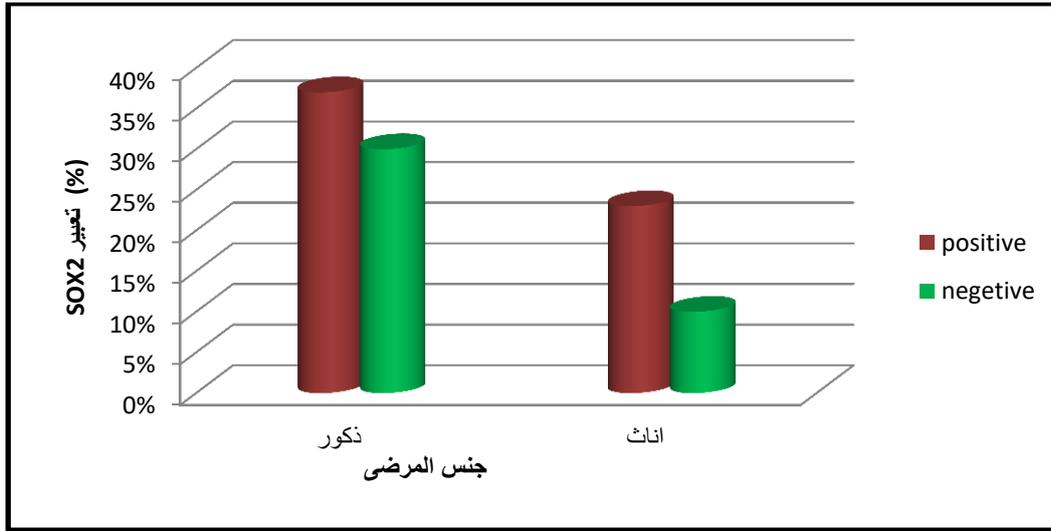
The Correlation between expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 with the gender of the patients

اظهرت النتيجة الحالية بان الذكور المصابين بسرطان المعدة قد اظهروا اعلى نسبة تعبير ايجابي عن SOX2 عند 11 (36.67%) حالة { 2 (6.67%) حالة ضمن score +1، { 5 (16.67%) حالة ضمن score +2 و 4 (13.33%) حالة ضمن score +3، مقابل 9 (30%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين بلغت نسبة التعبير الايجابي عن SOX2 في الاناث عند 7 (23.33%) حالة { 2 (6.67%) حالة ضمن score +1، { 4 (13.33%) حالة ضمن score +2، و 1 (3.33%) حالة ضمن score +3 مقابل 3 (10%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 اهمية احصائية بالنسبة الى الجنس وكانت القيمة المقدره اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ كما موضح في الجدول (4-28) والشكل (4-65).

جدول (4-28)- العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 و جنس المرضى

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				الجنس	المجموعة
	Positive			Negative		
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score +1 العدد (النسبة)	score 0 العدد (النسبة)		
20 (%66.67)	4 (%13.33)	5 (%16.67)	2 (%6.67)	9 (%30)	الذكور	المجموعة المصابة بسرطان المعدة
10 (%33.33)	1 (%3.33)	4 (%13.33)	2 (%6.67)	3 (%10)	الاناث	
30 (%100)	5 (%16.66)	9 (%30)	4 (%13.33)	12 (%40)	مجموع الكلي/ العدد (النسبة)	
p= 0.64 ^{NS}						p-value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)



شكل(4-65)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 و جنس المرضى

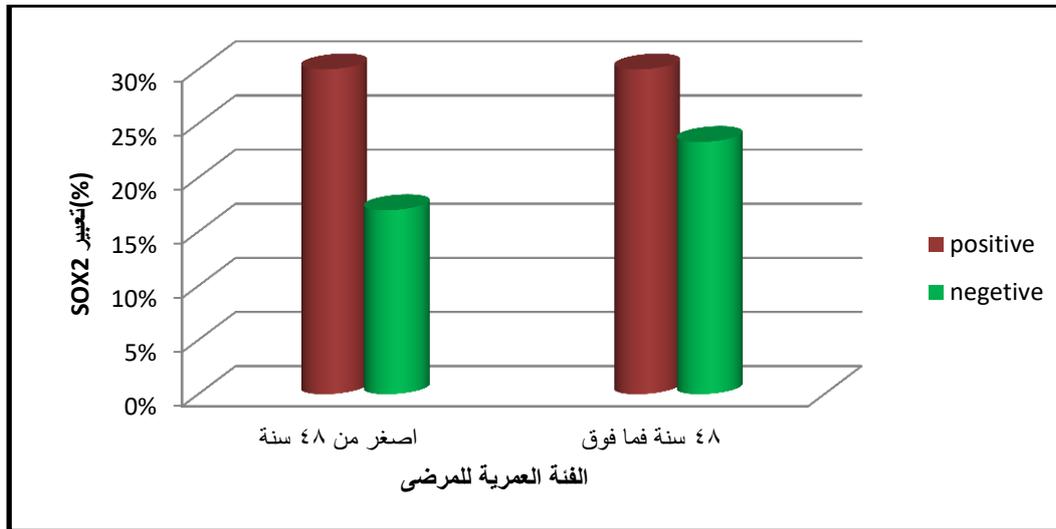
5.3.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمر المرضى

The correlation between expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 with the age of the patients

اظهرت النتيجة الحالية عدم وجود علاقة معنوية بين مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 والفئة العمرية لمرضى سرطان المعدة ، اذ بلغت عدد الحالات التي اظهرت تعبيراً ايجابياً ضمن الفئة العمرية الاصغر من 48 سنة 9 (30%) حالة } 2 (6.67%) حالة ضمن +3 و +1 score و 5 (16.66%) حالة ضمن +2 score { مقابل 5 (16.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما الفئة العمرية 48 سنة فما فوق فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً عن SOX2 عند 9 (30%) حالة } 2 (6.67%) حالة ضمن +1 score، 4 (13.33%) حالة ضمن score +2 و 3 (10%) حالة ضمن +3 score { مقابل 7 (23.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، كما موضح في الجدول (4-29) والشكل (4-66).

جدول (4-29)- العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمر المرضى

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				الفئة العمرية	المجموعة
	Positive			Negative		
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score+1 العدد (النسبة)	score0 العدد (النسبة)		
14 (%46.67)	2 (%6.67)	5 (%16.66)	2 (%6.67)	5 (%16.67)	اصغر من 48 سنة	المجموعة المصابة بسرطان المعدة
16 (%53.33)	3 (%10)	4 (%13.33)	2 (%6.67)	7 (%23.33)	48 سنة فما فوق	
30 (%100)	5 (%16.67)	9 (%30)	4 (%13.33)	12 (%40)	المجموع الكلي العدد(النسبة)	
p= 0.74 ^{NS}						p-value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)

شكل (4-66)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمر المرضى

6.3.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

The correlation between expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and histopathological types of the gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية بان سرطان المعدة النوع المعوي قد سجل اعلى نسبة تعبير

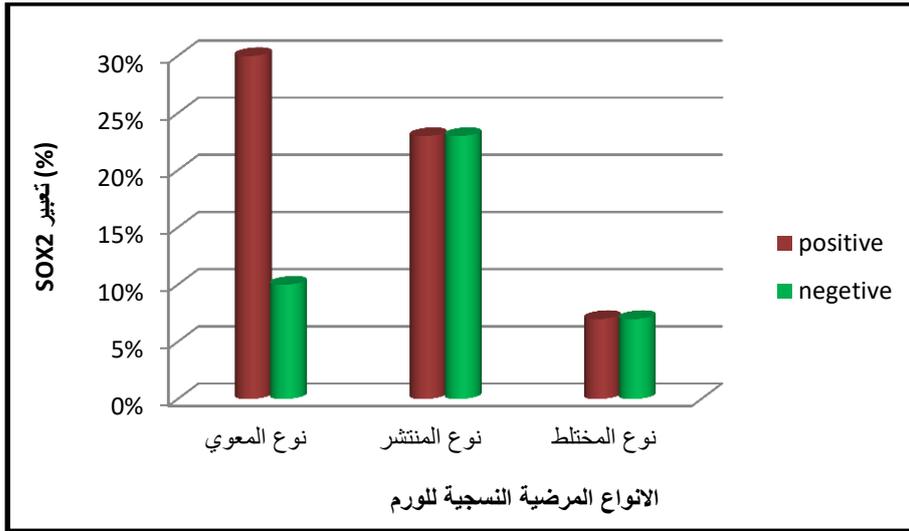
ايجابي عن SOX2 عند 9 (29.9%) حالة } 1 (3.33%) حالة ضمن score +1 و 4

(%13.33) حالة ضمن +3 و score +2 { مقابل 3 (%10) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهر المرضى المصابين بسرطان المعدة النوع المنتشر تعبيراً ايجابياً عن SOX2 عند 7 (%23.33) حالة { 2 (%6.67) حالة ضمن score +1، 4 (%13.33) حالة ضمن score +2، و 1 (%3.33) حالة ضمن score +3 { مقابل 7 (%23.33) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما النوع المختلط لسرطان المعدة فقد اظهر تعبيراً ايجابياً عن SOX2 عند 2 (%6.67) حالة كانت ضمن score +1 و +2، مقابل 2 (%6.67) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0 دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 اهمية احصائية بالنسبة للأنواع النسجية المرضية لسرطان المعدة اذ كانت القيمة المقدرة اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ كما موضح بالجدول (4-30) والشكل (4-67).

جدول (4-30)- العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والأنواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				نوع الورم Type of tumor
	Positive			Negative	
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score+1 العدد (النسبة)	score0 العدد (النسبة)	
12 (%40)	4 (%13.33)	4 (%13.33)	1 (%3.33)	3 (%10)	نوع المعوي Intestinal type
14 (%46.66)	1 (%3.33)	4 (%13.33)	2 (%6.67)	7 (%23.33)	نوع المنتشر Diffuse type
4 (%13.33)	0 (%0)	1 (%3.33)	1 (%3.33)	2 (%6.67)	نوع المختلط Mixed type
30 (%100)	5 (%16.66)	9 (%30)	4 (%13.33)	12 (%40)	مجموع الكلي العدد (النسبة)
p=0.56 ^{NS}					p- value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)



شكل (4-67)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

7.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة

The correlation between expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and the grade of the gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن SOX2 قد شخصت بشكل رئيس عند 12 حالة كانت ضمن الدرجة معتدلة التمايز لسرطان المعدة {3 (10%) حالة ضمن +1 score، 4 (13.33%) حالة ضمن +2 score و5 (16.67%) حالة ضمن score +3 مقابل 7 (23.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، اما الحالات ضعيفة التمايز لسرطان المعدة فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً عند 5 (16.66%) حالة {1 (3.33%) حالة ضمن +1 score و4 (13.33%) حالة ضمن +2 score} مقابل 5 (16.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت الحالات جيدة التمايز تعبيراً ايجابياً عند 1 (3.33%) حالة ضمن +2 score، دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن

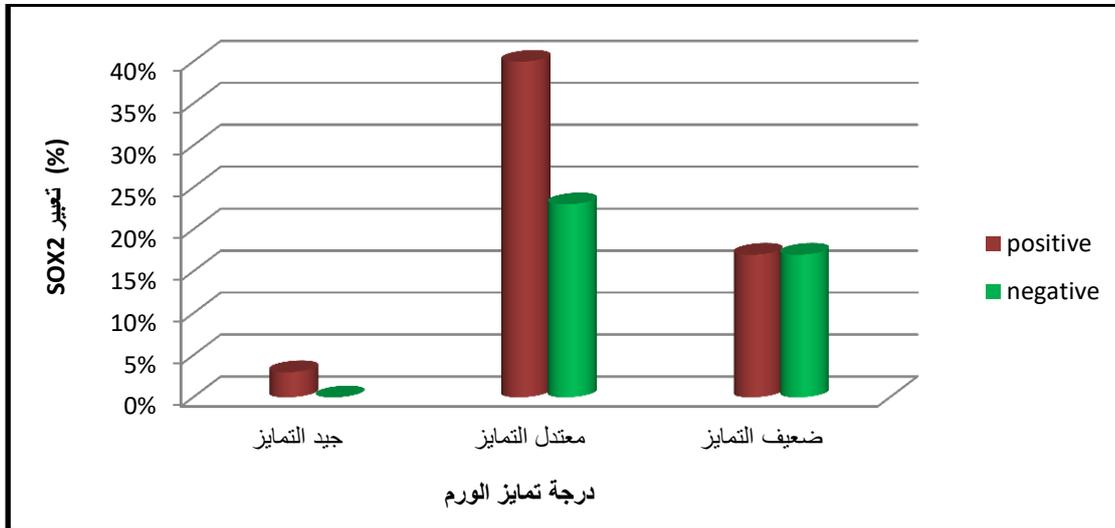
SOX2 اهمية احصائية بالنسبة الى درجة تمايز الورم والكل كان فوق مستوى الدلالة $p < 0.05$

كما موضح في الجدول (4-31) والشكل (4-68).

جدول(4-31)- العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				درجة تمايز الورم Grade of tumor
	Positive			Negative	
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score+1 العدد (النسبة)	score0 العدد (النسبة)	
19 (%63.33)	5 (%16.67)	4 (%13.33)	3 (%10)	7 (%23.33)	معتدل التمايز Moderate differentiated
10 (%33.33)	0 (%0)	4 (%13.33)	1 (%3.33)	5 (%16.67)	ضعيف التمايز poorly differentiated
1 (%3.33)	0 (%0)	1 (%3.33)	0 (%0)	0 (%0)	جيد التمايز Well differentiated
30 (%100)	5 (%16.67)	9 (%30)	4 (%13.33)	12 (%40)	مجموع الكلي العدد(النسبة)
$p = 0.34^{NS}$					p- value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)



شكل (4-68)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز

سرطان المعدة

8.3.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمق غزو سرطان المعدة

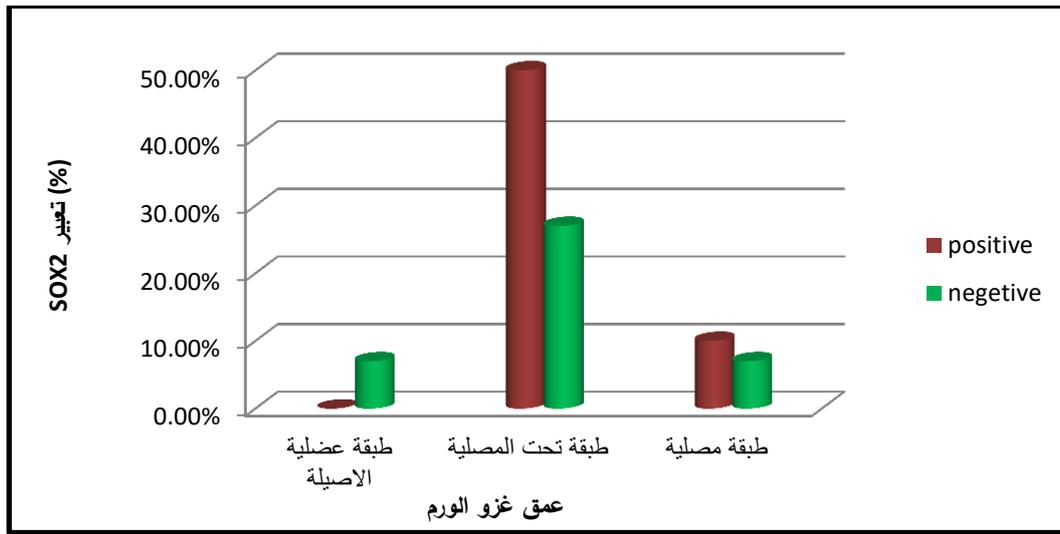
The correlation between expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and invasion depth of gastric carcinoma

بينت النتيجة الحالية بان نصف الحالات المدروسة 15 (50%) حالة اظهرت تعبيراً ايجابياً عن SOX2 عند مرحلة غزو الورم للطبقة تحت المصلية { 4 (13.33%) حالة ضمن score +1، 6 (20%) حالة ضمن score +2 و 5 (16.67%) حالة ضمن score +3} مقابل 8 (26.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت مرحلة غزو الورم للطبقة المصلية تعبيراً ايجابياً عن SOX2 عند 3 (10%) حالة ضمن score +2، مقابل 2 (6.67%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، واطهرت مرحلة غزو للطبقة العضلية الاصلية فقداناً كاملاً للتعبير عن SOX2، عند 2 (6.67%) حالة، رغم هذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 الا انه لم يصل الى الاهمية الاحصائية بالنسبة الى مرحلة عمق غزو الورم لطبقات جدار المعدة اذ كانت القيمة المقدره اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ ولجميع مراحل غزو الورم كما موضح بالجدول (4-32) والشكل (4-69).

جدول (4-32)- العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمق غزو سرطان المعدة

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				عمق غزو الورم Invasion of tumor
	Positive			Negative	
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score+1 العدد (النسبة)	score0 العدد (النسبة)	
23 (%76.67)	5 (%16.67)	6 (%20)	4 (%13.33)	8 (%26.67)	تحت مصلية (subserosa)
5 (%16.67)	0 (%0)	3 (%10)	0 (%0)	2 (%6.67)	مصلية (serosa)
2 (%6.67)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%6.67)	عضلية الاصلية (muscularis propria)
30 (%100)	5 (%16.67)	9 (%30)	4 (%13.33)	12 (%40)	مجموع الكلي العدد(النسبة)
p=0.52 ^{NS}					p- value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)



شكل (4-69)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وعمق غزو

سرطان المعدة

9.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 واصابة العقد اللمفاوية

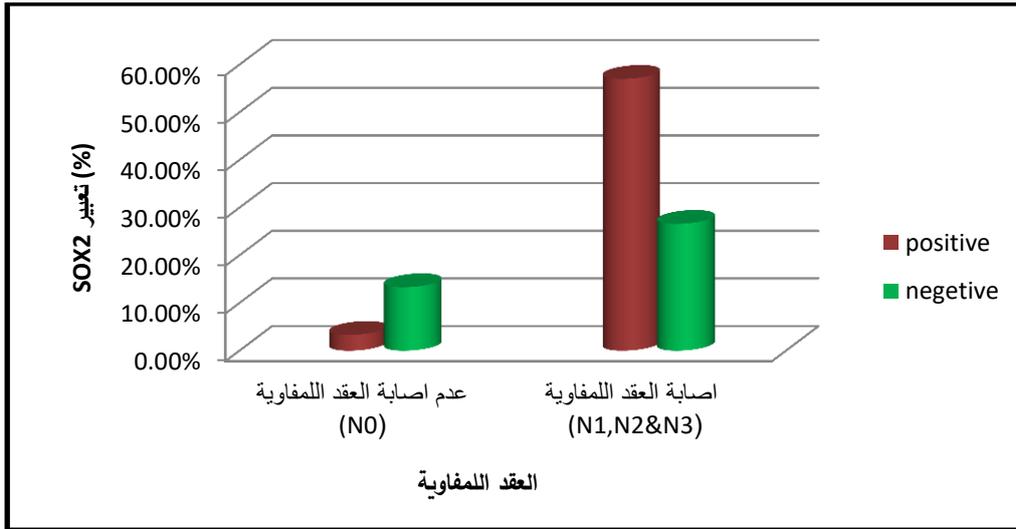
The correlation between expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and involvement of lymph node

سجلت النتيجة الحالية ان 17 (56.67%) حالة اصابة بالعقد اللمفاوية قد اظهرت تعبيراً ايجابياً عن SOX2 { 4 (13.33%) حالة ضمن score +1، 8 (26.67%) حالة ضمن score +2 و 5 (16.67%) حالة ضمن score +3 } مقابل 8 (26.66%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، في حين اظهرت الحالات التي لم يسجل لديهم اصابة بالعقد اللمفاوية تعبيراً ايجابياً عن SOX2 عند 1 (3.33%) حالة ضمن score +2، مقابل 4 (13.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، رغم الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 الا انه لم يصل الى الاهمية الاحصائية بالنسبة الى اصابة العقد اللمفاوية والكل كان فوق مستوى الدلالة $p < 0.05$ كما موضح بالجدول (4-33) والشكل (4-70).

جدول (4-33)- العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 واصابة العقد اللمفاوية

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				العقد اللمفاوية Lymph nodes
	Positive			Negative	
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score+1 العدد (النسبة)	score0 العدد (النسبة)	
25 (%83.33)	5 (%16.67)	8 (%26.67)	4 (%13.33)	8 (%26.66)	اصابة العقد اللمفاوية (N1, N2&N3)
5 (%16.66)	0 (%0)	1 (%3.33)	0 (%0)	4 (%13.33)	عدم اصابة العقد اللمفاوية (N0)
30 (%100)	5 (%16.67)	9 (%30)	4 (%13.33)	12 (%40)	مجموع الكلي العدد (النسبة)
p=0.59 ^{NS}					p- value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)



شكل (4-70)- رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 واصابة العقد اللمفاوية

10.2.3.4. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

The correlation between expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and Stage of gastric carcinoma/ TNM

اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة تعبير ايجابي عن SOX2 كانت ضمن المراحل

المتقدمة الثالثة والرابعة لسرطان المعدة اذ شخصت عند 10 (30%) حالة كما اظهرت المرحلة

المتقدمة الثالثة تعبيراً ايجابياً عند 6 (20%) حالة { 2 (6.67%) حالة ضمن 3+ و 2+ و 1+

score مقابل 4 (13.33%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، كما اظهرت المرحلة

المتقدمة الرابعة تعبيراً ايجابياً عند 4 (13.33%) حالة { 1 (3.33%) حالة ضمن 3+ و 1+

score و 2 (6.67%) حالة ضمن score +2 { مقابل 2 (6.67%) حالة كانت قد اظهرت فقدان

التعبير ضمن score 0، اما المرحلة المبكرة الثانية لسرطان المعدة فقد اظهرت تعبيراً ايجابياً عن

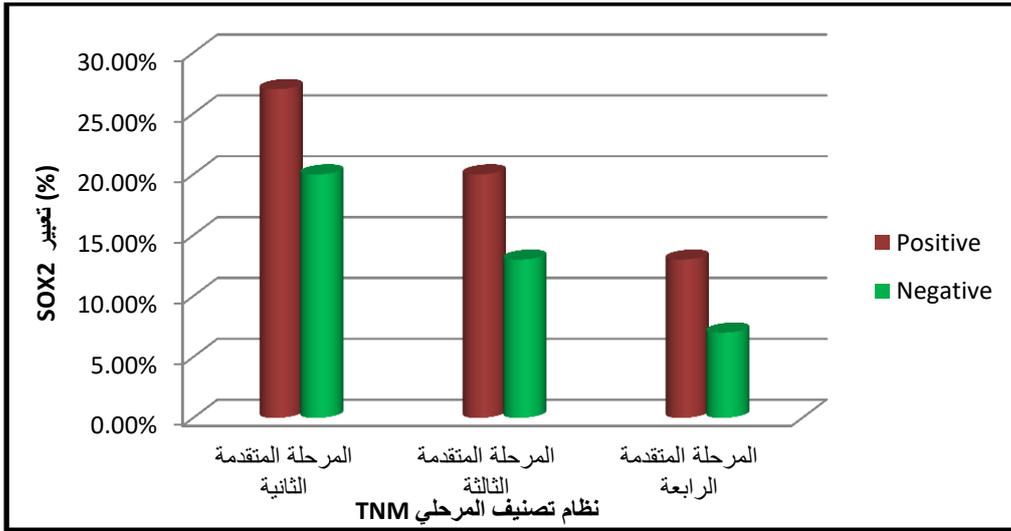
SOX2 عند 8 (26.67%) حالة { 2 (6.67%) حالة ضمن 3+ و 1+ score و 4 (13.33%)

حالة ضمن score +2 { مقابل 6 (20%) حالة اظهرت فقدان التعبير ضمن score 0، دون ان يكون لهذا الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 اهمية احصائية بالنسبة الى نظام التصنيف المرحلي (TNM) لمرضى سرطان المعدة اذ كانت القيمة المقدرة اعلى من مستوى الدلالة $p < 0.05$ كما موضح في الجدول (4-34) والشكل (4-71).

جدول (4-34)- العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

المجموع الكلي العدد (النسبة)	درجة تعبير SOX2				نظام تصنيف المرحلي للورم Stage of tumor (TNM)	
	Positive			Negative		
	score+3 العدد (النسبة)	score+2 العدد (النسبة)	score+1 العدد (النسبة)	score0 العدد (النسبة)	III (IIIA&IIIB)	المرحلة المتقدمة للورم
10 (%33.34)	2 (%6.67)	2 (%6.67)	2 (%6.67)	4 (%13.33)	IV	المرحلة المبكرة للورم
6 (%20)	1 (%3.33)	2 (%6.67)	1 (%3.33)	2 (%6.67)	II (IIA&IIB)	
14 (%46.67)	2 (%6.67)	4 (%13.33)	2 (%6.67)	6 (%20)		
30 (%100)	5 (%16.67)	8 (%26.67)	5 (%16.67)	12 (%40)		
	p=0.51 ^{NS}					p-value

NS: no significant differences ($p < 0.05$)



شكل (4-71) - رسم بياني يوضح العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف

المرحلي لسرطان المعدة TNM

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

5. المناقشة Discussion

يعد سرطان المعدة (Gastric carcinoma) واحدا من أكثر السرطانات شيوعا وهو احد الاسباب الرئيسية للوفيات (Mortality) والمرض (Morbidity) في جميع انحاء العالم لاسيما في الدول النامية تتضمن مسببات سرطان المعدة على عوامل وراثية وبيئية وتعد عدوى الملوية البوابية (*Helicobacter pylori/ H. pylori*) هي واحدة من أهم عوامل الخطر بالنسبة الى سرطان المعدة (Moss, 2017). وفي العراق اشار التقرير الصادر عن مجلس السرطان العراقي (Iraqi Cancer Registry/ICR) بأن نسبة الإصابة الجديدة بسرطان المعدة بلغت حوالي 3.67% من بين جميع سرطانات الجسم الاخرى (ICR, 2016).

1.5. الدراسة النسجية المرضية Histopathological study

1.1.5. مجموعة السيطرة Control group

اظهرت نتيجة الدراسة الحالية ان التركيب البنائي النسجي لجدار المعدة الطبيعي يتالف من اربع طبقات رئيسية: الطبقة المخاطية (Mucosa layer)، الطبقة تحت المخاطية (Submucosa layer)، الطبقة العضلية الخارجية (Muscularis externa layer) والطبقة المصلية (Serosa layer)، وجاءت النتيجة الحالية متوافقة مع ما ذكره (Sorenson, 2008) و (Mescher, 2016) في وصفهم للبنية النسجية الطبيعية (Normal Architecture) لجدار المعدة.

