

تقييم اختلاف الواسمات الحيوية في سرطان الثدي الناكس

د. حبيب جريوع¹

¹ مدرس - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

الملخص:

خلفية البحث: إن الحصول على عينات ورمية وإعادة تقييم الواسمات الحيوية هو أمر منصوص به، إن أمكن، وذلك لدى مريضات سرطان الثدي اللواتي نكسن بعد العلاج الشافي. لقد تم إيضاح تغيرات حالة الواسمات الحيوية في الأورام المعاد أخذ خزعة منها لما له من تأثير سريري هام.

الأهداف: لتحديد تغيرات حالة مستقبلات الأستروجين (ER)، ومستقبلات البروجسترون (PR)، ومستقبلات عامل النمو الظهاري البشري 2 (HER2) بين الأوقات البدئية والناكسة.

مواد وطرق الدراسة: لقد تم دراسة 67 مريضة لديها سرطان ثدي ناكس، تم جمعها بين عامي 2015 - 2020 من مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي بدمشق وذلك لمقارنة حالة الـ ER والـ PR والـ HER2 بين الأوقات البدئية والأوقات الناكسة. أجري لكل مريضة، تقييم باثولوجي لعينة من الورم البدئي وعينة أخرى من الآفة الناكسة. أجري التلوين الكيميائي النسيجي المناعي (IHC) لتحديد حالة الـ ER والـ PR والـ HER2 في كلا العينيتين.

النتائج: إن نسب انقلاب حالة الواسمات الحيوية (في كلا الاتجاهين) بين الأورام البدئية والناكسة كانت 26,9% لـ ER، 38,8% لـ PR، و 22,4% لـ HER2. بشكل عام، تحت أنماط الـ IHC (إيجابية المستقبلات الهرمونية، تضخيم الـ HER2، والسلبية الثلاثية) تغيرت في 25 من أصل 67 حالة (37,3%). نسب الانقلاب لم تختلف بشكل هام إحصائياً بين المرضى وذلك باختلاف مكان النكس أو زمانه. 8 من 13 مريضة كانت مبدئياً ذات سلبية ثلاثية (61,5%) تبدلت إلى حالة إيجابية إما لـ ER أو PR أو HER2.

الاستنتاج: لوحظ خلاف جوهري في حالة الـ ER والـ PR والـ HER2 بين نسيج سرطان الثدي البدئي والأوقات الناكسة. إن إعادة الخزعة يمكن أن تعطي فرص علاجية جديدة في تدبير مريضات سرطان الثدي الناكس.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي الناكس، المستقبلات الهرمونية ER & PR، مستقبل Her2.

تاريخ الإبداع: 2022/2/9

تاريخ القبول: 2022/3/10



حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

Evaluation of Biomarkers Changes in Recurrent Breast Cancer

Dr. Habib Jarbough¹

¹ Ass. Pathology Department , Faculty of Medicine , Damascus University.

Abstract:

Background: Obtaining tumor specimens and re-evaluation targeted markers is recommended, if possible, in breast cancer patients who relapsed after curative treatment. The biomarkers status changes in rebiopsied tumors have been demonstrated to have considerable clinical implications.

Objectives: To identify the changes of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status between the primary and recurrent lesions.

Materials and Methods: We conducted a study among 67 patients with recurrent breast cancer, recruited from 2015 to 2020 in Al-Mouasat and Al-Asad University Hospitals in Damascus to compare ER, PR, and HER2 status between the primary and recurrent lesions. For each patient, a specimen of their primary tumor and another specimen of recurrent lesions underwent pathological assessment. Immunohistochemistry (IHC) was performed to determine ER, PR, and HER2 status in both specimens.

Results: Biomarker status conversion rates (in both directions) between primary and recurrent tumors were 26.9% for ER, 38.8% for PR, and 22.4% for HER2. Overall, IHC subtypes (hormone receptor positive, HER2 amplified, and triple-negative) changed in 25 out of 67 (37.3%) cases. Conversion rates were not statistically significantly different between patients with different recurrent sites and times of recurrence. Eight out of 13 initially triple-negative patients (61.5%) had a change to positive status of either ER, PR, or HER2.

Conclusion: A substantial discordance in ER, PR, and HER2 status were observed between primary breast cancer tissues and recurrent lesions. Rebiopsy could bring new therapeutic opportunities in the management of patients with recurrent breast cancer.

Key Words: Recurrent Breast Cancer, Hormonal Receptors ER And PR, Her2 Receptors.

Received: 9/2/2022

Accepted: 10/3/2022



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a **CC BY- NC-SA**

1. المقدمة:

يعتبر سرطان الثدي من أشيع أنماط السرطان وهو السبب الرئيسي للوفيات المتعلقة بالسرطان عند النساء عالمياً (F. Bray *et al*, 2018, 394-424). في سوريا، كانت نسبة حدوث سرطان الثدي القياسية 29,9% لكل 100 ألف امرأة في عام 2010، وهذا الرقم كان مضاعفاً عما هو عليه في العقدين الماضيين (C. Jenkiins *et al*, 2018, Art. ID 1435344). بالرغم من زيادة الميل لحدوث سرطان الثدي، لكن بالمقابل هناك تحسن ملحوظ في الإنذار والمعالجة وذلك بفضل التقدم في فهم علاقته بالواسمات الحيوية وتطور المقاربة العلاجية المناسبة (M. J. Duffy *et al*, 2017, 284-298 – P. Mirabelli *et al*, 2013, Art. ID 685641). من بين مختلف الواسمات الحيوية، فإن مستقبلات الأستروجين (ER)، مستقبلات البروجسترون (PR)، ومستقبلات عامل النمو الظهاري لبشري 2 (HER2) تلعب أدواراً هامة في تدبير وإنذار مريضات سرطان الثدي (M. J. Duffy *et al*, 2017, 284-298). تقريباً 60%-70% من مريضات سرطان الثدي لديهن مستقبلات هرمونية إيجابية و 20%-25% لديهن تضخيم للـ HER2^(5,6). بناء على إجماع مؤتمر سانت غالن عام 2013، وذلك اعتماداً على حالة الـ ER، PR، HER2، و Ki67، فإنه تم تقسيم مريضات سرطان الثدي إلى تحت أنماط مختلفة، تتضمن Luminal A، Luminal B، تضخيم الـ HER2، و السلبية الثلاثية triple-negative (N. Harbeck *et al*, 2013, 102-109). مريضات تحت الأنماط المختلفة عولجت بشكل مختلف في كل من المراحل البكرة والمتقدمة، وكان لديهن فترة بقيا مختلفة (M. J. Duffy *et al*, 2017, 284-298 – C. Sotiriou *et al*, 2003, 10393-10398). مثلاً، في دراسة على 196,094 مريضة سرطان الثدي، فإن مجموعة الـ Luminal A كان لديهن نسبة بقيا 4 سنوات 92.5%، يتلو ذلك الـ Luminal B (90.3%)، تضخيم الـ

