

## دراسة مشتركة مقارنة للأورام الدبقية في الدماغ بين مجموعتين من المرضى الفرنسيين والسوريين وإعادة تصنيفها حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 2007

دومينيك هينان\*\*

رائدة الخاني\*

### الملخص

خلفية البحث: أدخل التصنيف الجديد لأورام الجملة العصبية المركزية من قبل منظمة الصحة العالمية في الإصدار الرابع في عام 2007 تبدلات مهمة في تصنيف هذه الأورام، مقارنة بالتصنيف السابق لعام 2000؛ فقد تم توصيف 10 أنماط أو تحت أنماط جديدة ثلاثة منها للأورام الدبقية. كما أحدث تغير في درجة سبعة من هذه الأورام، منها اثنان من الأورام الدبقية.

هدف البحث: هدف هذا البحث إلى إعادة تصنيف الأورام الدبقية ومقارنتها في مجموعتين من المرضى السوريين والفرنسيين حسب التصنيف الأحدث لمنظمة الصحة العالمية. العينة وطرائق البحث: أجريت هذه الدراسة الاستيعادية في مشفى بيشا الجامعي في باريس، بالتعاون بين جامعة دمشق ومشفى بيشا الجامعي. في هذه الدراسة تمت مراجعة 430 ورماً دبقياً سواء في خزعات بالتصويب المجسم أو في عينات الاستئصال الجراحي؛ منها 260 ورماً شوهدوا لدى مرضى سوريين، و 170 ورماً شوهدوا لدى مرضى فرنسيين. وقد أجريت الدراسة المناعية النسيجية لعدد من هذه الأورام حسب الضرورة، لتأكيد التشخيص وتحديد الدرجة بدقة. طبقت أضداد موجهة لـ GFAP, synaptophysin, S100 protein, EMA, CD34, Ki67, P53, CD45, CD3, CD20, من هذه الدراسة.

\* أستاذة - رئيسة شعبة التشريح المرضي في مشفى المواساة الجامعي في دمشق - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البشري، - جامعة دمشق.

\*\* أستاذة - قسم التشريح المرضي في جامعة باريس السابعة، رئيسة قسم التشريح المرضي في مشفى بيشا الجامعي في باريس، فرنسا.

النتائج: وجدت أورام دبقية منخفضة الدرجة (درجة I, II) في 260/120 حالة (46.2%) في المجموعة السورية، مقارنة مع 170/32 حالة (18.8%) في المجموعة الفرنسية. ووجدت أورام دبقية عالية الدرجة (درجة III,IV) في 260/40 حالة في المجموعة السورية (53.8%)، مقارنة مع 170/138 حالة (81.2%) في المجموعة الفرنسية. شوهدت 15 حالة ورم دبقي أرومي مع مركبة دبقية قليلة التغصنات في كل من المجموعة السورية والفرنسية على التوالي (18.1% و 11.6% من الأورام الدبقية عالية الدرجة؛ 9.6% و 9.4% من كامل الأورام الدبقية)؛ وهي تصنف الآن في الدرجة الرابعة حسب التصنيف الجديد 2007. لوحظ ارتفاع ملموس في نسبة الأورام الدبقية الصفراء عديدة الأشكال في المجموعة السورية (260/10 = 3.8%) في حين لم تشاهد في المجموعة الفرنسية المدروسة. ميزت 4 أورام دبقية شعيرية مخاطينية حيث نقلت من الدرجة الأولى إلى الثانية. بشكل عام تمت إعادة تصنيف 45 ورماً دبقياً أي 10.5% من مجموع الأورام الدبقية. الاستنتاج: أمكنت هذه الدراسة إعادة تصنيف الأورام الدبقية بشكل دقيق في المجموعتين المدروستين، إذ أعيد تصنيف 10.5% من الأورام الدبقية، بما في ذلك من تأثير في الإندار. وبينت فروقاً في حدوث الأنماط المختلفة منها بينهما، وقد وجدت نسبة أعلى من الأورام منخفضة الدرجة في المجموعة السورية. قد يكون للعوامل البيئية أو الجينية المؤهبة دور في هذه الفروق، وقد يكون من المفيد إيضاح ذلك في دراسات متممة.

---

---

## A Cooperative and Comparative Study of Brain Gliomas Between Syrian and French Patients Reclassified Following WHO Classification 2007

Raydeh Alkhani\*

Dominique Hénin\*\*

---

### Abstract

**Background:** The 4<sup>th</sup> edition of WHO classification of CNS tumors introduced important changes in the classification of the tumors of central nervous system, compared with WHO classification 2000. Ten New entities and variants were described; three of them concerned gliomas. Changes in the grading of 7 of these tumors were introduced; two of them concerned gliomas.

**OBJECTIVE:** This study aim reclassify and to compare two series of gliomas, observed in the Syrian and French populations.