اشارت نتيجة الدراسة الحالية الى ان الطبقة المخاطية تتالف من ثلاث طبقات ثانوية تتضمن: الظهارة السطحية (Surface epithelium)، الصفيحة الاصلية (Lamina propria) والمخاطية العضلية (Muscularis mucosae)، اتصفت الاولى بوجود انبعاجات على شكل

طيات طولية متباينة الارتفاع تمتد نحو جوف المعدة (Stomach lumen) مشكلة ما يعرف بالحفر المعدية (Gastric pits) ظهرت مبطنة بالظهارة العمودية البسيطة (Simple columnar epithelium) والمؤلفة من خلايا عمودية وهي تمثل امتدادا للظهارة السطحية، وتفتح هذه الحفر الى العديد من الغدد المعدية (Gastric glands)، وهذا يتفق مع ما ذكره Karam *et al.*, (2003) في بحثهم الذي تناول تحديد أسلاف الخلايا الظهارية في الغشاء المخاطي لقاع المعدة، اذ اشاروا الى ان الظهارة المعدية للانسان تتضمن العديد من الانبعاجات الانبوبية (Tubular invaginations) تمثل الحفر المعدية التي تفتح بدورها الى الغدد المعدية الطويلة، وكذلك اتفقت النتيجة الحالية مع ما ذكره Neil *et al.*, (2013) اذ اشار الى ان الغشاء المخاطي للمعدة عبارة عن ظهارة عمودية بسيطة مدعومة بالنسيج الضام المفكك للصفحة الاصلية، كما اشار الى ان الظهارة المعدية ظهرت مكونة من الحفر المعدية، وهي عبارة عن انبعاجات في بطانة الظهارة السطحية، ومن الغدد المعدية العميقة، والآخره تختلف حسب المناطق المختلفة للمعدة.

كذلك توافقت النتيجة الحالية مع ما جاء في الدراسات الاخرى التي اشارت الى الظهارة السطحية تحتوي على العديد من الحفر المعدية التي اتصفت بكونها طولانية وتشكل مانسبته 1:1 من سمك الطبقة المخاطية في الجزء الفؤادي (Cardia) البوابي (Pyloric) من المعدة مقارنة بقاع وجسم المعدة التي ظهرت بشكل اقصر وتشكل مانسبته 4:1 من سمك الطبقة المخاطية للمعدة (Vidal ؛Young *et al.*, 2006 ؛Chimmalgi and Sant , 2005؛Owen, 1986) Neil *et al.*, 2008 وYoung *et al.*, 2016). كما اتفقت النتيجة الحالية مع ما بينه Neil *et al.*, (2013) اذ اشار الى ان الظهارة المعدية لمنطقة قاع وجسم المعدة تالفت من حفر معدية بدت سطحية وتشكل مانسبته 25% من السمك الكلي للظهارة المعدية في حين شكل الجزء المتبقي وهو الغدد المعدية العميقة مانسبته 75% من السمك الكلي للظهارة المعدية، اما الظهارة المعدية لمنطقة

بواب غار وفؤاد المعدة فقد اتصفت بوجود الحفر المعدية العميقة اذ شكلت حوالي ثلث الى نصف من السمك الكلي للظهارة المعدية.

كما اظهرت النتيجة الحالية ان الصفيحة الاصلية للظهارة المعدية كانت مؤلفة من نسيج ضام مفكك (Loose connective tissue) غني بالاووعية الدموية والخلايا اللمفاوية والاعصاب فضلا عن العديد من الغدد المعدية النيببية البسيطة او المتفرعة البسيطة مبطنة بالخلايا الجدارية (Parietal cells)، الخلايا الرئيسية (Chief cells) والخلايا المخاطية العنقية (Mucous neck cells)، وهذا يتفق مع ما اشار اليه Sorenson, (2008) بان الغدد في الجزء الفؤادي من المعدة هي عبارة عن غدد نيببية قصيرة وملتوية عند القاعدة، مبطنة بالخلايا الفارزة للمخاط والخلايا الجدارية، اما الغدد في منطقة قاع وجسم المعدة فقد ظهرت عبارة عن غدد نيببية مستقيمة كما ظهرت مبطنة بالخلايا الجدارية والعنقية المخاطية والخلايا الرئيسية، وكذلك اتفقت النتيجة الحالية مع ما اشار اليه Treuting and Dintzis, (2012) في دراسته حول التركيب النسيجي الطبيعي للقناة المعدية المعوية العلوية (Upper gastrointestinal tract) للفار والانسان الذي اشار إلى عدم وجود اختلافات بين التركيب النسيجي للصفيحة الاصلية للظهارة المخاطية في كل من معدة الفار والانسان اذ ظهرت مكونة من نسيج ضام وعائي مفكك (Loose vascular connective tissue) تشغله العديد من الغدد والخلايا المعدية، واثار الى ذلك Neil et al., (2013) ايضا بان غدد قاع المعدة تميزت بكونها من النوع النيببي المستقيم تمتد من قاعدة الحفر المعدية الى الظهارة المخاطية وظهرت مبطنه بالانواع الثلاثة وهي الجدارية والعنقية المخاطية والخلايا الرئيسية، في حين كانت الغدد المعدية لبواب وفؤاد المعدة عبارة عن غدد نيببية متفرعة (Branched tubules) تظهر على شكل مجموعات (Clusters)، مفصولة بوساطة السدى (Stroma) وحزم من الالياف العضلية الملساء (Smooth muscle fibers) الممتدة من الطبقة المخاطية

العضلية، كما ظهرت مبطنه بالخلايا الفارزة للمخاط (Mucus-secreting cells) والقليل من الغدد الجدارية في حين لم يثبت لديه اي وجود للخلايا الرئيسية فيها، وكما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع نتيجة دراسة (Sabry, 2017) الذي اشار الى ان الغدد المعديية هي غدد نبيبية بسيطة او متفرعة ظهرت في جزئها الداني بشكل متموج، في حين كانت اكثر التفافا في جزئها القاصي الذي يقع في عمق الطبقة المخاطية.

ظهرت الطبقة المخاطية العضلية للمعدة في النتيجة الحالية مؤلفة من الياف عضلية ملساء تتخللها الاوعية الدموية واللمفاوية (Blood and Lymphatic vessels)، فضلا عن الخلايا اللمفاوية (Lymphocytes) كما ظهرت متموضعة فوق الطبقة تحت المخاطية والاخيرة بدت مؤلفة من طبقة سميكة من نسيج ضام مفكك (Loose connective tissue) غني بالاوعية الدموية، كما لوحظ وجود الخلايا اللمفاوية والالياف العضلية فضلا عن وجود صفائر مايسنر العصبية (Meisseners plexus) في الجزء الداخلي منها، واتفقت هذه النتيجة مع ما اشار اليه (Sorenson, 2008) بان الطبقة المخاطية العضلية، ظهرت مكونة من طبقتين أو ثلاث طبقات من العضلات الملساء لغرض تسهيل (Facilitates) الحركة الموضعية (Localized movement) للغشاء المخاطي (Mucous membrane)، كما وتساعد في التعبير عن الإفرازات (Secretions) وحركة السوائل (Movement of fluid) عبر سطح الظهارة، كما اشار الى ان الطبقة تحت المخاطية لجدار المعدة كانت بارزة بشكل كبير جدا، وظهرت مكونة من العديد من الشرايين (Arteries) والأوردة (Veins) والأوعية اللمفاوية (Lymphatics vessles) والأعصاب (Nerves). كما اتفقت النتيجة الحالية مع نتائج الدراسات الاخرى التي اشارت الى ان الطبقة تحت المخاطية ظهرت مؤلفة من طبقة سميكة من نسيج ضام مفكك الذي يقع اسفل العضلية المخاطية الغنية بالشرايين السميكة نسبيا، الاوردة، الاوعية اللمفاوية، صفائر مايسنر

العصبية (Meissner plexuses)، والالياف المطاطة (Elastic fibres) (Treuting and) (Neil *et al.*, 2013؛ Dintzis, 2012؛ Mescher, 2016).

في حين ظهرت الطبقة العضلية الخارجية في النتيجة الحالية مؤلفة من الياف عضلية لمساء مرتبة على هيئة ثلاث طبقات الداخلية (Inner) مائلة (Oblique)، الوسطى (Middle) دائرية (Circular) والخارجية (Outer) طولية (Longitudinal)، فضلا عن وجود الاوعية الدموية والالياف العصبية المتمثلة بالياف أورباخ العصبية (Auerbach's plexus)، اما الطبقة المصلية فهي تمثل الطبقة الاخيرة وتتالف من طبقة رقيقة من نسيج ضام مفكك مغطاة بطبقة من الظهارة المتوسطة (Mesothelium layer) المؤلفة من صف واحد من الخلايا الحرفشية وهذا مطابق لما ذكره كلٌ من (Young *et al.*, 2006)؛ (Tan *et al.*, 2010)؛ (Treuting and) (Dintzis, 2012)؛ (Mescher, 2016) و (Young *et al.*, 2016) في وصفهم للتركيب النسيجي الطبيعي لجدار المعدة.

2.1.5. المجموعة المصابة بسرطان المعدة Gastric carcinoma group

يعد الفحص النسيجي للمقاطع الملونة بملون الهيموتوكسلين - ايوسين (H&E) معيارا مهما للتشخيص النسيجي للاورام، الذي يتم تنفيذه على الانسجة الماخوذة من الورم والتي يمكن من خلالها ملاحظة التغيرات الحاصلة في التركيب والنمط الظاهري لكل من الخلايا والنسيج المعدي، فضلا عن تقديم معلومات اكثر دقة عن السرطان وعن مرحلة تطوره (Ponten, 2001 و Rosai, 2007).

ان تمييز الخلايا السرطانية (Malignant cells) يكون على اساس عدة صفات تركيبية مميزة، كظهور الخلايا السرطانية بنوى غير منتظمة (Irregular nuclei) ومختلفة من حيث الحجم والشكل والعدد، وكذا الحال بالنسبة للنويات وهذا ماتم تاكيده في النتيجة الحالية.

على ضوء الفحص النسيجي للعينات الماخوذة من نسيج سرطان المعدة لوحظ حصول تغيرات نسجية مرضية (Histopathological changes)، اختلفت شدتها باختلاف درجة تمايز الخلايا السرطانية فهي تتراوح بين جيدة التمايز (Well differentiated) وتظهر اقل مايمكن من تعدد الاشكال (Polymorphism) وتبدو اقرب الى النسيج الطبيعي، الى ضعيفة التمايز (Poorly differentiated) التي تظهر الاورام متعددة الاشكال ومختلفة تماما عن النسيج السليم، كما تضمنت التغيرات النسجية المرضية لعينات سرطان المعدة حصول ضرر (Damage) في تركيب وشكل نسيج وخلايا الغدد والطبقات المعدية، بينما لم تلاحظ مثل هذه التغيرات في نسيج المعدة لمجموعة السيطرة في النتيجة الحالية التي اتصفت بعدم تفكك النسيج فضلا عن الانتظام في البنية الطبيعية الخلوية والنسجية لنسيج المعدة الطبيعي وهذا يتوافق مع ماجاء به Hu et al., (2012)، الذين اشاروا الى ان انسجة سرطان المعدة اظهرت عدم تجانس (Heterogeneity) واضح على المستوى البنائي والخلوي (Architectural and cytologic) لخلايا ونسيج سرطان المعدة، وقد يعود السبب في ذلك الى الخلل في المسارات الاشارية (Signaling pathways) التي تؤدي دورًا حيويًا في تنظيم السلوك الخلوي (Cellular behavior) المعقد أثناء تطور (Progression) وتكاثر الخلايا السرطانية والامراض التنكسية (Degenerative diseases) (Clevers and Nusse, 2012).

اما فيما يتعلق بالنوع النسيجي والذي يشير الى نوع الخلايا التي يتكون منها الورم فقد اظهرت النتيجة الحالية ان الغالبية العظمى لاصابة كلا الجنسين بسرطان المعدة كان من النوع

الظهاري الغدي (Adenocarcinoma)، ويعد هو الاكثر شيوعا وانتشارا وتشخيصا مقارنة بالانواع الاخرى، وجاء هذا متوافقا مع نتائج الدراسات العراقية السابقة التي اشارت الى ان سرطان الخلايا الظهارية الغدية للمعدة هو النمط النسجي الاكثر شيوعا ويشكل مانسبته 90-95% من بين الانواع الاخرى لسرطان المعدة (Hermiz *et al.*, 2008 و Al-Ali, 2013).

كما لوحظ في النتيجة الحالية وجود ارتشاح (Infiltration) وانتشار (Diffuse) للخلايا السرطانية بدرجات متفاوتة خلال طبقات جدار المعدة بالكامل ومن ضمنها الانسجة الظهارية والضامة وكذلك داخل الاوعية الدموية دلالة على امكانية حصول الارتشاح الى اجزاء واعضاء الجسم الاخرى، وكذلك لوحظ انتشار الخلايا للمفاوية بين الخلايا السرطانية وهذا دليل على ان الخلايا السرطانية تكون قد انتشرت الى العقد للمفاوية القريبة، وبذلك يعد وجود الخلايا للمفاوية اثناء الفحص النسجي مؤشرا خطرا على حياة المريض، وجاء هذا متوافقا مع ما توصل اليه Meyer and Hart, (1998) اللذين اشارا الى ان ظهور عملية ارتشاح وانتشار الخلايا السرطانية لاي نوع من السرطان هي عملية معقدة وتحصل من خلال سلسلة متعددة الخطوات تتمثل بهجرة الخلايا خلال الاوعية الدموية والمفاوية ووصولها الى اجزاء اخرى من الجسم، كما توافقت النتيجة الحالية مع ما وجده كلٌ من Becker *et al.*, (2003)؛ Yao *et al.*, (2006) و Kat *et al.*, (2016) الذين ذكروا ان الخلايا السرطانية لها القابلية على ان تغزو الاجزاء الاخرى عبر الغزو الوعائي للمفاوي (Lymphovascular invasion) عبر عملية الانبثاث (Metastases).

وربما يعود سبب غزو وانبثاث الخلايا السرطانية الى كون الخلية السرطانية كأي خلية فانها تتموضع بين العديد من الخلايا وتتصل مع بعضها البعض وتمتلك تجهيزا دمويا خاصا بها وفي حالة حصول خلل ما فانها تقوم بارسال خلايا الى اماكن اخرى وتكوين اورام وانبثاثات ثانوية

جديدة في مناطق بعيدة عن الموقع الاصيلي للورم وذلك من خلال التغلب على عملية الالتصاق الخلوي فعندما تتلقى الخلية السرطانية اشارة معينة فانها تقوم بتحفيز خلايا النسيج الضام لانتاج العديد من انزيمات تحلل بروتينات السدى مثل ميتالوبروتينيز السدى (Matrix metalloproteinases /MMPs) التي تقوم بدورها بتحلل كل من الغشاء القاعدي الفاصل بين الخلية السرطانية والمادة الخارج خلوية (Extracellular matrix /ECM) وكذلك مكونات المادة الخارج خلوية (ECM) المحيطة بالورم، وفي النهاية تحلل الغشاء الوسطي الفاصل بين المادة خارج خلوية والوعاء الناقل ايا كان نوعه، وتتضمن الالية الجزيئية لانتقال الخلايا السرطانية تنشيط اليات التحول الظهاري المتوسط (Epithelial - mesenchymal transition / EMT) وهي عبارة عن عملية تحول الخلايا الظهارية الى خلايا ميزنكيمية (متوسطة) من خلال انفصال الخلايا الظهارية المتماسكة عن جزيئات الالتصاق الخلوي الظهارية (E-cadherin / Epithelial cadherin) التي تربط الخلايا ببعضها البعض من جهة وبالمادة خارج خلوي (ECM) من جهة اخرى، ويتم تنشيط هذه الالية عبر تحفيز عامل النمو التحولي بيتا (Transforming growth factor -beta / TGF- β)، اذ يرتبط بالمستقبل الخاص به الموجود على سطح الخلية مما يحفزها على تنشيط بروتينات سمد 2 و 3 (Smad 2 and 3) اللذين يرتبطان ببروتين سمد 4 (Smad4) مما ينتج عنه تكوين معقد ثلاثي يدخل النواة ليحفزها على تصنيع البروتينات مثل بروتينات عامل النسخ التنظيمي المرتبط بالزنك (Zinc finger protein/ SNAIL,SLUG)، والبروتين المرتبط بالتطور (Twist-related protein 1/TWIST)، وبروتين التماثل المرتبط بالزنك (Zinc finger binding homeobox 1,2/ZEB1,2)، التي بدورها تحفز تثبيط انتاج جزيئات الالتصاق الخلوي الظهارية (E-Cadherin)، التي تؤدي دورا في المحافظة على تماسك النسيج وتزيد في مستوى افراز جزيئة الالتصاق العصبي (Neural cadherin/N-cadherin)،

التي تعمل على تسهيل هجرة واختراق الخلايا السرطانية الى اماكن اخرى لانشاء الاورام او الانبثاثات الثانوية وذلك عبر احد المسارات الاتية: المسار التجويفي (Transcoelomic pathway)، المسار اللمفاوي (Lymphatic pathway) والمسار الدموي (Hematogenous pathway). (Smarasinghe, 2013).

اما سرطان المعدة من النوع المعوي (Intestinal type) فقد اظهرت النتيجة الحالية بانه مكون من تراكيب غدية او انبوبية تبدو متفرعة مبطنة بظهارة غير منتظمة مرتبة في عدة طبقات مكونة من خلايا عمودية معوية (Intestinal columnar cells)، بدت وكانها نسيج عمودي مطبق كاذب (Pseudostratified columnar epithelium)، كما لوحظ حصول تغير في قطر تجويف الغدد مقارنة بالحالة الطبيعية كما لوحظ وجود الميوسين داخل تجويفها، وقد ظهر هذا النوع بدرجات تمايز تتراوح من جيدة التمايز الى معتدلة التمايز، وهذا يتطابق مع دراسة Banno *et al.*, (2010) الذين اشاروا الى ان سرطان المعدة نوع المعوي ظهر مكونا من تراكيب غدية غير منتظمة بشكل كبير خلال التمايز المعتدل مقارنة بالدرجة جيدة التمايز وان مثل هذه التغيرات يصعب تمييزها عن الخلايا الطبيعية، كما توافقت النتيجة الحالية مع ما توصل اليه Kaise *et al.*, (2015) في دراستهم اذ اشاروا الى حصول تغيرات كبيره في البنية الغدية لنسيج سرطان المعدة اذ ظهرت الغدد السرطانية مبطنة بخلايا صغيرة غير منتظمة مع تضيق في تجويف الغدد المعدية مقارنة بالحالة الطبيعية، كما توافقت النتيجة الحالية مع نتائج اغلب الدراسات الاخرى التي اشارت الى ان هذا النوع من السرطان الذي يتصف بقابلية خلاياه السرطانية على تشكيل التراكيب الغدية وتميزت بظهور النوى بترتيب غير منتظم ومتباينة من ناحيتي الشكل والحجم، فضلا عن قابليته على الانبثاث القاصي عبر الاوعية الدموية، من خلال ملاحظة انتشار الخلايا السرطانية في النسيج والى داخل الاوعية الدموية كما لوحظ ظهور الخلايا السرطانية متجمعة مع بعضها

البعض في اماكن متفرقة (Ming, 1977؛ Turner and Turner, 2013؛ Fehim *et al.*,

2017 و (Sukri *et al.*, 2017)

كما اظهرت النتيجة الحالية بان سرطان المعدة من النوع المنتشر (Diffuse type) كان بشكل عام مؤلفا من خلايا متفرقة ومبعثرة ذات ارتباط خلوي ضعيف مؤلف بدرجة رئيسة من خلايا حلقة الخاتم (Signet ring cells) مرتشحة خلال سدى الورم (Tumor stroma)، وعلى شكل تجمعات صغيرة او خلايا مفردة معزولة ذات نوى محيطية وسائتوبلام واسع وغالبا مايكون ضعيف التمايز، وتاتي هذه التغيرات مترافقة مع وجود ارتشاح اعداد كبيرة من الخلايا اللمفاوية المنتشرة بين الخلايا السرطانية، وهذا يتطابق مع اشار اليه (Ming, 1977) في دراسته التي تناولت التصنيف المرضي لسرطان المعدة اذ اشار الى ان لسرطان المعدة العديد من الخصائص المرضية (Pathological features) وذلك استنادا الى نمط النمو وغزو الخلايا السرطانية فقد ظهر النوع المنتشر بنمط نمو ارتشاحي (Infiltrative)، كما لوحظ ان الخلايا السرطانية مجتمعة بشكل مجاميع متفرقة او على هيئة خلايا مفردة متباينة في الحجم والشكل، وكانت الخلايا غير متمايزة (Undifferentiated) او ضعيفة التمايز، كما امتاز بعدم تشكيل تراكيب غدنية ويتشكل بالدرجة الرئيسية من خلايا حلقة الخاتم، وكما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع نتائج دراسة (Fasoli *et al.*, 2009)، الذين ذكروا ان النوع المنتشر من سرطان المعدة يتكون من مجموعة من العناصر الخلوية المتميزة بسائتوبلازم متسع مع نوى محيطية التموضع، ويمكن ان يعود السبب الى ترسب الميوسين (Mucin) بشكل كبير داخل تجويف الخلايا مما تسبب بازاحة النواة الى المحيط الخارجي لغشاء الخلية واكسبها شكل الخاتم، كما اتصف هذا النوع بكونه يفتقد الى تشكيل التراكيب الغدية وهذا ما ايدته نتيجة الدراسة الحالية.

كما ظهرت الخلايا السرطانية في النتيجة الحالية وفي كلا النوعين بدرجات متفاوتة من التمايز والتي شخّصت من نوى الخلايا كبيرة الحجم غير منتظمة الترتيب متعددة الأشكال (Pleomorphism) اذ ظهرت كأنها نسيج عمودي مطبق كاذب، بسبب فقدان القطبية فضلا عن كثافة الكروماتين النووي داخلها، وجاء هذا متوافقا مع نتائج دراسة (Ushiku *et al.*, 2013) التي تناولت تحليل معايير التشخيص لسرطان المعدة من النوع المعوي جيد التمايز، اذ اشاروا الى وجود تراكيب غدية متفرعة وغير متجانسة في سرطان المعدة من النوع المعوي، مع وجود توسع نووي وبروز النويات، وكبر حجم الغدد الورمية تحت المخاطية مقارنة بالغدد المخاطية، كذلك جاءت النتيجة الحالية متوافقة لما توصل اليه (Kaise *et al.*, 2015) في دراستهم التي اشارت الى حدوث تغيرات في تركيب وشكل خلايا سرطان المعدة ، اذ اتصفت الخلايا السرطانية الغازية بأشكال متعددة مع كبر الحجم وعدم انتظام في ترتيب النوى، كما لوحظ تغيرات كبيرة للبنية الأنبوبية (Tubular architecture) بالنسبة الى النوع المعوي، كما توافقت النتيجة الحالية مع ما توصل اليه (Huang and Zou, 2017)، اللذان اوضحا ان التغيرات النسيجية والشكلية لسرطان الغدي الانبوبي (Tubular adenocarcinoma) تمثلت بشكل الخلايا اذ ظهرت متعددة الأشكال، غير منتظمة، بروز النويات، مع زيادة في نسبة حجم النواة الى الساييتوبلازم، كما اتصفت الخلايا السرطانية بكروماتين كثيف فضلا عن فقدان البنية الاساسية للنسيج مقارنة بالحالة الطبيعية، كما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع ما توصل اليه كل من (Muñoz *et al.*, 1968)؛ (Mutoh *et al.*, 2004)؛ (Kitabtake *et al.*, 2006)؛ (Bentrem *et al.*, 2016)؛ (Fehim *et al.*, 2017) و (Tsurudome *et al.*, 2017)، الذين اشاروا الى ان خلايا نسيج سرطان المعدة ظهرت كبيرة الحجم وذات نوى بارزة مع كروماتين نووي كثيف جدا يختلف عن طبيعة الكروماتين في نسيج المعدة الطبيعي اذ يكون ذا درجة كثافة معتدلة داخل

النواة، كما اشاروا الى ظهور الانواع النسجية لسرطان المعدة بدرجات متفاوتة من التمايز تتدرج من جيد التمايز الى ضعيف التمايز فضلا عن النشاط الانقسامى العالى.

وربما يعود سبب التباين بين الأنواع إلى اختلاف السلوك الحيوي للخلايا السرطانية للنوعين، بالإضافة الى العوامل الوراثية على سبيل المثال حصول طفرات في جين جزيئة الالتصاق الخلوي (Cadherin-1/CDH1)، التي لها دور في تركيب جزيئة الالتصاق الخلوي الظهارية (E-cadherin) اذ ان حصول الطفرات في هذا الجين يؤدي الى فقدان الاتصال الخلوي بين الخلايا وهذا يرتبط بشكل كبير مع النوع المنتشر مقارنة بالنوع المعوي، فضلا عن الاختلافات في البنية الوعائية (Vascular architecture) لكلا النوعين (Adachi *et al.*, 1993)، والآليات الجزيئية المسؤولة عن تشكيل سرطان المعدة بأنواعه (Qiang, 2015).

لابد من الاشارة الى ان الاهمية السريرية لهذه التباينات والتبدلات النسجية يمكن الاستفادة منها اثناء اجراء العمليات الجراحية للتفريق بين النسيجين السليم والمصاب وبذلك يساعد الطبيب الجراح في التخلص من النسيج المصاب.

2.5. تقييم المؤشرات السريرية المرضية

The clinicopathological parameters assessment

1.2.5. الجنس Gender

تشير الدراسات العالمية الى ان نسب اصابة الذكور بسرطان المعدة هي ضعف الاصابات المسجلة لدى الاناث، وهذا ما اكدته نتيجة الدراسة الحالية اذ شكلت نسبة اصابة الذكور إلى الإناث 1:2، ويتوافق هذا مع نتائج اغلب الدراسات العراقية السابقة التي اوردوا فيها ان الذكور هم اكثر تاثرا بالاصابة بسرطان المعدة، اذ بلغت نسبة اصابة الذكور الى الاناث في دراسة كل من

Al-Ali, (2005) و Wahbi, (2008) و Hermiz *et al.*, (2008) حوالي 1:2.3، اما في دراسة Al-Ali, (2013) فقد كانت نسبة اصابة الذكور الى الاناث مايقارب 1:1.6، كما توصل Razak *et al.*, (2014) الى وجود اختلافات في معدلات الاصابة بسرطان المعدة باختلاف الجنس اذ سجل الذكور نسبة اصابة مرتفعة بلغت 58% مقابل 42% في الاناث، فيما توصلت دراسة اخرى الى نتيجة مشابهة اذ ابلغت نسبة اصابة الذكور الى الاناث 1:2.2 (Saeed, 2016)، وكذلك سجل الذكور اعلى معدل بالاصابة بفارق الضعف عن الاناث (1:2) (Saeed *et al.*, 2018).