HER2 (82.7%) وأخيراً أسوأ بقيا كانت للسلبية الثلاثية (77.0%) (N. Howlader *et al*, 2018, 619-626). مريضات المستقبلات الهرمونية الإيجابية أمكن علاجهن بالعلاج الغدي الصماوي وتلك اللواتي لديهن فرط تعبير للـ HER2 حصلن على بقيا أفضل بفضل المعالجة بـ trastuzumab و/أو pertuzumab (M. P. Goetz *et al*, 2019, 118-126). بينما، في مجموعة السلبية الثلاثية، فإن الخيارات العلاجية عادة تكون محدودة بالعلاج الكيميائي، والـ olaparib وهو مثبط الـ PARP (polyadenosine diphosphate-ribose polymerase) وذلك لحالات انتقائية ذات طفرات بالـ BRCA (M. E. Robson *et al*, 2019, 558-566). حديثاً، تم تقييم تعبير مستقبلات الأندروجين (AR) في سرطان الثدي، حيث تترافق هذه المستقبلات مع التكاثر الخلوي والنقائل في سرطان الثدي سلبى الأستروجين (P. Giovannelli *et al*, 2018, vol. 9). هذا الدليل يدعم أن العلاجات الهدافية لمستقبلات الأندروجين، المتضمنة enzalutamide و bicalutamide يمكن أن تكون مفيدة في مريضات سرطان الثدي ذات السلبية الثلاثية (P. Giovannelli *et al*, 2018, vol. 9). وهكذا، فإن تقييم حالة الواسمات الحيوية له فائدة سريرية هامة في توجيه وضع القرار العلاجي ليس فقط في سرطان الثدي المشخص حديثاً ولكن أيضاً في الحالات الناكسة. حديثاً، بينت بعض الدراسات أن هناك نسبة ملحوظة من انقلاب حالة هذه الواسمات الحيوية في مريضات سرطان الثدي الناكس بعد العلاج الشافي (E. M. de Duenas *et al*, 2014, 507-515 – P. Arapantoni-Dadioti *et al*, 2012, 277-283 – E. Amir *et al*, 2012, 708-714 – A. M. Thompson *et al*, 2010, Art. ID R92 – E. Amir *et al*, 2012, 587-592). على كل حال، فإن نسبة انقلاب كل واسم حيوي كانت غير متناسقة في الدراسات السابقة. إن تغيرات حالة المستقبل يمكن أن ينتج عنه تغيير الخطة العلاجية، وهي أيضاً عامل إنذاري سريري هام لنسبة

المنشأ من الثدي. قيمت العينات النسيجية بتلوين الهيماتوكسيلين والإيوزين وبالثلونينات الكيميائية النسيجية المناعية المتضمنة ER، PR، HER2، و Ki67. الحالات المستثناة من الدراسة تضمنت (1) المريضات ذوات النقائل الجديدة لسرطان الثدي، (2) مريضات ورم الجهة المقابلة أو نتائج باثولوجية تقترح ورم بدئي جديد، و (3) المريضات بدون معلومات باثولوجية وكيميائية نسيجية مناعية كاملة.

2. 3. تحديد الـ ER، PR، و HER2:

حصلنا على حالة الـ ER، PR، و HER2 للورم البدئي من مراجعة تقارير الأرشيف الطبي الباثولوجي. عينات الأنسجة الورمية المعاد خزعها من الآفات الناكسة لونت بكل من ER، PR، و HER2 باستعمال المقاطع المثبتة بالفورمالين والمدمجة بالشمع يتلوها طريقة معقد Avidin-Biotin، حيث استعملنا فيها الـ strept رباعي التكافؤ (avidin) والأضداد المعالجة بالبيوتين. تم وضع تصنيف الـ ER، PR، و HER2 اعتماداً على جمعية الأطباء الورميين السريريين الأمريكية/توصيات القواعد الإرشادية لمجمع المشرحين المرضيين الأمريكيين (ASCO/CAP) لاختبارات الكيمياء النسيجية المناعية للـ ER، PR، و HER2 في سرطان الثدي (M. E. H. Hammond et al, 2010, 48-72 – A. C. Wolff et al, 2007, 18-43). إذا كان أكثر أو يساوي 1% من الخلايا الورمية يبدي إيجابية تلوين ER/PR ولأي شدة تلوين كانت، نعتبر بالمقارنة أن ER/PR إيجابية. تعرف سلبية المستقبلات الهرمونية بأنه يكون أقل من 1% من الخلايا الورمية يبدي تلوين ER/PR ولأي شدة كانت. بينما استعمل نظام الدرجات القياسي من 0 إلى +3 لتقييم حالة الـ HER2، والتي فيها يعتبر كل من 0 و +1 سلبية أما +3 تعتبر إيجابية. إذا كانت درجة التلوين الكيميائي النسيج المناعي للـ HER2 +2، عندها تجري اختبار التهجين في المكان (FISH) للـ HER2. يكون هناك تضخيم الـ HER2 عندما تكون نسبة HER2/CEP17 أكثر أو يساوي 2 (شكل 1).

