الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

بحث أعد لنيل درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية في اختصاص البيولوجيا الجزيئية والتقانة الحيوية

بعنوان

تحري الارتباط بين التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 في جين *HER2* والاستجابة للعلاج بضدي Trastuzumab+Pertuzumab لدى مريضات سرطان ثدي سوريات إيجابيات الـ HER2

Investigating the Association between the *HER2* Gene Single Nucleotide Polymorphism rs1058808 and Response to Trastuzumab+Pertuzumab Therapy in HER2-Positive Syrian Breast Cancer Patients

إعداد الطالبة: أماني اسعد أسعد

إشراف: أ. د. مجد الجمالي

مشاركة: م. د. نسرين خازم

للعام الدراسي 2025-2026

المحتويات

قائمة الأشكال VII

قائمة الجداول X

قائمة الاختصارات XII

الملخص XIV

الجزء التمهيدي والإطار العام ١

1. المقدمة Introduction: ٢

2. الإشكالية البحثية ومبررات البحث Research problem and justification ٢

3. أهداف البحث Research Objectives ٣

4. أهمية البحث Research Importance ٣

5. محدوديات البحث Research Limitations ٣

6. دراسات مرجعية (الدراسات السابقة) Literature Review ٤

7. منهج البحث وأدواته Research Methodology ٤

الفصل الأول: القسم النظري ٥

الباب الأول: سرطان الثدي ٦

1. غدة الثدي تشريحياً: ٦

2. تعريف سرطان الثدي ووبائياته: ٧

3. عوامل اختطار الإصابة بسرطان الثدي: ٨

4. التصنيفات الخاصة بسرطان الثدي: ١٠

4.1. التصنيف الجزيئي: ١٠

4.2. التصنيف حسب نظام TNM staging: ١٢

4.3. التصنيف حسب درجة التمايز النسيجي: ١٤

5. التشخيص: ١٥

6. استراتيجيات العلاج: ١٦

7. تقييم الاستجابة العلاجية: ١٨

الباب الثاني: مستقبل HER2 ..... ٢٠

1. بنية مستقبل HER2: ٢٠

2. آلية عمل مستقبل HER2: ٢١

3. سبل نقل الاشارة: ٢٣
الباب الثالث: الأضداد وحيدة النسيلة لمعالجة سرطان الثدي إيجابي الـ HER2 ..... ٢٧
1.Trastuzumab: ٢٧
1.1. آلية عمله: ٢٧
1.2. طرق الإعطاء: ٢٩
1.3. الآثار الجانبية: ٣٠
1.4. المقاومة: ٣١
2. Pertuzumab: ٣٢
2.1. آلية عمله: ٣٢
2.2. طرق الإعطاء: ٣٣
2.3. الآثار الجانبية: ٣٣
3. التآزر بين Trastuzumab وPertuzumab لعلاج سرطان الثدي +HER2: ٣٣
الباب الرابع: جين *HER2* ٣٥
1. جين *HER2*: ٣٥
2. التعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد في جين *HER2*: ٣٦
3. العلاقة بين التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 والاستجابة للعلاج بـ Trastuzumab وPertuzumab: ٣٧
الفصل الثاني: مواد البحث وطرائقه ٣٨
2.1. تصميم الدراسة Study Design: ٣٩
2.2. جمهرة الدراسة Study Population: ٤٠
2.3. الاعتيان Sampling: ٤٠
2.4. الموافقة المستنيرة: ٤٠
2.5. تقييم الحالة السريرية للمريضات: ٤٢
2.6. المواد والأجهزة المستخدمة ٤٢
2.6.1. المواد والأجهزة المستخدمة في عزل الـ DNA وقياس تركيزه ونقاوته: ٤٢
2.6.2. المواد والأجهزة المستخدمة في الـ PCR والرحلان الكهربائي: ٤٣
2.7. استخلاص الدنا المجيني DNA Extraction: ٤٤
2.8. قياس تركيز ونقاوة الـ DNA: ٤٥
2.9. اختيار المشارع والتّحقق من نوعيّتها باستخدام أدوات المعلوماتيّة الحيويّة: ٤٥

2.10. إجراء تفاعل PCR: ٤٦
2.11. تحضير هلامة الآغاروز: ٤٨
2.12. تحميل العينات: ٤٨
2.13. تحري ناتج PCR: ٤٩
2.14. تحضير منتجات PCR للسلسلة: ٤٩
2.15. الدراسة الإحصائية: ٤٩
الفصل الثالث: النتائج ٥٠
3.1. الخصائص الديموغرافية لجمهرة الدراسة: ٥١
3.2. العلاقة بين الاستجابة العلاجية ونمط العلاج المناعي لدى المريضات في جمهرة الدراسة: ٥٣
3.3. قياس تركيز ونقاوة DNA: ٥٣
3.4. ناتج تفاعل تضخيم جين *HER2*: ٥٤
3.5. ناتج السلسلة Sequencing: ٥٥
3.6. التعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد في جين *HER2* المجاورة للتعدد الشكلي المدروس: ٥٥
3.7. توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 لدى كامل جمهرة الدراسة (53 مريضة): ٥٦
3.8. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) للتعدد الشكلي rs1058808: ٥٧
3.9. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الخصائص السريرية للمريضات في جمهرة الدراسة: ٥٧
3.10. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة (53 مريضة): ٦٨
3.11. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المريضات المعالجات بـ Trastuzumab+Pertuzumab (30 مريضة): ٧٠
3.12. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T+P: ٧١
3.13. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P: ٧١
3.14. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المريضات المعالجات بـ Trastuzumab (23 مريضة): ٧٤
3.15. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T: ٧٤
3.16. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T: ٧٥
3.17. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant (40 مريضة): ٧٧
3.18. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant: ٧٧
3.19. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant: ٧٨

3.20. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المريضات المعالجات بـ Trastuzumab+Pertuzumab والخاضعات للجراحة (23 مريضة): ٨٠

3.21. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة: ٨١

3.22. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة: ٨١

3.23. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المعالجات بـ Trastuzumab الخاضعات للجراحة (17 مريضة): ٨٤

3.24. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة: ... ٨٤

3.25. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة: ٨٥

3.26. توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 لدى كامل جمهرة الدراسة: ٨٧

3.27. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) للتعدد الشكلي rs2143296663 لدى كامل جمهرة الدراسة: ٨٨

3.28. علاقة التعدد الشكلي rs2143296663 مع الخصائص السريرية للمريضات في كامل جمهرة الدراسة: ٨٨

3.29. علاقة التعدد الشكلي rs2143296663 مع الاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة (53 مريضة): ٩٩

3.30. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant (40 مريضة): ١٠١

3.31. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs2143296663 لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant: ١٠٢

3.32. علاقة التعدد الشكلي rs2143296663 مع الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant: ١٠٢

3.33. دراسة النمط الفرداني للتعددين الشكليين وعلاقته مع الاستجابة العلاجية لدى جمهرة الدراسة (53 مريضة): ١٠٥

3.34. دراسة النمط الفرداني للتعددين الشكليين وعلاقته مع الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي (40 مريضة): ١٠٦

الفصل الرابع: المناقشةDISCUSSION ١٠٨

4.1. تواتر التعدد الشكلي rs1058808 في جين *HER2* لدى جمهرة الدراسة: ١٠٩

4.2. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع العمر وإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2: ١٠٩

4.3. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع الدرجة النسيجية للورم وقيمة Ki-67 لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2: ١١٠

4.4. ارتباط التعدد الشكلي rs2143296663 مع الخصائص السريرية لمريضات سرطان الثدي إيجابي HER2: ١١٢

4.5. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة للعلاج المناعي الموجه ضد HER2: ١١٢

4.6. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع السمية القلبية الناتجة عن العلاج بـ Trastuzumab+Pertuzumab: ١١٥

4.7. ارتباط التعدد الشكلي rs2143296663 مع الاستجابة للعلاج المناعي الموجه ضد HER2: ١١٥
4.8. ارتباط النمط الفرداني للتعديين الشكليين مع الاستجابة للعلاج المناعي الموجه: ١١٦
5. الاستنتاجات والتوصيات ١١٨
5.1. الاستنتاجات: ١١٩
5.2. التوصيات: ١١٩
المراجع: ١٢١
البوستر: ١٢٧
Abstract ١٢٨

قائمة الأشكال

الشكل	اسم الشكل	الصفحة
الشكل (1)	البنية التشريحية لغدة الثدي	6
الشكل (2)	التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي	12
الشكل (3)	تطور سرطان الثدي وفقاً لنظام تصنيف TNM التقليدي	13
الشكل (4)	تصنيف سرطان الثدي وفقاً لمرحلة الورم	14
الشكل (5)	تصنيف سرطان الثدي وفقاً لدرجة التمايز النسيجي للورم	15
الشكل (6)	بنية مستقبل HER2	21
الشكل (7)	آلية عمل مستقبل HER2	22
الشكل (8)	مسار PI3K/AKT/Mtor	24
الشكل (9)	مسار MAPK	26
الشكل (10)	آلية عمل Trastuzumab وPertuzumab	34
الشكل (11)	موقع جين *HER2* على الصبغي 17	35
الشكل (12)	المنطقة الجينية من جين *HER2* المتضمنة التعدد الشكلي rs1058808	36
الشكل (13)	التعددات الشكلية في مستقبل HER2	37
الشكل (14)	توزع عينات الدراسة على المحافظات السورية	39
الشكل (15)	التحقق من ارتباط المشارع مع الشدفة المطلوبة من خلال برمجية MFE primer	46
الشكل (16)	مقارنة الاستجابة العلاجية لدى المريضات من حيث نمط العلاج المناعي	53
الشكل (17)	ناتج ترحيل الدنا الجينومي على هلامة الآغاروز	54
الشكل (18)	ناتج تفاعل PCR على هلامة الآغاروز للشدفة 310bp في جين *HER2*	54
الشكل (19)	مخطط استشرابي Chromatogram لجزء من تسلسل الدنا في جين *HER2*	55
الشكل (20)	مخطط استشرابي Chromatogram لجزء من تسلسل الدنا في جين *HER2*	56
الشكل (21)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لعمر المريضات	58
الشكل (22)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لعمر المريضات	59
الشكل (23)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للدرجة النسيجية للورم	60
الشكل (24)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للدرجة النسيجية للورم	61

الشكل (25)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)	63
الشكل (26)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)	63
الشكل (27)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لقيمة Ki-67	65
الشكل (28)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لقيمة Ki-67	66
الشكل (29)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة	68
الشكل (30)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة	69
الشكل (31)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P	72
الشكل (32)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P	73
الشكل (33)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T	75
الشكل (34)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T	76
الشكل (35)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة	78
الشكل (36)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة	79
الشكل (37)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة	82
الشكل (38)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة	83
الشكل (39)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة	85
الشكل (40)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة	86
الشكل (41)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لعمر المريضات	89
الشكل (42)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لعمر المريضات	90

الشكل (43)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للدرجة النسيجية للورم	91
الشكل (44)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للدرجة النسيجية للورم	92
الشكل (45)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)	94
الشكل (46)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)	95
الشكل (47)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لقيمة Ki-67	97
الشكل (48)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لقيمة Ki-67	97
الشكل (49)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة	99
الشكل (50)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة	100
الشكل (51)	مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة	103
الشكل (52)	مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة	104
الشكل (53)	مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة	105
الشكل (54)	مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة	107

قائمة الجداول

الجدول	اسم الجدول	الصفحة
الجدول (1)	المواصفات العامة والخصائص الديموغرافية لجمهرة الدراسة	51
الجدول (2)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى كامل جمهرة الدراسة	57
الجدول (3)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات الأصغر والأكبر من 40 عاماً	59
الجدول (4)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات وفقاً للدرجة النسيجية للورم	61
الجدول (5)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات وفقاً لإيجابية المستقبلات الهرمونية ER, PR	64
الجدول (6)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات وفقاً لقيمة Ki-67	67
الجدول (7)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى كامل جمهرة الدراسة	70
الجدول (8)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T+P	71
الجدول (9)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T+P	73
الجدول (10)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T	74
الجدول (11)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T	76
الجدول (12)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي	77
الجدول (13)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي	80

الجدول (14)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة	81
الجدول (15)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة	83
الجدول (16)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة	84
الجدول (17)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة	87
الجدول (18)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs2143296663 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى كامل جمهرة الدراسة	88
الجدول (19)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات الأصغر والأكبر من 40 عاماً	90
الجدول (20)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات وفقاً للدرجة النسيجية للورم	93
الجدول (21)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات وفقاً لإيجابية المستقبلات الهرمونية ER, PR	95
الجدول (22)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات وفقاً لقيمة Ki-67	98
الجدول (23)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى كامل جمهرة الدراسة	101
الجدول (24)	تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs2143296663 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ لدى المريضات الخاضعات للجراحة	102
الجدول (25)	مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين جيدات بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى المريضات الخاضعات للجراحة	104
الجدول (26)	مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى كامل جمهرة الدراسة	106
الجدول (27)	مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى المريضات الخاضعات للجراحة	107

قائمة الاختصارات

الاختصار	المصطلح العلمي
ADCC	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity
AIS	Aromatase Inhibitors
AKT	Protein kinase B
BCS	Breast Conserving Surgery
BRCA1	BReast CAncer gene 1
BRCA2	BReast CAncer gene 2
BMI	Body Mass Index
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity
CR	Complete Response
CRP	C-reactive protein
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Estrogen Receptor
ErbB2	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
GDP	Guanosine Diphosphate
GEF	Guanine Exchange Factor
GRB2	Growth Factor Receptor-Bound Protein 2
GTP	Guanosine Triphosphate
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor
HIF1	Hypoxia-Inducible Factor 1
HWE	Hardy-Weinberg Equilibrium
IHC	Immunohistochemistry
JNK	Jun amino-terminal kinases
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MAC	Membrane Attack Complex
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mTORC2	mTOR complex 2
NRG1	Neuregulin 1

PCR	Polymerase Chain Reaction
PCL	PeriChromosomal Layer
PD	Progress Disease
PDK1	Phosphoinositide Dependent protein Kinase 1
PIP2	Phosphatidylinositol bisphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol triphosphate
PI3K	Phosphatidyl Inositol 3-Kinase
PR	Progesteron Receptor
PR	Partial Response
PKC	Protein Kinase C
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAPKs	Stress-Activated Protein Kinases
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators
SERD	Selective Estrogen Receptor Degraders
SD	Stable Disease
SOS	Son of Sevenless
TNM	Tumor, Node, and Metastasis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

الملخص

الخلفية: يمثل سرطان الثدي إيجابي HER2 15–20% من سرطانات الثدي، ويعد أكثر سرطانات الثدي عدوانية، ولكنه أيضاً أكثر استجابة للعلاجات الموجهة التي تستهدف مستقبل HER2. يحسن العلاج المساعد ما قبل الجراحة Neoadjuvant باستخدام الأضداد الموجهة ضد مستقبل HER2 الاستجابة لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي الـ HER2، ومع ذلك فإن المقاومة الناتجة عن هذا العلاج لدى بعض المريضات تجعل من الضروري البحث في المؤشرات الجينية الحيوية التي قد تمكننا من التنبؤ بالاستجابة الجيدة للعلاج.

الهدف: هدفت دراستنا للتحري عن العلاقة بين التعدّد الشكليّ مفرد النوكليوتيد rs1058808 في جين مستقبل *HER2* لدى عينة من مريضات سرطان ثدي سوريات إيجابيات HER2 والاستجابة للعلاج الموجه ضد HER2.

الطرائق: أجريت دراسة حشدية استباقية شمَلَت 53 مريضة مشخصة حديثاً إصابتها بسرطان الثدي إيجابي الـ HER2 وتتم معالجتهن مناعياً بالأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد HER2: Trastuzumab وPertuzumab كعلاج مساعد ما قبل الجراحة Neoadjuvant. بُزلت عينات الدم الوريدي من المشاركات، وعُزل الحمض النووي الجينومي. ضُخمت التسلسلات الجينية الحاوية على التعدد الشكلي rs1058808 باستخدام تفاعل البوليمراز التسلسلي (PCR)، تلاه سلسلة ناتج التضخيم للتعدد الشكلي المدروس. حُسبت تواترات الألائل والأنماط الجينيّة وأجريت المقارنات والتّحليلات الإحصائيّة.

النتائج: شملت الدراسة 53 مريضة، 30 مريضة عُولجن بـ Trastuzumab+Pertuzumab كعلاج مناعي مساعد، و23 مريضة عُولجن بـ Trastuzumab فقط كعلاج مناعي مساعد. أظهرت النتائج عدم وجود فوارق ذات دلالة إحصائية في توزّع الأنماط الجينية والألائل بين المريضات جيدات الاستجابة وضعيفات الاستجابة لكل من المجموعتين المدروستين، بينما أظهرت دراستنا وجود فارق ذي دلالة إحصائية (P=0.03) لدى مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل (C=22%, G=78% للمستجيبات بشكل جيد وC=45%, G=55% للمستجيبات بشكل ضعيف) في مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي المساعد. كان تواتر الأليل الطافر G والنمط الجيني GG أعلى لدى المريضات جيدات الاستجابة في مختلف المجموعات المدروسة، مما يشير إلى كونه مؤشراً محتملاً للاستجابة الجيدة للعلاج.

الاستنتاجات: تشير النتائج إلى ترافق محتمل للتعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة الجيدة للعلاج المساعد ما قبل الجراحة باستخدام الأضداد الموجهة ضد مستقبل HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab) لدى مريضات سرطان الثدي المبكر.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي إيجابي HER2، مستقبل HER2، Trastuzumab، Pertuzumab، التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808.

الجزء التمهيدي والإطار العام

1. المقدمة Introduction:

يعد سرطان الثدي من أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً لدى النساء في جميع أنحاء العالم والسبب الأكثر شيوعاً للوفيات المرتبطة بالسرطان بين النساء بعد انقطاع الطمث. يمثل سرطان الثدي إيجابي HER2 15–20% من سرطانات الثدي التي تصيب النساء، وهو مرض متعدد العوامل الداخلية والخارجية، ويرتبط بإنذار سيئ وسير سريري عدواني. ترتبط خيارات نمط الحياة السيئة بحدوث سرطان الثدي، كالنظام الغذائي والسمنة، والعوامل البيئية والعوامل الاجتماعية والنفسية والفيزيولوجية والهرمونات، كما ثبت أن 5–10% من سرطانات الثدي يمكن أن تعزى إلى الطفرات الجينية والتاريخ العائلي.

يمتلك مستقبل HER2 تبدلات جينية Genetic Variations تتمثل في تعددات شكلية في عدة مواقع يحدث فيها استبدال نوكليوتيد بآخر، تؤثر على عدد نسخ جين *HER2* وتعبيره البروتيني في الخلايا، وبالتالي يمتلك دوراً رئيساً في حدوث السرطانات وخاصة سرطان الثدي. في المقابل، تؤثر التعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد على الاستجابة العلاجية للأدوية المضادة لـ HER2 المستخدمة لعلاج السرطان (مثل Pertuzumab، Trastuzumab).

2. الإشكالية البحثية ومبررات البحث Research problem and justification

نظراً للسمية القلبية الناتجة عن العلاج بـ Trastuzumab والكلفة العالية التي تعنى بها المشافي في سورية لعلاج مريضات سرطان الثدي إيجابيات HER2، وأيضاً ملاحظة وجود مريضات أظهرن مقاومة للعلاج بـ Trastuzumab وPertuzumab، وكما أشارت الأدبيات إلى الارتباط بين التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 C/G في جين *HER2* والاستجابة للعلاج بـ Trastuzumab وPertuzumab. قد يكون للتنميط الجيني لجين *HER2* قيمة تنبؤية للاستجابة العلاجية لـ Trastuzumab وPertuzumab وبالتالي اختيار العلاج الأنسب.

3. أهداف البحث Research Objectives

- دراسة تواتر التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 C/G في جين *HER2* لدى جمهرة من مريضات سرطان ثدي إيجابيات HER2 في سورية.
- تحري العلاقة بين التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 C/G في جين *HER2* والاستجابة الجيدة للعلاج بـ Trastuzumab وPertuzumab لدى جمهرة المريضات.

4. أهمية البحث Research Importance

من الممكن أن يساعد البحث في التنبؤ بالاستجابة الجيدة للعلاج بـ Trastuzumab وPertuzumab لدى مريضات سرطان الثدي إيجابيات HER2، وبالتالي الحد من الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج وكلفته في حال مقاومة المريضات للعلاج، ومن ثم اختيار العلاج المناسب، إذ إن التعدد الشكلي rs1058808 أحد التعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد التي تؤثر بشكل كبير على الاستجابة للعلاج.

5. محدوديات البحث Research Limitations

توقف توافر العلاج المناعي Pertuzumab في المستشفى مما اضطر جزءاً من المريضات إلى العلاج بـ Trastuzumab فقط.

صغر حجم العينة لعدة أسباب:

- عدم قبول عدد من المريضات بإجراء الجراحة وبالتالي عدم الالتزام بالخطة العلاجية المناسبة التي يجب أن تعطي الاستجابة المثلى.
- ضعف التوثيق وعدم اكتمال بيانات المريضات في عيادة الثدي في مستشفى البيروني الجامعي.
- انقطاع الأدوية التي يتم دراستها ما دفع العديد من المريضات إلى إيقاف العلاج نظراً لارتفاع كلفته، أو انتقالهن إلى محافظات أخرى للعلاج بالتالي عدم التمكن من متابعة سير العلاج.

6. دراسات مرجعية (الدراسات السابقة) Literature Review

في إطار دراستنا وجدنا دراسة واحدة حول ارتباط التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 مع الاستجابة للعلاج المناعي المساعد Neoadjuvant بـ Trastuzumab وPertuzumab (Novillo et al., 2023a).

7. منهج البحث وأدواته Research Methodology

صممت الدراسة على أن تكون دراسة حشدية استباقية Prospective cohort study، تضمنت 53 مريضة مشخصة حديثاً إصابتها بسرطان الثدي إيجابي HER2، ويتم معالجتهن بـ Trastuzumab وPertuzumab كعلاج مناعي مساعد. جُمعت عينات الدم الوريدي في أنابيب حاوية EDTA، واستُخلص DNA باستخدام عتيدة استخلاص DNA، وضُخم موقع من جين *HER2*، ومن ثم تم إجراء السلسلة لتحري الأنماط الجينية.

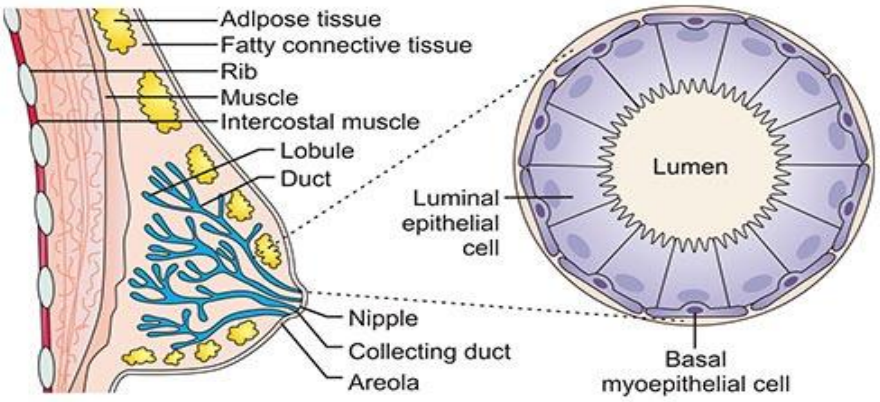
الفصل الأول: القسم النظري

الباب الأول: سرطان الثدي

1. غدة الثدي تشريحياً:

تُعدُّ الغدة الثديية سمةً رئيسةً للثدييات، وهي بنية أنبوبية سنخية تطورت كعضو ثانوي في الجهاز التناسلي الأنثوي، تقوم بإنتاج الحليب كمصدر تغذية يدعم بقاء النسل بعد الولادة.

تتكوّن الغدد الثديية من الناحية الشكلية من أنواع مختلفة من الخلايا: الخلايا الظهارية التي تساهم في تطوير شبكة الأقنية بالغدة، والأنسجة الضامة اللحمية التي تشكل وسادة دهنية وتحافظ على بنية هذه الشبكة، والخلايا الليفية التي تدعم نظام تكوين الدم، والخلايا البطانية الوعائية التي تدعم الأوعية الدموية، بالإضافة إلى مجموعة متنوعة من الخلايا المناعية الفطرية مثل البلاعم والخلايا البدينة، والأعصاب. يوجد نوعان رئيسان من الظهارة في الغدة الثديية، وهما الظهارة اللمعية والظهارة القاعدية. تشكل الظهارة اللمعية الطبقة الداخلية للقنوات، بينما تتكون الظهارة القاعدية من خلايا ظهارية عضلية تشكل الطبقة الخارجية للقنوات الثديية الناضجة، (الشكل 1). توجد الغدة الثديية لدى الذكور على شكل بنية بدائية وغير وظيفية (Slepicka et al., 2021).



الشكل 1، البنية التشريحية لغدة الثدي (*Get an Overview of Breast Cancer and Its Research-CUSABIO*, n.d.).

2. تعريف سرطان الثدي ووبائياته:

يُعدُّ سرطان الثدي اضطراباً غير متجانس يتطور من خلايا الثدي التي تخضع لتغييرات تمنعها من النمو الطبيعي، بحيث تتكوَّن مجموعة من الخلايا السرطانية تُعرف بالورم السرطاني، وهي قادرة على الانتشار في الأنسجة المجاورة وتدميرها، بالإضافة إلى الانتشار في أنحاء الجسم المختلفة. يحدث هذا نتيجة لعدة عوامل داخلية وخارجية. ترتبط خيارات نمط الحياة غير الصحية، بالإضافة إلى العوامل البيئية والاجتماعية والنفسية بحدوث سرطان الثدي، وقد ثبت أن 5–10% من حالاته تُعزى إلى الطفرات الجينية والتاريخ العائلي. تبدأ أورام الثدي عادةً على شكل أورام حميدة أو سرطانات نقيلية، نتيجة فرط تكاثر الأقنية الذي يُحفَّز باستمرار بواسطة عوامل مسرطنة مختلفة. يمكن لأي خلية في الثدي أن تتعرض تدريجياً لطفرات عشوائية، وعندما تتراكم طفرات كافية، قد تتحول خلية الثدي إلى خلية سرطانية. يبدأ سرطان الثدي ويتطور بشكل مختلف اعتماداً على البيئة الدقيقة للورم. يمكن للبيئة الميكروية الالتهابية المطفرة أن تعزز تكوين الأوعية الدموية وتساعد الخلايا السرطانية على تجنب الرفض المناعي (Obeagu & Obeagu, 2024).

يمثل مرضى سرطان الثدي ما يصل إلى 36% من مرضى الأورام في العالم و27% في سوريا، وتم تشخيص ما يقدر بنحو 2.089 مليون امرأة بسرطان الثدي في عام 2018. وتشير البيانات الوبائية إلى أن معدلات الإصابة بسرطان الثدي في تزايد مستمر على مستوى العالم، مع تسجيل أعلى معدلات الإصابة في الدول الصناعية، حيث تُسجَّل قرابة نصف الحالات عالمياً. ويرتبط هذا الاتجاه بشكل رئيس بعوامل متعلقة بنمط الحياة الغربي، بما في ذلك النظام الغذائي غير الصحي، والتدخين، والإجهاد النفسي، وانخفاض مستوى النشاط البدني. وعلى الرغم من ارتفاع معدلات الإصابة في الدول المتقدمة، فإن أعلى معدلات الوفيات الناتجة عن سرطان الثدي تُسجَّل في الدول النامية، إذ تُشكّل ما يقارب 60% من إجمالي الوفيات العالمية. ويُعزى ذلك بالدرجة الأولى إلى محدودية برامج الفحص المبكر والتشخيص، إضافة إلى ضعف توفر طرق العلاج الحديثة (Smolarz et al., 2022).

3. عوامل اختطار الإصابة بسرطان الثدي:

لم يتم بعد تحديد السبب الواضح للتسرطن، ولكن هناك العديد من عوامل الخطر التي تقسم الى عوامل قابلة للتعديل وعوامل غير قابلة للتعديل.

- **عوامل غير قابلة للتعديل:**

1. الجنس: ترتبط مستويات الاستروجين والأندروجين في الدم بشكل إيجابي بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي. وعلى ذلك، يشكل الجنس الأنثوي أحد العوامل الرئيسة المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي ويرجع ذلك أساساً إلى التحفيز الهرموني المتزايد. على عكس الرجال الذين يعانون من مستويات غير ملحوظة من الإستروجين، تمتلك النساء خلايا ثديية تكون حساسة جداً للهرمونات (هرمون الاستروجين والبروجسترون على وجه الخصوص) وأي اختلالات في توازن هذه الهرمونات.

2. الشيخوخة: يزداد خطر الإصابة بسرطان الثدي مع تقدم العمر على النحو التالي: خطر 1.5% في سن 40، و3% في سن 50، وأكثر من 4% في سن 70.

3. التاريخ العائلي: يشكل التاريخ العائلي للإصابة بسرطان الثدي عاملاً رئيساً مرتبطاً بشكل كبير بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي، كما يزداد أيضاً خطر الإصابة بسرطان الثدي بشكل كبير مع زيادة عدد الأقارب من الدرجة الأولى المصابين. وقد يكون الخطر أعلى عندما يكون عمر الأقارب المصابين أقل من 50 عاماً.

4. الطفرات الجينية: ترتبط العديد من الطفرات الجينية ارتباطاً وثيقاً بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي لاسيما الطفرات الجينية في جين BRCA1 (الموجود على الصبغي 17) و BRCA2 (الموجود على الصبغي 13).

5. التاريخ الإنجابي: أكدت العديد من الدراسات وجود علاقة بين التعرض للهرمونات الذاتية (هرمون الاستروجين والبروجسترون على وجه الخصوص) وخطر الإصابة بسرطان الثدي لدى الإناث. بالتالي، يؤثر كل من الحمل

والرضاعة الطبيعية والحيض الأول وانقطاع الطمث وما يصاحبها من اختلال التوازن الهرموني بشكل كبير على خطر الإصابة بسرطان الثدي.

6. تاريخ الإصابة بسرطان الثدي وأمراض الثدي الحميدة: يرتبط التاريخ الشخصي لسرطان الثدي بزيادة خطر تجدد الآفات السرطانية داخل الثديين، وكذلك يزيد وجود تاريخ مرضي للإصابة بأي أمراض أخرى غير سرطانية في الثديين من المخاطر بشكل كبير (Łukasiewicz et al., 2021).

- **عوامل قابلة للتعديل:**

1. النشاط البدني: على الرغم من أن الآلية لا تزال غير مفهومة بعد، إلا أن النشاط البدني المنتظم يعتبر عاملاً وقائياً لحدوث سرطان الثدي.

2. مؤشر كتلة الجسم:

ترتبط السمنة باحتمال أكبر للإصابة بسرطان الثدي، فقد أظهرت الدراسات أن الإناث فوق سن 50 عاماً اللواتي لديهن مؤشر كتلة جسم أكبر (BMI) أكثر عرضة للإصابة بالسرطان مقارنة باللواتي لديهن مؤشر كتلة الجسم المنخفض. إذ يُعتقد أن الأنسجة الدهنية الزائدة تعمل كغدد صماء، وتشكل الموقع الأساسي لإنتاج هرمون الإستروجين لدى النساء البدينات بعد انقطاع الطمث، مما يؤدي إلى زيادة مستويات هرمون الإستروجين في الدم، وبالتالي زيادة احتمال الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء البدينات بعد انقطاع الطمث (Dehesh et al., 2023).

كما لاحظ الباحثون أن مؤشر كتلة الجسم الأكبر يرتبط بالسمات البيولوجية الأكثر عدوانية للورم بما في ذلك نسبة أعلى من الورم الخبيث في العقد اللمفاوية وحجم أكبر. قد تسهم السمنة أيضًا في زيادة معدلات الوفيات واحتمال حدوث النكس، لا سيما لدى النساء قبل انقطاع الطمث. علاوة على ذلك، يؤدي تراكم الدهون في الجسم إلى تعزيز الحالة الالتهابية والتأثير على مستويات الهرمونات في الدم، مما يسهل الأحداث المسببة للسرطان. فالزيادة في المغذيات داخل الأنسجة الدهنية تحفز إفراز وسائط التهابية مثل عامل نخر الورم TNFa والإنترلوكين – 6 (6-

IL)، بينما تقلل من إنتاج الأدبونيكتين Adiponectin، مما يخلق حالة من الالتهاب والإجهاد التأكسدي. أيضاً يحفز المستوى المرتفع من الإنترلوكين 6 الكبد على تخليق وإفراز البروتين التفاعلي C (CRP). وبالتالي، لوحظت النتائج السريرية الأسوأ لدى الإناث اللواتي يبلغ مؤشر كتلة الجسم لديهن ≤ 25 كجم / م^2 (Ellulu et al., 2017).

3. تناول الكحول: يرتبط الاستهلاك المفرط للكحول بخطر الإصابة بسرطان الثدي، ويفسر هذا الارتباط بزيادة مستويات هرمون الاستروجين الناجمة عن تناول الكحول، وبالتالي اختلال التوازن الهرموني الذي قد يؤثر على خطر التسرطن داخل الأعضاء الأنثوية. إلى جانب ذلك، غالباً ما يؤدي تناول الكحول إلى زيادة الدهون بشكل مفرط مع ارتفاع مستويات مؤشر كتلة الجسم، مما يزيد من المخاطر أيضاً.

4. التدخين: تنتقل المواد المسرطنة الموجودة في التبغ إلى أنسجة الثدي مما يزيد من احتمالية حدوث طفرات داخل الجينات المسرطنة، ويساهم التدخين السلبي أيضاً بشكل كبير في تحريض الأحداث المسببة للسرطان (Łukasiewicz et al., 2021).

4. التصنيفات الخاصة بسرطان الثدي:

4.1. التصنيف الجزيئي:

يتم تصنيف سرطان الثدي جزيئياً بناء على دراسة التعبير عند ثلاث علامات ورمية، (الشكل 2):

١. مستقبل الاستروجين Estrogen Receptor
٢. مستقبل البروجستيرون Progesterone Receptor
٣. مستقبل عامل النمو البشروي البشري Human Epidermal growth factor Receptor 2

وذلك بالإضافة إلى بروتين Cell proliferation regulator (Ki-67)، وهو بروتين نووي غير هيستوني يتم ترميزه بواسطة جين MKI67 ويُعبَّر عنه في نواة الخلية في جميع مراحل الدورة الخلوية باستثناء المرحلة G0، يلعب دوراً في الخلايا أثناء الطور البيني والانقسام الميتوزي، ويتغير موقعه الخلوي مع تقدم دورة الخلية ويرتبط

ذلك بوظائفه المختلفة. في الطور البيني، يساعد على توزع الكروماتين Heterochromatin وربطه بالنوية. أثناء الانقسام الميتوزي، يكوّن الطبقة المحيطة بالصبغيات (PCL) وهي غلاف ريبونوكليوبروتيني يغطي الصبغيات المكثفة ويمنع تجمعها (Sun & Kaufman, 2018)، (Choi et al., 2022).

يعتبر مؤشراً على مدى سرعة نمو وانقسام الخلايا، يدل ارتفاع هذا المؤشر إلى ارتفاع عدد الخلايا التي تعبر عن Ki-67 وبالتالي أن الخلايا تنقسم بسرعة، مما قد يعني أن الورم ينمو وينتشر. لا يوجد معيار موحد لقيمة Ki-67 ولكن يمكن تصنيف القيم المنخفضة جداً (5%>) أو المرتفعة جداً (30%<) (Colomer et al., 2024)، (Kim et al., 2022).

يصنف سرطان الثدي اعتماداً على المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا السرطانية الى:

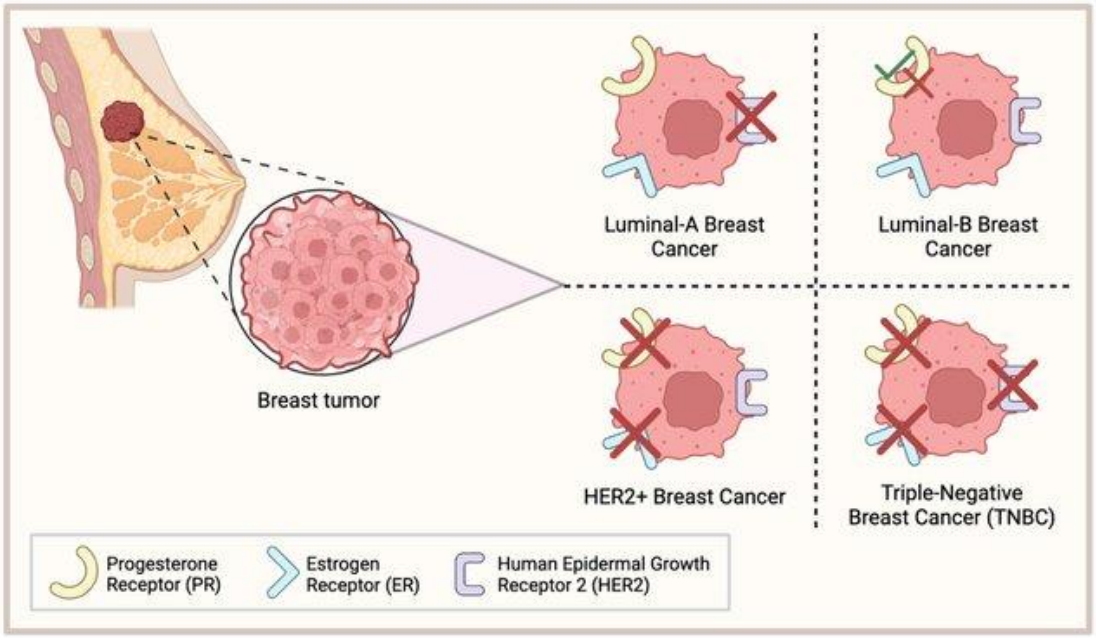
- Luminal A: يعرف بأنه إيجابي مستقبلات الهرمونات (إيجابي مستقبلات الاستروجين و/أو إيجابي مستقبلات البروجسترون)، سلبي لمستقبل HER−2، ولديه مستويات منخفضة من بروتين Ki−67. سريرياً، يميل إلى النمو ببطء ويتميز بأفضل إنذار، 85%−80 معدل البقيا لمدة 5 سنوات.
- Luminal B: يعرف بأنه إيجابي مستقبلات الهرمونات (إيجابي مستقبلات الاستروجين و/أو إيجابي مستقبلات البروجسترون)، ويمكن أن يكون إما إيجابي HER2 أو سلبي HER2 مع مستويات مرتفعة من Ki-67.

إن حالة تعبير Ki−67 هي واحدة من أهم العوامل للتفريق بين سرطان الثدي من نوع Luminal A و Luminal B. وعادةً ما ينمو سرطان Luminal B بسرعة أكبر من Luminal A ولديه إنذار أسوأ من Luminal A.