كما جاءت النتيجة الحالية متقاربة مع نسب الاصابة في الدول العربية اذ وجد ان معدلات الاصابة بسرطان المعدة بين الجنسين كانت مرتفعة لدى الذكور مقارنة بالاناث، اذ بلغت 1:1.9 في كل من عُمان والإمارات العربية المتحدة (Al-Mahrouqi *et al.*, 2011) و Awad *et al.*, (2017)، وفي البحرين فقد سجل سرطان المعدة نسبة اصابة بفارق الضعف لدى الذكور مقارنة بالاناث (1:2) (Al- Omran and Ansari, 2015)، فيما اشارت دراسة في المملكة العربية السعودية الى ان مانسبته 70% من الحالات المصابة بسرطان المعدة سجلت لدى الذكور مقابل 30% حالة لدى الاناث، وقد شكلت نسبة الذكور الى الاناث 1:2.3 Alahmadi *et al.*, (2016)، اما في المملكة الاردنية فقد كانت نسبة اصابة الذكور متقاربة الى حد ما مع الاناث اذ بلغت نسبة الذكور الى الاناث 1:1.2 (Awad *et al.*, 2017)، كما اشارت دراسة في الجمهورية اليمنية الى وجود اختلافات في معدلات الاصابة بين الجنسين وقد بلغت نسبة اصابة الذكور اكثر مرتين من الاناث اذ بلغت نسبة الذكور الى الاناث 1:2.5 (Kassim *et al.*, 2018).

كما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع نتائج اغلب الدراسات العالمية السابقة التي تشير

الى ان غالبية المرضى من الذكور وهم الاكثر عرضة للإصابة بسرطان المعدة بفارق الضعف الى

ثلاثة اضعاف مقارنة بالاناث (Phan *et al.*, 2017؛ Priyadharshini *et al.*, 2017

؛ Hyung *et al.*, 2018 و Uyama *et al.*, 2018).

ربما يعود سبب زيادة معدل حدوث الاصابة عند الذكور بالنسبة الى الاناث الى عوامل بيئية، مهنية، تغذوية (Dietary)، فضلا عن ميل الذكور الى التدخين وتعاطي الكحول بنسب اكثر من الاناث بالاضافة الى الاختلافات الفسلجية والهرمونية بين الجنسين.

2.2.5. العمر Age

اوضحت النتيجة الحالية تعرض جميع الفئات العمرية للاصابة بسرطان المعدة وان كانت بنسب وارقام متفاوتة، اذ سجلت اعلى نسبة بالاصابات ضمن الفئات العمرية 48 سنة فما فوق بنسبة 53.33% وهي نسبة قاربت اكثر من نصف المجموع الكلي للعينات المدروسة التي تراوحت اعمارهم بين 18-76 سنة مقارنة بالمرضى الاصغر سنا مع متوسط عمر 52.8 سنة، وهي بذلك تتوافق مع ما ادلى به الباحثون العراقيون بخصوص زيادة نسب الاصابة بسرطان المعدة مع التقدم في العمر كدراسة (Hermiz *et al.*, 2008) الذين اشاروا الى ان معظم الحالات المشخصة كانت فوق عمر 50 سنة وقد تراوحت اعمارهم بين 30-80 سنة، ومع دراسة (Al-Ali, 2013) اذ اشار الى ان اغلب الحالات التي شخصت بالاصابة كانت عند عمر 50 سنة واكثر، ومع دراسة (Lafta and Al-faisal, 2017) اذ اشاروا الى ان غالبا ما يصيب سرطان المعدة البالغين ممن تزيد اعمارهم عن 50 سنة، كما تزداد احتمالية الإصابة به مع التقدم في العمر وهذا لا يمنع اصابة الاشخاص في عمر مبكر، كما اتفقت النتيجة الحالية مع دراسة (Badary *et al.*, 2017) الذين بينوا ان متوسط اعمار اغلب المرضى المصابين كانت 53 سنة وقد تراوحت اعمارهم بين 35-80 سنة، كما اتفقت النتيجة الحالية مع دراسة (Saeed, 2016) الذي اشار الى ان متوسط الاعمار المدروسة بلغت 54 سنة تراوحت اعمارهم بين 30-72 سنة، وكذلك اتفقت النتيجة الحالية

مع دراسة (Yalda *et al.*, 2017) اذ شكل متوسط عمر المرضى عند التشخيص 54.3 ± 14.36 سنة، ودراسة (Saeed *et al.*, 2018) الذين ذكروا ان حالات الاصابة بسرطان المعدة تزداد في المرضى الاكبر عمرا، اذ سجل المرضى بعمر 50 سنة واكثر معدلات مرتفعة بنسب الاصابة مقارنة بالمرضى الاقل من 50 سنة وقد بلغ متوسط عمر المرضى عند التشخيص 59 سنة. وعند مقارنة النتيجة الحالية مع النسب الموثقة من قبل الدراسات في بعض الدول العربية نجد تقاربا في النتائج التي اكدت على زيادة معدلات التشخيص بالاصابة في الفئات العمرية الاكبر من 50 سنة، ففي جمهورية مصر العربية بلغ متوسط عمر المرضى عند التشخيص 54.1 ± 12.3 سنة تتراوح اعمارهم بين 21-82 سنة (Zeeneldin *et al.*, 2014)، وفي المملكة العربية السعودية بلغ متوسط عمر جميع المرضى عند التشخيص كان 57.55 ± 19.24 سنة (Alahmadi *et al.*, 2016)، اما في جمهورية اليمن فقد بلغ متوسط عمر المرضى عند التشخيص 64.98 ± 15.15 سنة تراوحت اعمارهم بين 25-100 سنة (Kassim *et al.*, 2018).

كذلك تطابقت النتيجة الحالية مع اغلب الدراسات العالمية الاخرى التي افادت بأن حالات الاصابة بسرطان المعدة يمكن ان تصيب جميع الفئات العمرية ولكن تزداد بشكل كبير مع التقدم بالعمر على وجه الخصوص ضمن العقد الخامس الى السابع، ففي دراسة في كوريا قام بها Park *et al.*, (2011) بينوا ان العمر الاكثر شيوعا للاصابة بسرطان المعدة كان ضمن العقد السادس بنسبة 30%، تلاه العقد الخامس بنسبة 25%، كما وضحت دراسة في نيويورك قام بها Strong *et al.*, (2016) ان متوسط عمر المرضى عن التشخيص كان 47 سنة تراوحت اعمارهم بين 20-71 سنة، كما واتفقت النتيجة الحالية مع دراسة اجريت في المكسيك اجروها Alvarado *et al.*, (2017) ودراسة اخرى في الصين اجروها Shen *et al.*, (2017) الذين

اشاروا الى حصول ارتفاع في نسب الاصابة بسرطان المعدة مع تقدم العمر، وعلى وجه الخصوص في العقد السادس من العمر وبشكل عام فإنه يتم تشخيص المرضى المصابين بعد سن 65 سنة، وقد استنتجوا ان سرطان المعدة يعد مرض كبار العمر. ربما يعود سبب تزايد نسب الاصابة بالسرطان مع التقدم بالعمر إلى ضعف القدرات التضاعفية (Replicative)، والإصلاح (Repair) للخلايا، مما ينتج عنه ضعف وانخفاض القدرة على الاستجابة للضرر فضلا عن زيادة اصابة الخلايا بالتغيرات الجزيئية والفسلجية بفعل الشيخوخة (Senescence)، وتراكم الطفرات الوراثية (Genetic mutations) المتعلقة بالاورام السرطانية على مدار السنوات، بالإضافة الى ضعف القدرات المناعية جميعها يمكن ان تساعد في تحفيز الاصابة بالسرطان بشكل اكبر مقارنة بالمرضى الاصغر سنا.

3.2.5. الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

Histopathological types of gastric carcinoma

اعتمدت اكثر الدراسات العراقية، العربية والعالمية في تصنيف الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة على تصنيف لورين (Lauren) اذ يعد التصنيف الاكثر شيوعا وقد اختلفت نسب الاصابة بسرطان المعدة باختلاف الانواع، في الدراسة الحالية شكل سرطان المعدة النوع المنتشر مانسبته 46.6%، مقارنة بالانواع الاخرى من حالات سرطان المعدة المستأصلة جراحيا، وقد جاءت هذا النتيجة متوافقة مع بعض الدراسات العراقية السابقة كالدراسة التي اجراها Al-Kaptan, (2005) الذي اشار فيها الى ان اعلى نسبة اصابة كانت في المرضى المشخص لديهم سرطان المعدة من النوع المنتشر بنسبة 63% من بين الانواع الاخرى.

كما جاءت النتيجة الحالية منسجمة مع نتائج بعض الدراسات العربية الاخرى، اذ اتفقت

مع الدراسة التي اجريت في البحرين اذ بلغ عدد الحالات المشخصة بسرطان النوع المنتشر 37%

مقابل 43.9% للنوع المعوي (Al- Omran and Ansari, 2015) ومع دراسة اجريت في المملكة الاردنية اذ اشارت الى ان النوع المنتشر شكل اكثر من نصف الحالات المدروسة بنسبة 52% مقارنة بالانواع الاخرى (Awad *et al.*, 2017).

كما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع نسب الاصابة في بعض الدراسات العالمية في باكستان كانت نسبة الاصابة بالنوع المنتشر مرتفعة اذ بلغت 66.6% في حين بلغت نسبة الاصابة بالنوع المعوي 20% (Afridi *et al.*, 2011)، وفي المكسيك توصلت دراسة قام بها Alvarado-Cabrero *et al.*, (2017)، الى ان نسبة الاصابة بالنوع المنتشر بلغت 61% من بين جميع الانواع الاخرى، وسجلت دراسة في فيتنام اجراها Phan *et al.*, (2017) بان النوع المنتشر كان اكثر من نصف الحالات المدروسة وبنسبة 52%، كما اشارت دراسة في المانيا قام بها Stah *et al.*, (2017) الى ان نسبة الاصابة بسرطان المعدة النوع المنتشر بلغت 37.6%، كما جاءت الدراسة التي اجريت في البرازيل بنتائج مماثلة اذ ذكرت ان سرطان النوع المنتشر قد سجل اعلى نسبة اصابة بين المرضى الشباب (70%) مقارنة بكبار العمر (33.7%) (Braga- Neto *et al.*, 2018)، كما جاءت النتيجة الحالية مخالفة كذلك لبعض الدراسات العراقية ومنها الدراسة التي افادت بان سرطان المعدة النوع المعوي هو النمط النسجي الاكثر شيوعا فقد شكل مانسبته 66.7% (Al-Obaidie *et al.*, 2016)، ومع دراسة (Lafta and Al-faisal, 2017) اذ اشارا بان غالبية الحالات المدروسة كانت تحمل النمط النسجي المعوي بنسبة 71% في حين سجل النمط النسجي المنتشر اقل نسبة (28%).

كما جاءت نتيجة الدراسة الحالية مخالفة لبعض نتائج الدراسات العربية ومنها دراسة في المملكة العربية السعودية قام بها Alahmadi *et al.*, (2016) اذ ذكروا فيها ان سرطان المعدة النوع المعوي شكل الغالبية العظمى بنسبة 91% من جميع الحالات المدروسة، وكذلك مع دراسة

في جمهورية مصر العربية قام بها (Badary et al., 2017) الذين اشاروا فيها الى ان نسبة الاصابة بالسرطان المعوي بلغت 59.5%، تلاه النوع المنتشر بنسبة 21.4%، اما النوع المختلط فقد بلغ نسبته 19%، ودراسة في جمهورية اليمن قام بها (Kassim et al., 2018) ذكروا فيها ان من اصل 130 حالة اصابة بسرطان المعدة شكل النوع المعوي اعلى نسبة 82.5% من بين جميع الحالات المدروسة.

كما اختلفت النتيجة الحالية مع نسب الاصابة فيما يتعلق بالنوع النسجي مع نتائج بعض الدراسات العالمية ففي دراسة هندية لوحظ أن النوع المعوي هو النوع الأكثر شيوعا (Sekaran et al., 2012)، اما في ايطاليا فقد توصلت دراسة قام بها (Polom et al., 2017) الى ان الحالات المشخصة بسرطان المعدة من النوع المعوي شكلت مانسبته 76% مقارنة بالنوع المنتشر (24%).

ربما يعود سبب هذا التباين بين الدراسات من ناحية الانواع النسجية المرضية الى الاختلافات البيئية، العرقية، الجغرافية والمهنية، فضلا عن الاختلاف في حجم العينات المدروسة و نوع العينة فبعض الدراسات اعتمدت على عينات الخزع الى جانب العينات المستأصلة جراحيا.

4.2.5. درجة تمايز الورم ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة

The grade and stage classification system of gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية بان معظم حالات سرطان المعدة كانت معتدلة التمايز، وقد شكلت ما نسبته 63.3% مقارنة بدرجات التمايز الاخرى، وهذا يتوافق مع نتائج العديد من الدراسات العراقية السابقة كدراسة (Abdulla et al., 2012) اذ اشاروا الى ان اكثر من نصف الحالات المدروسة للمرضى العراقيين كانت معتدلة التمايز لسرطان المعدة ، كما اتفقت النتيجة الحالية ايضا مع ماتوصل اليه (Abdul Jabar and AL-Faisal, 2017) اذ اشارا الى ان نسبة الحالات المشخصة ضمن الدرجة معتدلة التمايز بلغت 44.4%، مقارنة بدرجات التمايز الاخرى.

كذلك جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع بعض الدراسات العربية والعالمية منها دراسة في جمهورية مصر العربية اذ سجل فيها سرطان المعدة ضمن الدرجة معتدلة التمايز ما نسبته 61.8%، مقارنة بدرجة ضعيفة التمايز (27.6%)، ودرجة جيدة التمايز (10.6%) (Abdel- Salam *et al.*, 2018). وكذلك مع دراسة اجريت في الصين قام بها (Qin *et al.*, 2012) اذ اشاروا فيها الى ان اعلى نسبة للاصابة بسرطان المعدة كانت ضمن درجة معتدلة التمايز اذ بلغت حوالي 53%، ودراسة (Aldeman *et al.*, 2013) الذين اشاروا الى ان من مجمل الحالات المدروسة للمرضى البرازيليين المصابين بسرطان المعدة قرابة 25 حالة بنسبة 83.3% كانت ذات درجة معتدلة التمايز، ودراسة في المكسيك تبين فيها ان نسبة الاصابة بسرطان المعدة ضمن الدرجة معتدلة التمايز بلغت 55.5% (Alvarado-Cabrero *et al.*, 2017)، كما توصلت دراسة ايطالية اجروها (Baiocchi *et al.*, 2017) الى نتائج مماثلة اذ اشاروا الى ان الانواع ضمن الدرجة معتدلة التمايز شكلت مانسبته 60% من بين جميع الحالات المدروسة، ومع الدراسة التي اجريت في البرازيل قام بها (Braga-Neto *et al.*, 2018) اذ توصلوا فيها الى ان الحد الاقصى من الحالات المدروسة والبالغة 207 حالة اصابة بسرطان المعدة كانت ضمن الدرجة معتدلة التمايز وبنسبة 57%، ومع دراسة (Raj *et al.*, 2018) التي سجلت حالات الاصابة ضمن الدرجة معتدلة التمايز مانسبته 46% من مجمل الحالات المدروسة في الهند.

بينما خالفت النتيجة الحالية مع نتائج بعض الدراسات العراقية الاخرى مثل دراسة كل من (Al-Ali (2013) و (Lafta and Al-faisal, (2017)، الذين اشاروا الى ان اغلب الحالات المشخصة كانت ضمن درجة ضعيفة التمايز بنسبة 93%، و 80% على التوالي.

كما اختلفت النتيجة الحالية مع نتائج بعض الدراسات العربية، منها دراسة في المملكة العربية السعودية قام بها (Alahmadi *et al.*, 2016) اذ اشاروا الى ان مايقارب نصف الحالات

المدرسة المصابة بسرطان المعدة كانت ضمن الدرجة ضعيفة التمايز بنسبة 50%، و دراسة اجريت في تونس اجروها (Gharsall *et al.*, 2017) اثبتوا فيها بان اغلب الحالات المشخصة كانت ضمن الدرجة ضعيفة التمايز بنسبة 83، 47%، كذلك اختلفت النتيجة الحالية مع نتائج دراسة (He *et al.*, 2017) الذين توصلوا الى ان اغلب الحالات المشخصة كانت ضمن درجة ضعيفة التمايز بنسبة 38% في الصين.

اما بالنسبة الى نظام التصنيف المرحلي (TNM) فقد اظهرت النتيجة الحالية بان اعلى نسبة اصابة بسرطان المعدة كانت في المراحل المتقدمة (الثالثة والرابعة) بنسبة 53.3% مقارنة بالمراحل المبكرة (الثانية)، وقد جاءت هذه النتيجة متوافقة مع نتائج بعض الدراسات العراقية السابقة ففي دراسة (Al-Kaptan, 2005)، بلغت نسبة الحالات المشخصة بسرطان المعدة ضمن المراحل المتقدمة حوالي 75%، اما في دراسة (Hermiz *et al.*, 2008) فقد بلغت حالات الاصابة ضمن المرحلة المتقدمة الثالثة لسرطان المعدة حوالي 93%، كما جاءت الدراسة التي اجراها (Shahid *et al.*, 2017) التي تناولت تشخيص سرطان المعدة في بغداد الى نتيجة مشابهة فقد وجد ان عدد الحالات المشخصة بالاصابة بالسرطان كانت ضمن المراحل المتقدمة اذ مايقارب 54% كانت في المرحلة المتقدمة الثالثة و30% في المرحلة المتقدمة الرابعة، مقابل 16% ضمن المرحلة المبكرة الثانية من الاصابة.

كما تطابقت النتيجة الحالية مع نتائج عدة دراسات عربية اخرى ففي دراسة في المملكة العربية السعودية بلغت نسبة الحالات المشخصة بالمراحل المتقدمة 59.1% مقابل 40.9% ضمن المراحل المبكرة (Alahmadi *et al.*, 2016)، وفي جمهورية مصر العربية فقد جاءت نتائج الدراسة التي اجراها (Badary *et al.*, 2017) مؤيدة للنتائج المذكوره اعلاه اذ بلغت نسبة عدد

الحالات المشخصة بالمرحل المتقدمة من سرطان المعدة 76.2% مقارنة بالمرحل المبكرة والتي بلغت 23.8%.

كما تطابقت النتيجة الحالية مع نتائج الكثير من الدراسات العالمية الاخرى، كدراسة في البرازيل اجريت من قبل (Cambruzzi *et al.*, 2014) اذ بلغت نسبة الحالات المشخصة ضمن المراحل المتقدمة من المرض حوالي 87%، كما توافقت النتيجة الحالية مع نتائج دراستي اجريت في الصين قام بها (Wang *et al.*, 2015) و (Gong *et al.*, 2016) اذ اشاروا الى ان نسب الاصابة بسرطان المعدة المتقدم كانت مرتفعة و بلغت 68% و 42% على التوالي مقارنة بالمرحل المبكرة من المرض، كما تطابقت النتيجة الحالية مع دراسة حديثة اخرى اجريت في البرازيل اذ بلغت نسب الحالات المشخصة ضمن المراحل المتقدمة من الاصابة 60.9% مقابل 39.1% (Braga-Neto *et al.*, 2018).

كما جاءت النتيجة الحالية مخالفة لنتائج بعض الدراسات العربية، ففي سوريا ذكرت دراسة (Dabrha *et al.*, 2016) بان نسبة الاصابة بسرطان المعدة كانت ضمن المراحل المبكرة وشكلت مانسبته 59%، ودراسة في جمهورية مصر العربية اجرها (Abdel-Salam *et al.*, 2018) اشاروا الى من مجمل الحالات المدروسة كانت ضمن المراحل المبكرة الاولى من المرض بنسبة 56.6% في حين كانت نسبة المراحل المتقدمة 43.4%. كما اختلفت النتيجة الحالية مع نتائج بعض الدراسات العالمية التي توصلت الى ان اغلب الحالات المشخصة كانت ضمن المراحل المبكرة من المرض، وفي كوريا توصلت دراسة (Lee *et al.*, 2013) الى ان نسبة الاصابة بلغت 69%، وفي الصين اشارت دراسة (Tang *et al.*, 2013) الى ان نسبة الاصابة بلغت 66.6%، وفي دراسة اخرى اجريت في كوريا كانت نسبة الحالات المشخصة بسرطان المعدة المبكر حوالي 71% (Ko *et al.*, 2017).

ربما يكون سبب هذا الاختلاف مع الدراسات السابقة ناتجا جزئيا (Partly resulted) عن الخطط، الاليات، واستراتيجيات وبرامج الفحص (Screening) المعتمدة لتشخيص المرضى المصابين بسرطان المعدة ، كما ان استعمال التصوير المقطعي المحوسب في البلدان المتطورة يساعد في الكشف المبكر عن الافات الصغيرة التي لا يتم الكشف عنها بالتقنيات البسيطة، بالاضافة الى الاختلاف في نوع العينات المستعملة فالبعض من الدراسات قد اعتمدت على عينات الخزع، فضلا عن الاختلاف في اعداد العينات المدروسة.

3.5. الدراسة الكيميانسجية مناعية Immunohistochemical study

1.3.5. التعبير الكيميانسجية مناعية عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2

The immunohistochemical expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2

1.1.3.5. التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2

The expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2

تشير العديد من الدراسات الى وجود اختلافات في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 في كل من الافات قبل السرطانية كالتحول النسيجي المعوي (Intestinal metaplasia/IM)، وخلل التنسج (Dysplasia)، والافات السرطانية (سرطان المعدة) (Park *et al.*, 2010)، فقد اظهرت بعض الدراسات وجود علاقة طردية بين التعبير عن CDX2 وزيادة خلل التنسج المعدي وسرطان المعدة (Kim *et al.*, 2006)، في حين اكدت دراسات اخرى وجود علاقة عكسية بين التعبير عن CDX2 والانخفاض التدريجي في درجة تمايز كل من خلل تنسج وسرطان المعدة (Qin *et al.*, 2012؛ Park *et al.*, 2011).

واظهرت النتيجة الحالية وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 والاصابة بسرطان المعدة اذ ظهر تعبيره بشكل كبير في المجموعة المصابة بسرطان المعدة بنسبة 70%، مقارنة مع مجموعة السيطرة التي اظهرت فقدان تام للتعبير الايجابي عن CDX2، وجاءت هذا النتيجة متوافقة مع نتائج دراسة (Mizoshita *et al.*, 2001) التي بين فيها ان الأغشية المخاطية للأمعاء والقولون، اظهرت مستوى مرتفعا من التعبير الايجابي عن CDX2، مقارنة بالغشاء المخاطي المعدي (Gastric mucosa) الذي اظهر فقدان تاما في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2، كما توصل (Seno *et al.*, 2002) الى نتيجة متشابهة في دراسته اذ لاحظ ظهور التعبير الايجابي عن CDX2 في كل من التحول النسجي المعوي المعدي وسرطان المعدة من النوع المعوي، في حين لم يتم التعبير عنه في الغشاء المخاطي للمعدة الطبيعية، كما توافقت النتيجة الحالية مع نتائج دراسة اخرى اجراها (Kang *et al.*, 2011) التي اشارت الى ان مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 كان مرتفع بشكل كبير في المرضى المصابين بسرطان المعدة مقارنة بمجموعة السيطرة مع وجود فارق هام احصائيا ($P=0.001$)، وهذا ما اكده (Atree-Tacha *et al.*, 2017) ايضا في دراسته اذ اشار الى فقدان تعبير CDX2 في المعدة الطبيعية مقارنة بسرطان المعدة.

وربما يعود سبب التعبير غير الطبيعي عن CDX2 في سرطان المعدة لكون التعبير عن CDX2 يمكن ان يساهم في تطور السرطان في المعدة، لانه يلعب دورا مهما في عملية التمايز في كل من التحول النسجي المعوي وسرطان المعدة، اذ يتم التعبير عن CDX2، عندما تكون الظروف غير طبيعية كحالات التهاب المعدة المزمن (Chronic gastritis)، الناتج عن الاصابة بالملوية البوابية *H. pylori* بدوره يمكن ان يمنح الخلايا الظهارية القدرة على التمايز التحولي (Transdifferentiate) الى النمط الظهاري المعوي في اكثر من 85% من التحول النسجي

المعوي، اذ يعد CDX2 هو العامل المحفز لبدء وتطور التحول النسجي المعوي الذي ينتهي الى تكوين سرطانات المعدة الغازية (Invasive gastric carcinoma) (Mallo *et al.*, 1997)؛
 (Silberg *et al.*, 1997؛ Eda *et al.*, 2002 و Nguyen *et al.*, 2017). وتشير بعض الدراسات الى ان CDX2، يعد جينا له قيمة تنبؤية عالية لتشخيص سرطان القولون، وكذلك في سرطان المعدة (Qualtrough *et al.*, 2002؛ Mutoh *et al.*, 2004 و Dong and Guo, 2015).
 وكما اوضحت بعض الدراسات أن CDX2 يمكن ان يتحكم في عملية نسخ (Transcription) الجينات الخلوية التي تعد ضرورية في التحول النسجي المعوي المعدي وسرطان المعدة ، كما انه يشارك في العديد من الأنشطة الخلوية الرئيسية خلال عملية تشكل الورم بما في ذلك التكاثر، والهجرة، وغزو الخلايا السرطانية (Rings *et al.*, 2001).

2.1.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 وجنس وعمر المرضى

The relationship between the expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and the gender and age of patients.