البقيا الكلية (E. Amir et al, 2012, 708-714 – Y.-F. Yang et al, 2014, vol. 31, no. 10 – S. B. Edge et al, 2010, 1471-1474). وهكذا، فإن القواعد الإرشادية العالمية شجعت لإجراء خزعة للآفات الناكسة وذلك لإعادة تقييم حالة الواسمات الحيوية (M. P. Goetz et al, 2019, 118-126). على كل حال، في سوريا، إعادة خزعة الآفات الناكسة لا يجري بشكل روتيني. إن موضوع هذه الدراسة هو تقييم تغيرات حالة الـ ER، PR، و HER2 بين الآفات البدئية والآفات الناكسة لمريضات سرطان الثدي في سوريا.

2. المواد والطرائق:

2. 1. تصميم الدراسة:

إنها دراسة راجعة وتقييمية، مجرة في مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي في دمشق. تم جمع العينات الملائمة لمريضات بين عامي 2015 – 2020.

2. 2. جمهرة الدراسة:

لقد تضمنت مريضات مشخص لديهن سرطان الثدي ناكس بعد العلاج الشافي في مشافينا وذلك خلال فترة الدراسة. اعتمدنا في تقييم مرحلة الورم البدئي على كتيب مراحل السرطان لـ AJCC الطبعة السابعة (S. B. Edge et al, 2010, 1471-1474). كل مريضات الدراسة كان هناك شك سريري أو شعاعي بالنكس وذلك من قبل طبيب الأورام الأساسي وخضعن لخزعة أو استئصال جراحي للآفات الناكسة لإثبات ذلك. تعرف الآفات الناكسة بأنها أي نكس موضعي أو ناحي أو بعيد. في الآفات السطحية أجريت خزعة شقية أو استئصالية. في الآفات الداخلية، تم تحديد أكثر موقع ملائم لإجراء الخزعة وذلك بالتشاور مع أطباء الأشعة التداخلية وأجريت خزعة بالإبرة وذلك بتوجيه الأشعة (أي الأمواج فوق الصوتية لآفات الكبد والعقد للمفاوية الإبطية وفوق الترقوة، الطبقي المحوري لآفات الرئة والعقد للمفاوية المنصفية والآفات العظمية). مريضة واحدة كان لديها صرع واشتباه بورم دماغي بتصوير الرنين المغناطيسي خضعت لجراحة استئصال ورم الدماغ والذي أثبت أنه انتقالي

2. 4. تحديد تحت الأنماط:

قسمت المريضات إلى ثلاثة تحت أنماط كيميائية نسيجية مناعية اعتماداً على الورم البدئي، تضمنت إيجابية المستقبلات الهرمونية (ER إيجابي و/أو PR إيجابي و HER2 سلبي)، تضخيم الـ HER2 (HER2 إيجابي/أي حالة للـ ER، PR)، والسلبية الثلاثية (ER سلبي، PR سلبي، و HER2 سلبي).

2. 5. التحليل الإحصائي:

لقد تم عرض كل المعطيات وصفيًا إما كوسيط (مدى ربعي) أو كرقم (نسبة مئوية). أجريت مقارنة بين المجموعات المختلفة باستعمال اختبار Fisher's أو اختبار Chi square وذلك بحسب الملائم منهما. قيمة p الأقل من 0.05 اعتبرت هامة إحصائياً. تم تحليل المعطيات باستعمال STATA SE 12.0 لويندوز (STATA Corp., College Station, TX 77845).

3. النتائج:**3. 1. الموجودات الأساسية للمريضات:**

خلال فترة الدراسة، العدد الكلي للمريضات المشخص لهن سرطان ثدي ناكس في مشافينا كان 67 مريضة. ملف الكيمياء النسيجية المناعية للأورام البدئية كان ER/PR إيجابي في 30 مريضة (44.8%)، تضخيم الـ HER2 في 24 مريضة (35.8%)، والسلبية الثلاثية في 13 مريضة (19.4%).

ملخص موجودات المريضات مبين في الجدول 1. شكلت الكارسينوما القوية غالبية الحالات 67/54 (80.6%)، تلاها الكارسينوما الفصيضية 67/6 (9%). بعد التشخيص البدئي، خضعت كل المريضات للجراحة، و 67/61 (91%) من المريضات من ثم تلقين إما علاج كيميائي داعم، علاج غدي صماوي، أو علاج هدفي قبل النكس. الوقت الوسطي منذ تشخيص الورم البدئي إلى حين تحديد النكس كان 45 شهراً (المدى الربعي [IQR] 24-59 شهراً). أكثر أماكن النكس شيوعاً

كانت العقد اللمفاوية الناحية في 67/36 مريضة (53.7%)، يتلوها جدار الصدر في 67/17 مريضة (25.4%).