- سرطان الثدي مفرط التعبير عن HER2: ويمثل 15−20% من حالات سرطان الثدي المشخصة حديثاً، وهو سلبي لمستقبلات الهرمونات [سلبي لمستقبلات الأستروجين (ER<1%) وسلبي لمستقبلات البروجسترون (PR<20%)]، ويتميز بزيادة تعبير HER2 (HER2 >10%) وزيادة تعبير Ki-67

(Ki-67>20%). تميل السرطانات مفرطة التعبير عن HER2 إلى النمو بشكل أسرع من السرطانات اللمعية ولها إنذار أسوأ: حوالي 50-60% معدل البقيا لمدة 5 سنوات. وغالباً ما يتم علاجها بنجاح باستخدام علاجات مستهدفة موجهة ضد مستقبل HER2.

- سرطان الثدي الثلاثي السلبي/الشبيه بالقاعدي: تعد هذه الأورام الأكثر شيوعاً بين النساء اللواتي لديهن طفرة في جين BRCA1، وهي الأورام الأكثر عدوانية وتتكاثر بشكل كبير ولها إنذار سيء. تشكل هذه الفئة من الأورام حوالي 10-20% من جميع حالات سرطان الثدي، ويتميز هذا النمط بغياب التعبير عن مستقبلات الهرمونات (1% >) ER و(20% >) PR وعن البروتين السرطاني (10% ≤) HER2، و(30% >) Ki-67 (Feng et al., 2018)، (Miricescu et al., 2020)، (Łukasiewicz et al., 2021).



الشكل 2، التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي (Kirkby et al., 2023)

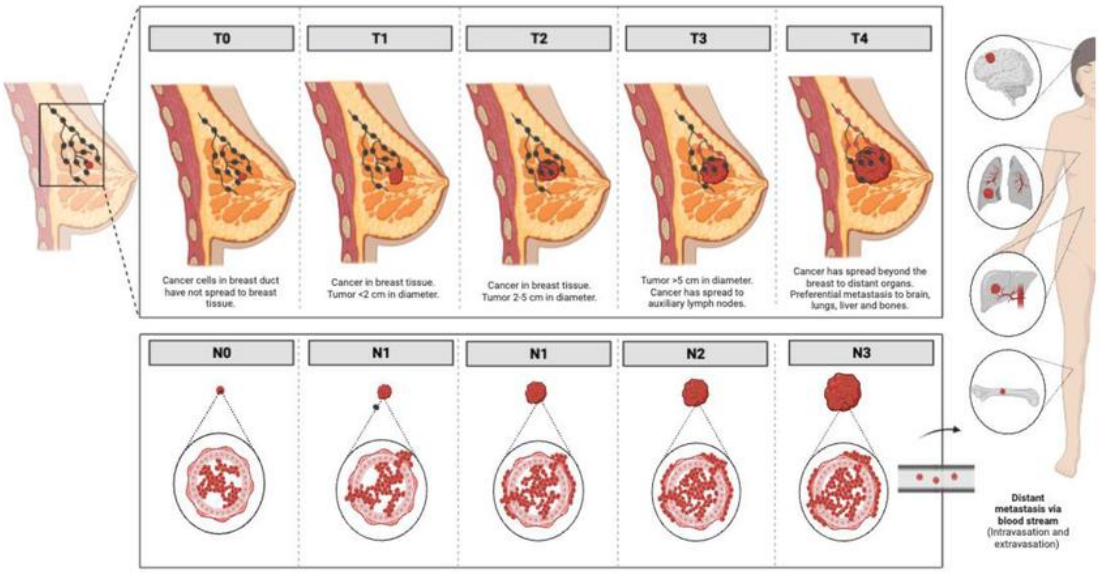
4.2. التصنيف حسب نظام TNM staging:

يصنف سرطان الثدي وفقاً لنظام TNM staging، (الشكل 3)، الذي يأخذ بالاعتبار العوامل التالية:

حجم الورم (T) Tumor size: يُستخدم لوصف حجم الورم الأولي ومدى انتشاره في الأنسجة المجاورة. يُشير T0 إلى عدم وجود دليل على وجود ورم، بينما يُستخدم T1-T4 لتحديد حجم الورم وامتداده، مع تضخم تدريجي وغزو من T1 إلى T4.

العقد اللمفية الناحية (N) regional lymph node: تشير إلى انتشار الخلايا السرطانية إلى العقد اللمفية القريبة. يشير N0 إلى عدم وجود انتشار عقدي، بينما يشير N1-N3 إلى درجة معينة من الانتشار العقدي، مع انتشار تدريجي بعيداً من N1 إلى N3.

النقائل البعيدة (M) distant metastasis: تُستخدم لتحديد وجود نقائل بعيدة للورم الأولي. يُصنف الورم على أنه M0 إذا لم يكن هناك نقائل بعيدة، و M1 إذا كان هناك دليل على نقائل بعيدة.



الشكل 3، تطور سرطان الثدي وفقًا لنظام تصنيف TNM التقليدي (Martin-García et al., 2023)

يتم تصنيف مراحل السرطانات إلى خمس مراحل بدءاً من المرحلة 0 إلى المرحلة الرابعة IV، (الشكل 4)، حيث تُعد المرحلة الرابعة أشد مراحله. تشير المرحلة 0 إلى سرطان موضعي، وهو لا يُعد سرطانياً ولكنه قد يتحول إلى سرطان.

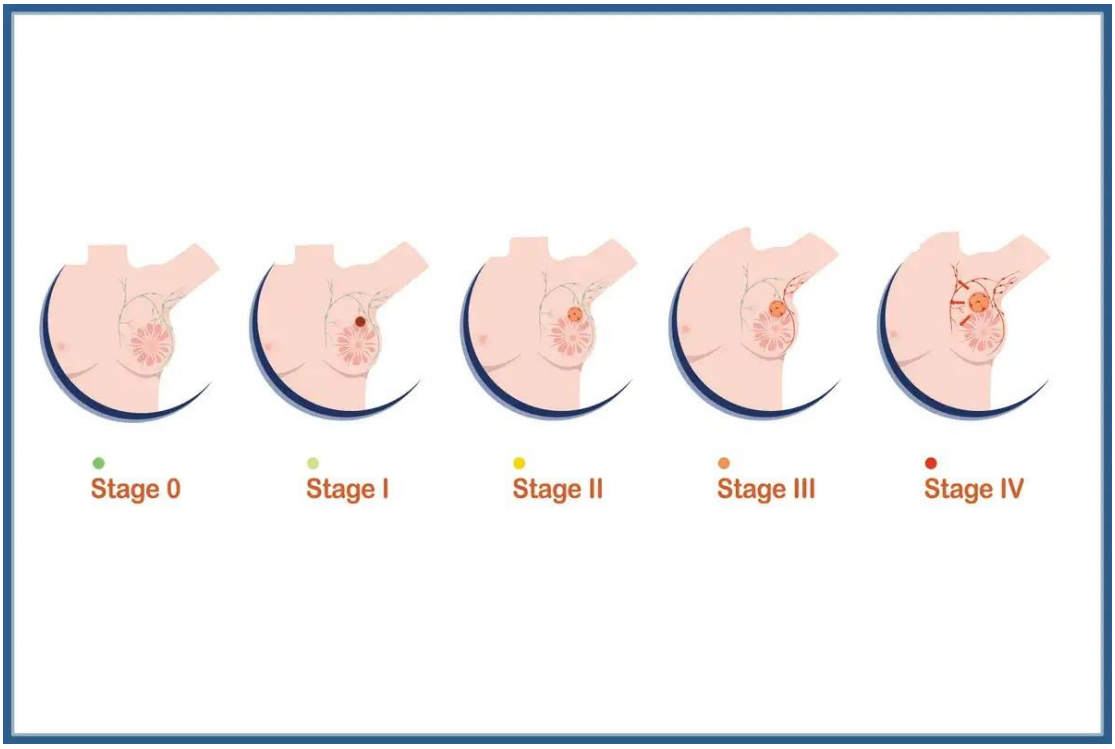
المرحلة 0 – تشير إلى سرطان موضعي. Tis، N0، M0.

المرحلة الأولى – سرطان موضعي. T1-T2، N0، M0.

المرحلة الثانية – سرطان متقدم موضعياً، مراحل مبكرة. T1-T2، N1، M0.

المرحلة الثالثة – سرطان متقدم موضعياً، مراحل متأخرة. T1-T4، N2-N3، M0.

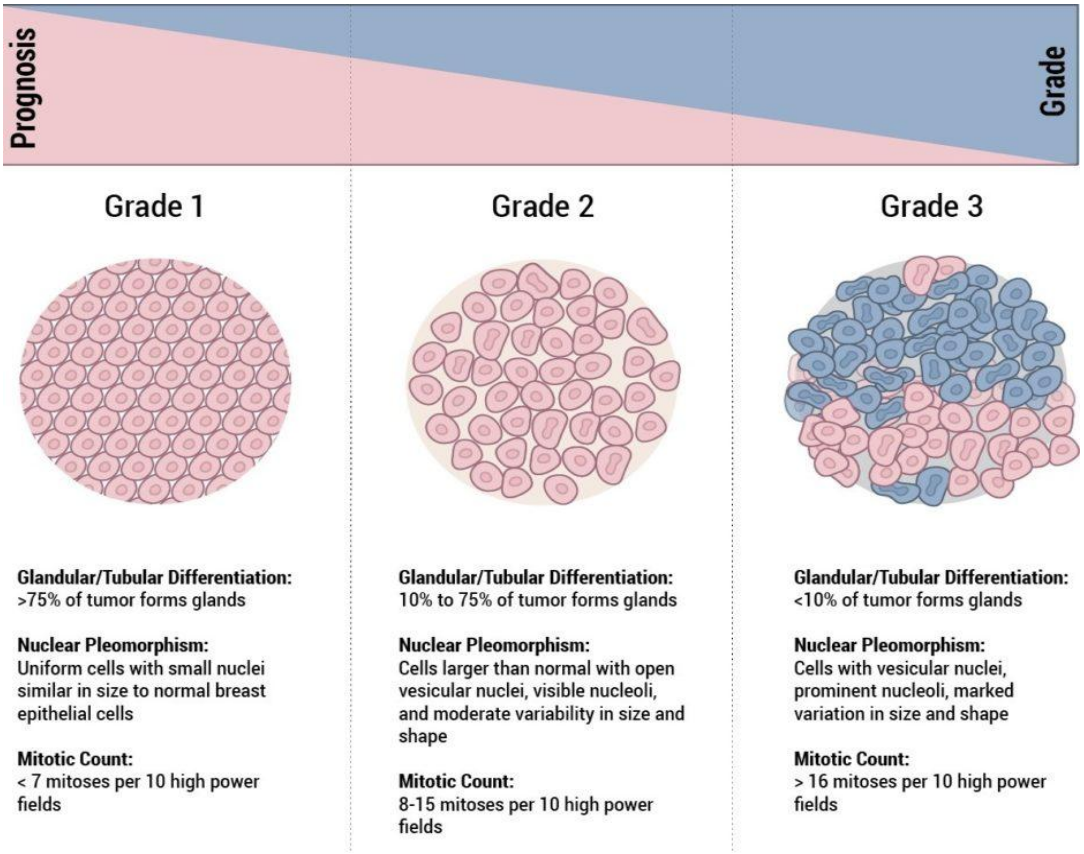
المرحلة الرابعة – سرطان نقيلي. T1-T4، N1-N3، M1.



الشكل 4، تصنيف سرطان الثدي وفقاً لمرحلة الورم (*مراحل سرطان الثدي*، *HealthyWomen*, n.d.) .

4.3. التصنيف حسب درجة التمايز النسيجي:

يصنف سرطان الثدي أيضاً وفقاً لدرجة التمايز النسيجي للورم الى الدرجة الأولى Grade I وتعني أن الورم أبطأ نمواً وأقل احتمالاً للانتشار (جيد التمايز)، Grade II وتعني أن الورم أسرع نمواً من النمط السابق (متوسط التمايز)، Grade III وهو الأسرع نمواً والأكثر عدوانية وذو الإنذار الأسوأ (ضعيف التمايز النسيجي) (Hartl et al., 2023)، (الشكل 5).



الشكل 5، تصنيف سرطان الثدي وفقاً لدرجة التمايز النسيجي للورم (*Staging & Grade - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology*, n.d.).

5. التشخيص:

1.التصوير الشعاعي للثدي Mammography: وهو تصوير بالأشعة السينية X-ray ينتج صورة للثدي باستخدام جرعات منخفضة من الإشعاع. يتم استخدامه لمتابعة النتائج غير المحددة من فحص الثدي السريري أو التصوير الشعاعي للثدي للكشف المبكر، ومن الممكن أيضاً استخدام التصوير الشعاعي للثدي أثناء الخزعة لتحديد المنطقة غير الطبيعية.

2.الأمواج فوق الصوتية Ultrasound: تُنتج الأمواج فوق الصوتية صوراً لمناطق مختلفة من الجسم باستخدام أمواج صوتية عالية التردد، وتُستخدم لتحديد ما إذا كانت الكتلة في الثدي ورماً صلباً أم كيساً. بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام الأمواج فوق الصوتية من قِبل المتخصصين الطبيين لتوجيههم إلى موقع الخزعة. يمكن إجراء

الأمواج فوق الصوتية للنساء المصابات بسرطان الثدي المتقدم لتحديد ما إذا كان قد حدثت نقائل أم لا.

3. الخزعة Biopsy: يتم التعرف على سرطان الثدي بدقة من خلال الخزعة، إذ يُعد الغرض من الخزعة هو إزالة الأنسجة أو الخلايا من جسم المريض لفحصها في المختبر، ويعتمد نوع الخزعة التي يتم إجراؤها على ما إذا كان الورم مجسوساً، أم غير مجسوس. لتحديد المنطقة المراد اختبارها، قد يستخدم الطبيب الأمواج فوق الصوتية أو التصوير الشعاعي للثدي.

4. Immunohistochemistry (IHC): تعد الكيمياء النسيجية المناعية طريقة مساعدة لتشخيص سرطان الثدي، يعتمد المبدأ الأساسي على الربط النوعي بين الأجسام المضادة الموسومة والمستضدات. تعتبر IHC أفضل وسيلة تشخيصية لمستقبلات الإستروجين (ER) ومستقبلات البروجسترون (PR) وHER2 في سرطان الثدي. من خلال هذه الطريقة يمكن التمييز بين الأورام الحميدة والخبيثة، والتمييز بين الأورام Ductal وLabular، وقياس مستوى البروتينات المرتبطة بعلاج سرطان الثدي، وبالتالي توقع نتائج العلاج وسير المرض (Obeagu & Obeagu, 2024)، (He et al., 2020).

6. استراتيجيات العلاج:

1. الجراحة: هناك نوعان رئيسان من الإجراءات الجراحية التي تتيح إزالة الأنسجة السرطانية من الثدي، وهما (1) الجراحة المحافظة على الثدي (BCS) و(2) استئصال الثدي. تعد الجراحة المحافظة على الثدي والمعروفة أيضاً باسم استئصال الثدي الجزئي، أو الإزالة الورمية، أو استئصال رُبَع الثدي، وسيلة لإزالة الأنسجة السرطانية مع الحفاظ في الوقت نفسه على أنسجة الثدي السليمة، وغالباً ما تترافق مع تقنيات الجراحة التجميلية. على الرغم من أن الجراحة المحافظة على الثدي تبدو أكثر فائدة للمريضات، إلا أن اللواتي تم علاجهن بهذه التقنية يظهرن غالباً ميلاً للحاجة إلى استئصال الثدي الكامل في وقت لاحق. ومع ذلك، فإن استخدام الجراحة المحافظة على الثدي يرتبط بشكل كبير بنتائج تجميلية أفضل، والعبء النفسي المنخفض على المريضة، بالإضافة إلى تقليل عدد المضاعفات بعد الجراحة (Łukasiewicz et al., 2021).

2. العلاج الكيميائي: هو علاج جهازي لسرطان الثدي وقد يكون إما سابقاً للجراحة neoadjuvant أو مساعداً لها adjuvant، ويعتمد الاختيار الأنسب على خصائص الورم الثديي. يُستخدم العلاج الكيميائي السابق للجراحة في حالة سرطان الثدي المتقدم موضعياً، ولتقليل حجم الأورام الكبيرة للسماح بإجراء الجراحة المحافظة على الثدي. حالياً، يتضمن العلاج تطبيقاً متزامناً لخطط 2–3 من الأدوية التالية: Carboplatin، Cyclophosphamide، Capecitabine /5-Fluorouracil، Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)، وAnthracyclines (Doxorubicin، Epirubicin). إنّ لاختيار الدواء المناسب أهمية كبيرة حيث تستجيب أنواع سرطانات الثدي الجزيئية المختلفة بشكل مختلف للعلاج الكيميائي قبل الجراحة، ويُعد العلاج الكيميائي قبل الجراحة فعّالاً بالمقارنة مع العلاج الكيميائي بعد الجراحة.

على الرغم من اعتبار العلاج الكيميائي فعّالاً، إلا أن استخدامه غالباً ما يؤدي إلى العديد من الآثار الجانبية بما في ذلك: فقدان الشعر والغثيان/التقيؤ والإسهال وتقرحات الفم والتعب وزيادة القابلية للإصابة بالعدوى وتثبيط نخاع العظام جنباً إلى جنب مع نقص كريات الدم البيضاء وفقر الدم وسهولة الكدمات أو النزيف، وقد تظهر لدى النساء الأصغر سناً اضطرابات في الدورة الشهرية ومشاكل في الخصوبة (Łukasiewicz et al., 2021).

3.العلاج الاشعاعي: هو علاج موضعي لسرطان الثدي، وعادة ما يتم تقديمه بعد الجراحة و / أو العلاج الكيميائي. يتم إجراؤه لضمان بقاء جميع الخلايا السرطانية مدمرة، مما يقلل من احتمالية تكرار الإصابة بسرطان الثدي. يكون العلاج الإشعاعي مفضلاً في حالة سرطان الثدي النقيلي أو غير القابل للاستئصال. أكثر الآثار الجانبية شيوعاً تهيج وتغمق البشرة المعرضة للإشعاع والتعب والوذمة. مع ذلك، يرتبط العلاج الإشعاعي بشكل ملحوظ بتحسين معدلات البقيا العامة للمرضى وتقليل خطر النكس.

4. العلاج الهرموني: يمكن استخدام العلاج الهرموني إما كعلاج قبل الجراحة أو بعدها في المريضات اللواتي يعانين من النوع الجزيئي Luminal من سرطان الثدي؛ وهو فعال في حالات عودة سرطان الثدي أو انتشاره. نظراً لأن تعبير مستقبلات الإستروجين يزداد لدى مريضات سرطان الثدي، فإن حجبها عبر العلاج الهرموني

يُستخدم عادةً كأحد الخيارات العلاجية المحتملة. يهدف العلاج الهرموني إلى خفض مستويات الإستروجين أو منع خلايا سرطان الثدي من التحفيز بواسطة الإستروجين. وتشمل الأدوية التي تحجب مستقبلات الإستروجين: معدّلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) (Tamoxifen، Toremifene) ومحللات مستقبلات الإستروجين الانتقائية Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) (Fulvestrant)، بينما تشمل العلاجات التي تهدف إلى خفض مستويات الإستروجين مثبطات أروماتاز Aromatase Inhibitors (AIs) (Letrozole، Anastrozole، Exemestane).

5. العلاج البيولوجي: يمكن تقديم العلاج البيولوجي في كل مرحلة من مراحل علاج سرطان الثدي: قبل الجراحة كعلاج مسبق للجراحة أو بعد الجراحة كعلاج مساعد. يُعد العلاج البيولوجي شائعاً جداً لدى مريضات سرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات HER2؛ وتشمل الأدوية الرئيسة Trastuzumab وPertuzumab وTrastuzumab deruxtecan وLapatinib وNeratinib (Łukasiewicz et al., 2021).

7. تقييم الاستجابة العلاجية:

يتم تقييم الاستجابة العلاجية وفقاً لمعايير RECIST، إذ يتم تصنيف استجابة الورم إلى: الاستجابة الكاملة Complete Response (CR) والاستجابة الجزئية Partial Response (PR) والمرض المتقدم Progress Disease (PD) والمرض المستقر Stable Disease (SD) (Eisenhauer et al., 2009).

يتم تقييم الاستجابة للعلاج بناءً على نسبة التغير في مجموع أقطار الأورام المستهدفة مقارنة بفحص الأساس أو بأدنى مستوى تم تسجيله. يتم إجراء تقييم الورم بشكل دوري وفقاً للبروتوكول المعتمد، مع وجوب إجراء فحص الأساس قبل بدء العلاج بفترة لا تقل عن 4 أسابيع، أو في بعض الحالات قبل أسبوعين. يمكن إجراء تقييم المتابعة بعد 6 إلى 8 أسابيع، ويُفضل توقيته ليتزامن مع نهاية دورة العلاج (Rastogi et al., 2019).

تعرف الاستجابة الكاملة Complete Response (CR) على أنها غياب الورم بشكل كامل وجميع الغدد اللمفاوية غير مرضية من حيث الحجم، والاستجابة الجزئية Partial Response (PR) على أنها انخفاض حجم

الورم بنسبة لا تقل عن 30%، والمرض المتقدم Progress Disease (PD) على أنه زيادة في حجم الورم بنسبة لا تقل عن 20% أو ظهور آفة جديدة، والمرض المستقر Stable Disease (SD) هو في ثبات الموجودات دون انخفاض حجم الورم بنسبة 30% بحيث يعد استجابة جزئية ولا زيادة في حجمه بنسبة 20% بحيث يعد مرضاً متقدماً (Eisenhauer et al., 2009)،(Rastogi et al., 2019) .

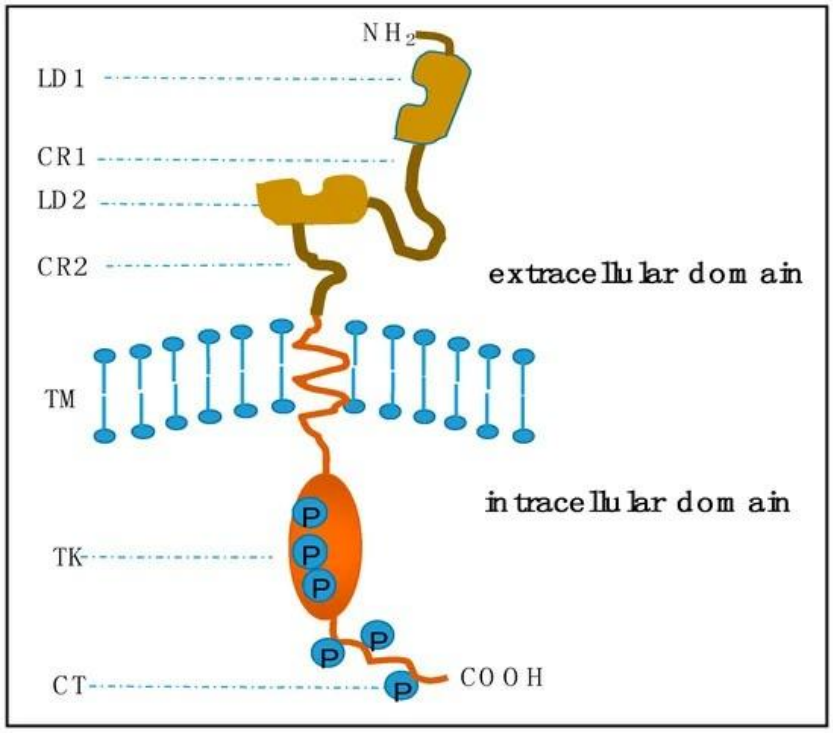
الباب الثاني: مستقبل HER2

1. بنية مستقبل HER2:

مستقبل عامل النمو البشروي البشري 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)، المعروف اختصاراً بـ ErbB2 أو HER2، هو بروتين سكري عابر للغشاء، يبلغ وزنه الجزيئي 185 كيلو دالتون (KD)، وينتمي إلى عائلة مستقبلات التيروزين كيناز. يُعرف أيضاً باسم p185HER2. يتكون هذا البروتين من 1255 حمضاً أمينياً، ويُعبَّر عنه في العديد من الأنسجة، حيث يلعب دوراً مهماً في تنظيم نمو الخلايا وانقسامها، وينتمي إلى عائلة مستقبلات عامل النمو البشروي البشري (HER) ErbB، والتي تشمل أيضاً: EGFR، و(HER3) ErbB3، و(HER4) ErbB4.

يشترك أفراد عائلة ErbB في سمات هيكلية مشتركة، حيث تتكون هذه المستقبلات من ثلاثة ميادين رئيسة، (الشكل 6):

- الميدان خارج الخلوي الغني بالسيستئين، والذي يحتوي على أربعة ميادين فرعية: I وIII لربط الربيطة، وII وIV لبلمرة المستقبل.
- ميدان عابر للغشاء محب للدسم يربط بين الميدان خارج الخلوي والميدان السيتوبلازمي.
- الميدان السيتوبلاسمي الطرفي C الذي يحتوي على التيروزين كيناز وميدان Jux-tamembrane (Maadi et al., 2021a).



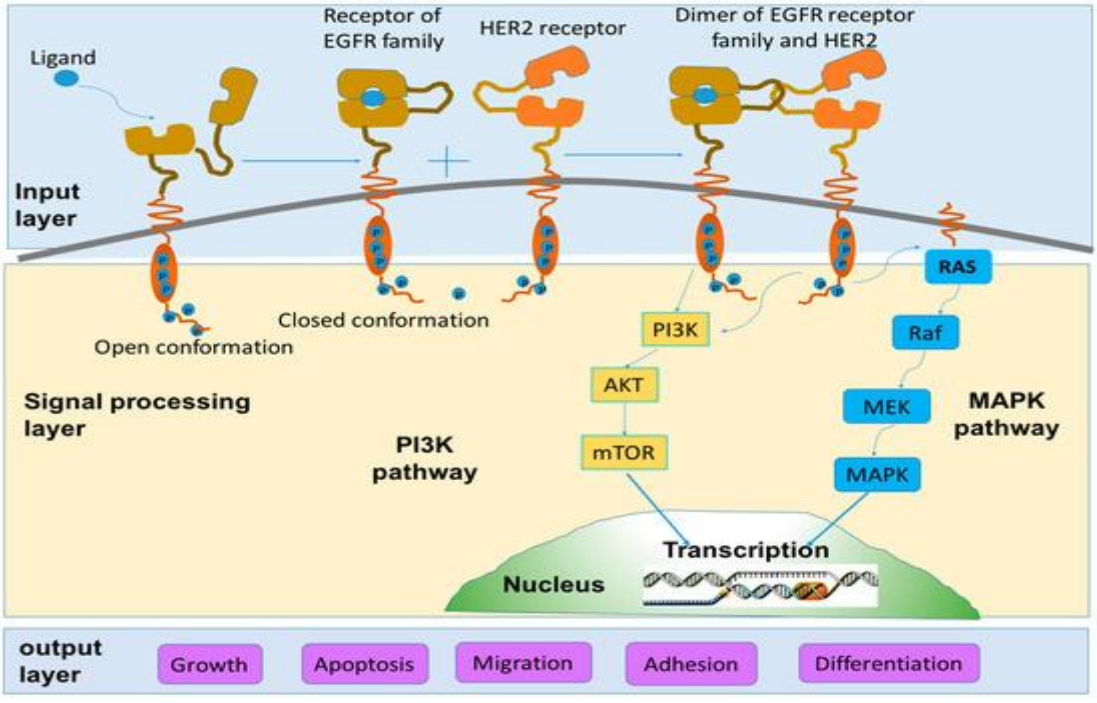
الشكل 6، بنية مستقبل HER2 (Lv et al., 2016)

2. آلية عمل مستقبل HER2:

يتوضع مستقبل HER على سطح الخلية على شكل وحدة مفردة (monomer)، يتطلب تفعيله ومسار الاشارة الخاص به ثلاثة عناصر: الربيطة Ligand، ومستقبل HER، وشريك الديمرة Dimerization Partner، (الشكل 7). ترتبط الربيطة بالميدان الأول، مما يحفز تغيراً شكلياً في المستقبل المرتبط بالربيطة ويعرض ميدان الديمرة. عند ارتباط الربائط المحددة الخاصة بـ HER بالمجال خارج الخلوي لمستقبلات HER، تشكل هذه المستقبلات مثنويات (Dimer) متماثلة أو متغايرة مع أفراد HER الأخرى، ثم تتم فسفرة ثمالات التيروزين في المجالات الخلوية الداخلية إما بشكل تلقائي (auto-phosphorylation) أو عبر فسفرة متبادلة (trans-phosphorylation)، مما يؤدي إلى تنشيط عدة مسارات إشارة داخل الخلية، أبرزها Mitogen-Activated

Protein Kinase (MAPK)، وPhosphatidylInositol (3,4,5)-trisphosphate Kinase (PI3K)، مما يؤدي إلى تكاثر الخلايا وتمايزها وتكوين الأوعية الدموية وغزوها (Adebayo et al., 2024).

يوجد الميدان خارج الخلوي لمستقبل HER2 في شكل مفتوح نشط مشابه لحالة مستقبلات HER الأخرى التي تُنشط بواسطة الربيطة، مما يشير إلى أن هذه المستقبلات تُكوّن مثنويات متماثلة ومتغايرة بشكل مستقل عن الربيطة. ولم يتم حتى الآن تحديد أي ربيطة خاصة بمستقبل HER2. تساهم هذه النشاطات المستقلة عن الربيطة في الدور الرئيس في السرطان. تُولّد المثنويات المتغايرة إشارات أقوى من المثنويات المتماثلة، وتتميز تلك التي تحتوي على HER2 بقدرة عالية على ربط الربيطة وتنشيط الإشارات، نظراً لوجود HER2 في تكوين مفتوح، مما يجعله الشريك المُفضّل في عملية الديمرة بين أفراد العائلة. تُعد المثنويات المتغايرة HER2−HER3 أقوى مُحفّز للمسارات التالية، وخاصةً مسار PI3K/Akt، الذي يُعد منظماً رئيساً لنمو الخلايا. يُمكن أيضاً تنشيط HER2 عن طريق الارتباط بمستقبلات غشائية أخرى، مثل مُستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1. يمكن أن يختلف تأثير تشكيل المثنويات المتغايرة لـ HER2 بشكل كبير بين أنواع السرطان المختلفة. وفي سرطان الثدي، غالباً ما يشكل HER2 مثنويات متغايرة مع HER3 (Cheng, 2024)، (Bai et al., 2023).



الشكل 7، آلية عمل مستقبل HER2 (Lv et al., 2016)

3. سبل نقل الاشارة:

يتم التواصل بين الخلايا من خلال عملية تُسمى الإشارة خارج الخلوية. إذ تنتج الخلايا جزيئات معينة ترتبط بمستقبلات محددة في خلايا أخرى، مما يُفعّل مسارات الإشارة داخل هذه الخلايا. هذه هي الطريقة التي تستجيب بها الخلايا للتغيرات وتتكيّف معها. تشمل أبرز مسارات الإشارة لـ HER2: مسار PI3K/AKT، ومسار MAPK.

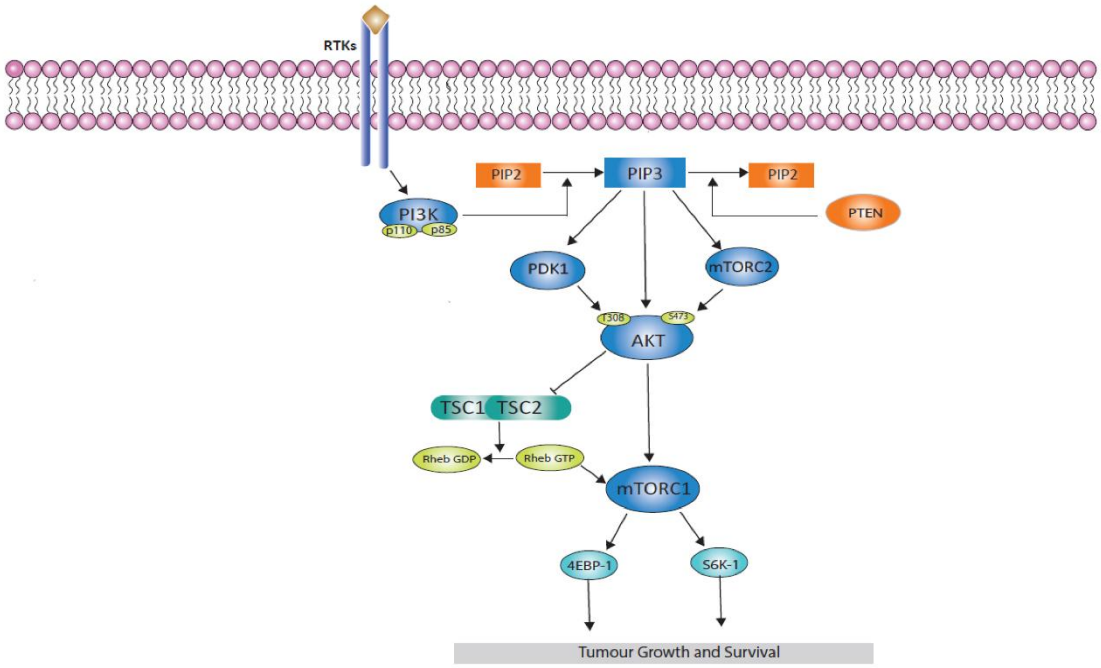
- **مسار PI3K/AKT/mTOR:**

هو مسار إشاري يلعب دوراً رئيساً في الأنشطة الخلوية الأساسية، مثل استقلاب الخلايا، ونموها، وتكاثرها، والموت المبرمج، وتكوين الأوعية الدموية. ترتبط الربيطة (مثل الأنسولين أو عامل النمو الشبيه بالأنسولين) بمستقبلات غشاء الخلية، ومنها مستقبلات التيروزين كيناز مثل HER3، وهو ما يحفز الديمرة المتغايرة HER2-HER3، ومن ثم تنشيط أنزيم PI3K [phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate kinase] كالتالي (الشكل 8):

يتكون أنزيم PI3K من وحدة تنظيمية P85 ووحدة تحفيزية P110، تؤدي الديمرة المتغايرة HER2-HER3 إلى فسفرة ثمالات التيروزين لـ HER3 بواسطة HER2، وهو ما يوفر مواقع ربط لـ P85. بعد ارتباط P85 بـ HER3، ترتبط P110 بـ P85 لتشكيل مركب PI3K النشط. PI3K المنشط يحفز فسفرة PIP2 (phosphatidylinositol bisphosphate) في الموضع 3 من حلقة الإينوزيتول لتوليد PIP3 (phosphatidylinositol triphosphate)، الذي يجند بروتينين كيناز إلى غشاء البلازما حيث يتم الارتباط مع PIP3 من خلال النهاية الأمينية لميدان PH (N-terminal pleckstrin homology):

إنّ AKT، المعروف أيضاً باسم بروتين كيناز B (protein kinase B, or PKB)، و PDK1 (phosphoinositide-dependent protein kinase 1)، هو إنزيم يلعب دوراً مهماً في إشارات الخلية. عند تجنيد AKT إلى غشاء الخلية، تتم فسفرته بواسطة mTORC2 (mTOR complex 2) في الموقع Ser473،

مما يغير شكله ويسمح بفسفرته عند الموقع Thr308 بواسطة PDK1. يقوم AKT المنشط بفسفرة البروتينات المستهدفة على غشاء الخلية، ثم يفقد ارتباطه بالغشاء ويقوم بفسفرة بروتينات أخرى في سيتوبلازما ونواة الخلية. تؤدي فسفرة هذه البروتينات إلى تحفيز بقيا الخلايا ونموها وتكاثرها. يعد PTEN (phosphatase and tensin homolog) منظماً رئيساً لمسار PI3K/AKT، حيث يثبط فسفرة AKT عن طريق نزع فسفرة PIP3، وبالتالي منع ارتباط AKT و PIP3 (Miricescu et al., 2020b)، (Pan et al., 2024)، (Maadi et al., 2021b)، (Nahta, 2012).

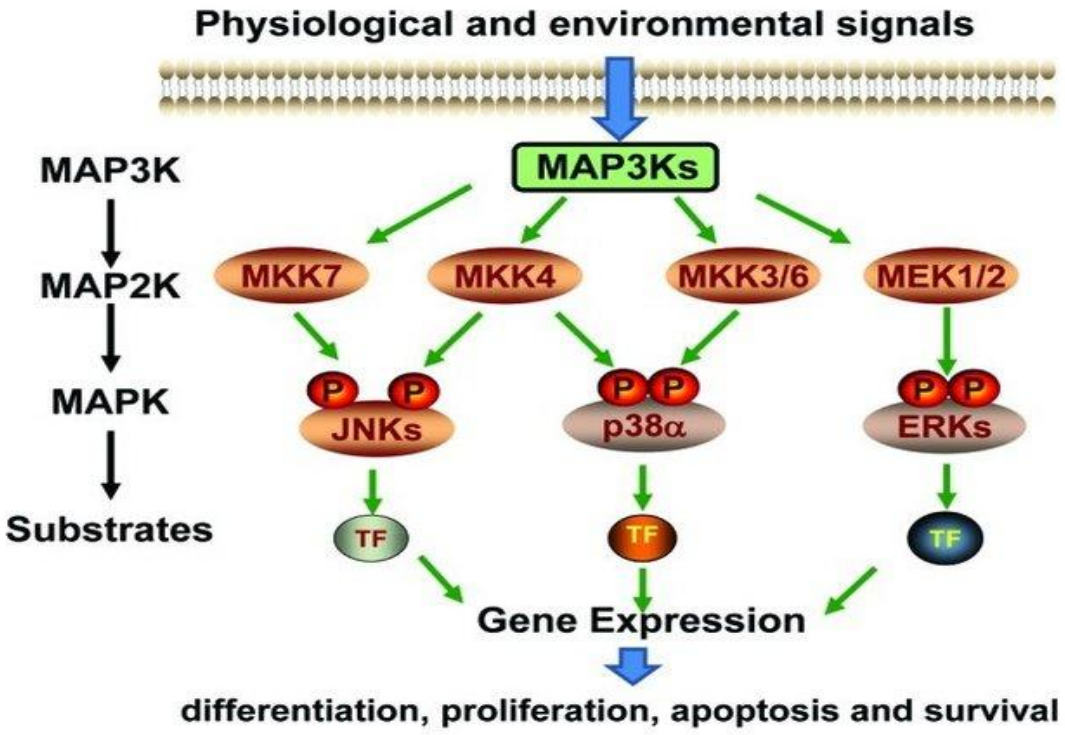


الشكل 8، مسار PI3K/AKT/mTOR (Browne & Okines, 2024)

- **مسار كيناز البروتين المنشط بواسطة الميتوجين (Mitogen-activated protein kinase, MAPK):**

يُعد مسار RAS–MAPK من المسارات الحيوية المهمة التي يتم تنشيطها استجابة لإشارات مستقبل HER2، وقد ثبت ارتباطه بعدد من الحالات المرضية، أبرزها سرطان الثدي. يتكوّن هذا المسار من ثلاثة بروتينات كيناز تُفعّل بشكل متسلسل، وتُشكل جزءاً أساسياً في سلسلة من مسارات نقل الإشارة التي تتحكم في عمليات خلوية رئيسة مثل انقسام الخلايا وتمايزها وموتها المبرمج.