**Material & Methods:** This retrospective study was done in Bichat University Hospital in Paris, in cooperation between Damascus University, and Bichat Hospital. We reviewed 430 gliomas received as surgical resections and stereotaxic biopsies; 260 gliomas in Syrian patients, compared with 170 gliomas in French patients. Immunostaining was performed for many of these tumors when necessary, to confirm the diagnosis and to make the accurate grading; Antibodies for GFAP, synaptophysin, S100 protein, EMA, CD34, Ki67, P53, CD45, CD3, and CD20, were used. Glioneuronal tumors were not included in this study.

**Results:** We found low grade glial tumors (grade I, II) in 120/260 cases (46.2%) of the Syrian series, compared with 32/170 gliomas in French series (18.8%), while high grade tumors (grade III, IV) were found in 140/260 cases (53.8%) in Syrian series, compared with 138/170 cases (81.2%) in the French series.

---

\* Pathological Department, Faculty of Medicine, Damascus University. Head Department of Almouassat University Hospital.

\*\* Pathological Department, Paris VII University, Head Department of Pathology, Bichat University Hospital, Paris.

---

The new identified variant of glioblastoma: glioblastoma with oligodendroglial component was individualized especially with immunostaining (Ki67>15%, P53+, CD34) in 25 cases of the Syrian series and 16 cases of the French series (respectively 18.1% and 11.6% of high grade gliomas; 9.6% and 9.4% of all gliomas). These are reclassified now as grade IV with relatively better prognosis than the classic glioblastoma in the new classification 2007. Pleomorphic xanthoastrocytomas were notably elevated in the Syrian series (10/260 cases = 3.8%) while they were not observed in the studied French series. Four cases of pilomyxoid astrocytoma were individualized and removed from grade I to grade II. Overall, 45 gliomas (10.5%) were reclassified.

**Conclusion:** This study allowed an accurate reclassification and grading of gliomas, with overall grade changing of 10.5% of gliomas in the two studied series, with its prognostic impact. It revealed also difference in the incidence of different types and grades of gliomas between these series of two different populations; low grade gliomas were significantly higher in the Syrian series. Environmental or genetic predisposing factors might play a role in this differences; this is still to be clarified in complementary studies.

---

## المقدمة Introduction

حتى اليوم يوجد عدم رضا تام عن تصنيف أورام الجملة العصبية المركزية، وربما يعود السبب الأهم فيه إلى عدم فهم منشأ هذه الأورام بشكل كافٍ. هذه الأورام تتصرف وتتطور بشكل مختلف عما يشاهد في باقي العضوية، فحتى الأورام ذات الدرجة العالية نادراً جداً ما تغادر مكانها معطية انتقالات، وإن حدثت فإنها تبقى محصورة ضمن هذا النسيج النبيل.

تصنف أورام الجملة العصبية المركزية من حيث الدرجة إلى 4 درجات تدل على درجة الخباثة والتصرف الحيوي وتطور الورم. أعطيت الدرجات للأورام حسب قابليتها للاستئصال الجراحي، وإمكان نكسها بعد الاستئصال، وسرعة نموها، وتطورها، ووجود شذوذات خلوية أو نخر (4-1)، وهذا ينطبق بالطبع على الأورام الدقيقة.

وضع أول تصنيف لأورام الدماغ عام 1926 من قبل بيلي وكوشينغ (5) حسب المنشأ النسيجي ونظرية البقايا المضغية، تلاه تصنيف كيرنوهان ورفاقه عام 1949 (6) مفترضاً أن الأورام الدقيقة تتطور من خلايا كهلة قابلة للعودة عن التمايز، كما أدخل هذا التصنيف مفهوم الدرجات النسيجية للخباثة.

وضع التصنيف الأول لمنظمة الصحة العالمية عام 1979 إذ حاول دمج التصنيفين السابقين، تلا ذلك عدة تعديلات على هذا التصنيف في الأعوام 1993 و2000 و2007 (4-1، 7). إن التصنيف الأحدث لأورام الجملة العصبية المركزية من قبل منظمة الصحة العالمية في الإصدار الرابع في عام 2007 هو بشكل رئيس تصنيف مورفولوجي، ولو أنه استعان بالمعطيات البيولوجية والجينية الجزيئية (1). أدخل هذا التصنيف الأخير تبدلات مهمة في تصنيف هذه الأورام، مقارنة بالتصنيف السابق لعام 2000، خاصة فيما يتعلق بالورم الدبقي الأرومي الذي افترض أن منشأه خلوية جذعية عصبية سرطانية. صنفت 10 أنماط أو تحت أنماط جديدة من الأورام، ثلاثة منها

للأورام الدبقية هي الورم الدبقي المتمركز حول الوعاء (ورم من الدرجة I) والورم الكوكبي الشعري المخاطيني (ورم من الدرجة II) والورم الدبقي الأرومي صغير الخلايا. كما أحدث تغيير في درجة سبعة من هذه الأورام، منها اثنان من الأورام الدبقية هي الورم الدبقي المختلط الكوكبي-قليل التغصنات اللانمطي مع نخر وقد عُدَّ ورماً من الدرجة IV بدل III، وورم الضفائر المشيمية الحليمي اللانمطي (ورم من الدرجة II) (I-4).