3. 2. التغير في ملف المستقبلات بين الآفات البدئية والناكسة:

لقد تم توضيح تطابق وعدم تطابق الواسمات الحيوية للورم بين الآفات البدئية والناكسة في الجدولين 2 و3. من بين المستقبلات الثلاثة، فإن حالة الـ PR هي الأعلى نسبة في الانقلاب (38.8%)، CI %95: 26.8-50.8% بين الانقلاب البدئية والناكسة، معظمها كان انقلاب من حالة البروجسترون الإيجابية إلى الحالة السلبية وذلك في 67/17 مريضة (25.4%)، بينما كان عكس ذلك أي انقلاب من الحالة السلبية إلى الإيجابية في 67/9 مريضة (13.4%). انقلاب حالة الـ ER شوهدت في 26.9% من المرضى (95% CI: 16%-37.8%)، على كل حال، كان هناك 8 حالات ربح مقابل 10 حالات خسارة. نسبة الانقلاب الكلي للمستقبلات الهرمونية كانت 25.4% (67/17 مريضة، 95% CI: 15.5%-37.5%)، وبشكل مماثل فإن التوزع بين الاتجاهين كان 8 حالات ربح و9 حالات خسارة. من بين مجموعات عدم التطابق، فإن انقلاب الـ ER والـ PR كانت مشاهدتها أكثر شيوعاً في مجموعة إيجابية المستقبلات الهرمونية (18/7، 38.9%)، مريضة للـ ER و 26/18 مريضة للـ PR (جدول 3). كان هناك 13/5 مريضة (38.5%) ذات السلبية الثلاثية، انقلب فيها ملف المستقبلات الهرمونية (إما الـ ER أو الـ PR).

بالنسبة للـ HER2، كانت نسبة الانقلاب 22.4% (95% CI: 12.1%-32.6%)، تتضمن 5 مريضات (7.5%) من الإيجابية إلى السلبية و10 مريضات (14.9%) من السلبية إلى الإيجابية. كانت نسبة ربح الـ HER2 20% (30/6 مريضة من مجموعة إيجابية المستقبلات الهرمونية) و30.8% (13/4 مريضة من مجموعة السلبية الثلاثية).

مع هذا الانقلاب لحالة المستقبلات، فإن تحت النمط الكيميائي النسيجي المناعي قد تغير في 67/25 مريضة (37.3%).

إحصائي في نسب الانقلاب وذلك بالنسبة لاختلاف أماكن وأزمنة النكس. 8 من 13 مريضة ذات سلبية ثلاثية (61.5%) تغيرت إلى إيجابية حالة إما الأستروجين أو البروجسترون أو الـ HER2 بالمقارنة مع الأورام البدئية. ولمعلوماتنا، فإن هذه تعتبر من الدراسات القليلة في سوريا والبلدان المجاورة وبلدان شرق آسيا والتي ركزت على انقلاب الواسمات الحيوية لسرطان الثدي بين الأورام البدئية والآفات الناكسة (Y.-F. Yang *et al*, 2014, vol. 31, no. 10 – X. Meng *et al*, 2016, 71887-71903). (T. Santosh *et al*, 2014, 338-340).

إن خزعة النقايل والآفات الناكسة في سرطان الثدي تلعب دوراً هاماً، ليس فقط للوصول إلى التشخيص النهائي، لكن أيضاً لإعادة تقييم حالة الـ ER والـ PR والـ HER2. لقد أثبت بالدليل القاطع أن انقلاب هذه الواسمات بين الآفات البدئية والناكسة يمكن أن يكون مفيداً في التدبير السريري لمريضات سرطان الثدي (A. M. Thompson *et al*, 2010, Art. ID R92 – E). (Amir *et al*, 2012, 587-592). الدراسات السابقة سجلت أن 39%-46% من الخطط العلاجية قد عدلت بناء على انقلاب حالة التلوينات الكيميائية النسيجية المناعية للآفات المعاد خزعتها (A. M. Thompson *et al*, 2010, Art. ID R92 – E). في دراسة نكس الثدي في الأنسجة (BRITS) والتي استقصت حالة مستقبلات 137 زوج من العينات النسيجية لأورام بدئية وناكسة، تبذلت حالة ER، PR، و HER2 في 10%، 25%، و 3% من المريضات، بالترتيب (A. M. Thompson *et al*, 2010, Art. ID R92). بينما في دراسة راجعة لـ (DESTINY) لـ 121 امرأة لديهن سرطان ثدي ناكس أو انتقالي سجلت نسبة انقلاب 16% للأستروجين، 40% للبروجسترون، و 10% للـ HER2 (E. Amir *et al*, 2012, 587-592). إن تحليل هاتين الدراستين أبدى نسب عدم تطابق لـ ER، PR، و HER2 13%، 31%، و 6%، بالترتيب (E. Amir *et al*, 2012, 708-714). هذه النسب كانت أخفض من تلك التي في نتائج

التغير الأكثر تواتراً كان من إيجابية المستقبلات الهرمونية إلى تضخيم الـ HER2 وإلى السلبية الثلاثية (67/6 مريضة لكل تغير، 9%). بينما التغير من تضخيم الـ HER2 إلى إيجابية المستقبلات الهرمونية، ومن السلبية الثلاثية إلى إيجابية المستقبلات الهرمونية وإلى تضخيم الـ HER2 فقد حدث في 4 مريضات (6%) لكل تغير. فقط مريضة واحدة (1.5%) انقلبت من تضخيم الـ HER2 إلى السلبية الثلاثية. وبالعكس، التغير إلى إيجابية إما الـ ER، PR، أو HER2 لوحظ في 13/8 مريضة ذات سلبية ثلاثية (61.5%).

بالنسبة لخزعة الآفات الناكسة، التغيرات في حالة ER، PR، و HER2 لحالات النكس الموضوعي الناحي كانت 26.7%، 40%، و 20%، بالترتيب. من بين خزع النقايل البعيدة، فإن نسبة عدم التطابق كانت أيضاً أعلى في حالة الـ PR (36.4%)، يتلوها الـ ER والـ HER2 (27.3% لكل واحدة) (جدول 4).

3. 3. تأثيرات المدة بين المرض البدئي والناكس ومكان النكس على نسبة الانقلاب:

إن نسب عدم تطابق المستقبلات كانت متشابهة بين أماكن النكس الموضوعي الناحي والنقايل البعيدة، وكانت موجودة في كل مجموعات تحت الأنماط الكيميائية النسيجية المناعية الثلاثة (قيمة P أكبر من 0.05، انظر التفاصيل في الجدول 4). لم يلاحظ أيضاً اختلاف مهم بين مريضات النكس الذي حدث بعد أكثر من 36 شهر وبعد أقل من 36 شهر من المرض البدئي (ER: 32% مقابل 27%، PR: 32% مقابل 43%، HER2: 20% مقابل 24%، قيمة p أكبر من 0.05).