بينت النتيجة الحالية ان نسبة التعبير الايجابي عن CDX2 كانت مرتفعة قليلا لدى الذكور بالنسبة الى الاناث، وعند الفئات العمرية 48 سنة فما فوق مقارنة بالاعمار الاصغر الا ان رغم الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 الا انه لم يصل الى الاهمية المعنوية، وبذلك جاءت هذه النتيجة متوافقة مع العديد من نتائج الدراسات الاخرى التي اثبتت عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 وجنس وعمر المرضى (Liu *et al.*, 2007؛ Kang *et al.*, 2011؛ Qin *et al.*, 2012؛ Zhang و Abd-Elazeem and Radi, 2015).

(*et al.*, 2016). ربما يعود السبب الى كون الجنس والعمر غير منبئ بالاصابة بسرطان المعدة كما انها تعد نتيجة متوقعة لكون سرطان المعدة يتاثر بعوامل اخرى اكثر اهمية من الجنس والعمر. كما اختلفت النتيجة الحالية مع نتيجة دراسة (*Yuasa et al.*, 2005) الذين اشاروا فيها الى أن التعبير الايجابي عن CDX2 في سرطان المعدة كان مرتبطا مع بعض المؤشرات السريرية ذات الصلة بالمرض، بما في ذلك الجنس في حين لم يسجل وجود علاقة مع عمر المرضى وهذا الجزء متوافق مع النتيجة الحالية، كما اختلفت النتيجة الحالية مع دراسة (*Park et al.*, 2010) اذ سجلوا وجود ارتباط معنوي بين التعبير الايجابي عن CDX2 وعمر المرضى في حين لم يسجل وجود ارتباط معنوي مع جنس المرضى وهذا الجزء جاء متوافق مع النتيجة الحالية. ربما يعود سبب الاختلافات بين نتائج الدراسات السابقة إلى عدة عوامل على سبيل المثال لا الحصر المعايير التحليلية أو معايير اختيار العينة فضلا عن عدم التجانس في حجوم العينات بين الدراسات.

3.1.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

The relationship between the expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and the histopathological types of gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة على الرغم من الاختلافات في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 الي اظهرتها الأنواع النسجية المرضية الثلاثة المشخصة بسرطان المعدة، وقد توافقت هذه النتيجة مع الدراسات التي اشارت الى ان التعبير الايجابي عن CDX2 لا يقتصر على سرطان المعدة من النوع المعوي فقط، وانما يتم التعبير عنه كذلك في النوع المنتشر لكون الاخير

من المحتمل ان يكون محتفظا بخصائص الخلايا الظهارية المعوية (Fan *et al.*, 2005)، كما و اشار كلُّ من (Almeida *et al.*, 2003)؛ (Roessler *et al.*, 2005)؛ Yuasa *et al.*, (2005)؛ (Uozaki *et al.*, 2011) و (Bornschein *et al.*, 2013) الى وجود اختلافات واضحة في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 بين الانواع النسجية المرضية المختلفة لسرطان المعدة الا انها لم تكن هامة معنويا.

وربما يعود سبب فقدان العلاقة بين التعبير الايجابي عن CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة، الى الدور الحيوي الذي يمكن ان يلعبه CDX2 في تكوين وتطور سرطان المعدة بغض النظر عن الانواع النسجية المرضية، فقد وجد ان النوع المنتشر يمتاز بوجود معدلات مرتفعة من التمايز المعوي الجزئي (Partly intestinal differentiation)، التي يمكن ان يكون لها دور في عكس انماط التعبير الايجابي عن بروتين CDX2 اسوة بالنوع المعوي لكون CDX2 يؤدي دورا فعالا في التحول النسجي المعوي، ولكونه مطلوب للحفاظ على الخصائص الظهارية المعوية في القناة الهضمية اذ انه يمثل عامل نسخ (Transcription factor) لمختلف الجينات المعوية (Intestinal genes)، وبذلك يمكن ان يشارك CDX2 في المراحل الاولى للتمايز المعوي على طول مسار التسرطن المعدي لكلا النوعين. وربما يعود السبب ايضا الى وجود حالات التحول النسجي المعوي لدى المرضى المصابين بسرطان النوع المنتشر مما يسبب في ظهور تعبير CDX2 فيه.

كما جاءت النتيجة الحالية مخالفة لنتائج بعض الدراسات التي اشارت الى وجود علاقة معنوية بين ظهور التعبير الايجابي عن CDX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة، كالدراسة التي اجراها كل من (Kim *et al.*, 2006)؛ (Sandhya *et al.*, 2015) و (Saito *et al.*, 2017)، اذ لاحظوا وجود ارتباط بين ظهور التعبير الايجابي عن CDX2 وسرطانات النوع

المعوي مقارنة بالنوع المنتشر، يمكن أن يعود هذا الاختلاف في النتائج مع الدراسات السابقة إلى اختلاف في حجوم العينات اذ بلغ عدد افراد العينة في الدراسات اعلاه 259، 50، 210 حالة على التوالي، مقابل 30 عينة في الدراسة الحالية، بالإضافة الى عدم التجانس في اعداد العينات بالنسبة الى كل نوع من أنواع السرطانات، وكذلك الاختلاف في حساسية ونوعية الاجسام المضادة المستخدمة.

4.1.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة

The relationship between the expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and the grade of gastric carcinoma

اظهرت النتيجة الحالية وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 ودرجة تمايز الورم، اذ لوحظ انخفاض في التعبير الايجابي عن CDX2 مع فقدان التمايز وبذلك جاءت النتيجة الحالية متوافقة لما اشارت اليه العديد من الدراسات الى أن التعبير الايجابي عن CDX2 قد يثبط نمو الخلايا السرطانية، وان فقدان التعبير عن CDX2 يرتبط مع الطبيعية العدائية لتمايز خلايا سرطان المعدة والمراحل المتقدمة للاورام كما يسبب فقدانه الى تكاثر الخلايا بشكل غير مسيطر عليه مما يدعم دوره كجين كابيت للورم (Lugli *et al.*, 2008).

كما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع دراسة Qin *et al.*, (2012) الذين اشاروا الى ان التعبير الايجابي عن CDX2، كان مرتبطا مع الاورام جيدة ومعتدلة التمايز مقارنة بالدرجات ضعيفة التمايز، ودراسة Abd-Elazeem and Radi, (2015) اللذين اشاروا الى وجود انخفاض معنوي في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 في الاورام ضعيفة التمايز مقارنة بالاورام جيدة ومعتدلة التمايز. وربما يكون الارتباط بين الدرجة ضعيفة التمايز وانخفاض التعبير الايجابي عن

CDX2 يدعم دوره كجين كابيت للاورام، وهذا ما اشار اليه (Xie *et al.*, 2010) ايضا اذ استنتج ان CDX2 هو جين كابيت للورم المتخصص بالامعاء (Intestine specific tumor suppressor) الذي يمكن أن يحفز التمايز، يثبط التكاثر، يقلل من هجرة وغزو الخلايا السرطانية ويزيد من حساسية الموت المبرمج للخلايا الظهارية المعوية، وربما يعزى السبب ايضا الى كون CDX2 يمكن ان يعد كواسم انذاري بالنسبة الى درجات تمايز الخلايا السرطانية في المعدة، مما يساعد في اعطاء فكرة واضحة عن السلوك الحيوي للخلايا السرطانية من حيث شدتها ومدى تماثل وتمايز الخلايا السرطانية عن الخلايا الطبيعية بالاضافة الى سرعة نشاطها، كما يساعد في اعطاء صورة واضحة عن مدى استجابته الخلايا السرطانية للعلاج.

وقد اختلفت النتيجة الحالية مع ماتوصلت اليه دراسات اخرى كدراسة Fan *et al.*, (2005) الذين اشاروا الى عدم وجود ارتباط معنوي ذي دلالة احصائية بين التعبير الايجابي عن CDX2 ودرجة تمايز الخلايا السرطانية، وكذلك دراسة (Chen *et al.*, 2006) التي اشاروا فيها الى عدم وجود فروق معنوية هامة بالنسبة الى مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة، في الواقع كان من الصعب تفسير الأسباب الكامنة وراء مثل هذه البيانات المتضاربة، وربما يعود سبب هذه الاختلافات الى المنهجية المتبعة في تصميم التجارب وطرائق الكشف عن الواسم ومستوى تعبيره فضلا عن الاختلافات في حجوم العينات وحساسيتها ونوعيتها.

5.1.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل نسخ التماثل الذيلي CDX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

The relationship between the expression of caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2 and stage of gastric carcinoma/ TNM

ان اصابة وانبثاث العقد اللمفاوية من العناصر المهمة والمحددة لنظام التصنيف المرحلي

TNM التي تعد عاملا انذاريا مهما ومؤثرا في استراتيجيات العلاج (Xie *et al.*, 2010).

فيما يتعلق بعمق غزو الخلايا الورمية لطبقات جدار المعدة فقد اظهرت النتيجة الحالية

وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 وعمق غزو الورم، كما لم تظهر وجود

علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 واصابة وانبثاث العقد اللمفاوية ونظام التصنيف

المرحلي TNM، وبذلك جاءت هذه النتيجة متوافقة مع ما توصلوا اليه (Sato *et al.*, 2002)،

اذ اشاروا الى وجود علاقة عكسية بين التعبير الايجابي عن CDX2 وعمق غزو الورم، و دراسة

(Roessler *et al.*, 2005)، الذين اشاروا الى عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن

CDX2 بالنسبة الى جميع المؤشرات السريرية المرضية ذات الصلة بسرطان المعدة وبضمنها

اصابة العقد اللمفاوية ونظام التصنيف المرحلي TNM، ودراسة (Camilo *et al.*, 2014) الذين

بينوا فيها وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن CDX2 وعمق غزو الورم، في حين لم يلاحظ

وجود علاقة معنوية مع اصابة وانبثاث العقد اللمفاوية، في حين خالفتم النتيجة الحالية بالنسبة

الى نظام التصنيف المرحلي TNM اذ اثبتوا وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن

CDX2 ونظام التصنيف المرحلي TNM، كما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع ماتوصل اليه

(Cobler *et al.*, 2014) الذين اشاروا الى عدم وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن CDX2

ونظام التصنيف المرحلي TNM، في حين خالفتم النتيجة الحالية بالنسبة الى عمق غزو المرض

لأنهم لم يذكروا وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن CDX2 وعمق غزو المرض، كذلك اتفقت نتيجة الدراسة الحالية مع ما توصل اليه Kameoka *et al.*, (2015) في دراستهم عن وجود انخفاض معنوي في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 وعمق غزو الورم اذ وجد بان المثيلة المفرطة (Hypermethylation) لـ CDX2 تزداد في المنطقة الغازية العميقة مقارنة بالمناطق السطحية للورم التي ترتبط مع انخفاض التعبير الايجابي عن CDX2، وتوافقت النتيجة الحالية ايضا مع نتيجة دراسة Saito *et al.*, (2017) التي اثبت فيها وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 وعمق غزو الورم لطبقات جدار المعدة، وعدم وجود علاقة معنوية مع اصابة وانبثاث العقد اللمفاوية الا ان النتيجة الحالية اختلفت معهم بالنسبة الى نظام التصنيف المرحلي TNM اذ سجل وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 ونظام التصنيف المرحلي TNM، وكذلك اتفقت النتيجة الحالية مع دراسة Aceñero *et al.*, (2017) الذين اشاروا فيها الى ان رغم الفارق في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 بالنسبة الى مرحلة الورم واصابة العقد اللمفاوية الا انه لم يكن هاما معنويا.

وربما يعود سبب ظهور التعبير الايجابي عن CDX2 مع زيادة عمق الورم الى التبدلات الجينية لـ CDX2 التي من شأنها ان تفقد دوره كبروتين كابح للورم مما يسهم في تطور السرطان في المعدة، من خلال تثبط تحفيز التمايز، زيادة التكاثر، ويقلل حساسية الموت المبرمج للخلايا الظهارية المعوية، مما يعزز انتشار الخلايا خارج حدودها الطبيعية من خلال تأثيره في جزيئات الالتصاق التي تعد هامة خلال عملية الغزو و والانبثاث، ومن المعروف أن فقدان تعبير جزيئة الالتصاق الخلوي الظهارية (E-cadherin) في الخلايا السرطانية يرتبط بالتحول من خلايا الورم الحميد إلى السرطان فضلا عن غزو الخلايا السرطانية للطبقات والتراكيب المجاورة الاخرى.

وربما يعود سبب عدم وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن CDX2 واصابة، انبثاث العقد للمفاوية ونظام التصنيف المرحلي TNM لكون هذا الواسم لا يرتبط ولا يعكس مرحلة السرطان ولا يساعد في التنبؤ بالخصائص السريرية والمرضية للمرضى المصابين بسرطان المعدة. اذ انه يؤدي دورا في تكوين سرطان المعدة بغض النظر عن مرحلة الورم او حالة العقد للمفاوية.

كما قد خالفت النتيجة الحالية نتائج دراسة (Ge *et al.*, 2008) اذ أفادوا بوجود علاقة بين التعبير الايجابي عن CDX2 واصابة العقد للمفاوية ونظام التصنيف المرحلي TNM، في حين لم يثبت لديهم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 وعمق غزو الورم، كما خالفت النتيجة الحالية مع ما ذكره (Zhang *et al.*, 2016)، اذ اشاروا الى وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن CDX2 واصابة العقد للمفاوية في المرضى المصابين بسرطان المعدة، كما خالفت النتيجة الحالية دراسة (Halder *et al.*, 2018)، الذين اشاروا الى وجود زيادة معنوية في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 وانبثاث العقدة للمفاوية.

ربما تعود اسباب الاختلافات مع الدراسات السابقة كونها ناتجة من الاختلافات المنهجية في استعمال الأجسام المضادة، اختلاف حجوم العينات، عدم تجانس اعداد العينات في المراحل المختلفة فضلا عن التنوع في اعتماد التحليلات إحصائية وانظمة النقاط (Scores systems) المتبعة.

2.3.5. الدراسة الكيميانسجية مناعية عن MUC5AC

The immunohistochemical study of MUC5AC

1.2.3.5. التعبير عن MUC5AC

The expression of MUC5AC

اتفق العديد من الباحثين الى وجود ارتباط هام بين الانخفاض التدريجي في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC وتطور سرطان المعدة، ففي الحالات الطبيعية يتم التعبير عنه في سايتوبلازم ظهارة النقر المعدية (Gastric pits) في حين ينخفض مستوى التعبير عنه تدريجيا عندما تكون الظروف غير طبيعية كالاصابة بالملوية البوابية *H. pylori*، وهذا يتوافق مع ماتوصلت اليه نتيجة الدراسة الحالية اذ لوحظ حصول انخفاض معنوي في التعبير الايجابي عن MUC5AC في المجموعة المصابة بسرطان المعدة مقارنة بمجموعة السيطرة، كما اتفقت النتيجة الحالية مع ما سجله (Kocer *et al.*, 2004) في دراستهم التي اشاروا فيها الى ان التعبير الايجابي عن MUC5AC قد ظهر في سايتوبلازم الخلايا المعدية على وجه الخصوص في منطقة غار وجسم المعدة الطبيعية بنسبة 79.5%، وقد انخفض تعبيره في أنسجة سرطان المعدة بنسبة 65.9%، كما اتفقت النتيجة الحالية مع نتائج الدراسات الاخرى التي اشارت الى حصول انخفاض في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC في أنسجة سرطان المعدة من الناحيتين الكمية والنوعية مقارنة بمجموعة السيطرة (Senapati *et al.*, 2008؛ Ilhan *et al.*, 2010 و Vernygorodskyi *et al.*, 2013).

ربما يعود سبب ظهور تعبير MUC5AC في المجموعة المصابة بسرطان المعدة الى كونه يلعب دورا مهما في عملية تمايز الخلايا الظهارية المعدية، وقد اشارت العديد من الدراسات الى ان بروتينات الميوسين، تلعب دورا في العمليات الخلوية المختلفة المشتركة خلال التكوين

الجنيني (Embryogenesis) وتشكل سرطان المعدة، كتكاثر وتمايز، وهجرة ، والموت المبرمج للخلايا، كما وجد هناك تشابها في أنماط التعبير عن بروتينات ميوسين في المراحل المبكرة من التكوين الجنيني وبين التعبير غير الطبيعي لبروتينات الميوسين في السرطانات الغدية المعدية في البالغين، فضلا عن ان حصول الطفرات الوراثية يمكن ان يكون لها دور في ظهور التعبير غير الطبيعي لبروتينات الميوسين المفرز من قبل الخلايا السرطانية (Buisine *et al.*, 2000 و Kufe, 2009).

2.2.3.5. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC وجنس وعمر المرضى

The relationship between the expression of MUC5AC and the gender and age of patients

بينت النتيجة الحالية عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC وجنس وعمر المرضى، وبذلك جاءت هذه النتيجة متوافقة مع ما اورده الدراسات الاخرى التي اثبتت عدم وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن MUC5AC وجنس وعمر المرضى (Ilhan Shiratsu *et al.*, 2010؛ *et al.*, 2011؛ Lazăr *et al.*, 2013؛ Safatle–Ribeiro *et al.*, 2013؛ Shiratsu *et al.*, 2014 و Hondo *et al.*, 2017). ربما يعود سبب عدم وجود ارتباط بين التعبير الايجابي عن MUC5AC وجنس وعمر المرضى لكونها لاتعد من عوامل التنبؤ بالاصابة بسرطان المعدة.

وبالمقابل فقد اختلفت النتيجة الحالية مع دراسة (Kim *et al.*, 2013)، التي اشاروا فيها الى وجود علاقة دالة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC وجنس المرضى اذ اظهر الذكور نسب تعبير مرتفعة مقارنة بالاناث، في حين اتفقت النتيجة الحالية معهم في عدم وجود علاقة معنوية مع العمر.

3.2.3.5. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

The relationship between the expression of MUC5AC and the histopathological types of gastric carcinoma

بينت النتيجة الحالية عدم جود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة ، وكانت هذه النتيجة مشابهة لما توصل اليه كل من (2006) Leteurtre *et al.* ؛ (2011) Lazăr *et al.* و (2014) Shiratsu *et al.* اذ اشاروا الى وجود اختلافات في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC بين الانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة لكن دون ان يكون لهذه الاختلافات اهمية معنوية.

وربما يعود سبب انعدام العلاقة بين التعبير الايجابي عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة لكونه يلعب دورا حيويا في تكوين سرطان المعدة بغض النظر عن الانواع النسجية المرضية، وربما يعود السبب ايضا الى ان كلا النوعين ينشأان من الغشاء المخاطي المعدي الطبيعي، وربما يحتفظان ببعض الانماط الظاهرية المعدية خلال تطور الأورام، وعليه يتم التعبير عن الميوسين المعدي ومنها MUC5AC في الخلايا السرطانية التي تظهر تمايزاً معديا (Gastric differentiation) في كلا النوعين (Shiratsu *et al.*, 2014).

اختلفت النتيجة الحالية مع نتائج الدراسات الاخرى التي اثبتت وجود ارتباط معنوي بين التعبير الايجابي عن MUC5AC والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة لاسيما النوع المنتشر ذو نمط النمو الارتشاحي (Infiltrative growth) (Gürbüz *et al.*, 2002) و Pinto-De- (2002) Sousa *et al.*). ربما يعود هذا الاختلاف الى كون الأهمية السريرية والمرضية للتعبير الايجابي عن MUC5AC وعلاقته مع المؤشرات ذات الصلة لا تزال غير مثبتة ولا تزال موضع

جدل بين الباحثين ولم يتم التوصل إلى استنتاجات محددة نتيجة إلى الاختلافات في المعايير التحليلية المتبعة إذ من الصعب اتباع البروتوكول نفسه في كل دراسة.

4.2.3.5. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ودرجة تمايز سرطان المعدة

The relationship between the expression of MUC5AC and grade of gastric carcinoma

لم تظهر النتيجة الحالية وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC ودرجة تمايز الخلايا السرطانية وقد جاءت هذه النتيجة متوافقة مع الدراسة التي اجراها كل من (Baldus et al., (2002؛ Leteurtre et al., (2006 و Lazăr et al., (2011، الذين اشاروا الى عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC ودرجة تمايز الورم، وربما يعود ذلك الى تخزين الميوسين داخل الخلايا السرطانية لكلا النوعين مما يؤدي الى ظهور تعبيره في الخلايا السرطانية معتدلة وضعيفة التمايز على حدٍ سواء، كما يعد التعبير الايجابي عن MUC5AC في كلا درجات التمايز دليلا على انه يلعب دورا مهما في الاورام المتميزة وغير المتميزة. كما يمكن ان يفسر ايضا الى ان الاورام ضعيفة التمايز يمكن ان تحتوي على بعض التشكلات الغدية او الافراز المخاطي مما يؤدي الى ظهور تعبير بروتين الميوسين فيها ايضا وقد جاءت النتيجة الحالية مخالفة لما توصل اليه (Ilhan et al., (2010، الذين اشاروا الى وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن MUC5AC ودرجة تمايز الورم ربما يعود هذا الاختلاف جزئيا الى عدم التجانس في اعداد افراد العينة فقد شملت دراسته 257 حالة مقابل 30 حالة في الدراسة الحالية.

5.2.3.5. العلاقة بين التعبير عن MUC5AC ونظام التصنيف المرحلي

لسرطان المعدة TNM

The relationship between the expression of MUC5AC and staging of gastric carcinoma/ TNM

اظهرت النتيجة الحالية وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن MUC5AC واصابة العقد اللمفاوية، مع عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC وعمق غزو الورم وانبثاث العقد اللمفاوية ونظام التصنيف المرحلي TNM، وقد جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع ما ذكره كلٌ من (Baldus *et al.*, (2002)؛ (Kocer *et al.*, (2004)؛ (Shi *et al.*, (2013) و (Shiratsu *et al.*, (2014) الذين اثبتوا بعدم وجود علاقة معنوية ذات دلالة احصائية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC بالنسبة الى جميع المؤشرات السريرية المرضية ذات الصلة بسرطان المعدة، وبضمنها انبثاث العقد اللمفاوية، ونظام التصنيف المرحلي TNM، كما اتفقت النتيجة الحالية مع نتيجة دراسة (Kim *et al.*, (2014) الذين اشاروا من خلالها الى وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن MUC5AC واصابة العقد اللمفاوية، ربما يعود السبب الى ان MUC5AC يلعب دورا حيويا في جميع مراحل ودرجات تمايز سرطان المعدة، كما يمكن ان يساعد بالتنبؤ باصابة العقد اللمفاوية في المرضى به.

بالمقابل اختلفت النتيجة الحالية مع ما توصل اليه (Kim *et al.*, (2014) في دراسته حول تاثير MUC5AC في غزو وانبثاث خلايا سرطان المعدة، كما لاحظوا وجود ارتباط معنوي بين فقدان التعبير الايجابي عن MUC5AC و تطور الورم (غالبية الحالات التي اعطت تعبيراً ايجابياً كانت في المراحل المبكرة من الورم) وانبثاث العقدة اللمفاوية، ربما يعود سبب الاختلافات بين نتائج الدراسات الى ان اعتماد تقنية التعبير الكيميانسجي مناعي، تحتوي على مجموعة متنوعة من العوامل المنهجية، مثل طريقة التثبيت للأنسجة المظمورة بالبارافين، وقت التخزين، حساسية

ونوعية الأجسام المضادة الأولية المستعملة وحيد النسيلة (Monoclonal) او متعدد النسيلة (Polyclonal)، البروتوكولات المتبعة، التعريفات المختلفة للتعبيرية الإيجابية للواسمات، حجم العينة ونوعها وخصائصها المستخدمة كل هذه العوامل تلعب دورا في الاختلاف بين نتائج الدراسات.

3.3.5. الدراسة الكيميانسجية مناعية عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2

The Immunohistochemical study of the Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2

1.3.3.5. التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2

The expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2

تؤدي جينات عائلة SOX ادوار مهمة خلال المراحل المختلفة لكل من التكوين الجنيني وتكوين السرطان (Thu et al., 2014).

اظهرت النتيجة الحالية، حصول انخفاض معنوي في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 في مجموعة المرضى المصابين بسرطان المعدة مقارنة بمجموعة السيطرة، وهذه النتيجة متوافقة مع مثيلاتها من الدراسات الاخرى التي وجدت انخفاضا دالا معنويا في مستوى التعبير عن SOX2 بدءا من المعدة الطبيعية وانتهاءً بسرطان المعدة، اذ شوهد انخفاض في التعبيرية الايجابية خلال مراحل تحول خلايا المعدة الطبيعية إلى الخلايا السرطانية الغازية اذ تكون مستويات الـ SOX2 في الحالات السابقة لسرطان المعدة كالتحول النسيجي المعوي، وخلل التنسج أقل مقارنة بالغشاء المخاطي المعدي الطبيعي أو التهاب المعدة السطحي المزمن (Chronic superficial gastritis)، لكنها كانت أعلى مقارنة بانسجة سرطان المعدة (Li et al., 2004؛ Bornschein et al., 2013؛ Hütz et al., 2014 و Dan et al., 2016).

ربما يعود سبب انخفاض مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 في الانسجة السرطانية كون الخلايا قبل سرطانية (Premalignant) الموجودة في انسجة المعدة غالباً ما تعاني من فقدان تدريجي في مستوى التعبير عنه قبل ان تكتسب خصائص التسرطن (Tumorigenic characteristics)، وان ظهور تعبير SOX2 في انسجة المعدة الطبيعية لكونه عاملاً مهماً في نضج والمحافظة على التمايز الطبيعي للخلايا الظهارية المعدية (Zhang *et al.*, 2010)، اما عن تعبيره في الخلايا السرطانية فربما يعود الى كون معظم بروتينات عائلة SOX وبضمنها SOX2 تساهم في النمط الظاهري السرطاني وذلك من خلال قدراتها على تنظيم العديد من العمليات المتعلقة بالتسرطن كالتكاثر، وموت الخلايا المبرمج، والبقاء، والغزو، الهجرة، والتمايز، والتكوّن الوعائي (Angiogenesis) وذلك من خلال تأثيره في العديد من جينات المسارات الإشارية المهمة والمشاركة في تطور وتقدم سرطان المعدة (Thu *et al.*, 2014)، كما ان انخفاض تعبيره في انسجة سرطان المعدة يمكن ان يدعم دوره كواسم تشخيصي يؤدي دوراً في تطور سرطان المعدة، وهذا يتوافق مع ما اكدته نتيجة دراسة (Luo *et al.*, 2018) التي استنتجوا من خلالها ان ظهور تعبير SOX2 يعد مؤشراً حيوياً تنبؤي في تشخيص سرطان المعدة.