لكن ما تزال هناك بعض الاعتراضات على هذا التصنيف من حيث إمكانية تطبيقه وفائدته السريرية في تحديد الاستجابة العلاجية في كثير من الحالات، وخاصة فيما يتعلق بتصنيف الأورام الدبقية الكوكبية والأورام الدبقية متعددة التغصنات. هذا ما حدا بعضهم لاعتماد تصنيفات أخرى مثل تصنيف مشفى سانت-آن الذي يشارك الدراسة المورفولوجية بالدراسة بالمرنان وبالمعطيات السريرية (8) ولو أنه غير معتمد عالمياً، كما أنه لم يُبن على الدراسات الجزيئية والجينية. بينت الدراسات الحديثة بطرائق البيولوجيا الجزيئية والدراسات الجينية أن منشأ الخلية الورمية يختلف عن التصنيف المورفولوجي الذي اعتمد عليه تصنيف منظمة الصحة العالمية (7، 2، 1، 9-13) ولو أن التصنيف الأخير لعام 2007 قد حاول أخذ الدراسات الجزيئية بالحسبان، ولكن مازال التصنيف الأمثل للأورام الدبقية بحاجة للبحث.

هدف البحث: هدف هذا البحث إلى إعادة تصنيف الأورام الدبقية ومقارنتها في مجموعتين من المرضى السوريين والفرنسيين لمشاهدة الفروق في نسب الحدوث بين المجموعتين حسب التصنيف الأحدث لمنظمة الصحة العالمية.

### العينة وطرق البحث Material and Methods

أجريت هذه الدراسة الاستيعادية بالتعاون بين جامعة دمشق ومشفى بيشا الجامعي في باريس. هذه الدراسة اقتصرت على الأورام الدماغية الدبقية، وقد شملت 430 ورماً دبقياً، منها 260 ورماً دبقياً شوهوا لدى مرضى سوربين في مراكز جامعية مركزية وطنية للجراحة العصبية خلال مدة 8 سنوات (2000-2008)، و170 ورماً دبقياً شوهوا لدى مرضى فرنسيين في عدة مراكز رئيسة للباثولوجية العصبية في فرنسا؛ ذلك سواء في خزعات بالتصويب المجسم أو في عينات الاستئصال الجراحي.

أجريت الدراسة الباثولوجية الاعتيادية بتلوين هيماتوكسيلين-ايوزين، لمقاطع نسيجية مدمجة في البرافين بسماكة 5 ميكرون. أجريت الدراسة المناعية النسيجية لعدد من هذه الأورام حسب الضرورة، لتأكيد التشخيص أو لتحديد الدرجة والإنذار بدقة. وقد طبقت أضداد موجهة لمولدات الأضداد الآتية: GFAP, synaptophysin, S100 protein, EMA, CD34, Ki67, P53, CD45, CD3, CD20, أُعيدت الأورام العصبية-الدبقية Glioneuronal tumors من هذه الدراسة.

تمت إعادة قراءة كافة الأورام الدبقية الدماغية المذكورة كلها التي كانت قد صنفت حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2000 (2)، وأعيد تصنيفها بالاعتماد على تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2007 (1) الذي يصنف الأورام الدبقية حسب ما يأتي:

#### أورام كوكبية Astrocytomas

- الورم الكوكبي الشعري Pilocytic astrocytoma (درجة I) والورم الكوكبي الشعري المخاطيني pilomyxoid astrocytoma (درجة II)
- الورم الكوكبي الأصفر عديد الأشكال Pleomorphic xanthoastrocytoma (درجة II)
- الورم الكوكبي المنتشر Diffuse astrocytoma (درجة II)
- الورم الكوكبي اللا نمطي Anaplastic astrocytoma (درجة III)