4. المناقشة:

تضمنت دراستنا 67 حالة لسرطان ثدي ناكس بعد العلاج الشافي. إعادة خزعة الآفات الناكسة مع إجراء التلوين الكيميائي النسيجي المناعي أبدى نسب ملحوظة لانقلاب حالة المستقبلات، تضمنت 26.9% للأستروجين، 38.8% للبروجسترون، و 22.4% للـ HER2. لم يكن هناك فرق

دراستنا (26.9% للـ ER، 38.8% للـ PR، و 22.4% للـ HER2). إن تنوع نسب عدم التطابق بين الدراسات المختلفة يمكن أن يكون بسبب الارتكاس المخبري، التعامل مع النسيج وإدماجه، وقت تحضير العينة بالإضافة إلى مقارنة النتائج (E. M. de Duenas et al, 2012, 507-515 – E. Amir et al, 2014, 708-714). دراسة في اسبانيا على 184 مريضة لديها نكس أو نقاتل من سرطان ثدي، كانت نسب عدم تطابق المستقبلات مختلفة عندما فحصت في المخابر المركزية عنها عندما فحصت في المخابر المحيطية (13% مقابل 21% للـ ER، 28% مقابل 35% للـ PR، و 3% مقابل 16% للـ HER2) (E. M. de Duenas et al, 2014, 507-515). في دراسة على 178 مريضة، كانت نسب عدم التطابق بين الأوقات البدئية والانتقالية 13% للـ ER، 28% للـ PR، و 3% للـ HER2. في دراستنا كانت نسب انقلاب حالة ER و HER2 من السلبية إلى الإيجابية تقريباً 15% لكليهما وهي أعلى بقليل منها في الدراسات الأخرى (E. Amir et al, 2012, 708-714 – P. F.) (McAnena et al, 2018, vol. 18 no.1). إن إعادة تقييم الواسمات الحيوية للورم عند تلك المريضات قدم خيارات علاجية جديدة، وخصوصاً بالنسبة لمجموعة السلبية الثلاثية. وأكثر من ذلك، فإن هذا الإجراء من شأنه عدم الهدر الاقتصادي غير المبرر وذلك بسبب الكلفة العالية لبعض الأدوية وخصوصاً trastuzumab (C. Jenkins et al, 2018, Art. ID 1435344). إذا كان هناك انقلاب للـ HER2 إلى السلبية في المرض الناكس، فإن استمرار إعطاء trastuzumab يمكن أن يكون غير فعال كما هو متوقع ويسبب عبء اقتصادي غير ضروري. وهكذا، فإن إعادة خزعة الأوقات الناكسة يمكن أن يكون ضرورياً لتقييم حالة مستقبلات الورم. هناك عدة آليات محتملة لانقلاب تعبير ER، PR، و HER2. أولاً، الارتكاسات التقنية والتنوع في دقة الفحوص الكيميائية النسيجية المناعية يمكن أن يساهم في اختلاف حالة الواسمات الحيوية بين الأورام البدئية والناكسة (D. C. Allred et al, 2013, 336-341). دراسة DESTINY، ثلاثة أورام بدئية صنفت بشكل أولي أنها سلبية للـ ER تبين فيما بعد أنها إيجابية