2.3.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 وجنس وعمر المرضى

The relationship between the expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and the gender and age of patients

اظهرت نتيجة الدراسة الحالية عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن SOX2 وجنس وعمر المرضى المصابين بسرطان المعدة وجاءت هذه النتيجة متوافقة مع نتائج العديد من الدراسات التي اثبتت عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن SOX2 وجنس

وعمر المرضى (Wang *et al.*, 2015؛ Rassouli *et al.*, 2015؛ Zhang *et al.*, 2010) و (Yang *et al.*, 2017). وتشير هذه النتيجة الى ان الاصابة بسرطان المعدة يمكن ان تتاثر بعوامل اخرى اكثر اهمية من الجنس والعمر.

3.3.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة

The relationship between the expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and histopathological types of gastric carcinoma

لم تثبت النتيجة الحالية وجود ارتباط معنوي بين التعبير الايجابي عن SOX2 والانواع النسجية المرضية لسرطان المعدة، وهذا يتفق مع الدراسات التي قام بها كل Li *et al.*, (2004)؛ (Matsuoka *et al.*, 2012)؛ (Cobler *et al.*, 2014)؛ (Wang *et al.*, 2015)؛ (Chen *et al.*, 2016) و (Yang *et al.*, 2017)، التي استنتجوا من خلالها الى عدم وجود ارتباط معنوي بين المؤشرات السريرية المرضية ذات الصلة بالمرضى المصابين بسرطان المعدة، ومن ضمنها الانواع النسجية المرضية والتعبير عن SOX2.

ربما يعود السبب في ذلك لدور SOX2 المهم في تطور سرطان المعدة بغض النظر عن النوع النسجي المرضي له، كما خالفت النتيجة الحالية مع ما جاء به (Khalili *et al.*, 2015) والذين اثبتوا فيها الى وجود علاقة معنوي بين مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 مع سرطان المعدة لاسيما النوع المنتشر، وقد يعود سبب هذا الاختلاف الى انهم اعتمدوا طريقة تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)، لتقييم انخفاض تعبير بعض جينات عائلة SOX ومنها SOX2 في انسجة المرضى المصابين بسرطان المعدة بينما اعتمد في الدراسة الحالية طريقة التعبير الكيميانسجية مناعية لتقييم تعبير SOX2 وعلاقته مع المؤشرات السريرية المرضية للمرض.

4.3.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ودرجة تمايز سرطان المعدة

The relationship between the expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and grade of gastric carcinoma

بينت الدراسة الحالية حصول انخفاض في مستوى تعبير الايجابي عن SOX2 مع زيادة درجة تمايز الخلايا الورمية مقارنة بالدرجات جيدة ومعتدلة التمايز ولكن دون ان يكون لهذا الفارق اهمية معنوية، وبذلك جاءت هذه النتيجة متوافقة مع ما اتوصل اليه (Zhang *et al.*, 2010) اذ اثبتوا وجود اختلافات في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 تبعا لدرجة تمايز الخلايا السرطانية، اذ ينخفض تعبيره تدريجيا مع فقدان التمايز، الا ان الفروق في مستوى التعبير الايجابي عن SOX2 لم تكن دالة معنويا، كما توصل (Cobler *et al.*, 2014) الى نتيجة مماثلة اذ اثبتوا عدم وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن SOX2 ودرجة تمايز الخلايا السرطانية، كما جاءت النتيجة الحالية متوافقة مع دراسة (Rassouli *et al.*, 2015) التي اشاروا فيها الى عدم وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن SOX2 ودرجة تمايز خلايا سرطانات الجهاز الهضمي ومن ضمنها سرطان المعدة.

اختلفت النتيجة الحالية مع ما توصل اليه (Zhong *et al.*, 2016) في دراستهم التي اشاروا فيها الى وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن SOX2 ودرجة تمايز الخلايا السرطانية. ربما يعود سبب الاختلاف الى اعتماد تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) لتقييم تعبير جين SOX2 وعلاقته مع المؤشرات السريرية المرضية لمرضى سرطان المعدة ، بينما استخدم في الدراسة الحالية تقنية التعبير الكيميانسجية مناعية لتقييم تعبير SOX2 وعلاقته مع المؤشرات السريرية المرضية للمرض.

5.3.3.5. العلاقة بين التعبير عن عامل النسخ المحدد للجنس SOX2 ونظام التصنيف المرحلي لسرطان المعدة TNM

The relationship between the expression of Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2 and stage of gastric carcinoma/ TNM

بينت النتيجة الحالية عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن SOX2 مع المؤشرات المرضية الاخرى، كعمق غزو الخلايا الورمية لطبقات الجدار، اصابة وانبثاث العقد اللمفاوية ونظام التصنيف المرحلي TNM، وبذلك اتفقت هذه النتيجة مع نتائج الدراسات الاخرى التي اشارت الى عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن SOX2 والمؤشرات السريرية المرضية للمرضى المصابين بسرطان المعدة ومنها دراسة (Li *et al.*, 2004)، التي درسوا فيها العلاقة بين مؤشرات السريرية المرضية ذات العلاقة بسرطان المعدة والتعبير الايجابي عن SOX2، اذ اثبتوا عدم وجود ارتباط معنوي بين التعبير الايجابي عن SOX2 وعمق غزو الورم، وتوافقت النتيجة الحالية ايضا مع نتيجة دراسة (Cobler *et al.*, 2014) الذين بينوا في دراستهم عدم وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن SOX2 وجميع المؤشرات السريرية المرضية ذات الصلة بمرضى سرطان المعدة، وكذلك ايدت النتيجة الحالية ما توصل اليه Yang *et al.*, (2017) في دراستهم حول القيمة التنبؤية لـ SOX2 في سرطان المعدة، اذ اشاروا الى عدم وجود ارتباطات معنوية بين التعبير عن SOX2 والمؤشرات المرضية كعمق غزو الورم ونظام التصنيف المرحلي TNM، في حين لاحظوا وجود علاقة معنوية مع اصابة العقد اللمفاوية.

ربما يعود السبب في عدم وجود ارتباط بين التعبير الايجابي عن SOX2 والمؤشرات السريرية المرضية الى كون SOX2 لا يعد عاملا تنبؤيا للكهن بتقديم سرطان المعدة، كما يمكن ان يعود السبب الى ان SOX2 يؤدي ادوارا وظيفية متنوعة في عملية تكوين سرطان المعدة، فبعض

الدراسات قد اظهرت ان انه يمتلك خصائص الجينات كابثة للورم في خلايا وانسجة سرطان المعدة، لذا فان فرط تعبيره يقلل من قدرة الخلايا السرطانية على الهجرة والغزو (Otsubo *et al.*, 2008)، في حين بينت دراسات اخرى وجود ارتباط بين انخفاض او فقدان التعبير عن SOX2 وتطور سرطان المعدة وسوء التكهن في كل من سرطان القولون والمستقيم، الثدي، والكبد (Sun *et al.*, 2013) مما يدعم دوره كجين ورمي (Hütz *et al.*, 2014).

من جانب اخر فقد جاءت النتيجة الحالية مخالفة لنتيجة لدراسة Zhang *et al.*, (2010) الذين استنتجوا من خلالها بان لمستوى التعبير الايجابي عن SOX2 صلة بانبثاث العقد للمفاوية ، عمق غزو الورم، ونظام التصنيف المرحلي TNM، كما جاءت النتيجة الحالية مخالفة الى ماتوصل اليه (Matsuoka *et al.*, 2012) الذين درسوا تعبير SOX2 وبعض الواسمات الاخرى واستنتجوا وجود علاقة ذات دلالة احصائية بين التعبير الايجابي عن SOX2 وعمق غزو الورم، اصابة العقدة للمفاوية ونظام التصنيف المرحلي TNM. ربما يعود سبب اختلاف النتيجة الحالية مع نتائج الدراسات السابقة لعدة عوامل كالتباين في التقنيات المعتمدة لقياس تعبير الواسمات في أنسجة سرطان المعدة {تقنية الكيميانسجية مناعية، التهجين الموضعي (In situ hybridization/ISH)، التقييم الانزيمي (Enzyme assay) وتفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) }، ومعايير اختيار العينة بعض الدراسات استخدمت عينات الماخوذة من الكائن بعد وفاته (Autopsy samples)، التي قد تؤدي إلى اكتشاف أعلى للأجسام المضادة، واختلاف حجوم العينات ونوعها وخصائصها، عدم تجانس في عدد الحالات في كل مرحلة من مراحل سرطان المعدة، نظم التصنيف المرحلي، الاختلاف في نوع الاجسام المضادة المستعملة وحيدة النسيلة او متعددة النسيلة، اختلاف البروتوكولات المتبعة، التعريفات المختلفة للتعبيرية الإيجابية للواسمات، اختلاف المدة المخصصة لحضن الاجسام المضادة (مدة قصيرة او الاحتضان المفرط للجسم

المضاد الأولي) واختلاف أنظمة النقاط والتحليلات الاحصائية فضلا عن عوامل اخرى مرتبطة

بتصميم التجربة.

الاستنتاجات والتوصيات

**Conclusions and
Recommendations**

الاستنتاجات Conclusions

1. لوحظ حصول تغيرات نسجية مرضية في الانسجة المصابة بسرطان المعدة مقارنة بالحالة الطبيعية، مما يمكن الاستفاضة منها اثناء اجراء العمليات الجراحية للتفريق بين النسيج الطبيعي والمصاب، وبذلك يساعد الطبيب الجراح في التخلص من النسيج المصاب.
2. لوحظ حصول زيادة معنوية في مستوى التعبير الايجابي عن عامل نسخ التماثل الذليل (caudal related homeobox 2 transcription factor /CDX2) في انسجة المرضى المصابين بسرطان المعدة مقارنة بانسجة المعدة الطبيعية، مما يدل على ان CDX2 يمكن ان يؤدي دورا فعالا في تطور سرطان المعدة كما يمكن استعمال هذا الواسم كمؤشر تنبؤي وتشخيصي حيوي في تأكيد التشخيص بالاصابة بالمرض.
3. لوحظ حصول انخفاض معنوي في مستوى التعبير الايجابي عن CDX2 في انسجة المرضى المصابين بسرطان المعدة مع تقدم المرض وازدياد عدوانيته مما يدعم دور هذا الواسم السرطاني كبروتين كابيت للورم والحد من غزو الخلايا السرطانية.
4. لوحظ عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن CDX2 والمؤشرات السريرية المرضية الاخرى، لذا لا يعد هذا الواسم السرطاني عاملا جيدا للتنبوء بمرحلة تقدم الورم او نوعه.
5. لوحظ وجود انخفاض معنوي في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC وتطور سرطان المعدة، مقارنة بالحالة الطبيعية مما يدعم دوره كجين كابيت للورم كما يمكن ان يستعمل كمؤشر حيوي في تأكيد تشخيص الاصابة بالمرض.

6. لوحظ حصول ارتفاع في مستوى التعبير الايجابي عن MUC5AC مع اصابة العقد

اللمفاوية، مما يساعد استعمال هذا الواسم في التنبؤ باصابة العقد اللمفاوية، لذا يمكن

ان يستعمل كمؤشر تشخيصي اضافي للمرضى المصابين بسرطان المعدة.

7. لوحظ عدم وجود علاقة بين التعبير الايجابي عن MUC5AC والمؤشرات السريرية

المرضية الاخرى لذا لا يعد هذا الواسم السرطاني عاملا جيدا للتنبؤ بمرحلة تقدم الورم

او نوعه.

8. لوحظ حصول انخفاض معنوي في مستوى التعبير الايجابي عن عامل نسخ المحدد

للجنس (Sex determining region Y/-box transcription factor /SOX2)

في انسجة المرضى المصابين بسرطان المعدة مقارنة بالحالة الطبيعية مما يساعد في

استعمال هذا الواسم كمؤشر حيوي في تأكيد تشخيص المرض.

9. لوحظ عدم وجود علاقة معنوية بين التعبير الايجابي عن SOX2 والمؤشرات السريرية

المرضية لذا فان هذا الواسم لايساعد في التنبؤ بمرحلة او درجة تمايز الورم اونوعه.

التوصيات Recommendations

1. اجراء دراسات مماثلة تشتمل على عدد اكبر من المرضى ومتابعة تعبير هذه الواسمات السرطانية (MUC5AC, CDX2 وSOX2) كعامل حيوي للتشخيص المبكر.
2. اجراء دراسات متعلقة بالتعبير الجيني لهذه الواسمات المذكورة آنفاً باستعمال طريقة تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)، او باستعمال طريقة التهجين الموضعي (In situ Hybridization/ISH)، التي من شأنها ان تساعد في تفسير دورها، في تطور هذا المرض. اذ من المتوقع تقود هذه الدراسات إلى رؤى جديدة حول الدور الذي يمكن ان تلعبه هذه الواسمات MUC5AC, CDX2 و SOX2 في حدوث سرطان المعدة، ومتابعة امكانية استهدافها لغرض تصميم استراتيجيات جديدة لعلاج السرطان بشكل أكثر فعالية.

المصادر

References

- Abbasian, M. H.; Abbasi, B.; Ansarinejad, N.; Ardekani, A. M.; Samizadeh, E.; Moghaddam, K. G. and Hashemi, M. R. (2018). Association of interleukin-1 gene polymorphism with risk of gastric and colorectal cancers in an Iranian population. *Iran J. Immunol.*, 15(4): 321-328.
- Abd-Elazeem, M. A. and Radi, D. A. (2015). Expression of CDX-2 and ALK in primary gastric carcinoma: correlation with Her-2/neu status and prognostic factors. *Egyptian J. Pathol.*, 35(2): 150-156.
- Abdel-Salam, R. A.; El-Hawary, A.; Mohamed, M. A. and Gamil, T. (2018) Immunohistochemical expression of Her2/neu in gastric carcinomas in Egyptian patients. *J. Clin. Pathol. Diagn.*, 1(3): 1-6.
- Abdul Jabar, Sh. and AL-Faisal, A.-H. M. (2017). The correlation between KRAS mutations and *H. pylori* in gastric cancer patients. *Iraqi J. Biotechnol.*, 16(3): 82-93.
- Abdulla, A. R.; Ali, H. M.; Al-Rawaq, K. J. and Ibraheem, A. N. (2012). IL-10 serum level estimation in Iraqi colorectal and gastric cancer patients. *J. Fac. Med. Baghdad*, 54(2): 167-171.
- Abe, T.; Amano, H.; Shimamoto, F.; Hattori, M.; Kuroda, S.; Kobayashi, T.; Tashiro, H. and Ohdan, H. (2015). Prognostic evaluation of mucin-5ac expression in intrahepatic cholangiocarcinoma, mass-forming type, following hepatectomy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 41(11): 1515-1521.
- Aceñero, M. J. F.; Molina, M. L. S. M.; Caso, A.; Vorwald, P.; Olmo, D. G.; Palomar, J.; Estrada, L. and Arco, C. D. (2017). CDX2 expression can predict response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 58(4):1275-1278.

- ACSM (American Cancer Society Medical). (2017). Stomach cancer risk factors. [https:// www.cancer.org](https://www.cancer.org).
- Adachi, Y.; Mori, M.; Enjoji, M. and Sugimachi, K. (1993). Microvascular architecture of early gastric carcinoma: microvascular-histopathologic correlates. *Cancer*, 72(1): 32–36.
- Afridi, S. P.; Bano, F. and Shafiq-ur-Rahman, S.-U. (2011). Pattern and presentation of carcinoma stomach. *J. Coll. Physic. Surg. Pakistan*, 21(3):161–163.
- Akker, V. E.; Forlani, S.; Chawengsaksophak, K.; de Graaff, W.; Beck, F.; Meyer, B. I. and Deschamps, J. (2002). Cdx1 and Cdx2 have overlapping functions in anteroposterior patterning and posterior axis elongation. *Development*. 129(9):2181-93.
- Alahmadi, R.; Hamour, O.; Al-Enizi, H. and Tashkandi, A. (2016). Incidence of gastric carcinoma at king faisal specialist Hospital- Jeddah Saudi Arabia: A hospital-based study. *Int. Mol. Med.*, 3(2): 606-611.
- Al-Ali, A. T. E. (2013). Immunohistochemical expression of Her2/neu in gastric adenocarcinoma (A clinicopathological study). M.Sc. Pathology, Medicine collage, Univ. Baghdad., 91pp.
- Al-Bahrani, Z. R. and Al-Bahrani, A. Z. (2014). The changes in the incidence of gastric versus colorectal cancer in Iraq during the period between 1965-2006. *J. Med. Sci.*, 1(1):1-16.
- Aldeman, N. L. S.; Palhares, D. M. F.; Araújo, S. A.; Pedrosa, M. S.; Castro, L. L.; Arantes, V. N.; Cabral, M. M. D. A. (2013). The role of immunohistochemistry in the detection of vascular invasion in specimens of endoscopic submucosal dissection. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 49(4): 273-277.

- Al-Kaptan, I. A. H. (2005). Uses of CD31 monoclonal antibody for assessment of angiogenesis as a prognostic factor in gastric adenocarcinoma. *J. Fac. Med. Baghdad*, 47(1): 51-59 .
- Al-Mahrouqi, H.; Parkin, L. and Sharples, K. (2011). Incidence of stomach cancer in Oman and the other Gulf Cooperation Council countries. *Oman Med. J.*, 26(4):258–262.
- Almeida, R.; Silva, E.; Santos-Silva, F.; Silberg, D. G.; Wang, J.; De Bolós, C. and David, L. (2003). Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. *J. Pathol.*, 199(1): 36-40.
- Al-Obaidie, S. R.; Hashim, A. F. and Hassan, F. F. (2016). Epidermal Growth Factor Receptor (egfr) immunohistochemical expression in gastric carcinoma. *Iraqi Post. Med. J.*, 15(3): 379-384.
- Al-Omran, B. and Ansari, N. (2015). Gastric Cancer in Bahrain: A retrospective study of histologically confirmed tumours between 2001 and 2007 from the two main Bahraini referral hospitals. *J. Pathol.*, 5:129-136.
- Alsamarai, A. M.; Alsaadi, F. Th. M.; Mohamed, F. I.; Alobaidi, A. H. A. and Alhili, M. B. (2018). *Helicobacter Pylori* strains isolated from Iraqi subjects with gastritis, peptic ulcer, and carcinoma of stomach genetic sequences: A new variants. *Adv. Res. Gastroenterol. Hepatol.*, 11(5): 1-8.
- Altree-Tacha, D.; Tyrrell, J. and Haas, T. (2017). CDH17 is a more sensitive marker for gastric adenocarcinoma than CK20 and CDX2. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 141(1): 144-150. ,
- Alvarado-Cabreroa, I.; Gil-Hernández, S.; Ruelas-Pereac, A.; Villaverde-Rodríguez, D.; Montes-Ochoac, J. R. and Medrano-Guzmán, R. (2017). Immunohistochemical

- assessment of HER2 expression in gastric cancer. A clinicopathologic study of 93 cases. *Cirugía y Cirujanos.*, 85(6):504 -509.
- Ang, T. L. and Fock, K. M. (2014). Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med. J.*, 55(12): 621-628.
 - Anishiya, P. and Sasikala, M. (2016). Statistical texture feature set based classification of histopathological images of stomach adenocarcinoma. *Biomed. Res. India, Special Issue*: 80-86.
 - Aoki, K.; Kakizaki, F.; Sakashita, H.; Manabe, T.; Aoki, M. and Taketo, M. M. (2011). Suppression of colonic polyposis by homeoprotein CDX2 through its nontranscriptional function that stabilizes p27^{Kip1}. *Cancer Res.*, 71(2): 593-602.
 - Arnold, K.; Sarkar, A.; Yram, M. A.; Polo, J. M.; Bronson, R.; Sengupta, S.; Seandel, M.; Geijsen, N. and Hochedlinger, K. (2011). Sox2⁽⁺⁾ adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. *Stem Cell*, 9(4): 317-329.
 - Asonuma, S.; Imatani, A.; Asano, N.; Oikawa, T.; Konishi, H.; Iijima, K.; Koike, T.; Ohara, S. and Shimosegawa, T. (2009). *Helicobacter pylori* induces gastric mucosal intestinal metaplasia through the inhibition of interleukin-4-mediated HMG box protein Sox2 expression. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 297(2): G312-322.
 - Awad, H. A.; Hajeer, M. H.; Abulihya, M. W.; Al-Chalabi, M. A.; Al Khader, A. A. (2017). Epidemiologic characteristics of gastric malignancies among Jordan University Hospital patients. *Saudi Med. J.*, 38(9): 965-967 .

- Badary, D. M.; Abdel-Wanis, M. E.; Hafezc, M. Z. and Aboulhagag, N. A. (2017). Immunohistochemical analysis of PTEN, HER2/neu, and ki67 expression in patients with gastric cancer and their association with survival. *Pathophysiology*, 24(2):99-106.
- Baiocchi, G. L.; Molfino, S.; Baronchelli, C.; Giacomuzzi, S.; Marrelli, D.; Morgagni, P.; Bencivenga, M.; Saragoni, L.; Vindigni, C.; Portolani, N.; Botticini, M. and De Manzoni, G. (2017). Recurrence in node-negative advanced gastric cancer: Novel findings from an in-depth pathological analysis of prognostic factors from a multicentric series. *World J. Gastroenterol.*, 23(45): 7945-8108.
- Balbinot, C.; Armant, O.; Elarouci, N.; Marisa, L.; Martin, E.; De Clara, E.; Onea, A.; Deschamps, J.; Beck, F.; Freund, J.-N. and Duluc, I. (2018). The Cdx2 homeobox gene suppresses intestinal tumorigenesis through non-cell-autonomous mechanisms. *J. Exp. Med.*, 215(3):911-926.
- Baldus, S. E.; Mrnig, S. P.; Hanisch, V. A. F.-G.; Paul, M. S.; Thiele, J.; Hrlscher, A. H. and Dienes, H. P. (2002). Correlation of MUC5AC immunoreactivity with histopathological subtypes and prognosis of gastric carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.*, 9(9):887- 893.
- Banno, K.; Niwa, Y.; Miyahara, R.; Nakamura, M.; Nagaya, T.; Nagasaka, T.; Watanabe, O.; Ando, T.; Kawashima, H.; Ohmiya, N.; Itoh, A.; Hirooka Y. and Goto, H. (2010). Confocal endomicroscopy for phenotypic diagnosis of gastric cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 25(4):712–718.

- Bansil, R. and Turner, B. S. (2006). Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Coll. Int. Sci.*, 11: 164 – 170.
- Barros, R.; Freund, J. N.; David, L. and Almeida, R. (2012). Gastric intestinal metaplasia revisited: function and regulation of CDX2. *Trends Mol. Med.*, 18(9): 555-563.
- Basu-Roy, U.; Seo, E.; Ramanathapuram, L.; Rapp, T. B.; Perry, J. A.; Orkin, S. H.; Mansukhani, A. and Basilico, C. (2012). Sox2 maintains self renewal of tumor-initiating cells in osteosarcomas. *Oncogene*, 31(18): 2270–2282.
- Becker, K.; Mueller, J. D.; Schulmacher, Ch.; Ott, K.; Fink, U.; Busch, R.; Böttcher, K.; Siewert, J. R. and Höfler, H. (2003). Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(7): 1521- 1530.
- Benbrahim, Z. E.; Mekkaoui, A.; Lahmidani, N.; Ismaili, Z. and Mellas, N. (2017). Gastric cancer: An epidemiological overview. *Epidemiol. J.*, 7(2): 304-309.
- Bentrem, D. and Benson, A. B. (2016). *Gastrointestinal malignancies, cancer treatment and research*. Madison, Spr. Int. Pub. Switzerland: VI+ 479pp.
- Berlth, F.; Bollschweiler, E.; Drebber, U.; Hoelscher, A. H. and Moenig, S. (2014). Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J. Gastroenterol.*, 20(19): 5679-5684.
- Boccolini, P. M. M.; Asmus, C. I. R.; Chrisman, J. R.; Câmara, V. M.; Markowitz, S. B. and Meyer, A. (2014). Stomach cancer mortality among agricultural workers: Results from a death

- certificate-based case-control study. *Cad. Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, 22 (1): 86-92.
- Bornschein, J.; Tóth, K.; Selgrad, M.; Kuester, D.; Molnár, W. B.; Tulassay, Z. and Malfertheiner, P. (2013). Dysregulation of CDX1, CDX2 and SOX2 in patients with gastric cancer also affects the non-malignant mucosa. *J. Clin. Pathol.*, 66(6): 819–822.
 - Bowles, J.; Schepers, G. and Koopman, P. (2000). Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *Developmental Biol.*, 227(2):239-255.
 - Braga-Neto, M. B.; Carneiro, J. G.; Barbosa, A. M. C.; Silva, I. S.; Maia, D. C.; Maciel, F. S.; de Alcântara, R. J. A.; Vasconcelos, P. R. L. and Braga, L. L. B. C. (2018). Clinical characteristics of distal gastric cancer in young adults from Northeastern Brazil. *Biol. Med. Cent. Cancer*, 18(131):1-7.
 - Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I; Siegel, R. L; Torre, L. A; Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J. Clin.*, 68:394–424.
 - Brierley, J. D.; Gospodarowicz, M. K. and Wittekind, Ch. (2017). *Stomach. Classification of malignant tumors digestive system tumours.* Wiley Online Library. [/doi.org/10.1002/9780471420194.tnma02](https://doi.org/10.1002/9780471420194.tnma02).
 - Buisine, M. P.; Devisme, L.; Maunoury, V.; Deschodt, E.; Gosselin, B.; Copin, M. C.; Aubert, J. P. and Porchet, N. (2000). Developmental mucin gene expression in the gastroduodenal tract and accessory digestive glands. I. Stomach. A

- relationship to gastric carcinoma. *J. Histochem. Cytochem.* 48(12): 1667-1676.
- Buisine, M.-P.; Aubert, J.-P.; Walker, W. A. and Savidge T. (2003). Developmental patterns of mucin gene expression in human fetal small intestinal xenografts maintained in severe-combined immunodeficient mice. *Int. Ped. Res. Foun. Inc.*, 53(6): 898-904.
 - Cambuzzi, E; Azeredo, A. M.; Kronhart, A.; Foltz, K. M.; Zettler, C. G. and Pêgas, K. L. (2014). The presence of metastases in regional lymph nodes is associated with tumor size and depth of invasion in sporadic gastric adenocarcinoma. *Arq. Bras. Cir. Dig.*, 27(1):18-21.
 - Camilo, V.; Barros, R.; Celestino, R.; Castro, P.; Vieira, J.; Manuel R. Teixeira, m. R.; Carneiro, F.; Pinto-de-Sous, J.; David, L. and Almeida, R. (2014). Immunohistochemical molecular phenotypes of gastric cancer based on SOX2 and CDX2 predict patient outcome. *Bio. Med. Clin, Cancer*, 14:753-764.
 - Carcas, L. P. (2014). Gastric cancer review. *J. Carcinog.*, 13(1):14-21.
 - Carmack, S. W.; Genta, R. M.; Graham, D. Y. and Lauwers, G. Y. (2009). Management of gastric polyps: A pathologybased guide for gastroenterologists. *Gastroenterol. Hepatol.* 6: 331–341.
 - Carneiro, F. and Grabsch, H. I. (2014). Pathogenesis of gastric cancer. *Spr. Int. Pub. Switzerland.*, 61-71pp.
 - Carrasco-Garcia, E.; Santos, J. C.; Garcia, I.; Brianti, M.; García-Puga, M.; Pedrazzoli, J. J; Matheu, A. and Ribeir, M. L. (2016). Paradoxical role of SOX2 in gastric cancer. *Am. J. Can. Res.*, 6(4):701-713.