تبدأ هذه السلسلة بإشارات خارجية محددة تُفعّل بروتين MAPK، يليها تنشيط تدريجي لكل من إنزيمات MAPKKK ثم MAPKK وأخيراً MAPK. تبدأ أولى خطوات هذا المسار بفسفرة ثمالات التيروزين على مستقبل HER2، مما يُوفر مواقع ارتباط للبروتينات المؤثرة (effectors)، مثل بروتين GRB2 (Growth Factor Receptor-Bound Protein 2) وبروتين Shc (Src Homology 2 Domain-Containing Transforming Protein)، واللذان يلعبان دوراً محورياً في تنظيم نشاط مسار MAPK. يرتبط بروتين GRB2 بالنهاية الكربوكسيلية المفسفرة لمستقبل HER2، مما يتيح تنشيط بروتين SOS (Son of Sevenless) عبر الارتباط به. يعمل SOS كعامل تبادل نوكليوتيدات الغوانين Guanine Exchange Factor (GEF) لبروتين Ras، حيث يُحفّز استبدال جزيء GDP بجزيء GTP على Ras، مما يؤدي إلى تنشيطه. عند تفعيل Ras بارتباطه بـ GTP، يبدأ بتنشيط سلسلة من الكينازات، حيث يتفاعل مع مجال ربط Ras- Ras binding domain (RBD) في كيناز Raf (كيناز السيرين/ثريونين)، ويُجنده إلى غشاء البلازما. يُمثل Raf المستوى الأول في سلسلة MAPK أي (MAPKKK)، ويقوم عند تنشيطه بفسفرة وتفعيل البروتين MEK1/2 أي (MAPKK)، والذي بدوره يُفعّل بروتين MAPK، (الشكل 9). بمجرد تنشيطه، يقوم MAPK بفسفرة مجموعة متنوعة من الركائز في السيتوبلازما والنواة، مما يُؤدي إلى تعديلات في وظيفة البروتينات وتنظيم التعبير الجيني، وبالتالي تنفيذ الاستجابة البيولوجية المناسبة. تقسم كينازات MAPK إلى ثلاث عائلات رئيسة: ERKs (extracellular-signal-regulated kinase)، وJNKs (Jun amino-terminal kinases)، وp38/SAPKs (stress-activated protein kinases). تستجيب عائلة ERKS بشكل أساسي لعوامل النمو والمحفزات التي تحفز نمو الخلايا وتمايزها. ويتم تنشيط وحدة JNK بواسطة الضغوط البيئية (مثل الأشعة المؤينة والحرارة والإجهاد التأكسدي وتلف الحمض النووي) والسيتوكينات الالتهابية وعوامل النمو، وتلعب دوراً مهماً في موت الخلايا المبرمج والالتهاب وإنتاج السيتوكينات والأيض. كما يتم تنشيط وحدات p38 بشدة بواسطة الضغوط البيئية والسيتوكينات الالتهابية. يساهم تنشيط p38 في الالتهاب والتمايز الخلوي وتنظيم دورة الخلية (Chow et al., 2022)، (Meister et al., 2013)، (Dittrich et al., 2014).



الشكل 9، مسار MAPK (J. Wang & Xia, 2012)

الباب الثالث: الأضداد وحيدة النسيلة لمعالجة سرطان الثدي إيجابي الـ HER2

Trastuzumab.1:

1.1. آلية عمله:

يعد Trastuzumab أول علاج هدفي تم الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج سرطان الثدي عام 1998. يملك تأثيرات مضادة للأورام لدى مريضات سرطان الثدي الإيجابي HER2. وهو ضد أحادي النسيلة مؤنسن humanized recombinant monoclonal antibody يستهدف HER2، ويرتبط بالميدان الرابع IV خارج الخلوي. يوجد العديد من الآليات لنشاطه المضاد للأورام: تشمل كل من الآليات داخل الخلوية وخارج الخلوية.

من الآليات خارج الخلوية:

- تنشيط الاستجابة المناعية:

يعد Trastuzumab ضداً مؤنساً كامل الطول من نوع IgG1، يحتوي على منطقة Fcγ، مما يُمكّنه من الارتباط بمستقبلات Fcγ (FcγRs) المختلفة التي يتم التعبير عنها على سطح الخلايا المناعية بما في ذلك الخلايا البائية والخلايا التغصنية والخلايا القاتلة الطبيعية والبلاعم والعدلات. تعد السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) هي آلية عمل الـ Trastuzumab الأساسية. تحدث ADCC عندما يرتبط الضد بالخلية الورمية، وتتعرف الخلايا المناعية المعبرة عن مستقبلات FcγRs على منطقة Fcγ من الجسم المضاد المرتبط بالورم. يؤدي هذا إلى إطلاق موجه للحبيبات المحللة lytic granules أو تحريض موت الخلايا المبرمج.

يتوسط ADCC أنواعٌ متعددة من الخلايا، بما في ذلك العدلات والبلاعم والحمضات والخلايا القاتلة الطبيعية. يمكن أيضاً لـ Trastuzumab تنشيط مسار المتممة الكلاسيكي، مما يؤدي إلى توليد موضعي لوسطاء الالتهاب وحل الخلايا بوساطة المتممة والسمية الخلوية المعتمدة على المتمم Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) بوساطة مجمع Membrane Attack Complex (MAC) (Tsao et al., 2022).

تشمل الآليات داخل الخلوية المقترحة:

- تثبيط مسارات الإشارة داخل الخلوية التي تؤدي إلى تكاثر الخلايا، من خلال منع الديمرة المتماثلة والمتغايرة لـ HER2 المحفزة والمستقلة عن الربيطة حيث يؤدي الى تغييرات في مرونة ميدان الكيناز.

يثبط Trastuzumab إشارات HER2 في خلايا سرطان الثدي مفرطة التعبير عن HER2 عن طريق منع تفاعلات كيناز Src مع HER2، مما يقلل من فسفرة وتنشيط Src−Y416. يرتبط انخفاض نشاط Src بانخفاض فسفرة التيروزين وزيادة ارتباط الفوسفاتاز PTEN بالغشاء، مما يؤدي إلى إزالة فسفرة Akt بسرعة. بالإضافة إلى مسار Akt ، يتم حجب تنشيط مسار MAPK المتواسط بالمثنويات المتماثلة (HER2-HER2) بواسطة الـ Trastuzumab من خلال انفصال SHC adaptor (Src Homology and Collagen) عن MAPK. يرتبط انخفاض MAPK مع زيادة موت الخلايا السرطانية وانخفاض الحساسية للإشارات المحفزة للميتوجين mitogenic signals.

- تثبيط الانشطار البروتيني للميدان خارج الخلوي لـ HER2:

تعد شدف p95HER2 بروتينات HER2 مختزلة truncated تتميز بغياب الميدان الخارجي، ولكن تمتلك نشاط التيروزين كيناز. تنشأ شدف p95HER2 عن آليتين مختلفتين:

1. الشطر البروتيني لـ p185HER2 بواسطة ميتالوبروتيناز يحتوي على الزنك، بما في ذلك A disintegrin and metalloproteinases (ADAM) and matrix metalloproteinase (MMP) family members

2. Alternative initiation of translation: يمكن إنتاج p95HER2 من بدء الترجمة البديل من ثمالات الحمض الأمين الميثيونين التي تقع بالقرب من الميدان العابر للغشاء لجزيء الطول الكامل.

يتم تنظيم ميتالوبروتيناز الذي يشطر HER2 في البيئة الدقيقة للورم لسرطان الثدي، مما قد يؤدي إلى إنتاج بروتين HER2 منقوص الطرف NH2 (P95HER2)، يُلاحظ في 20–50% من الأورام الإيجابية لـ HER2، ويرتبط التعبير المرتفع عنه بنتائج أسوأ.

يتعرف الـ Trastuzumab على موقع مختلف، ويحجب شطر البروتين الكامل HER2، على الأرجح بسبب عائق حجمي لموقع القطع. أبلغت بعض الدراسات السريرية عن وجود انخفاض في المجال الخارجي لـ HER2 في عينات المصل من المرضى الذين تلقوا العلاج بـ Trastuzumab.

- يحدّ Trastuzumab من تكوّن بيئات دقيقة عدوانية للأورام: يُحفّز الإفراط في التعبير عن HER2 إطلاق عامل نمو بطانة الأوعية الدموية Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) المعتمد على النيوريغولين–1 neuregulin 1 (NRG1) وعامل نقص الأكسجين–1 (HIF-1) hypoxia-inducible factor 1.

تُحفّز سرطانات الثدي إيجابية HER2 إنتاج الأوعية الدموية بوساطة VEGF لتحسين توصيل المغذيات والأكسجين. ومع ذلك، تُؤدي المستويات المرتفعة لـ VEGF إلى تشكيل شبكة وعائية فوضوية تُفضي إلى اختيار خلايا أكثر عدوانيةً وغزويةً ومقاومةً للعلاج الكيميائي السام للخلايا. يُثبّط Trastuzumab إطلاق VEGF وقد يمنع أيضاً إطلاق وسطاء آخرين لتكوين الأوعية الدموية (Nami et al., 2018)، (Vivekanandhan & Knutson, 2022).

1.2. طرق الإعطاء:

يعطي وريدياً بجرعة 8 ملغ/كغ في البداية، ثم 6 ملغ/كغ كل 3 أسابيع.

1.3. الآثار الجانبية:

١.السمية القلبية:

تعرف سمية القلب المرتبطة بالعلاج في التجارب السريرية على أنها الانخفاض المطلق في الكسر القذفي للبطين الأيسر LVEF بمقدار 10% إلى قيمة أقل من 55%. لا تعتمد سمية القلب الناتجة عن Trastuzumab على الجرعة، ولا تحدث لدى جميع المرضى، وهي قابلة للعكس. تشمل عوامل الخطر لتطور السمية القلبية الناتجة عن أدوية الـ Trastuzumab التعرض السابق لمادة الأنثراسيكلين وعوامل الخطر القلبية التقليدية، حيث إن تثبيط مسار HER2 بواسطة Trastuzumab يزيد من الضرر الناتج عن الإجهاد التأكسدي الذي تسببه مادة الأنثراسيكلين، مما يسمح بتراكم أكبر للجذور الحرة. بالإضافة إلى الإعطاء المرافق، فقد ارتبطت عوامل الخطر القلبية التقليدية بتطور السمية القلبية الناتجة عن Trastuzumab. بالإضافة إلى التعبير عن HER2 في الأنسجة الورمية، يُعبر عنه أيضاً في الخلايا القلبية البالغة جنباً إلى جنب مع أعضاء عائلة HER الآخرين. يرتبط HER2، والربيطة الخاصة به NRG1، ارتباطاً وثيقاً بالمحافظة على وظيفة القلب البالغة وتطور الخلايا القلبية. عندما يصبح القلب غير مستقر أو مستثاراً، يمكن أن تطلق خلايا البطانة الشعرية في القلب NRG1. يرتبط NRG1 بـ HER4 ويحفز الديمرة المتماثلة HER4−HER4 أو الديمرة المتغايرة HER4−HER2، مما يمكن أن يحفز لاحقاً سلسلة من المسارات بما في ذلك مسار MAPK وPI3K-Akt. إن تنشيط عائلة Akt يمكن أن يحفز العديد من البروتينات من خلال الفسفرة، مما يؤدي الى تكاثر الخلايا وتثبيط موت الخلايا المبرمج. يلعب تنشيط NRG1/HER ومسارات الإشارة التي تتبعها دوراً مهماً في حماية استقرار وظيفة القلب، حيث تشكل جزءاً من نظام تعويضي مُنشط بالضغط يلعب دوراً ثانوياً في الظروف الفيزيولوجية ولكنه يمكن أن يلعب دوراً واقياً عندما يتعرض القلب للأدوية السامة للقلب أو نقص تروية القلب. يثبط Trastuzumab ديمرة HER2−HER4 عن طريق الارتباط بـ HER2 وبالتالي يعيق مسارات الإشارة PI3K, MAPK، مما قد يكون أحد الآليات المحتملة لتأثيرات السمية القلبية الناتجة (Eaton & Timm, 2023)، (Lin et al., 2021)،(Serie et al., 2017) .

٢. الوذمة الوعائية والحساسية المفرطة والتهاب الرئة الخلالي ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة.

هذه الحدثيات نادرة الحدوث وفي حال حصولها تحدث خلال 24 ساعة من التسريب. يتم إيقاف Trastuzumab في حال ملاحظة أي من هذه التأثيرات. ويمكن لبعض المرضى تحمل استئناف التسريب بعد العلاج المسبق (مثل الأسيتامينوفين والديفينهيدرامين).

تشمل الآثار الجانبية الأخرى أثناء العلاج الأحادي بـ Trastuzumab: الصداع والقشعريرة والغثيان/القيء وآلام البطن والإسهال والسعال وآلام الظهر والتهاب الأنف والتهاب البلعوم والضعف والتعب.

1.4. المقاومة:

تشير الدراسات السريرية إلى أن حوالي ثلثي مريضات سرطان الثدي لا يستجبن للعلاج بـ Trastuzumab، في حين أن المريضات اللواتي يظهرن استجابة أولية غالباً ما يُطورن مقاومة للعلاج مع مرور الوقت. وقد تم اقتراح عدة آليات لفهم كيفية مقاومة خلايا السرطان لعلاج Trastuzumab، أو تطويرها لهذه المقاومة لاحقاً. من أبرز هذه الآليات تغير حالة تعبير بروتين HER2 في الخلايا السرطانية. قد يحدث تقصير في الجزء الخارجي لبروتين HER2، مما يؤدي إلى فقدان Trastuzumab القدرة على الارتباط بالبروتين المُبتور وبالتالي عدم تثبيطه، فيبقى HER2 نشطاً بشكل دائم. كذلك، يمكن أن تُفعَّل مستقبلات أخرى من عائلة HER مثل EGFR، لتعويض غياب إشارة HER2 نتيجة تثبيط Trastuzumab، أو يتم تنشيط HER2 عبر آليات لا تتأثر بـ Trastuzumab. من الآليات الأخرى الهامة أيضاً، الطفرات الجينية التي تُفعّل بشكل دائم بعض مسارات الإشارة الخلوية، مثل مسار PI3K-Akt-mTOR، خاصةً في حال وجود طفرة اكتساب وظيفة في جين PI3KCA الذي يشفر الوحدة التحفيزية P110α وتؤدي إلى إنتاج بروتين PI3K مطفر يظهر نشاط كينازي مرتفع مقارنةً بـ PI3K الطبيعي ويحث الإشارات التالية لـ Akt، وبالتالي تعزيز النمو المستقل عن عوامل النمو، وزيادة غزو الخلايا وانتشارها. أو طفرة فقدان وظيفة في جين PTEN وهو من أكثر الجينات الكابحة للورم تعرضاً للطفرات في السرطان، إذ تؤدي الطفرة إلى توقف أو انخفاض إنتاج بروتين PTEN وبالتالي فقدان نشاط إنزيم

الفوسفاتاز مما يؤدي إلى تراكم PIP3 في غشاء الخلية ومن ثم تنشيط مفرط لمسار PI3K. هذا ما يؤدي إلى بقاء هذه المسارات نشطة بغضّ النظر عن تأثير Trastuzumab (Ligresti et al., 2009)، (Dillon & Miller, 2014)، (Chang et al., 2019).

يتم اللجوء إلى علاجات مركبة تشمل ثلاث مجموعات من الأدوية لزيادة فعالية Trastuzumab والتغلب على مقاومته، منها: الأجسام المضادة التي تستهدف ميادين أخرى من HER2 (مثل، Pertuzumab)، إذ أظهرت التجارب السريرية أن معدل الاستجابة الكاملة المرضية كان أعلى للمرضيات إيجابيات HER2 اللواتي تم علاجهن بمزيج من Pertuzumab وTrastuzumab وDocetaxel مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا بـ Trastuzumab وDocetaxel (Maadi et al., 2021a).

2. Pertuzumab:

2.1. آلية عمله:

هو ضد أحادي النسيلة مؤنسن بالكامل fully humanized recombinant monoclonal antibody، يمثل فئة جديدة من العوامل التي تمنع ديمرة HER2. تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2012 لاستخدامه بالمشاركة مع Trastuzumab وDocetaxel لعلاج مرضى سرطان الثدي النقيلي. وتعتمد آلية عمله المضاد للأورام بحسب الآتي:

- يرتبط الضد بشكل محدد مع الميدان الفرعي الثاني II من الميدان الخارجي لـHER2 ، ويحجب جيب الارتباط الضروري لديمرة المستقبل، وبالتالي يمنع ديمرة HER2 المتماثلة، والديمرة المتغايرة بين HER2 وHER3 المتواسطة بالربيطة. إن تثبيط الديمرة يؤدي إلى تثبيط تنشيط HER2 ومسارات الإشارة التي تعتمد على HER2.
- تنشيط السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) والسمية الخلوية بوساطة المتممة (CDC)، وهما جانبان أساسيان في النشاط المضاد للأورام بوساطة الجهاز المناعي (Drug

Treatments for HER2 Positive Breast Cancer Muye Fang 1a 1 Mercer Island .(Ishii et al., 2019)، (.High School, n.d

2.2. طرق الإعطاء:

يعطى وريدياً كجرعة أولية: 840 ملغ، ثم 420 ملغ كل 3 أسابيع (Capelan et al., 2013).

2.3. الآثار الجانبية:

١. السمية القلبية:

إنّ سمية القلب الناتجة عن العلاج بـ Pertuzumab أقل بكثير من السمية الناتجة عن علاج Trastuzumab، ولم يُؤدِّ الجمع بين Pertuzumab وTrastuzumab إلى زيادة ملحوظة في الآثار الجانبية القلبية.

٢. الإسهال:

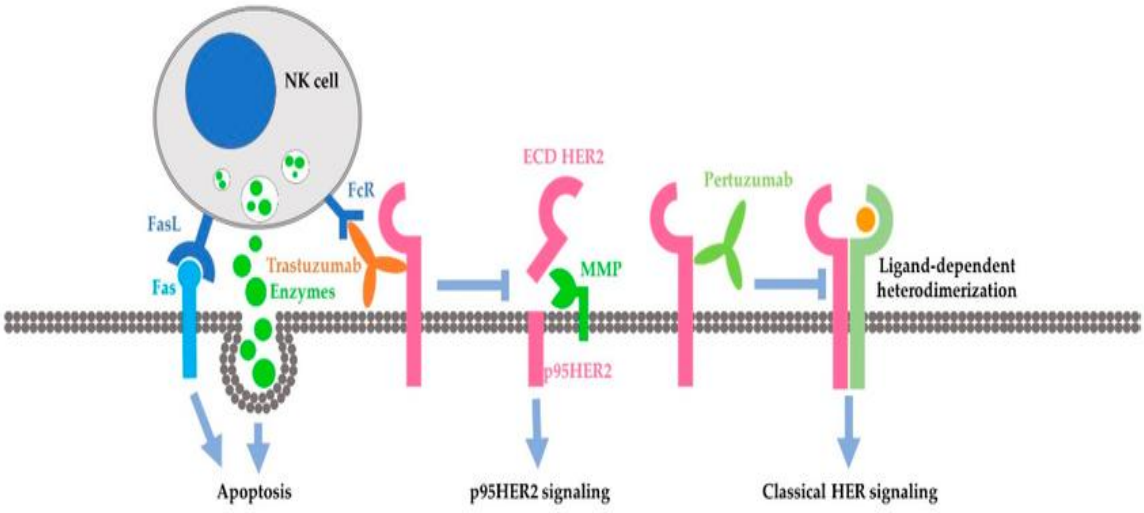
يُعد الإسهال هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً لدواء Pertuzumab. يتم التعبير عن HER1 وHER2 على أغشية الخلايا الظهارية المعوية، ويعملان معاً لتنظيم إفراز شوارد الكلور سلباً عبر مسارات PI3K وبروتين كيناز سي (PKC). وبالتالي، فإن إفراز شوارد الكلور الزائد قد يساهم في الإسهال الإفرازي الملاحظ (Ishii et .(al., 2019

3. التآزر بين Trastuzumab وPertuzumab لعلاج سرطان الثدي +HER2:

أظهرت الدراسات أن إضافة Pertuzumab إلى Trastuzumab كعلاج مساعد مع العلاج الكيميائي قد أدت إلى نتائج أفضل بين المريضات اللواتي يعانين من سرطان الثدي المبكر إيجابي HER2، وتشمل الآليات الكامنة وراء التأثير التآزري بين Trastuzumab وPertuzumab، (الشكل 10):

١. التآزر بسبب الوظائف المختلفة لهذين الضدين في استهداف خلايا السرطان إيجابية HER2: Trastuzumab يثبط الديمرة المتماثلة لـ HER2 ومسارات الإشارة المفعلة بواسطة المثنويات المتماثلة لـ HER2، بينما يعيق Pertuzumab بشكل تفضيلي الديمرة المتغايرة لـ HER2 مع EGFR وHER3 وHER4، ومسارات الإشارة المفعلة بواسطة الديمرة المتغايرة لـ HER2. Trastuzumab وليس Pertuzumab يثبط الإشارة المتواسطة بالمثنويات المتماثلة لـ HER2 والمتغايرة مع HER3 المستقلة عن الربيطة، بالمقابل، يمنع Pertuzumab الديمرة المعتمدة على الربيطة لـ HER2 مع HER3.

٢. التآزر الجزئي بين Trastuzumab وPertuzumab بسبب زيادة ألفة الربط تجاه جزيء HER2 الناجم عن التفاعلات التعاونية بين الضدين. يفترض هذا النموذج أن الضدين يمكن أن يتواجدا في نفس المكان على الميدان الخارجي لجزيء HER2 نفسه. بعد ارتباط Trastuzumab، يصبح المستقبل ذا مرونة عالية highly plastic، وبشكل خاص الميدانان I وIII، مما يعزز ارتباط Pertuzumab من HER2. من ناحية أخرى، يؤدي ارتباط Pertuzumab بـ HER2 إلى تفاعلات جديدة بين HER2 وTrastuzumab. يثبط الارتباط المعزز لكلا الضدين بـ HER2 ديمرة HER2. بالتالي إن ارتباط Trastuzumab وPertuzumab بخلايا إيجابية HER2 يزداد عندما يُستخدم الضدان معاً مقارنةً عندما يُستخدمان بشكل منفصل (Nami et al., 2018).



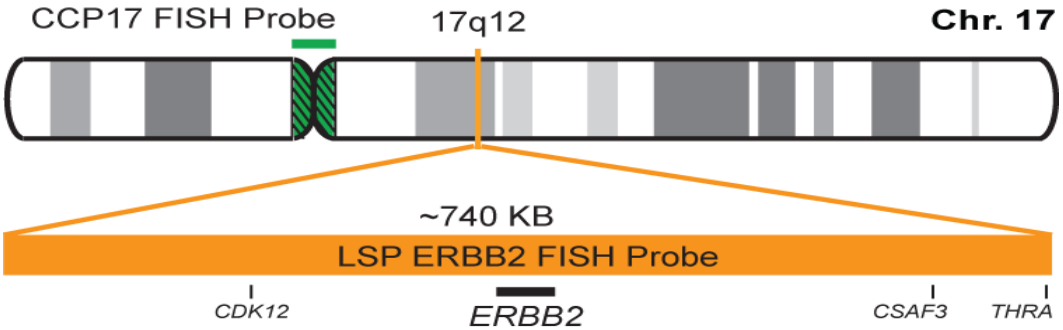
الشكل 10، آلية عمل Trastuzumab وPertuzumab (Nami et al., 2018)

الباب الرابع: جين *HER2*

1. جين *HER2*:

يقع جين *HER2* على الذراع القصير للصبغي 17 (17q12)، ويتكون من 35 إكسوناً، ويشفر بروتيناً سكرياً هو مستقبل عامل النمو البشروي البشري 2 (HER2)، (الشكل 11). تم تنسيل الجين عام 1983، ويُعد أحد الجينات الأولية المسببة للأورام proto-oncogenes ذات معدل الطفرات المرتفع. يساهم تنشيط مستقبل HER2 في تنظيم نمو الخلايا والتمايز وغزو أنسجة أخرى (Gaibar et al., 2020)، (Chen et al., n.d.).

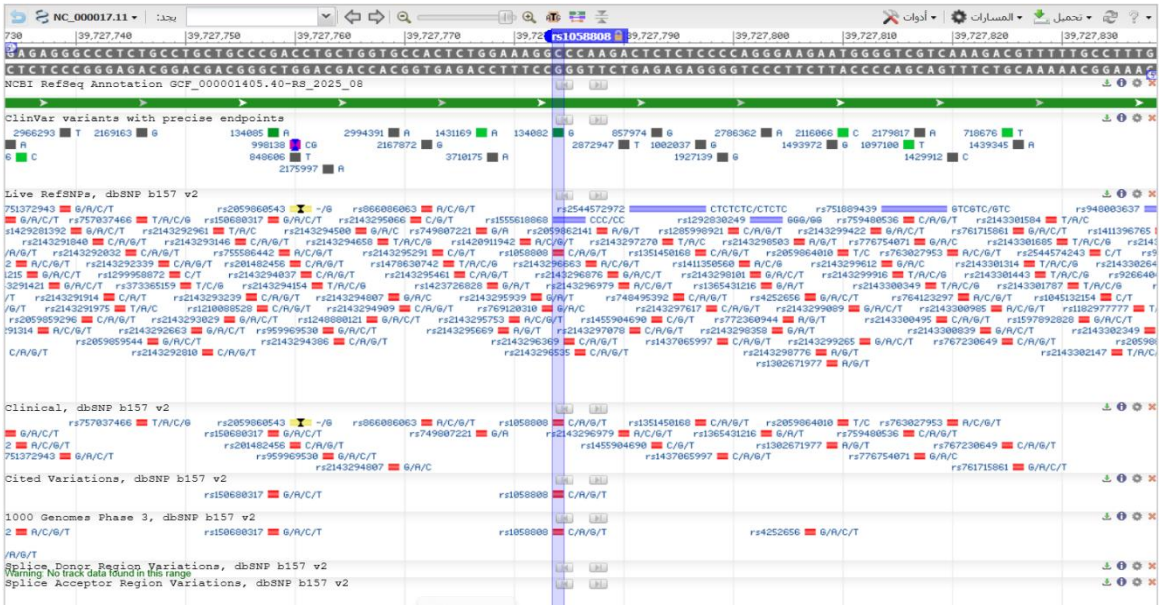
ويعد تضخيم جين *HER2*، أو الإفراط في التعبير البروتيني عنه آليةً رئيسةً للتسرطن، ويحدث التعبير المفرط عن HER2 في 20–30% من جميع مريضات سرطان الثدي، وقد أُثبت ارتباطه بنمط ظاهري عدواني، وهو سرطان الثدي إيجابي HER2. وقد أظهرت دراساتٌ أخرى وجود HER2 أيضاً في أورامٍ خبيثةٍ أخرى، بما في ذلك سرطان المعدة وسرطان القولون والمستقيم والمبيض والبروستات والرئة، ويُستخدم كواصم حيوي تنبؤي رئيس لتحديد المرضى الذين قد يستفيدون من العلاج بعوامل مضادة لـ HER2. لذا، هناك العديد من أدوية السرطان المختلفة المعتمدة من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والتي تستهدف مستقبل HER2، بما في ذلك الأضداد وحيدة النسيلة، ومثبطات التيروزين كيناز (TKIs) (Gaibar et al., 2020)، (Novillo et al., 2023b).



الشكل 11، موقع جين *HER2* على الصبغي 17 (*ERBB2/CCP17 FISH Probe Kit - CytoTest*, n.d.)

2. التعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد في جين *HER2*:

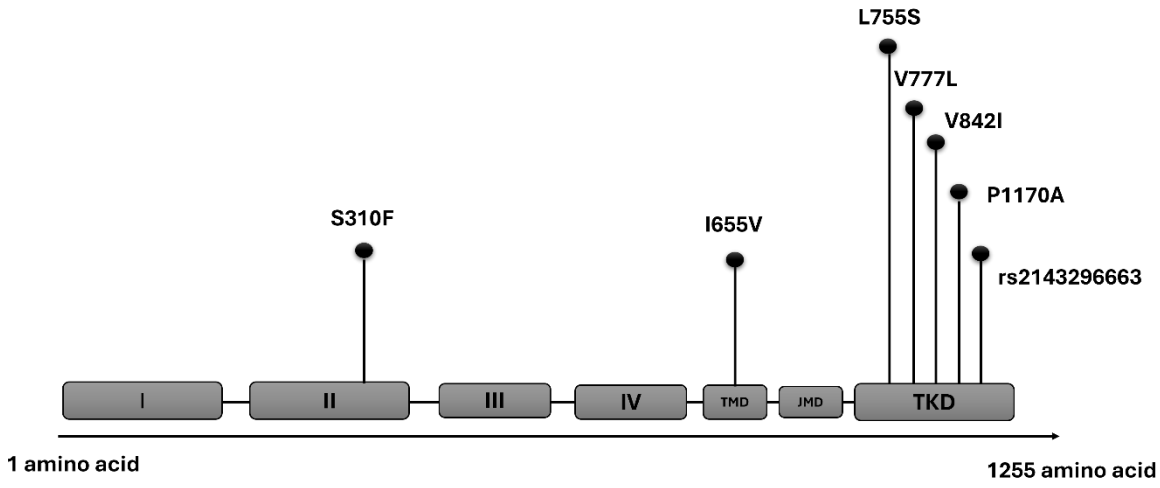
يمتلك جين *HER2* تبدلات جينية Genetic Variations تتمثل في تعددات شكلية في عدة مواقع يحدث فيها استبدال نوكليوتيد بآخر، تتوضع غالبية هذه الطفرات في الميدان خارج الخلوي وميدان الكيناز داخل الخلوي وعدد قليل في الميدان العابر للغشاء، تؤثر على عدد نسخ جين *HER2* وتعبيره البروتيني في الخلايا، وبالتالي تمتلك دوراً رئيساً في حدوث السرطانات وخاصة سرطان الثدي. في المقابل، عزت بيانات من دراسات سريرية وما قبل سريرية طفرات جسدية في *HER2*، تؤثر على الاستجابة للعلاج المضاد لـ HER2. أبرزها S310F التي تتوضع في الميدان خارج الخلوي وI655V في الميدان العابر للغشاء وL755S وV777L وV842I وP1170A تتوضع في ميدان الكيناز داخل الخلوي، وتسبب زيادة نمو الورم وقد تؤدي إلى حدوث مقاومة للعلاج المضاد لـ HER2 (Gaibar et al., 2020)، (Vázquez-Ibarra et al., 2019)، (Cocco et al., 2019). يظهر (الشكل 12) غنى المنطقة الجينية من جين *HER2* المتضمنة التعدد الشكلي rs1058808 (P1170A) بالتعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد.



الشكل 12، المنطقة الجينية من جين *HER2* المتضمنة التعدد الشكلي rs1058808، ويظهر ضمنها العديد من التعددات الشكلية المحتملة، ترمز لها المربعات الحمراء (*Chr17: 39.73M-39.73M* - *Variation Viewer*, n.d.)

3. العلاقة بين التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 والاستجابة للعلاج بـ Trastuzumab وPertuzumab:

يتوضع التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 والمعروف أيضاً باسم P1170A، في الإكسون الواحد والثلاثون 31 لجين *HER2* في منطقة تُشفّر المجال التنظيمي داخل الخلوي، ويؤدي إلى التبدل النوكليوتيدي G بدلاً عن C. ينجم عن هذا التبدل تغير الحمض الأميني من البرولين إلى الآلانين في الموقع 1170 (Pro1170Ala) في الميدان داخل الخلوي الطرفي في النهاية الكربوكسيلية، (الشكل 13). يؤثر هذا التغير على بنية ووظيفة بروتين HER2. وقد يُغيّر مسارات الإشارة، ويكون له دور في التسرطن (Vázquez-Ibarra et al., 2019). ينتشر التعدد الشكلي بتواتر 63% للأليل الطافر G و37% للأليل الطبيعي C لدى الأوروبيين و37.5% للأليل الطافر G و62.5% للأليل الطبيعي C لدى الآسيويين (*Rs1058808 RefSNP Report - DbSNP - NCBI*, n.d.). وكشفت دراسة أجريت في الصين أن الأليل G في موقع rs1058808 مرتبط بزيادة التعبير الجيني لـ *HER2* (Su et al., 2015). كما بينت دراسة أخرى أجريت في إسبانيا أنه يمكن اعتبار الأليل G في موقع rs1058808 واصماً حيوياً محتملاً للاستجابة الجيدة للعلاج المساعد Neoadjuvant باستخدام Trastuzumab وPertuzumab لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2 في مرحلة مبكرة (Novillo et al., 2023a).



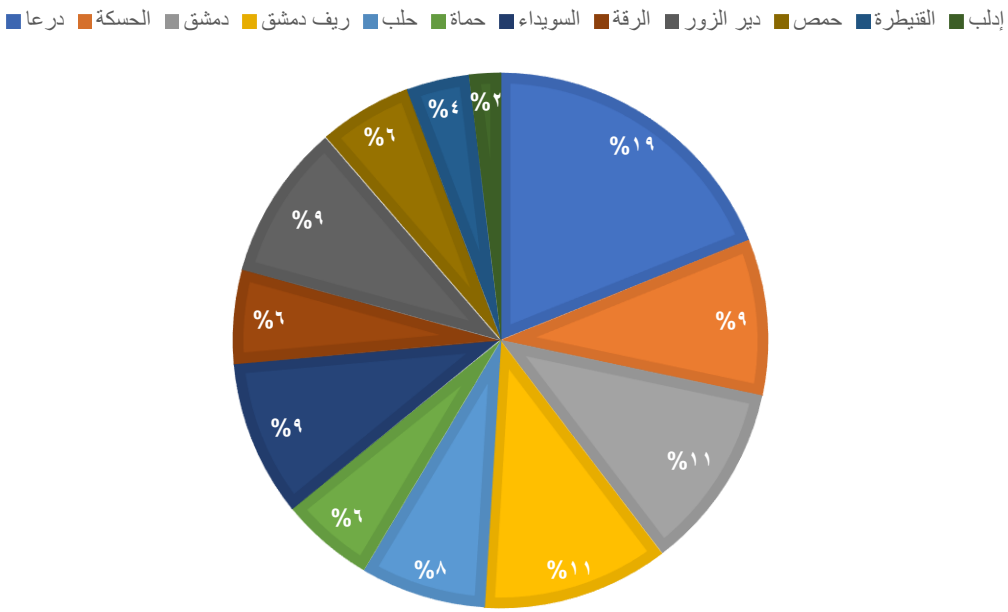
الشكل 13، التعددات الشكلية في مستقبل HER2

الفصل الثاني: مواد البحث وطرائقه

2.1. تصميم الدراسة Study Design:

قمنا بدراسة حشدية استباقية Prospective Cohort Study شمَلَت 62 مريضة مشخصة إصابتهن حديثاً بسرطان الثدي إيجابي HER2 وتتم معالجتهن مناعياً بالأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد HER2، Trastuzumab وPertuzumab، ضمن بروتوكول علاجي متكامل كعلاج مساعد ما قبل الجراحة Neoadjuvant. حازت الدراسة على موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الصيدلة في جامعة دمشق برقم (3028) تاريخ (17/7/2024)، إضافة إلى الحصول على الموافقة المستنيرة لأفراد الدراسة Informed Consent قبل انخراطهن فيها، وذلك بعد تقديم الشروحات الوافية عن هدف الدراسة والفوائد المرجوة منها والمخاطر المحتملة.

جمعت العينات من مستشفى البيروني الجامعي في الفترة الممتدة بين شهر تشرين أول من عام 2024 حتى شهر كانون الثاني من عام 2025 وتمت متابعة المريضات لمدة 6 أشهر من تاريخ بدء العلاج من خلال زيارة المستشفى ومراجعة سجلاتهن الطبية والاتصال بهن هاتفياً بشكل دوري. تراوحت أعمار مجموعة الدراسة بين 30–60 عاماً بمتوسط: 46 عاماً، وشملت العينات مختلف المحافظات السورية وتوزعت كما في (الشكل 14):



الشكل 14، توزع عينات الدراسة على المحافظات السورية

2.2. جمهرة الدراسة Study Population:

1.2. معايير الاشتمال Inclusion Criteria:

مريضات سرطان ثدي إيجابيات HER2 مشخصات حديثاً وغير معالجات ومرشحات للعلاج البيولوجي.

العمر 30–60 عاماً.

2.2. معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

مريضات سرطان ثدي إيجابيات HER2 معالجات سابقاً سواءً معالجة كيميائية، هرمونية، جراحية وغيرها، وذلك لتوحيد معايير الدراسة بدقة من خلال متابعة المريضات، وجود أورام أخرى سابقة للإصابة بـ سرطان الثدي إيجابي HER2.

2.3. الاعتيان Sampling:

جُمع 5 مل من عينات الدم الوريدي في أنابيب حاوية على مانع التخثر (EDTA) من المريضات الموافقات لمعايير الاشتمال بعد أخذ الموافقة المطلوبة، وحفظت في المجمدة بدرجة حرارة 20°C− في مركز أبحاث العلاجات الحيوية لحين العمل عليها.

2.4. الموافقة المستنيرة:

الموافقة المستنيرة Informed Consent

أنت مدعوة للمشاركة في بحث بعنوان:

تحري الارتباط بين التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد rs1058808 في جين *HER2* والاستجابة للعلاج بضدي Trastuzumab+Pertuzumab لدى مريضات سرطان ثدي سوريات إيجابيات الـ HER2

تجري الدراسة من قِبل طالبة الدراسات العليا أماني أسعد | كلية الصيدلة – جامعة دمشق.

بإشراف الأستاذ الدكتور مجد الجمالي | كلية الصيدلة – جامعة دمشق.

مشاركة الأستاذة الدكتورة نسرين خازم | كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

أهداف البحث: تحري تواتر التعدد الشكلي مفرد النوكليوتيد لدى عينة من مريضات سرطان ثدي سوريات إيجابيات الـ HER2 وارتباطه مع الاستجابة الجيدة للعلاج بـ Trastuzumab+Peratuzumab.

الفوائد المتوقعة: من الممكن أن يساعد البحث في إيجاد وسيلة للتنبؤ بالاستجابة الجيدة للعلاج، وبالتالي وضع خطة علاج مناسبة وتخفيف الآثار الجانبية السيئة للعلاج في حال الاستجابة السيئة.

المخاطر المحتملة: لا يترافق هذا البحث مع أية مخاطر أو إزعاجات للمتطوعة.

المدة المتوقعة للمشاركة في البحث: سنتان.