- الورم الدبقي الأرومي Glioblastoma (والورم الدبقي الأرومي مع مركبة قليلة التغصنات، والدبقي الأرومي صغير الخلايا) والورم الدبقي الأرومي ذو الخلايا العملاقة والسااركومة الدبقية (درجة IV)
- الدباق الدماغي Gliosis cerebri (درجة IV)
- أورام قليلة التغصنات Oligodendrogliomas
- الورم الدبقي قليل التغصنات (درجة II)
- الورم الدبقي قليل التغصنات اللا نمطي Anaplastic oligodendroglioma (درجة III)
- أورام مختلطة كوكبية-قليلة التغصنات Oligoastrocytomas (لم تُوضع تحت عنوان منفصل)
- الورم الدبقي الكوكبي-قليل التغصنات Oligoastrocytoma (درجة II)
- الورم الدبقي الكوكبي-قليل التغصنات اللانمطي Anaplastic oligoastrocytoma (درجة III)
- أورام سيسيائية Ependymomas
- الورم تحت السيساء Subependymal astrocytoma (درجة I)
- الورم السيسائي المخاطيني الحلبي Myxopapillary ependymoma (درجة II)
- الورم السيسائي Ependymomas (درجة II)
- الورم السيسائي اللا نمطي Anaplastic ependymoma (درجة III)
- أورام الضفائر المشيمية Choroid plexus tumors
- الورم الحلبي Choroid plexus papilloma (درجة I)
- الورم الحلبي اللا نمطي Anaplastic Choroid plexus papilloma (درجة II)
- كارسينوما الضفائر المشيمية Choroid plexus carcinoma (درجة III)
- إن تحديد الدرجة في تصنيف منظمة الصحة العالمية يدل على ما يأتي: (1)
- 1. الدرجة I: أورام محددة قابلة للاستئصال الجراحي
- 2. الدرجة II: أورام مرتشحة ومن ثمَّ صعبة الاستئصال، مع كونها بطيئة النمو وقليلة الكشم الخلوي.



3. الدرجة III: أورام ذات خباثة نسيجية وسرعة نمو، وتحتاج إلى معالجة أكثر فعالية.

4. الدرجة IV: أورام عالية الخباثة، قاتلة خلال مدة قصيرة.

### النتائج Results

تتلخص نتائج الدراسات النسيجية السابقة للأورام في المجموعتين والمصنفة حسب التصنيفين المتتاليين لمنظمة الصحة العالمية لعامي 2000 و2007، في الجدولين 1 و2:

المجموعة الفرنسية (170 ورماً)		المجموعة السورية (260 ورماً)		درجة الورم		نمط الورم الدبقي
العدد	النسبة المئوية (المرضى (سنة)	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
19-4	2.9%	5	1.5%	4	I	أورام دبقيّة كوكبية شعريّة
55-5	15.3%	26	32.3%	84	II	أورام دبقيّة منخفضة الدرجة كوكبية أو قليلة التغصنات أو مختلطة
49-22	21.2%	36	6.2%	16	III	أورام قليلة التغصنات لانمطية
54-10	4.7%	8	6.5%	17	III	أورام كوكبية لانمطية
68-18	18.8%	32	5%	13	III	أورام مختلطة كوكبية-قليلة التغصنات لانمطية
70-7	36.5%	62	35.8%	93	IV	الورم الدبقي الأرومي
49-7	0%	0	3.8%	10	II	الورم الكوكبي الأصفر عديد الأشكال
28-4	0%	0	3%	8	I	الورم الكوكبي تحت السيسائي وتحت السيسائي ذو الخلايا العملاقة
28-6	0.6%	1	5%	13	II	ورم سيسائي
34	0%	0	0.4%	1	III	ورم سيسائي لانمطي
1	0%	0	0.4%	1	I	ورم الصفائر المشيمية

بالأسود: المعطيات التي ستتغير في التصنيف الجديد

جدول 1. نسب حدوث الأورام الدبقيّة المختلفة حسب التصنيف السابق لعام 2000 (2)

في المجموعتين المدروستين

دراسة مشتركة مقارنة للأورام الدبقية في الدماغ بين مجموعتين من المرضى الفرنسيين والسوريين  
وإعادة تصنيفها حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 2007

أعمار المرضى (سنة)	المجموعة الفرنسية (170 ورماً)		المجموعة السورية (260 ورماً)		درجة الورم	نمط الورم الدبقي
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
19-7	%1.8	3	%0.8	2	I	أورام دبقية كوكبية شعرية
9-4	%1.2	2	%0.8	2	II	أورام دبقية كوكبية شعرية-مخاطينية
55-5	%15.3	26	%32.3	84	II	أورام دبقية منخفضة الدرجة كوكبية أو قليلة التغصنات أو مختلطة
49-22	%21.2	36	%6.2	16	III	أورام قليلة التغصنات لانمطية
54-10	%4.7	8	%6.5	17	III	أورام كوكبية لانمطية
55-18	%9.4	16	%5	13	III	أورام مختلطة كوكبية-قليلة التغصنات لانمطية
70-54	%9.4	16	%9.6	25	IV	الورم الدبقي الأرومي مع مركبة قليلة التغصنات
45-7	%36.5	62	%22.3	58	IV	الورم الدبقي الأرومي
49-7	%0	0	%3.8	10	II	الورم الكوكبي الأصفر عديد الأشكال
28-4	%0	0	%3	8	I	الورم الكوكبي تحت السيسائي وتحت السيسائي ذو الخلايا العملاقة
28-6	%0.6	1	%5	13	II	ورم سيسائي
34	%0	0	%0.4	1	III	ورم سيسائي لانمطي
1	%0	0	%0.4	1	I	ورم الصفائر المشيمية

بالأسود: المعطيات المستجدة حسب التصنيف الجديد

جدول 2. نسب حدوث الأورام الدبقية المختلفة حسب التصنيف الأحدث لمنظمة الصحة العالمية 2007 (1) في المجموعتين المدروستين

من الجدولين السابقين، تتضح النقاط الآتية:

§ وجدت أورام دبقيّة منخفضة الدرجة (درجة I, II) في 260/120 حالة (46.2%) في المجموعة السورية، مقارنة مع 170/32 حالة (18.8%) في المجموعة الفرنسية.