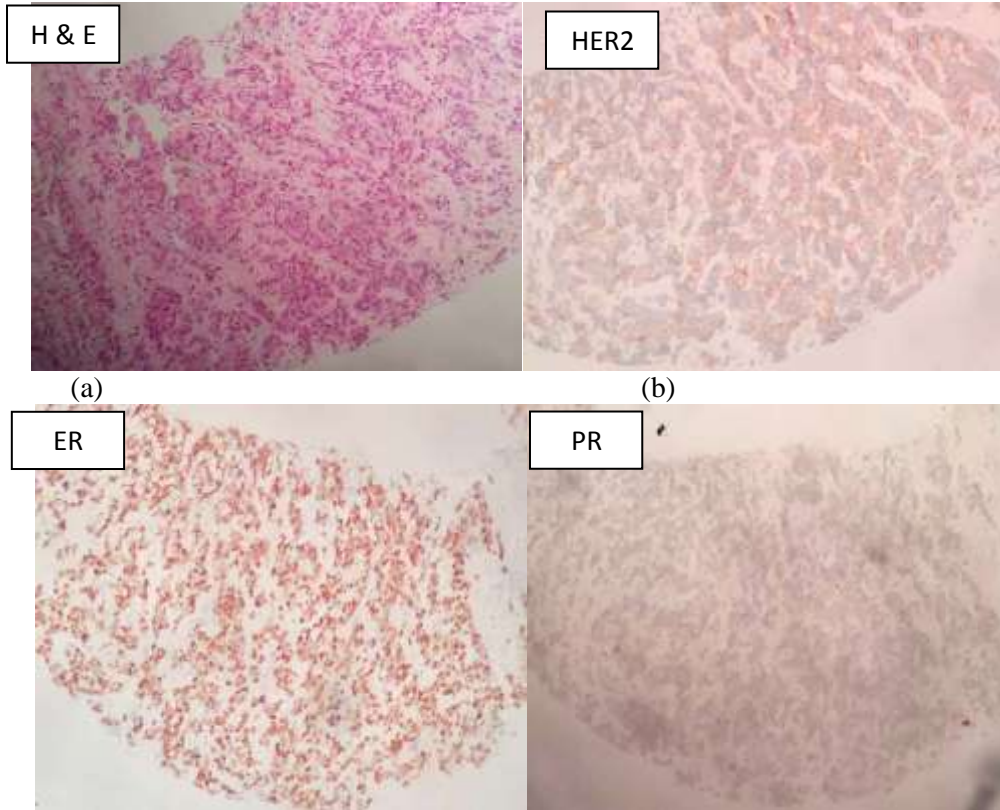
1136-1134, 2008). على كل حال، إذا كان الخلل المخبري هو السبب الرئيسي لتغيرات الحالة، فإن نسب عدم التطابق من المتوقع أن تكون متساوية تقريباً بين ER، PR، و HER2 وكذلك بين كلا الاتجاهين السليبي والإيجابي. بينما في دراستنا، كانت نسبة الانقلاب مختلفة بشكل هام بين ER، PR، و HER2 (26.9%، 38.8%، و 22.4% بالترتيب)، وهذا يتماشى مع الدراسات السابقة (E. Amir et al, 2012, 708-714 – A. M. Thompson et al, 2010, Art. ID R92 – E. Amir et al, 2012, 587-592). آلية أخرى محتملة لتغيرات حالة المستقبلات هي تطور نسيلي جيني وتغاير بيولوجي حيوي للورم، وفيه تكون نساء الخلايا الأكثر عدوانية هي المتورطة أكثر في النقاتل المجهريّة وعملية النكس (G. Aurilio et al, 2014, 277-289 – M. Shipitsin et al, 2011, 90-94 – N. Navin et al, 2011, 259-273). بالإضافة لذلك، عدم التطابق يمكن أيضاً أن يكون كنتيجة للانزياح البيولوجي الحيوي بسبب انتقاء النسيلة تحت ضغط المعالجة. بعض الدراسات أوضحت الترافق بين استعمال المعالجة الهرمونية واختفاء الخلايا إيجابية الـ ER/PR (S. Kurbel et al, 2005, 1182-1187 – R. Duchnowska et al, 2012, Art. ID R119). بالإضافة إلى تأثير العلاج السابق بالـ trastuzumab على انقلاب الـ HER2 (E. Curtit et al, 2013, 667-674 – R. Nakamura et al, 2013, 336-341). أخيراً، بالرغم من أن الطفرات الجينية المكتسبة حديثاً يبدو أنها نادرة، إلا أنه لا يزال من الممكن أن التغيرات الجينية في بيولوجية الورم يمكن أن تساهم في عدم تطابق حالة المستقبلات (S. P. Shah et al, 2009, 809-813). عدم تطابق حالة المستقبلات بين الورم البدئي والآفات الناكسة يمكن أن يقود إلى صعوبات تقرير حالة الورم ووضع خطة علاج بناء عليها (E. Amir et al, 2012, 708-714). في هذه الحالة، فإن إعادة تحليل عينة الورم البدئي يكون مفيداً لإثبات الحالة الحقيقية للورم. في دراسة DESTINY، ثلاثة أورام بدئية صنفت بشكل أولي أنها سلبية للـ ER تبين فيما بعد أنها إيجابية

تأثيرات انقلاب المستقبلات على البقيا الإجمالية وتبدل المعالجة لم تقم في هذه الدراسة بسبب محدودية مدة المتابعة. أخيراً، حجم العينة لم يكن كبيراً كفاية لتقييم تأثير المقارنة العلاجية السابقة على انقلاب الواسمات الحيوية للورم. وهكذا، نحن بحاجة إلى دراسات أخرى لاستقصاء نسب انقلاب المستقبلات ونتائجها على المرضى.

5. الاستنتاج:

إن هناك نسبة انقلاب حقيقية لحالة المستقبلات بين الأورام البدئية والناكسة في سرطان الثدي. إعادة الخزعة يمكن أن تساعد في إثبات النكس ويمكن أن تلعب دوراً هاماً في التدبير السريري. الانقلاب من المستقبلات السلبية إلى الإيجابية يمكن أن يقدم خيارات علاجية جديدة لمريضات سرطان الثدي الناكس، بما فيها العلاجات الغذائية الصماوية والهدفية والتي لم تكن مسطبة سابقاً لديهن.

لا ER بعد إعادة التحليل (E.Amir *et al*, 2012, 587-592). ورمين كانا في التقرير الباثولوجية الأولية ذو سلبية ثلاثية تبين أخيراً أنهما إيجابيين لا ER وذلك بعد إعادة التقييم (E. Amir *et al*, 2012, 587-592). وهذا يوضح الأهمية السريرية لحفظ عينات الأورام البدئية وذلك لإعادة فحص ملف المستقبلات الورمية عند الحاجة، وهذا أمر نقوم به في سوريا. نتائجننا، بالتطابق مع نتائج الدراسات السابقة، لم تلاحظ أي ترافق بين انقلاب المستقبل والمدة بين تشخيص الورم البدئي والنكس، أماكن النكس، أو تحت النمط الجزيئي للورم (E. M. de Duenas *et al*, 2014, 507-515 – E. Amir *et al*, 2012, 708-714). وهذا يؤكد مرة ثانية أهمية إعادة خزع الآفات الناكسة في مريضات سرطان الثدي، بغض النظر عن الصفات المذكورة سابقاً. في دراستنا هناك بعض المحدودية. أولاً، بسبب عدم قدرة الحصول على كافة عينات الورم البدئي للمريضات، ولذلك لم نتمكن من إعادة فحص جميع العينات البدئية لإثبات الحالة الحقيقية لمستقبلات الورم البدئي. ثانياً،



(c)

(d)

الشكل(1): أمثلة للتحليل الكيميائي النسبي للمناعي للواسمات الحيوية المدروسة على العينات المخزوعة. كان تعبير ER ملحوظاً (الدرجة +2) وكانت حالة تلوين الـ PR سلبية. درجة تلوين الـ HER2 كانت +2 (اختبار الـ FISH أبدى أن الورم كان يبدي تضخيم للـ HER2).