شروط المشاركة في البحث:

١. المشاركة **طوعية:** إن اشتراكك في هذه الدراسة طوعي ولك الحق في الانسحاب متى شئت ولن يؤثر ذلك سلباً على نوعية الرعاية الصحية التي ستتلقينها.
٢. مشاركتك في هذا البحث **مجانية** ولن يترتب عليك أي تكاليف مادية ولن تتعرضين لأية مخاطر جراء هذه المشاركة.
٣. يمكنك طرح الأسئلة في أي وقت وستتلقين الإجابة الصريحة عليها.
٤. ستزودين بجميع نتائج التحاليل المجراة مجاناً.
٥. سيجري التعامل مع هويتك ومع جميع النتائج الخاصة بك بسرية تامة.

إذا كان لديك أية استفسارات أو أسئلة في أيّة مرحلة من مراحل الدراسة والمتابعة يمكنك الاتصال بالطالبة أماني أسعد.

البريد الالكتروني: amanyassaad7@gmail.com

الهاتف: 0962953278

المطلوب لدى المشاركة: ملء الاستمارة المرافقة، والتبرع ب ٥ مل دم وريدي.

قسم يملأ من قبل المريضة: أقرأ بأنني قد قرأت/قُرِأَت عليّ المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها، وأتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بالدراسة وتلقيت عنها إجابات وافية.

وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطالبة أماني أسعد في كلية الصيدلة – جامعة دمشق، وأوافق على استخدام عينة الدم المأخوذة مني. وأؤكد على ذلك بتوقيعي أدناه:

اسم المشاركة..... التوقيع..... دمشق في ...../...../.....

*إذا كانت المريضة أو الممثل المخول قانوناً عن المريض لا يستطيع القراءة أو الكتابة (أميّة أو كفيفة)

اسم الشاهد المحايد..... التوقيع..... دمشق في ...../...../.....

اسم المريضة (يكتبه الشاهد المحايد) .....

الانسحاب من الدراسة

اسم المشاركة..... التوقيع..... دمشق في ...../...../.....

قسم يملأ من قبل الباحث:

أقر أنا الموقع أدناه بأنني قد شرحت نموذج الموافقة المستنيرة هذا بالكامل للمريضة المذكورة أعلاه و/أو الممثل المخول قانوناً عن المريضة.

اسم الباحثة أماني أسعد التوقيع..... دمشق في ...../...../.....

(يحتفظ الباحث بالنسخة الأصلية وتعطى نسخة للمشارك)

2.5. تقييم الحالة السريرية للمريضات:

قُيمت الاستجابة العلاجية للمريضات من قبل الأطباء السريرين في مستشفى البيروني الجامعي بناء على معايير RECIST.

تم تقييم المريضات في ثلاث نقاط زمنية:

- بعد 3 أشهر من العلاج (4 جرعات علاجية)
- ثم بعد 3 أشهر أخرى من العلاج (4 جرعات علاجية)
- بعد إجراء الجراحة

اعتبرت المريضات اللواتي حققن استجابة كاملة CR أو شبه كاملة بمثابة استجابة جيدة Good Response، والمريضات اللواتي حققن استجابة جزئية أو مرض ثابت أو مرض متقدم بمثابة استجابة ضعيفة Poor Response. اعتُمد التقييم بعد انتهاء العلاج المساعد Neoadjuvant دون الأخذ بالاعتبار ما بعد الجراحة بسبب عدم رغبة عدد كبير من المريضات بإجراء الجراحة لأسباب اجتماعية ونفسية. وصُنفت المريضات إلى مريضات تمت معالجتهن بـ Trastuzumab+Pertuzumab (30 مريضة) ومريضات تمت معالجتهن بـ Trastuzumab كعلاج Neoadjuvant (23 مريضة). كما تم التقييم لـ 40 مريضة بعد إجراء الجراحة (المريضات اللواتي وافقن على إجراء الجراحة): 23 مريضة عولجت بـ T+P و17 مريضة عولجت بـ T فقط.

2.6. المواد والأجهزة المستخدمة

2.6.1. المواد والأجهزة المستخدمة في عزل الـ DNA وقياس تركيزه ونقاوته:

- دارئة حل الكريات الحمر TE buffer [10mM Tris/Hcl/ 1mM EDTA]
- Tris/Hcl من شركة Avonchem, UK
- EDTA من شركة HiMedia, India

- عتيدة استخلاص الدنا من الدم من شركة Intron
- إيتانول من شركة Avonchem, UK
- أنابيب تثفيل 1.5 ml
- مثقلة أنابيب 1.5 ml من شركة ROTOFIX 32 A, Germany
- جهاز نانو دروب من شركة Thermo Scientific, USA
- حمام مائي
- مجمدة −20°

2.6.2. المواد والأجهزة المستخدمة في الـ PCR والرحلان الكهربائي:

- زوج من المشارع من شركة Macrogene, Korea مجفدة ومنقاة بتقنية MOPC (تمّ حلها حسب تعليمات الشركة المصنعة)
- عتيدة OnePCR™ من شركة New England Biolabs NEB, USA
- ماء خالي النكلياز من شركة rojetechnologies, Iran
- آغاروز من شركة genedirex, Taiwan
- دارئة الترحيل Tris Acetate-EDTA buffer (TAE) 0.5X من شركة Clever Scientific, UK
- محلول الايثيديوم بروماید 1% من شركة Carl Roth, Germany
- سلم عياريات الدنا 100 زوج أساس 100bp DNA Ladder من شركة Genedirex, Taiwan
- أنابيب تثفيل 0.2 ml (أنابيب PCR)
- رؤوس ممصات Tips مختلفة الأحجام (10µl, 100µl, 1000µl)
- جهاز مدور حراري PCR من شركة BIOER، China
- حجرة إظهار الهلام بالأشعة فوق البنفسجية من شركة Cleaver Scientific، UK
- حمام مائي

- جهاز رحلان كهربائي Mini Run GE-100، China

2.7. استخلاص الدنا المجيني DNA Extraction:

أُجريت مراحل البحث في مركز أبحاث العلاجات الحيوية في كلية الطب البشري، جامعة دمشق.

استُخلص الدنا المجيني من الكريات البيض من العينات المحفوظة بعد فك تجميدها، باستخدام عتيدة استخلاص الدنا من شركة Intron الصينية مع إجراء تعديلات على البروتوكول المرفق من الشركة المصنعة وفقاً للتالي:

- تم وضع 200µl من عينة الدم المحيطي المجموع على EDTA في أنبوب تثفيل سعة 2 ml وأُكمل الحجم إلى 1.5 ml بدارئة حل الكريات الحمر.
- تم التثفيل لمدة 5 دقائق بسرعة 7000g.
- رُمي الجزء الأكبر من الطافي وتُرك حوالي 300µl، ثم تم إعادة حل الرسابة.

ثم تم تطبيق بروتوكول الشركة المصنعة:

- أُضيف 20µl من محلول Proteinase K و5µl من محلول RNase، مُزج وحُضن عدة دقائق في درجة حرارة الغرفة.
- أُضيف 200µl من محلول BL، مُزج وحُضن 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة، ثم حُضن بالدرجة 56° C في حمام مائي مدة نصف ساعة مع تقليب 4–3 مرات للأنبوب حتى الوصول للون أخضر غامق.
- تم إجراء تثفيل سريع.
- أُضيف 200 µl إيتانول مطلق، مُزج بشكل جيد بـ Vortex ثم تم اجراء تثفيل سريع.
- نُقل المحلول بحذر الى أنبوب سيليكاجل وتم التثفيل بسرعة 18000g لمدة 5 دقائق.
- تم التخلص من أنبوب الجمع ووُضع أنبوب آخر، ثم أُضيف محلول 700 µl من محلول WA وتم التثفيل بسرعة 18000g لمدة 5 دقائق.

- تم التخلص من أنبوب الجمع ووضع أنبوب آخر، ثم أُضيف محلول 700 µl من محلول WB وتم التثفيل بسرعة 18000g لمدة 5 دقائق.
- تم إعادة الخطوة السابقة مرة أخرى، وتم التخلص من أنبوب الجمع.
- وُضع أنبوب السيليكاجل في أنبوب تثفيل 1.5ml ثم أُضيف 30–100µl من محلول CE، وتم الحضن 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة ثم تم التثفيل بسرعة 18000g لمدة 3 دقائق.
- تم إجراء خطوة إضافية، تم سحب محلول CE الحاوي على الـ DNA ثم وضعه مرة أخرى في أنبوب السيليكاجل ذاته وتثفيله بسرعة 18000g مدة 3 دقائق.
- تم حفظ عينات الدنا في مجمدة 20–.

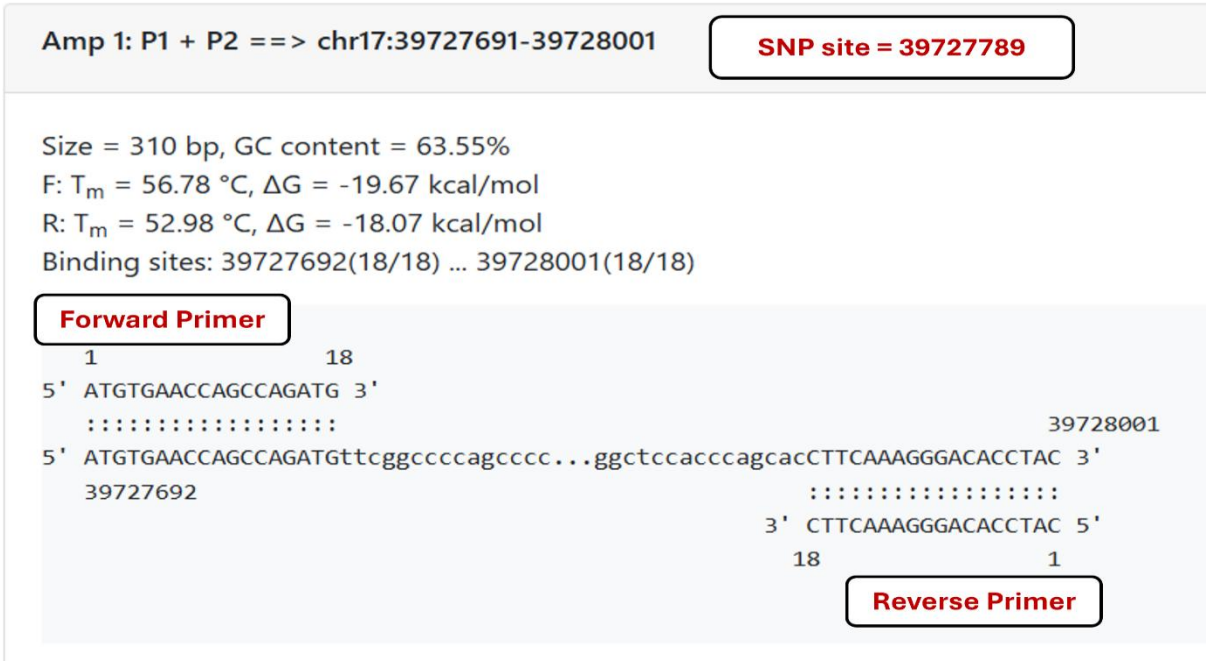
2.8. قياس تركيز ونقاوة الـ DNA:

تم قياس تركيز الدنا المستخلص وتقييم نقاوته باستخدام جهاز NanoDrop^{TM} 2000 حيثُ أُخِذت التراكيز المحسوبة عند طول موجة 260 نانومتر وهو الامتصاص الأعظمي للضوء من قبل الدنا، والنّقاوة المُقدّرة من الجهاز بقياس الامتصاصية عند طولي الموجة 260 و280 نانومتر. أيضاً أجري رحلان كهربائي للدنا الجينومي المستخلص للتأكد من جودة الدنا: حيث حُضرت هلامة آغاروز 1.5% وحُقن 5µl من الـ DNA في الآبار بعد مزجها مع 3µl من صباغ التحميل Loading Dye وجرى الترحيل بفولتاج 100 فولط ولمدة 30 دقيقة.

2.9. اختيار المشارع والتّحقق من نوعيّتها باستخدام أدوات المعلوماتيّة الحيويّة:

ضُخّم موقع من جين *HER2* بتفاعل البوليميراز التسلسلي Polymerase Chain Reaction (PCR) باستخدام شفع من المشارع اقتبس من دراسة Wang وزملاؤه (V. Wang et al., 2013). كما تم التحقق من

نوعيّة المشارع عبر برمجيتي المعلوماتية الحيوية "MFE primer وأداة البلاست Blast المُتاحة من المركز القومي لمعلومات التكنولوجيا الحيويّة (NCBI)" (الشكل 15).



الشكل 15، التحقق من ارتباط المشارع مع الشدفة المطلوبة من خلال برمجية MFE primer

2.10. إجراء تفاعل PCR:

أُجريَ تفاعل البوليمراز التسلسلي بواسطة جهاز المدوّر الحراري Life Eco Thermal Cycler BioEr واستُخدم مزيج البلمرة الجاهز Master mix، تضمنت أنابيب تفاعل PCR المكونات التالية وفق تعليمات الشركة المصنّعة حيث ضُبطت شروط التفاعل وأُمثلت وقد تم العمل على الثلج:

PCR Master Mix	12.5µl
Forward Primer (10pmol/µl)	1µl
Reverse Primer (10pmol/µl)	1µl
Template DNA	50-100 ng/µl
DMSO	0.4µl
dd H_2O	up to 25µl

استخدمت المشارع ذات التسلسل التالي بناءً على دراسة (V. Wang et al., 2013):

Forward Primer: 5′-ATGTGAACCAGCCAGATG-3′

Reverse Primer: 5′-GTAGGTGTCCCTTTGAAG-3′

والتي تعطي شدفة بطول 310bp تحوي التعدد الشكلي المدروس. واستُخدم البرنامج الحراري التالي حسب توصيات الشركة المصنعة لمزيج البلمرة ودرجة انصهار المشارع بعد أمثلة الشروط:

Step	Temperature (°C)	Time	Cycle number
Initial denaturation	94	3 min	1
Denaturation	94	30 sec	35
Annealing	58	25 sec	
Elongation	72	30 sec	
Final elongation	72	3 min	1

إذ تم البدء باستخدام درجة حرارة التلدين المستخدمة من قبل wang وزملاؤه 53°C ولم نحصل على عصابة جيدة مع منتجات ثانوية كثيرة، ثم تم إجراء عدة تفاعلات PCR باستخدام عدة درجات حرارة تلدين متزايدة تدريجياً بفارق درجة واحدة بدءاً من 50°C حتى 62°C. حصلنا على المنتج المطلوب بشكل واضح مع منتجات ثانوية ضعيفة جداً عند 58°C وعند هذه الدرجة تم إجراء عدة تفاعلات PCR بمتغير واحد في كل مرة لكل من عدد الدورات (35–40 دورة) وزمن التلدين (25–30 Sec) وحجم المشارع (1–1.5 µl) وتركيز الدنا البدئي (50–70–100 ng/µl)، وذلك للحصول على العصابة الأوضح وتجنب المنتجات الثانوية وPrimer Dimer.

حصلنا على العصابة الأفضل بالشروط المذكورة في الجدول السابق مع وجود منتجات ثانوية ضعيفة أيضاً، لتجنب هذه المنتجات تم إضافة DMSO الذي يحسن من ارتباط المشارع بمكانها ويقلل البنى الثانوية، إذ يرتبط مع الدنا ويجعله أكثر قابلية للتفكك ويقلل من إعادة ارتباط شريطي الدنا وبالتالي يمكّن أنزيم البوليميراز من العمل بكفاءة أفضل.

2.11. تحضير هلامة الآغاروز:

أُجري الرحلان الكهربائي للتأكد من نجاح تفاعلات البوليمراز المتسلسل في تضخيم الشدفة المطلوبة، بحسب الخطوات التالية:

- تم تمديد وقاء stock Buffer TAE المستخدم من شركة Cleaver Scientific من 50X حتى يصبح 1X وذلك بأخذ 20 مل من الوقاء الأم (50X) وإتمام الحجم بالماء المقطر إلى 1 لتر.
- لتحضير هلامة 50 مل بتركيز 2%، تم وزن 1 غرام من مسحوق الأغاروز المستخدم من شركة Genedirex، وحُلّت الكمية الموزونة في 50 مل من وقاء TAE (1X) باستخدام المايكرويف حتى تمام الذوبان والحصول على محلول رائق وشفاف، وصُبَّ الهلام السائل ببطء بعد إزالة الفقاعات المتشكّلة وتثبيت المشط المناسب في طرف الهلام لتشكيل الآبار التي سيحقن فيها ناتج تفاعل PCR وإضافة 5 ميكروليتر من محلول بروميد الإيتيديوم 1%.
- بعد تمام التهلّم (بعد قرابة 20 دقيقة) تمت إزالة المشط بشكل عمودي بحذر للحفاظ على الآبار ونقلت الهلامة إلى وعاء الرحلان ثم أُضيف وقاء الرحلان TAE (1X) ليغمر الهلامة ويملأ الوعاء.

2.12. تحميل العينات:

حُقن 5µl من العينات في الآبار بعد مزجها مع صباغ التحميل بنسبة 1/5، وتم ترحيلها مع سلّم عياريات الدنا بقياسات 100 زوج أساس (2.5µl في البئر الأول)، وجرى الترحيل بفولطاج 100 فولط لمدة 30 دقيقة حتى وصول الصباغ إلى ثلاثة أرباع الهلامة، ومن ثمّ الإظهار بالأشعة فوق البنفسجية.

2.13. تحري ناتج PCR:

أُظهر ناتج الرحلان الكهربائي بالأشعة فوق البنفسجية وتم التأكد من وجود عصابة بطول 310bp دون وجود منتجات ثانوية باستخدام سلم عياريات الدنا 100bp الذي يدلنا على طول العصابة الناتجة، نتج لدينا عصابة بطول مقارب لـ 310bp.

2.14. تحضير منتجات PCR للسلسلة:

غُلفت الأنابيب الحاوية على عينات الدنا المضخمة بورق البارافين بشكل جيد وأُرسلت إلى مخابر Macrogen في كوريا الجنوبية لإجراء السلسلة.

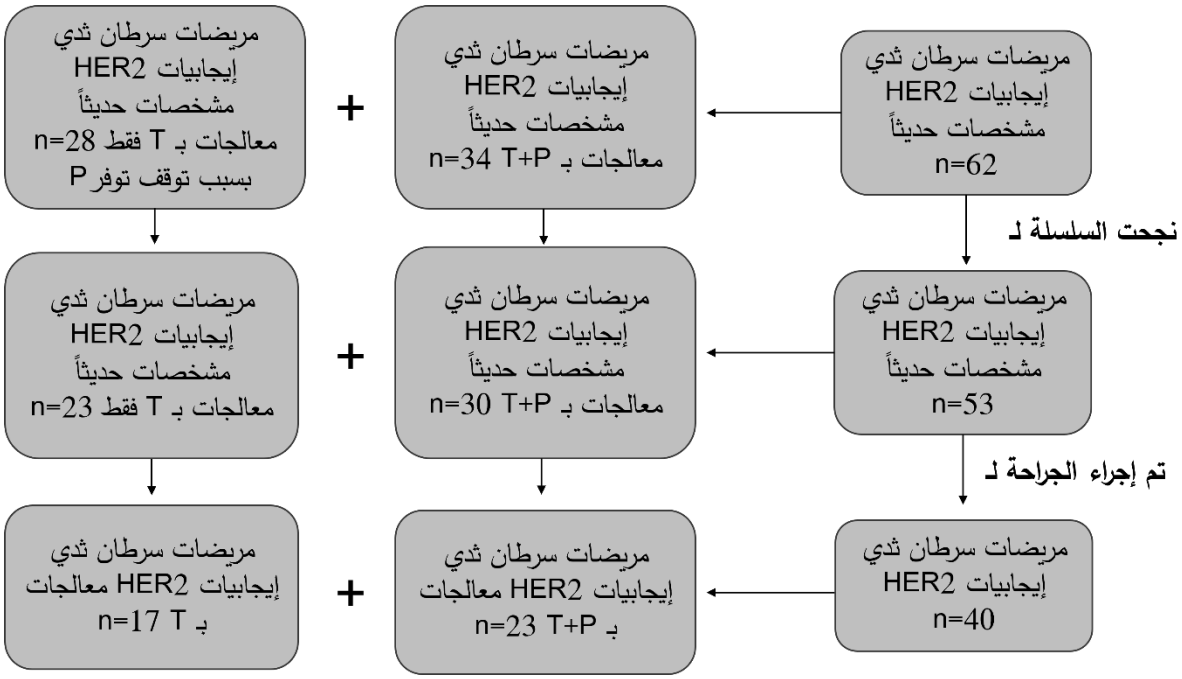
2.15. الدراسة الإحصائية:

أُجري التحليل الإحصائي للأنماط الجينية باستخدام برنامج GraphPad Prism (version 8.0.1). وتمت مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل بين مجموعات الدراسة باستخدام اختبار Chi-square لمعرفة فيما إذا كانت الفروقات الملاحظة يُعتد بها إحصائياً (P-value< 0.05)، أو أن هذه الفروقات ناتجة عن المصادفة (P-value> 0.05).

الفصل الثالث: النتائج

3.1. الخصائص الديموغرافية لجمهرة الدراسة:

ضمت هذه الدراسة 62 مريضة تمت معالجتهن مناعياً Neoadjuvant باستخدام الأضداد الموجهة ضد مستقبل HER2، Trastuzumab أو Trastuzumab+Pertuzumab، بالتزامن مع العلاج الكيميائي بـ Paclitaxel وCarboplatin، والعلاج الهرموني بـ Goserelin للمريضات إيجابيات المستقبلات الهرمونية فقط ضمن برتوكول علاجي متكامل، وتم استبعاد 9 مريضات من الدراسة بسبب عدم نجاح السلسلة.



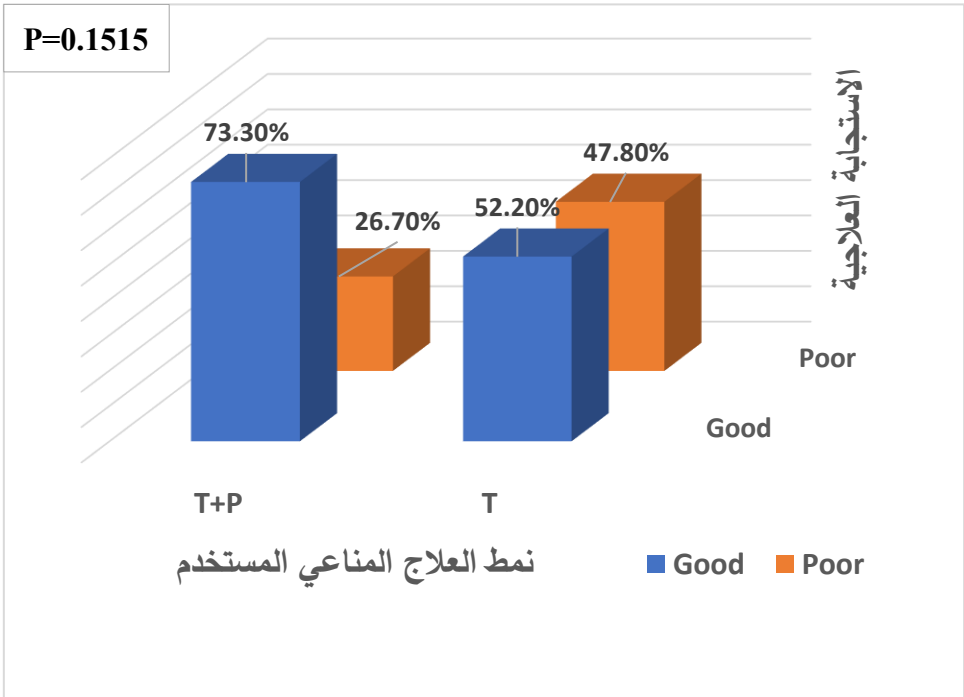
يبين (الجدول 1) التالي الخصائص الديموغرافية والمواصفات العامة لجمهرة الدراسة:

الجدول 1، المواصفات العامة والخصائص الديموغرافية لجمهرة الدراسة		
الصفة الديموغرافية		N (%)
العمر		30–60 عاماً (وسطياً 46 ±9.006)
الجنس	أنثى	53 (100%)
	الجانب الأيمن	21 (39.6%)

موقع الورم	الجانب الأيسر	32 (%60.4)
النمط النسيجي	Ductal	47 (%88.7)
	Lobular	6 (%11.3)
الدرجة النسيجية	I	0
	II	33 (%62)
	III	20 (%38)
حالة HER2	إيجابي	53 (%100)
	سلبي	0
حالة ER	إيجابي	23 (%43.4)
	سلبي	30 (%56.6)
حالة PR	إيجابي	21 (%39.6)
	سلبي	32 (%60.4)
حالة القلب	جيدة	51 (%96.2)
	سمية	2 (%3.8)
الاستجابة للعلاج	جيدة	34 (%64.15)
	ضعيفة	19 (%35.85)
العلاج الموجه ضد HER2	Trastuzumab + Pertuzumab	30 (%56.6)
	Trastuzumab	23 (%43.4)
العلاج الكيميائي	Carboplatin+ Paclitaxel	53 (%100)
العلاج الهرموني (إيجابيات المستقبلات الهرمونية)	Goserelin	19 (%35.8)

3.2. العلاقة بين الاستجابة العلاجية ونمط العلاج المناعي لدى المريضات في جمهرة الدراسة:

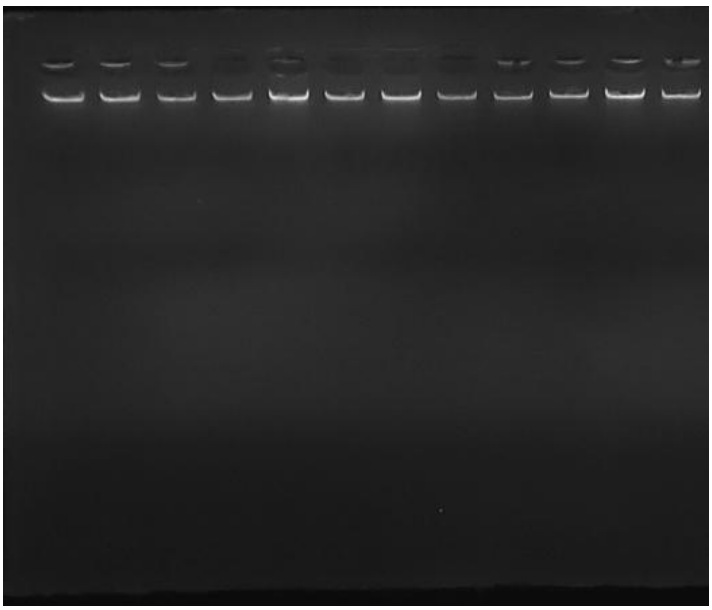
تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى المريضات في جمهرة الدراسة وفقاً لنمط العلاج المناعي المستخدم، حيث توزعت المريضات كالتالي: 22 مريضة (73.3%) ذات استجابة جيدة عُولجن بـ T+P مقابل 12 مريضة (52.2%) ذات استجابة جيدة عُولجن بـ T فقط، و8 مريضات (26.7%) ذات استجابة ضعيفة عُولجن بـ T+P مقابل 11 مريضة (47.8%) ذات استجابة ضعيفة عُولجن بـ T فقط. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً، إذ كانت قيمة p تساوي 0.1515، (الشكل 16).



الشكل 16، مقارنة الاستجابة العلاجية لدى المريضات من حيث نمط العلاج المناعي

3.3. قياس تركيز ونقاوة DNA:

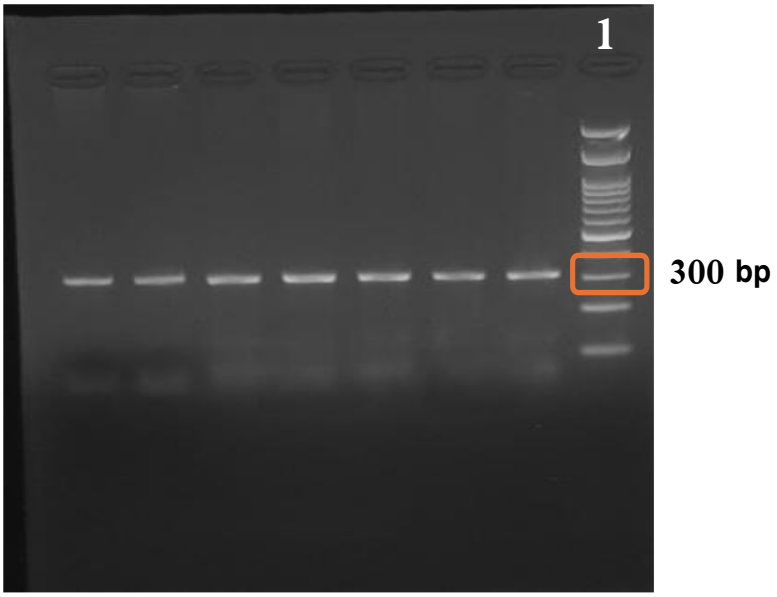
تم قياس تركيز ونقاوة DNA بجهاز Nanodrop وقراءة الامتصاصية عند أطوال موجية 260nm و280nm، وتراوحت التراكيز بين 10-100 ng/µl، والنقاوة بين 1.7 و1.8. وأُجري رحلان كهربائي للتأكد من جودة الدنا، (الشكل 17).



الشكل 17، ناتج ترحيل الدنا الجينومي على هلامة الآغاروز

3.4. ناتج تفاعل تضخيم جين *HER2*:

تم تطبيق تفاعل PCR حسب الشروط المذكورة سابقاً، إذ نتج لدينا شدفة من DNA بالطول المتوقع، حوالي 310bp، (الشكل 18).



الشكل 18، ناتج تفاعل PCR على هلامة الآغاروز للشدفة 310bp في جين *HER2*. يمثل البئر 1 سلم قياس DNA وتمثل الآبار الأخرى ناتج تفاعل PCR على هلامة آغاروز 2 %.

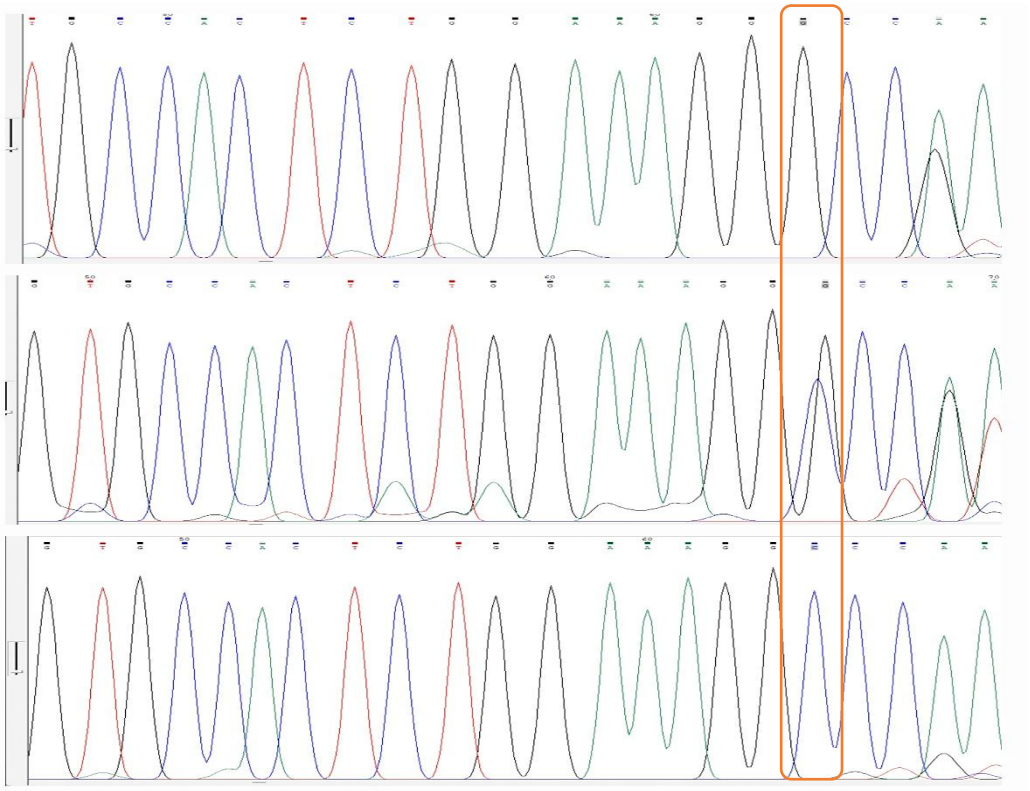
3.5. ناتج السلسلة Sequencing:

تم اتباع السلسلة العيارية بطريقة سانجر Sanger Sequencing للتعرف على الأنماط الجينية لجمهرة الدراسة، يوضح (الشكل 19) نتائج السلسلة للأنماط الجينية الثلاثة للتعدد الشكلي rs1058808 C>G، النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC والنمط الجيني متخالف اللواقح CG والنمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG.

a)

b)

c)



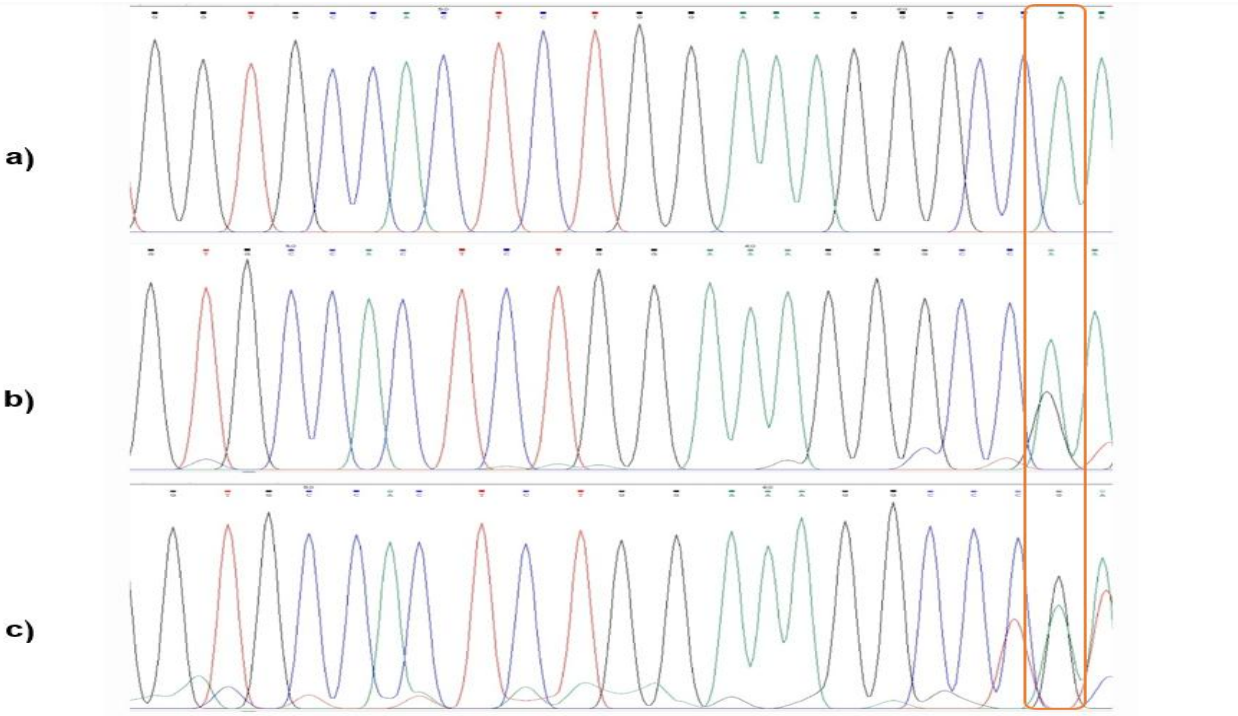
الشكل 19، مخطط استشرابي Chromatogram لجزء من تسلسل الدنا في جين *HER2*:

a) موقع التعدد الشكلي rs1058808 حيث يظهر فيه النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. b) النمط الجيني متخالف اللواقح CG. c) النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC.

3.6. التعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد في جين *HER2* المجاورة للتعدد الشكلي المدروس:

في دراستنا، بالإضافة إلى التعدد الشكلي المدروس، تم التعرف على تعدد شكلي آخر مجاور له rs2143296663 والذي يؤدي إلى تغير A إلى G يرافقه تغير الحمض الأميني الليزين إلى حمض الجلوتامي.

لم تُظهر الدراسات المنشورة سابقاً أية أهمية سريرية لهذا التعدد الشكلي، وظهرت في نتائجنا فقط حالة النمط الجيني متخالف اللواقح لهذا التعدد الشكلي AG، ولم يظهر النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG لدى أية مريضة، (الشكل 20). في حين لم تظهر نتائج السلسلة أية تعددات شكلية أخرى مرافقة، قد يبين لنا ذلك قلة انتشار التعددات الشكلية مفردة النوكليوتيد لدى السوريين.



الشكل 20، مخطط استشرابي Chromatogram لجزء من تسلسل الدنا في جين *HER2*: a) موقع التعدد الشكلي rs2143296663 حيث يظهر فيه النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي AA. b+c) النمط الجيني متخالف اللواقح AG.

3.7. توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 لدى كامل جمهرة الدراسة (53 مريضة):

أُجري التنميط الجيني لثلاث وخمسين مريضة، حيث توزعت الأنماط الجينية كالتالي: 8 مريضات (15.10%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و21 مريضة (39.62%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و24 مريضة (45.28%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 37 أليلاً (34.9%) من النمط C و69 أليلاً (65.1%) من النمط G.

3.8. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) للتعدد الشكلي rs1058808:

يوضح (الجدول 2) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى جمهرة الدراسة مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية متوافقة مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، حيث قيمة p أكبر من 0.05.