§ وجدت أورام دبقيّة عالية الدرجة (درجة III, IV) في 260/140 حالة في المجموعة السورية (53.8%)، مقارنة مع 170/138 حالة (81.2%) في المجموعة الفرنسية.

§ شوهدت 25 حالة و 16 حالة ورم دبقيّ أرومي مع مركبة دبقيّة قليلة التغصنات في كل من المجموعة السورية والفرنسية على التوالي (الأشكال 1-5)، وهي تشكّل 17.9% و 11.6% من الأورام الدبقيّة عالية الدرجة و 9.6% و 9.4% من كامل الأورام الدبقيّة، على التوالي؛ هذه الأورام تصنف الآن في الدرجة الرابعة حسب التصنيف الجديد لعام 2007. مع اتّضح فروق في الفئة العمرية عن الأورام الدبقيّة الأرومية والأورام قليلة التغصنات اللانمطية.

§ لوحظ ارتفاع ملموس في نسبة الأورام الدبقيّة الصفراء عديدة الأشكال (شكل 6) في المجموعة السورية (260/10 = 3.8%) في حين لم تشاهد في المجموعة الفرنسية المدروسة.

§ ميزت 4 أورام دبقيّة شعريّة مخاطينية، اثنان في كل من المجموعتين المدروستين، حيث نقلت من الدرجة الأولى إلى الثانية.

§ بشكل عام تمت إعادة تصنيف 45 ورماً دبقيّاً، أي 10.5% من مجموع الأورام الدبقيّة في المجموعتين والبالغة 430 ورماً.

#### المناقشة Discussion

§ لم يوضع بعد التصنيف الأمثل لأورام الدماغ، وما زال هناك عدم رضا تام عن التصنيفات المختلفة التي وضعت، والتي اعتمدت تارة المنشأ النسيجي ونظرية البقايا المضغية، مثل تصنيف بيلى وكوشينغ عام 1926، (5) وتارة نظرية العودة عن التمايز، مثل تصنيف كيرنوهان ورفاقه عام 1949. (6) ثم التصنيفات المتعددة لمنظمة الصحة

العالمية في الأعوام 1979 و 1993 و 2000 وأخيراً 2007، التي اعتمدت بشكل رئيس المظهر المورفولوجي النسيجي للورم (1،2،4،7). بينما اقترح بعضهم التصنيف على أسس بيولوجية جزيئية وجينية، كان أولها تصنيف Louis ورفاقه عام 2001 (10) ثم فيليبس ورفاقه عام 2006(12). كشفت البحوث الجينية والجزيئية وجود العديد من التبدلات الصبغية، بعضها نوعي لنمط معين من الأورام مثل أورام الخلايا قليلة التغصنات التي تتميز بخسارة جزء من الكروموزومين 1 و 19 (1p/19q loss)، مما يوجه لعلاجات نوعية لهذه الأورام. (7،14،15،16) إن التبدلات الجينية الأساسية المشاهدة في الأورام الدبقية تفعلّ بعض طرق نقل الإشارة مثل مستقبل عامل النمو البشري EGFR ومن ثمّ تسبب خللاً في دورة الانقسام الخلوي، كما تثبط بعض الجينات الكابتة للورم مثل PTEN و P53 (1،2،7)، ولكن مازال هناك خلل في جينات لم تكشف بعد.

إن التصنيف الأحدث لأورام الجملة العصبية المركزية من قبل منظمة الصحة العالمية في الإصدار الرابع في عام 2007، هو بشكل رئيس تصنيف مورفولوجي يعتمد شكل الخلية المسيطرة ودرجة الكشم الخلوي، لكنه استعان بالمعطيات البيولوجية والجينية الجزيئية. (1،7) وقد أدخل هذا التصنيف الأخير تبدلات مهمة، مقارنة بالتصنيف السابق لعام 2000، خاصة فيما يتعلق بالورم الدبقي الأرومي الذي افترض أن منشأه خلية جذعية عصبية سرطانية. (1،7،13) وقد تم في هذا التصنيف توصيف 10 أنماط أو تحت أنماط جديدة من الأورام، ثلاثة منها للأورام الدبقية هي الورم الدبقي المتمركز حول الوعاء (ورم من الدرجة I) والورم الكوكبي الشعري المخاطيني (ورم من الدرجة II) والورم الدبقي الأرومي صغير الخلايا (درجة IV). كما أحدث تغيير في درجة سبعة من هذه الأورام، منها اثنان من الأورام الدبقية هي الورم الدبقي المختلط الكوكبي-قليل التغصنات اللانمطي مع وجود نخر؛ وقد عدّ ورمًا من الدرجة IV، وورم الصفائر المشيمية الحليمي اللانمطي (ورم من الدرجة II). (1-4)