الجدول(1): الخصائص السريرية والديموغرافية للمريضات

النسبة المئوية	العدد (N=67)	الخاصية
وقت التشخيص البدئي		
(53-38)	44	العمر (المتوسط IQR)
الحالة بالنسبة لسن الضهي		
%56.7	38	قبل سن الضهي
%43.3	29	بعد سن الضهي
المرحلة عند التشخيص		
%3	2	O
%16.4	11	I
%40.3	27	II
%30.3	27	III
النمط الباثولوجي		
%80.6	54	قنوية
%9	6	فصيصية
%10.4	7	أخرى
المعالجة		
%79.1	53	علاج كيميائي
%55.2	37	علاج غدي صماوي
%7.5	5	Trastuzumab
وقت النكس. المدة من الورم البدئي إلى المرض الناكس		
%25.4	17	أكثر من 24 شهر
%11.9	8	36-24 شهر
%41.8	28	أكثر من 36 إلى 60 شهر
%20.9	14	أكثر من 60 شهر
%71.6	48	نكس موضعي ناحي
%25.4	17	جدار الصدر
%53.7	36	عقد لمفاوية ناحية
النقائل البعيدة		
%22.4	15	رئة
%7.5	5	كبد
%14.9	10	عظم
%13.4	9	عقد لمفاوية منصفية
%7.5	5	نقائل بعيدة/أخرى
مكان الخزعة		
%67.2	45	ناحي موضعي
%11.9	8	رئة
%6	4	كبد
%3	2	عظم
%1.5	1	دماغ
%1.5	1	عقد لمفاوية منصفية
%9	6	أخرى

الجدول (2): توزع حالة ER، PR، HER2 بين الورم البدئي والآفات الناكسة (N=67)

الواسمات الحيوية	تطابق N (%)		عدم تطابق N (%)		الواسمات الحيوية
	الآفة البدئية (+) الآفة الناكسة (+)	الآفة البدئية (-) الآفة الناكسة (-)	الآفة البدئية (+) الآفة الناكسة (-)	الآفة البدئية (-) الآفة الناكسة (+)	
ER	27 (40.3%)	22 (32.8%)	8 (11.9%)	10 (14.9%)	18 (26.9%)
PR	11 (16.4%)	30 (44.8%)	17 (25.4%)	9 (13.4%)	26 (38.8%)
HER2	19 (29.7%)	33 (49.3%)	5 (7.5%)	10 (14.9%)	15 (22.4%)

الجدول (3): نسب انقلاب حالة المستقبلات بين الورم البدئي والنقائل

الواسمات	الكلية	المستقبلات الهرمونية إيجابية N (%)	تضخيم الـ HER2 N (%)	السلبية الثلاثية N (%)
ER				
لا يوجد انقلاب	49	23 (76.7%)	18 (75%)	8 (61.5%)
من (+) إلى (-)	8	6 (20%)	2 (8.3%)	0
من (-) إلى (+)	10	1 (3.3%)	4 (16.7%)	5 (38.5%)
الكلية	67	30 (100%)	24 (100%)	13 (100%)
PR				
لا يوجد انقلاب	41	12 (40%)	20 (83.3%)	9 (69.2%)
من (+) إلى (-)	17	14 (46.7%)	3 (12.5%)	0
من (-) إلى (+)	9	4 (13.3%)	1 (4.2%)	4 (30.8%)
الكلية	67	30 (100%)	24 (100%)	13 (100%)
HER2				
لا يوجد انقلاب	52	24 (80%)	19 (79.2%)	9 (69.2%)
من (+) إلى (-)	5	0	5 (20.8%)	0
من (-) إلى (+)	10	6 (20%)	0	4 (30.8%)
الكلية	67	30 (100%)	24 (100%)	13 (100%)

الجدول (4): توزع حالة ER، PR، HER2 بناء على موقع الخزعة

موقع الخزعة	الكلية	التغير في ER		التغير في PR		التغير في حالة HER2	
		تطابق	عدم تطابق	تطابق	عدم تطابق	تطابق	عدم تطابق
آفات ناحية موضعية	45	33 (73.3%)	12 (26.7%)	27 (60%)	18 (40%)	36 (80%)	9 (20%)
آفات انتقالية	22	16 (72.7%)	6 (27.3%)	14 (63.6%)	8 (36.4%)	16 (72.7%)	6 (27.3%)
رئة	8	5 (62.5%)	3 (37.5%)	6 (75%)	2 (25%)	6 (75%)	2 (25%)
كبد	4	4 (100%)	0	4 (100%)	0	3 (75%)	1 (25%)
عظم	2	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0
عقد لمفاوية منصفية	1	1 (100%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0
أخرى	7	5 (71.4%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)