- Carvalho, C. E.; McCormick, T. M.; Carvalho, P. C.; Fischer, J. S.; Aquino, P. F. ; Neto, G. P. B. and Carvalho, M. D. (2016). Considerations about gastric cancer proteomics. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 43(5): 395-397.
- Chen, H. X.; Chen, M. H and Song, X. (2006). Expression and significance of caudal type transcription factor-2 in gastric mucosa at different stages of gastric carcinogenesis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, 86(4):247-249.
- Chen, Y.; Huang, Y.; Zhu, L.; Chen. M.; Huang, Y.; Zhang, J.; He, S.; Li, A.; Chen, R. and Zhou, J. (2016). SOX2 inhibits metastasis in gastric cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 142(6):1221-1230.
- Chen, Y.; Liu, L.; Wang, X.; Wang, J.; Yan, Z.; Cheng, J.; Gong, G. and Li, G. (2013). Body mass index and risk of gastric cancer: A meta-analysis of population with more than ten million from 24 prospective studies. *Can. Epidemiol. Biomar. Prev.*, 22(8):1395-408.
- Cheng, X. J.; Lin, J. C. and Tu, S. P. (2016). Etiology and prevention of gastric cancer. *Gastrointestinal Tumors.*, 3(1):25–36.
- Chia, N. Y. and Tan, P. (2016). Molecular classification of gastric cancer. *Ann. Oncol.*, 27(5): 763-769.
- Chimmalgi, M. and Sant, S. M. (2005). Study of fetal stomach under light microscope. *J. Anat. Soc. India*, 54 (2): 1-9.
- Chiurillo, M. A. (2014). Role of gene polymorphisms in gastric cancer and its precursor lesions: Current knowledge and perspectives in Latin American countries. *World J. Gastroenterol.*, 20(16): 4503–4515.

- Cho, Y-Y.; Kim, D. J.; Lee, H. S.; Jeong, C-H.; Cho, E-J.; Kim, M-O.; Byun, S.; Lee, K-Y.; Yao, K.; Carper, A.; Langfald, A.; Bode, A. M. and Dong, Z. (2013). Autophagy and cellular senescence mediated by Sox2 suppress malignancy of cancer cells. PLoS One 8(2): 57172- 56182.
- Choi, Y. J. and Kim, N. (2016). Gastric cancer and family history. Korean J. Int. Med., 31(6):1042-1053.
- Chou, Y.-T.; Lee, C.-C.; Hsiao, S.-H.; Lin, S.-E.; Lin, S.-C.; Chung, C.-H.; Chung, C.-H.; Kao, Y.-R.; Wang, Y.-H.; Chen, C.-T.; Wei, Y.-H. and Wu, C.-W. (2013). The emerging role of SOX2 in cell proliferation and survival and its crosstalk with oncogenic signaling in lung cancer. Stem Cells, 31(12):2607–2619.
- Clevers, H. and Nusse, R. (2012). Wnt/beta-catenin signaling and disease. Cell, 149(6): 1192–1205.
- Cobler, L.; Pera, M.; Garrido, M.; Iglesias, M. and de Bolós, C. (2014). CDX2 can be regulated through the signalling pathways activated by IL-6 in gastric cells. Biochim. Biophys. Acta 1839(9):785–792.
- Correa, P. and Houghton, J. (2007). Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 133(2):659–672.
- Correa, P. and Piazuel, M. B. (2012). The gastric precancerous cascade. J. Dig. Dis., 13(1): 2–9.
- Corso G.; Seruca, R. and Roviello, F. (2012). Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. Ann. Ital. Chir. 83(3):172-176.
- Coskun, M.; Troelsen, J. Th. and Nielsen, O. H. (2011). The role of CDX2 in intestinal homeostasis and inflammation. Biochim. Biophys. Acta., 1812: 283–289.

- Crew, K. D. and Neugut, A. I. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.*, 12(3): 354-362.
- Dabrha, M.; Ayoub, I. and Hamdan, H. (2016). Evaluating surgical treatment methods of gastric cancer. *Tishreen Univ. J. Res. Sci. Stud. – Heal. Sci. Ser.*, 38(5): 263-278.
- Dan, S.; Yang, W. and Yan, X. (2016). The significance and expression of Sox2 and Cdx2 protein in gastric carcinoma and precancerous lesions. *J. Mod. Oncol.*, 1585-1591. (In Japan).
- Dang, L. H.; Chen, F.; Knock, S. A.; Huang, E. H.; Feng, J.; Appelman, H. D. and Dang, D. T. (2006). CDX2 does not suppress tumorigenicity in the human gastric cancer cell line MKN45. *Oncogene*, 25(14): 2048-2059.
- Daniel, W. W. and Cross, C. L. (2013). *Biostatistics, a foundation for analysis in the health sciences*. 10th edn. John Wiley and sons. New York: XI+958 pp.
- Danyal, M.; Ahmad, S.; Ahmad, M.; Asif, H. M.; Akram, M.; Ur Rehman, S. and Sultana, S. (2015). Risk factors and epidemiology of gastric cancer in Pakistan. *Asian, Pac. J. Cancer Prev.*, 16(12):4821-4824.
- De-Vries, A. C. and Kuipers, E. J. (2007). Epidemiology of premalignant gastric lesions: Implications for the development of screening and surveillance strategies. *J. com. Ltd, Helicobacter*, 12 (2): 22–31.
- Dhanisha, S. S.; Guruvayoorappan, Ch.; Drishya, S. and Abees, P. (2018). Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic target. *Oncol. Hematol.*, 122: 98–122.

- Dong, Y. and Guo, M. (2015). The role and epigenetic regulation of the CDX gene family in human cancer. *Stem Cell Epigenetics*, 2: 882-887.
- Drakulic, D.; Vicentic, J. M.; Schwirtlich, M.; Tosic, J.; Krstic, A.; Klajn, A.; and Stevanovic, M. (2015). The overexpression of SOX2 affects the migration of human teratocarcinoma cell line NT2/D1. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(1):389-404.
- Driskell, R. R.; Giangreco, A.; Jensen, K. B.; Mulder, K. W. and Watt, F. M. (2009). Sox2-positive dermal papilla cells specify hair follicle type in mammalian epidermis. *Development*, 136(16): 2815-2823 .
- Du, L-Ch. And Gao, R.(2017). Role of TNF- α -308G/A gene polymorphism in gastric cancer risk: A case control study and meta-analysis. *Turkish J. Gastroenterol.*, 28: 272-282.
- Dudley, A. T.; and Tabin, C. J. (2003). Deconstructing phosphatases in limb development. *Nat. Cell. Biol.*, 5(6): 499–501.
- Ebert, M. P. A.; Fei, G.; Kahmann, S.; Müller, O.; Yu, J.; Sung, J. J. Y. and Malfertheiner, P. (2002). Increased beta-catenin mRNA levels and mutational alterations of the APC and beta-catenin gene are present in intestinal-type gastric cancer. *Carcinogenesis* 23(1): 87–91.
- Eda, A.; Osawa, H.; Yanaka, I.; Satoh, K.; Mutoh, H.; Kihira, K. and Sugano, K. (2002). Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia. *J. Gastroenterol.*, 37(2):94–100 .
- Ellis, H. (2006). *Clinical anatomy a revision and applied anatomy for clinical student*. 7th edn. Blackwell Publishing Ltd. Australia: XIII +439pp.

- Ellis, H. (2011). Anatomy of the stomach. Elsevier Ltd., 541-543pp.
- Falgoos, N. S. and Faris, S. A. (2016). Diagnostic and histological study of breast cancer diseases and knowledge of role steroid hormones (estrogen and progesterone) in the disease progression in Thi-Qar province. *J. Col. Educ. sci.*, 6(1):2-14.
- Fan, J.-H.; Wang, J.-B.; Wang, Sh.-M.; Abnet, Ch. C.; Qiao, Y.; and Taylor P. R. (2017). Body mass index and risk of gastric cancer: A 30-year follow-up study in the Linxian general population trial cohort. *Can. Sci.*, 108(8): 1667–1672.
- Fan, Z.; Li, J.; Dong, B. and Huang, X. (2005). Expression of Cdx2 and hepatocyte antigen in gastric carcinoma: Correlation with histologic type and implications for prognosis. *Clin. Cancer Res.*; 11(17): 6162-6170.
- Fang, D.-C.; Luo, Y.-H.; Yang, S.-M.; Li, X.-A.; Ling, X.-L. and Fang, L. (2002). Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World J. Gastroenterol.*, 8(5): 787–791.
- Fasoli, A.; Pugliesel, V.; Furnari, M.; Gatteschi, B.; Truini, M. and Meroni, E. (2009). Signet ring cell carcinoma of the stomach: Correlation between endocytoscopy and histology. *Endoscopy*, 41(2): 65–66.
- Fauquier, T.; Rizzoti, K.; Dattani, M.; Lovell-Badge, R. and Robinson, L. C. A. F. (2008). SOX2-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 105(8): 2907–2912.
- Fehim, S.; Bouhaous, R.; Diaf, M.; Drici, A. M. and Khaled, M. B. (2017). Epidemiological profile of gastric cancer in the north-western region of Algeria: About 116 cases. *J. Gastrointest. Oncol.*, 8(4): 659-664.

- Ferretti, V.; Segal-Eiras, A.; Barbeito, C. G. and Croce, M. V. (2015). Muc5ac mucin expression during rat skin development. *European J. Histochem.*, 59:2462-2468.
- Figueiredo, C.; Camargo, M.; Leite, M.; Fuentes-Pananá, E.; Rabkin C. and Machado, J. C. (2017). Pathogenesis of gastric cancer: genetics and molecular classification. *Microbiol. Immunol.*, 400:277-304.
- Fowler, J.; Vinall, L. and Swallow, D. (2001). Polymorphism of the human muc genes. *Front Biol. Sci.*, 6: 1207-1215 .
- Fox, J. G. and Wang, T. C. (2007). Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J. Clin. Invest.*, 117(1):60-69.
- Galizia, G.; Lieto, E.; Orditura, M.; Castellano, P.; Mura, A. L.; Imperatore, V.; Pinto, M.; Zamboli, A.; De Vita, F. and Ferraraccio, F. (2007). Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J. Surg.* 31(7):1458–1468.
- Ge, J.; Chen, Z.; Wu, Sh.; Yuan, W.; Hu, B. and Chen, Z. (2008). A clinicopathological study on the expression of cadherin-17 and caudal-related homeobox transcription factor (CDX2) in human gastric carcinoma. *Clin. Oncol.*; 20(4): 275-283.
- Gen, Y.; Yasui, K.; Nishikawa, T. and Yoshikawa, T. (2013). SOX2 promotes tumor growth of esophageal squamous cell carcinoma through the AKT/mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway. *Cancer Sci.*, 104(7):810–816.
- Gharsall, T.; Bouazzi, H.; Alwasiyah, B.; Sassi, M. and Sriha, B. (2017). HER2-Neu gene testing in gastric cancer by

- immunohistochemistry in Tunisian patient' sample. *J. Cancer Diag.*, 2(1): 1-6.
- Gipson, I. K. (2004) Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp. Eye Res.*, 78(3):379-388.
 - Girouard, S. D.; Laga, A. C.; Mihm, M. C.; Scolyer, R. A.; Thompson, J. F.; Zhan, Q.; Widlund, H. R.; Lee, C.-W. and Murphy, G. F. (2012). SOX2 contributes to melanoma cell invasion. *Lab. Invest.*, 92:362–370.
 - Gong, J.; Liu, J.-Y.; Peng, Ch.-W.; Yu, Y.; Leng, X.-H.; Xie, C.-H. and Li, Y. (2016). A tumor marker panel scoring system to improve clinical stage in gastric cancer. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 9(7):14304-14312.
 - Grabsch, H. and Tan, p. (2013). Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig. Surg.*, 30(2):150–158.
 - Grainger, S.; Savory, J. G. and Lohnes, D. (2010). Cdx2 regulates patterning of the intestinal epithelium. *Dev. Biol.*, 339: 155-165.
 - Grand, R. J.; Watkin, J. B. and Torti, F. M. (1976). Development of the human gastrointestinal tract a review. *Gastroenterology*, 70(5):790-810.
 - Grimm, D.; Bauer, J.; Wise, P.; Krüger, M.; Simonsen, U.; Wehland, M.; Infanger, M. and Corydon, T. J. (2019). The role of SOX family members in solid tumors and metastasis. *Cancer Biol.*, 1-49.
 - Gürbüz, Y.; Kahlke, V. and Klöppel, G. (2002). How do gastric carcinoma classification systems relate to mucin expression patterns? An immunohistochemical analysis in a series of advanced gastric carcinomas. *Virchows Arch.*, 440(5):505-511.

- Halder, A.; Kundu, M.; Das, R. N.; Chatterjee, U.; Datta, Ch.; Choudhuri, M. and Chatterjee, B., (2018). CDX2 expression in gastric carcinoma: A clinicopathological study. *Indian J. Med. Paediat. Oncol.*, 39(1):1.52-57.
- Han, X.; Fang, X.; Lou, X.; Hua, D.; Ding, W.; Foltz, G.; Hood, L.; Yuan, Y. and Lin, B. (2012). Silencing SOX2 induced mesenchymal-epithelial transition and its expression predicts liver and lymph node metastasis of CRC patients. *PLOS One*, 7(8): 413-435.
- Haria, D. and Naora, H. (2013). Homeobox gene deregulation: Impact on the hallmarks of cancer. *Cancer Hallm.*, 1(2-3): 67-76 .
- He, J.; Wang, X.; Cai, J.; Wang, W. and Qin, X. (2017). High expression of eIF3d is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer Manag. Res.*, 9:539–544.
- Hermiz, R. S.; Hussain, A. G. and Qasim, J. G. (2008). Immunohistochemical expression of p53 in gastric carcinoma (a clinic pathological study). *Iraqi J. Med. Sci.*, 6 (2):77-89.
- Herreros-Villanueva, M.; Zhang, J.-S.; Koenig, A.; Abel, E. V.; Smyrk, T. C.; Bamlet, W. R.; Narvajias, A. A.-M.; Gomez, T. S.; Simeone, D. M.; Bujanda, L. and Billadeau, D. D. (2013). SOX2 promotes dedifferentiation and imparts stem cell-like features to pancreatic cancer cells. *Oncogenesis*, 2:61.
- Hinoi, T.; Loda, M. and Fearon, E. R. (2003). Silencing of CDX2 expression in colon cancer via a dominant repression pathway. *American Biochem. Mol. Biol. Inc.*, 1-40.
- Hollingsworth, M. A. and Swanson, B. J. (2004). Mucins in cancer: Protection and control of the cell surface. *Nat. Rev. Cancer* 4(1): 45-60.

- Hondo, F. Y.; Kishi, H.; Safatle-Ribeiro, A. V.; Pessorusso, F. C. S.; Ribeirojr, U. and Maluf-Filho, F. (2017). Characterization of the mucin phenotype can predict gastric cancer recurrence after endoscopic mucosal resection. *Arq. Gastroenterol.*, 54(4):308-314 .
- Hongbao, M. and Young, M. (2014). SOX2 and cancer literatures. *Cancer Biol.*, 4(3):66-80.
- Hoshi, H.; Sawada, T.; Uchida, M.; Iijima, H.; Kimura, K.; Hirakawa, K. and Wanibuchi, H. (2013). MUC5AC protects pancreatic cancer cells from TRAIL-induced death pathways. *Int. J. Oncol.*, 42(3):887-893.
- Hotta, K. (2000). "Gastric mucus", a mysterious and interesting substance. *Glycosci. & Glycotechnol.*, 12 (63):59-68.
- Hu, B.; El-Hajj, N.; Sittler, S.; Lammert, N.; Barnes, R. and Meloni-Ehrig, A. (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J. Gastrointest. Oncol.*, 3(3): 251-261
- Huang, Q. and Zou, X. (2017). Clinicopathology of early gastric carcinoma: An update for pathologists and gastroenterologists. *Gastrointest. Tumors*, 3(3-4):115–124.
- Hudler, P. (2012). Genetic aspects of gastric cancer instability. *Sci. World J.*, 1-10.
- Hütz, K.; Mejias-Luque, R.; Farsakova, K.; Ogris, M.; Krebs, S.; Anton, M.; Vieth, M.; Schuller, U.; Schneider, M. R.; Blum, H.; Wagner, E.; Jung, A. and Ger hard, M. (2014). The stem cell factor SOX2 regulates the tumorigenic potential in human gastric cancer cells. *Carcinogenesis*. 35(4): 942-950 .

- Hwang, J. H. (2018). Understanding gastric cancer risk factors: We need to close the gap. *Gut and Liver*, 12(1): 1-2 .
- Hyung, W. J.; Yang, H.-K.; Han, S.-U.; Lee, Y.-J.; Park, J.-M.; Kim, J. J.; Kwon, O. K.; Kong, S. H.; Kim, H.-I.; Lee, H.-J.; Kim, W.; Ryu, S. W.; Jin, S.-H.; Oh, S. J.; Ryu, K. W.; Kim, M.-Ch.; Ahn, H.-S.; Park, Y. K.; Kim, Y.-H.; Hwang, S.-H.; Kim, J. W. and Cho, G. S. (2018). A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: A prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03. *Gastric Cancer*, 22(1): 214-222.
- ICMR (Indian Council of Medical Research). (2014). Consensus document for management of gastric cancer. Ansari Nagar, New Delhi: I+74pp.
- ICR (Iraqi Cancer Registry). (2016). Annual Report. Ministry of health, Baghdad-Iraq: I+ 287pp.
- Ilhan, Ö.; Han, Ü.; Önal, B. and Çelık, S. Y. (2010). Prognostic significance of MUC1, MUC2 and MUC5AC expressions in gastric carcinoma. *Turk. J. Gastroenterol.*, 21(4):345–352.
- Inaguma, S.; Kasai, K. and Ikeda, H. (2011). GLI1 facilitates the migration and invasion of pancreatic cancer cells through MUC5AC-mediated attenuation of E-cadherin. *Oncogene*, 30(6): 714-723.
- Islam, R. S.; Patel, N. C.; Lam-Himlin, D. and Nguyen, C. C. (2013). Gastric polyps: A review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterol. Hepatol.*, 9(10): 640-651.
- Jácome, A. A. A.; de Lima, E. M.; Kazzi, A. I.; Chaves, G. F.; de Mendonça, D. C.; Maciel, M. M. and dos Santos, J. S. (2016).

Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: A distinct molecular subtype of the disease?. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 49(2):150-157.

- Jagani, R. and Sisodiya, N. (2017). Evaluation of pattern of HER2/ neu overexpression in primary gastric carcinoma by immunohistochemistry. *Int. J. Sci.*, 4(11): 97-102.
- James, R. and Kazenwadel, J. (1991). Homeobox gene expression in the intestinal epithelium of adult mice. *J. Biol. Chem.*, 266(5): 3246-3251.
- Jha, H. C.; Pei, Y. and Robertson, E. S. (2016). Epstein-Barr Virus: Diseases linked to infection and transformation. *Front. Microbiol.*, 7:1602-1618.
- Jia, X.; Li, X.; Xu, Y.; Zhang, S.; Mou, W.; Liu, Y.; Lv, D.; Liu, C. H.; Tan, X.; Xiang, R. and Li, N. (2011). SOX2 promotes tumorigenesis and increases the anti-apoptotic property of human prostate cancer cell. *J. Mol. Cell Biol.* 3(4):230–238 .
- Joo, M. K.; Park, J.-J. and Chun, H. J. (2016). Impact of homeobox genes in gastrointestinal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 22(37): 8247-8256.
- Junlima; Shen, H.; Kapesa L. and Zeng, Sh. (2016). Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). *Oncology*, 11(5): 2959-2964 .
- Justilien, V.; Walsh, M. P.; Ali, S. A.; Thompson, E. A.; Murray, N. R. and Fields, A. P. (2014). The PRKCI and SOX2 oncogenes are coamplified and cooperate to activate Hedgehog signaling in lung squamous cell carcinoma. *Cancer Cell*, 25(2):139–151.
- Kageyama-Yahara, N.; Yamamichi, N.; Takahashi1, Y.; Nakayama, Ch.; Shiogama, K.; Inada, K.-I.; Konno-Shimizu, M.;

- Kodashima, Sh.; Fujishiro, M.; Tsutsumi, Y.; Ichinose, M. and Koike, k. (2014). Gli regulates MUC5AC transcription in human gastrointestinal cells. *PLOS ONE*, 9(8):1-12.
- Kaise, M.; Ohkura, Y.; Iizuka, T.; Kimura, R.; Nomura, K.; Kuribayashi, Y.; Yamada, A.; Yamashita, S.; Furuhata, T.; Kikuchi, D.; Ogawa, O.; Matsui, A.; Mitani, T. and Hotey, Sh. (2015). Endocytoscopy is a promising modality with high diagnostic accuracy for gastric cancer. *Endoscopy*, 47(1): 19–25.
 - Kalluri, R. and Weinberg, R. A. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.*, 119(6):1420-1428.
 - Kamachi, Y. and Kondoh, H. (2013). Sox proteins: regulators of cell fate specification and differentiation. *Development*, 140: 4129-4144.
 - Kameoka, Y.; Kitazawa, R.; Ariasu, K.; Tachibana, R.; Mizuno, Y.; Haraguchi, R. and Kitazawa, S. (2015). Reactivation of CDX2 in gastric cancer as mark for gene silencing memory. *Acta Histochem. Cytochem.* 48(4): 115–124.
 - Kang, J. M.; Lee, B. H.; Kim, N.; Lee, H. S.; Lee, H. E.; Park, J. H.; Kim, J. S.; Jung, H. Ch. and Song, I. S. (2011). CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. *J. Korean Med. Sci.*, 26(5): 647-653.
 - Karam, Sh. M.; Straiton, T.; Hassan, W. M. and Leblond, Ch. Ph. (2003). Defining epithelial cell progenitors in the human oxyntic mucosa. *Stem Cell*, 21(3):322-336.
 - Karimi, P.; Islami, F.; Anandasabapathy, S.; Freedman, N. D. and Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer. Epidemiol. Biomar. Prev.*, 23(5):700-713.

- Kassim, A.; Thabet, S.; Al-Fakih, S.; Alqobaty, M.; Alathwary, R. and Ameen, S. (2018). Clinical and histopathological characteristics of gastric adenocarcinoma in Yemeni patients: A 2 years prospective study. *Open Acc. Lib. J.*, 5(12):5075-5086.
- Kat, Z.; Jjm M.; At, P.. and Lhi, A. (2016). Gastric adenocarcinoma with mixed histology in a 29-year-old patient. *Med. Pub.* 2(3): 21-24.
- Kerschner, J. E.; Tripathi, S.; Khamphang, P. and Papsin, B. C. (2010). MUC5AC expression in human middle ear epithelium of patients with otitis media. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 136(8):819-824.
- Kesari, M. V.; Gaopande, V. L.; Joshi, A. R.; Babanagare, S. V.; Gogate, B. P.; Khadilkar, A. V. and Khadilkar, A. V. (2015). Immunohistochemical study of MUC1, MUC2 and MUC5AC in colorectal carcinoma and review of literature. *Indian J. Gastroenterol.*, 34(1): 63-67.
- Khalili, M.; Vasei, M.; Khalili, D.; Alimoghaddam, K.; Sadeghizadeh, M. and Mowla, S. J. (2015). Downregulation of the genes involved in reprogramming (SOX2, c-MYC, miR-302, miR-145, and P21) in gastric adenocarcinoma. *J. Gastrointest Cancer*, 46(3):251-258 .
- Kim, D. H.; Shin, N.; Kim, G. H.; Song, G. A.; Jeon, T.-J.; Kim, D.-H.; Lauwers, G. Y. and Park, D. Y. (2013). Mucin expression in gastric cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 137(8):1047–1053.
- Kim, E. K. and Choi, E. J. (2010). Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim. Biophys. Acta*, 1802(4): 396-405.