لوحظ في دراستنا وجود نسبة أعلى من الأورام الدبقية منخفضة الدرجة (درجة I, II) في المجموعة السورية مقارنة بالمجموعة الفرنسية: 46.2% مقابل 18.8%، وهذا الاختلاف بحاجة إلى دراسة وبائية. وقد لوحظ بشكل خاص وجود نسبة عالية من الأورام الدبقية الصفراء عديدة الأشكال في المجموعة السورية (10/260=3.8%) في حين لم تشاهد في المجموعة الفرنسية المدروسة، ونسبتها المذكورة في الدراسات العالمية تبلغ >1% من الأورام الدبقية الكوكبية (1)، وهذا أيضاً يستدعي الدراسة.

الأورام الدبقية عالية الدرجة (درجة III, IV) كانت نسبتها أقل في المجموعة السورية مقارنة بالفرنسية (53.8% مقابل 81.2%)، ومع ذلك فإن نسبة الورم الدبقي الأرومي مع مركبة دبقية قليلة التغصنات كانت متشابهة في المجموعتين: 9.6% و 9.4% من كامل الأورام الدبقية، على التوالي. فقد شوهدت في دراستنا 25 حالة في المجموعة السورية، و 16 حالة في المجموعة الفرنسية من الورم الدبقي الأرومي مع مركبة دبقية قليلة التغصنات، وهي تشكل 17.9% و 11.6% من الأورام الدبقية عالية الدرجة، على التوالي في المجموعتين؛ هذه الأورام تصنف الآن في الدرجة الرابعة حسب التصنيف الجديد لعام 2007، مع كونها أفضل إنذاراً من الورم الدبقي الأرومي المعتاد حيث يبلغ معدل البقاء الوسطي للأول 2.8 عاماً، في حين يبلغ بضعة أشهر للثاني (1). هذا الورم الذي لم يكن متميزاً في التصنيف السابق، كان مصنفاً كورم كوكبي من الدرجة الرابعة/أو ورماً دبقياً أرومياً تقليدياً (درجة IV) في المجموعة السورية بسبب وجود النخر الورمي، وهو في الواقع أفضل إنذاراً مما تم التنبؤ به؛ في حين كان قد صنف كورم دبقي مختلط كوكبي-قليل التغصنات لانمطي من الدرجة III في المجموعة الفرنسية، وهو في الواقع أسوأ إنذاراً مما تم التنبؤ به (17، 9، 1).

إن تعرّف الخلايا قليلة التغصنات مهم في الأورام الدبقية عالية الدرجة إذ يؤثر في الإنذار والعلاج (14) وقد بقيت هذه الخلايا صعبة التمييز في كثير من الحالات خاصة بسبب الافتقار إلى واصمات مميزة لها. والآن يتضح بالدراسات البيولوجية الجزيئية

والجينية الحديثة الآن كثير من الأورام التي عُدَّت أوراما كوكبية هي في الواقع أورام الخلايا قليلة التغصنات مع وجود خلايا كوكبية ارتكاسية (16،15،14،8). بينت هذه الدراسات أن المظهر المورفولوجي الذي كان تصنيف منظمة الصحة العالمية قد اعتمده غير دقيق في الحالات كلها؛ فأورام الخلايا قليلة التغصنات - حسب منظمة الصحة العالمية - تمتاز بشكل معين للخلية ذات النواة المدورة المنتظمة المحاطة بهالة نيرة كما أنها تعبر بشدة الواصم OLIG2، وتمتاز بلحمة وعائية ذات أوعية دقيقة متفرعة ومنظر غداني. (2،1) ولكن تبين أن شكل الخلية ذات الهالة النيرة هو فقط المظهر المهم الذي يتماشى في 80% من الحالات مع وجود تبدلات جينية تتميز بخسارة جزء من الكروموزومين 1 و 19 (1p/19q loss)، بينما يتماشى الشكل التقليدي الموصوف لهذه الأورام في 93% من الحالات مع خسارة 1p و/أو 19q. (8،7) لذلك يجب تمييز الأورام الكوكبية قليلة التغصنات ذات المظهر غير الاعتيادي لما له من أهمية في المعالجة والإنذار. ومن هنا نجد ارتفاع نسب هذا الورم في الإحصائيات الحديثة وانخفاض نسبة الأورام الكوكبية المنتشرة منخفضة الدرجة التي كانت تشكل سابقاً النسبة الكبرى من الأورام الدبقية، في حين ينكر بعضهم وجودها تماماً كما في تصنيف سانت أن على سبيل المثال. (15،5) ولهذا السبب شملت دراستنا الأورام الدبقية قليلة الدرجة معاً؛ سواء كانت قد شخصت كوكبية أو قليلة التغصنات أو مختلطة حتى لا ندخل في جدل التصنيف الذي لاسبيل لحله تماماً بالوسائل المتاحة حالياً، إذ حتى الواصم OLIG2 هو غير نوعي بشكل قطعي، وحساسيته ليست مطلقة (15،14،11،7) إن إجراء المناعيات النسيجية بأضداد CD34 ساعدت على توضيح اللحمة الوعائية الدقيقة في أورام الخلايا الدبقية قليلة التغصنات. ساعدت أضداد Ki67 و p53 في تحديد الدرجة والإنذار في الأورام الدبقية بشكل عام، لأن  $Ki67 < 10\%$  يتماشى مع الأورام عالية الدرجة. (1) أما إيجابية P53 في نوى الخلايا الورمية فهو يدل إما على طفرة في جين P53 أدت إلى تراكم بروتين P53