الجدول 2، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى كامل جمهرة الدراسة

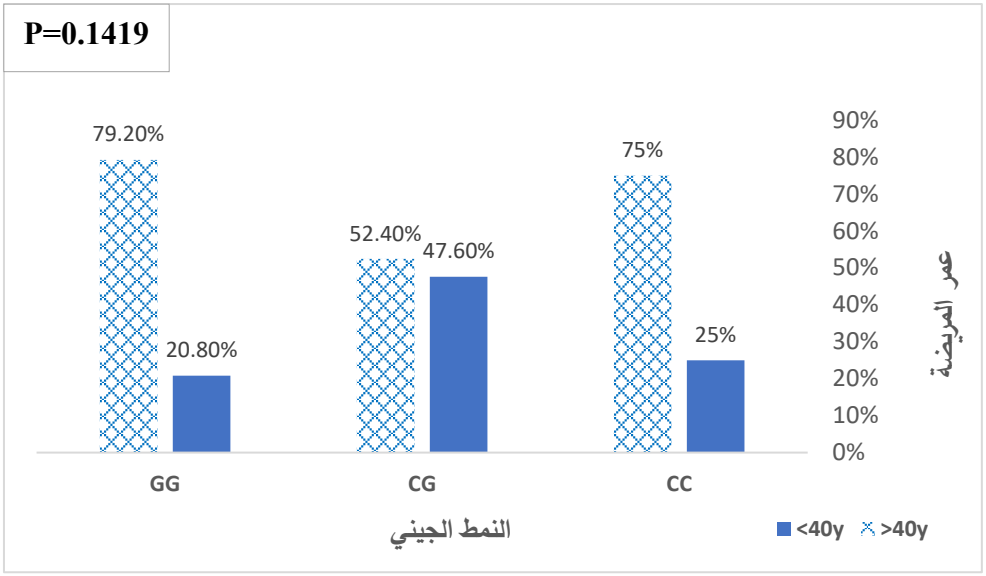
النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
CC	8	6.5	0.351
CG	21	24	
GG	24	22.5	

3.9. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الخصائص السريرية للمريضات في جمهرة الدراسة:

- **العلاقة مع عمر المريضات، (الجدول 3):**

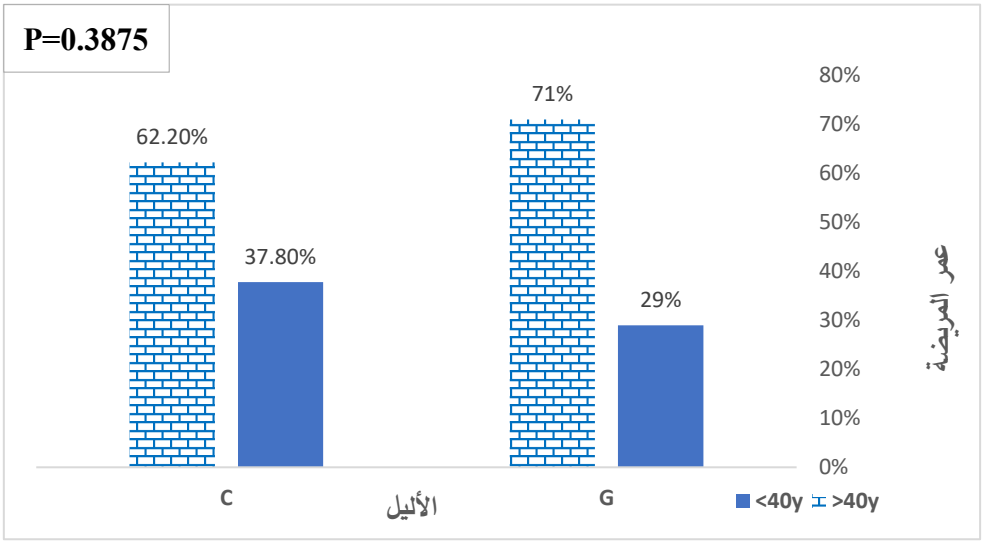
تمت مقارنة المريضات من حيث عمرهن [أصغر من 40 عاماً (17 مريضة) أو أكبر من 40 عاماً (36 مريضة)] وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 10 مريضات (58.8%) من النمط متخالف اللواقح CG، مريضتان اثنتان (11.8%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و5 مريضات (29.4%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات الأصغر من 40 عاماً. في حين كانت 11 مريضة (30.5%) من النمط متخالف اللواقح CG، و6 مريضات (16.7%) من النمط متماثل اللواقح

بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و19 مريضة (52.8%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات الأكبر من 40 عاماً. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p تساوي 0.1419. يوضح (الشكل 21) توزع المريضات الأكبر والأصغر من 40 عاماً ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 21، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لعمر المريضات

كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 14 أليلاً (41.2%) من النمط C و20 أليلاً (58.8%) من النمط G لدى المريضات الأصغر من 40 عاماً، مقابل 23 أليلاً (32%) من النمط C و49 أليلاً (68%) من النمط G لدى المريضات الأكبر من 40 عاماً. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت قيمة p تساوي 0.3875. يوضح (الشكل 22) توزع المريضات الأكبر والأصغر من 40 عاماً لكل أليل على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.

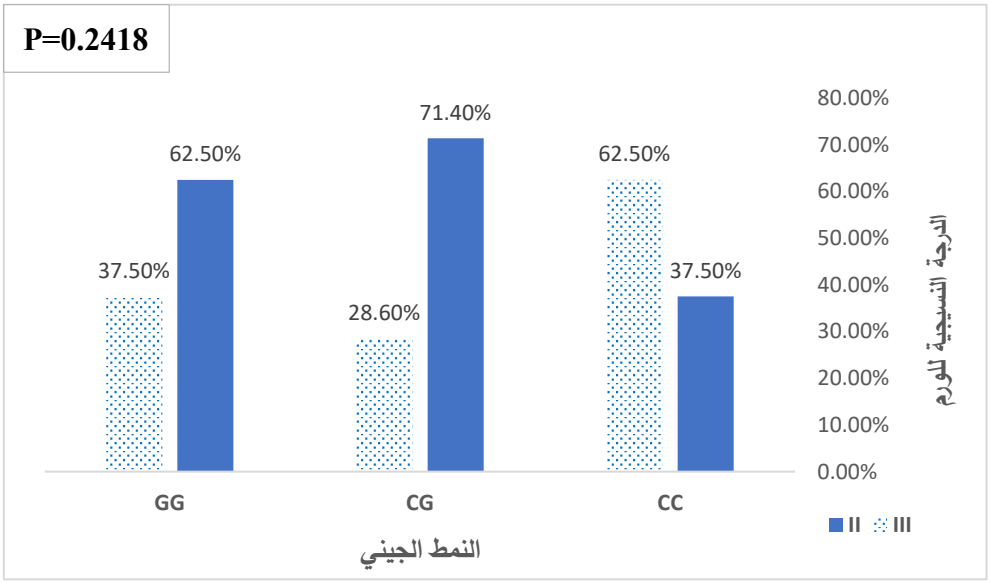


الشكل 22، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لعمر المريضات

الجدول 3، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات الأصغر والأكبر من 40 عاماً			
P-value	**>40 n=36 (%)**	**<40 n=17 (%)**	
Genotypes			
0.1419	(%16.7) 6	(%11.8) 2	**CC (%)**
	(%30.5) 11	(%58.8) 10	**CG (%)**
	(%52.8) 19	(%29.4) 5	**GG (%)**
Recessive Model			
0.1449	(%47) 17	(%70.6) 12	**CC+CG**
	(%53) 19	(%29.4) 5	**GG**
Dominant Model			
1	(%83.3) 30	(%88) 15	**GG+CG**
	(%16.7) 6	(%12) 2	**CC**
Alleles			
0.3875	(%32) 23	(%41.2) 14	**C (%)**
	(%68) 49	(%58.8) 20	**G (%)**

- **العلاقة مع الدرجة النسيجية للورم Grade، (الجدول 4):**

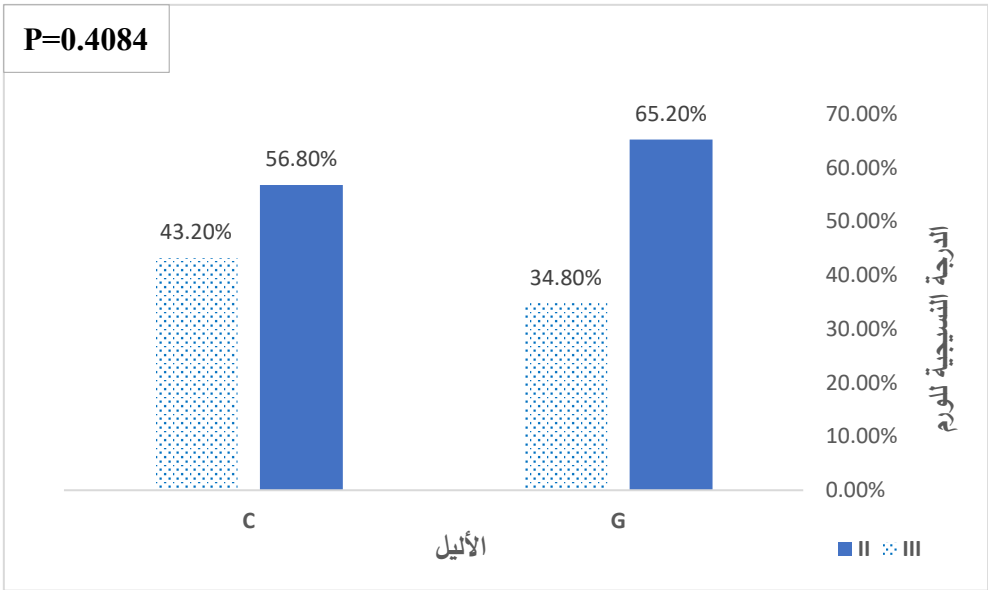
تمت مقارنة المريضات من حيث الدرجة النسيجية للورم (GII/GIII) وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 15 مريضة (45.45%) من النمط متخالف اللواقح CG، و3 مريضات (9.1%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و15 مريضة (45.45%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات ذوات درجة الورم GII. في حين كانت 6 مريضات (30%) من النمط متخالف اللواقح CG، و5 مريضات (25%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و9 مريضات (45%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات ذوات درجة الورم GIII. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p تساوي 0.2418، يوضح (الشكل 23) توزع المريضات وفقاً لدرجة الورم ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 23، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للدرجة النسيجية للورم

كما توزعت الألائل بين مجموعات الدراسة كالتالي: 21 أليلاً (31.8%) من النمط C و45 أليلاً (68.2%) من النمط G لدى المريضات ذوات درجة الورم GII، مقابل 16 أليلاً (40%) من النمط C و24 أليلاً (60%) من النمط G لدى المريضات ذوات درجة الورم GIII. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين

المدروستين تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت قيمة p تساوي 0.4084، يوضح (الشكل 24) توزع المريضات وفقاً لدرجة الورم لكل أليل على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 24، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للدرجة النسيجية للورم

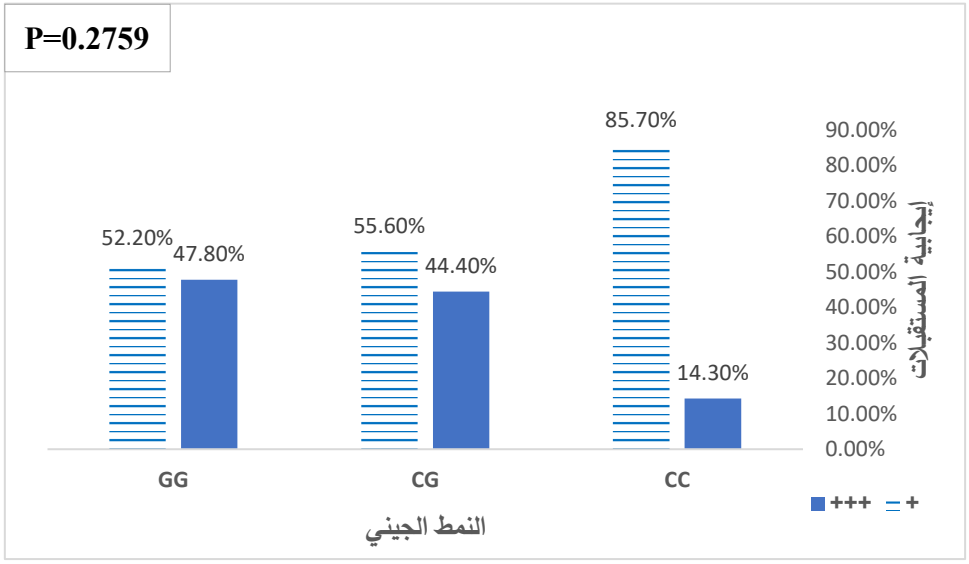
الجدول 4، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات وفقاً للدرجة النسيجية للورم			
P-value	**GIII n=20 (%)**	**GII n=33 (%)**	
Genotypes			
0.2418	(%25) 5	(%9.1) 3	**CC (%)**
	(%30) 6	(%45.45) 15	**CG (%)**
	(%45) 9	(%45.45) 15	**GG (%)**
Recessive Model			
1	(%55) 11	(%54.5) 18	**CC+CG**
	(%45) 9	(%45.5) 15	**GG**
Dominant Model			
0.1372	(%75) 15	(%90.9) 30	**GG+CG**
	(%25) 5	(%9.1) 3	**CC**

Alleles			
0.4084	(%40) 16	(%31.8) 21	**C (%)**
	(%60) 24	(%68.2) 45	**G (%)**

- **العلاقة مع توزع المستقبلات الهرمونية ER,PR، (الجدول 5):**

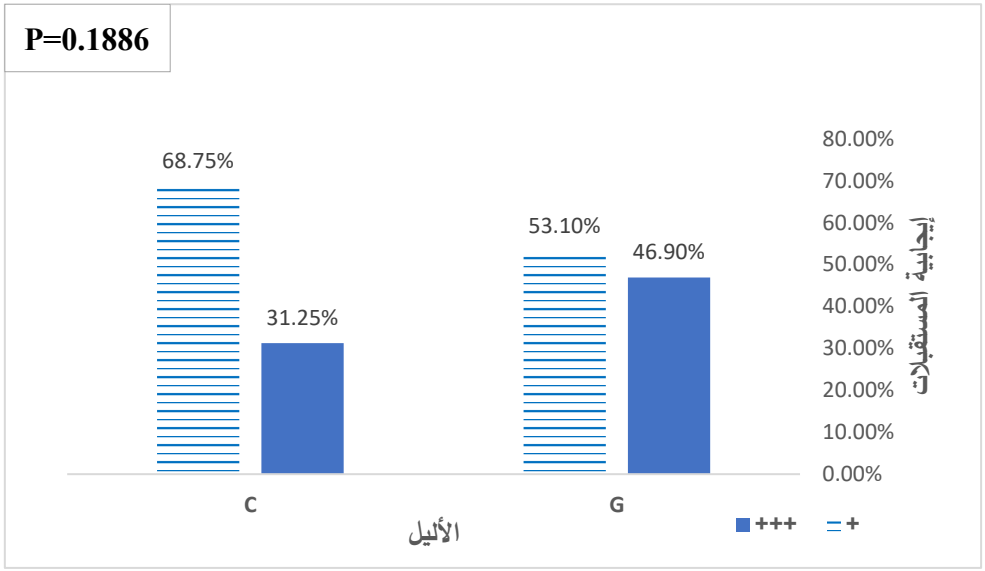
توزعت الأنماط الجينية للمريضات اللواتي توافرت لهن البيانات الخاصة بالمستقبلات الهرمونية، وعددهن 48 مريضة، كالتالي: 7 مريضات (14.6%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و18 مريضة (37.5%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و23 مريضة (47.9%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 32 أليلاً (33.3%) من النمط C و64 أليلاً (66.7%) من النمط G.

تمت مقارنة المريضات من حيث إيجابية المستقبلات الهرمونية (ER/PR) وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 8 مريضات (40%) من النمط متخالف اللواقح CG، ومريضة واحدة (5%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و11 مريضة (55%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات إيجابيات المستقبلات HER, ER, PR. في حين كانت 10 مريضات (35.7%) من النمط متخالف اللواقح CG، و6 مريضات (21.4%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و12 مريضة (42.9%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات سلبيات ER, PR وإيجابيات HER2. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p تساوي 0.2759، يوضح (الشكل 25) توزع المريضات وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 25، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)

كما توزعت الألائل بين مجموعات الدراسة كالتالي: 10 ألائل (25%) من النمط C و30 أليلاً (75%) من النمط G لدى المريضات إيجابيات المستقبلات HER, ER, PR، مقابل 22 أليلاً (39.3%) من النمط C و34 أليلاً (60.7%) من النمط G لدى المريضات سلبيات ER, PR وإيجابيات HER2. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت قيمة p تساوي 0.1886، يوضح (الشكل 26) توزع المريضات وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية لكل أليل على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



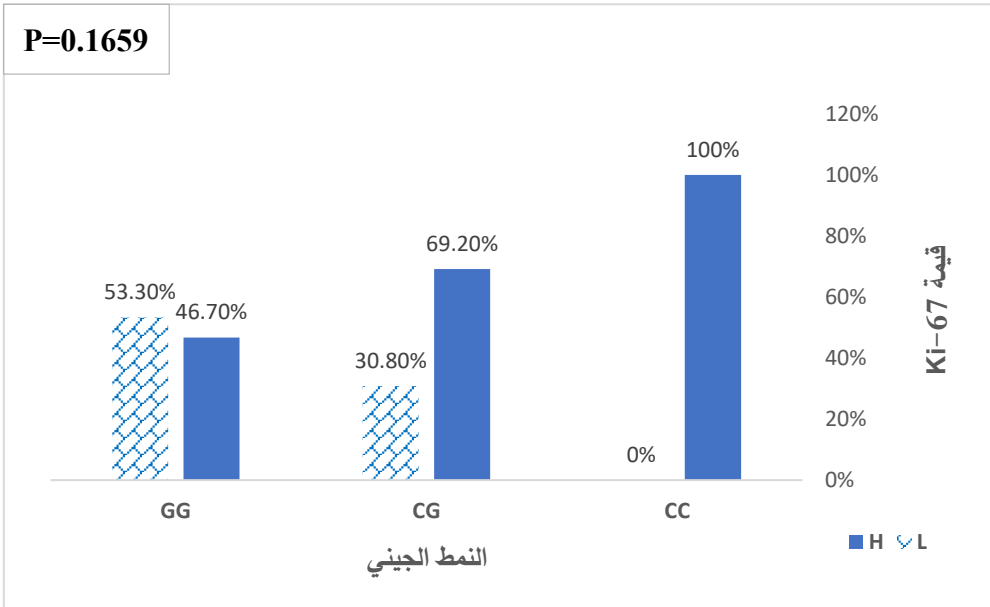
الشكل 26، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)

الجدول 5، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات وفقاً لإيجابية المستقبلات الهرمونية ER, PR			
P-value	**HER2+/ER-/PR- n=28 (%)**	**HER+/ER+/PR+ n=20 (%)**	
Genotypes			
0.2759	(%21.4) 6	(%5) 1	**CC (%)**
	(%35.7) 10	(%40) 8	**CG (%)**
	(%42.9) 12	(%55) 11	**GG (%)**
Recessive Model			
0.5589	(%57) 16	(%45) 9	**CC+CG**
	(%43) 12	(%55) 11	**GG**
Dominant Model			
0.2138	(%78.5) 22	(%95) 19	**GG+CG**
	(%21.5) 6	(%5) 1	**CC**
Alleles			
0.1886	(%39.3) 22	(%25) 10	**C (%)**
	(%60.7) 34	(%75) 30	**G (%)**

- **العلاقة مع قيمة Ki-67، (الجدول 6):**

توزعت الأنماط الجينية للمريضات اللواتي سُجلت لديهن قيمة Ki−67 وعددهن 31 مريضة، كالتالي: 3 مريضات (9.7%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و13 مريضة (42%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و15 مريضة (48.3%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 19 أليلاً (30.6%) من النمط C و43 أليلاً (69.4%) من النمط G. وعُدّت القيمة الحدية لـ Ki−67 المساوية لـ 20 كحد فاصل بين قيمها المرتفعة والمنخفضة.

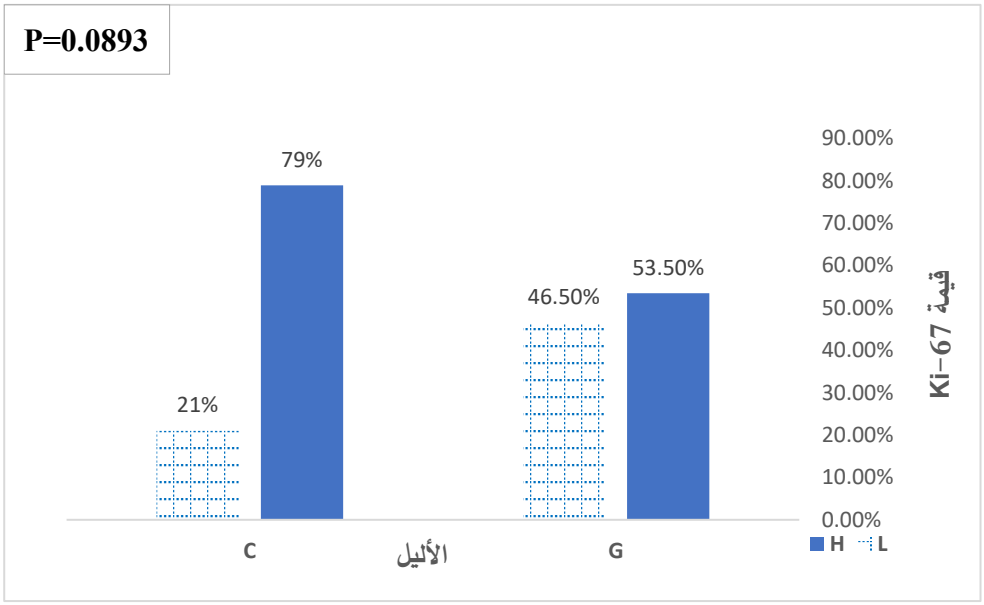
تمت مقارنة المريضات من حيث قيمة Ki-67 وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 9 مريضات (47.4%) من النمط متخالف اللواقح CG، و3 مريضات (15.8%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و7 مريضات (36.8%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات ذوات قيمة Ki-67 المرتفعة. في حين كانت 4 مريضات (33.3%) من النمط متخالف اللواقح CG، و8 مريضات (66.7%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG، دون ملاحظة أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC من المريضات ذوات قيمة Ki-67 المنخفضة، وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p تساوي 0.1659، يوضح (الشكل 27) توزع المريضات من حيث قيمة Ki-67 ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل مجموعة الدراسة.



الشكل 27، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لقيمة Ki-67

كما توزعت الألائل بين مجموعات الدراسة كالتالي: 15 أليلاً (39.5%) من النمط C و23 أليلاً (60.5%) من النمط G لدى المريضات ذوات قيمة Ki-67 المرتفعة، مقابل 4 ألائل (16.7%) من النمط C و20 أليلاً (83.3%) من النمط G لدى المريضات ذوات قيمة Ki-67 المنخفضة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت

قيمة p تساوي 0.0893، يوضح (الشكل 28) توزع المريضات من حيث قيمة Ki-67 لكل أليل على حدة لدى كامل مجموعة الدراسة.

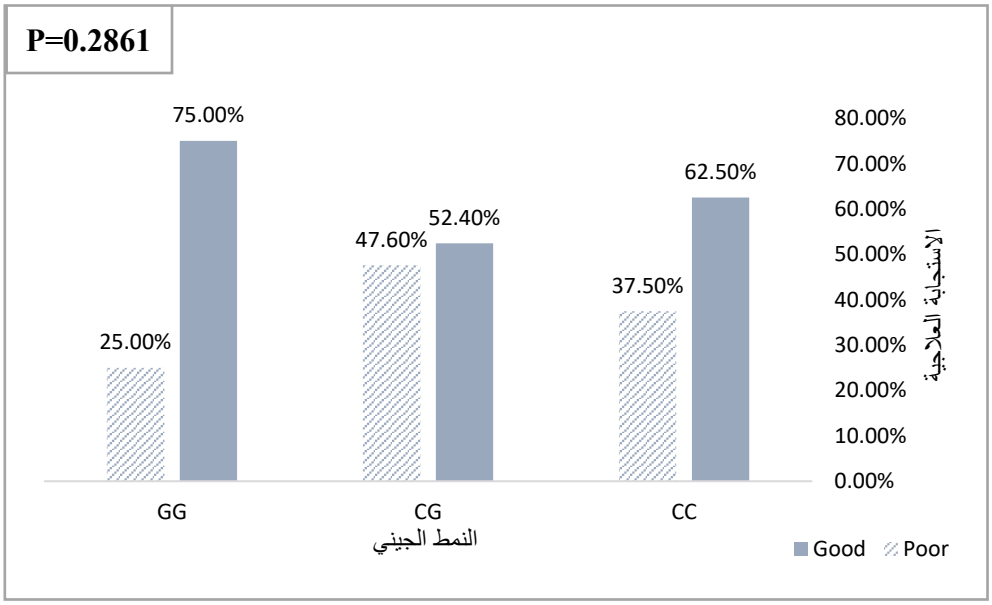


الشكل 28، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً لقيمة Ki-67

الجدول 6، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين المريضات وفقاً لقيمة Ki-67			
P-value	**Ki-67<20 n=28 (%)**	**Ki-67>20 n=20 (%)**	
Genotypes			
0.1659	(%0) 0	(%15.8) 3	**CC (%)**
	(%33.3) 4	(%47.4) 9	**CG (%)**
	(%66.7) 8	(%36.8) 7	**GG (%)**
Recessive Model			
0.1489	(%33.3) 4	(%63.2) 12	**CC+CG**
	(%66.7) 8	(%36.8) 7	**GG**
Dominant Model			
0.2645	(%100) 12	(%84.2) 16	**GG+CG**
	(%0) 0	(%15.8) 3	**CC**
Alleles			
0.0893	(%16.7) 4	(%39.5) 15	**C (%)**
	(%83.3) 20	(%60.5) 23	**G (%)**

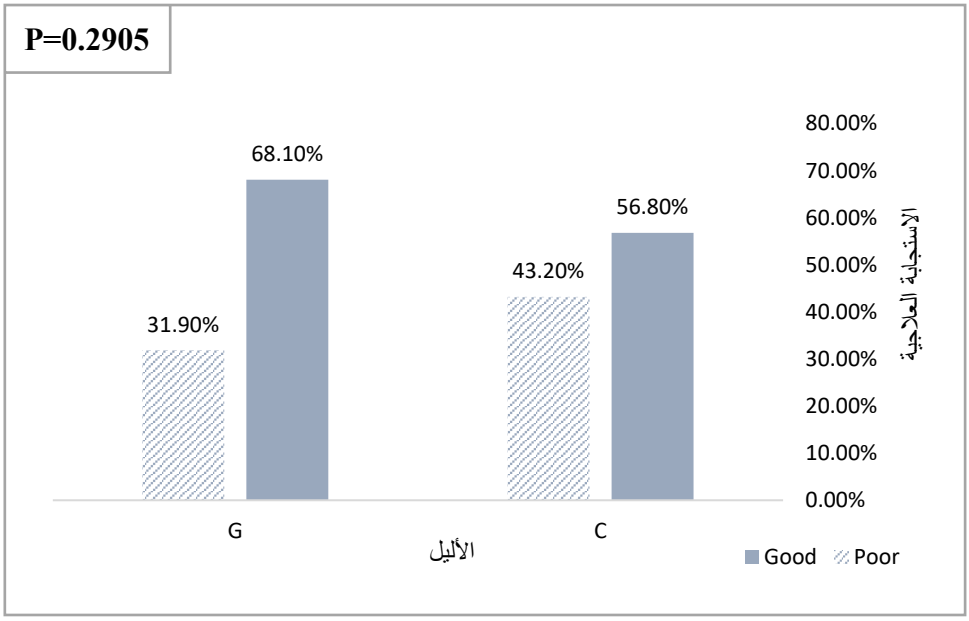
3.10. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة (53 مريضة):

تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي، (الجدول 7): 11 مريضة (32.35%) من المريضات جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، و5 مريضات (14.7%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و18 مريضة (52.95 %) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. في حين كانت 10 مريضات (52.6%) ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، و3 مريضات (15.8%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و6 مريضات (31.6%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG، وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.2861، يوضح (الشكل 29) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل مجموعة الدراسة.



الشكل 29، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة

كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 21 أليلاً (30.8%) من النمط C و47 أليلاً (69.2%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 16 أليلاً (42%) من النمط C و22 أليلاً (58%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة جيدات الاستجابة ومجموعة ضعيفات الاستجابة، إذ كانت قيمة p تساوي 0.2905، يوضح (الشكل 30) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى كامل مجموعة الدراسة.



الشكل 30، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة

الجدول 7، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى كامل جمهرة الدراسة			
P-value	**Poor n=19 (%)**	**Good n=34 (%)**	
Genotypes			
0.2861	(%15.8) 3	(%14.7) 5	**CC (%)**
	(%52.6) 10	(%32.35) 11	**CG (%)**
	(%31.6) 6	(%52.95) 18	**GG (%)**
Recessive Model			
0.1603	(%68.4) 13	(%47) 16	**CC+CG**
	(%31.6) 6	(%53) 18	**GG**
Dominant Model			
1	(%84.2) 16	(%85.3) 29	**GG+CG**
	(%15.8) 3	(%14.7) 5	**CC**
Alleles			
0.2905	(%42) 16	(%30.8) 21	**C (%)**
	(%58) 22	(%69.2) 47	**G (%)**

3.11. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المريضات المعالجات بـ Trastuzumab+Pertuzumab (30 مريضة):

توزعت الأنماط الجينية في هذه المجموعة، كالتالي: 3 مريضات (10%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و11 مريضة (36.67%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و16 مريضة (53.33%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 17 أليلاً (28.3%) من النمط C و43 أليلاً (71.7%) من النمط G.

3.12. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T+P:

يوضح (الجدول 8) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى مجموعة T+P مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية متوافقة مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

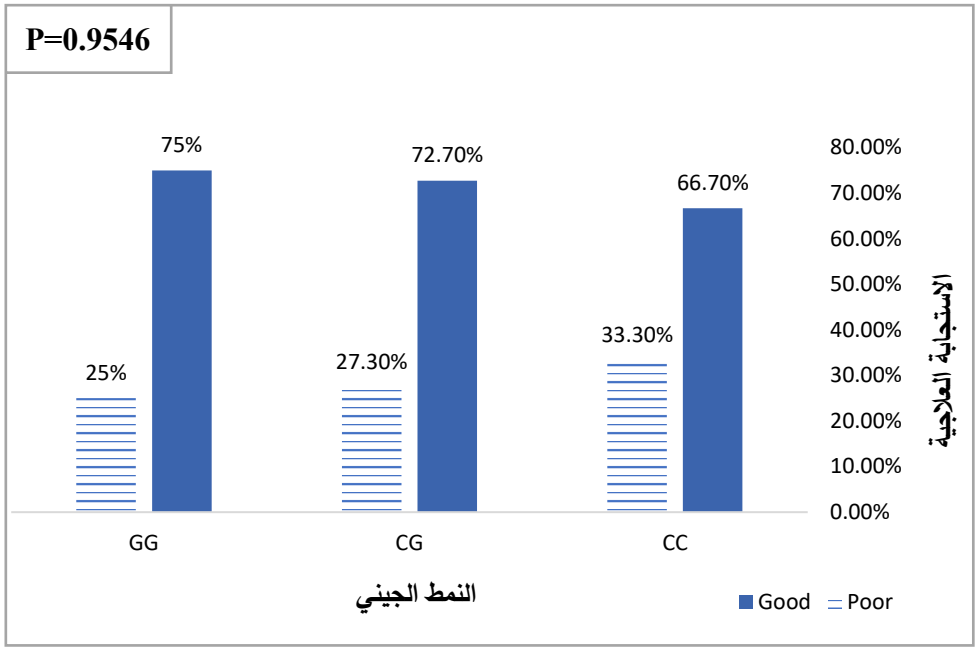
الجدول 8، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T+P

النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
CC	3	2.4	0.594
CG	11	12.2	
GG	16	15.4	

3.13. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P:

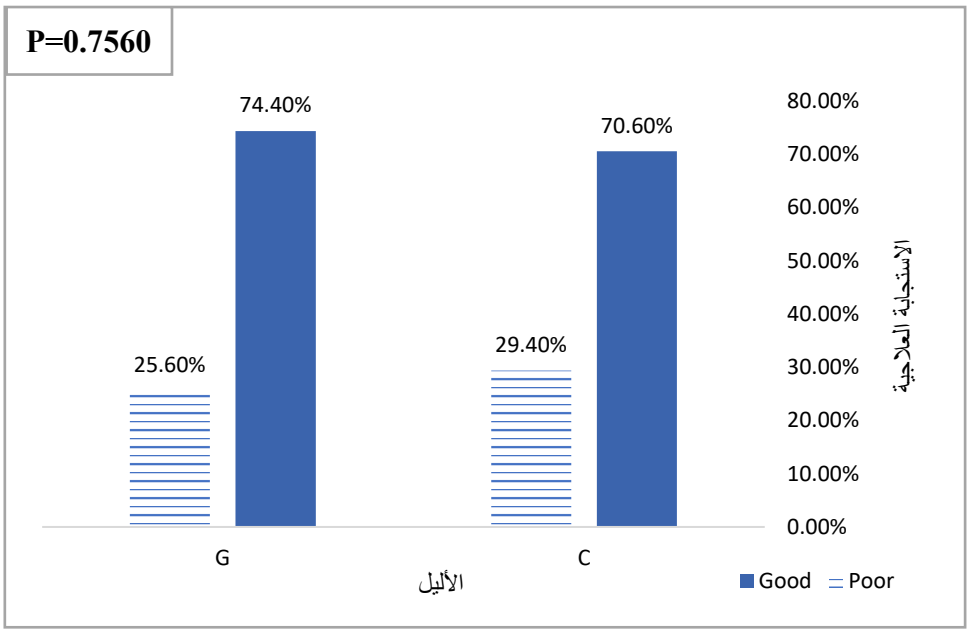
تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي، (الجدول 9): 8 مريضات (36.36%) جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، ومريضتان اثنتان (9.1%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و12 مريضة (54.54%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. في حين كانت 3 مريضات (37.5%) ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، ومريضة واحدة (12.5%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و4 مريضات (50%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين

المجموعتين المدروستين لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.9546، يوضح (الشكل 31) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى مجموعة T+P.



الشكل 31، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P

كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 12 أليلاً (27.3%) من النمط C و32 أليلاً (72.7%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 5 ألائل (31.25%) من النمط C و11 أليلاً (68.75%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة جيدات الاستجابة ومجموعة ضعيفات الاستجابة، إذ كانت قيمة p تساوي 0.7560، يوضح (الشكل 32) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى مجموعة T+P.



الشكل 32، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P

الجدول 9، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T+P

P-value	Poor n=8 (%)	Good n=22 (%)	
Genotypes			
0.9546	(%12.5) 1	(%9.1) 2	**CC (%)**
	(%37.5) 3	(%36.36) 8	**CG (%)**
	(%50) 4	(%54.54) 12	**GG (%)**
Recessive Model			
1	(%50) 4	(%45.5) 10	**CC+CG**
	(%50) 4	(%54.5) 12	**GG**
Dominant Model			
1	(%87.5) 7	(%90.9) 20	**GG+CG**
	(%12.5) 1	(%9.1) 2	**CC**
Alleles			
0.7560	(%31.25) 5	(%27.3) 12	**C (%)**
	(%68.75) 11	(%72.7) 32	**G (%)**

3.14. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المريضات المعالجات بـ Trastuzumab (23 مريضة):

توزعت الأنماط الجينية لدى المجموعة المعالجة بـ T لوحده وعدد المريضات 23 مريضة، كالتالي: 5 مريضات (21.7%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و10 مريضات (43.5%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و8 مريضات (34.8%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 20 أليلاً (43.5%) من النمط C و26 أليلاً (56.5%) من النمط G.

3.15. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T:

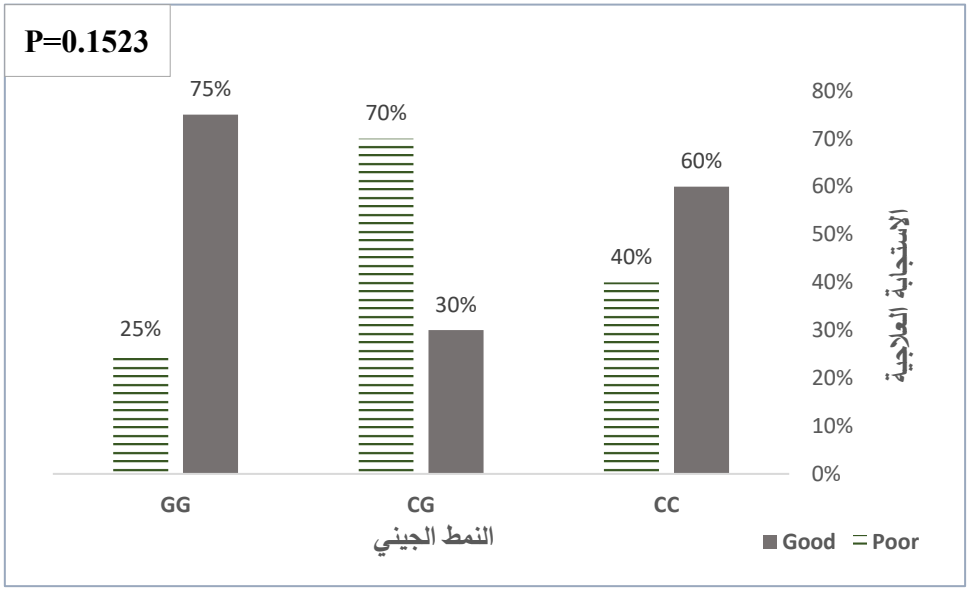
يوضح (الجدول 10) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى مجموعة T مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية متوافقة مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

الجدول 10، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T

النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
CC	5	4.35	0.5800
CG	10	11.3	
GG	8	7.35	

3.16. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T:

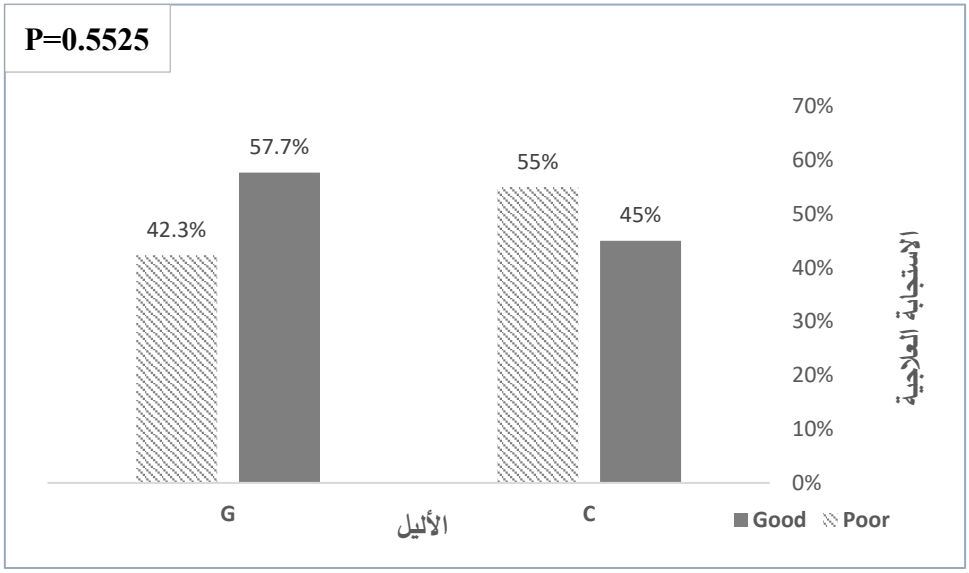
تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T وفقاً للنمط الجيني (الجدول 11)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 3 مريضات (25%) جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، و3 مريضات (25%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و6 مريضات (50%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. في حين كانت 7 مريضات (63.6%) ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، ومريضتان اثنتان (18.2%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، ومريضتان اثنتان (18.2%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.1523، يوضح (الشكل 33) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى مجموعة T.