التمويل : هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, no. 6, pp. 394-424, 2018.
2. C. Jenkins, L. N. Minh, T. T. Anh et al., "Breast cancer services in Vietnam: a scoping review," *Global Health Action*, vol. 11, no. 1, Article ID 1435344, 2018.
3. M. J. Duffy, N. Harbeck, M. Nap et al., "Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM)," *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, vol. 75, pp. 284-298, 2017.
4. P. Mirabelli and M. Incoronato, "Usefulness of traditional serum biomarkers for management of breast cancer patients," *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 685641, 9 pages, 2013.
5. M. A. Owens, B. C. Horten, and M. M. Da Silva, "HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues," *Clinical Breast Cancer*, vol. 5, no. 1, pp. 63-69, 2004.
6. A. A. Onitilo, J. M. Engel, R. T. Greenlee, and B. N. Mukesh, "Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival," *Clinical Medicine & Research*, vol. 7, no. 1-2, pp. 4-13, 2009.
7. N. Harbeck, C. Thomssen, and M. Gnant, "St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion," *Breast Care*, vol. 8, no. 2, pp. 102-109, 2013.
8. C. Sotiriou, S.-Y. Neo, L. M. McShane et al., "Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study," *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, vol. 100, no. 18, pp. 10393-10398, 2003.
9. N. Howlader, K. A. Cronin, A. W. Kurian, and R. Andridge, "Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by American Society of Prevention Oncology*, vol. 27, no. 6, pp. 619-626, 2018.
10. M. P. Goetz, W. J. Gradishar, B. O. Anderson et al., "NCCN guidelines insights: breast cancer, version 3.2018," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 17, no. 2, pp. 118-126, 2019.
11. M. E. Robson, N. Tung, P. Conte et al., "OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer," *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 30, no. 4, pp. 558-566, 2019.
12. P. Giovannelli, M. Di Donato, G. Galasso, E. Di Zazzo, A. Bilancio, and A. Migliaccio, "The androgen receptor in breast cancer," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 9, 2018.
13. E. M. de Duenas, A. L. Hernandez, A. G. Zotano et al., "Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study," *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 143, no. 3, pp. 507-515, 2014.
14. P. Arapantoni-Dadioti, C. Valavanis, T. Gavressea, O. Tzaida, H. Trihia, and I. Lekka, "Discordant expression of hormone receptors and HER2 in breast cancer. A retrospective comparison of primary tumors with paired metachronous recurrences or metastases," *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, vol. 17, no. 2, pp. 277-283, 2012.
15. E. Amir, M. Clemons, C. A. Purdie et al., "Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 38, no. 6, pp. 708-714, 2012.

16. A. M. Thompson, L. B. Jordan, P. Quinlan et al., "Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the breast recurrence in tissues study (BRITS)," *Breast Cancer Research: BCR*, vol. 12, no. 6, Article ID R92, 2010.
17. E. Amir, N. Miller, W. Geddie et al., "Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 6, pp. 587-592, 2012.
18. Y.-F. Yang, Y.-Y. Liao, M. Yang, N.-F. Peng, S.-R. Xie, and Y.-F. Xie, "Discordance in ER, PR, and HER2 receptors between primary and recurrent/metastatic lesions and their impact on survival in breast cancer patients," *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, vol. 31, no. 10, 214 pages, 2014.
19. C. Simmons, N. Miller, W. Geddie et al., "Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases?," *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 20, no. 9, pp. 1499-1504, 2009.
20. S. B. Edge and C. C. Compton, "The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 6, pp. 1471-1474, 2010.
21. M. E. H. Hammond, D. F. Hayes, M. Dowsett et al., "American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version)," *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 134, no. 7, pp. e48-e72, 2010.
22. A. C. Wolff, M. E. H. Hammond, J. N. Schwartz et al., "American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer," *Archives of pathology & Laboratory Medicine*, vol. 131, no. 1, pp. 18-43, 2007.
23. X. Meng, S. Song, Z.-F. Jiang et al., "Receptor conversion in metastatic breast cancer: a prognosticator of survival," *Oncotarget*, vol. 7, no. 44, pp. 71887-71903, 2016.
24. Y.-Y. Zhu, W. Si, T.-F. Ji, X.-Q. Guo, Y. Hu, and J.-L. Yang, "The variation and clinical significance of hormone receptors and Her-2 status from primary to metastatic lesions in breast cancer patients," *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, vol. 37, no. 6, pp. 7675-7684, 2016.
25. T. Santosh, M. K. Patro, J. Nayak et al., "Receptor conversion in carcinoma breast metastatic to the bone marrow," *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion: An Official Journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, vol. 30, no. suppl 1, pp. 338-340, 2014.
26. P. F. McAnena, A. McGuire, A. Ramli et al., "Breast cancer subtype discordance: impact on post-recurrence survival and potential treatment options," *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, 203 pages, 2018.
27. D. C. Allred, "Commentary: hormone receptor testing in breast cancer: a distress signal from Canada," *The Oncologist*, vol. 13, no. 11, pp. 1134-1136, 2008.
28. G. Aurilio, D. Disalvatore, G. Pruneri et al., "A meta-analysis of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases," *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, vol. 50, no. 2, pp. 277-289, 2014.
29. M. Shipitsin, L. L. Campbell, P. Argani et al., "Molecular definition of breast tumor heterogeneity," *Cancer Cell*, vol. 11, no. 3, pp. 259-273, 2007.
30. N. Navin, J. Kendall, J. Troge et al., "Tumour evolution inferred by single-cell sequencing," *Nature*, vol. 472, no. 7341, pp. 90-94, 2011.
31. S. Kurbel, "Selective reduction of estrogen receptor (ER) positive breast cancer occurrence by estrogen receptor modulators supports etiological distinction between ER positive and ER negative breast cancers," *Medical Hypotheses*, vol. 64, no. 6, pp. 1182-1187, 2005.

32. R. Duchnowska, R. Dziadziuszko, T. Trojanowski et al., "Polish Brain metastasis Consortium., Conversion of epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor expression in breast cancer metastases to the brain," *Breast Cancer Research: BCR*, vol. 14, no. 4, Article ID R119, 2012.
33. E. Curtit, V. Nerich, L. Mansi et al., "Discordances in estrogen receptor status, progesterone receptor status, and HER2 status between primary breast cancer and metastasis," *The Oncologist*, vol. 18, no. 6, pp. 667-674, 2013.
34. R. Nakamura, N. Yamamoto, Y. Onai, Y. Watanabe, H. Kawana, and M. Miyazaki, "Importance of confirming HER2 overexpression of recurrence lesion in breast cancer patients," *Breast Cancer*, vol. 20, no. 4, pp. 336-341, 2013.
35. S. P. Shah, R. D. Morin, J. Khattri et al., "Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution," *Nature*, vol. 461, no. 7265, pp. 809-813, 2009.