- Kim, H. J.; Kim, N.; Kim, H. Y.; Lee, H. S.; Yoon, H.; Shin, Ch. M.; Park, Y. S.; Park, D. J.; Kim, H. H.; Lee, K. H.; Kim, Y. H.; Kim, H. M. and Lee, D. H. (2015). Relationship between body mass index and the risk of early gastric cancer and dysplasia regardless of *Helicobacter pylori* infection. *Gastric Cancer*, 18(4):762–773.
- Kim, H. S.; Lee, J. S.; Freund, J. N.; Min, K. W.; Lee, J. S.; Kim, W.; Juhng, S. W. and Park, C. S. (2006). CDX-2 homeobox gene expression in human gastric carcinoma and precursor lesions. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 21(2):438-442.
- Kim, S. M.; Kwon, C. H.; Shin, N.; Park, Y.; Moon, H. J.; Kim, G. H. and Jeon, T. Y. (2014). Decreased Muc5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Int. J. Cancer*, 134(1):114-124.
- Kim, S. M.; Min, B.-H.; Lee, J.; An, J. Y.; Lee, J. H.; Sohn, T. S.; Bae, J. M.; Kim, J. J.; Kang, W. K.; Kim, S. and Choi, M-G. (2018). Protective effects of female reproductive factors on Lauren intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Yonsei. Med. J.*, 59(1):28-34.
- Kirshners, A.; Polaka, I. and Aleksejeva, L. (2015). Gastric cancer risk analysis in unhealthy habits data with classification algorithms. *Infor. Technol. Man. Sci.*, 18(1): 97-102.
- Kitabatake, S.; Niwa, Y.; Miyahara, R.; Ohashi, A.; Matsuura, T.; Iguchi, Y.; Shimoyama, Y.; Nagasaka, T.; Maeda, O.; Ando, T.; Ohmiya, N.; Itoh, A.; Hirooka, Y. and Goto, H. (2006). Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo. *Endoscopy*, 38(11): 1110–1114.
- Ko, G. H.; Go, S.-I.; Lee, W. S.; Lee, J.-H.; Jeong, S.-H.; Lee, Y.-J.; Hong, S. Ch. and Ha, W. S. (2017). Prognostic impact of Ki-

- 67 in patients with gastric cancer-the importance of depth of invasion and histologic differentiation. *Medicine*, 96(25): 1-8.
- Kocer, B.; Soran, A.; Kiyak, G.; Erdogan, S.; Eroglu, A.; Ulbozkurt, B.; Solak, C. and Cengiz, O. (2004). Prognostic significance of mucin expression in gastric carcinoma. *Dig. Dis. Sci.*, 49(6): 954–964.
 - Komiya, Y. and Habas, R. (2008). Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*, 4(2): 68-75.
 - Kong, P.; Wu, R.; Liu, X.; Liu, J.; Chen, Sh.; Ye, M.; Yang, Ch.; Song, Z.; He, W.; , Yin, Ch.; Yang, Q.; Jiang, Ch.; Liao, F.; Peng, R.; Zhou, Z.; Xu, D. and Xia, L. (2016). The effects of anti-inflammatory drug treatment in gastric cancer prevention: an update of a meta-analysis. *J. Cancer*, 7(15): 2247-2257.
 - Kormish, J. D.; Sinner, D. and Zorn, A. M. (2010). Interactions between SOX factors and Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Dev. Dyn.*, 239(1):56-68.
 - Krishna, Sh. R.; Gangulya, K.; Kaura, S.; Surinder K. and Batraa, K. S. (2018). Ramifications of secreted mucin MUC5AC in malignant journey: A holistic view. University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA: I+70pp .
 - Küçükyildirim, S.; Erdem, B.; Saglar, E.; Polat, Z. and Mergen, H. (2014). Evaluation of MUC1, CK20, and hTERT expression in peripheral blood of gastrointestinal cancer patients in search of diagnostic criteria. *Turkish J. Biol.*, 38: 848-857.
 - Kufe, D. W. (2009). Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nature Reviews Cancer*, 9(12): 874–885.
 - Kumar, V.; Abbas, A. K. and Aster, C. (2013). *Ronnins basic pathology*. 9th ed. Elsevier, Book aid and Sabre foundation, Canada: VIII+910pp.

- Kuniyasu, H.; Oue, N.; Sasahira, T.; Yi, L.; Moriwaka, Y.; Shimomoto, T.; Fujii, K.; Ohmori, H. and Yasui, W. (2009). Reg IV enhances peritoneal metastasis in gastric carcinomas. *Cell Prol.*, 42(1): 110-121.
- Lafta, S. H. A. and Al-faisal, A. H. (2017). Association of Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Iraqi J. Biotechnol.*, 16(1):1-9.
- Laga, A. C.; Lai, C.-Y.; Zhan, Q.; Huang, S. J.; Velazquez, E. F.; Yang, Q.; Hsu, M.-Y. and Murphy, G. F. (2010). Expression of the embryonic stem cell transcription factor SOX2 in human skin: Relevance to melanocyte and merkel cell biology. *Am J Pathol.*, 176(2):903–913.
- Lakshmanan, I.; Rachagani, S.; Hauke, R.; Krishn, S. R.; Paknikar, S.; Seshacharyulu, P.; Karmakar, S.; Nimmakayala, R. K.; Kaushik, G.; Johansson, S. L.; Carey, G. B. M.; Ponnusamy, P.; Kaur, S.; Batra, S. K. and Ganti, A. K. (2016). MUC5AC interactions with integrin beta4 enhances the migration of lung cancer cells through FAK signaling. *Oncogene*, 35(31): 4112-4122.
- Lau, S. K.; Weiss, L. M. and Chu, P. G. (2004). Differential expression of MUC1, MUC2, and MUC5AC in carcinomas of various sites. *Am. J. Clin. Pathol.*, 122(1):61-69.
- Lazăr, D.; Tăban, S. and Ursoniu, S. (2011). Immunohistochemical profile of mucins in gastric carcinoma, In: Lotfy, M. (Ed.), *Gastric carcinoma - molecular aspects and current advances*, ISBN: 978-953-307-412-2.
- Lazar. D. (2013). *Gastric carcinoma new insights into current management*. Intech Open, London: 1-293pp.

- Lee, Y. Y.; Lee, and Derakhshan, M. H. (2013). Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Arch. Iran Med.*, 16(6): 358 – 365.
- Lefebvre, V.; Dumitriu, B.; Penzo-Méndez, A.; Han, Y. and Pallavi, B. (2007). Control of cell fate and differentiation by Sry-related high-mobility-group box (Sox) transcription factors. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 39(12):2195–2214.
- Leis, O.; Eguiara, A.; Lopez-Arribillaga, E.; Alberdi, M. J.; Hernandez-Garcia, S.; Elorriaga, K.; Pandiella, A.; Rezola, R. and Martin, A. G. (2012). Sox2 expression in breast tumours and activation in breast cancer stem cells. *Oncogene.*, 31(11):1354-1365.
- Leteurtre, E.; Zerimech, F.; Piessen, G.; Wacrenier, A.; Leroy, X.; Copin, M.-C.; Mariette, Ch.; Aubert, J.-P.; Porchet, N. and Buisine. M.-P. (2006). Relationships between mucinous gastric carcinoma, MUC2 expression and survival. *World. J. Gastroenterol.* 12(21): 3324-3331.
- Li, X.; Xu, Y.; Chen, Y.; Chen, S.; Jia, X.; Sun, T.; Liu, Y.; Li, X.; Xiang, R and Li, N. (2013). SOX2 promotes tumor metastasis by stimulating epithelial-to-mesenchymal transition via regulation of WNT/ β -catenin signal network. *Cancer Let.*, 336(2):379–389.
- Li, X.-L.; Eishi, Y.; Bai, Y.-Q.; Sakai, H.; Akiyama, Y.; Tani, M.; Takizawa, T.; Koike, M. and Yuasa, Y. (2004). Expression of the SRY-related HMG box protein SOX2 in human gastric carcinoma. *Int. J. Oncol.*, 24(2):257-263.
- Lin, F.; Lin, P.; Zhao, D.; Chen, Y.; Xiao, L.; Qin, W.; Li, D.; Chen, H.; Zhao, B.; Zou, H.; Zheng, X. and Yu, X. (2012). Sox2 targets cyclin E, p27 and survivin to regulate androgen-

independent human prostate cancer cell proliferation and apoptosis. *Cell Prolif.*, 45(3): 207–216.

- Liu, K.; Jiang, M.; Lu, Y.; Chen, H.; Sun, J.; Wu, S.; Ku, W-Y.; Nakagawa, H.; Kita, Y.; Natsugoe, S.; Peters, J. H.; Rustgi, A.; Onaitis, M. W.; Kiernan, A.; Chen, X. and Que, J.(2013). Sox2 cooperates with inflammation-mediated Stat3 activation in the malignant transformation of foregut basal progenitor cells. *Cell Stem Cell*, 12(3):304–315.
- Liu, Q.; Th, M.; Ito, K.; Shah, N.; Ito, Y. and Yeoh, K. G. (2007). CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer. *Mod. Pathol.*, 20(12):1286-1297.
- Liu, X. and Meltzer, S. J. (2017). Gastric cancer in the Era of precision medicine. *Cell. Mol. Gastroenterol. And Hepatolo.*, 3(3): 348-358.
- Lochhead, P. and El-Omar, E. (2009). Gastric tumors: An overview. *Atlas Genet Cytogenet Oncol. Haematol.*, 13(10):761-767.
- Lochhead, P. and El-Omar, E. M. (2007). *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 21(2): 281-297.
- Lou, X.; Han, X.; Jin C.; Tian, W.; Yu, W.; Ding, D.; Cheng, L.; Huang, B.; Jiang, H. and Lin, B. (2013). SOX2 targets fibronectin1 to promote cell migration and invasion in ovarian cancer: New molecular leads for therapeutic intervention. *17(10):510-518.*
- Lugli, A.; Tzankov, A.; Zlobec, I. and Terracciano, L. M. (2008). Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod. Pathol.*, 21(11):1403–1412.

- Luo, J.; Yan, R. He, X. and He, J. (2018). SOX2 inhibits cell proliferation and metastasis, promotes apoptotic by downregulating CCND1 and PARP in gastric cancer. *Am. J. Transl. Res.*, 10(2):639-647.
- Luo, Q.; Zhang, Z.; Liu, D.; Feng, K.; Jin, X. and Zhang, J. (2016). Human neutrophil elastase induces MUC5AC overexpression in chronic rhinosinusitis through tumour necrosis factor-alpha converting enzyme. *Acta Oto-Laryngol.*, 136(6): 641-648.
- Maeta, M.; Yamashiro, H.; Oka, A.; Tsujitani, S.; Ikeguchi, M. and Kaibara, N. (1995). Gastric cancer in the young, with special reference to 14 pregnancy associated cases: Analysis based on 2,325 consecutive cases of gastric cancer. *J. Surg. Onc.*, 58(3): 191-195.
- Mahachai, V.; Graham, D. Y.; Odze, R. and Frcpc, (2018). Gastric polyps. <https://www.uptodate.com>.
- Mallo, G. V.; Rechreche, H.; Frigerio, J.-M.; Rocha, D.; Zweibaum, A.; Lacasa, M.; Jordan, B. R.; Dusetti, N. J. Dagorn, J.-Ch. and Iovanna, J. L. (1997). Molecular cloning sequencing and expression of the mRNA encoding human Cdx1 and Cdx2 homeobox Downregulation of Cdx1 and Cdx2 mRNA expression during colorectal carcinogenesis. *Int. J. Cancer*, 74(1): 35 – 44.
- Marlétaz , F.; Maeso, I.; Faas , L.; Isaacs, H. V. and Holland, P. W. H. (2015). Cdx parahox genes acquired distinct developmental roles after gene duplication in vertebrate evolution. *Bio. Med. Cent.*, 13(56): 1-14.
- Marshall, B. J. and Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1(8390): 1311–1315.

- Matsuda, K.; Yamauchi, K.; Matsumoto, T.; Sano, K.; Yoshio Yamaoka, Y. and Ota, H. (2008). Quantitative analysis of the effect of *Helicobacter pylori* on the expressions of SOX2, CDX2, MUC2, MUC5AC, MUC6, TFF1, TFF2, and TFF3 mRNAs in human gastric carcinoma cells. *Scand. J. Gastroenterol.*,43(1): 25–33.
- Matsuoka, J.; Yashiro, M.; Sakurai, K.; Kubo, N.; Tanaka, H.; Muguruma, K.; Sawada, T.; Ohira, M. and Hirakawa, K. (2012). Role of the stemness factors Sox2, Oct3/4, and Nanog in gastric carcinoma. *J. Surg. Res.*, 174(1):130–135.
- Mehta, S.; Shelling, A.; Muthukaruppan, A.; Lasham, A.; Blenkiron, C.; Laking, G. and Print, C. (2010). Predictive and prognostic molecular markers for cancer medicine. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2(2):125–148.
- Mescher, A. L. (2016). Junqueira's basic histology text and atlas. 14th edn. McGraw-Hill Educ., New York: III+560pp.
- Meyer, T. and Hart, I. R. (1998). Mechanisms of tumor metastasis. *Eur. J. Cancer*, 34(2): 214-221.
- Meyer-Rosberg, K.; Scott, D. R.; Rex, D.; Melchers, K. and Sachs, G. (1996). The effect of environmental pH on the proton motive force of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 111(4): 886-900.
- Ming, Si-Ch. (1977). Gastric carcinoma: A pathobiological classification. *Cancer*, 39(6): 2475-2485.
- Mizoshita, T.; Inada, K.; Tsukamoto, T.; Kodera, Y.; Yamamura, Y.; Hirai, T.; Kato, T.; Joh, T.; Itoh, M. and Tatematsu, M. (2001). Expression of CDX1 and CDX2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa

with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach. *Gastric Cancer*. 4(4): 185-191.

- Mlodzik, M.; Fjose, A. and Gehring W. J. (1985). Isolation of caudal, a *Drosophila* homeobox-containing gene with maternal expression, whose transcripts form a concentration gradient at the pre-blastoderm stage. *EMBO J.*, 4(11): 2961-2969.
- Moore, K.; Dalley, A. and Agur, A. M. (2014). Clinically oriented anatomy. 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business. New York: VII+1134 pp.
- Moss, S. F. (2017). The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 3(2):183-191.
- Motoshita, J.; Nakayama, H.; Taniyama, K.; Matsusaki, K. and Yasui, W. (2006). Molecular characteristics of differentiated-type gastric carcinoma with distinct mucin phenotype: LI-cadherin is associated with intestinal phenotype. *Pathol. Int.*, 56(4): 200-205.
- Muñoz, N.; Correa, P.; Cuello, C. and Duque, E. (1968). Histologic types of gastric carcinoma in high- and low- risk areas. *Int. J. Cancer*, 3(6): 809-818.
- Mutoh, H.; Hakamata, Y.; Sato, K.; Eda, A.; Yanaka, I.; Honda, S.; Osawa, H.; Kaneko, Y. and Sugano, K. (2002). Conversion of gastric mucosa to intestinal metaplasia in Cdx2-expressing transgenic mice. *Biochem. Biophys. Res.*, 294(2): 470-479.
- Mutoh, H.; Sakurai, S.; Satoh, K.; Tamada, K.; Kita, H.; Osawa, H.; Tomiyama, T.; Sato, Y.; Yamamoto, H.; Isoda, N.; Yoshida, T.; Ido, K. and Sugano, K. (2004). Development of gastric carcinoma from intestinal metaplasia in Cdx2-transgenic mice. *Cancer Res.*, 64(21):7740-7747.

- Nagini, S. (2012). Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 4(7): 156-169.
- Nalejska, E.; Mączyńska, E. and Lewandowska, M. A. (2014). Prognostic and predictive biomarkers: Tools in personalized oncology. *Mol. Diagn. Ther.*, 18(3): 273–284.
- Nardone, G.; Rocco, A. and Malfertheiner, P. (2004). Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Alimn. Pharmacol. Ther.*, 20(3): 261-70.
- Nashat, Gh. M. (2018). *Molecular biology*. University Book House. United Arab Emirates and Lebanon: 7-541pp. (In Arabic).
- Neil, A.; Shepherd; Bryan, F.; Warren; Geraint, T.; Williams; Joel, K.; Greenson; Gregory, Y.; Lauwers, and Novelli, M. R. (2013). *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. 5th edn. Blackwell Publishing Ltd. London: V-841pp.
- Nguyena, Th. T.; Savorya, J. G. A.; Brooke-Bisschopa, T.; Ringuettea, R.; Foley, T. E.; Hessa, B. L.; Mulatza, K. J.; Trinkle-Mulcahya, L. and Lohnes, D. (2017). Cdx2 regulates gene expression through the recruitment of Brg1-associated SWI/SNF chromatin remodeling activity. *J. Biol. Chem.*, 292(8): 3389-3399.
- Niller H. H. and Bauer, G. (2017). Epstein-Barr Virus: Clinical diagnostics.. *Meth. Mol. Biol.*, 1532: 33-55.
- Nishikawa, J.; Yoshiyama, H.; Iizasa, H.; Kanehiro, Y.; Nakamura, M.; Nishimura, J.; Saito, M.; Okamoto, T.; Sakai, S.; Suehiro, Y.; Yamasaki, T.; Oga, A.; Yanai, H. and Sakaida, I. (2014).

- Epstein-Barr Virus in gastric carcinoma. *Cancers*, 6(4), 2259–2274.
- Niv, Y. (2015). *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 21(31): 9430-9436.
 - Nomura, A. M.; Hankin, J. H.; Kolonel, L. N.; Wilkens, L. R.; Goodman, M. T. and Stemmermann, G. N. (2003). Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control*, 14(6):547–558.
 - Okubo, T.; Clark, C. and Hogan, B. L. (2009). Cell lineage mapping of taste bud cells and keratinocytes in the mouse tongue and soft palate. *Stem Cells*, 27(2): 442-450 .
 - Olesn, J.; Espersen, M. L.; Jess, P., Kirkeby, L. T. and Troelsen, J. T. (2014). The clinical perspectives of CDX2 expression in colorectal cancer: A qualitative systematic review. *Surg. Oncol.*, 23(3):167-176.
 - Oliveira, C.; Seruca, R. and Carneiro, F. (2006). Genetics, Pathology, and Clinics of Familial Gastric Cancer. *Int. J. Surg. Pathol.*, 14(1): 21-33.
 - Otsubo, T.; Akiyama, Y.; Hashimoto, Y.; Shimada, S.; Goto, K. and Yuasa, Y. (2011). MicroRNA-126 inhibits SOX2 expression and contributes to gastric carcinogenesis. *PLOS One*, 6(1): e16617.
 - Otsubo, T.; Akiyama, Y.; Yanagihara, K. and Yuasa, Y. (2008). SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell cycle arrest and apoptosis. *British J. Cancer*, 98(4): 824-831 .

- Owen, D. A. (1986). Normal histology of the stomach. *American J. Surg. Pathol.*, 10(1): 48-61.
- Park, D. Y.; Srivastava, A.; Kim, G. H.; Mino-Kenudson, M.; Deshpande, V.; Zukerberg, L. R.; Song, G. A. and Lauwers, G. Y. (2010). CDX2 expression in the intestinal-type gastric epithelial neoplasia: Frequency and significance. *Mod. Pathol.*, 23(1):54-61.
- Park, S. B.; Seo, K. W.; So, A. Y.; Seo, M. S.; Yu, K. R.; Kang, S. K. and Kang, K. S. (2012). SOX2 has a crucial role in the lineage determination and proliferation of mesenchymal stem cells through Dickkopf-1 and c-MYC. *Cell Death Differ.*, 19(3):534-545.
- Park, S. Y.; Jeong, M. S.; Yoo, M. A. and Jang, S. B. (2011). Caudal-related homeodomain proteins CDX1/2 bind to DNA replication-related element binding factor. *Biochim. Biophys. Acta*, 1814(12): 1891-1899.
- Patel, T. N.; Roy, S. and Ravi, R. (2017). Gastric cancer and related epigenetic alterations. *Cancer*, 11(714):1-13.
- Phan, D. A. T.; Nguyen, V. T.; Hua, T. N. H.; Ngo, Q. D.; Doan, T. Ph. T.; Nguyen. S. T.; Thai, A. T. and Nguyen, V. Th. (2017). HER2 status and its heterogeneity in gastric carcinoma of Vietnamese Patient. *J. Pathol. Trans. Med.*, 51(4): 396-402.
- PHIC-MOH (Palestinian health information center). (2015). The cancer in the Gaza Strip, Palestine 2009 – 2014. www.moh.gov.ps.
- Piazuolo, M. B. and Correa, P. (2013). Gastric cancer: Overview. *Colombia Méd.*, 44(3): 192-201.
- Pinto-De-Sousa, J.; David, L.; Reis, A.; Gomes, R.; Silva, L. and Pimenta, A. (2002). Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and

- MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico-biological behavior of gastric carcinoma. *Virchows Arch.*, 440(3): 304-310.
- Polom, K.; Das, K.; Marrelli, D.; Roviello, G.; Pascale, V.; Voglino, C.; Rho, H.; Tan, P.; and Roviello, F. (2017). KRAS mutation in gastric cancer and prognostication associated with microsatellite instability status. *Pathol. Oncol. Res.*, 25(1): 333-340.
 - Ponten, J. (2001). Cell biology of precancer. *Eur. J. Cancer*, 37(8): 97-113 pp. (cited by Falgoos and Faris, 2016).
 - Priyadharshini, M.; Narmadha, R.; Dhanalakshmi, S.; Natarajan, R.; Subitha, S.; Suganthi, C. and Padmavathy. (2017). Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type of gastric carcinoma- retrospective study of gastric cancers. *Int. J. Med. Dent. Sci.*, 6(2):1462-1467..
 - Qiang, L. W. (2015). An overview of the pathology of gastric cancers: Pathogenesis, classifications and new understanding. *Sin. Health*: 75pp.
 - Qin, R.; Wang, Na-Na; Chu, J. and Wang, X. (2012). Expression and significance of homeodomain protein Cdx2 in gastric carcinoma and precancerous lesions. *World J. Gastroenterol.*, 18(25):3296-3302.
 - Qiu, M.-Z.; Cai, M.-Y.; Zhang, D.-Sh.; Wang, Z.-Q.; Wang, D.-Sh.; Li, Y.-H. and Xu, R.-H. (2013). Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J. Trans. Med.*, 11(58) :1-7.
 - Qualtrough, D.; Hinoi, T.; Fearon, E. and Paraskeva, C. (2002). Expression of CDX2 in normal and neoplastic human colon

tissue and during differentiation of an in vitro model system. *Gut*, 51(2):184–190.

- Que, J.; Luo, X.; Schwartz, R. J. and Hogan, B. L. (2009). Multiple roles for Sox2 in the developing and adult mouse trachea. *Development*, 136(11): 1899-1907 .
- Queiroz, D. M. M.; Harris, P. R.; Sanderson, I. R.; Windle, H. J.; Walker, M. M.; Rocha, A. M. C.; Rocha, G. A.; Carvalho, S. D.; Bittencourt, P. F. S.; de Castro L. P. F.; Villagra'n, A.; Serrano, C.; Kelleher, D.; Crabtree, J. E. (2013). Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: An international multi-centered study. *PLOS ONE*, 8(7): 68833-68838.
- Radhakrishnan, P.; Grandgenett, P. M.; Mohr, A. M.; Bunt, S. K.; Yu, F.; Chowdhury, S. and Hollingsworth, M. A. (2013). Expression of core 3 synthase in human pancreatic cancer cells suppresses tumor growth and metastasis. *Int. J. Cancer*, 133(12): 2824–2833.
- Raj, N.; Verma, D.; Kumar, A.; Rai, P. and Rao, R. N. (2018). HER2 oncogene amplification and immunohistochemical profiling in gastric adenocarcinoma. *Dis. J.*, 6(4): 83-95.
- Rao, Ch. V.; Janakiram, N. B. and Mohammed, A. (2017). Molecular pathways: Mucins and drug delivery in cancer. *Clin. Cancer Res.*, 23(6):1373-1378.
- Rassouli, F. B.; Matin, M. M.; Bahrami, A. R.; Ghaffarzadegan, K.; Sisakhtnezhad, S.; Cheshomi, H. and Abbasi, F. (2015). SOX2 expression in gastrointestinal cancers of Iranian patients. *Int. J. Biol. Mar.*, 30(3): 315-320.
- Razak, A. H.; Arif, S. H.; Odeesh, O. Y. and Haj, S. M. (2014). Characterization of gastric malignancies and the trend of

- gastric carcinoma. A Study of (155) Cases between 2008-2013 in Duhok City-Iraq. *Don. J. Med. Sci.*, 1(2): 012-017.
- Rings, E. H.; Boudreau, F.; Taylor, J. K.; Moffett, J.; Suh, E. R.; Traber, P. G. (2001). Phosphorylation of the serine 60 residue within the Cdx2 activation domain mediates its transactivation capacity. *Gastroenterology*, 121(6): 1437-1450.
 - Rivas-Ortiz, C. I.; Lopez-Vidal, Y.; Arredondo-Hernandez, L. J. R. and Castillo-Rojas, G. (2017). Genetic alterations in gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Fron. Med.*, 4(47): 1-12.
 - Roessler, K.; Mönig, S. P.; Schneider, P. M.; Hanisch, F.-G.; Landsberg, S.; Thiele J.; Hölscher, A.; Hdiens, H. P. and Baldus, S. E. (2005). Co-expression of CDX2 and MUC2 in gastric carcinomas: Correlations with clinic-pathological parameters and prognosis. *World J. Gastroenterol.*; 11(21): 3182-3188.
 - Rosai, J. (2007). Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology. *Iraqi J. Biotech.*, 8(3): 696-703.
 - Sabry, S. A. (2017). Histological and ultrastructural studies on the effect amoxicillin on the stomach of mouse fetuses. *Egyptian J. Hosp. Med.*, 67(1): 366- 376.
 - Sadler, T. W. (2015). *Langman's medical embryology*. 13th edn. Philadelphia, Baltimore, New york: VIII+407pp.
 - Saeed, N. A. H. (2016). Epstein Barr Virus and P53 gene expression correlation with gastric Adenocarcinoma patients in Baghdad city. *Iraqi J. Biotechnol.*, 15(1):73-82.
 - Saeed, N. A. H.; Ali, L. Q.; Zabbon, A. A. and Saeed, Z. A. (2018). Expression of tumor suppressor gene P53 correlation with gastric adenocarcinoma patients by using

- immunohistochemical assay. *World J. Pharm. Res.*, 7(12): 125-132.
- Safatel-Ribeiro, A.V.; Franco, K. A. T.; Copbett, C. E. P.; Iriya, K.; Zilberstein, B. and Ribeiro, U. (2013). Molecular markers of mucosa harboring gastric adenocarcinomas. *Arq. Gastroenterol.*, 50(2): 141-147.
 - Saito, M.; Okayama, H.; Saito, K.; Ando, J.; Kumamoto, K.; Nakamura, I.; Ohki, Sh.; Ishi, Y. and Takenoshta, S. (2017). CDX2 is involved in microRNA-associated inflammatory carcinogenesis in gastric cancer. *Oncology*, 14(5): 6184-6190.
 - Samarasinghe, B. (2013). The hallmarks of cancer 6: Tissue invasion and metastasis. *Sci. American*. <https://blogs.scientificamerican.com>.
 - Sandhya, S.; Mathew, C. F. and Jisha, K. T. (2015). Expression of CDX2 protein in gastric mucosa with intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Indian J. Pathol. Oncol.*, 2(3):150-157.
 - Santiago, E. R.; Aracil, C.F.; Paredes, A. G. G.Vicente, V. F. M. (2015). Pernicious anemia. From past to present anemia perniciosa. Del pasado al presente. *Revista Clínica Española (in English)*. 215(5): 276-284.
 - Santibañez, M.; Alguacil, J.; de lahera, M. G.; Navarrete-Munoz, E. M.; Llorca, J.; Aragone's, N.; Kauppinen, T. and Vioque, J. (2012). Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup. Environ. Med.*, 69(4):268-275.
 - Sarkar, A.; Huebner, A. J.; Sulahian, R.; Sadreyev, R.; Shivdasani, R. A. and Hochedlinger, K. (2016). Sox2 suppresses gastric tumorigenesis in mice. , *Cell Rep.*, 16:1929–1941.