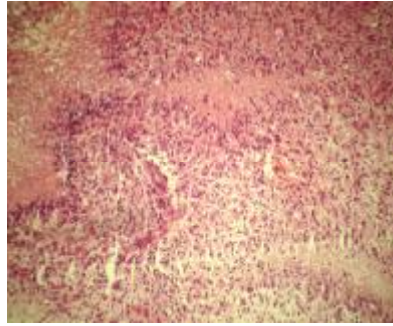
غير طبيعي في النواة كما في نسبة عالية من الأورام الدبقية الأرومية الثانوية، (1،7) أو بسبب عدم تفعيل جينات أخرى تعمل على تقويض p53 الطبيعي كما في الأورام الدبقية الأرومية البدئية (7)، وهذا التراكم يتنبأ بإنذار سيئ للورم الدبقي (18،19). ومما يدل أيضاً على إنذار أسوأ للورم الدبقي الأرومي الإيجابية المشتركة لـ P53 ومستقبلات عامل النمو البشري EGFR (20،18-22).

أما الواصفات الأخرى المستخدمة فكان الهدف منها التشخيص التفريقي واستبعاد الأورام الأخرى مثل CD20, CD3, CD45 الذي طبق لتمييز الخلايا للمفاوية، وEMA لتمييز الأورام اللمفاوية، وSynaptophysin لتشخيص الأورام العقدية العصبية والعقدية العصبية الدبقية والأورام العصبية-الدبقية عالية الدرجة، وقد استبعدت من إحصائية الدراسة.

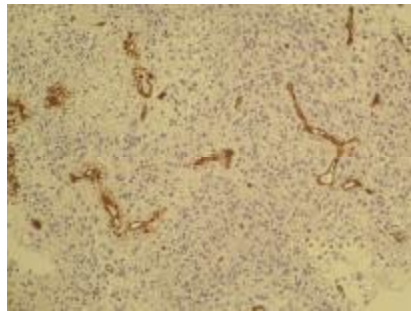
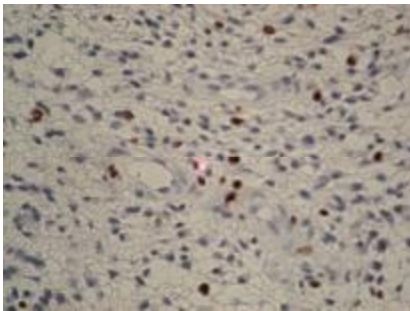
بشكل عام تم تمييز وإعادة تصنيف 45 ورماً دبقياً، منها 41 ورماً أرومياً مع مركبة قليلة التغصنات، و 4 أورام كوكبية شعرية مخاطينية، أي 10.5% من مجموع الأورام الدبقية الـ 430 المدروسة.

#### الخلاصة Conclusion

أمكن هذه الدراسة إعادة تصنيف الأورام الدبقية بشكل دقيق في المجموعتين المدروستين، إذ أعيد تصنيف 10.5% من الأورام الدبقية -وهي نسبة لا يستهان بها- بين تصنيفي عام 2000 و 2007، ومن ثم أعيد التنبؤ بإنذار هذه الأورام. وقد أظهرت الدراسة فروقاً في حدوث الأنماط المختلفة منها بين المجموعة السورية المدروسة والمجموعة الفرنسية، وكنتيهما من مراكز جامعية وطنية مركزية، حيث وجدت نسبة أعلى من الأورام منخفضة الدرجة في المجموعة السورية. قد يكون للعوامل البيئية أو الحينية المؤهبة دور في هذه الفروق، وقد يكون من المفيد إيضاح تلك العوامل في دراسات وبائية متممة.