الشكل 33، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T

كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 9 ألائل (37.5%) من النمط C و15 أليلاً (62.5%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 11 أليلاً (50%) من النمط C و11 أليلاً (50%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق

مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة جيدات الاستجابة ومجموعة ضعيفات الاستجابة، إذ كانت قيمة p تساوي 0.5525، يوضح (الشكل 34) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى مجموعة T.



الشكل 34، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T

الجدول 11، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T			
P-value	**Poor n=11 (%)**	**Good n=12 (%)**	
Genotypes			
0.1523	(%18.2) 2	(%25) 3	**CC (%)**
	(%63.6) 7	(%25) 3	**CG (%)**
	(%18.2) 2	(%50) 6	**GG (%)**
Recessive Model			
0.1930	(%81.8) 9	(%50) 6	**CC+CG**
	(%18.2) 2	(%50) 6	**GG**
Dominant Model			
1	(%81.8) 9	(%75) 9	**GG+CG**
	(%18.2) 2	(%25) 3	**CC**

Alleles			
C (%)	(%37.5) 9	(%50) 11	0.5525
G (%)	(%62.5) 15	(%50) 11	

3.17. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant (40 مريضة):

توزعت الأنماط الجينية لدى مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة، كالتالي: 6 مريضات (15%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و16 مريضة (40%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و18 مريضة (45%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 28 أليلاً (35%) من النمط C و52 أليلاً (65%) من النمط G.

3.18. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant:

يوضح (الجدول 12) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية متوافقة مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

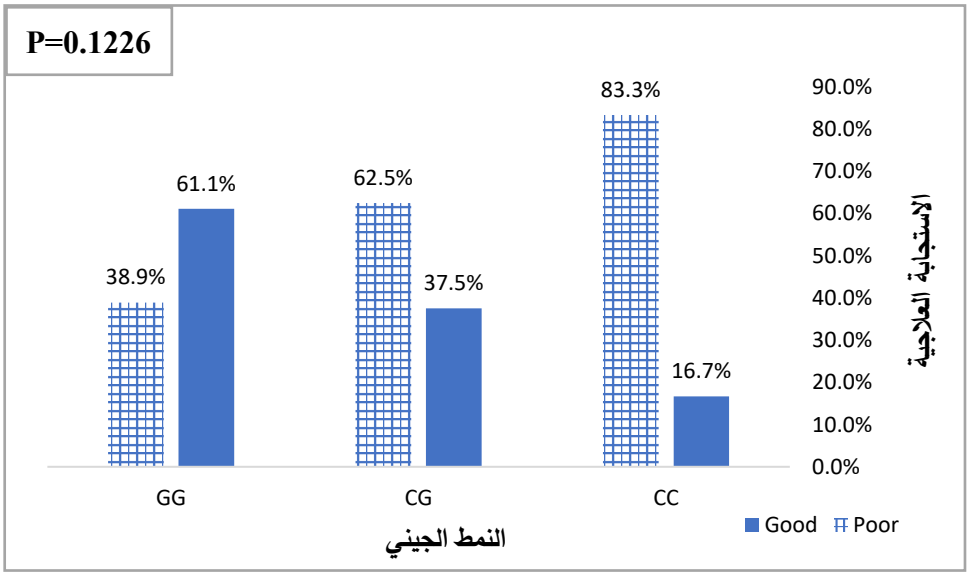
الجدول 12، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي

النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
CC	6	4.9	0.444
CG	16	18.2	

GG	18	16.9	

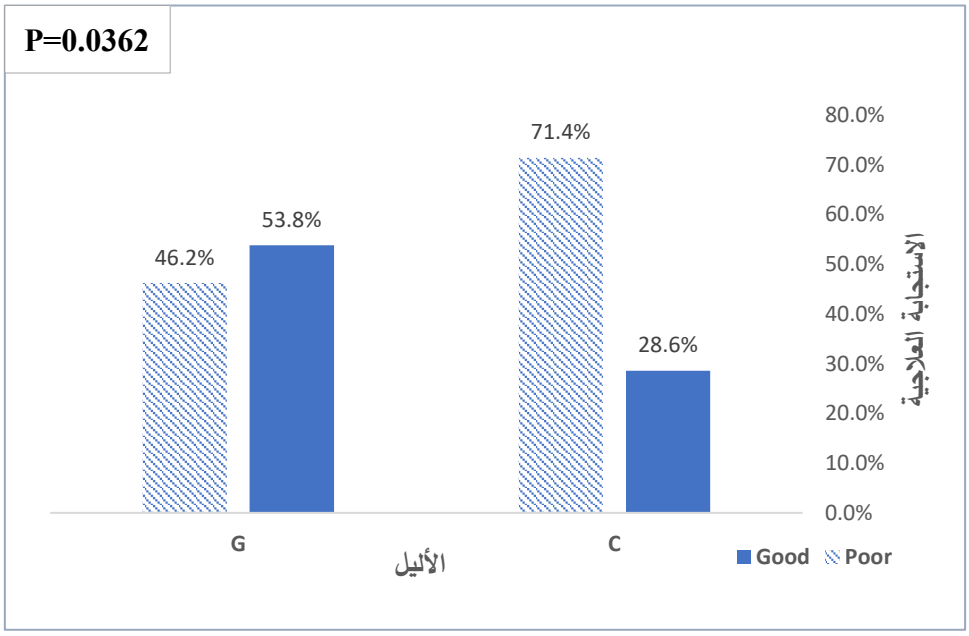
3.19. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant:

تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة (40 مريضة) وفقاً للنمط الجيني، (الجدول 13)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 6 مريضات (33.5%) جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، ومريضة واحدة (5.5%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و11 مريضة (61%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. في حين كانت 10 مريضات (45.5%) ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، و5 مريضات (22.7%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و7 مريضات (31.8%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG، وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.1226، يوضح (الشكل 35) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة.



الشكل 35، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة

كما توزعت الألائل في مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة كالتالي: 8 ألائل (22%) من النمط C و28 أليلاً (78%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 20 أليلاً (45%) من النمط C و24 أليلاً (55%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، تبين وجود علاقة هامة إحصائياً بين مجموعة جيدات الاستجابة ومجموعة ضعيفات الاستجابة، إذ كانت قيمة p تساوي 0.0362، يوضح (الشكل 36) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة.



الشكل 36، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة

الجدول 13، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي			
P-value	**Poor n=22 (%)**	**Good n=18 (%)**	
Genotypes			
0.1226	(%22.7) 5	(%5.5) 1	**CC (%)**
	(%45.5) 10	(%33.5) 6	**CG (%)**
	(%31.8) 7	(%61) 11	**GG (%)**
Recessive Model			
0.1098	(%68.2) 15	(%38.9) 7	**CC+CG**
	(%31.8) 7	(%61.1) 11	**GG**
Dominant Model			
0.1969	(%77.3) 17	(%94.5) 17	**GG+CG**
	(%22.7) 5	(%5.5) 1	**CC**
Alleles			
0.0362	(%45) 20	(%22) 8	**C (%)**
	(%55) 24	(%78) 28	**G (%)**

3.20. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المريضات المعالجات بـ Trastuzumab+Pertuzumab والخاضعات للجراحة (23 مريضة):

توزعت الأنماط الجينية في هذه المجموعة كالتالي: مريضتان اثنتان (8.7%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و9 مريضات (39.1%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و12 مريضة (52.2%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 13 أليلاً (28.3%) من النمط C و33 أليلاً (71.7%) من النمط G.

3.21. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة:

يوضح (الجدول 14) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية متوافقة مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

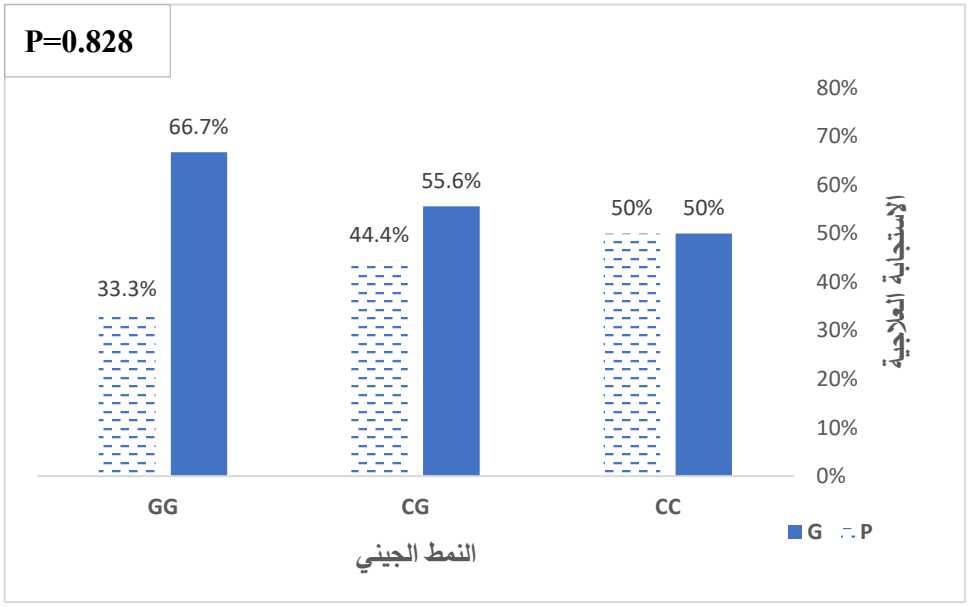
الجدول 14، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة

النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
CC	2	1.8	0.866
CG	9	9.3	
GG	12	11.8	

3.22. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة:

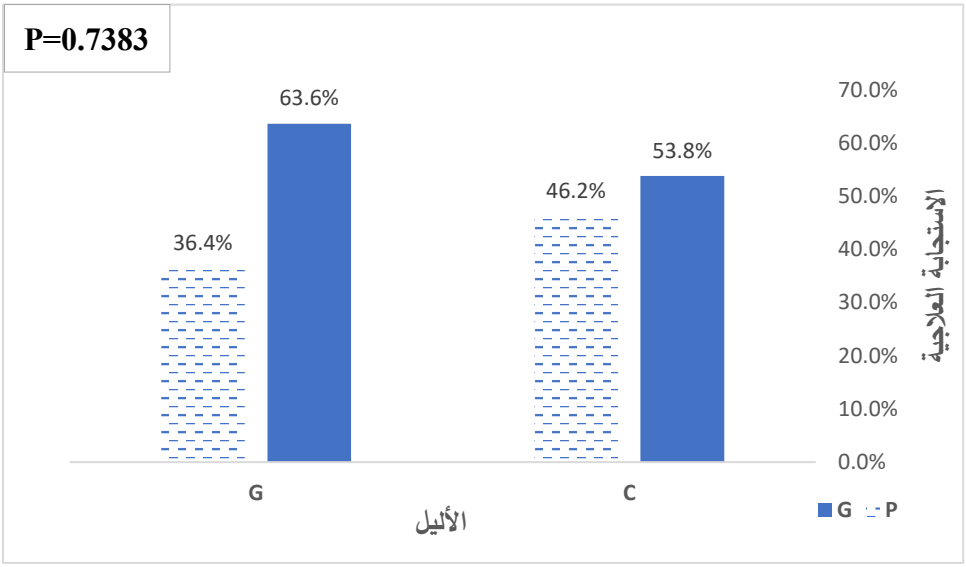
تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة وفقاً للنمط الجيني (الجدول 15)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 5 مريضات (35.7%) جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، ومريضة واحدة (7.15%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و8 مريضات (57.15%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. في حين كانت 4 مريضات (44.4%) ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، ومريضة واحدة (11.2%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC،

و4 مريضات (44.4%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.828، يوضح (الشكل 37) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة المعالجات بـ T+P.



الشكل 37، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة

كما توزعت الألائل كالتالي: 7 ألائل (25%) من النمط C و21 أليلاً (75%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 6 ألائل (33.3%) من النمط C و12 أليلاً (66.7%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة جيدات الاستجابة ومجموعة ضعيفات الاستجابة، إذ كانت قيمة p تساوي 0.7383، يوضح (الشكل 38) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة المعالجات بـ T+P.



الشكل 38، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة

الجدول 15، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T+P الخاضعات للجراحة			
P-value	**Poor n=9 (%)**	**Good n=14 (%)**	
Genotypes			
0.828	(%11.2) 1	(%7.15) 1	**CC (%)**
	(%44.4) 4	(%35.7) 5	**CG (%)**
	(%44.4) 4	(%57.15) 8	**GG (%)**
Recessive Model			
0.6802	(%55.6) 5	(%42.85) 6	**CC+CG**
	(%44.4) 4	(%57.15) 8	**GG**
Dominant Model			
1	(%88.8) 8	(%92.85) 13	**GG+CG**
	(%11.2) 1	(%7.15) 1	**CC**
Alleles			

C (%)	(%25) 7	(%33.3) 6	0.7383
G (%)	(%75) 21	(%66.7) 12	

3.23. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى مجموعة المعالجات بـ Trastuzumab الخاضعات للجراحة (17 مريضة):

توزعت الأنماط الجينية في هذه المجموعة كالتالي: 4 مريضات (23.5%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC، و7 مريضات (41.2%) من النمط الجيني متخالف اللواقح CG، و6 مريضات (35.3%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 15 أليلاً (44.1%) من النمط C و19 أليلاً (55.9%) من النمط G.

3.24. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs1058808 لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة:

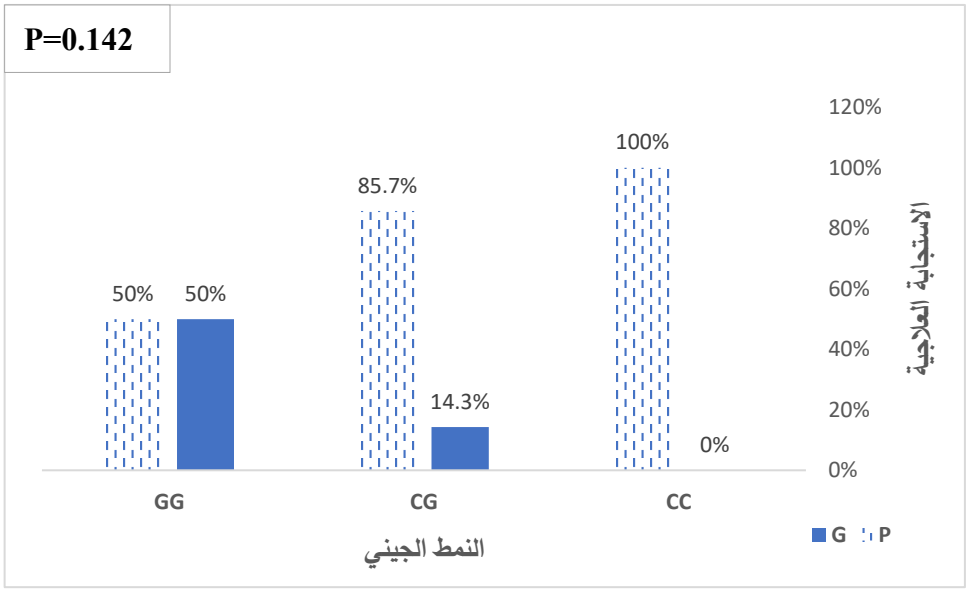
يوضح (الجدول 16) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية متوافقة مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

الجدول 16، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs1058808 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة

النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
CC	4	3.3	0.496
CG	7	8.4	
GG	6	5.3	

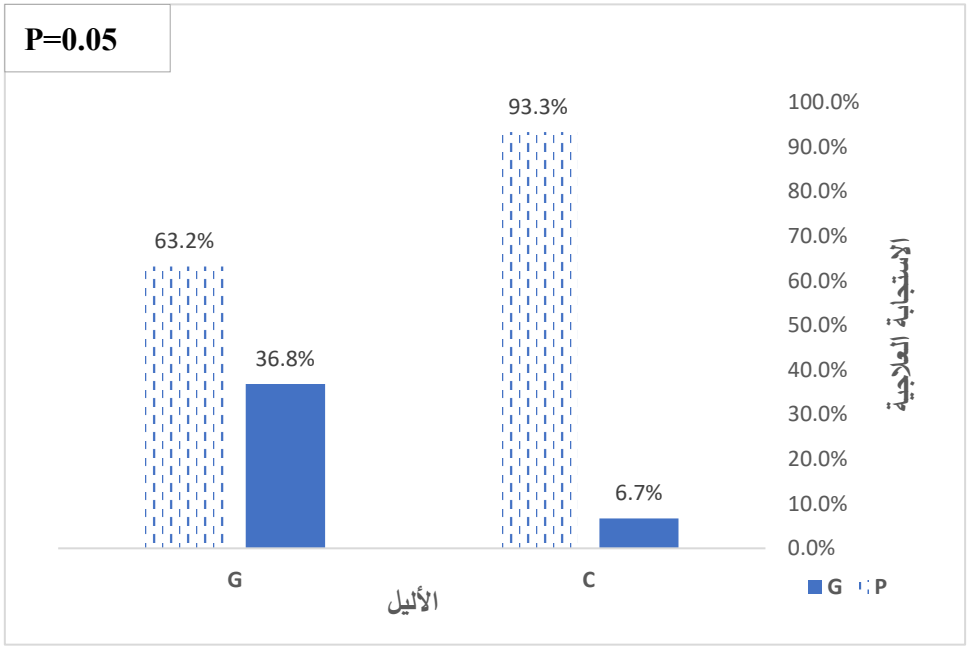
3.25. علاقة التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة العلاجية لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة:

تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى المريضات المعالجات بـ T والخاضعات للجراحة وفقاً للنمط الجيني (الجدول 17)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: مريضة واحدة (25%) من المريضات جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، و3 مريضات (75%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC. في حين كانت 6 مريضات (46.1%) ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح CG، و4 مريضات (30.8%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي CC، و3 مريضات (23.1%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.142، يوضح (الشكل 39) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة المعالجات بـ T.



الشكل 39، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة

كما توزعت الألائل في هذه المجموعة كالتالي: أليلاً واحداً (12.5%) من النمط C و7 ألائل (87.5%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 14 أليلاً (53.8%) من النمط C و12 أليلاً (46.2%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، قاربت العلاقة أن تكون هامة إحصائياً بين مجموعة جيدات الاستجابة ومجموعة ضعيفات الاستجابة، إذ كانت قيمة p تساوي 0.05، يوضح (الشكل 40) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة المعالجات بـ T.



الشكل 40، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs1058808 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة

الجدول 17، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs1058808 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى مجموعة T الخاضعات للجراحة			
P-value	**Poor n=13 (%)**	**Good n=4 (%)**	
Genotypes			
0.142	(%30.8) 4	(%0) 0	**CC (%)**
	(%46.1) 6	(%25) 1	**CG (%)**
	(%23.1) 3	(%75) 3	**GG (%)**
Recessive Model			
0.098	(%76.9) 10	(%25) 1	**CC+CG**
	(%23.1) 3	(%75) 3	**GG**
Dominant Model			
0.5193	(%69.2) 9	(%100) 4	**GG+CG**
	(%30.8) 4	(%0) 0	**CC**
Alleles			
0.051	(%53.8) 14	(%12.5) 1	**C (%)**
	(%46.2) 12	(%87.5) 7	**G (%)**

3.26. توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 لدى كامل جمهرة الدراسة:

أُجري التنميط الجيني لثلاث وخمسين مريضة، حيث توزعت الأنماط الجينية كالتالي: 21 مريضة (39.5%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي AA، و32 مريضة (60.5%) من النمط الجيني متخالف اللواقح AG، دون وجود أية مريضة تحمل النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 32 أليلاً (30%) من النمط G و74 أليلاً (70%) من النمط A.

3.27. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) للتعدد الشكلي rs2143296663 لدى كامل جمهرة الدراسة:

يوضح (الجدول 18) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى كامل جمهرة الدراسة مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية لم تتوافق مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، حيث كانت قيمة p أصغر من 0.05.

الجدول 18، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs2143296663 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ (HWE) لدى كامل جمهرة الدراسة

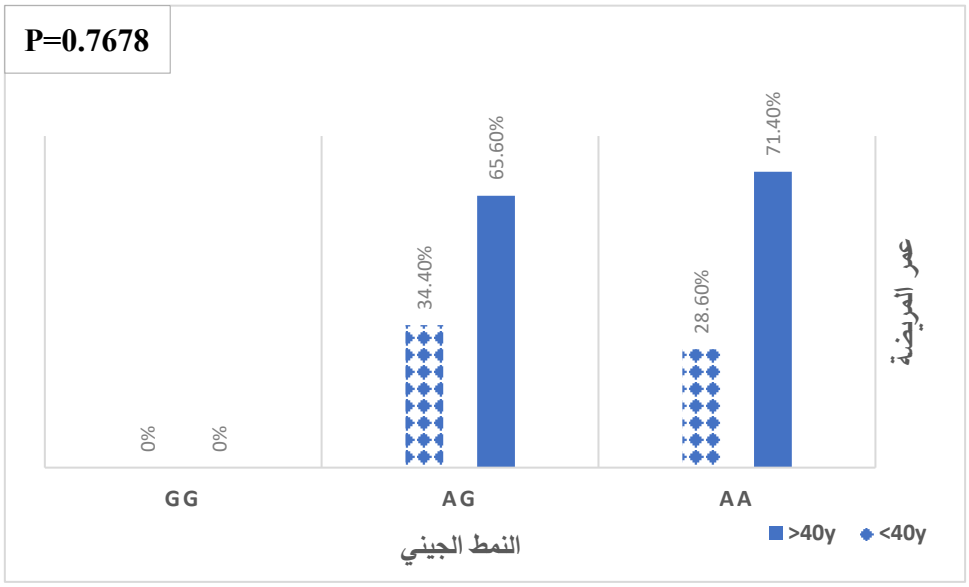
النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
AA	21	25.8	0.001643
AG	32	22.3	
GG	0	4.8	

3.28. علاقة التعدد الشكلي rs2143296663 مع الخصائص السريرية للمريضات في كامل جمهرة الدراسة:

- **العلاقة مع عمر المريضة:**

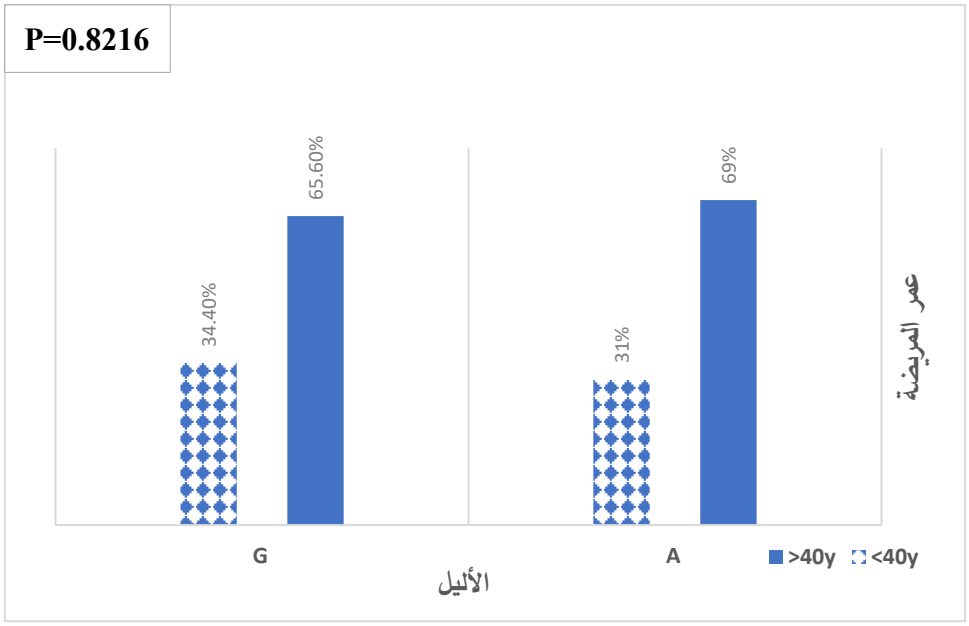
تمت مقارنة المريضات في كامل جمهرة الدراسة من حيث عمرهن (أصغر أو أكبر من 40 عاماً) وفقاً للنمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 (الجدول 19)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 11 مريضة (64.7%) من النمط متخالف اللواقح AG، و6 مريضات (35.3%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات الأصغر من 40 عاماً. في حين كانت 21 مريضة (58.3%) من النمط متخالف اللواقح AG، و15 مريضة

(41.7%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات الأكبر من 40 عاماً. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p تساوي 0.7678، يوضح (الشكل 41) توزع المريضات الأكبر والأصغر من 40 عاماً ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 41، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لعمر المريضات

كما توزعت الألائل في كامل مجموعة الدراسة كالتالي: 23 أليلاً (67.6%) من النمط A و11 أليلاً (32.4%) من النمط G لدى المريضات الأصغر من 40 عاماً، مقابل 51 أليلاً (70.8%) من النمط A و21 أليلاً (29.2%) أليلاً من النمط G لدى المريضات الأكبر من 40 عاماً. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت قيمة p تساوي 0.8216، يوضح (الشكل 42) توزع المريضات الأكبر والأصغر من 40 عاماً لكل أليل على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



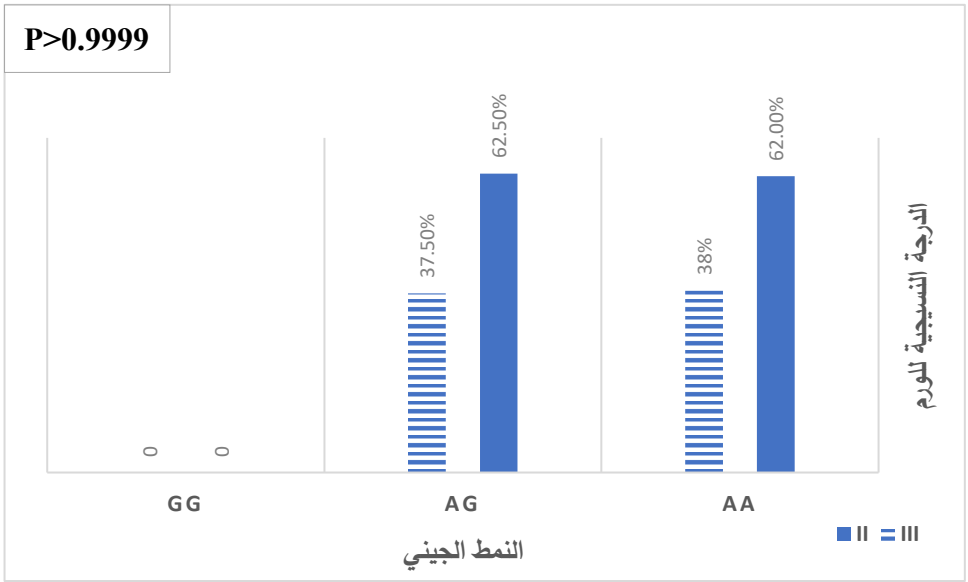
الشكل 42، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لعمر المريضات

الجدول 19، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات الأصغر والأكبر من 40 عاماً			
P-value	**>40 n=36 (%)**	**<40 n=17 (%)**	
Genotypes			
0.7678	(%41.7) 15	(%35.3) 6	**AA (%)**
	(%58.3) 21	(%64.7) 11	**AG (%)**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG (%)**
Recessive Model			
1	(%100) 36	(%100) 17	**AA+AG**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG**
Dominant Model			
0.7678	(%58.3) 21	(%64.7) 11	**GG+AG**
	(%41.7) 15	(%35.3) 6	**AA**
Alleles			
0.8216	(%70.8) 51	(%67.6) 23	**A (%)**

G (%)	(%32.4) 11	(%29.2) 21	

- **العلاقة مع الدرجة النسيجية للورم Grade:**

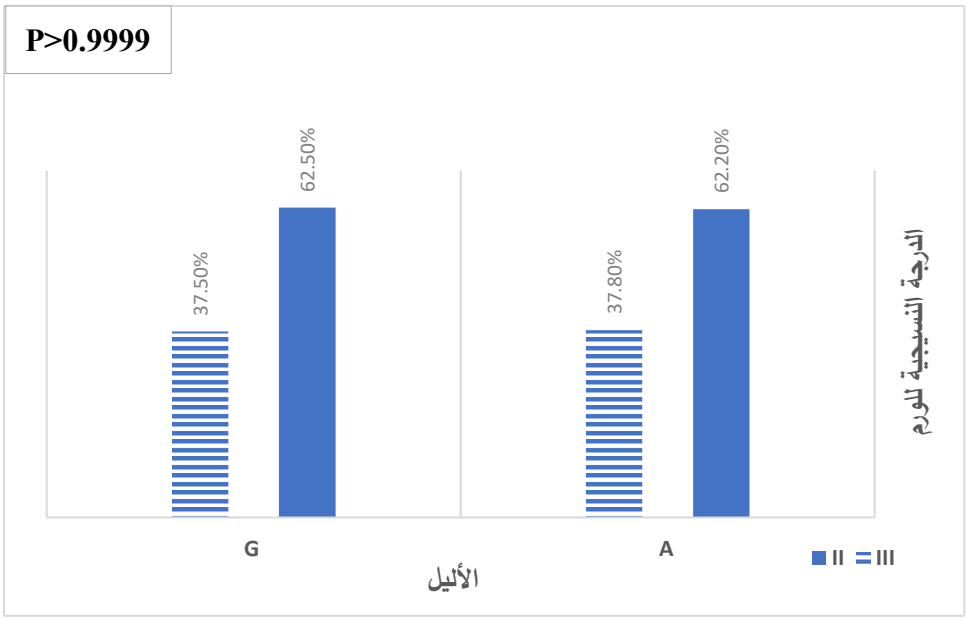
تمت مقارنة المريضات من حيث الدرجة النسيجية للورم (GII/GIII) وفقاً للنمط الجيني (الجدول 20)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 20 مريضة (60.6%) من النمط متخالف اللواقح AG، و13 مريضة (39.4%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات ذوات درجة الورم GII. في حين كانت 12 مريضة (60%) من النمط متخالف اللواقح AG، و8 مريضات (40%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات ذوات درجة الورم GIII. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.9999، يوضح (الشكل 43) توزع المريضات وفقاً لدرجة الورم ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 43، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للدرجة النسيجية للورم

كما توزعت الألائل بين مجموعات الدراسة كالتالي: 46 أليلاً (69.7%) من النمط A و20 أليلاً (30.3%) من النمط G لدى المريضات ذوات درجة الورم GII، مقابل 28 أليلاً (70%) من النمط A و12

أليلاً (30%) من النمط G لدى المريضات ذوات درجة الورم GIII. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.9999، يوضح (الشكل 44) توزع المريضات وفقاً لدرجة الورم لكل أليل على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



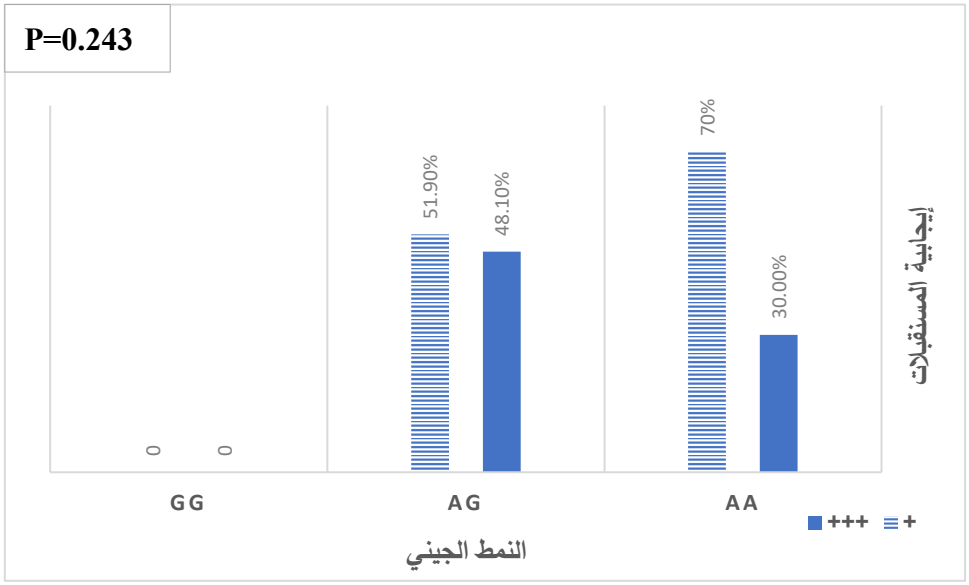
الشكل 44، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للدرجة النسيجية للورم

الجدول 20، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات وفقاً للدرجة النسيجية للورم			
	GII n=33 (%)	**GIII n=20 (%)**	**P-value**
Genotypes			
AA (%)	(%39.4) 13	(%40) 8	1
AG (%)	(%60.6) 20	(%60) 12	
GG (%)	(%0) 0	(%0) 0	
Recessive Model			
AA+AG	(%100) 33	(%100) 20	1
GG	(%0) 0	(%0) 0	
Dominant Model			
GG+AG	(%60.6) 20	(%60) 12	1
AA	(%39.4) 13	(%40) 8	
Alleles			
A (%)	(%69.7) 46	(%70) 28	1
G (%)	(%30.3) 20	(%30) 12	

- **العلاقة مع المستقبلات الهرمونية ER,PR:**

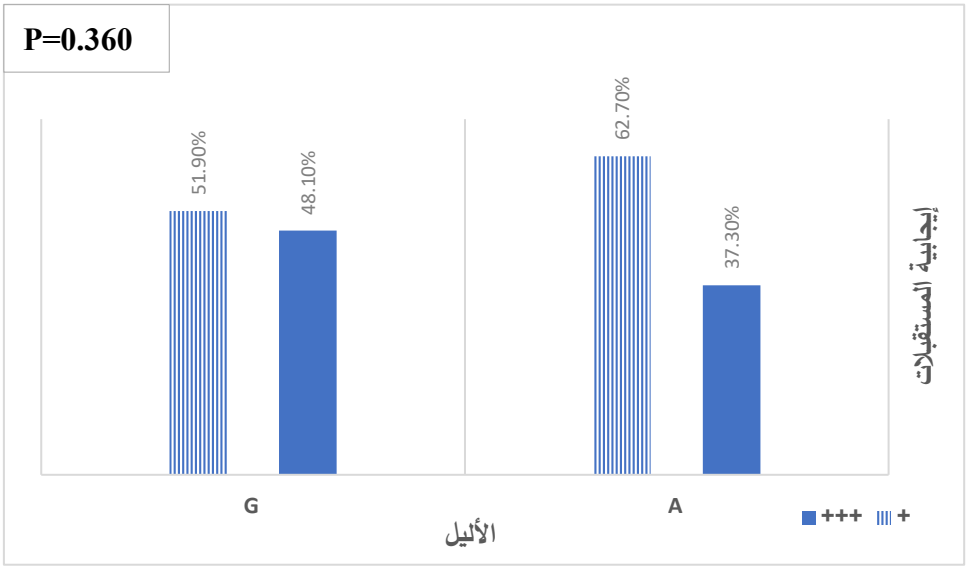
توزعت الأنماط الجينية (الجدول 21)، كالتالي: 21 مريضة (42.5%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي AA، و27 مريضة (57.5%) من النمط الجيني متخالف اللواقح AG، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 67 أليلاً (71.3%) من النمط A و27 أليلاً (28.7%) من النمط G. تمت مقارنة المريضات من حيث إيجابية المستقبلات الهرمونية (ER/PR) وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 13 مريضة (68.4%) من النمط متخالف اللواقح AG، و6 مريضات (31.6%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات إيجابيات

المستقبلات HER, ER, PR. في حين كانت 14 مريضة (50%) من النمط متخالف اللواقح AG، و14 مريضة (50%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات سلبيات ER, PR. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p تساوي 0.243، يوضح (الشكل 45) توزع المريضات وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 45، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)

كما توزعت الألائل، كالتالي: 25 أليلاً (65.8%) من النمط A و13 أليلاً (34.2%) من النمط G لدى المريضات إيجابيات المستقبلات HER, ER, PR، مقابل 42 أليلاً (75%) من النمط A و14 أليلاً (25%) من النمط G لدى المريضات سلبيات ER, PR. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت قيمة p تساوي 0.360، يوضح (الشكل 46) توزع المريضات وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية لكل أليل على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 46، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية (ER, PR)

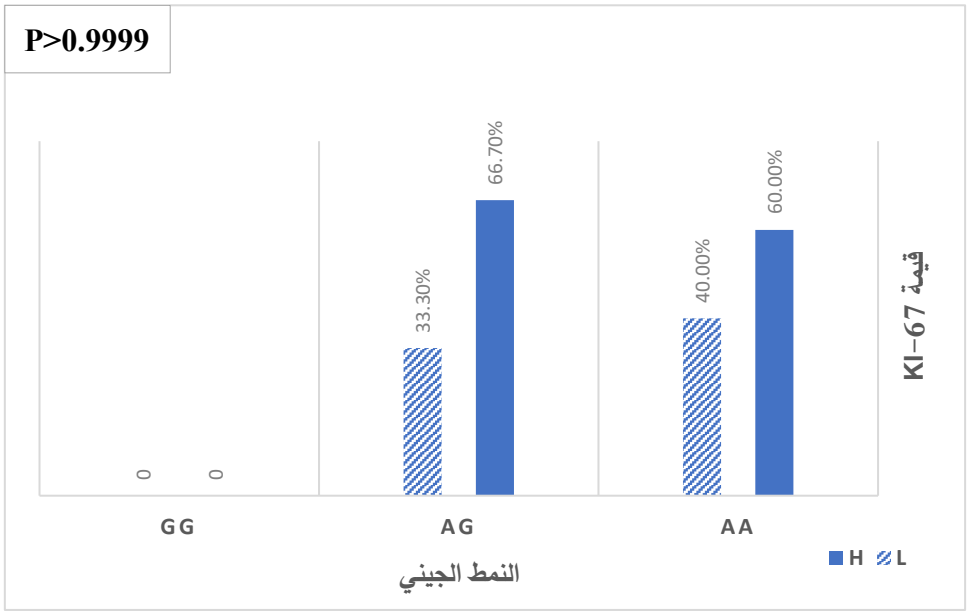
الجدول 21، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات وفقاً لإيجابية المستقبلات الهرمونية ER, PR			
P-value	**HER2+/ER-/PR- n=28 (%)**	**HER+/ER+/PR+ n=19 (%)**	
Genotypes			
0.243	(%50) 14	(%31.6) 6	**AA (%)**
	(%50) 14	(%68.4) 13	**AG (%)**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG (%)**
Recessive Model			
1	(%100) 28	(%100) 19	**AA+AG**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG**
Dominant Model			
0.243	(%50) 14	(%68.4) 13	**GG+AG**
	(%50) 14	(%31.6) 6	**AA**
Alleles			
0.360	(%75) 42	(%65.8) 25	**A (%)**

G (%)	(%34.2) 13	(%25) 14	

- **العلاقة مع قيمة Ki-67:**

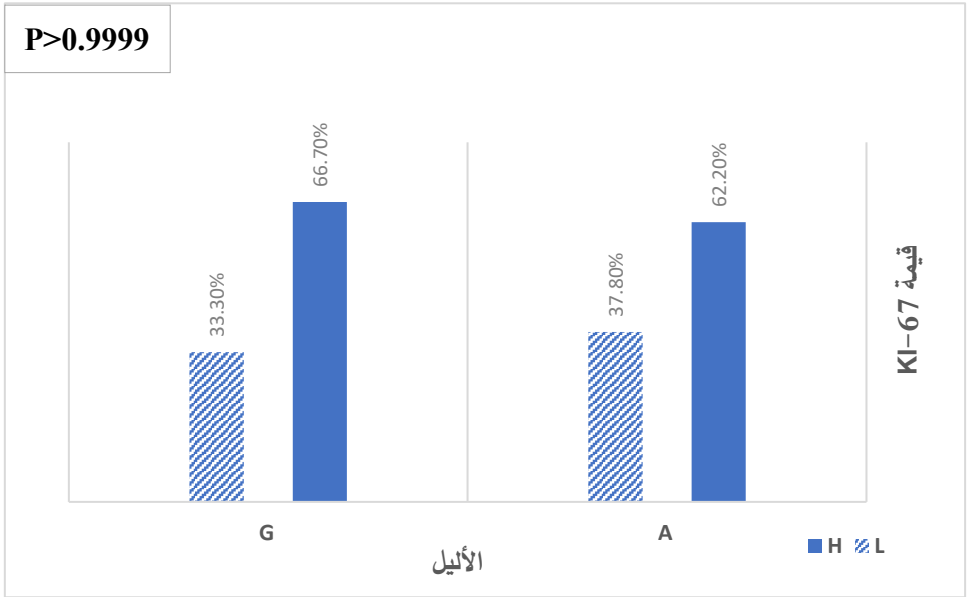
توزعت الأنماط الجينية (الجدول 22)، كالتالي: 15 مريضة (50%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي AA، و15 مريضة (50%) من النمط الجيني متخالف اللواقح AG، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 45 أليلاً (75%) من النمط A و15 أليلاً (25%) من النمط G.