- Sarlak, G. and Vincent, B. (2016). The roles of the stem cell-controlling Sox2 transcription factor: From neuroectoderm development to Alzheimer's disease?. *Mol. Neurobiol.*, 53(3):1679-1698.
- Satoh, K.; Mutoh, H.; Eda, A.; Yanaka, I.; Osawa, H.; Honda, S.; Kawata, H.; Kihira, K. and Sugano, K. (2002). Aberrant expression of CDX2 in the gastric mucosa with and without intestinal metaplasia: Effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 7(3):192-198.
- Seeley, S. and Tate. (2004). *Anatomy and physiology*, 6th edn., McGraw-Hill: X+1105 pp.
- Sekaran, A.; Kandagaddala, R. S.; Darisetty, S.; Lakhtakia, S.; Ayyagari, S.; Rao, G. V.; Rebala, P. and Reddy, D. B. (2012). HER2 expression in gastric cancer in Indian population an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Indian J. Gastroenterol.*, 31(3):106–110 .
- Semrin, M. G. and Russo, M. A. (2015). *Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the stomach and duodenum*, In: Feldman, M.; Friedman, L. S. and Brandl, L. J. (Eds) Sleisennger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis management. 9th edn. Elsevier Ltd., Canada: 773-788.
- Senapati, Sh.; Sharma, P.; Bafna, S.; Roy, H. K. and Batra, S. K. (2008). The MUC gene family: Their role in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Histol. Histopathol.*, 23(12): 1541-1552.
- Seno, H.; Oshima, M.; Taniguchi, M. A.; Usami, K.; Ishikawa, T. O.; Chiba, T. and Taketo, M. M. (2002). CDX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer: Prognostic implications. *Int. J. Oncol.*, 21(4):769-774.

- Shahid, M. H.; Jawad, S. R. and Abbas, A. A. (2017). Experience of gastric cancer in Al- Sadder city in Baghdad. Iraqi Post. Med. J., 16(2):129-137.
- She, Z.-Y., and Yang, W.-X. (2015). SOX family transcription factors involved in diverse cellular events during development. European J. Cell Biol., 94(12): 547–563.
- Shen, Y.; Gong, J.-M.; Zhou, L.-L. and Sheng, J.-H. (2017). Mir-451 as a new tumor marker for gastric cancer. Oncotarget, 8(34): 56542-56545.
- Shi, D.; Qiu, X.-M. and Bao, Y.-F. (2013). Effects of *Helicobacter pylori* infection on MUC5AC protein expression in gastric cancer. Future. Oncol., 9(1): 115–120.
- Shiratsu, K.; Higuchi, K. and Nakayama, J. (2014). Loss of gastric gland mucin-specific O-glycan is associated with progression of differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. Cancer Sci., 105(1): 126–133.
- Silberg, D. G.; Furth, E. E.; Taylor, J. K.; Schuck, T.; Chiou, T. and Traber, P. G. (1997). CDX1 protein expression in normal, metaplastic and neoplastic human alimentary tract epithelium. Gastroenterology, 113(2): 478 -486.
- Simmini, S. M.; Bialecka, M.; Huch, L.; Kester, M.; Wetering, T.; Sato, F.; Beck, A.; Oudenaarden, H.; Clevers, and Deschamps, J. (2014). Transformation of intestinal stem cells into gastric stem cells on loss of transcription factor Cdx2. Nat. Commun. 5:5728.
- Sinclair, A. H.; Berta, P.; Palmer, M. S.; Hawkins, J. R.; Griffiths, B. L.; Smith, M. J.; Foster, J. W.; Frischauf, A. M.; Lovell-Badge, R. and Goodfellow, P. N. (1990). A gene from the human sex-determining region encodes a protein with

- homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 346(6281):240-244.
- Sitarz, R.; Skierucha, M.; Mielko, J.; Offerhaus, G. J. A.; Maciejewski, R. and Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Man. and Res.*, 10: 239–248.
 - Smith, M. G.; Hold, G. L.; Tahara, E. and El-Omar, E. M. (2006). Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.*, 12(19): 2979–2990.
 - Smyth, E. C.; Verheij, M.; Allum, W.; Cunningham, D.; Cervantes, A. and Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 27(5): 38–49.
 - Søggaard, K. K.; Farkas, D. K.; Pedersen, L.; Jennifer, L. Lund, J. L.; Reimar, W.; Thomsen, R. W. and Sørensen, H. T. (2016). Long-term risk of gastrointestinal cancers in persons with gastric or duodenal ulcers. *Cancer Med.*, 5(6):1341–1351.
 - Sorenson, R. L. (2008). *Atlas of human histology a guide to microscopic structure of cells, tissues and organ.* 2^{ed}. Univ. Minnesota USA: I+359pp.
 - Stah, D.; Braun. M.; Gentles, A. J.; Lingohr, P.; Walter, A.; Glen Kristiansen, G. and Gütgemann, I. (2017). Low BUB1 expression is an adverse prognostic marker in gastric adenocarcinoma. *Oncotarget*, 8(44): 76329-76339.
 - Standring, S. (2016). *Gray's anatomy the anatomical basis of clinical practice.* 41th edn. Elsevier Ltd., British: IX+1562 pp.
 - Stemmermann G. N., and Fenoglio-Preiser, C. (2002). Gastric carcinoma distal to the cardia: A review of the epidemiological

- pathology of the precursors to a preventable cancer. *Pathology*, 34(6):494-50.
- Stevanović, M.; Drakulić, D.; Švirtlih, M.; StaniSavljević, D.; Vuković, V.; MojSin, M. and klajn, A. (2017). SOX2 gene – master regulator of numerous cellular processes. *Biol. Ser.*, 39(1):9-15.
 - Stewart, B. W. and Wild, C. (2014). World cancer report 2014. International Agency for Research on Cancer, and World Health Organization. Lyon, France, Geneva, Switzerland. <http://publications.iarc.fr>.
 - Stolzenburg, S.; Rots, M. G.; Beltran, A. S.; Rivenbark, A. G.; Yuan, X.; Qian, H.; Strahl, B. D. and Blancafot, P. (2012). Targeted silencing of the oncogenic transcription factor SOX2 in breast cancer. *Nucleic Acids Res.*, 40(14):6725–6740.
 - Stringer, E. J.; Duluc, I.; Saandi, Th.; Davidson, I.; Bialecka, M.; Sato, T.; Barker, N.; Clevers, H.; Pritchard, C. A.; Winton, D. J.; Wright, N. A.; Freund, J.-N.; Deschamps, J. and Beck, F. (2012). Cdx2 determines the fate of postnatal intestinal endoderm. *Development*. 139(3):465–474.
 - Strong, V. E.; Gholami, S.; Shah, M. A.; Tang, L. H.; Janjigian, Y. Y.; Schattner, M. S.; Selby, L. V.; Yoon, S. S.; Salo-Mullen, E.; Stadler, Z. K.; Kelsen, D.; Brennan, M. F. and Coit, D. G. (2016). Total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer at a single center postsurgical outcomes in 41 patients. *Ann. Surg.*, 266(6) 1006-1012.
 - Sukri, A.; Hanafiah, A.; Kosai, N. R.; Taher, M. M. and Rose, I. M. (2017). Distribution of gastric adenocarcinoma subtypes in different ethnicities in Kuala Lumpur, Malaysia. *Malaysian J. Pathol.*, 39(3): 235 – 242.

- Sun, C.; Sun, L.; Li, Y.; Kang, X.; Zhang, S. and Liu, Y. (2013). Sox2 expression predicts poor survival of hepatocellular carcinoma patients and it promotes liver cancer cell invasion by activating Slug. *Med. Oncol.*, 30(2):503-513.
- Sun, Y.; Gao, X.; Liu, J.; Kong, Q.-Y.; Wang, X.-W.; Chen, X.-Y.; Wang, Q.; Cheng, Y.-F.; Qu, X. X.; and Li, H. (2011). Differential notch1 and notch2 expression and frequent activation of notch signaling in gastric cancers. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 135(4):451–458.
- Suvarna, S. K.; Layton, L. and Bancroft, J. D. (2019). Bancroft`s theory and practice of Histopathological techniques. 7th edn. Churchill Livingston Elsevier Ltd., Shanghai, China: XIV+637pp.
- Tahara, E. (2004). Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci. Pub.*, 157(157):327.
- Tan, D.; Lauwers, G.; Cagle, Ph. T. and Allen, T. C. (2010). Advances in surgical pathology gastric cancer. Lippincott Williams and Wilkins customer, London:VII+348pp.
- Tang, L. H.; Berlin, J.; Branton, P.; Burgart, L. J.; Carter, D. K.; Compton, C. C.; Fitzgibbons, P.; Frankel, W. L.; Jessup, J.; Kakar, S.; Minsky, B.; Nakhleh, R. and Washington, K. (2013). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the Stomach. 7th edn. AJCC/UICC TNM, www.cap.org/cancerprotocols.
- Thu, K. L.; Becker-Santos, D. D.; Radulovich, N.; Pikor, L. A; Lam, W. L. and Tsao, M.-S. (2014). SOX15 and other SOX family members are important mediators of tumorigenesis in multiple cancer types. *Oncoscience*, 1(5): 326-335.
- Tian, Y.; Jia, X.; Wang, S.; Li, Y.; Zhao, P.; Cai, D.; Zhou, Z.; Wang, J.; Luo, Y. and Dong, M. (2014). SOX2 oncogenes amplified

- and operate to activate AKT signaling in gastric cancer and predict immunotherapy responsiveness. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 140(7):1117–1124.
- Tonino, P. (2011). Gastritis and gastric cancer-new insights in gastroprotection, diagnosis and treatments. Rijeka, Croatia: IX+296pp.
 - Treuting, P. M. and Dintzis, S. M. (2012). Comparative anatomy and histology a mouse and human atlas. Elsevier, London, USA: IX+461pp.
 - Tsurudome, I.; Miyahara, R.; Funasaka, K.; Furukawa, K.; Matsushita, M.; Yamamura, T.; Ishikawa, T.; Ohno, E.; Nakamura, M.; Kawashima, H.; Watanabe, O.; Nakaguro, M.; Satou, A.; Yoshiki Hirooka, Y. and Goto, H. (2017). In vivo histological diagnosis for gastric cancer using endocytoscopy. *World J. Gastroenterol.*, 23(37): 6894-6901.
 - Tu, S.; Bhagat, G.; Cui, G.; Takaishi, S.; Kurt-Jones, E. A.; Rickman, B.; Betz, K. S.; Penz-Oesterreicher, M.; Bjorkdahl, O. Fox, J. G. and Wang, T. C. (2008). Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell.*, 14(5):408-419.
 - Turner, E. S. and Turner, J. R. (2013). Expanding the Lauren classification: A new gastric cancer subtype?. *Gastroenterology*, 145(3): 505-508.
 - Uchikawa, M.; Kamachi, Y. and Kondoh, H. (1999). Two distinct subgroups of group B Sox genes for transcriptional activators and repressors: Their expression during embryonic organogenesis of the chicken. *Mech. Dev.*, 84(1-2):103-120.

- Uozaki, H.; Barua, R. R.; Minhua, S.; Ushiku, T.; Hino, R.; Shinozaki, A.; Sakatani, T. and Fukayam, M. (2011). Transcriptional factor typing with SOX2, HNF4aP1, and CDX2 closely relates to tumor invasion and Epstein-Barr virus status in gastric cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 4(3): 230-240.
- Ushiku, T.; Arnason, T.; Ban, S.; Hishima, T.; Shimizu, M.; Fukayama, M. and Lauwers, G. Y. (2013). Very well-differentiated gastric carcinoma of intestinal type: Analysis of diagnostic criteria. *Mod. Pathol.* 26(12):1620-1631.
- Uyama, I.; Suda, K.; Nakauchi, M.; Kinoshita, T.; Noshiro, H.; Takiguchi, Sh.; Ehara, K.; Obama, K.; Kuwabara, Sh.; Okabe, H. and Terashima, M. (2018). Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer: A multi-institutional prospective single-arm study. *Gastric Cancer*, 22(2):377-385.
- Val, S.; Kwon, H. J.; Rose, M. C. and Preciado, D. (2015). Middle ear response of Muc5ac and Muc5b Mucins to nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 141(11): 997-1005.
- Vernygorodskyi, S. V.; Fomina, L. V.; Mnikhovich, M. V.; Kaminska, N. A.; Datsenko, G. V. Berezovskiy, A. M.; Shapoval, O. M.; Bashynska, O. I. and Belik, N. V. (2013). Immunohistochemical profile of mucins and their expression in precancerous changes of the stomach. *Int. J. Bio. Med.*, 3(2): 115-118.
- Verzi, M. P.; H. Shin, H. H.; He, R.; Sulahian, C. A.; Meyer, R. K.; Montgomery, J. C.; Fleet, M.; Brown, X. S.; Liu, and Shivdasani, R. A. (2010). Differentiation-specific histone modifications reveal dynamic chromatin interactions and

- partners for the intestinal transcription factor CDX2. *Dev. Cell*, 19(5):713–726.
- Vidal, J. D.; Mirabile, R. C. and Thomas, H. C. (2008). Evaluation of the cynomolgus monkey stomach: Recommendations for standard sampling procedures in nonclinical safety studies. *Toxicol. Pathol.*, 36: 250-255.
 - Wahbi, D. S. (2005). Possible role of Epstein Barr Virus in gastric carcinoma. Ph.D. Thesis Microbiology College of Medicine Univ., Baghdad: 197pp.
 - Wang, S.; Tie, J.; Wang, R.; Hu, F.; Gao, L.; Wang, W.; Wang, L.; Wang, X.; Nie, Y.; Wu, K. and Fan, D. (2015). SOX2, a predictor of survival in gastric cancer, inhibits cell proliferation and metastasis by regulating PTEN. *Cancer Lett.*, 358(2): 210–219.
 - Wegner, M. (2011). SOX after SOX: SOX expression regulates neurogenesis. *Genes and Dev.*, 25(23):2423-2428.
 - Weina, K. and Utikal, J. (2014). SOX2 and cancer: Current research and its implications in the clinic. *Clin. Tran. Med.*, 3(1):19-28.
 - Williamson, K. A.; Hever, A. M.; Rainger, J.; Rogers, R. C.; Magee, A.; Fiedler, Z.; Keng, W. T.; Sharkey, F. H.; McGill, N.; Hill, C. J.; Schneider, A.; Messina, M.; Turnpenny, P. D.; Fantes, J. A.; Heyningen, V. and FitzPatrick, D. R. (2006). Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 15(9):1413-1422.
 - Xie, Y. X. L.; Wang X.; Qin, Y.; Qian, Q.; Yuan, X. and Xiao, Q. (2010). Overexpression of Cdx2 inhibits progression of gastric cancer in vitro. *Int. J. Oncol.*, 36(2): 509-516.

- Yalda, M. I.; Raziq, A. H. and Hassawi, B. (2017). The roll of immunohistochemistry in the evaluation of undifferentiation gastric cancer. *J. Univ. Duhok*, 20(1): 76-80.
- Yamazoe, S.; Tanaka, H.; Sawada, T.; Amano, R.; Yamada, N.; Ohira, M. and Hirakawa, K. (2010). RNA interference suppression of mucin (MUC5AC) reduces the adhesive and invasive capacity of human pancreatic cancer cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 29(1): 53-61.
- Yang, L.; Xu, J.-F.; Kang, Q.; Li, A.-Q.; Jin, P.; Wang, X.; He, Y.; Li, N.; Cheng, T.; and Sheng, J.-Q. (2017). Predictive value of stemness factor Sox2 in gastric cancer is associated with tumor location and stage. *PLOS ONE*, 12(1): 1-13.
- Yang, N.; Hui, L.; Wang, Y.; Yang, H. and Jiang, X. (2014). SOX2 promotes the migration and invasion of laryngeal cancer cells by induction of MMP-2 via the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Oncol. Rep.*, 31(6):2651–2659.
- Yao, T.; Utsunomiya, T.; Oya, M.; Nishiyama, K. and Tsuneyoshi, M. (2006). Extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach: Clinicopathological and immunohistochemical features. *World J. Gastroenterol.*, 12(16):2510-2516.
- Young, B.; Lowe, J. S.; Stevens, A. and Heath, J. W. (2006). wheater's functional histology a text and colour atlas. Elsevier, British, VII+ 452 pp.
- Young, B.; O'Dowd, G. and Woodford, Ph. (2016). wheater's functional histology a text and colour atlas. Elsevier, British, VII+ 452 pp.
- Yu, S.; Yu, Y.; Zhao, N.; Cui, J.; Li, W. and Liu, T. (2013). C-Met as a prognostic marker in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(11): 79137-79137.

- Yuan, J.; Yin, Z.; Tao, K.; Wang, G. and Gao, J. (2017). Homeobox protein CDX2 as a prognostic biomarker in solid malignancies: a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(51): 89160–89172.
- Yuasa, Y.; Nagasaki, H.; Akiyama, Y.; Sakai, H.; Nakajima, T.; Ohkura, Y.; Takizawa, T.; Koike, M.; Tani, M.; Iwai, T.; Sugihara, K.; Imai, K. and Nakachi, K. (2005). Relationship between CDX2 gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients. *Carcinogenesis*, 26(1):193-200.
- Zeeneldin, A. A.; Ramadan, H.; El Gammal, M. M.; Magdy M. Saber, M. M.; Elgamal, D. and Mohamed A. Sherisher, M. A. (2014). Gastric carcinoma at Tanta cancer center: A comparative retrospective clinico-pathological study of the elderly versus the non-elderly. *J. Egyptian Nation. Cancer Inst.*, 26: 127–137.
- Zhang, Ch-T.; He, K-Ch.; Pan, F.; Li, Y. and Wu, J. (2015). Prognostic value of MUC5AC in gastric cancer: A meta-analysis. *World, J. Gastroenterol.*, 21(36): 10453–10460.
- Zhang, X.; Yu, H.; Yang, Y.; Zhu, R.; Bai, J.; Peng, Z.; He, Y.; Chen, L.; Chen, W.; Fang, D.; Bian, X. and Wang, R. (2010). SOX2 in gastric carcinoma, but not Hath1, is related to patients' clinicopathological features and prognosis. *J. Gastrointest. Surg.*, 14(8):1220–1226.
- Zhang, Y.; Wang, H.; Bi, Ch.; Xiao, Y. and Liu, Z. (2016). Expression of CDX2 in gastric cardiac adenocarcinoma and its correlation with *H. pylori* and cell proliferation. *Oncotarget*, 7(34): 54973-54982.

- Zhang, Y.; Xia, M.; Jin, K.; Wang, Sh.; Wei, H.; Fan, Ch.; Wu, Y.; Li, X.; Li, X.; Li, G.; Zeng, Z. and Xiong, W. (2018). Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Molecular Cancer*, 17(1):1-14.
- Zheng, L.; Wang, L.; Ajani, J. and Xie, K. (2004). Molecular basis of gastric cancer development and progression. *Gastric Cancer*, 7(2): 61–77.
- Zhong, Ch.; Feng, X.; Fengyun, Z.; Hong, D.; Yongmin, Y. and Hui, Q. (2016). Expression and clinical significance of stem cell marker Sox2 in human gastric cancer. *Tianjin Med. J.*, 44(5): 548- 551.

Summary

Gastric carcinoma (GC) remains an important malignant disease worldwide. The World Health Organization (WHO) estimates that in 2018, gastric carcinoma caused 782,685 deaths worldwide (8.2%), Making it the fifth most frequently diagnosed cancer and the third leading cause of cancer death, Rates incidence of gastric carcinoma are 2-fold higher in men than in women., in Iraq gastric carcinoma is one of the ten most common cancers and ranks seventh in both sexes.

The present study aimed to highlight the histopathological changes in the tissues of patients with gastric carcinoma and compare them with normal stomach tissue, and evaluate the immunohistochemical expression of tumor markers (Caudal related homeobox 2 transcription factor/ CDX2, mucin /MUC5AC and Sex determining region Y box transcription factor/SOX2) in patients with gastric carcinoma and control groups and studying their relationship with clinicopathological indicators related to the disease, including gender and age of patients, histopathological types of the tumor, grad of the tumor, invasion depth of the tumor, lymph node involvement and stage of the tumor/ TNM.

The study included paraffin-embedded blocks reserved for the period 2014-2018, which included 60 samples, and the samples were divided into two groups: the first group included 30 cases of paraffin-embedded from the natural stomach tissues as a control group, collected from some private hospitals in Baghdad, The second group also included 30 cases of paraffin-embedded blocks of the gastric carcinoma tissues, collected from The Laboratory of pathology / Gastrointestinal and Hepatic Diseases Teaching Hospital / Medical City / Baghdad.

The clinicopathological parameters were obtained from the archive of department of pathology of the above hospitals, including the gender and

age of the patients, histopathological types of tumor, grade of the tumor, invasion depth of tumor, lymph node involvement and stage of the tumor/ TNM.

The practical aspect of the study was carried out in the Department of Cancer Research / Teaching Oncology Hospital/ Baghdad. Each paraffin-embedded block for samples of control and gastric carcinoma four sections with 4 μ m were taken, one section was stained with Hematoxylin and Eosin (H&E) for the purpose of reviewing the pathological diagnosis of the tissues, and the other three sections were stained using the immunohistochemical technique (IHC) with CDX2, MUC5AC and SOX2. The histopathological examination was observed under the compound light microscope.

The histopathological changes in the tissues of patients with human gastric carcinoma were represented by loss of normal architecture of stomach tissue and changes in the size and shape of cells. Pleomorphic tumor cells were found to be irregular, and were the infiltration of malignant epithelial cells within the layers of the stomach wall, and inside the blood vessels.

Regarding to histopathological pattern, the result of the present study showed that Adenocarcinoma is the most common type; it was included two types. The first was the intestinal type is composed of glandular structures branched and lined with irregularly shaped columnar cancer cells, arranged in several layers that appeared to be pseudostratified columnar tissue, with excessive nucleic chromatin, with a change in the diameter of the gland cavity. As well as the emergence of cancer cells of this type with varying degrees of differentiation and the high divisional activity. The second type is the diffuse type. It was observed that it is composed of large discohesive cancerous cells with an enlarged cytoplasm

and non-central nuclei located in the outer perimeter, forming cancerous cells like the signet ring cell, and characterized by the fact that the structure of the tissue lacks the structures of glandular, and marked the nuclei of cancer cells in it with a highly divided activity and the poorly differentiated.

Male showed the highest incidence of the disease as it reached compared with females with a male to female ratio of 2:1, compared to the control group, females showed the highest ratio compared to males with the ratio of males to females 1.3: 1, and also showed increase in percentage of cases of gastric carcinoma with age, ranging from 18 to 76 years, the mean age of the patients was a 48.39 ± 12.39 year, compared to the control group were in the age less than 48 with the mean age of 4.266 ± 41.8 . Concerning the histopathological types of human gastric carcinoma, diffuse carcinoma was the predominant type 46.67%, followed by intestinal carcinoma 40% and the least common was the mixed type 13.33%.

The most of the cases of gastric carcinoma were moderately differentiated 63.33%, while poorly differentiated constituted 33.33% of the cases, while the ratio of well differentiation was 3.33%. Based on the depth of tumor invasion, it was found that most cases were within the stage of tumor invasion of the subserosa layer 76.66%. While the percentage of cases within the stage of tumor invasion of the serosa layer was 16.67% and the lowest proportion was within the stage of invasion of the tumor of the muscularis propria layer 6.66%, in the case of lymph nodes, the number of cases of lymph nodes involvement were 83.33% compared to 16.67% did not have a diagnosis of lymph nodes involvement, either According to the stage of the tumor TNM, the current results showed that the highest number of cases of human stomach cancer was in the advanced stage of

tumor (IIIA, IIIB and IV) 53.33%, Compared to 46.66% in the early stage of tumor (IIA and IIB).

The results of immunohistochemical study of CDX2 showed significant increase ($P= 0.0001$) in the level and intensity of positive expression of CDX2 in the group of human gastric carcinoma compared with the control group (70% vs 0% respectively) There was also a significant correlation between the positive expression of CDX2 with the grade and the depth of human gastric carcinoma invasion ($P = 0.03$, $P = 0.014$ respectively). The current study did not show a significant correlation between the positive expression of CDX2 and other clinicopathological parameters such as gender, age, histopathological types of the tumor, lymph node involvement and stage of the tumor/ TNM, if the estimated value is $P > 0.05$.

As the results of immunohistochemical study of MUC5AC showed a significant decrease ($p=0.0001$) in the level and intensity of positive expression of MUC5AC in the group of gastric carcinoma compared to the control group, (66.67% vs 93.33% respectively). The results showed a significant correlation between positive expression of MUC5AC and lymph node involvement ($p=0.02$), the other clinicopathological parameters, there was no correlation between them and the positive expression of MUC5AC.

The results of immunohistochemical study of SOX2 revealed that there was a significant decrease ($P =0.0001$) in the level and intensity of positive expression of SOX2 in the group with gastric carcinoma compared to control group (60% vs 83.33% respectively). There is no correlation was observed between the positive expression of SOX2 and disease-related clinical pathological parameters.

In conclusion, our results demonstrate that CDX2, MUC5AC and SOX2 are involved in several aspects of gastric carcinogenesis. But these

proteins potentially could not be used as markers for tumor diagnosis or prognosis of types and stage of gastric carcinoma.

Ministry of Higher Education
And Scientific Research
University of Baghdad
College of Education for pure science
Ibn Al- Haitham
Department of Biology



Histopathological and Immunohistochemical Study of Certain Tumor Markers in the Gastric Cancer Patients

**A Dissertation
Submitted to the Council of the College of Education
For Pure Science / Ibn-Al Haitham, University of
Baghdad in Partial fulfillment of the Requirements for
The Degree of Doctor of Philosophy Science
In Biology / Zoology
By
Hanan Jameel Ashour**

(B. Sc., Biology/ University of Baghdad, 2001)

(M.Sc., Biology/ University of Baghdad, 2008)

Supervised By

**Prof.
Dr. Nahla A. AL-Bakri**

**Prof. Ass.
Dr. Kifah H. AbdulGhafour**

2019 A.D.

1440 A.H.