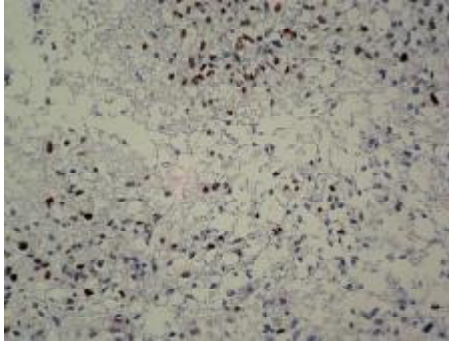
شكل 1 (أيمن): ورم دقيقي أرومي يبدي اصطفاً سيجافاً للخلايا حول النخر  
شكل 2 (أيسر): المركبة قليلة التغصنات في الورم الدقيقي الأرومي، تبدو فيها الأوعية الدقيقة



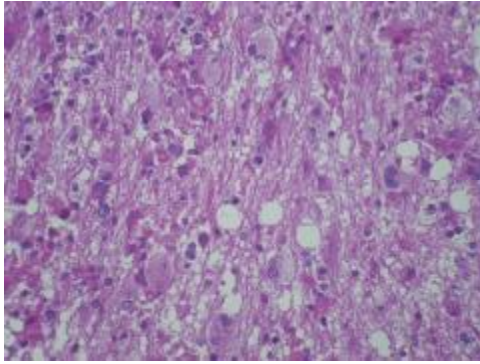
شكل 3 (أيمن): CD34 يوضح الأوعية الدقيقة المتفرعة في المركبة قليلة التغصنات للورم الدقيقي  
الأرومي

شكل 4 (أيسر): Ki67 يبدي إيجابية في <10% من نوى الخلايا الورمية





شكل 5 (أيمن): P53 ببيدي إيجابية في عدد كبير من الخلايا الورمية المحيطة بالنخر



شكل 6 (أيسر): ورم دقيقي كوكبي أصفر عديد الأشكال تبدو فيه الخلايا الرغوية الغنية بالمواد الشحمية، مع وجود خلايا متعددة النوى.

### References

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, 4<sup>th</sup> edition, Lyon, France: IARC press; 2007.
2. Kleihues P, Cavenee WK, eds. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. Lyon, France: IARC Press; 2000. WHO Classification of tumors.
3. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Surgical Neuropathology update; a review of changes introduced by the WHO classification of tumors of the central nervous system, 4<sup>th</sup> edition. Arch Pathol Lab med 2008; 132:993-1007.
4. Fuller GN, Scheithauer BW. The 2007 revised World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System: Newly codified entities. Brain Pathol; 2007; 17:304-7.
5. Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with correlation study of prognosis. Philadelphia: Lippincott; 1926.
6. Kernohan JW, Mabon RF, Svein HJ, Adson AW. A simplified classification of gliomas. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949;24:71-5.
7. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, et al. Histological and molecular classification of gliomas. Revue Neurologique 2008; 146(6-7):505-515.
8. Dumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. Gliomas: WHO and Saint-Anne Hospital classifications. Ann Pathol 2000; 20:413-28.
9. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. J Clin Oncol 2006; 24:5419-26.
10. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG. Glioma classification: molecular reappraisal. Am J pathol 2001; 159:779-86.
11. Olin C, Baeza N, Tong S, Bouvier C, et al. In vitro identification and functional characterization of glial precursor cells in human gliomas. Neuropathol Appl Neurobiol 2006; 32:189-202.
12. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade gliomas predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. Cancer Cell 2006; 9:157-73.
13. Singh SK, Clark ID, Hide T, Dirk PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. Oncogene 2004; 23:7267-73.
14. Scheie D, Cvavanacarovna M, Mork S, et al. Can morphology predict 1p/19q loss in oligodendroglial tumors?
15. Kim SH, Kim H, Kim TS. Clinical, histological, and immunohistochemical features predicting 1p/19q loss of heterozygosity in oligodendroglial tumors. Acta neuropathol (Berl) 2005; 110:27-38.
16. McDonald JM, See SJ, Tremont IW et al. The prognostic impact of histology and 1p/19q status in anaplastic oligodendroglial tumors. Cancer 2005; 104:1468-77.
17. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. J clin oncol 2006; 24: 5419-26.
18. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. Neuro Oncol 2008; 10:79-87.

19. Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med* 2002; 346:420-7.
20. Ruano Y, Ribalta T, De Lope AR, et al. Worse outcome in primary glioblastoma multiforme with concurrent epidermal growth factor receptor and p53 alteration. *Am J Clin Pathol* 2009; 131:257-63.
21. Brat DJ, Van Meir EG. Vasoocclusion and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Lab Invest* 2004; 84:397-405.
22. Okada Y, Hurwitz EE, Esposito JM, et al. Selection pressures of TP53 mutation and microenvironmental location influence epidermal growth factor receptor gene amplification in human glioblastoma. *Cancer Res* 2003; 63:413-6.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2009/3/26.

تاريخ قبوله للنشر: 2009/4/13.