تمت مقارنة المريضات من حيث قيمة Ki-67 وفقاً للنمط الجيني، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 10 مريضات (52.6%) من النمط متخالف اللواقح AG، و9 مريضات (47.4%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات ذوات قيمة Ki-67 المرتفعة. في حين كانت 5 مريضات (45.45%) من النمط متخالف اللواقح AG، و6 مريضات (54.55%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG من المريضات ذوات قيمة Ki-67 المنخفضة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.9999، يوضح (الشكل 47) توزع المريضات وفقاً لقيمة Ki-67 ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.



الشكل 47، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لقيمة Ki-67

كما توزعت الألائل بين مجموعات الدراسة كالتالي: 28 أليلاً (73.7%) من النمط A و10 ألائل (26.3%) من النمط G لدى المريضات ذوات قيمة Ki-67 المرتفعة، مقابل 17 أليلاً (77.3%) من النمط A و5 ألائل (22.7%) من النمط G لدى المريضات ذوات قيمة Ki-67 المنخفضة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين المجموعتين المدروستين، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.9999، يوضح (الشكل 48) توزع المريضات وفقاً لقيمة Ki-67 لكل أليل على حدة لدى كامل جمهرة الدراسة.

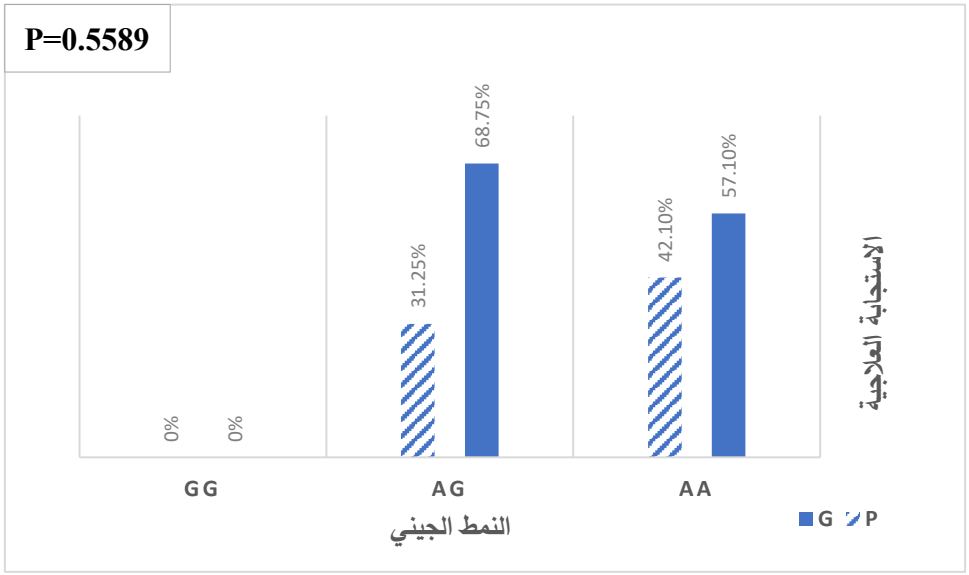


الشكل 48، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً لقيمة Ki-67

الجدول 22، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين المريضات وفقاً لقيمة Ki-67			
P-value	**Ki-67<20 n=11 (%)**	**Ki-67>20 n=19 (%)**	
Genotypes			
1	(%54.55) 6	(%47.4) 9	**AA (%)**
	(%45.45) 5	(%52.6) 10	**AG (%)**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG (%)**
Recessive Model			
1	(%100) 11	(%100) 19	**AA+AG**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG**
Dominant Model			
1	(%45.45) 5	(%52.6) 10	**GG+AG**
	(%54.55) 6	(%47.4) 9	**AA**
Alleles			
1	(%77.3) 17	(%73.7) 28	**A (%)**
	(%22.7) 5	(%26.3) 10	**G (%)**

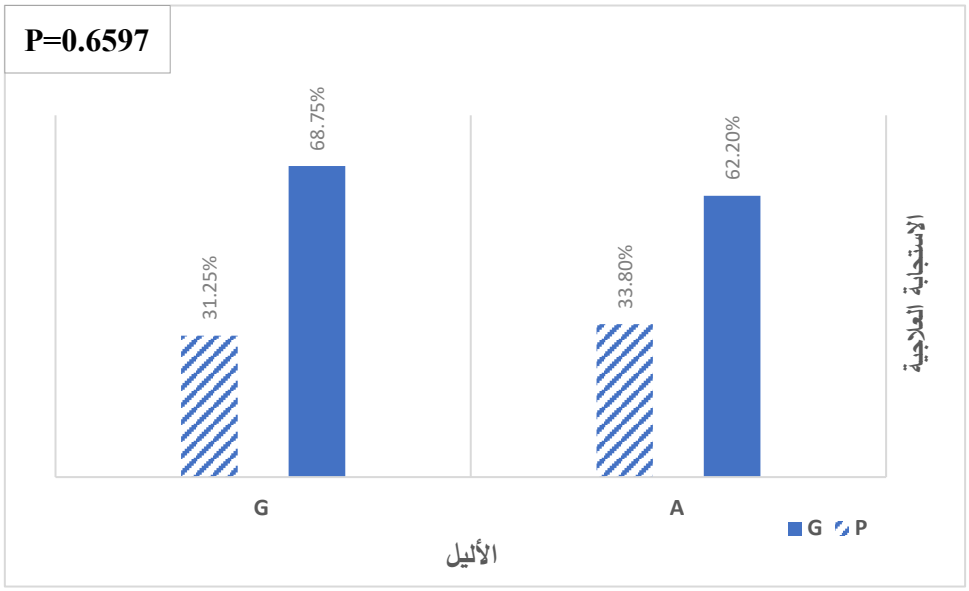
3.29. علاقة التعدد الشكلي rs2143296663 مع الاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة (53 مريضة):

تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة وفقاً للنمط الجيني (الجدول 23)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 22 مريضة (64.7%) من المريضات جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح AG، و12 مريضة (35.3%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. في حين كانت 10 مريضات (52.6%) ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح AG، و9 مريضات (47.4%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، دون وجود أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.5589، يوضح (الشكل 49) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى كامل مجموعة الدراسة.



الشكل 49، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة

كما توزعت الألائل في كامل مجموعة الدراسة كالتالي: 46 أليلاً (67.6%) من النمط A و22 أليلاً (32.4%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 28 أليلاً (73.7%) من النمط A و10 ألائل (26.3%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p تساوي 0.6597، يوضح (الشكل 50) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى كامل مجموعة الدراسة.



الشكل 50، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة

الجدول 23، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى كامل جمهرة الدراسة			
P-value	**Poor n=19 (%)**	**Good n=34 (%)**	
Genotypes			
0.5589	(%47.4) 9	(%35.3) 12	**AA (%)**
	(%52.6) 10	(%64.7) 22	**AG (%)**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG (%)**
Recessive Model			
1	(%100) 19	(%100) 34	**AA+AG**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG**
Dominant Model			
0.5589	(%52.6) 10	(%64.7) 22	**GG+AG**
	(%47.4) 9	(%35.3) 12	**AA**
Alleles			
0.6597	(%73.7) 28	(%67.6) 46	**A (%)**
	(%26.3) 10	(%32.4) 22	**G (%)**

3.30. توزع الأنماط الجينية والألائل لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant (40 مريضة):

توزعت الأنماط الجينية كالتالي: 18 مريضات (45%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي AA، و22 مريضة (55%) من النمط الجيني متخالف اللواقح AG، دون ملاحظة أية مريضة (0%) من النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. كما توزعت الألائل في مجموعة الدراسة كالتالي: 58 أليلاً (72.5%) من النمط A و22 أليلاً (27.5%) من النمط G.

3.31. توازن Hardy-Weinberg Equilibrium للتعدد الشكلي rs2143296663 لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant:

يوضح (الجدول 24) توزع الأنماط الجينية المشاهدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة مع التواترات المتوقعة وفقاً لتوازن هاردي–واينبرغ HWE، ويبيّن أن تواترات الأنماط الجينية غير متوافقة مع التوزع المتوقّع وفق التوازن، إذ كانت قيمة p أصغر من 0.05.

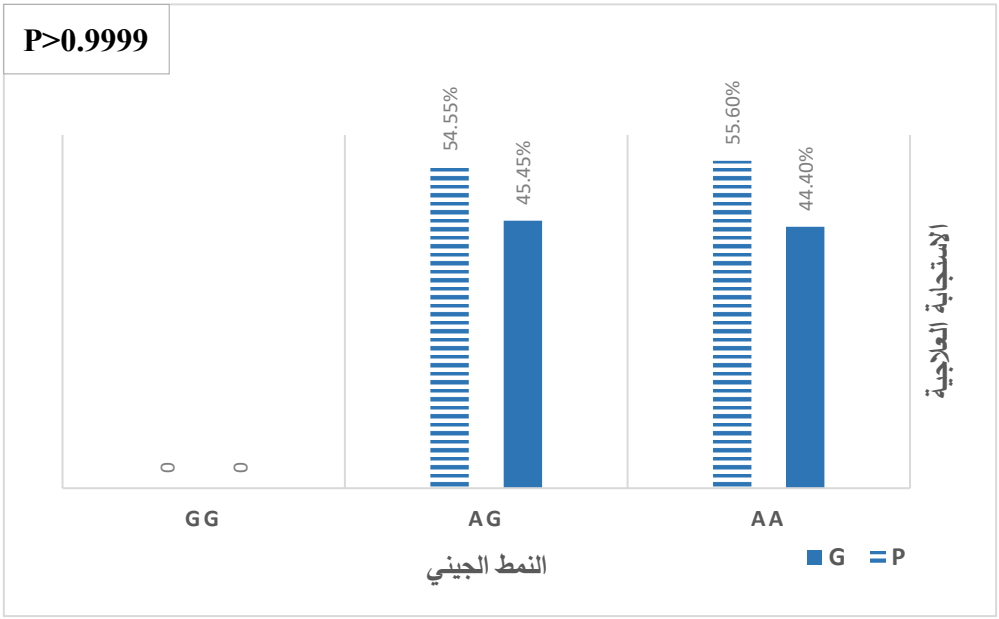
الجدول 24، تواتر الأنماط الجينية المشاهدة للتعدد الشكلي rs2143296663 بالمقارنة مع التواترات المتوقعة وفق توازن هاردي–واينبرغ لدى المريضات الخاضعات للجراحة

النمط الجيني	التواتر		P-value
	المشاهد	المتوقع	
AA	18	21	0.0164
AG	22	16	
GG	0	3	

3.32. علاقة التعدد الشكلي rs2143296663 مع الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج Neoadjuvant:

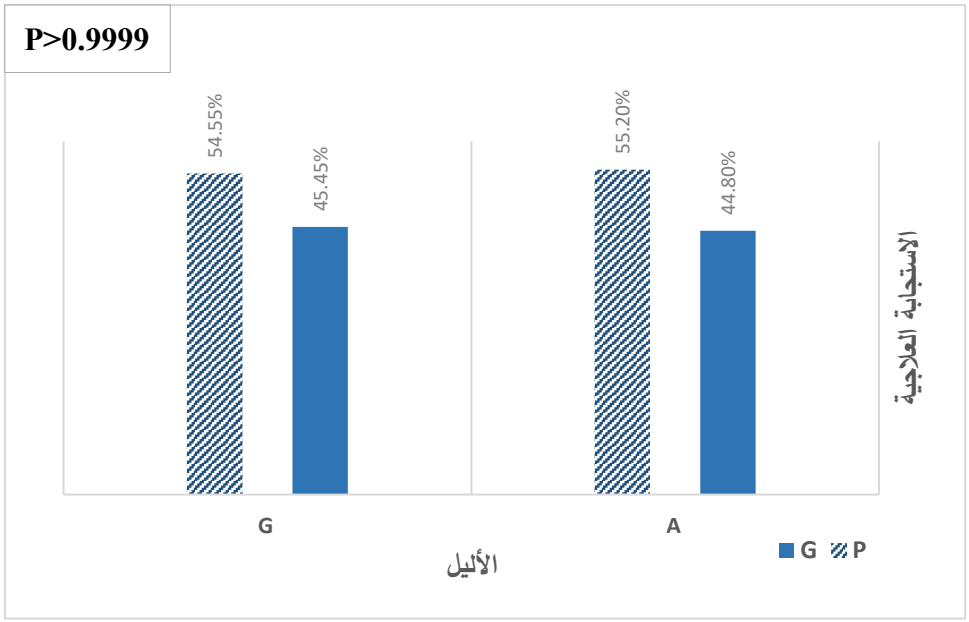
تمت مقارنة الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة وفقاً للنمط الجيني (الجدول 25)، حيث توزّعت الأنماط الجينيّة كالتّالي: 10 مريضات (55.6%) جيدات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح AG، و8 مريضات (44.4%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، مع عدم ملاحظة أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطافر GG. في حين كانت 12 مريضة (54.55%) من المريضات ضعيفات الاستجابة من النمط متخالف اللواقح AG، و10 مريضات (45.45%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل الطبيعي AA، مع عدم ملاحظة أية مريضة (0%) من النمط متماثل اللواقح بالنسبة للأليل

الطافر GG. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، لم يكن الفارق مُعتداً به إحصائياً بين مجموعة المستجيبات بشكل جيد ومجموعة المستجيبات بشكل ضعيف، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.9999، يوضح (الشكل 51) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية ضمن كل نمط جيني على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة.



الشكل 51، مقارنة النمط الجيني للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة

كما توزعت الألائل في هذه المجموعة كالتالي: 26 أليلاً (72.2%) من النمط A و10 ألائل (27.8%) من النمط G لدى مجموعة جيدات الاستجابة، مقابل 32 أليلاً (72.7%) من النمط A و12 أليلاً (27.3%) من النمط G لدى مجموعة ضعيفات الاستجابة. وعند تطبيق اختبار كاي مربع بين المجموعتين المدروستين، تبين عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين مجموعة جيدات الاستجابة ومجموعة ضعيفات الاستجابة، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.9999، يوضح (الشكل 52) توزع المريضات وفقاً للاستجابة العلاجية لكل أليل على حدة لدى المريضات الخاضعات للجراحة.



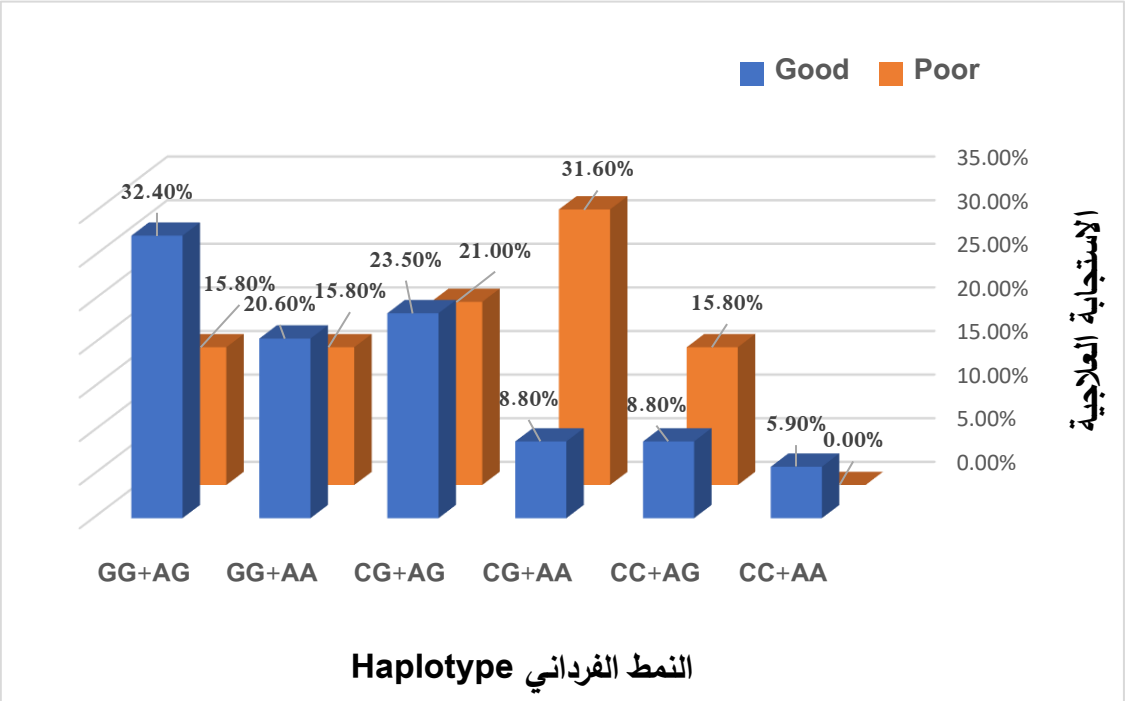
الشكل 52، مقارنة توزع الألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 وفقاً للاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة

الجدول 25، مقارنة توزع الأنماط الجينية والألائل للتعدد الشكلي rs2143296663 بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى المريضات الخاضعات للجراحة			
P-value	**Poor n=22 (%)**	**Good n=18 (%)**	
Genotypes			
1	(%45.45) 10	(%44.4) 8	**AA (%)**
	(%54.55) 12	(%55.6) 10	**AG (%)**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG (%)**
Recessive Model			
1	(%100) 22	(%100) 18	**AA+AG**
	(%0) 0	(%0) 0	**GG**
Dominant Model			
1	(%54.55) 12	(%55.6) 10	**GG+AG**
	(%45.45) 10	(%44.4) 8	**AA**

Alleles			
1	(%72.7) 32	(%72.2) 26	**A (%)**
	(%27.3) 12	(%27.8) 10	**G (%)**

3.33. دراسة النمط الفرداني للتعددين الشكليين وعلاقته مع الاستجابة العلاجية لدى جمهرة الدراسة (53 مريضة):

توزعت الأنماط الفردانية كالتالي، (الجدول 26): 11 مريضة (32.4%) من النمط الفرداني GG+AG، و7 مريضات (20.6%) ذوات النمط الفرداني GG+AA، و8 مريضات (23.5%) ذوات النمط الفرداني CG+AG، و3 مريضات (8.8%) ذوات النمط الفرداني CG+AA، و3 مريضات (8.8%) ذوات النمط الفرداني CC+AG، ومريضتان اثنتان (5.9%) ذاتا النمط الفرداني CC+AA من المريضات جيدات الاستجابة. و3 مريضات (15.8%) ذوات النمط الفرداني GG+AG، و3 مريضات (15.8%) ذوات النمط الفرداني GG+AA، و4 مريضات (21%) ذوات النمط الفرداني CG+AG، و6 مريضات (31.6%) ذوات النمط الفرداني CG+AA، و3 مريضات (15.8%) ذوات النمط الفرداني CC+AG، دون وجود أية مريضة (0%) من المريضات ذوات النمط الفرداني CC+AA، من المريضات ضعيفات الاستجابة، (الشكل 53).

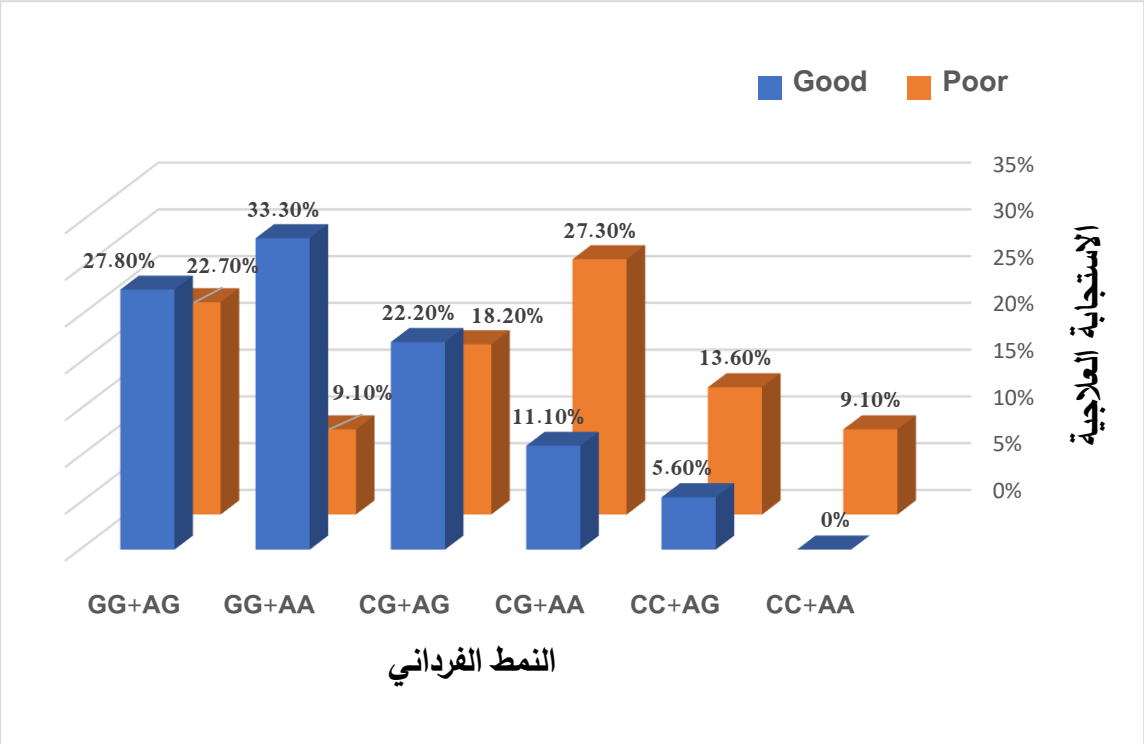


الشكل 53، مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين وفقاً للاستجابة العلاجية لدى كامل جمهرة الدراسة

الجدول 26، مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى كامل جمهرة الدراسة		
Poor n=19 (%)	**Good n=34 (%)**	
Haplotypes		
(%0) 0	(%5.9) 2	**CC+AA (%)**
(%15.8) 3	(%8.8) 3	**CC+AG (%)**
(%31.6) 6	(%8.8) 3	**CG+AA (%)**
(%21) 4	(%23.5) 8	**CG+AG (%)**
(%15.8) 3	(%20.6) 7	**GG+AA (%)**
(%15.8) 3	(%32.4) 11	**GG+AG (%)**

3.34. دراسة النمط الفرداني للتعددين الشكليين وعلاقته مع الاستجابة العلاجية لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي (40 مريضة):

توزعت الأنماط الفردانية كالتالي، (الجدول 27): 5 مريضات (27.8%) ذوات النمط الفرداني GG+AG، و6 مريضات (33.3%) ذوات النمط الفرداني GG+AA، و4 مريضات (22.2%) ذوات النمط الفرداني CG+AG، ومريضتان اثنتان (11.1%) ذاتا النمط الفرداني CG+AA، ومريضة واحدة (5.6%) ذات النمط الفرداني CC+AG، دون وجود أية مريضة (0%) من المريضات ذوات النمط الفرداني CC+AA من المريضات جيدات الاستجابة. و5 مريضات (22.7%) ذوات النمط الفرداني GG+AG، ومريضتان اثنتان (9.1%) ذاتا النمط الفرداني GG+AA، و4 مريضات (18.2%) ذوات النمط الفرداني CG+AG، و6 مريضات (27.3%) ذوات النمط الفرداني CG+AA، و3 مريضات (13.6%) ذوات النمط الفرداني CC+AG، ومريضتان اثنتان (9.1%) ذاتا النمط الفرداني CC+AA من المريضات ضعيفات الاستجابة، (الشكل 54).



الشكل 54، مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين وفقاً للاستجابة العلاجية لدى مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة

الجدول 27، مقارنة توزع الأنماط الفردانية للتعددين الشكليين بين جيدات وضعيفات الاستجابة لدى المريضات الخاضعات للجراحة		
Poor n=22 (%)	**Good n=18 (%)**	
Haplotypes		
(%9.1) 2	(%0) 0	**CC+AA (%)**
(%13.6) 3	(%5.6) 1	**CC+AG (%)**
(%27.3) 6	(%11.1) 2	**CG+AA (%)**
(%18.2) 4	(%22.2) 4	**CG+AG (%)**
(%9.1) 2	(%33.3) 6	**GG+AA (%)**
(%22.7) 5	(%27.8) 5	**GG+AG (%)**

الفصل الرابع: المناقشة
DISCUSSION

4.1. تواتر التعدد الشكلي rs1058808 في جين *HER2* لدى جمهرة الدراسة:

تمت دراسة علاقة Hardy-Weinberg لجميع المجموعات المدروسة، ولاحظنا أن قيمة p لدى كافة المجموعات أكبر من 0.05، وبالتالي فإن الأنماط الجينية في العينة ذات توزع طبيعي. وقد تباين تواتر الأليل rs1058808 بين المجموعات الإثنية في العالم، حيث سجل لدى الأصحاء: 67% في أوروبا (P>0.05)، و28% لدى الإفريقيين (P>0.05)، و28% لدى الأمريكيين من أصل إفريقي (P>0.05)، و37% في آسيا (P>0.05)، و45% في أمريكا اللاتينية (P>0.05) (تقرير.RefSNP Rs1058808 - DbSNP - NABI, n.d)، و52% في الهند (P=0.05) (N et al., 2023)، بينما سجل 60% لدى مريضات سرطان الثدي في أوروبا (P>0.05) (Novillo et al., 2023a)، و68% لدى مريضات سرطان الثدي والأصحاء في الأردن (Al-Eitan et al., 2019)، و68% لدى المريضات (P=0.3) و63% لدى الأصحاء (P=0.6) القوقازيين (Tommasi et al., 2007).

في دراستنا سجل تواتر الأليل G لدى مجموعة المريضات حوالي 65% بما يقارب تواتره لدى الأصحاء والمريضات في أوروبا وآسيا (الأردن) والقوقاز.

4.2. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع العمر وإيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2:

لم نلاحظ تأثيراً للتعدد الشكلي rs1058808 على عمر المريضة عند التشخيص، إذ لم نجد فارقاً في نسبة المريضات الحاملات للأليل الطبيعي C والمريضات الحاملات للأليل الطافر G ذوات العمر الأكبر من 40 عاماً، وكذلك بالنسبة للمريضات الأصغر من 40 عاماً. توافقت دراستنا مع دراسة Su وزملاؤه في الصين (P>0.05) (Su et al., 2015)، ودراسة Meng وزملاؤه (P>0.05) (Meng et al., 2024)، الذين خلصوا إلى عدم وجود ارتباط بين التعدد الشكلي rs1058808 وعمر المريضات عند التشخيص.

لدى دراستنا لتأثير التعدد الشكلي على إيجابية/سلبية المستقبلات الهرمونية ER, PR، لاحظنا أن النسبة الأكبر من المريضات سلبيات المستقبلات الهرمونية وإيجابيات HER2 فقط تحملن النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC مع ارتفاع طفيف لنسبة المريضات إيجابيات المستقبلات الهرمونية وHER2 ذوات النمط الجيني متخالف اللواقح CG والنمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG، دون وجود تفاوت واضح بين المريضات ذوات النمط الجيني CG إيجابيات أو سلبيات المستقبلات الهرمونية، وأيضاً بالنسبة للنمط الجيني GG.

اتفقت دراستنا مع دراسة Su وزملاؤه (Su et al., 2015)، ودراسة Meng وزملاؤه (Meng et al., 2024)، الذين خلصوا إلى عدم وجود ارتباط بين التعدد الشكلي rs1058808 والمستقبلات الهرمونية، بينما اختلفنا مع AL-Eitan وزملاؤه الذين وجدوا ارتباط بين التعدد الشكلي المدروس وإيجابية مستقبلات البروجيستيرون حيث كانت P-value=0.012 (Al-Eitan et al., 2019)، وأيضاً اختلفنا مع Tommasi وزملاؤه الذين وجدوا ارتباط بين التعدد الشكلي المدروس وإيجابية مستقبلات الاستروجين حيث كانت P-value=0.04 (Tommasi et al., 2007). قد يعزى هذا الاختلاف إلى التكوين الجيني المتباين أو عدد المريضات في الجمهرات المتعددة المدروسة.

4.3. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع الدرجة النسيجية للورم وقيمة Ki-67 لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2:

لاحظنا ارتباطاً محتملاً للنمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC مع الدرجة النسيجية للورم III، إذ قاربت نسبة المريضات ذوات الدرجة III من النمط الجيني CC أن تكون ضعف المريضات ذوات درجة الورم II. في المقابل تمثَّل النمط الجيني متخالف اللواقح CG والنمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG بشكل أكبر لدى المريضات ذوات درجة الورم II، مع ملاحظة انقلاب النسبة لدى وجود نسخة واحدة من الأليل G وأيضاً وجود نسختين في النمط الجيني GG. قد يشير ذلك إلى ارتباط محتمل للأليل G مع الأورام الأقل عدوانية مع الإشارة إلى غياب الأهمية الإحصائية. اتفقت دراستنا جزئياً مع دراسة Su وزملاؤه (Su et al., 2015)، كما اتفقنا

مع Meng وزملاؤه (Meng et al., 2024)، الذين لم يظهروا أية علاقة للتعدد الشكلي مع الدرجة النسيجية للورم.

مع ذلك، وفي ذات الدراسة، أظهر Su وزملاؤه (Su et al., 2015) ارتباط الأليل G مع زيادة التعبير الجيني عن HER2 (P=0.07) وبالتالي الأورام الأكثر عدوانية، مما اختلف عن تفسير نتائجنا، وقد يحتاج ذلك دراسات معمقة أكثر تضم عينات أكبر من المريضات للتحقق من هذه النتيجة.

في المقابل، وجدنا التأثير الأكبر للتعدد الشكلي على قيمة Ki-67 بين جميع الخصائص السريرية المدروسة، إذ لم يتمثل النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC لدى أية مريضة ذات قيمة Ki-67 منخفضة. زيادة على ذلك، تقترح نتائجنا ارتباط الأليل الطافر G مع قيمة Ki-67، إذ ارتفعت نسبة المريضات ذوات النمط الجيني متخالف اللواقح CG والمريضات ذوات النمط الجيني GG تدريجياً مع انخفاض قيمة Ki-67، وقاربت العلاقة أن تكون ذات دلالة إحصائية. ومع الأخذ بعين الاعتبار أن قيمة Ki-67 تعد مؤشراً لتحديد سرعة نمو وانقسام الخلايا السرطانية وارتفاعها دليل على عدوانية الورم وسرعة الانتشار والغزو، قد تقترح نتائجنا ارتباط الأليل الطافر G مع قيمة Ki-67 المنخفضة وبالتالي الورم الأقل عدوانية. ومما يدعم ذلك أننا وجدنا ارتباطاً محتملاً بين النمط الجيني GG والدرجة النسيجية II الأخف وطأةً، وبالتالي، قد يرتبط التعدد الشكلي مع قيمة Ki-67 المنخفضة والدرجة النسيجية II للورم والأورام الأقل عدوانية. مع ذلك، وبعد الأخذ بعين الاعتبار غياب الأهمية الإحصائية في دراستنا، فقد اتفقت دراستنا جزئياً مع دراسة Su وزملاؤه الذين خلصوا إلى عدم وجود ارتباط بين التعدد الشكلي rs1058808 والخصائص للسريرية للمريضات بما فيها قيمة Ki-67 في الصين (Su et al., 2015)، كما اتفقنا جزئياً مع Meng وزملاؤه (Meng et al., 2024) أيضاً لم يجدوا أي ارتباطاً بين التعدد الشكلي المدروس والخصائص السريرية للمريضات.

4.4. ارتباط التعدد الشكلي rs2143296663 مع الخصائص السريرية لمريضات سرطان الثدي إيجابي HER2:

لم يدرس هذا التعدد الشكلي حتى الآن ولم نجد في الأدبيات دراسات منشورة لدوره في سرطان الثدي وعلاجه. وبالنسبة لهذا التعدد الشكلي، لم تتوافق الأنماط الجينية في العينة مع التوزع الطبيعي، كما أظهرت علاقة Hardy-Weinberg لجميع المجموعات المدروسة، إذ كانت قيمة p أصغر من 0.05. ولم يتواجد النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG لدى أية مريضة مما قد يشير إلى الأثر السلبي لهذا النمط الجيني على عمل المستقبل وبالتالي غيابه لدى جمهرة المرضى.

لدى دراستنا لتأثير الأليل rs2143296663 على الخصائص السريرية كل على حدة، لم نجد أي ارتباط بين هذا التعدد الشكلي وكل من الخصائص السريرية للمريضات في جمهرة الدراسة.

4.5. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع الاستجابة للعلاج المناعي الموجه ضد HER2:

يعد العلاج المساعد ما قبل الجراحة والقائم على الأدوية الموجهة ضد مستقبل HER2 خياراً جيداً للجراحة المحافِظة على الثدي لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2 المبكر، حيث يؤدي إلى استجابة علاجية جيدة، كما يحسن البقيا ويؤدي إلى انخفاض خطر النكس. بدايةً، تم العلاج باستخدام Trastuzumab كعلاج مناعي مساعد بالمشاركة مع العلاج الكيميائي، ولكن بسبب المقاومة والسمية القلبية الناتجة عن هذا العلاج تم إدخال Pertuzumab في البروتوكول العلاجي بالمشاركة مع Trastuzumab والعلاج الكيميائي، مما أدى إلى تحسن الاستجابة لدى المريضات (Ventura et al., 2025)، (Yuan et al., n.d)، (Richard et al., 2016).

في هذه الدراسة، قمنا بمقارنة الاستجابة العلاجية بين المريضات المعالجات بـ Trastuzumab والمريضات المعالجات بـ Trastuzumab وPertuzumab. لاحظنا زيادة في عدد المريضات المستجيبات بشكل

جيد للمعالجة في مجموعة المعالجات بـ T+P مقارنة مع المريضات المعالجات بـ T فقط، إنما دون وجود فارقاً إحصائياً (P=0.1515). توافقت نتائج دراستنا مع دراسة Sharaf وزملاؤه (P=0.15) (Sharaf et al., 2025) إذ وجدوا أن العلاج المزدوج بـ Trastuzumab وPertuzumab أعطى استجابة أفضل من العلاج بـ Trastuzumab لوحده لكن دون وجود فارقاً إحصائياً، كما توافقنا جزئياً مع دراسة Liu وزملاؤه (Liu et al., 2022) ودراسة Peña وزملاؤه (P=0.04) (Peña et al., 2021) إذ وجدوا أن المشاركة بين Trastuzumab وPertuzumab أعطت استجابة علاجية أفضل، وبفارق هام إحصائياً بينما في دراستنا لم يكن الفارق هام إحصائياً، لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2 بالمقارنة مع Trastuzumab لوحده.

ولدى دراستنا لتأثير التعدد الشكلي على الاستجابة العلاجية لدى المريضات في كامل جمهرة الدراسة (53 مريضة)، بينت نتائجنا وجود اختلاف في توزع الأنماط الجينية ولا سيما GG، إذ كان تواتر النمط الجيني GG أعلى لدى المريضات المستجيبات بشكل جيد، ولكن لم يكن هذا الفارق مُعتداً به إحصائياً، إذ كانت قيمة $p>0.05$. وعندما قمنا بتقسيم مجموعة الدراسة إلى المريضات المعالجات بـ T+P والمريضات المعالجات بـ T فقط، لم نجد اختلافاً واضحاً في توزع الأنماط الجينية والألائل بين المريضات جيدات الاستجابة وضعيفات الاستجابة المعالجات بـ T+P، بينما لاحظنا ارتفاع تواتر الأليل G لدى المريضات جيدات الاستجابة أيضاً المعالجات بـ T فقط، دون وجود فارق يعتد به إحصائياً.

إضافة لذلك، قمنا بدراسة تأثير التعدد الشكلي على الاستجابة العلاجية لدى المريضات **الخاضعات للجراحة (40 مريضة)**. في هذه المجموعة وجدنا ارتفاع التعبير عن الأليل الطافر G والنمط الجيني GG لدى المريضات جيدات الاستجابة، إذ تمثَّل النمط الجيني CC لدى المريضات ضعيفات الاستجابة بشكل أكبر وانخفض لدى جيدات الاستجابة، مع ملاحظة تحسن الاستجابة بشكل متزايد لدى المريضات ذوات النمط الجيني CG وGG على التوالي. وعلى عكس جمهرة الدراسة الكلية التي اعتمدنا فيها على تقييمنا للاستجابة بعد العلاج المناعي وقبل الجراحة، كانت العلاقة بعد الجراحة ذات دلالة إحصائية (P=0.03)، وتوافقت نتائجنا بذلك مع دراسة Novillo وزملاؤه (P=0.025). قد يعزى هذا التباين في نتائجنا إلى أن التقييم الأفضل للاستجابة العلاجية كان بعد إجراء

الجراحة، لكن رفض عدداً من المريضات إجراء الجراحة حال دون قدرتنا على اعتماد التقييم بعدها لكامل جمهرة الدراسة كما في البروتوكول العالمي.

ولدى تقسيمنا لهذه المجموعة إلى المريضات الخاضعات للجراحة والمعالجات بـ T+P والمريضات الخاضعات للجراحة المعالجات بـ T فقط، أيضاً وجدنا ارتفاع التعبير عن الأليل G والنمط الجيني GG، لكن لم يكن الفارق معتداً به إحصائياً لدى المجموعة الأولى، بينما قارب جداً الفارق أن يكون ذو دلالة إحصائية إذ كانت قيمة p=0.05 في المجموعة الثانية.

وقد ظهر جلياً لدى دراستنا كافة المجموعات، التأثير الأكبر للنمط الجيني GG على الاستجابة الجيدة للعلاج لدى العلاج بـ T فقط مقارنة مع العلاج بـ T+P. بالتالي، في ضوء النتائج التي خلصت إليها دراستنا، نجد أهمية مشاركة T وP في العلاج المناعي المساعد حيث ارتبط مع الاستجابة الأفضل، وفي حال عدم توافر P نعتقد أنه من الأفضل التنميط الجيني قبل البدء بالعلاج، كما بينت نتائجنا تأثير النمط الجيني GG على الاستجابة بشكل أكبر لدى العلاج بـ T فقط. وقد تفسَّر الاستجابة الأفضل للعلاج لدى المريضات الحاملات لهذا النمط الجيني GG، بما خلصت إليه دراستنا من ارتباط محتمل لهذا النمط الجيني مع درجة الورم II وقيمة Ki-67 المنخفضة وبالتالي الأورام الأقل عدوانية (إذ ترتبط قيمة Ki-67 المرتفعة مع السمة العدوانية للأورام).

لم نجد في الأدبيات ما يفسر ارتباط هذا الأليل G مع الاستجابة الجيدة للعلاج المناعي بـ T وP، إذ يؤدي هذا التعدد الشكلي إلى تغير البنية الثانوية للبروتين من التوضع β-turn المترافقة مع الأليل الطبيعي C والحمض الأميني البرولين إلى α-helix المترافق مع الأليل الطافر G والحمض الأميني الآلانين، لكن من خلال دراستنا المحدودة لم نجد تأثير لهذا التغير على البنية الفراغية الكاملة للمستقبل، قد يحتاج ذلك إلى دراسات معمقة لتحديد تأثير هذا التغير على بنية المستقبل ومن ثم تحديد سبب ترافق الأليل الطافر G مع الاستجابة الجيدة للعلاج المناعي الهدفي.

4.6. ارتباط التعدد الشكلي rs1058808 مع السمية القلبية الناتجة عن العلاج بـ Trastuzumab+Pertuzumab:

بينت دراستنا وجود مريضتين فقط تحملان الأليل G، إحداهما ذات النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG والأخرى تحمل النمط الجيني متخالف اللواقح CG، من بين 53 مريضة عُولجن بـ Trastuzumab وPertuzumab، تراجعت لديهما الوظيفة القلبية وأدت إلى حدوث السمية القلبية، وترافق ذلك مع العلاج الكيميائي بـ Pacitaxel وCarboplatin. وقد تعزى السمية القلبية إلى العلاج الكيميائي، مما قد يدل على عدم وجود ارتباط بين السمية القلبية والتعدد الشكلي rs1058808 في جين *HER2*.

اختلفت نتائجنا مع Stanton وزملاؤه حيث وجدوا ارتباطاً هاماً إحصائياً للتعدد الشكلي rs10588058 مع ضعف عضلة القلب الناتج عن العلاج بـ Trastuzumab (P=0.04) (Stanton et al., 2015)، بينما توافقت نتائجنا مع Serie وزملاؤه حيث أظهروا عدم وجود ارتباط بين التعدد الشكلي rs1058808 في جين *HER2* والسمية القلبية الناتجة عن Trastuzumab (P=0.8) (Serie et al., 2017)، (P=0.121) (Nakano et al., 2019).

4.7. ارتباط التعدد الشكلي rs2143296663 مع الاستجابة للعلاج المناعي الموجه ضد HER2:

درسنا تأثير الأليل rs2143296663 على الاستجابة العلاجية لـ T وP، ولاحظنا عدم وجود اختلاف في توزع الأنماط الجينية والألائل لدى المريضات في كامل جمهرة الدراسة وأيضاً لدى المريضات الخاضعات للجراحة بعد العلاج المناعي المساعد، وبالتالي لم نجد أي تأثير لهذا التعدد الشكلي على الاستجابة العلاجية لـ T وP.

وقد كانت هذه النتائج معاكسة لما خلصنا إليه لدى دراستنا لتأثير التعدد الشكلي rs1058808 على الاستجابة العلاجية.

4.8. ارتباط النمط الفرداني للتعديين الشكليين مع الاستجابة للعلاج المناعي الموجه:

لدى دراستنا الـ Haplotype للتعددين الشكليين في كامل جمهرة الدراسة، وجدنا أن المريضات ذوات النمط الفرداني GG/AG لديهن أفضل استجابة، والمريضات ذوات النمط الفرداني CG/AA لديهن الاستجابة الأضعف للعلاج المناعي المساعد. ولدى دراسة مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة وجدنا أن المريضات ذوات النمط الفرداني GG/AA لديهن أفضل استجابة، والمريضات ذوات النمط الفرداني CG/AA لديهن الاستجابة الأضعف. أيضاً لاحظنا عدم وجود أية مريضة تحمل النمط الفرداني CC/AA في مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة لديها استجابة جيدة، بالتالي قد يكون لهذا النمط الفرداني الإنذار الأسوأ للعلاج. توافق نتائج النمط الفرداني ما توصلنا إليه سابقاً لدى دراسة النمط الجيني، إذ أن نسبة المريضات اللواتي حققن الاستجابة الأعلى لديهن النمط الجيني GG للتعدد الشكلي rs1058808 ويمثلن حوالي 60% من المريضات جيدات الاستجابة، وبالتالي، فإن النمط الجيني GG مرتبط مع الاستجابة الجيدة للعلاج، وأن التعدد الشكلي rs2143296663 ليس له تأثير على الاستجابة العلاجية.

أيضاً لاحظنا وجود مريضتين لديهما النمط الفرداني CC/AA أظهرتا استجابة جيدة بعد التقييم الثاني قبل الجراحة دون وجود أية مريضة سيئة الاستجابة من النمط الفرداني CC/AA، أما في مجموعة المريضات الخاضعات للجراحة لاحظنا وجود مريضتين لديهما النمط الفرداني CC/AA ضعيفتا الاستجابة دون وجود أية مريضة جيدة الاستجابة من النمط الفرداني CC/AA. يؤكد ذلك أن التقييم الأدق لتحديد الاستجابة العلاجية للمريضات كان من خلال التشريح المرضي للورم المستأصل ما بعد الجراحة، إذ أن المريضتان اللواتي أظهرن استجابة جيدة من خلال الفحص السريري والايكو قبل الجراحة، كانت لديهن استجابة ضعيفة والتي ظهرت من خلال تقرير التشريح المرضي ما بعد الجراحة.

ختاماً، تشير نتائجنا أنه من الضروري المشاركة العلاجية بين Trastuzumab وPertuzumab لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2، وأن التنميط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 له قيمة مضافة قبل

بدء العلاج وخاصة عند عدم توافر Pertuzumab، وهذا ما قد يساعد في تحسين الاستجابة العلاجية وتحديد الخطة العلاجية الأمثل للمريضة. إضافةً لذلك، لا بد من البحث في تأثير التعدد الشكلي rs2143296663 على الاستجابة العلاجية، وتفسير غياب النمط الجيني GG لهذا التعدد الشكلي في جمهرة دراستنا.

5. الاستنتاجات والتوصيات

5.1. الاستنتاجات:

١. أعطى العلاج المشارك بـ Trastuzumab وPertuzumab استجابة أفضل من العلاج بـ Trastuzumab فقط كعلاج مناعي مساعد قبل الجراحة.

٢. وجدنا ارتباطاً محتملاً للأليل الطافر G والنمط الجيني GG للتعدد الشكلي rs1058808 مع قيمة Ki−67 المنخفضة ودرجة الورم II وبالتالي الأورام الأقل عدوانية.

٣. لم نجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين التعدد الشكلي rs1058808 في جين *HER2* والاستجابة للعلاج المناعي الموجه ضد مستقبل HER2 لدى المريضات بعد إجراء التقييم الثاني قبل الجراحة.

٤. وجدنا علاقة هامة إحصائياً بين التعدد الشكلي المدروس rs1058808 والعلاج المناعي الموجه لدى المريضات الخاضعات للجراحة مما يشير إلى أهمية التقييم بعد الجراحة، أي تنفيذ الخطة العلاجية الموصى بها للوصول إلى الاستجابة المثلى.

٥. تقترح نتائجنا عدم وجود ارتباط بين التعدد الشكلي rs2143296663 والاستجابة العلاجية للأدوية المضادة لـ HER2، وأيضاً عدم وجود تأثير على الخصائص السريرية للمريضات.

5.2. التوصيات:

١. مقايسة التعدد الشكلي rs1058808 (كمشعر تنبؤي للاستجابة الجيدة للمعالجة) لدى مريضات سرطان الثدي قبل بدء العلاج وتحديد المريضات ذوات النمط الجيني GG.

٢. إجراء دراسة موسعة لتحديد تواتر التعدد الشكلي rs1058808 مع توحيد المعالم السريرية والعلاجية لدى مريضات سرطان الثدي، مما يزيد من دقة الدراسة الإحصائية.

٣. نؤكد على ضرورة معالجة المريضات بـ Trastuzumab+Pertuzumab الذي يعطي استجابة أفضل كما أظهرت نتائج دراستنا.

٤. إجراء دراسة موسعة لتحديد تواتر الألائل الخاصة بالتعدد الشكلي rs2143296663 في المجتمع الطبيعي، وتأثيره على عمل مستقبل HER2.

المراجع:

Adebayo, K. S., Ajao, J. J., Oderemi, O. M., & Ughagwu, K. P. (2024). Breast Cancer Therapies: A Review. In *Asia Pacific Journal of Cancer Biology* (Vol. 9, Number 1, pp. 53–59). West Asia Organization for Cancer Prevention. https://doi.org/10.31557/APJCB.2024.9.1.53

Al-Eitan, L. N., Rababa'H, D. M., Alghamdi, M. A., & Khasawneh, R. H. (2019). Association between ESR1, ESR2, HER2, UGT1A4, and UGT2B7 polymorphisms and breast Cancer in Jordan: A case-control study. *BMC Cancer*, *19*(1). https://doi.org/10.1186/s12885-019-6490-7

Bai, X., Sun, P., Wang, X., Long, C., Liao, S., Dang, S., Zhuang, S., Du, Y., Zhang, X., Li, N., He, K., & Zhang, Z. (2023). Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer. *Cell Discovery*, *9*(1). https://doi.org/10.1038/s41421-023-00523-5

Browne, I. M., & Okines, A. F. C. (2024). Resistance to Targeted Inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Advanced Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer. In *Cancers* (Vol. 16, Number 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/cancers16122259

Capelan, M., Pugliano, L., De Azambuja, E., Bozovic, I., Saini, K. S., Sotiriou, C., Loi, S., & Piccart-Gebhart, M. J. (2013). Pertuzumab: New hope for patients with HER2-positive breast cancer. In *Annals of Oncology* (Vol. 24, Number 2, pp. 273–282). https://doi.org/10.1093/annonc/mds328

Chang, H., Cai, Z., & Roberts, T. M. (2019). The mechanisms underlying PTEN loss in human tumors suggest potential therapeutic opportunities. In *Biomolecules* (Vol. 9, Number 11). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/biom9110713

Chen, H., Zhai, Z., Xie, Q., Lai, Y., & Chen, G. (n.d.). Correlation between SNPs of PIK3CA, ERBB2 3'UTR, and their interactions with environmental factors and the risk of epithelial ovarian cancer. *REPRODUCTIVE PHYSIOLOGY AND DISEASE*. https://doi.org/10.1007/s10815-021-02177-2/Published

Cheng, X. (2024). A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. In *Genes* (Vol. 15, Number 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/genes15070903

Choi, S. B., Park, J. M., Ahn, J. H., Go, J., Kim, J., Park, H. S., Kim, S. Il, Park, B. W., & Park, S. (2022). Ki-67 and breast cancer prognosis: does it matter if Ki-67 level is examined using preoperative biopsy or postoperative specimen? *Breast Cancer Research and Treatment*, *192*(2), 343–352. https://doi.org/10.1007/s10549-022-06519-1

Chow, C. Y. C., Lie, E. F., Wu, C. H., & Chow, L. W. C. (2022). Clinical implication of genetic composition and molecular mechanism on treatment strategies of HER2-positive breast cancers. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.964824

Chr17: 39.73M-39.73M - Variation Viewer. (n.d.). Retrieved February 21, 2026, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?assm=GCF_000001405.40

Cocco, E., Lopez, S., Santin, A. D., & Scaltriti, M. (2019). Prevalence and role of HER2 mutations in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, *199*, 188. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.010

Colomer, R., González-Farré, B., Ballesteros, A. I., Peg, V., Bermejo, B., Pérez-Mies, B., de la Cruz, S., Rojo, F., Pernas, S., & Palacios, J. (2024). Biomarkers in breast cancer 2024: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. In *Clinical and Translational Oncology* (Vol. 26, Number 12, pp. 2935–2951). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s12094-024-03541-1

Dehesh, T., Fadaghi, S., Seyedi, M., Abolhadi, E., Ilaghi, M., Shams, P., Ajam, F., Mosleh-Shirazi, M. A., & Dehesh, P. (2023). The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/s12905-023-02543-5

Dillon, L., & Miller, T. (2014). Therapeutic targeting of cancers with loss of PTEN function. *Current Drug Targets*, *15*(1), 65–79. https://doi.org/10.2174/1389450114666140106100909

Dittrich, A., Gautrey, H., Browell, D., & Tyson-Capper, A. (2014). The HER2 Signaling Network in Breast Cancer—Like a Spider in its Web. In *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* (Vol. 19, Numbers 3–4, pp. 253–270). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10911-014-9329-5

Drug Treatments for HER2 Positive Breast Cancer Muye Fang 1a 1 Mercer Island High School. (n.d.).

Eaton, H., & Timm, K. N. (2023). Mechanisms of trastuzumab induced cardiotoxicity – is exercise a potential treatment? In *Cardio-Oncology* (Vol. 9, Number 1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s40959-023-00172-3

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, *45*(2), 228–247. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026

Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Archives of Medical Science*, *13*(4), 851–863. https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928

ERBB2/CCP17 FISH Probe Kit - CytoTest. (n.d.). Retrieved October 4, 2025, from https://www.cytotest.com/tercshow.asp?ID=157

Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppalapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. In *Genes and Diseases* (Vol. 5, Number 2, pp. 77–106). Chongqing University. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001

Gaibar, M., Beltrán, L., Romero-Lorca, A., Fernández-Santander, A., Novillo, A., & Selli, C. (2020). Somatic Mutations in HER2 and Implications for Current Treatment Paradigms in HER2-Positive Breast Cancer. In *Journal of Oncology* (Vol. 2020). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2020/6375956

Get an Overview of Breast Cancer and its Research- CUSABIO. (n.d.). Retrieved October 4, 2025, from https://www.cusabio.com/cancer/Breast-Cancer.html?srsltid=AfmBOoqo86omwunqrB_8gNeQuZmdqEsPlUoqunFh0mYUaBz2Zbr-Y1-X

Hartl, D., Leboulleux, S., Hadoux, J., Berdelou, A., Breuskin, I., Guerlain, J., & Schlumberger, M. (2023). TNM Classification. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, 440–446. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66127-0.00047-8

He, Z., Chen, Z., Tan, M., Elingarami, S., Liu, Y., Li, T., Deng, Y., He, N., Li, S., Fu, J., & Li, W. (2020). A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. In *Cell Proliferation* (Vol. 53, Number 7). Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1111/cpr.12822

Ishii, K., Morii, N., & Yamashiro, H. (2019). Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy . *Core Evidence*, *Volume 14*, 51–70. https://doi.org/10.2147/ce.s217848

Kim, H. J., Kim, S., Freedman, R. A., & Partridge, A. H. (2022). The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *Breast*, *61*, 77–83. https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.006

Kirkby, M., Popatia, A. M., Lavoie, J. R., & Wang, L. (2023). The Potential of Hormonal Therapies for Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. In *Cancers* (Vol. 15, Number 19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/cancers15194702

Ligresti, G., Militello, L., Steelman, L. S., Cavallaro, A., Basile, F., Nicoletti, F., Stivala, F., McCubrey, J. A., & Libra, M. (2009). PIK3CA mutations in human solid tumors: Role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle*, *8*(9), 1352. https://doi.org/10.4161/cc.8.9.8255

Lin, M., Xiong, W., Wang, S., Li, Y., Hou, C., Li, C., & Li, G. (2021). The Research Progress of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Treatment. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.821663

Liu, X., Fang, Y., Li, Y., Li, Y., Qi, L., & Wang, X. (2022). Pertuzumab combined with trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.894861

Łukasiewicz, S., Czeczelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. In *Cancers* (Vol. 13, Number 17). MDPI. https://doi.org/10.3390/cancers13174287

Lv, Q., Meng, Z., Yu, Y., Jiang, F., Guan, D., Liang, C., Zhou, J., Lu, A., & Zhang, G. (2016). Molecular mechanisms and translational therapies for human epidermal receptor 2 positive breast cancer. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Number 12). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms17122095

Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W. S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021a). Trastuzumab mechanism of action; 20 years of research to unravel a dilemma. In *Cancers* (Vol. 13, Number 14). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/cancers13143540

Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W. S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021b). Trastuzumab mechanism of action; 20 years of research to unravel a dilemma. In *Cancers* (Vol. 13, Number 14). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/cancers13143540

Martin-García, D., Téllez, T., Redondo, M., & García-Aranda, M. (2023). Calcium Homeostasis in the Development of Resistant Breast Tumors. In *Cancers* (Vol. 15, Number 11). MDPI. https://doi.org/10.3390/cancers15112872

Meister, M., Tomasovic, A., Banning, A., & Tikkanen, R. (2013). Mitogen-activated protein (MAP) kinase scaffolding proteins: A recount. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 14, Number 3, pp. 4854–4884). https://doi.org/10.3390/ijms14034854

Meng, P., Dalal, H., Chen, Y., Brueffer, C., Gladchuk, S., Alcaide, M., Ehinger, A., & Saal, L. H. (2024). Digital PCR quantification of ultrahigh ERBB2 copy number identifies poor breast cancer survival after trastuzumab. *Npj Breast Cancer*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41523-024-00621-x

Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I.-I., Constantin Badoiu, S., Stefani, C., & Greabu, M. (2020a). *Molecular Sciences PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects*. https://doi.org/10.3390/ijms

Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I.-I., Constantin Badoiu, S., Stefani, C., & Greabu, M. (2020b). *Molecular Sciences PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects*. https://doi.org/10.3390/ijms

N, D., K, I. B., P, K., A, S., Jayaprasad, P., RS, A. H., & Veerabathiran, R. (2023). *Genetic predisposition of HER2 gene polymorphisms (rs1136200 and rs1058808) associated with breast fibroadenoma in the South Indian population: A pilot case-control study*. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3027550/v1

Nahta, R. (2012). Molecular Mechanisms of Trastuzumab-Based Treatment in HER2-Overexpressing Breast Cancer. *ISRN Oncology*, *2012*, 1–16. https://doi.org/10.5402/2012/428062

Nakano, M. H., Udagawa, C., Shimo, A., Kojima, Y., Yoshie, R., Zaha, H., Abe, N., Motonari, T., Unesoko, M., Tamura, K., Shimoi, T., Yoshida, M., Yoshida, T., Sakamoto, H., Kato, K., Mushiroda, T., Tsugawa, K., & Zembutsu, H. (2019). A Genome-Wide Association Study Identifies Five Novel Genetic Markers for Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Japanese Population. In *Biol. Pharm. Bull* (Vol. 42, Number 12). http://locuszoom.sph.umich.edu/

Nami, B., Maadi, H., & Wang, Z. (2018). Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer. In *Cancers* (Vol. 10, Number 10). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/cancers10100342

Novillo, A., Gaibar, M., Romero-Lorca, A., Malón, D., Antón, B., Moreno, A., & Fernández-Santander, A. (2023a). HER2 and BARD1 Polymorphisms in Early HER2-Positive Breast Cancer Patients: Relationship with Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Treatment. *Cancers*, *15*(3). https://doi.org/10.3390/cancers15030763

Novillo, A., Gaibar, M., Romero-Lorca, A., Malón, D., Antón, B., Moreno, A., & Fernández-Santander, A. (2023b). HER2 and BARD1 Polymorphisms in Early HER2-Positive Breast Cancer Patients: Relationship with Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Treatment. *Cancers*, *15*(3). https://doi.org/10.3390/cancers15030763

Obeagu, E. I., & Obeagu, G. U. (2024). Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (United States)*, *103*(3), E36905. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036905

Pan, L., Li, J., Xu, Q., Gao, Z., Yang, M., Wu, X., & Li, X. (2024). HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer A review. In *Medicine (United States)* (Vol. 103, Number 24, p. e38508). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000038508

Peña, A. C. R., Eguizábal, B. D., Alfaro, S. M., García, C. F., Olmos, M. L., & Martínez, M. J. P. (2021). Effectiveness of the trastuzumab-pertuzumab dual block in neoadjuvance of HER2 positive breast cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*, *42*(4), 721–729. https://doi.org/10.31083/j.ejgo4204109

Rastogi, A., Baheti, A. D., Patra, A., & Tirumani, S. H. (2019). Tumor Response Criteria in Oncoimaging: RECIST Criteria and beyond—Part 1. *Journal of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*, *02*(02), 098–106. https://doi.org/10.1055/s-0039-1692021

Richard, S., Selle, F., Lotz, J. P., Khalil, A., Gligorov, J., & Grazziotin-Soares, D. (2016). Pertuzumab and trastuzumab: The rationale way to synergy. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, *88*, 565–577. https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150178

rs1058808 RefSNP Report - dbSNP - NCBI. (n.d.). Retrieved November 28, 2025, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1058808

Serie, D. J., Crook, J. E., Necela, B. M., Dockter, T. J., Wang, X., Asmann, Y. W., Fairweather, D., Bruno, K. A., Colon-Otero, G., Perez, E. A., Thompson, E. A., & Norton, N. (2017). Genome-wide association study of cardiotoxicity in the NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *Pharmacogenetics and Genomics*, *27*(10), 378–385. https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000302

Sharaf, B., Tamimi, F., Al-Abdallat, H., Khater, S., Salama, O., Zayed, A., El Khatib, O., Qaddoumi, A., Horani, M., Al-Masri, Y., Asha, W., Altalla', B., Hani, H. B., & Abdel-Razeq, H. (2025). Dual Anti-HER2 Therapy Vs Trastuzumab Alone with Neoadjuvant Anthracycline and Taxane in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: Real-World Insights. *Biologics: Targets and Therapy*, *19*, 59–71. https://doi.org/10.2147/BTT.S468650

Slepicka, P. F., Somasundara, A. V. H., & dos Santos, C. O. (2021). The molecular basis of mammary gland development and epithelial differentiation. In *Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 114, pp. 93–112). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.09.014

Smolarz, B., Zadrożna Nowak, A., & Romanowicz, H. (2022). Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). In *Cancers* (Vol. 14, Number 10). MDPI. https://doi.org/10.3390/cancers14102569

Staging & Grade - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology. (n.d.). Retrieved October 4, 2025, from https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade/

Stanton, S. E., Ward, M. M., Christos, P., Sanford, R., Lam, C., Cobham, M. V., Donovan, D., Scheff, R. J., Cigler, T., Moore, A., Vahdat, L. T., Lane, M. E., & Chuang, E. (2015). Pro1170 Ala polymorphism in HER2-neu is associated with risk of trastuzumab cardiotoxicity. *BMC Cancer*, *15*(1). https://doi.org/10.1186/s12885-015-1298-6

Su, Y., Jiang, Y., Sun, S., Yin, H., Shan, M., Tao, W., Ge, X., & Pang, D. (2015). Effects of HER2 genetic polymorphisms on its protein expression in breast cancer. *Cancer Epidemiology*, *39*(6), 1123–1127. https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.011

Sun, X., & Kaufman, P. D. (2018). Ki-67: more than a proliferation marker. In *Chromosoma* (Vol. 127, Number 2, pp. 175–186). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8

Tommasi, S., Fedele, V., Lacalamita, R., Bruno, M., Schittulli, F., Ginzinger, D., Scott, G., Eppenberger-Castori, S., Calistri, D., Casadei, S., Seymour, I., Longo, S., Giannelli, G., Pilato, B., Simone, G., Benz, C. C., & Paradiso, A. (2007). 655Val and 1170Pro ERBB2 SNPs in familial breast cancer risk and BRCA1 alterations. *Cellular Oncology*, *29*(3), 241–248. https://doi.org/10.1155/2007/512518

Tsao, L.-C., Crosby, E. J., Trotter, T. N., Wei, J., Wang, T., Yang, X., Summers, A. N., Lei, G., Rabiola, C. A., Chodosh, L. A., Muller, W. J., Lyerly, H. K., & Hartman, Z. C. (2022). *Trastuzumab/pertuzumab combination therapy stimulates antitumor responses through complement-dependent cytotoxicity and phagocytosis*. https://doi.org/10.1172/jci

Vázquez-Ibarra, K. C., Bustos-Carpinteyro, A. R., García-Ruvalcaba, A., Magaña-Torres, M. T., Gutiérrez-Aguilar, R., Marín-Contreras, M. E., Santiago-Luna, E., & Sánchez-López, J. Y. (2019). The ERBB2 gene polymorphisms rs2643194, rs2934971, and rs1058808 are associated with increased risk of gastric cancer. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *52*(5). https://doi.org/10.1590/1414-431X20198379

Ventura, I., Salcedo, N. P., Pérez-Bermejo, M., Pérez-Murillo, J., Tejeda-Adell, M., Tomás-Aguirre, F., Legidos-García, M. E., & Murillo-Llorente, M. T. (2025). Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel as Adjuvant Doublet Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Number 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms26051908

Vivekanandhan, S., & Knutson, K. L. (2022). Resistance to Trastuzumab. In *Cancers* (Vol. 14, Number 20). MDPI. https://doi.org/10.3390/cancers14205115

Wang, J., & Xia, Y. (2012). Assessing developmental roles of MKK4 and MKK7 in vitro. *Communicative and Integrative Biology*, *5*(4), 319–324. https://doi.org/10.4161/cib.20216

Wang, V., Chuang, T. C., Kao, M. C., Shan, D. E., Soong, B. W., & Shieh, T. M. (2013). Polymorphic Ala-allele carriers at residue 1170 of HER2 associated with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *325*(1–2), 115–119. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.12.017

Yuan, Y., Yang, L., Zhang, J., Liu, X., & Bioscience, C. A. (n.d.). *Comparative Long and Short-Term Efficacy and Safety of Pertuzumab plus Trastuzumab Versus Trastuzumab Monotherapy in Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials*. Retrieved https://ssrn.com/abstract=5116048

تقرير RefSNP rs1058808 - dbSNP - NCBI. (n.d.). Retrieved December 12, 2025, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1058808

مراحل سرطان الثدي - HealthyWomen. (n.d.). Retrieved October 4, 2025, from https://www.healthywomen.org/condition/stages-of-breast-cancer

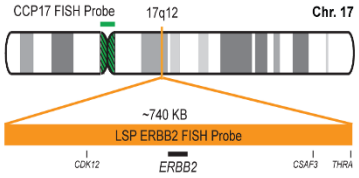
البوستر:

تحري الارتباط بين التعدد الشكلي مفرد النكليوتيد rs1058808 في جين HER2 والاستجابة للعلاج بضدي Trastuzumab و Pertuzumab لدى مريضات سرطان ثدي سوريات إيجابيات الـ HER2

أماني أسعد[1]*، نسرين خازم[3]، مجد الجمالي[1]
[1]قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة جامعة دمشق - دمشق، سورية
[2]مركز أبحاث العلاجات الحيوية، جامعة دمشق – دمشق، سورية
[3]قسم الأورام، كلية الطب البشري جامعة دمشق – دمشق، سورية

خلفية البحث

يمثل سرطان الثدي إيجابي HER2 15-20% من سرطانات الثدي، ويعد أكثر سرطانات الثدي عدوانية، ولكنه أيضاً أكثر استجابة للعلاجات الموجهة التي تستهدف مستقبل HER2. يحسن العلاج المساعد ما قبل الجراحة Neoadjuvant باستخدام الأضداد الموجهة ضد مستقبل HER2 الاستجابة لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2، ومع ذلك فإن المقاومة الناتجة عن هذا العلاج لدى بعض المريضات تجعل من الضروري البحث في المؤشرات الجينية الحيوية التي قد تمكننا من التنبؤ بالاستجابة الجيدة للعلاج.



الشكل 1، شكل يوضح موقع جين *HER2* على الكروموسوم 17

القسم النظري

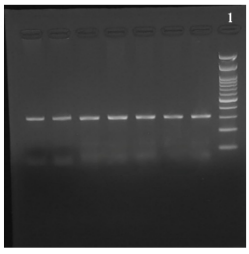
يتوضع التعدد الشكلي مفرد النكليوتيد rs1058808 والمعروف أيضاً باسم P1170A، في الإكسون الواحد والثلاثون 31 لجين *HER2* في منطقة تُشفّر المجال التنظيمي داخل الخلوي، ويؤدي إلى التبدل النكليوتيدي C>G. ينجم عن هذا التبدل تغير الحمض الأميني من البرولين إلى الآلانين في الموقع 1170 (Pro1170Ala) في الميدان داخل الخلوي الطرفي C. يؤثر هذا التغير على بنية ووظيفة بروتين HER2. وقد يُغيّر مسارات الإشارة، ويكون له دور في التسرطن.

كشفت دراسة أجريت في الصين أن الأليل G للتعدد الشكلي rs1058808 مرتبط بزيادة التعبير الجيني لـ HER2 (Su et al., 2015). كما بينت دراسة أخرى أجريت في إسبانيا أنه يمكن اعتبار الأليل G للتعدد الشكلي rs1058808 مؤشر حيوي محتمل للاستجابة الجيدة للعلاج المساعد Neoadjuvant باستخدام Trastuzumab و Pertuzumab لدى مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2 في مرحلة مبكرة (Novillo et al., 2023b).

القسم العملي

تم تصميم الدراسة بنمط دراسة حشدية استباقية Prospective cohort study شملت 53 مريضة مشخصة بسرطان الثدي إيجابي HER2، وكانت معايير التضمين Inclusion Criteria: مريضات سرطان ثدي إيجابيات HER2 مشخصات حديثاً وغير معالجات ومرشحات للعلاج البيولوجي، أما معايير الاستبعاد Exclusion Criteria: مريضات سرطان ثدي إيجابيات HER2 معالجات سابقاً سواء معالجة كيميائية، هرمونية، جراحية وغيرها، وجود أورام أخرى سابقة للإصابة بـ سرطان الثدي إيجابي HER2.

جمعت العينات من المشاركات في الدراسة وأجري التنميط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808 باتباع السلسلة العيارية بطريقة سانجر.



الشكل 2، ناتج تفاعل PCR على هلامة الآغاروز للشدفة 310bp في جين HER2. يمثل البئر 1 سلم قياس DNA وتمثل الآبار الأخرى ناتج تفاعل PCR على هلامة آغاروز 2 %.

الاستجابة العلاجية للمريضات

قُيمت الاستجابة العلاجية للمريضات من قبل الأطباء السريريين في مستشفى البيروني الجامعي بناء على معايير RECIST.

اعتبرت المريضات اللواتي حققن استجابة كاملة CR أو شبه كاملة بمثابة استجابة جيدة، والمريضات اللواتي حققن استجابة جزئية أو مرض ثابت أو مرض منقدم بمثابة استجابة ضعيفة.

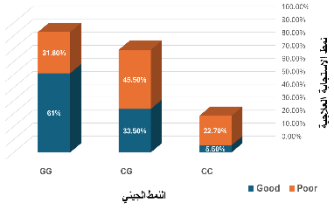
اعتُمد التقييم بعد انتهاء العلاج المساعد دون الأخذ بالاعتبار ما بعد الجراحة بسبب عدم رغبة عدد كبير من المريضات بإجراء الجراحة لأسباب اجتماعية ونفسية. كما تم التقييم لـ ٤٠ مريضة بعد إجراء الجراحة (المريضات اللواتي وافقن على إجراء الجراحة). وصُنفت المريضات إلى مريضات تمت معالجتهن بـ Trastuzumab+Pertuzumab (30 مريضة) ومريضات تمت معالجتهن بـ Trastuzumab (23 مريضة).

تم تقييم المريضات في ثلاث نقاط زمنية:

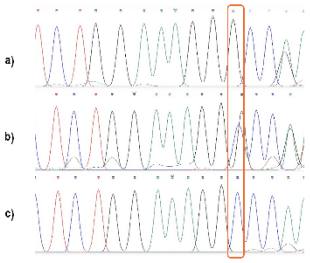
التقييم الأول	بعد 3 أشهر (4 جرعات علاجية)
التقييم الثاني	بعد 3 أشهر (4 جرعات علاجية)
التقييم الثالث	بعد إجراء الجراحة

التنميط الجيني للتعدد الشكلي rs1058808

بينت النتائج ارتفاع تواتر الأليل G والنمط الجيني GG لدى المريضات جيدات الاستجابة مقارنة مع المريضات ضعيفات الاستجابة لدى جمهرة الدراسة دون وجود فارق يعتّد به إحصائياً ($p>0.05$)، أما بالنسبة للمريضات الخاضعات للجراحة بينت نتائجنا وجود فارق ذو دلالة إحصائية في توزع الأنماط الجينية والألائل بين مجموعتي الدراسة ($p<0.05$)، يشير ذلك إلى أن الأليل G والنمط الجيني GG قد يرتبط مع الاستجابة الجيدة للعلاج. درسنا أيضاً العلاقة بين التعدد الشكلي rs1058808 والخصائص السريرية للمريضات بما في ذلك العمر، الدرجة النسيجية للورم، المستقبلات الهرمونية، قيمة Ki-67، أظهرت دراستنا عدم وجود فارق يعتّد به إحصائياً للعلاقة بين التعدد الشكلي والخصائص السريرية للمريضات كل على حدة (مع الإشارة إلى عدم وجود أية مريضة تحمل النمط الجيني CC ذات قيمة Ki-67 منخفضة مما قد يشير إلى ارتباط الأليل الطافر G مع قيمة Ki-67 المنخفضة وبالتالي الورم الأقل عدوانية).



الشكل 3، توزع الأنماط الجينية للتعدد الشكلي لدى المريضات الخاضعات للجراحة



الشكل 4، نتائج سلسلة الأنماط الجينية الثلاثة للتعدد الشكلي rs1058808، a)النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطافر GG. b) النمط الجيني متخالف اللواقح CG. c) النمط الجيني متماثل اللواقح للأليل الطبيعي CC.

المراجع

- S. Adebayo K, J. Ajao J, M. Oderemi O, P. Ughagwu K. Breast Cancer Therapies: A Review. Asian Pacific Journal of Cancer Biology. 2024 Jan 9;9(1):53–9.
- Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. Medicine (United States). 2024 Jan 19;103(3):E36905.
- Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Vol. 5, Genes and Diseases. Chongqing University; 2018. p. 77–106.
- Novillo A, Gaibar M, Romero-Lorca A, Malón D, Antón B, Moreno A, et al. HER2 and BARD1 Polymorphisms in Early HER2-Positive Breast Cancer Patients: Relationship with Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Treatment. Cancers (Basel). 2023 Feb 1;15(3).
- Zakaria NH, Hashad D, Saied MH, Hegazy N, Elkayal A, Tayae E. Genetic mutations in HER2-positive breast cancer: possible association with response to trastuzumab therapy. Hum Genomics. 2023 Dec 1;17(1).
- Su Y, Jiang Y, Sun S, Yin H, Shan M, Tao W, et al. Effects of HER2 genetic polymorphisms on its protein expression in breast cancer. Cancer Epidemiol. 2015 Dec 1;39(6):1123–7.

Abstract

Background:

HER2-positive breast cancer accounts for approximately 15–20% of all breast cancer cases. Although it is recognized as one of the most aggressive subtypes, it is also among the most responsive to HER2-targeted therapies. Neoadjuvant treatment with anti-HER2 monoclonal antibodies has been shown to improve clinical outcomes in patients with HER2-positive breast cancer. However, the emergence of therapeutic resistance in a subset of patients highlights the need to identify genetic biomarkers capable of predicting treatment response.

Methods:

We conducted a prospective cohort study involving 53 newly diagnosed patients with HER2-positive breast cancer who received neoadjuvant immunotherapy with the anti-HER2 monoclonal antibodies trastuzumab and pertuzumab. Peripheral venous blood samples were collected, and genomic DNA was extracted. Polymerase chain reaction (PCR) was used to amplify the genomic regions containing the single nucleotide polymorphism rs1058808, followed by sequencing of the PCR products. Allele and genotype frequencies were calculated, and statistical comparisons and analyses were performed.

Objective:

This study aimed to assess the association between the rs1058808 single nucleotide polymorphism (SNP) in the HER2 gene and the therapeutic response to HER2-targeted treatment in a cohort of Syrian women with HER2-positive breast cancer.

Results:

The study population consisted of 53 patients, among whom 30 received combined trastuzumab and pertuzumab therapy, while 23 received trastuzumab monotherapy. No statistically significant differences in allele or genotype distributions were found between good and poor responders in either treatment group. However, a significant difference was identified when comparing allele (C=22%, G=78% for Good Responder/ C=45%, G=55% for Poor Responder) and genotype distributions among patients who underwent surgery following targeted immunotherapy (P=0.03). The G variant allele exhibited a higher frequency among good responders across all examined subgroups, suggesting that it may serve as a potential biomarker for predicting favorable therapeutic outcomes.

Conclusion:

Our findings suggest a potential role for the rs1058808 polymorphism in predicting improved response to neoadjuvant treatment with anti-HER2 monoclonal antibodies (trastuzumab and pertuzumab) among patients with early-stage HER2-positive breast cancer.

Keywords: Prospective cohort study; HER2-positive breast cancer; HER2 receptor; trastuzumab; pertuzumab; single nucleotide polymorphism; rs1058808.

Syrian Arab Republic
Damascus University

Faculty of Pharmacy

Department of Biochemistry and Microbiology

Investigating the Association between the *HER2* Gene Single Nucleotide Polymorphism rs1058808 and Response to Trastuzumab+Pertuzumab Therapy in HER2-Positive Syrian Breast Cancer Patients

Thesis Presented pursuing Master's Degree in Molecular Biology and Biotechnology

Prepared by: Amani Assaad

Supervised by: Prof. Majd Al-jamali

Co-supervisor: Dr. Nisreen Khazem

2025-2026